

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表2016-530210

(P2016-530210A)

(43) 公表日 平成28年9月29日 (2016. 9. 29)

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
C O 7 D 231/56 (2006. 01)	C O 7 D 231/56 C S P A	4 C O 6 3
C O 7 D 401/06 (2006. 01)	C O 7 D 401/06	4 C O 6 5
C O 7 D 403/06 (2006. 01)	C O 7 D 403/06	4 C O 7 1
C O 7 D 471/04 (2006. 01)	C O 7 D 471/04 1 O 4 Z	4 C O 8 6
C O 7 D 495/04 (2006. 01)	C O 7 D 495/04 1 O 3	
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 102 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2016-515449 (P2016-515449)	(71) 出願人	516079800
(86) (22) 出願日	平成26年9月16日 (2014. 9. 16)		ファーマケア, インク.
(85) 翻訳文提出日	平成28年5月13日 (2016. 5. 13)		アメリカ合衆国 9 2 1 3 0 カリフォル
(86) 国際出願番号	PCT/US2014/055899		ニア州 サンディエゴ エル・カミーノ・
(87) 国際公開番号	W02015/042052		リアル 1 2 7 8 0 スイート 2 0 0
(87) 国際公開日	平成27年3月26日 (2015. 3. 26)	(74) 代理人	100082072
(31) 優先権主張番号	61/878, 945		弁理士 清原 義博
(32) 優先日	平成25年9月17日 (2013. 9. 17)	(72) 発明者	ハッチンソン, ジョン, ハワード
(33) 優先権主張国	米国 (US)		アメリカ合衆国 9 2 1 0 3 カリフォル
			ニア州 サンディエゴ ウパス・ストリー
			ト 1 2 6 2
		(72) 発明者	パー, ティモシー, アンドリュー
			アメリカ合衆国 9 1 9 4 1 カリフォル
			ニア州 ラメーサ レモン・アベニュー
			8 5 0 4
			最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 ヘテロ環式ビニルオートタキシン阻害剤化合物

(57) 【要約】

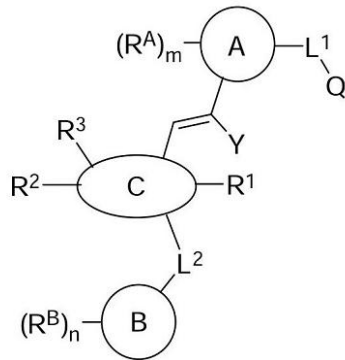
本明細書には、オートタキシン阻害剤である化合物、そのような化合物を製造する方法、そのような化合物を含む医薬組成物および薬剤、およびオートタキシン活性に関係する疾病、疾患、または障害の処置にそのような化合物を使用する方法が記載される。

【選択図】 なし

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (I) の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物であって、
【化 1】

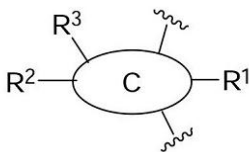


式 (I)

10

式中、

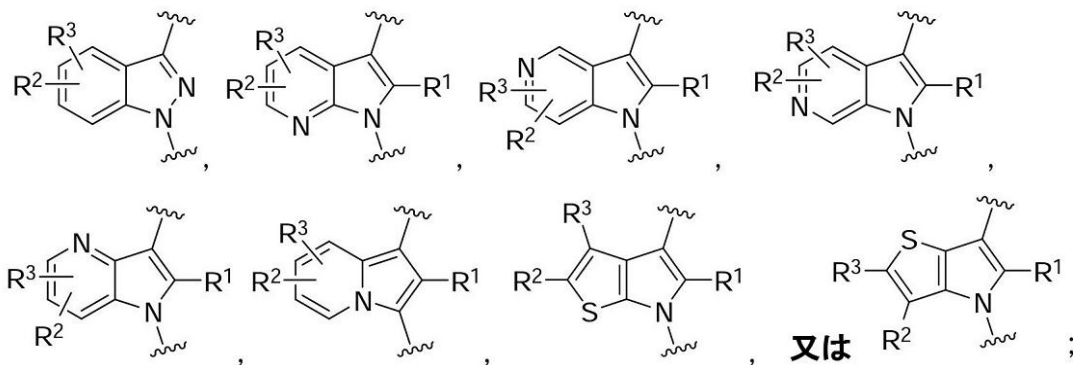
【化 2】



20

は、

【化 3】



30

であり、

R¹ は、H、D、ハロゲン、-CN、-C(=O)H、C₁-C₄アルキル、C₁-C₄フルオロアルキル、C₃-C₆シクロアルキル、またはC₁-C₄重水素化アルキルであり、

40

R² は、H、ハロゲン、-CN、-OH、NO₂、NH₂、N(R¹⁰)₂、OC(=O)N(R¹⁰)₂、C(=O)N(R¹⁰)₂、NHC(=O)R⁹、NHC(=O)OR⁹、置換または非置換のC₁-C₄アルキル、C₁-C₄フルオロアルキル、C₁-C₄重水素化アルキル、置換または非置換のC₁-C₄アルコキシ、C₁-C₄フルオロアルコキシ、-SC₁-C₄アルキル、-S(=O)-C₁-C₄アルキル、-S(=O)₂-C₁-C₄アルキル、C₁-C₄ヒドロキシアルキル、置換または非置換のフェニル、あるいは置換または非置換の単環式のヘテロアリールであり、

R³ はH、ハロゲン、-CN、-OH、C₁-C₄アルキル、C₁-C₄フルオロアルキル、C₁-C₄重水素化アルキル、C₁-C₄アルコキシ、C₁-C₄フルオロアルコキシ、-S-C₁-C₄アルキル、-S(=O)-C₁-C₄アルキル、-S(=O)₂

50

—C₁—C₄ アルキル、またはC₁—C₄ ヒドロシアルキルであり、

環Aは、単環式のアリール、二環式のアリール、単環式のヘテロアリール、または二環式のヘテロアリールであり、

R^Aはそれぞれ、H、ハロゲン、—CN、—NO₂、—OH、—OR⁹、—SR⁹、—S(=O)R⁹、—S(=O)₂R⁹、—S(=O)₂N(R¹⁰)₂、—NR¹⁰S(=O)₂R⁹、—C(=O)R⁹、—OC(=O)R⁹、—CO₂R¹⁰、—OCO₂R⁹、—N(R¹⁰)₂、—C(=O)N(R¹⁰)₂、—OC(=O)N(R¹⁰)₂、—NHC(=O)R⁹、—NHC(=O)OR⁹、C₁—C₆ アルキル、C₁—C₆ フルオロアルキル、C₁—C₆ 重水素化アルキル、C₁—C₆ ヘテロアルキル、置換または非置換のC₃—C₁₀ シクロアルキル、置換または非置換のC₂—C₁₀ ヘテロシクロアルキル、置換または非置換のフェニル、および置換または非置換の単環式のヘテロアリールであり、

10

mは0、1、または2であり、

L¹は存在しないか、C₁—C₆ アルキレン、C₁—C₆ フルオロアルキレン、C₃—C₆ シクロアルキレン、(C₁—C₆ アルキレン)_p—C₃—C₆ シクロアルキレン—(C₁—C₆ アルキレン)_q、または—(C₁—C₆ アルキレン)_p—X—(C₁—C₆ アルキレン)_qであり、

Xは、O、S、S(=O)、S(=O)₂、C(=O)NH、NHC(=O)、NH、OC(=O)NH、NHC(=O)O、またはNHC(=O)Oであり、

pは0または1であり、

20

qは0または1であり、

Qは、—CO₂H、—CO₂(C₁—C₆ アルキル)、—OH、—CN、—B(OH)₂、—C(=O)NH₂SO₂R⁹、—C(=O)N(R¹⁰)₂、—SO₂NHC(=O)R⁹、—CN、テトラゾリル、—OP(=O)(OH)₂、—P(=O)(OH)₂、またはカルボン酸生物学的等価体であり、

L²は、—C₁—C₆ アルキレン—、—C₃—C₆ シクロアルキレン—、—C(=O)—、—C(=O)—C₁—C₆ アルキレン—、—C(=O)NH—、—C(=O)NH—C₁—C₆ アルキレン—、—C(=O)O—、—C(=O)O—C₁—C₆ アルキレン—、—C₁—C₆ アルキレン—C(=O)—、—C₁—C₆ アルキレン—C(=O)NH—、—C₁—C₆ アルキレン—NHC(=O)—、—C₁—C₆ アルキレン—C(=O)O—、—C₁—C₆ アルキレン—OC(=O)—、—C₁—C₆ アルキレン—OC(=O)NH—、—C₁—C₆ アルキレン—NHC(=O)NH—であるか、あるいは存在せず、

30

Yは、H、置換または非置換のC₁—C₆ アルキル、CF₃、ハロゲン、あるいはCNであり、

環Bは、単環式のアリール、二環式のアリール、単環式のヘテロアリール、または二環式のヘテロアリールであり、

R^Bはそれぞれ、H、ハロゲン、—CN、—NO₂、—OH、—OR⁹、—SR⁹、—S(=O)R⁹、—S(=O)₂R⁹、—S(=O)₂N(R¹⁰)₂、—NR¹⁰S(=O)₂R⁹、—C(=O)R⁹、—OC(=O)R⁹、—CO₂R¹⁰、—OCO₂R⁹、—N(R¹⁰)₂、—C(=O)N(R¹⁰)₂、—OC(=O)N(R¹⁰)₂、—NHC(=O)R⁹、—NHC(=O)OR⁹、C₁—C₆ アルキル、C₁—C₆ フルオロアルキル、C₁—C₆ 重水素化アルキル、C₁—C₆ ヘテロアルキル、置換または非置換のC₃—C₁₀ シクロアルキル、置換または非置換のC₂—C₁₀ ヘテロシクロアルキル、置換または非置換のフェニル、置換または非置換の単環式のヘテロアリール、および置換または非置換の二環式のヘテロアリールであり、

40

nは、0、1、または2であり、

R⁹はそれぞれ、C₁—C₆ アルキル、C₁—C₆ フルオロアルキル、C₁—C₆ 重水素化アルキル、C₃—C₆ シクロアルキル、置換または非置換のフェニル、置換または非置換の単環式のヘテロアリール、および置換または非置換の二環式のヘテロアリールからなる基から独立して選択され、

50

R^{10} はそれぞれ、H、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ フルオロアルキル、 $C_1 - C_6$ 重水素化アルキル、 $C_3 - C_6$ シクロアルキル、置換または非置換のフェニル、および置換または非置換の単環式のヘテロアリールからなる基から独立して選択され、あるいは、

同じN原子に付けられる2つの R^{10} 基は、それらが付いているN原子と一緒に置換または非置換の複素環を形成する、化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物。

【請求項2】

L^2 は $-C_1 - C_6$ アルキレンー、または $C_3 - C_6$ シクロアルキレンであり、

Yは、H、 $-CH_3$ 、 CF_3 、F、Cl、Br、またはCNである、請求項1に記載の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物。

10

【請求項3】

L^2 は、 $-CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2CH_2-$ 、 $-C(CH_3)_2-$ 、 $-CH(CH_3)-$ 、またはシクロプロピル-1, 1-ジイルである、請求項1または2に記載の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物。

【請求項4】

R^1 は、H、F、Cl、 $-CN$ 、 $-C(=O)H$ 、 $-CH_3$ 、 $-CF_3$ 、または $-CD_3$ である、請求項1乃至3のいずれか1つに記載の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物。

【請求項5】

20

L^1 は存在しないか、 $-CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2CH_2-$ 、 $-CH(CH_3)-$ 、 $-CH(CH_2CH_3)-$ 、 $-C(CH_3)_2-$ 、 $-C(CH_2CH_3)_2-$ 、シクロプロピル-1, 1-ジイル、シクロブチル-1, 1-ジイル、シクロペンチル-1, 1-ジイル、またはシクロヘキシル-1, 1-ジイルであり、

Qは、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2(C_1 - C_6 \text{ アルキル})$ 、 $-C(=O)NH SO_2 R^9$ 、またはテトラゾリルである、請求項1乃至4のいずれか1つに記載の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物。

【請求項6】

環Aは、フェニル、ナフチル、1-4のN原子と0または1つのOまたはS原子とを含む単環式のヘテロアリール、0-4のN原子と1つのOまたはS原子とを含む単環式のヘテロアリール、1-4のN原子と0または1つのOまたはS原子とを含む二環式のヘテロアリール、あるいは0-4のN原子と1つのOまたはS原子とを含む二環式のヘテロアリールであり、

30

環Bは、フェニル、ナフチル、1-4のN原子と0または1つのOまたはS原子とを含む単環式のヘテロアリール、0-4のN原子と1つのOまたはS原子とを含む単環式のヘテロアリール、1-4のN原子と0または1つのOまたはS原子とを含む二環式のヘテロアリール、あるいは0-4のN原子と1つのOまたはS原子とを含む二環式のヘテロアリールである、請求項1乃至5のいずれか1つに記載の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物。

【請求項7】

40

環Aは、フェニル、ナフチル、インダニル、フラニル、ピロリル、オキサゾリル、チアゾリル、イミダゾリル、ピラゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、イソキサゾリル、イソチアゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、ピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、トリアジニル、キノリニル、イソキノリニル、キナゾリニル、キノキサリニル、ナフチリジニル、インドリル、インダゾリル、ベンゾキサゾリル、ベンズイソキサゾリル、ベンゾフラニル、ベンゾチエニル、ベンゾチアゾリル、ベンズイミダゾリル、プリニル、シンノリニル、フタラジニル、プテリジニル、ピリドピリミジニル、ピラゾロピリミジニル、またはアザインドリルである、請求項1乃至6のいずれか1つに記載の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物。

【請求項8】

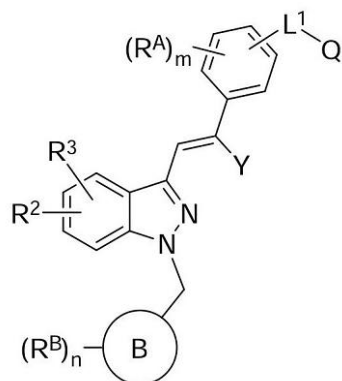
50

環 A はフェニル、ナフチル、またはインダニルである、請求項 1 乃至 7 のいずれか 1 つに記載の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物。

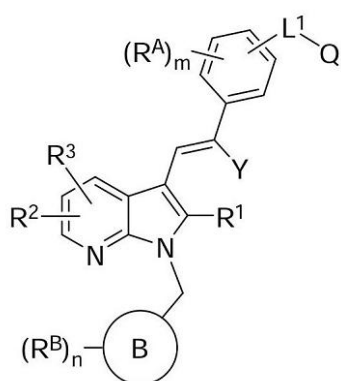
【請求項 9】

式 (I) の化合物は、式 (I I)、式 (I I I)、式 (I V)、式 (V)、または式 (V I) の以下の構造を有するか、

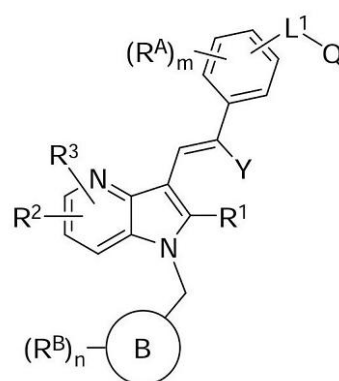
【化 4】



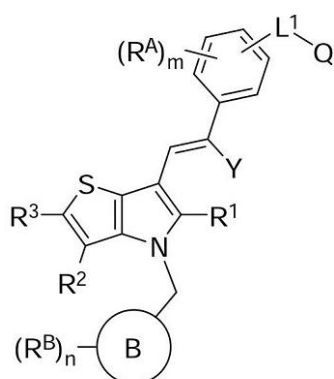
式 (II)



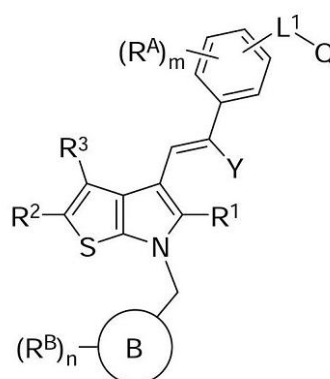
式 (III)



式 (IV)



式 (V)



式 (VI)

あるいは、その薬学的に許容可能な塩または溶媒和物である、請求項 1 乃至 8 のいずれか 1 つに記載の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物。

【請求項 10】

環 A は、フラニル、ピロリル、オキサゾリル、チアゾリル、イミダゾリル、ピラゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、イソキサゾリル、イソチアゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、ピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、またはトリアジニルである、請求項 1 乃至 7 のいずれか 1 つに記載の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物。

【請求項 11】

環 A は、フラニル、ピロリル、オキサゾリル、チアゾリル、イミダゾリル、ピラゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、イソキサゾリル、イソチアゾリル、オキサジアゾリル、またはチアジアゾリルである、請求項 1 乃至 7 のいずれか 1 つに記載の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物。

【請求項 12】

環 A はピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、またはトリアジニルである、請求項 1 乃至 7 のいずれか 1 つに記載の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物。

【請求項 13】

10

20

30

40

50

環 A は、キノリニル、イソキノリニル、キナゾリニル、キノキサリニル、ナフチリジニル、インドリル、インダゾリル、ベンゾキサゾリル、ベンズイソオキサゾリル、ベンゾフラニル、ベンゾチエニル、ベンゾチアゾリル、ベンズイミダゾリル、プリニル、シンノリニル、フタラジニル、プテリジニル、ピリドピリミジニル、ピラゾロピリミジニル、またはアザインドリルである、請求項 1 乃至 7 のいずれか 1 つに記載の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物。

【請求項 14】

R^A はそれぞれ、H、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-OR^9$ 、 C_1-C_6 アルキル、および C_1-C_6 フルオロアルキルからなる群から独立して選択される、請求項 1 乃至 13 のいずれか 1 つに記載の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物。

10

【請求項 15】

環 B は、フェニル、ナフチル、フラニル、ピロリル、オキサゾリル、チアゾリル、イミダゾリル、ピラゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、イソキサゾリル、イソチアゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、ピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、トリアジニル、キノリニル、イソキノリニル、キナゾリニル、キノキサリニル、ナフチリジニル、インドリル、インダゾリル、ベンゾキサゾリル、ベンズイソオキサゾリル、ベンゾフラニル、ベンゾチエニル、ベンゾチアゾリル、ベンズイミダゾリル、プリニル、シンノリニル、フタラジニル、プテリジニル、ピリドピリミジニル、ピラゾロピリミジニル、またはアザインドリルである、請求項 1 乃至 14 のいずれか 1 つに記載の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物。

20

【請求項 16】

環 B はフェニルまたはナフチルである、請求項 1 乃至 15 のいずれか 1 つに記載の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物。

【請求項 17】

環 B は、フラニル、ピロリル、オキサゾリル、チアゾリル、イミダゾリル、ピラゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、イソキサゾリル、イソチアゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、ピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、またはトリアジニルである、請求項 1 乃至 15 のいずれか 1 つに記載の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物。

【請求項 18】

環 B は、フラニル、ピロリル、オキサゾリル、チアゾリル、イミダゾリル、ピラゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、イソキサゾリル、イソチアゾリル、オキサジアゾリル、またはチアジアゾリルである、請求項 1 乃至 15 のいずれか 1 つに記載の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物。

30

【請求項 19】

環 B はピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、またはトリアジニルである、請求項 1 乃至 15 のいずれか 1 つに記載の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物。

【請求項 20】

環 B は、キノリニル、イソキノリニル、キナゾリニル、キノキサリニル、ナフチリジニル、インドリル、インダゾリル、ベンゾキサゾリル、ベンズイソオキサゾリル、ベンゾフラニル、ベンゾチエニル、ベンゾチアゾリル、ベンズイミダゾリル、プリニル、シンノリニル、フタラジニル、プテリジニル、ピリドピリミジニル、ピラゾロピリミジニル、またはアザインドリルである、請求項 1 乃至 15 のいずれか 1 つに記載の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物。

40

【請求項 21】

R^2 は、H、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 C_1-C_4 アルキル、 C_1-C_4 フルオロアルキル、 C_1-C_4 重水素化アルキル、 C_1-C_4 アルコキシ、 C_1-C_4 フルオロアルコキシ、または C_1-C_4 ヒドロキシアルキルである、請求項 1 乃至 20 のいずれか 1 つに記載の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物。

50

【請求項 2 2】

R² は、H、F、Cl、Br、I、-CN、-OH、-CH₃、-CF₃、-CD₃、-OCH₃、-OCH₂CH₃、-OCF₃、-OCH₂CF₃、または-CH₂OHである、請求項 1 乃至 2 1 のいずれか 1 つに記載の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物。

【請求項 2 3】

R² はHまたはClである、請求項 1 乃至 2 2 のいずれか 1 つに記載の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物。

【請求項 2 4】

R³ は、H、ハロゲン、-CN、-OH、C₁-C₄ アルキル、C₁-C₄ フルオロアルキル、C₁-C₄ 重水素化アルキル、C₁-C₄ アルコキシ、C₁-C₄ フルオロアルコキシ、またはC₁-C₄ ヒドロキシアルキルである、請求項 1 乃至 2 3 のいずれか 1 つに記載の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物。

10

【請求項 2 5】

R³ は、H、F、Cl、Br、I、-CN、-OH、-CH₃、-CF₃、-CD₃、-OCH₃、-OCH₂CH₃、-OCF₃、-OCH₂CF₃、または-CH₂OHである、請求項 1 乃至 2 4 のいずれか 1 つに記載の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物。

【請求項 2 6】

R³ はH、F、またはClである、請求項 1 乃至 2 5 のいずれか 1 つに記載の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物。

20

【請求項 2 7】

L¹ は存在しないか、-CH₂-, -CH₂CH₂-, または-CH₂CH₂CH₂-であり、

Qは-CO₂H、または-CO₂ (C₁-C₆ アルキル) である、請求項 1 乃至 2 6 のいずれか 1 つに記載の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物。

【請求項 2 8】

請求項 1 乃至 2 7 のいずれか 1 つに記載の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物、および、少なくとも 1 つの薬学的に許容可能な賦形剤を含む医薬組成物。

30

【請求項 2 9】

医薬組成物は、静脈内投与、皮下投与、経口投与、吸入、経鼻投与、皮膚投与、または経眼投与による哺乳動物への投与のために処方される、請求項 2 8 に記載の医薬組成物。

【請求項 3 0】

医薬組成物は、錠剤、丸剤、カプセル、液体、懸濁剤、ゲル、分散剤、溶液、エマルジョン、軟膏、またはローション剤の形態である、請求項 2 8 に記載の医薬組成物。

【請求項 3 1】

哺乳動物の癌、繊維症、そう痒症、炎症性疾患または疾病、気道疾患または疾病、自己免疫性疾患または疾病、肥満、眼内圧、神経障害性疼痛、あるいはこれらの組み合わせの処置または予防における、請求項 1 - 2 7 のいずれか 1 つに記載の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物の使用。

40

【請求項 3 2】

哺乳動物の癌の処置または予防における請求項 1 - 2 7 のいずれか 1 つに記載の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物の使用。

【請求項 3 3】

癌は固形腫瘍である、請求項 3 2 に記載の使用。

【請求項 3 4】

癌は、膀胱癌、結腸癌、脳腫瘍、乳癌、子宮内膜癌、心臓癌、腎癌、肺癌、肝臓癌、子宮癌、血液とリンパ腺の癌、卵巣癌、膵癌、前立腺癌、甲状腺癌、または皮膚癌である、請求項 3 2 に記載の使用。

50

【請求項 3 5】

癌は肉腫、癌腫、またはリンパ腫である、請求項 3 2 に記載の使用。

【請求項 3 6】

哺乳動物の繊維症の処置または予防における請求項 1 - 2 7 のいずれか 1 つに記載の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物の使用。

【請求項 3 7】

繊維症は肺線維症、肝臓繊維症、腎線維症、または皮膚の繊維症を含む、請求項 3 6 に記載の使用。

【請求項 3 8】

哺乳動物の血管新生の減少または阻害における請求項 1 - 2 7 のいずれか 1 つに記載の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物の使用。

10

【請求項 3 9】

哺乳動物における血管新生の減少または阻害は、アテローム性動脈硬化、高血圧、腫瘍の増殖、炎症、関節リウマチ、湿潤形態の黄斑変性、脈絡膜血管新生、網膜血管新生、または糖尿病性網膜症を処置する、請求項 3 8 に記載の使用。

【請求項 4 0】

哺乳動物の炎症性疾患または疾病の処置または予防における請求項 1 - 2 7 のいずれか 1 つに記載の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物の使用。

【請求項 4 1】

炎症性疾患または疾病は、乾癬、関節リウマチ、血管炎、炎症性腸感染、皮膚炎、変形性関節症、喘息、炎症性の筋肉疾患、アレルギー性鼻炎、腔炎、間質性膀胱炎、強皮症、湿疹、紅斑性狼瘡、皮膚筋炎、シェーグレン症候群、甲状腺炎、重症筋無力症、自己免疫性溶血性貧血、多発性硬化症、嚢胞性線維症、慢性の再発性肝炎、原発性胆汁性肝硬変、原発性硬化性胆管炎、アレルギー性結膜炎、またはアトピー性皮膚炎である、請求項 4 0 に記載の使用。

20

【請求項 4 2】

哺乳動物のそう痒症の処置または予防における請求項 1 - 2 7 のいずれか 1 つに記載の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物の使用。

【請求項 4 3】

そう痒症は、疱疹状皮膚炎、皮膚筋炎、類天疱瘡、シェーグレン症候群、ダリエー病、ヘイリー-ヘイリー病、魚鱗癬、シェーグレン・ラルソン症候群、皮膚糸状菌症、毛包炎、膿疱疹および他の細菌感染、昆虫刺傷、シラミ症、疥癬、ウイルス感染、皮脂欠乏症、アトピー性湿疹、接触皮膚炎、薬物反応、扁平苔癬、ビダール苔癬、肥満細胞症（色素性じんま疹）、汗疹、乾癬、瘢痕、蕁麻疹、皮膚 T 細胞リンパ腫または菌状息肉腫、皮膚の B 細胞リンパ腫、皮膚白血病、妊娠性類天疱瘡、多形妊娠疹または妊娠性痒疹に関連する、請求項 4 2 に記載の使用。

30

【請求項 4 4】

哺乳動物の胆汁うっ滞性のそう痒症の処置または予防における請求項 1 - 2 7 のいずれか 1 つに記載の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物の使用。

【発明の詳細な説明】

40

【技術分野】

【0001】

<関連出願>

本出願は、2013 年 9 月 17 日に出願された「HETEROCYCLIC VINYL AUTOTAXIN INHIBITOR COMPOUNDS」と題する米国仮出願 61/878,945 号の利益を主張するものであり、該文献は延滞として参照することにより本明細書に組み込まれる。

【0002】

本明細書には、オートタキシン阻害剤である化合物、こうした化合物を作る方法、こうした化合物を含む医薬組成物と薬物、およびオートタキシン活性に関連する疾病、疾患、

50

または障害の処置でこうした化合物を使用する方法が記載されている。

【背景技術】

【0003】

リゾホスファチジン酸（LPA）は、例えば、分裂促進因子、化学誘引物質、および多くの細胞タイプの生存因子として機能する脂質メディエーターである。LPAシグナル伝達は、例えば、癌、血管新生、慢性炎症、自己免疫疾患、線維性疾患、神経変性疾患、脳卒中または心臓虚血後再灌流障害、生殖と腫瘍の進行に関わる。

【発明の概要】

【0004】

本明細書に記載される化合物はオートタキシン（ATX）阻害剤である。いくつかの実施形態では、本明細書に記載されるオートタキシン阻害剤は、ATXおよび／またはLPAがその病因または病状に関係するか、関与するか、またはさもないならばその少なくとも1つの症状に関連する疾患または疾病の処置または予防のための薬剤として有用である。ATXおよび／またはLPAの生理活性の阻害は様々な疾患または疾病に役立つ。ATX-LPAシグナル伝達経路は、線維性疾患、癌、そう痒症、血管新生、炎症、自己免疫疾患、生殖および腫瘍の進行に関わる。

【0005】

式（I）の化合物は、オートタキシン活性がその総体症状または悪化の原因である疾患または疾病の処置で使用する。こうした疾患、障害、または疾病は遺伝的、医原性、免疫学的、感染性、代謝性、腫瘍学的、毒性、手術、および／または外傷性の原因の1つ以上から発生することがある。1つの態様では、本明細書に記載される方法、化合物、医薬組成物、および薬物は、オートタキシン阻害剤を含む。

【0006】

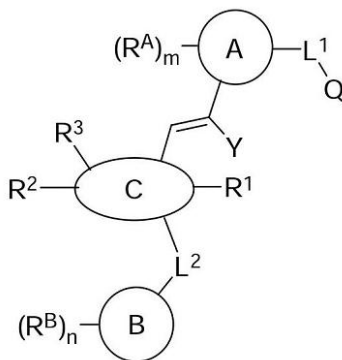
1つの態様において、式（I）の化合物は、限定されないが、線維症、細胞増殖性疾患、炎症性疾患、自己免疫疾患、生殖疾患、異常な血管新生関連疾患、強皮症、脳または心臓の再灌流障害、神経変性疾患、神経障害性疼痛、末梢性ニューロパシー、目の疾患、糖尿病性網膜症、増殖性硝子体網膜症、瘢痕性類天疱瘡、および緑内障などの疾患または疾病の処置に役立つ。

【0007】

1つの態様では、式（I）の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩、または薬学的に許容可能な溶媒和物、またはプロドラッグが本明細書に記載されており：

【0008】

【化1】



式(I)

式中、

【0009】

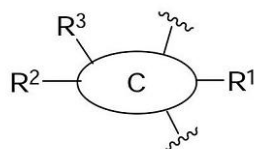
10

20

30

40

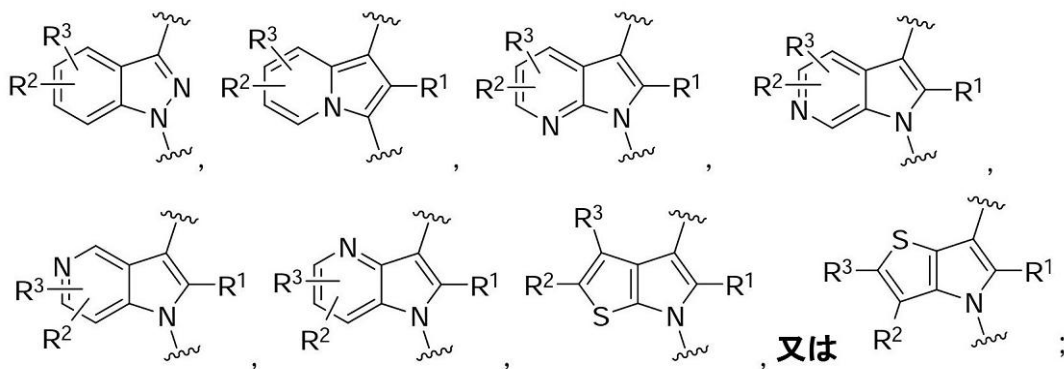
【化 2】



は、

【 0 0 1 0 】

【化 3】



10

20

であり、

R^1 は、H、D、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-C(=O)H$ 、 C_1-C_4 アルキル、 C_1-C_4 フルオロアルキル、 C_3-C_6 シクロアルキル、または C_1-C_4 重水素化アルキルであり、

R^2 は、H、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 NO_2 、 NH_2 、 $N(R^{10})_2$ 、 $OC(=O)N(R^{10})_2$ 、 $C(=O)N(R^{10})_2$ 、 $NHC(=O)R^9$ 、 $NHC(=O)OR^9$ 、置換または非置換の C_1-C_4 アルキル、 C_1-C_4 フルオロアルキル、 C_1-C_4 重水素化アルキル、置換または非置換の C_1-C_4 アルコキシ、 C_1-C_4 フルオロアルコキシ、 $-SC_1-C_4$ アルキル、 $-S(=O)-C_1-C_4$ アルキル、 $-S(=O)_2-C_1-C_4$ アルキル、 C_1-C_4 ヒドロキシアルキル、置換または非置換のフェニル、あるいは置換または非置換の単環式のヘテロアリールであり、

30

R^3 は H、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 C_1-C_4 アルキル、 C_1-C_4 フルオロアルキル、 C_1-C_4 重水素化アルキル、 C_1-C_4 アルコキシ、 C_1-C_4 フルオロアルコキシ、 $-SC_1-C_4$ アルキル、 $-S(=O)-C_1-C_4$ アルキル、 $-S(=O)_2-C_1-C_4$ アルキル、または C_1-C_4 ヒドロキシアルキルであり、

環 A は、単環式のアリール、二環式のアリール、単環式のヘテロアリール、または二環式のヘテロアリールであり、

R^A はそれぞれ、H、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OH$ 、 $-OR^9$ 、 $-SR^9$ 、 $-S(=O)R^9$ 、 $-S(=O)_2R^9$ 、 $-S(=O)_2N(R^{10})_2$ 、 $-NR^{10}S(=O)_2R^9$ 、 $-C(=O)R^9$ 、 $-OC(=O)R^9$ 、 $-CO_2R^{10}$ 、 $-OCO_2R^9$ 、 $-N(R^{10})_2$ 、 $-C(=O)N(R^{10})_2$ 、 $-OC(=O)N(R^{10})_2$ 、 $-NHC(=O)R^9$ 、 $-NHC(=O)OR^9$ 、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 フルオロアルキル、 C_1-C_6 重水素化アルキル、 C_1-C_6 ヘテロアルキル、置換または非置換の C_3-C_{10} シクロアルキル、置換または非置換の C_2-C_{10} ヘテロシクロアルキル、置換または非置換のフェニル、および置換または非置換の単環式のヘテロアリールであり、

40

m は 0、1、または 2 であり、

L^1 は存在しないか、 C_1-C_6 アルキレン、 C_1-C_6 フルオロアルキレン、 C_3-C_6

50

C₆ シクロアルキレン、(C₁ - C₆ アルキレン) p - C₃ - C₆ シクロアルキレン - (C₁ - C₆ アルキレン) q、または - (C₁ - C₆ アルキレン) p - X - (C₁ - C₆ アルキレン) q であり、

Xは、O、S、S(=O)、S(=O)₂、C(=O)NH、NHC(=O)、NH、OC(=O)NH、NHC(=O)O、またはNHC(=O)Oであり、

pは0または1であり、

qは0または1であり、

Qは、-CO₂H、-CO₂(C₁ - C₆ アルキル)、-OH、-CN、-B(OH)₂、-C(=O)NH-SO₂R⁹、-C(=O)N(R¹⁰)₂、-SO₂NHC(=O)R⁹、-CN、テトラゾリル、-OP(=O)(OH)₂、-P(=O)(OH)₂、またはカルボン酸生物学的等価体であり、

L²は、-C₁ - C₆ アルキレン-、-C₃ - C₆ シクロアルキレン-、-C(=O)-、-C(=O)-C₁ - C₆ アルキレン-、-C(=O)NH、-C(=O)NH-C₁ - C₆ アルキレン-、-C(=O)O-、-C(=O)O-C₁ - C₆ アルキレン-、-C₁ - C₆ アルキレン-C(=O)-、-C₁ - C₆ アルキレン-C(=O)NH-、-C₁ - C₆ アルキレン-NHC(=O)-、-C₁ - C₆ アルキレン-C(=O)O-、-C₁ - C₆ アルキレン-OC(=O)-、-C₁ - C₆ アルキレン-OC(=O)NH-、-C₁ - C₆ アルキレン-NHC(=O)NH-であるか、あるいは存在せず、

Yは、H、置換または非置換のC₁ - C₆ アルキル、CF₃、ハロゲン、あるいはCNであり、

環Bは、単環式のアリール、二環式のアリール、単環式のヘテロアリール、または二環式のヘテロアリールであり、

R^Bはそれぞれ、H、ハロゲン、-CN、-NO₂、-OH、-OR⁹、-SR⁹、-S(=O)R⁹、-S(=O)₂R⁹、-S(=O)₂N(R¹⁰)₂、-NR¹⁰S(=O)₂R⁹、-C(=O)R⁹、-OC(=O)R⁹、-CO₂R¹⁰、-OCO₂R⁹、-N(R¹⁰)₂、-C(=O)N(R¹⁰)₂、-OC(=O)N(R¹⁰)₂、-NHC(=O)R⁹、-NHC(=O)OR⁹、C₁ - C₆ アルキル、C₁ - C₆ フルオロアルキル、C₁ - C₆ 重水素化アルキル、C₁ - C₆ ヘテロアルキル、置換または非置換のC₃ - C₁₀ シクロアルキル、置換または非置換のC₂ - C₁₀ ヘテロシクロアルキル、置換または非置換のフェニル、置換または非置換の単環式のヘテロアリール、および置換または非置換の二環式のヘテロアリールからなる群から選択され、

nは、0、1、または2であり、

R⁹はそれぞれ、C₁ - C₆ アルキル、C₁ - C₆ フルオロアルキル、C₁ - C₆ 重水素化アルキル、C₃ - C₆ シクロアルキル、置換または非置換のフェニル、置換または非置換の単環式のヘテロアリール、および置換または非置換の二環式のヘテロアリールからなる群から独立して選択され、

R¹⁰はそれぞれ、H、C₁ - C₆ アルキル、C₁ - C₆ フルオロアルキル、C₁ - C₆ 重水素化アルキル、C₃ - C₆ シクロアルキル、置換または非置換のフェニル、および置換または非置換の単環式のヘテロアリールからなる群から独立して選択され、あるいは

同じN原子に付けられる2つのR¹⁰基は、それらが付いているN原子と一緒に置換または非置換の複素環を形成する。

【0011】

あらゆる実施形態について、置換基は列挙される代替物のサブセットの中から選択される。例えば、いくつかの実施形態では、Qは、-CO₂H、-CO₂(C₁ - C₆ アルキル)、-C(=O)NH-SO₂R⁹、テトラゾリル、またはカルボン酸生物学的等価体である。他の実施形態では、Qは、-CO₂H、-CO₂(C₁ - C₆ アルキル)、-C(=O)NH-SO₂R⁹、またはテトラゾリルである。他のいくつかの実施形態では、Qは-CO₂H、または-CO₂(C₁ - C₆ アルキル)である。さらにいくつかの他の実施形態では、Qは-CO₂Hである。

【0012】

いくつかの実施形態では、 R^1 は、H、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-C(=O)H$ 、 C_1-C_4 アルキル、 C_1-C_4 フルオロアルキル、または C_1-C_4 重水素化アルキルである。他の実施形態では、 R^1 は、H、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-C(=O)H$ 、 C_1-C_4 アルキル、または C_1-C_4 フルオロアルキルである。さらに他の実施形態では、 R^1 は、H、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-C(=O)H$ 、または C_1-C_4 アルキルである。さらに他の実施形態では、 R^1 はH、または C_1-C_4 アルキルである。いくつかの実施形態では、 R^1 は、H、F、Cl、 $-CN$ 、 $-C(=O)H$ 、 $-CH_3$ 、 $-CF_3$ 、または $-CD_3$ である。いくつかの実施形態では、 R^1 はHまたは $-CH_3$ である。いくつかの実施形態では、 R^1 はHである。いくつかの実施形態では、 R^1 は $-CH_3$ である。

10

【0013】

いくつかの実施形態では、 L^2 は $-C_1-C_6$ アルキレンー、または C_3-C_6 シクロアルキレンである。いくつかの実施形態では、 L^2 は $-C_1-C_6$ アルキレンーである。いくつかの実施形態では、 L^2 は、 $-CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2CH_2-$ 、 $-C(CH_3)_2-$ 、 $-CH(CH_3)-$ 、またはシクロプロピル-1，1-ジイルである。いくつかの実施形態では、 L^2 は、 $-CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2CH_2-$ 、 $-C(CH_3)_2-$ 、または $-CH(CH_3)-$ である。いくつかの実施形態では、 L^2 は、 $-CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2-$ 、または $-CH_2CH_2CH_2-$ である。いくつかの実施形態では、 L^2 は $-CH_2-$ である。

20

【0014】

いくつかの実施形態では、Yは、H、 $-CH_3$ 、 CF_3 、F、Cl、Br、またはCNである。いくつかの実施形態では、YはHまたはCNである。いくつかの実施形態では、YはCNである。

【0015】

いくつかの実施形態では、 L^2 は $-C_1-C_6$ アルキレンーまたは C_3-C_6 シクロアルキレンであり、および、Yは、H、 $-CH_3$ 、 CF_3 、F、Cl、Br、またはCNである。

【0016】

いくつかの実施形態では、 L^2 は $-CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2CH_2-$ 、シクロプロピル-1，1-ジイル、 $-C(CH_3)_2-$ 、または $-CH(CH_3)-$ である。

30

【0017】

いくつかの実施形態では、 R^1 は、H、F、Cl、 $-CN$ 、 $-C(=O)H$ 、 $-CH_3$ 、 $-CF_3$ 、または $-CD_3$ である。

【0018】

いくつかの実施形態では、 L^1 は存在しないか、 C_1-C_6 アルキレン、 C_3-C_6 シクロアルキレン、または $(C_1-C_6$ アルキレン) $p-C_3-C_6$ シクロアルキレンー(C_1-C_6 アルキレン) q である。いくつかの実施形態では、 L^1 は存在しないか、 C_1-C_6 アルキレン、または C_3-C_6 シクロアルキレンである。いくつかの実施形態では、 L^1 は存在しないか、 $-CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2CH_2-$ 、 $-CH(CH_3)-$ 、 $-CH(CH_2CH_3)-$ 、 $-C(CH_3)_2-$ 、 $-C(CH_2CH_3)_2-$ 、または、シクロプロピル-1，1-ジイル、シクロブチル-1，1-ジイル、シクロペンチル-1，1-ジイル、またはシクロヘキシル-1，1-ジイルである。いくつかの実施形態では、 L^1 は存在しないか、 $-CH_2-$ 、 $-CH(CH_3)-$ 、 $-C(CH_3)_2-$ 、またはシクロプロピル-1，1-ジイルである。いくつかの実施形態では、 L^1 は存在しない。

40

【0019】

いくつかの実施形態では、 L^1 は存在しないか、 $-CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2CH_2-$ 、 $-CH(CH_3)-$ 、 $-CH(CH_2CH_3)-$ 、 $-C(CH_3)_2-$ 、 $-C(CH_2CH_3)_2-$ 、シクロプロピル-1，1-ジイル、シクロブチル-1

50

， 1－ジイル、シクロペンチル－1， 1－ジイル、またはシクロヘキシル－1， 1－ジイルであり、および、Qは、 $-\text{CO}_2\text{H}$ 、 $-\text{CO}_2$ (C_1-C_6 アルキル)、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}\text{SO}_2\text{R}^9$ 、またはテトラゾリルである。

【0020】

いくつかの実施形態では、環Aは、フェニル、ナフチル、1－4のN原子と0または1つのOまたはS原子とを含む単環式のヘテロアリール、0－4のN原子と1つのOまたはS原子とを含む単環式のヘテロアリール、1－4のN原子と0または1つのOまたはS原子とを含む二環式のヘテロアリール、あるいは0－4のN原子と1つのOまたはS原子とを含む二環式のヘテロアリールである。

【0021】

いくつかの実施形態では、環Bは、フェニル、ナフチル、1－4のN原子と0または1つのOまたはS原子とを含む単環式のヘテロアリール、0－4のN原子と1つのOまたはS原子とを含む単環式のヘテロアリール、1－4のN原子と0または1つのOまたはS原子とを含む二環式のヘテロアリール、あるいは0－4のN原子と1つのOまたはS原子とを含む二環式のヘテロアリールである。

【0022】

いくつかの実施形態では、環Aは、フェニル、ナフチル、インダニル、フラニル、ピロリル、オキサゾリル、チアゾリル、イミダゾリル、ピラゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、イソキサゾリル、イソチアゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、ピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、トリアジニル、キノリニル、イソキノリニル、キナゾリニル、キノキサリニル、ナフチリジニル、インドリル、インダゾリル、ベンゾキサゾリル、ベンズイソキサゾリル、ベンゾフラニル、ベンゾチエニル、ベンゾチアゾリル、ベンズイミダゾリル、プリニル、シンノリニル、フタラジニル、プテリジニル、ピリドピリミジニル、ピラゾロピリミジニル、またはアザインドリルである。

【0023】

いくつかの実施形態では、環Aはフェニル、ナフチル、またはインダニルである。いくつかの実施形態では、環Aはフェニルまたはナフチルである。いくつかの実施形態では、環Aはフェニルである。いくつかの実施形態では、環Aはインダニルである。いくつかの実施形態では、環Aはフェニルまたはインダニルである。

【0024】

いくつかの実施形態では、式(I)の化合物は、式(II)、式(III)、式(IV)、式(V)、または式(VI)の以下の構造を有するか、

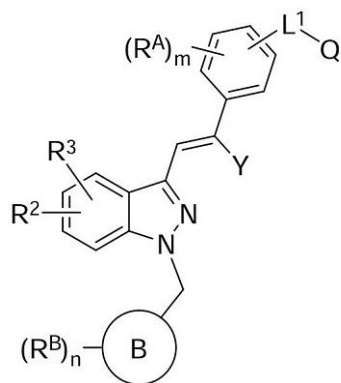
【0025】

10

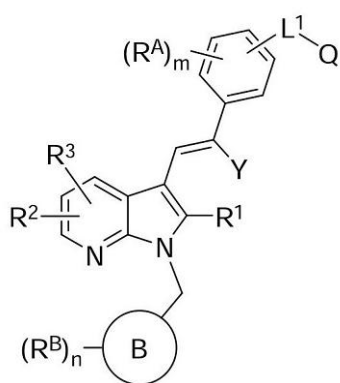
20

30

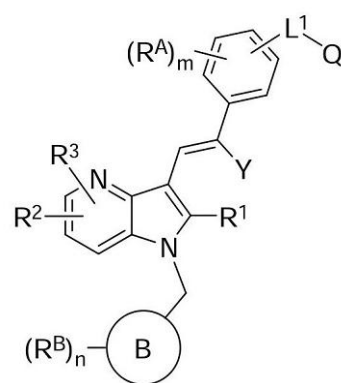
【化 4】



式 (II)

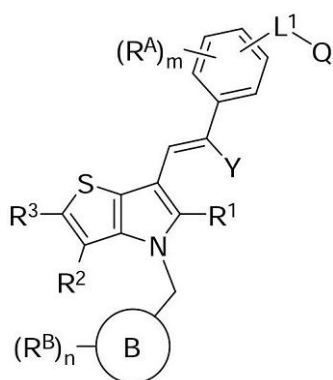


式 (III)

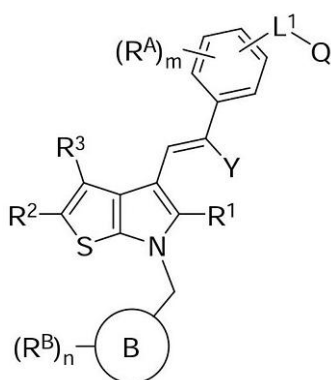


式 (IV)

10



式 (V)



式 (VI)

20

あるいは、その薬学的に許容可能な塩または溶媒和物である。

【0026】

いくつかの実施形態では、環 A は、フラニル、ピロリル、オキサゾリル、チアゾリル、イミダゾリル、ピラゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、イソキサゾリル、イソチアゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、ピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、またはトリアジニルである。

30

【0027】

いくつかの実施形態では、環 A は、フラニル、ピロリル、オキサゾリル、チアゾリル、イミダゾリル、ピラゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、イソキサゾリル、イソチアゾリル、オキサジアゾリル、またはチアジアゾリルである。

【0028】

いくつかの実施形態では、環 A はピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、またはトリアジニルである。

40

【0029】

いくつかの実施形態では、環 A は、キノリニル、イソキノリニル、キナゾリニル、キノキサリニル、ナフチリジニル、インドリル、インドアゾリル、ベンゾキサゾリル、ベンズイソキサゾリル、ベンゾフラニル、ベンゾチエニル、ベンゾチアゾリル、ベンズイミダゾリル、プリニル、シンノリニル、フタラジニル、プテリジニル、ピリドピリミジニル、ピラゾロピリミジニル、またはアザインドリルである。

【0030】

いくつかの実施形態では、R^A はそれぞれ、H、ハロゲン、-CN、-OH、-OR⁹、C₁-C₆アルキル、および C₁-C₆フルオロアルキルからなる群から独立して選択される。

50

【0031】

いくつかの実施形態では、環Bは、フェニル、ナフチル、フラニル、ピロリル、オキサゾリル、チアゾリル、イミダゾリル、ピラゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、イソキサゾリル、イソチアゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、ピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、トリアジニル、キノリニル、イソキノリニル、キナゾリニル、キノキサリニル、ナフチリジニル、インドリル、インダゾリル、ベンゾキサゾリル、ベンズイソオキサゾリル、ベンゾフラニル、ベンゾチエニル、ベンゾチアゾリル、ベンズイミダゾリル、プリニル、シンノリニル、フタラジニル、プテリジニル、ピリドピリミジニル、ピラゾロピリミジニル、またはアザインドリルである。

【0032】

10

いくつかの実施形態では、環Bはフェニルまたはナフチルである。

【0033】

いくつかの実施形態では、環Bは、フラニル、ピロリル、オキサゾリル、チアゾリル、イミダゾリル、ピラゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、イソキサゾリル、イソチアゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、ピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、またはトリアジニルである。

【0034】

いくつかの実施形態では、環Bは、フラニル、ピロリル、オキサゾリル、チアゾリル、イミダゾリル、ピラゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、イソキサゾリル、イソチアゾリル、オキサジアゾリル、またはチアジアゾリルである。

20

【0035】

いくつかの実施形態では、環Bはピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、またはトリアジニルである。

【0036】

いくつかの実施形態では、環Bは、キノリニル、イソキノリニル、キナゾリニル、キノキサリニル、ナフチリジニル、インドリル、インダゾリル、ベンゾキサゾリル、ベンズイソオキサゾリル、ベンゾフラニル、ベンゾチエニル、ベンゾチアゾリル、ベンズイミダゾリル、プリニル、シンノリニル、フタラジニル、プテリジニル、ピリドピリミジニル、ピラゾロピリミジニル、またはアザインドリルである。

【0037】

30

いくつかの実施形態では、 R^2 は、H、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 C_1-C_4 アルキル、 C_1-C_4 フルオロアルキル、 C_1-C_4 重水素化アルキル、 C_1-C_4 アルコキシ、 C_1-C_4 フルオロアルコキシ、または C_1-C_4 ヒドロキシアルキルである。

【0038】

いくつかの実施形態では、 R^2 は、H、F、Cl、Br、I、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-CH_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-CD_3$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCH_2CF_3$ 、または $-CH_2OH$ である。

【0039】

いくつかの実施形態では、 R^2 はHまたはClである。

【0040】

40

いくつかの実施形態では、 R^3 は、H、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 C_1-C_4 アルキル、 C_1-C_4 フルオロアルキル、 C_1-C_4 重水素化アルキル、 C_1-C_4 アルコキシ、 C_1-C_4 フルオロアルコキシ、または C_1-C_4 ヒドロキシアルキルである。

【0041】

いくつかの実施形態では、 R^3 は、H、F、Cl、Br、I、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-CH_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-CD_3$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCH_2CF_3$ 、または $-CH_2OH$ である。

【0042】

いくつかの実施形態では、 R^3 はH、F、またはClである。

【0043】

50

いくつかの実施形態では、 L^1 は存在しないか、 $-CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2-$ 、または $-CH_2CH_2CH_2-$ であり、および、 Q は $-CO_2H$ 、または $-CO_2(C_1-C_6\text{アルキル})$ である。いくつかの実施形態では、 L^1 は存在しないか、または $-CH_2-$ であり、および、 Q は $-CO_2H$ である。

【0044】

様々な変数について上に記載された基の任意の組み合わせも本明細書で企図される。明細書全体にわたって、基とその置換基は安定した部分と化合物を提供するために当業者によって選択される。

【0045】

1つの態様において、式(I)の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物、および、少なくとも1つの薬学的に許容可能な賦形剤を含む医薬組成物が本明細書に記載されている。いくつかの実施形態では、医薬組成物は、静脈内投与、皮下投与、経口投与、吸入、経鼻投与、皮膚投与、または経眼投与による哺乳動物への投与のために処方される。いくつかの実施形態では、医薬組成物は、錠剤、丸剤、カプセル、液体、懸濁剤、ゲル、分散剤、溶液、エマルジョン、軟膏、またはローション剤の形態である。いくつかの実施形態では、医薬組成物は、式(I)の化合物に加えて1つ以上の追加の治療上活性な薬剤を含む。さらなる治療剤は、限定されないが、免疫抑制薬、抗繊維化剤、鎮痛剤、抗癌剤、および抗炎症剤を含む。例えば、そのような薬剤は、限定されないが、コルチコステロイド、免疫抑制薬、鎮痛剤、抗癌剤、抗炎症剤、非ステロイド性の抗炎症剤、TNFアルファ遮断薬、キナーゼ阻害剤、ケモカイン受容体アンタゴニスト、気管支拡張薬、ロイコトリエン受容体アンタゴニスト、ロイコトリエン形成阻害剤、プロスタグランジン受容体アンタゴニスト、プロスタグランジン形成阻害剤、モノアシルグリセロール、キナーゼ阻害剤、ホスホリパーゼA1阻害剤、ホスホリパーゼA2阻害剤、リゾホスホリパーゼD(LysopLD)阻害剤、オートタキシン阻害剤、およびLPA受容体アンタゴニストを含む。

【0046】

1つの態様において、本明細書に記載される(例えば式(I))治療上有効な量の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物を哺乳動物へ投与する工程を含む、本明細書に記載される疾患または疾病のいずれか1つを処置または予防する方法が本明細書に記載されている。

【0047】

別の態様において、オートタキシンおよび/または少なくとも1つのLPA受容体の活性がその病状および/または症状の原因である疾患または疾病の処置または予防における、式(I)の化合物またはその薬学的に許容可能な塩の使用である。1つの態様では、疾患または疾病は本明細書に記載される疾患または疾病のいずれかである。

【0048】

1つの態様では、哺乳動物における癌、線維症、そう痒症、炎症性疾患または疾病、気道疾患または疾病、自己免疫性疾患または疾病、肥満、眼内圧、神経障害性疼痛、あるいはこれらの組み合わせを処置または予防するための方法が記載され、該方法は、式(I)の治療上有効な量の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物を、必要としている哺乳動物に投与する工程を含む。

【0049】

別の態様では、治療上有効な量の式(I)の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物を哺乳動物に投与する工程を含む、哺乳動物の癌を処置または予防するための方法が記載されている。いくつかの実施形態では、癌は固形腫瘍である。いくつかの実施形態では、癌は、膀胱癌、結腸癌、脳癌、乳癌、子宮内膜癌、心臓癌、腎癌、肺癌、肝臓癌、子宮癌、血液とリンパ腺の癌、卵巣癌、膵癌、前立腺癌、甲状腺癌、または皮膚癌である。さらに他の実施形態では、癌は肉腫、癌腫、またはリンパ腫である。いくつかの実施形態では、癌はオートタキシン阻害剤を用いる処置に修正可能である。いくつかの実施形態では、方法は式(I)の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶

媒和物に加えて、第2の治療剤を哺乳動物へ投与する工程をさらに含む。

【0050】

1つの態様において、治療上有効な量の式(I)の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物を哺乳動物に投与する工程を含む、哺乳動物の線維症の処置または予防のための方法が本明細書に記載されている。いくつかの実施形態では、線維症は肺線維症、肝臓線維症、腎臓線維症、または皮膚の線維症を含む。いくつかの実施形態では、線維症はオートタキシン阻害剤を用いる処置に修正可能である。いくつかの実施形態では、方法は式(I)の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物に加えて、第2の治療剤を哺乳動物へ投与する工程をさらに含む。

【0051】

1つの態様において、治療上有効な量の式(I)の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物を哺乳動物に投与する工程を含む、哺乳動物の血管新生を減らすまたは阻害する方法が本明細書に記載されている。いくつかの実施形態では、哺乳動物における血管新生の減少または阻害は、アテローム性動脈硬化、高血圧、腫瘍の増殖、炎症、関節リウマチ、湿潤形態の黄斑変性、脈絡膜血管新生、網膜血管新生、または糖尿病性網膜症を処置する。

【0052】

1つの態様において、治療上有効な量の式(I)の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物を哺乳動物に投与する工程を含む、哺乳動物の炎症性疾患または疾病を処置または予防するための方法が本明細書に記載されている。いくつかの実施形態では、炎症性疾患または疾病は、乾癬、関節リウマチ、血管炎、炎症性腸疾患、皮膚炎、変形性関節症、喘息、炎症性の筋肉疾患、アレルギー性鼻炎、膣炎、間質性膀胱炎、強皮症、湿疹、紅斑性狼瘡、皮膚筋炎、シェーグレン症候群、甲状腺炎、重症筋無力症、自己免疫性溶血性貧血、多発性硬化症、嚢胞性線維症、慢性の再発性肝炎、原発性胆汁性肝硬変、原発性硬化性胆管炎、アレルギー性結膜炎、またはアトピー性皮膚炎である。

【0053】

1つの態様において、治療上有効な量の式(I)の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物を哺乳動物に投与する工程を含む、哺乳動物のそう痒症を処置または予防するための方法が本明細書に記載されている。いくつかの実施形態では、そう痒症は、疱疹状皮膚炎、皮膚筋炎、類天疱瘡、シェーグレン症候群、ダリエー病、ヘイリーヘイリー病、魚鱗癬、シェーグレン・ラルソン症候群、皮膚糸状菌症、毛包炎、膿疱疹および他の細菌感染、昆虫刺傷、シラミ症、疥癬、ウイルス感染、皮脂欠乏症、アトピー性湿疹、接触皮膚炎、薬物反応、扁平苔癬、慢性単純性苔癬、肥満細胞症（色素性じんま疹）、汗疹、乾癬、癬痕、蕁麻疹、皮膚T細胞リンパ腫または菌状息肉腫、皮膚のB細胞リンパ腫、皮膚白血病、妊娠性類天疱瘡、多形妊娠疹または妊娠性痒疹に関連する。

【0054】

1つの態様において、治療上有効な量の式(I)の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物を哺乳動物に投与する工程を含む、哺乳動物の胆汁うっ滞性のそう痒症を処置または予防するための方法が本明細書に記載されている。

【0055】

前述の態様のいずれかにおいて、有効な量の式(I)の化合物またはその薬学的に許容可能な塩が以下のように投与されるさらなる実施形態がある：(a)哺乳動物に全身に投与される、および／または、(b)哺乳動物に経口で投与される、および／または、(c)哺乳動物に静脈内投与される、および／または、(d)吸入によって投与される；および／または、(e)経鼻投与によって投与される；あるいは、および／または、(f)哺乳動物へ注入によって投与される；および／または、(g)哺乳動物に局所的に投与される；および／または、(h)点眼によって投与される；および／または、(i)哺乳動物に直腸で投与される；および／または、(j)哺乳動物に非全身的に、または局所的に投与される。

【0056】

前述の態様のいずれかにおいて、有効な量の化合物の単回投与を含むさらなる実施形態は、化合物が哺乳動物へ一日に一度投与されるか、または化合物が1日のスパンにわたって哺乳動物に複数回投与されるさらなる実施形態を含んでいる。いくつかの実施形態では、化合物は連続的な投薬スケジュールで投与される。いくつかの実施形態では、化合物は連続的な毎日の投薬スケジュールで投与される。

【0057】

ATX依存性の疾患または疾病の処置に関与する前述の態様のいずれかにおいて、式(I)の構造を有する化合物またはその薬学的に許容可能な塩の投与に加えて、少なくとも1つの追加の薬剤の投与を含むさらなる実施形態がある。様々な実施形態では、それぞれの薬剤は同時を含む任意の順に投与される。

10

【0058】

本明細書に開示された実施形態のいずれかにおいて、哺乳動物はヒトである。

【0059】

いくつかの実施形態では、本明細書に提供される化合物はヒトに投与される。

【0060】

いくつかの実施形態では、本明細書に提供される化合物は経口で投与される。

【0061】

パッケージング材料と、パッケージング材料内の式(I)の化合物またはその薬学的に許容可能な塩と、化合物または組成物、あるいはその薬学的に許容可能な塩、互変異性体、薬学的に許容可能なN-オキシド、薬学的に活性な代謝物、薬学的に許容可能なプロドラッグ、もしくは薬学的に許容可能な溶媒和物が、オートタキシンの活性を阻害するために、あるいはオートタキシンの活性の阻害から利益を得ることになる疾患または疾病の1つ以上の症状の処置、予防、または改善のために使用されるということを示すラベルとを含む製品が提供される。

20

【0062】

本明細書に記載される化合物、方法、および組成物の他の目標、特徴、および利点は、以下の詳細な記載から明らかとなる。しかしながら、本開示の精神と範囲内の様々な変化と修飾が詳細な記載から当業者に明らかとなるため、詳細な記載と特定の実施例は特定の実施形態を示しつつも一例として与えられるものに過ぎないことが理解されよう。

【発明を実施するための形態】

30

【0063】

オートタキシンとLPA

およそ120kDaの糖タンパク質であるオートタキシン(ATX、NPP2、またはE-NPP2)は、細胞外のリゾホスファチジルコリン(LPC)と他のリゾリン脂質をリゾホスファチジン酸(LPA)に変換するリゾホスホリパーゼD活性を伴う分泌されたヌクレオチドピロホスファターゼ/ホスホジエステラーゼ(NPP)である。ATXは循環するLPA産生の大部分の原因であると考えられている。

【0064】

LPAは、オートクリンとパラクリンの様式でLPA1、LPA2、LPA3、LPA4、LPA5、LPA6、LPA7(LPA8)などの特定のGタンパク質共役受容体(GPCR)のセットを介して作用することで、様々な生物学的反応を引き起こす。例えば、リゾホスファチジン酸(LPA)のようなリゾリン脂質は細胞の増殖、分化、生存、移動、付着、浸潤、および形態形成のような生物学的機能に影響を与えることが知られている。加えて、LPAは血小板活性化、平滑筋収縮、アクチンストレスファイバーの形成、および細胞移動のようなプロセスである役割を果たすことが知られている。

40

【0065】

ATXとLPAは、動物とヒトの両方で血清、血漿、脳脊髄液、精液、尿、および唾液などの様々な生体液中で検知されており、特定の疾患を予言するための潜在的なバイオマーカーであることを示唆している。例えば、血清ATXの濃度と活性は慢性肝炎の患者とおよび妊婦で増大する。加えて、ATX濃度は、術後の損傷または貧弱な栄養状態の結果

50

として、術後の癌患者では低いことが分かっている。加えて、A T Xは正常な発達に不可欠であることが知られている。例えば、A T X欠陥マウスは、卵黄嚢と胚の両方で深刻な血管の欠損を抱えて胎生期の9. 5日目に死ぬ。さらに、胎生期の8. 5日目に、A T X欠陥胚は、奇形の尿膜、神経管欠損、および非対称性の頭褶を備えていることが分かった。

【0066】

癌

A T Xは腫瘍の細胞運動、血管新生、増殖、および攻撃性を増加させることが実証されている。A T Xは乳癌、腎癌、肝臓癌、神経膠芽腫、卵巣癌、および前立腺癌のような多くの腫瘍系譜でアップレギュレートされる。

10

【0067】

いくつかの実施形態において、本明細書で開示される化合物を用いて癌を処置する方法が本明細書で開示される。

【0068】

A T Xはヒトのメラノーマ細胞の調整培地から当初に単離された前転移性の酵素である。加えて、A T Xの過剰発現は、乳癌、腎癌、ホジキンリンパ腫、肝細胞癌、膵癌、および神経膠芽腫などの悪性腫瘍組織で頻繁に観察される。L P Aはさらに細胞の運動性と侵襲性を増大させることにより腫瘍形成の原因となる。

【0069】

本明細書で使用されるような用語「癌」とは、制御できない方法で増殖し、場合によっては転移する（拡散する）傾向がある細胞の成長異常を指す。癌のタイプとしては、限定されないが、固形腫瘍（膀胱腫瘍、腸腫瘍、脳腫瘍、乳腫瘍、子宮内膜腫瘍、心臓腫瘍、腎臓腫瘍、肺腫瘍、肝臓腫瘍、子宮腫瘍、リンパ組織腫瘍（リンパ腫）、卵巣腫瘍、膵腫瘍、または他の内分泌器官（甲状腺）腫瘍、前立腺腫瘍、皮膚腫瘍（黒色腫または基底細胞癌）、または転移のあるまたは転移のない疾患の任意の段階の血液の腫瘍（白血病とリンパ腫など）が挙げられる。

20

【0070】

癌の非限定的な例は、急性リンパ芽球性白血病、急性骨髄性白血病、副腎皮質癌、肛門癌、虫垂癌、星状細胞腫、異型、奇形腫様／ラブドイドの腫瘍、基底細胞癌、胆管癌、膀胱癌、骨癌（骨肉腫と悪性線維性組織球腫）、脳幹神経膠腫、脳腫瘍、脳腫瘍および脊髄腫瘍、乳癌、気管支腫瘍、バーキットリンパ腫、子宮頸部癌、慢性リンパ性白血病、慢性骨髄性白血病、結腸癌、結腸直腸癌、頭蓋咽頭腫、皮膚T細胞リンパ腫、類腱腫、胚芽腫、子宮内膜癌、上衣芽腫、脳室上衣細胞腫、食道癌、腫瘍のユーイング肉腫ファミリー、目癌、網膜芽細胞腫、胆嚢癌、胃の（胃）癌、消化管カルチノイド腫瘍、胃腸間質性腫瘍（GIST）、胃腸の間質細胞腫瘍、胚細胞性腫瘍、神経膠腫、ヘアリー・セル白血病、頭頸部癌、肝細胞性（肝臓）癌、ホジキンリンパ腫、下咽頭癌、眼球内黒色腫、島細胞腫（内分泌膵）、カポジ肉腫、腎癌、ランゲルハンス細胞組織球症、喉頭癌、白血病、急性リンパ芽球性白血病、急性骨髄性白血病、慢性リンパ性白血病、慢性骨髄性白血病、ヘアリー・セル白血病、肝臓癌、非小細胞肺癌、小細胞肺癌、バーキットリンパ腫、皮膚T細胞リンパ腫、ホジキンリンパ腫、非ホジキンリンパ腫、リンパ腫、ワルデンシュトレームマクログロブリン血症、髄芽腫、髄様上皮腫、黒色腫、中皮腫、口腔癌、慢性骨髄性白血病、骨髄性白血病、多発性骨髄腫、上咽頭癌、神経芽腫、非ホジキンリンパ腫、非小細胞肺癌、口腔癌、口腔咽頭癌、骨肉腫、骨の悪性線維性組織球症、卵巣癌、卵巣上皮癌、卵巣の胚細胞性腫瘍、低悪性度卵巣腫瘍、膵癌、乳頭腫、副甲状腺癌、陰茎癌、咽頭癌、中間体の分化の松果体実質腫瘍、松果体芽腫およびテント上方の原始神経外胚葉性腫瘍、下垂体腫瘍、形質細胞新生物／多発性骨髄腫、胸膜肺の芽細胞腫、原発性中枢神経系リンパ腫、前立腺癌、直腸癌、腎細胞（腎臓）癌、網膜芽細胞腫、横紋筋肉腫、唾液腺癌、肉腫、セザリー症候群、皮膚癌、小細胞肺癌、小腸癌、軟部組織肉腫、扁平上皮癌、胃（胃）癌、テント上方の原始神経外胚葉性腫瘍、T細胞性リンパ腫、精巣癌、咽喉癌、胸腺腫および胸腺癌、甲状腺癌、尿道癌、子宮癌、子宮肉腫、陰癌、外陰癌、ワルデンシュトレ

30

40

50

ムマクログロブリン血症、およびウィルムス腫瘍を含む。

【0071】

いくつかの実施形態では、式（I）の化合物またはその薬学的に許容可能な塩は、卵巣癌、前立腺癌、乳癌、肺癌、黒色腫、頭頸部癌、腸癌（結腸直腸癌）、甲状腺癌、神経膠芽腫、濾胞性リンパ腫、腎癌、ホジキンリンパ腫、肝細胞癌、膵癌、または黒色腫の処置で使用される。

【0072】

いくつかの実施形態では、式（I）の化合物またはその薬学的に許容可能な塩は、骨転移の処置で使用される。

【0073】

いくつかの実施形態では、式（I）の化合物またはその薬学的に許容可能な塩は、口腔癌、前立腺癌、直腸癌、非小細胞肺癌、口唇癌および口腔癌、肝臓癌、肺癌、肛門癌、腎癌、外陰癌、乳癌、口腔咽頭癌、鼻腔と副鼻腔の癌、上咽頭癌、尿道癌、小腸癌、胆管癌、膀胱癌、卵巣癌、喉頭癌、下咽頭癌、胆嚢癌、結腸癌、結腸直腸癌、頭頸部癌、副甲状腺癌、陰茎癌、陰癌、甲状腺癌、膵癌、食道癌、ホジキンリンパ腫、白血病に関連する障害、菌状息肉腫、または骨髄異形成症候群の処置で使用される。

【0074】

いくつかの実施形態では、式（I）の化合物またはその薬学的に許容可能な塩は、非小細胞肺癌、膵癌、乳癌、卵巣癌、結腸直腸癌、または頭頸部癌の処置で使用される。

【0075】

いくつかの実施形態では、式（I）の化合物またはその薬学的に許容可能な塩は、癌腫、腫瘍、新生物、リンパ腫、黒色腫、神経膠腫、肉腫、または芽細胞腫の処置で使用される。

【0076】

いくつかの実施形態では、癌腫は以下からなる群から選択される：癌腫、腺癌、腺様嚢胞癌、腺扁平上皮癌、副腎皮質癌、高分化癌、扁平上皮癌、漿液性癌（serous carcinoma）、小細胞癌、侵襲性の扁平上皮癌、大細胞癌、膵膵島細胞癌、燕麦細胞癌、扁平上皮癌、未分化癌、疣状癌、腎細胞癌、乳頭状漿液性腺癌（papillary serous adenocarcinoma）、メルケル細胞癌、肝細胞癌、軟部組織癌、気管支腺癌、毛細管癌（capillary carcinoma）、バルトリン腺癌腫、基底細胞癌、癌肉腫、乳頭腫／癌腫、明細胞癌、類内膜腺癌、中皮の転移性癌、粘表皮癌、胆管細胞癌、日光角化症、嚢胞腺腫および肝腺腫症。

【0077】

いくつかの実施形態では、腫瘍は以下からなる群から選択される：星状細胞腫瘍、悪性中皮腫、卵巣の胚細胞性腫瘍、テント上方の原始神経外胚葉性腫瘍、ウィルムス腫瘍、下垂体腫瘍、性腺外の胚細胞性腫瘍、ガストリノーマ、胚細胞性腫瘍、栄養膜腫瘍、脳腫瘍、松果体およびテント上方の原始神経外胚葉性腫瘍、下垂体腫瘍、ソマトスタチンを分泌する腫瘍、内胚葉洞腫瘍、カルチノイド、中央の脳星細胞腫、グルカゴン産生腫瘍、肝腺腫、インスリノーマ、髄様上皮腫、形質細胞腫、ビポーマ、および褐色細胞腫。

【0078】

いくつかの実施形態では、新生物は以下からなる群から選択される：上皮内新生物、多発性骨髄腫／形質細胞新生物、形質細胞新生物、上皮間扁平上皮細胞新生物、子宮内膜増殖症、限局性結節性過形成、血管内皮腫、リンパ脈管筋腫症、および悪性胸腺腫。

【0079】

いくつかの実施形態では、リンパ腫は以下からなる群から選択される：神経系リンパ腫、エイズ関連リンパ腫、皮膚T細胞リンパ腫、非ホジキンリンパ腫、マントル細胞リンパ腫、濾胞性リンパ腫、およびワルデンシュトレームマクログロブリン血症。

【0080】

いくつかの実施形態では、黒色腫は以下からなる群から選択される：末端黒子型黒色腫、表在拡大型黒色腫、ブドウ膜黒色腫、悪性黒子由来黒色腫、黒色腫、眼球内黒色腫、腺

10

20

30

40

50

癌結節性黒色腫および血管腫。

【0081】

いくつかの実施形態では、肉腫は以下からなる群から選択される：腺腫、腺肉腫、軟骨肉腫、子宮内膜間質肉腫、ユーイング肉腫、カポジ肉腫、平滑筋肉腫、横紋筋肉腫、肉腫、子宮肉腫、骨肉腫、および偽肉腫。

【0082】

いくつかの実施形態では、神経膠腫は以下からなる群から選択される：神経膠腫、脳幹神経膠腫、および、視床下部および視経路の神経膠腫。

【0083】

いくつかの実施形態では、芽細胞腫は以下からなる群から選択される：肺芽細胞腫、胸膜肺芽腫、網膜芽細胞腫、神経芽細胞腫、髄芽腫、神経膠芽腫、および、血管芽腫（hemangioblastomas）。

10

【0084】

線維症

いくつかの実施形態において、本明細書に開示される化合物を用いて線維症を治療する方法が本明細書に開示されている。

【0085】

「線維症」とは、本明細書で使用されるように、外傷、炎症、組織修復、免疫反応、細胞の増殖、および新生物の後に生じる細胞外マトリックス成分の蓄積を指す。組織線維症の例としては、限定されないが、肺線維症、腎線維症、心臓の線維症、肝臓の硬変と線維症、皮膚の瘢痕とケロイド、付着、線維腫症、アテローム性動脈硬化、およびアミロイドーシスが挙げられる。

20

【0086】

いくつかの実施形態において、組織中の線維症を減らす方法が本明細書で開示され、該方法は線維症を阻害するのに十分な量で本明細書において開示される化合物に線維症の細胞または組織を接触させる工程を含む。いくつかの実施形態では、線維症は線維性疾患を含む。

【0087】

いくつかの実施形態では、線維症の減少、または線維性疾患の処置は、以下の1つ以上を減らすまたは阻害すること：細胞外マトリックスタンパク質の形成または沈着；前線維症性の細胞タイプの数（例えば、繊維芽細胞または免疫細胞の数）；線維症の病変内の細胞のコラーゲンまたはヒドロキシプロリンの含有物；繊維形成タンパク質の発現または活性；あるいは、炎症反応に関連した線維症の減少を含む。

30

【0088】

いくつかの実施形態では、線維性疾患は原発性の線維症（primary fibrosis）である。いくつかの実施形態では、線維性疾患は特発性である。いくつかの実施形態では、線維性疾患は、疾患（例えば、感染症、炎症性疾患、自己免疫疾患、悪性の疾患または癌疾患、および／または、結合疾患）；毒素；発作（例えば、環境危険（例えばアスベスト、炭塵、多環式芳香族炭化水素）、たばこの煙、創傷）；医学的処置（例えば、外科的切開、化学療法、または放射線）、あるいはこれらの組み合わせに関連する（例えば、二次的なものである）。

40

【0089】

いくつかの実施形態において、線維性疾患は、肺の線維性疾患、肝臓の線維性疾患、心臓または血管系の線維性疾患、腎臓の線維性疾患、皮膚の線維性疾患、胃腸管の線維性疾患、骨髄または造血組織の線維性疾患、神経系の線維性疾患、あるいはこれらの組み合わせである。

【0090】

いくつかの実施形態では、線維性疾患は、筋肉、腱、軟骨、皮膚（例えば皮膚の表皮または内皮）、心臓の組織、血管組織（例えば、動脈、静脈）、脾臓の組織、肺組織、肝臓組織、腎臓組織、子宮の組織、卵巣の組織、神経の組織、睾丸の組織、腹膜の組織、結腸

50

、小腸、胆管、腸、骨髄、または造血組織の1つ以上から選択された組織に影響を与える。

【0091】

いくつかの実施形態では、線維性疾患は肺の線維性疾患である。いくつかの実施形態では、肺の線維性疾患は以下の1つ以上から選択される：肺線維症、特発性肺線維症（IPF）、通常間質性肺炎（UIP）、間質性肺疾患、特発性間質性肺炎（CPA）、閉塞性細気管支炎、または気管支拡張症。いくつかの実施形態では、肺の線維症は、疾患、毒素、発作、医学的処置、またはこれらの組み合わせの二次的なものである。いくつかの実施形態では、肺の線維症は、以下の1つ以上に関連する：アスベスト肺と珪肺症のような疾患プロセス；職業上の危険；環境汚染物；たばこの煙；自己免疫性の結合組織障害（例えば、関節リウマチ、強皮症、および全身性エリテマトーデス（SLE））；サルコイドーシスなどの結合組織障害；感染症、例えば感染、とりわけ、慢性感染症；限定されないが、放射線療法と薬物療法、例えば、化学療法を含む医学的処置（例えば、ブレオマイシン、メトトレキセート、アミオダロン、ブスルファン、および／またはニトロフランチンによる処置）を含む。いくつかの実施形態では、本発明の方法で処置される肺の線維性疾患は、癌治療、例えば、癌（例えば、扁平上皮癌、精巣癌、ホジキン病）のブレオマイシンを用いる処置に関連する（例えば、二次的なものである）。

10

【0092】

いくつかの実施形態では、線維性疾患は肝臓の線維性疾患である。ある実施形態では、肝臓の線維性疾患は以下の1つ以上から選択される：脂肪肝疾患、脂肪症（例えば、非アルコール性の脂肪性肝炎（NAFLD）、胆汁うっ滞性肝疾患（例えば原発性胆汁性肝硬変（PBC）、硬変、アルコールにより引き起こされた肝臓線維症、胆管損傷、胆管線維症、胆汁うっ滞、または胆管症）。いくつかの実施形態では、肝線維症としては、限定されないが、アルコール中毒、ウイルス感染、例えば、肝炎（例えばC型、B型、またはD型の肝炎）、自己免疫性肝炎、非アルコール性脂肪肝疾患（NAFLD）、進行性塊状線維症、毒素または刺激薬（例えば、アルコール、医薬品、および環境毒素）への暴露に関連する肝線維症が挙げられる。

20

【0093】

いくつかの実施形態では、線維性疾患は心臓の線維性疾患である。ある実施形態では、心臓の線維性疾患は、心筋線維症（例えば放射線心筋炎、外科手術手技合併症（例えば、心筋の術後線維症）、感染症（例えばシャーガス病、細菌、旋毛虫症、または菌による心筋炎）；肉芽腫性の代謝性の貯蔵障害（例えば、心筋症、血色素症）；発達障害（例えば心内膜線維弾性症）；動脈硬化症、あるいは毒素あるいは刺激薬への暴露（例えば、薬物誘発性心筋症、薬物誘発性心毒性、アルコール性心筋症、コバルト中毒または曝露）に関連する心筋線維症である。いくつかの実施形態では、心筋線維症は、心臓の組織の炎症性障害（例えば心筋のサルコイドーシス）に関連する。

30

【0094】

いくつかの実施形態では、線維性疾患は腎臓の線維性疾患である。いくつかの実施形態では、腎臓の線維性疾患は以下の1つ以上から選択される：腎線維症（例えば慢性の腎線維症）、損傷／線維症（例えば糖尿病に関連する慢性の腎症（例えば糖尿病性腎症））に関連する腎症、狼瘡、腎臓の強皮症、糸球体腎炎、巣状分節性糸球体硬化症、ヒト慢性腎疾患（CKD）に関連するIgAの腎線維症（nephropathy renal fibrosis）、慢性の進行性の腎症（CPN）、尿細管間質性線維症、尿管閉塞、慢性尿毒症、慢性間質性腎炎、放射線腎症、糸球体硬化症、進行性の糸球体腎症（PGN）、内皮／血栓性微小血管障害損傷、HIVに関連する腎症あるいは毒素、刺激薬、または化学療法剤への暴露に関連する線維症。

40

【0095】

いくつかの実施形態では、線維性疾患は皮膚の線維性疾患である。いくつかの実施形態では、皮膚の線維性疾患は以下の1つ以上から選択される：皮膚線維症、強皮症、腎原性全身性線維症（例えば、重症の腎不全患者におけるMRIのための造影物質として頻繁に

50

使用されるガドリニウムへの暴露後に結果として生じる)、癍痕、およびケロイド。

【0096】

いくつかの実施形態では、線維性疾患は胃腸管の線維性疾患である。いくつかの実施形態では、線維性疾患は強皮症に関連する線維症；放射線により誘発された腸線維症；バレット食道と慢性胃炎のような前腸炎症性障害に関連する線維症、および／または炎症性腸疾患（IBD）、潰瘍性大腸炎、およびクローン病などの後腸炎症性障害に関連する線維症の1つ以上から選択される。

【0097】

いくつかの実施形態では、線維性疾患は癒着である。いくつかの実施形態では、癒着は以下の1つ以上から選択される：腹部癒着、腹膜癒着、骨盤癒着症、心膜癒着、硬膜外癒着、腱周囲（peritendinous）または癒着性関節囊炎。

10

【0098】

いくつかの実施形態では、線維性疾患は目の線維性疾患である。いくつかの実施形態では、目の線維性疾患は、緑内障と角膜の不透明化のような目の前部の疾患を含み、いくつかの実施形態では、目の線維性疾患は、加齢黄斑変性、糖尿病性網膜症、末熟児網膜症、および血管新生緑内障のような目の後部の疾患を含み、いくつかの実施形態では、目の線維性疾患は目の外科手術後の線維症に起因する。

【0099】

いくつかの実施形態では、線維性疾患は、骨髄または造血組織の線維性疾患である。いくつかの実施形態では、骨髄の線維性疾患は、原発性の骨髄線維症（原発性骨髄線維症または慢性の特発性の骨髄線維症とも本明細書では呼ばれる）のような骨髄の慢性的な骨髄増殖性新生物の固有の特徴である。いくつかの実施形態では、骨髄線維症は、クローンの増殖性疾患によって引き起こされた悪性疾患に関連する（例えば、二次的なものである）。いくつかの実施形態では、骨髄線維症は、血液の障害（例えば、真性赤血球増加、本態性血小板血症、骨髄形成異常、ヘアリー・セル白血病、リンパ腫（例えばホジキンリンパ腫または非ホジキンリンパ腫）、多発性骨髄腫、または慢性の骨髄性の白血病（CML）の1つ以上から選択された血液の障害に関連する。いくつかの実施形態では、骨髄線維症は、非血液障害（例えば骨髄への固形腫瘍の転移、自己免疫障害（例えば、全身性エリテマトーデス、強皮症、混合型結合組織障害、または多発性筋炎）、感染（例えば、結核）、またはビタミンD欠乏に関連する続発性上皮小体から選択される非血液障害）に関連する（例えば、二次的なものである）。

20

30

【0100】

そう痒症

いくつかの実施形態において、本明細書に開示される化合物を用いてそう痒症を処置する方法本明細書で開示されている。

【0101】

そう痒症は、様々な疾患の一般的かつ苦痛を与える症状である局在化されたまたは全身のかゆみを含む疾病である。そう痒症は皮膚に通常生じるが、粘膜などの皮膚以外の部位で生じることもある。そう痒症は、昆虫刺傷に対する、または環境アレルゲン、蕁麻疹、真菌および細菌起源の皮膚病、外部寄生者感染、および痔核に対するアレルギー反応などの過敏症反応によって引き起こされた局所的な皮膚障害の頻繁な徴候である。いくつかの実施形態では、例えば、甲状腺機能低下、甲状腺中毒、真性糖尿病中の粘膜カンジダ症（mucocandidiasis）、およびホジキン病を含む全身性疾患によって引き起こされるそう痒症を処置する方法が本明細書に開示される。いくつかの実施形態では、多くの全身性疾患と皮膚障害に関連する持続性または再発性のそう痒症を処置する方法が本明細書に開示される。

40

【0102】

いくつかの実施形態では、肝臓病と肝臓内か肝後方の胆汁うっ滞に関連したそう痒症の発作を処置する方法が本明細書に開示される。そう痒症を引き起こす肝臓病は、原発性胆汁性肝硬変、B型およびC型ウイルス性肝炎、原発性硬化性胆管炎、胆管の癌腫、アルコ

50

ール性肝硬変、自己免疫性肝炎などを含む。

【0103】

いくつかの実施形態において、乾燥症、皮膚疾病（乾癬、湿疹、日焼け、水虫など）、昆虫刺傷、有毒植物（ウルシツタ、アメリカツタウルシ、ウルシ毒など）、ホジキン病、黄疸、赤血球増加、疥癬、シラミ、ぜん虫類、甲状腺の病気、真性糖尿病、頭部秕糠疹、鉄欠乏性貧血、寄生虫感染、薬物、胆汁うっ滞、妊娠、H I V感染、あるいはかゆみまたはそう痒症の他の原因に関連するそう痒症といった様々な原因に起因するそう痒症を処置する方法である。

【0104】

炎症

いくつかの実施形態において、本明細書に開示される化合物を用いて、炎症性の疾患、疾病、または障害を処置する方法が本明細書で開示される。

【0105】

本開示で使用されるように、「炎症」とは、発赤、熱、腫れ、および疼痛を特徴とし、機能不全または移動度の減少を含む、様々なタイプの損傷または感染に対する周知の局所的な反応を指す。

【0106】

気道疾患

本明細書に開示される化合物を処置することができる炎症性の疾病、疾患、および障害は、慢性閉塞性肺疾患（C O P D）、嚢胞性線維症、および喘息のような肺性の炎症を含む気道疾患を含んでいる。C O P Dは主として2つの関連する疾患：慢性気管支炎と気腫で構成される。両方の疾患において、気道を通して肺から出る空気の流れの慢性的な閉塞があり、閉塞は一般に永続的であり、時間とともに進行性である。

【0107】

喘息は、気管支の炎症と逆説的な狭窄を特徴とする肺の気道の慢疾患である。喘息は、外因性喘息（アレルギー性喘息）、内因性喘息（非アレルギー性喘息）、混合型喘息（外因性と内因性の喘息）、トルエンジイソシアネート、ポリ塩化ビニル、無水フタル酸、トリメリット酸無水物、プリカト酸（p l i c a t i c a c i d）（ベイスギ木）、または白金もしくはニッケルなどの金属塩といった薬剤によって引き起こされる職業喘息、あるいは薬物喘息（アスピリン喘息または非ステロイド系抗炎症薬（N S A I D s）によって引き起こされる喘息を含む）、運動誘発喘息、および、咳喘息を含むT細胞作用により媒介される喘息性の疾病を含む。いくつかの実施形態では、喘息は、T細胞機能により媒介されるアレルギー性または非アレルギー性の喘息性疾患である。

【0108】

いくつかの実施形態において、本明細書で開示される化合物を用いて喘息を処置する方法が本明細書で開示されている。喘息の個体において、L P Aを含む正常な修復メディエーターの放出は悪化するか、あるいは、修復メディエーターの作用は不適切に延長され、不適切な気道リモデリングを引き起こす。喘息で見られる再構築された気道の主要な構造の特徴は、網状板（気道上皮細胞の真下の基底膜のような構造）の肥厚化、筋線維芽細胞の数と活性の増加、平滑筋層の肥厚化、粘液腺の数と粘液分泌の増加、および、気道壁の全体での結合組織と毛細血管床の変質を備える。いくつかの実施形態では、A T Xおよび／またはL P Aは、気道のこうした構造変化の一因である。いくつかの実施形態では、A T Xおよび／またはL P Aは、喘息中の急性の気道過敏性に関与する。再構築された喘息気道の管腔は気道壁の濃厚化により狭くなり、それにより空気の流れが減少する。いくつかの実施形態では、L P Aは長期的な構造のリモデリングと喘息気道の急性の過敏性の一因である。いくつかの実施形態では、L P Aは、喘息の急性増悪期の主要な特徴である応答性亢進の一因である。

【0109】

いくつかの実施形態において、本明細書に開示される化合物を用いてC O P Dを処置または予防する方法が本明細書で開示されている。用語「慢性閉塞性肺疾患（C O P D）」

10

20

30

40

50

は、慢性気管支炎、気腫、および閉塞性細気管支炎を含む肺疾患の群を指す。こうした疾患の中で最も一般的なものは慢性気管支炎と気腫である。COPDの人は慢性気管支炎または気腫のいずれかに罹っていることがあるが、こうした2つの疾患の症状の混じり合ったものを持つ人もいる。気腫は通常環境そのものによって、通常は、長期的な喫煙の結果として引き起こされる肺への損傷に起因するが、気腫も肺の中の $\alpha 1$ -抗トリプシンの先天的な欠損によって引き起こされることもあり、この種の気腫は通常遺伝する。

【0110】

いくつかの実施形態において、本明細書に開示される化合物を用いて慢性気管支炎を処置する方法が本明細書で開示されている。慢性気管支炎(CB)は通常は感染によって二次的に起こる1つ以上の気管支の炎症であり、少なくとも連続して2年間少なくとも3か月間続く再発性の咳を伴って、気管支中の粘液の過剰な生成を特徴とする。CBは肺の主要な非喘息性の疾患である。たばこの煙、環境汚染、慢性感染症、および様々な遺伝的異常を含む様々な要因がCBを引き起こす。こうした要因のうち、たばこの煙が最も一般的である。肺の病理変化は以下を含む：(1)気管支中の粘液分泌腺の肥大および増殖、(2)杯細胞の増加、(3)繊毛の消失または損傷、および(4)慢性的な炎症性変化および末梢気道の狭窄。

【0111】

いくつかの実施形態において、本明細書に開示される化合物を用いて気腫を処置する方法が本明細書で開示されている。気腫は、通常は長期的な喫煙によって引き起こされる肺の中の肺胞嚢への損傷に起因する肺の疾病である。この損傷は組織中の空気の病的な蓄積をもたらす。

【0112】

インビボのLPAの投与は、気道過敏性、かゆみ-引っかき傷反応、好酸球と好中球の浸潤および活性化、血管リモデリング、および侵害受容性の屈筋反応を含む。LPAはさらにマウスとラットのマスト細胞からのヒスタミン放出を引き起こす。急性アレルギー反応では、ヒスタミンは、平滑筋の収縮、血漿滲出、および粘液の生産などの様々な反応を引き起こす。漏出とその後の気道壁浮腫が気道過敏性の発症の一因であることから、血漿滲出は気道において重要である。いくつかの実施形態において、本明細書に開示される化合物を用いて急性アレルギー反応による血漿滲出を減らす方法が本明細書で開示されている。

【0113】

自己免疫疾患

本明細書に記載される方法は、いくつかの実施形態では、本明細書に開示される化合物を用いる自己免疫疾患または障害の処置、リスクの軽減、および、その発症を遅らせるための方法を含む。自己免疫疾患の例としては、限定されないが、円形脱毛症、狼座、強直性脊椎炎、メニエール病、抗リン脂質抗体症候群、混合結合組織病、自己免疫性のアジソン病、自己免疫性溶血性貧血、重症筋無力症、自己免疫性肝炎、尋常性天疱瘡、ベーチェット病、悪性貧血、水疱性類天疱瘡、結節性多発関節炎、心筋症、多発性軟骨炎、セリアックスブルー皮膚炎、多腺性症候群、慢性疲労症候群(CFIDS)、リウマチ性多発生筋痛、慢性の炎症性脱髄、多発性筋炎および皮膚筋炎、慢性炎症性多発性ニューロパシー、原発性無ガンマグロブリン血症、チャークーストラウス症候群、原発性胆汁性肝硬変、瘢痕性類天疱瘡、乾癬、クレスト症候群、指虚血現象、寒冷凝集素症、ライター症候群、クローン病、リウマチ熱、円盤状ループス、関節リウマチ、本態性混合型クリオグロブリン血症サルコイドーシス、線維筋痛、強皮症、グレーブス病、シェーグレン症候群、ギランバレー-スティッフマン症候群、橋本甲状腺炎、高安動脈炎、特発性肺線維症、側頭動脈炎/巨細胞性動脈炎、特発性血小板減少症紫斑(ITP)、潰瘍性大腸炎、IgA腎症、ブドウ膜炎、インスリン依存型糖尿病(I型)、糖尿病(II型)、血管炎、扁平苔癬、および尋常性白斑が挙げられる。

【0114】

他の炎症性障害

本明細書に記載される方法は、いくつかの実施形態において、本明細書に開示される方法を用いて、以下のような他の炎症性の疾病または疾患の処置、その危険の軽減、およびその発症を遅らせるための方法を含む：（a）角膜潰瘍に関連した目の炎症のように、巨大乳頭結膜炎、眼瞼炎、cheilazion、ブドウ膜炎、眼乾燥、手術後の炎症およびコンタクトレンズは、炎症に関連させた；（b）枯草熱、鼻炎、季節性アレルギー性結膜炎、春季結膜炎、および他の好酸球を媒介とした疾病などのアレルギー性疾患；（c）乾癬、接触皮膚炎、湿疹、感染性の皮膚潰瘍、開放創、および蜂巣炎などの皮膚病；（d）敗血症、敗血症性ショック、脳炎、感染性関節炎、エンドトキシンショック、グラム陰性ショック、ヤリッシュ・ヘルクスハイマー反応、帯状疱疹、中毒性ショック、大脳マラリア、細菌性髄膜炎、急性呼吸窮迫症候群（ARDS）、ライム病、およびHIV感染を含む感染症；（e）癌やHIVに続発する悪液質などの消耗性疾患；（f）移植拒絶反応を含む器官、組織、または細胞の移植（例えば、骨髄、角膜、腎臓、肺、肝臓、心臓、皮膚、膵島）による炎症、および移植片対宿主疾患；（g）アムホテリシンB処置の副作用、免疫抑制療法、例えば、インターロイキン2による処置の副作用、OKT3処置の副作用、GM-CSF処置の副作用、シクロスポリン処置の副作用、およびアミノグリコシド処置の副作用を含む薬物療法の副作用、口内炎、ならびに免疫抑制による粘膜炎；（h）心臓血管の疾患、循環系障害を含んでいること、炎症反応によって引き起こされたか激昂させられた、虚血、アテローム性動脈硬化、末梢血管疾患、血管形成術後の再狭窄、炎症性の大動脈瘤、血管炎、脳卒中、脊髄損傷、うっ血性心不全、出血性ショック、虚血／再灌流障害、クモ膜下出血後の血管痙攣、血管痙攣、次の脳血管発作、胸膜炎、心膜炎、および糖尿病の心臓血管の合併症；（i）腹膜透析による心膜炎を含む透析；（j）痛風；および、（k）熱傷、酸、アルカリなどによる化学薬品または熱により引き起こされた炎症。

10

20

【0115】

肥満

いくつかの実施形態において、本明細書で開示される化合物を用いて、肥満および／または糖尿病を処置する方法が本明細書で開示されている。

【0116】

ATXは脂肪細胞により放出されるlysoPLD活性の原因であり、LPA依存性のメカニズムにより前脂肪細胞増殖に対してパラクリン調節を行う。加えて、ATXは脂肪細胞分化の間に遺伝子肥満中でアップレギュレートされる。ある例では、ATX mRNAはdb/dbマウスからの脂肪細胞中でアップレギュレートされ、ATXのアップレギュレーションが重篤な2型糖尿病表現型と脂肪細胞のインシュリン抵抗性に関することを示唆している。いくつかの例では、脂肪細胞中のATXのアップレギュレーションは2型糖尿病に関連している。

30

【0117】

「肥満」は、本明細書で使用されるように、過剰な体脂が健康に対して副作用を及ぼし、健康に関する問題を増大させかねない程度まで蓄積した医学的状态を指す。いくつかの実施形態では、「肥満」は体重増加を指し、これは全体重の少なくとも5%である。いくつかの実施形態において、本明細書で開示される化合物を用いて閉経後の肥満および／または内臓の肥満を処置する方法が本明細書で開示されている。

40

【0118】

眼内圧

いくつかの実施形態において、緑内障に関連する眼内圧の上昇を処置する方法が本明細書で開示されている。

【0119】

緑内障は盲目の主要原因の1つであり、眼内圧（IOP）の上昇を特徴とする。IOPは、緑内障を発症する主要な危険因子であり、IOPが低下すると緑内障を発症するリスクは減少する。目の低血圧の治療は緑内障処置の頼みの綱である。IOPの上昇は小柱状の経路を通る眼房水（AH）のドレナージの減少に起因し、オートタキシン活性はヒトの

50

AH中の豊富なタンパク質である。オートタキシンはヒトの小柱網細胞によって分泌され、ATX活性は緑内障患者で著しく上昇する。小分子阻害剤の局所的かつ前房内の送達によるAH中のオートタキシン活性の阻害により、結果としてウサギのIOPを減少させる。

【0120】

神経障害性疼痛

いくつかの実施形態において、本明細書で開示される化合物を用いて、神経障害性疼痛を処置する方法が本明細書で開示されている。

【0121】

LPAは脱髄と同様に神経障害性疼痛も引き起こし、疼痛に関連するタンパク質発現はLPA1によって変化する。いくつかの例では、ATXのヘテロ接合ノックアウトマウスは、野性型マウスと比較して神経損傷により誘発された神経障害性疼痛の約50%の回復を示す。リゾホスファチジルコリン(LPC)は神経障害性疼痛を引き起こすことが知られている。ある例において、LPCにより引き起こされた神経障害性疼痛は、ATXのヘテロ接合ノックアウトマウスでは一部減少する。

【0122】

神経障害性疼痛は損傷から神経まで結果として生じる。組織傷害によって引き起こされた即時の疼痛とは対照的に、いくつかの実施形態では、神経障害性疼痛は外傷の数日後または数か月後に発症する。加えて、神経障害性疼痛はしばしば永続的であるか、または慢性的であり、自然に、または通常痛みのない刺激の結果、生じることがある。

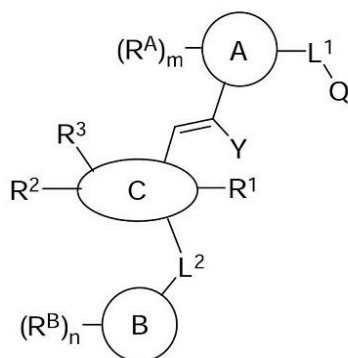
【0123】

化合物

その薬学的に許容可能な塩、プロドラッグ、活性代謝物、および薬学的に許容可能な溶媒和物を含む式(I)の化合物は、オートタキシン阻害剤である。1つの態様では、式(I)の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、代謝産物、またはプロドラッグが本明細書で提供され、

【0124】

【化5】

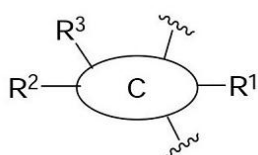


式(I)

式中、

【0125】

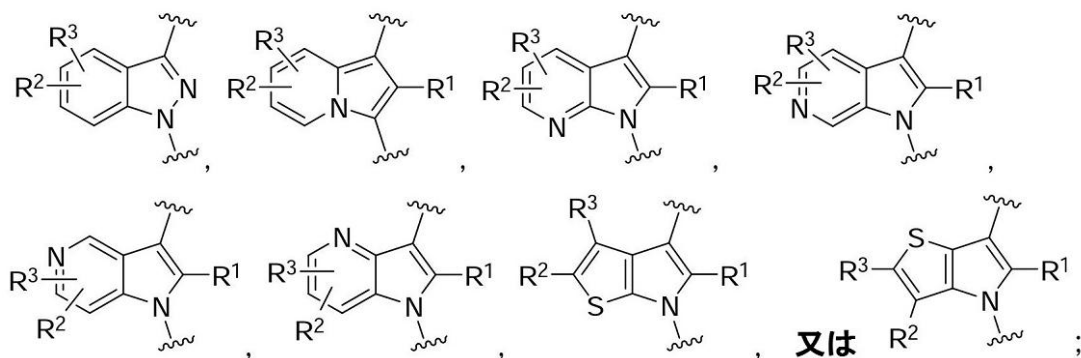
【化6】



は、

【0126】

【化 7】



10

であり、

R^1 は、H、D、ハロゲン、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{H}$ 、 C_1-C_4 アルキル、 C_1-C_4 フルオロアルキル、 C_3-C_6 シクロアルキル、または C_1-C_4 重水素化アルキルであり、

R^2 は、H、ハロゲン、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、 NO_2 、 NH_2 、 $\text{N}(\text{R}^{10})_2$ 、 $\text{OC}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{10})_2$ 、 $\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{10})_2$ 、 $\text{NHC}(=\text{O})\text{R}^9$ 、 $\text{NHC}(=\text{O})\text{OR}^9$ 、置換または非置換の C_1-C_4 アルキル、 C_1-C_4 フルオロアルキル、 C_1-C_4 重水素化アルキル、置換または非置換の C_1-C_4 アルコキシ、 C_1-C_4 フルオロアルコキシ、 $-\text{SC}_1-\text{C}_4$ アルキル、 $-\text{S}(=\text{O})-\text{C}_1-\text{C}_4$ アルキル、 $-\text{S}(=\text{O})_2-\text{C}_1-\text{C}_4$ アルキル、 C_1-C_4 ヒドロキシアアルキル、置換または非置換のフェニル、あるいは置換または非置換の単環式のヘテロアリールであり、

20

R^3 は H、ハロゲン、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、 C_1-C_4 アルキル、 C_1-C_4 フルオロアルキル、 C_1-C_4 重水素化アルキル、 C_1-C_4 アルコキシ、 C_1-C_4 フルオロアルコキシ、 $-\text{S}-\text{C}_1-\text{C}_4$ アルキル、 $-\text{S}(=\text{O})-\text{C}_1-\text{C}_4$ アルキル、 $-\text{S}(=\text{O})_2-\text{C}_1-\text{C}_4$ アルキル、または C_1-C_4 ヒドロキシアアルキルであり、

環 A は、単環式のアリール、二環式のアリール、単環式のヘテロアリール、または二環式のヘテロアリールであり、

R^A はそれぞれ、H、ハロゲン、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OR}^9$ 、 $-\text{SR}^9$ 、 $-\text{S}(=\text{O})\text{R}^9$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^9$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{10})_2$ 、 $-\text{NR}^{10}\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^9$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^9$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^9$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^{10}$ 、 $-\text{OCO}_2\text{R}^9$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{10})_2$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{10})_2$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{10})_2$ 、 $-\text{NHC}(=\text{O})\text{R}^9$ 、 $-\text{NHC}(=\text{O})\text{OR}^9$ 、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 フルオロアルキル、 C_1-C_6 重水素化アルキル、 C_1-C_6 ヘテロアルキル、置換または非置換の C_3-C_{10} シクロアルキル、置換または非置換の C_2-C_{10} ヘテロシクロアルキル、置換または非置換のフェニル、および置換または非置換の単環式のヘテロアリールであり、

30

m は 0、1、または 2 であり、

L^1 は存在しないか、 C_1-C_6 アルキレン、 C_1-C_6 フルオロアルキレン、 C_3-C_6 シクロアルキレン、 $(\text{C}_1-\text{C}_6 \text{ アルキレン})_p-\text{C}_3-\text{C}_6 \text{ シクロアルキレン}-(\text{C}_1-\text{C}_6 \text{ アルキレン})_q$ 、または $-(\text{C}_1-\text{C}_6 \text{ アルキレン})_p-\text{X}-(\text{C}_1-\text{C}_6 \text{ アルキレン})_q$ であり、

40

X は、O、S、 $\text{S}(=\text{O})$ 、 $\text{S}(=\text{O})_2$ 、 $\text{C}(=\text{O})\text{NH}$ 、 $\text{NHC}(=\text{O})$ 、 NH 、 $\text{OC}(=\text{O})\text{NH}$ 、 $\text{NHC}(=\text{O})\text{O}$ 、または $\text{NHC}(=\text{O})\text{O}$ であり、

p は 0 または 1 であり、

q は 0 または 1 であり、

Q は、 $-\text{CO}_2\text{H}$ 、 $-\text{CO}_2(\text{C}_1-\text{C}_6 \text{ アルキル})$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{B}(\text{OH})_2$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}\text{SO}_2\text{R}^9$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{10})_2$ 、 $-\text{SO}_2\text{NHC}(=\text{O})\text{R}^9$ 、 $-\text{CN}$ 、テトラゾリル、 $-\text{OP}(=\text{O})(\text{OH})_2$ 、 $-\text{P}(=\text{O})(\text{OH})_2$ 、

50

またはカルボン酸生物学的等価体であり、

L^2 は、 $-C_1-C_6$ アルキレンー、 $-C_3-C_6$ シクロアルキレンー、 $-C(=O)-$ 、 $-C(=O)-C_1-C_6$ アルキレンー、 $-C(=O)NH-$ 、 $-C(=O)NH-C_1-C_6$ アルキレンー、 $-C(=O)O-$ 、 $-C(=O)O-C_1-C_6$ アルキレンー、 $-C_1-C_6$ アルキレンー $-C(=O)-$ 、 $-C_1-C_6$ アルキレンー $-C(=O)NH-$ 、 $-C_1-C_6$ アルキレンー $-NHC(=O)-$ 、 $-C_1-C_6$ アルキレンー $-C(=O)O-$ 、 $-C_1-C_6$ アルキレンー $-OC(=O)-$ 、 $-C_1-C_6$ アルキレンー $-OC(=O)NH-$ 、 $-C_1-C_6$ アルキレンー $-NHC(=O)NH-$ であるか、あるいは存在せず、

Y は、 H 、置換または非置換の C_1-C_6 アルキル、 CF_3 、ハロゲン、あるいは CN であり、

10

環 B は、単環式のアリール、二環式のアリール、単環式のヘテロアリール、または二環式のヘテロアリールであり、

R^B はそれぞれ、 H 、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OH$ 、 $-OR^9$ 、 $-SR^9$ 、 $-S(=O)R^9$ 、 $-S(=O)_2R^9$ 、 $-S(=O)_2N(R^{10})_2$ 、 $-NR^{10}S(=O)_2R^9$ 、 $-C(=O)R^9$ 、 $-OC(=O)R^9$ 、 $-CO_2R^{10}$ 、 $-OCO_2R^9$ 、 $-N(R^{10})_2$ 、 $-C(=O)N(R^{10})_2$ 、 $-OC(=O)N(R^{10})_2$ 、 $-NHC(=O)R^9$ 、 $-NHC(=O)OR^9$ 、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 フルオロアルキル、 C_1-C_6 重水素化アルキル、 C_1-C_6 ヘテロアルキル、置換または非置換の C_3-C_{10} シクロアルキル、置換または非置換の C_2-C_{10} ヘテロシクロアルキル、置換または非置換のフェニル、置換または非置換の単環式のヘテロアリール、および置換または非置換の二環式のヘテロアリールからなる群から選択され、

20

n は、0、1、または2であり、

R^9 はそれぞれ、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 フルオロアルキル、 C_1-C_6 重水素化アルキル、 C_3-C_6 シクロアルキル、置換または非置換のフェニル、置換または非置換の単環式のヘテロアリール、および置換または非置換の二環式のヘテロアリールからなる群から独立して選択され、

R^{10} はそれぞれ、 H 、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 フルオロアルキル、 C_1-C_6 重水素化アルキル、 C_3-C_6 シクロアルキル、置換または非置換のフェニル、および置換または非置換の単環式のヘテロアリールからなる群から独立して選択され、あるいは、

30

同じ N 原子に付けられる2つの R^{10} 基は、それらが付いている N 原子と一緒に置換または非置換の複素環を形成する。

【0127】

あらゆる実施形態について、置換基は列挙された代替物の部分集合の中から選択される。例えば、いくつかの実施形態では、 Q は、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2(C_1-C_6$ アルキル)、 $-C(=O)NH-SO_2R^9$ 、テトラゾリル、またはカルボン酸生物学的等価体である。他の実施形態では、 Q は、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2(C_1-C_6$ アルキル)、 $-C(=O)NH-SO_2R^9$ 、またはテトラゾリルである。他のいくつかの実施形態では、 Q は $-CO_2H$ 、または $-CO_2(C_1-C_6$ アルキル) である。さらにいくつかの他の実施形態では、 Q は $-CO_2H$ である。

40

【0128】

いくつかの実施形態では、 R^1 は、 H 、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-C(=O)H$ 、 C_1-C_4 アルキル、 C_1-C_4 フルオロアルキル、または C_1-C_4 重水素化アルキルである。他の実施形態では、 R^1 は、 H 、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-C(=O)H$ 、 C_1-C_4 アルキル、または C_1-C_4 フルオロアルキルである。さらに他の実施形態では、 R^1 は、 H 、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-C(=O)H$ 、または C_1-C_4 アルキルである。さらに他の実施形態では、 R^1 は H 、または C_1-C_4 アルキルである。いくつかの実施形態では、 R^1 は、 H 、 F 、 Cl 、 $-CN$ 、 $-C(=O)H$ 、 $-CH_3$ 、 $-CF_3$ 、または $-CD_3$ である。いくつかの実施形態では、 R^1 は H または $-CH_3$ である。いくつかの実施形態では、 R^1 は H である。いくつかの実施形態では、 R^1 は $-CH_3$ である。

50

【0129】

いくつかの実施形態では、 L^2 は $-C_1-C_6$ アルキレンー、または C_3-C_6 シクロアルキレンである。いくつかの実施形態では、 L^2 は $-C_1-C_6$ アルキレンーである。いくつかの実施形態では、 L^2 は、 $-CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2CH_2-$ 、 $-C(CH_3)_2-$ 、 $-CH(CH_3)-$ 、またはシクロプロピル-1, 1-ジイルである。いくつかの実施形態では、 L^2 は、 $-CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2CH_2-$ 、 $-C(CH_3)_2-$ 、または $-CH(CH_3)-$ である。いくつかの実施形態では、 L^2 は、 $-CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2-$ 、または $-CH_2CH_2CH_2-$ である。いくつかの実施形態では、 L^2 は $-CH_2-$ である。

【0130】

いくつかの実施形態では、Y は、H、 $-CH_3$ 、 CF_3 、F、Cl、Br、または CN である。いくつかの実施形態では、Y は H または CN である。いくつかの実施形態では、Y は CN である。

【0131】

いくつかの実施形態では、 L^2 は $-C_1-C_6$ アルキレンーまたは C_3-C_6 シクロアルキレンであり、および、Y は、H、 $-CH_3$ 、 CF_3 、F、Cl、Br、または CN である。

【0132】

いくつかの実施形態では、 L^2 は $-CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2CH_2-$ 、シクロプロピル-1, 1-ジイル、 $-C(CH_3)_2-$ 、または $-CH(CH_3)-$ である。

【0133】

いくつかの実施形態では、 R^1 は、H、F、Cl、 $-CN$ 、 $-C(=O)H$ 、 $-CH_3$ 、 $-CF_3$ 、または $-CD_3$ である。

【0134】

いくつかの実施形態では、 L^1 は存在しないか、 C_1-C_6 アルキレン、 C_3-C_6 シクロアルキレン、または $(C_1-C_6 \text{ アルキレン})_p-C_3-C_6$ シクロアルキレンー (C_1-C_6 アルキレン) $_q$ である。いくつかの実施形態では、 L^1 は存在しないか、 C_1-C_6 アルキレン、または C_3-C_6 シクロアルキレンである。いくつかの実施形態では、 L^1 は存在しないか、 $-CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2CH_2-$ 、 $-CH(CH_3)-$ 、 $-CH(CH_2CH_3)-$ 、 $-C(CH_3)_2-$ 、 $-C(CH_2CH_3)_2-$ 、または、シクロプロピル-1, 1-ジイル、シクロブチル-1, 1-ジイル、シクロペンチル-1, 1-ジイル、またはシクロヘキシル-1, 1-ジイルである。いくつかの実施形態では、 L^1 は存在しないか、 $-CH_2-$ 、 $-CH(CH_3)-$ 、 $-C(CH_3)_2-$ 、またはシクロプロピル-1, 1-ジイルである。いくつかの実施形態では、 L^1 は存在しないか、または $-CH_2-$ である。いくつかの実施形態では、 L^1 は存在しない。

【0135】

いくつかの実施形態では、 L^1 は存在しないか、 $-CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2CH_2-$ 、 $-CH(CH_3)-$ 、 $-CH(CH_2CH_3)-$ 、 $-C(CH_3)_2-$ 、 $-C(CH_2CH_3)_2-$ 、シクロプロピル-1, 1-ジイル、シクロブチル-1, 1-ジイル、シクロペンチル-1, 1-ジイル、またはシクロヘキシル-1, 1-ジイルであり、および、Q は、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2(C_1-C_6 \text{ アルキル})$ 、 $-C(=O)NH SO_2 R^9$ 、またはテトラゾリルである。

【0136】

いくつかの実施形態では、環 A は、フェニル、ナフチル、1-4 の N 原子と 0 または 1 つの O または S 原子とを含む単環式のヘテロアリール、0-4 の N 原子と 1 つの O または S 原子とを含む単環式のヘテロアリール、1-4 の N 原子と 0 または 1 つの O または S 原子とを含む二環式のヘテロアリール、あるいは 0-4 の N 原子と 1 つの O または S 原子とを含む二環式のヘテロアリールである。

10

20

30

40

50

【0137】

いくつかの実施形態では、環Bは、フェニル、ナフチル、1-4のN原子と0または1つのOまたはS原子とを含む単環式のヘテロアリール、0-4のN原子と1つのOまたはS原子とを含む単環式のヘテロアリール、1-4のN原子と0または1つのOまたはS原子とを含む二環式のヘテロアリール、あるいは0-4のN原子と1つのOまたはS原子とを含む二環式のヘテロアリールである。

【0138】

いくつかの実施形態では、環Aは、フェニル、ナフチル、インダニル、フラニル、ピロリル、オキサゾリル、チアゾリル、イミダゾリル、ピラゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、イソキサゾリル、イソチアゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、ピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、トリアジニル、キノリニル、イソキノリニル、キナゾリニル、キノキサリニル、ナフチリジニル、インドリル、インダゾリル、ベンゾキサゾリル、ベンズイソキサゾリル、ベンゾフラニル、ベンゾチエニル、ベンゾチアゾリル、ベンズイミダゾリル、プリニル、シンノリニル、フタラジニル、プテリジニル、ピリドピリミジニル、ピラゾロピリミジニル、またはアザインドリルである。

【0139】

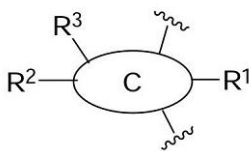
いくつかの実施形態では、環Aはフェニル、ナフチル、またはインダニルである。いくつかの実施形態では、環Aはフェニルまたはナフチルである。いくつかの実施形態では、環Aはフェニルである。いくつかの実施形態では、環Aはインダニルである。いくつかの実施形態では、環Aはフェニルまたはインダニルである。

【0140】

いくつかの実施形態では、

【0141】

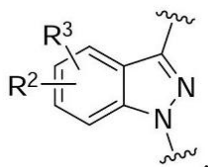
【化8】



は、

【0142】

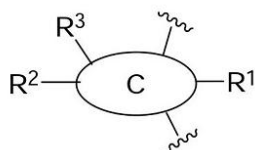
【化9】



である。いくつかの実施形態では、

【0143】

【化10】



は、

【0144】

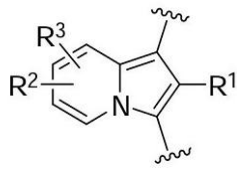
10

20

30

40

【化 1 1】

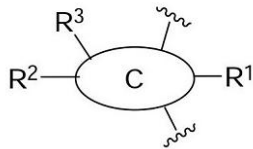


である。いくつかの実施形態では、

【0 1 4 5】

【化 1 2】

10

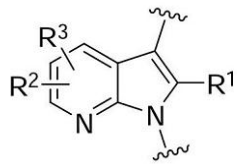


は、

【0 1 4 6】

【化 1 3】

20

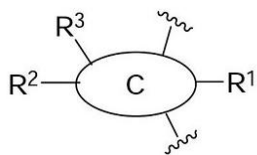


である。いくつかの実施形態では、

【0 1 4 7】

【化 1 4】

30

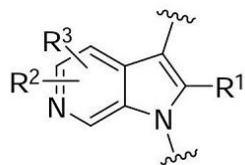


は、

【0 1 4 8】

【化 1 5】

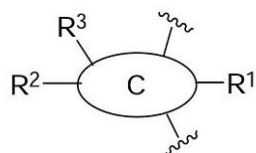
40



である。いくつかの実施形態では、

【0 1 4 9】

【化 1 6】

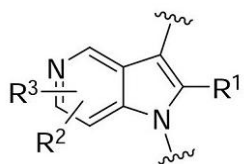


は、

【0 1 5 0】

50

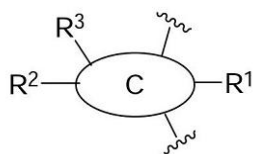
【化 1 7】



である。いくつかの実施形態では、

【0 1 5 1】

【化 1 8】

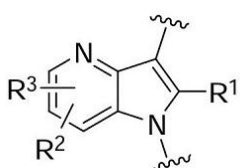


10

は、

【0 1 5 2】

【化 1 9】

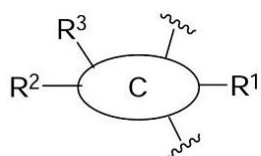


20

である。いくつかの実施形態では、

【0 1 5 3】

【化 2 0】

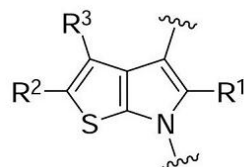


30

は、

【0 1 5 4】

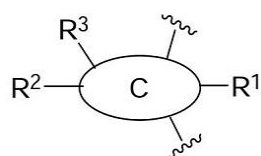
【化 2 1】



である。いくつかの実施形態では、

【0 1 5 5】

【化 2 2】

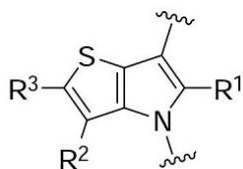


40

は、

【0 1 5 6】

【化 2 3】



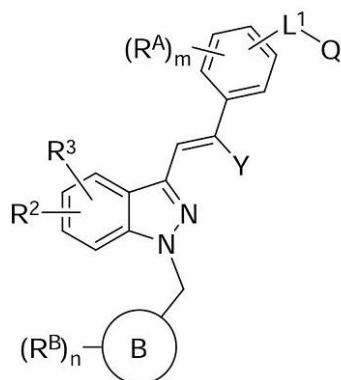
である。

【0157】

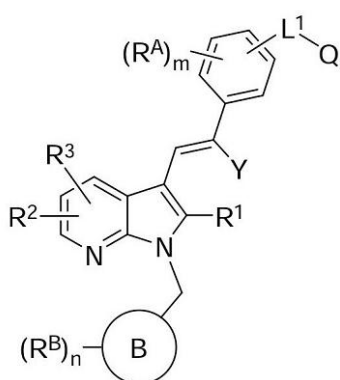
いくつかの実施形態では、式 (I) の化合物は、式 (II)、式 (III)、式 (IV)、式 (V)、または式 (VI) の以下の構造、

【0158】

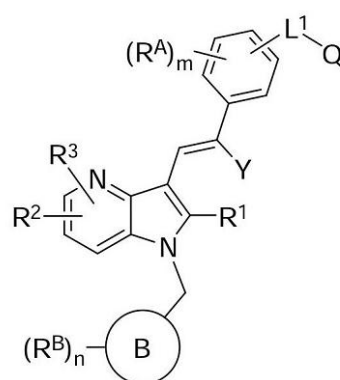
【化 2 4】



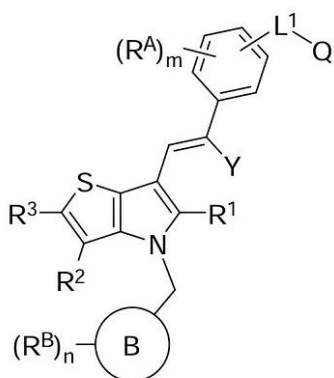
式 (II)



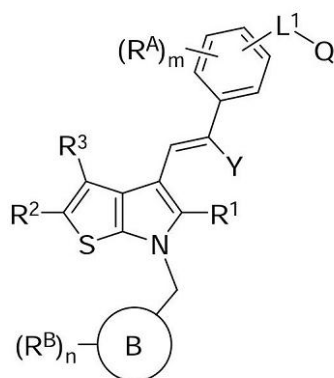
式 (III)



式 (IV)



式 (V)



式 (VI)

あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物を有する。

【0159】

いくつかの実施形態では、式 (I) の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物は、式 (II) の構造、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物を有する。いくつかの実施形態では、式 (I) の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物は、式 (III) の構造、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物を有する。いくつかの実施形態では、式 (I) の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物は、式 (IV) の構造、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物を有する。いくつかの実施形態では、式 (I) の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物は、式 (V) の構造、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物を有する。いくつかの実施形態では、式 (I) の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物は、式 (VI) の構造、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物を有する。

薬学的に許容可能な塩または溶媒和物は、式 (V I) の構造、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物を有する。

【0160】

いくつかの実施形態では、環 A は、フラニル、ピロリル、オキサゾリル、チアゾリル、イミダゾリル、ピラゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、イソキサゾリル、イソチアゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、ピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、またはトリアジニルである。

【0161】

いくつかの実施形態では、環 A は、フラニル、ピロリル、オキサゾリル、チアゾリル、イミダゾリル、ピラゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、イソキサゾリル、イソチアゾリル、オキサジアゾリル、またはチアジアゾリルである。いくつかの実施形態では、環 A はチアゾリルである。

10

【0162】

いくつかの実施形態では、環 A はピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、またはトリアジニルである。いくつかの実施形態では、環 A はピリジニルまたはピリミジニルである。いくつかの実施形態では、環 A はピリジニルである。いくつかの実施形態では、環 A はピリミジニルである。

【0163】

いくつかの実施形態では、環 A は、キノリニル、イソキノリニル、キナゾリニル、キノキサリニル、ナフチリジニル、インドリル、インダゾリル、ベンゾキサゾリル、ベンズイソオキサゾリル、ベンゾフラニル、ベンゾチエニル、ベンゾチアゾリル、ベンズイミダゾリル、プリニル、シンノリニル、フタラジニル、プテリジニル、ピリドピリミジニル、ピラゾロピリミジニル、またはアザインドリルである。

20

【0164】

いくつかの実施形態では、 R^A はそれぞれ、H、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-OR^9$ 、 C_1-C_6 アルキル、および C_1-C_6 フルオロアルキルからなる群から独立して選択される。いくつかの実施形態では、それぞれの R^A は H である。

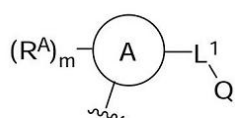
【0165】

いくつかの実施形態では、

【0166】

30

【化25】

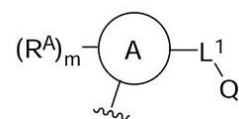


は置換または非置換の安息香酸を有する。いくつかの実施形態では、

【0167】

【化26】

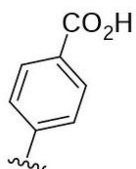
40



は、

【0168】

【化 2 7】

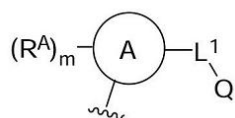


であるか、または表 2 で定義されるとおりである。いくつかの実施形態では、

【0 1 6 9】

【化 2 8】

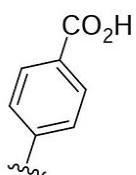
10



は、

【0 1 7 0】

【化 2 9】

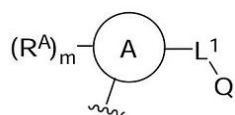


20

である。いくつかの実施形態では、

【0 1 7 1】

【化 3 0】



30

は表 2 で定義される通りである。

【0 1 7 2】

いくつかの実施形態では、環 B は、フェニル、ナフチル、フラニル、ピロリル、オキサゾリル、チアゾリル、イミダゾリル、ピラゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、イソキサゾリル、イソチアゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、ピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、トリアジニル、キノリニル、イソキノリニル、キナゾリニル、キノキサリニル、ナフチリジニル、インドリル、インダゾリル、ベンゾキサゾリル、ベンゾイソオキサゾリル、ベンゾフラニル、ベンゾチエニル、ベンゾチアゾリル、ベンゾイミダゾリル、プリニル、シンノリニル、フタラジニル、プテリジニル、ピリドピリミジニル、ピラゾロピリミジニル、またはアザインドリルである。

40

【0 1 7 3】

いくつかの実施形態では、環 B はフェニルまたはピリジニルである。

【0 1 7 4】

いくつかの実施形態では、環 B はフェニルまたはナフチルである。いくつかの実施形態では、環 B はフェニルである。

【0 1 7 5】

いくつかの実施形態では、環 B は、フラニル、ピロリル、オキサゾリル、チアゾリル、イミダゾリル、ピラゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、イソキサゾリル、イソチアゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、ピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピ

50

リダジニル、またはトリアジニルである。

【0176】

いくつかの実施形態では、環 B は、フラニル、ピロリル、オキサゾリル、チアゾリル、イミダゾリル、ピラゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、イソキサゾリル、イソチアゾリル、オキサジアゾリル、またはチアジアゾリルである。いくつかの実施形態では、環 B はチアゾリルである。

【0177】

いくつかの実施形態では、環 B はピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、またはトリアジニルである。いくつかの実施形態では、環 B はピリジニルである。

【0178】

いくつかの実施形態では、環 B は、キノリニル、イソキノリニル、キナゾリニル、キノキサリニル、ナフチリジニル、インドリル、インダゾリル、ベンゾキサゾリル、ベンズイソキサゾリル、ベンゾフラニル、ベンゾチエニル、ベンゾチアゾリル、ベンズイミダゾリル、プリニル、シンノリニル、フタラジニル、プテリジニル、ピリドピリミジニル、ピラゾロピリミジニル、またはアザインドリルである。

【0179】

いくつかの実施形態では、 R^B はそれぞれ、H、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-OR^9$ 、 C_1-C_6 アルキル、および C_1-C_6 フルオロアルキルからなる群から独立して選択される。いくつかの実施形態では、 R^B はそれぞれ、H、F、Cl、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ 、 $-OCH_2CH_2CH_3$ 、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-CF_3$ 、および $-CH_2CF_3$ からなる群から独立して選択される。いくつかの実施形態では、 R^B はそれぞれ、H、F、Cl、 $-OCH_3$ 、 $-CH_3$ 、および $-CF_3$ からなる群から独立して選択される。いくつかの実施形態では、 R^B はそれぞれ、H、F、および Cl からなる群から独立して選択される。いくつかの実施形態において、n は、0、1、または 2 である。いくつかの実施形態において、n は 1 である。

【0180】

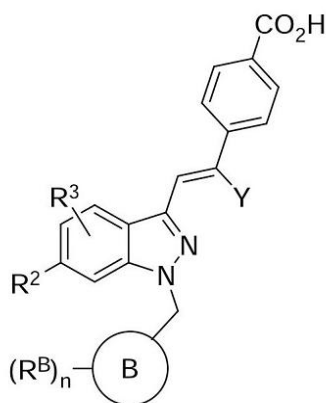
いくつかの実施形態では、環 B はフェニルまたはピリジニルであり、 R^B はそれぞれ、H、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-OR^9$ 、 C_1-C_6 アルキル、および C_1-C_6 フルオロアルキルからなる群から独立して選択され、n は 0 または 1 である。いくつかの実施形態では、環 B はフェニルまたはピリジニルであり、 R^B はそれぞれ、H、F、Cl、 $-OCH_3$ 、 $-CH_3$ 、および $-CF_3$ からなる群から独立して選択され、n は 0 または 1 である。

【0181】

いくつかの実施形態では、式 (I) の化合物は以下の構造：

【0182】

【化 31】



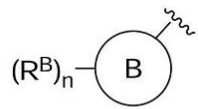
あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物を有する。

【0183】

いくつかの実施形態では、

【 0 1 8 4 】

【 化 3 2 】



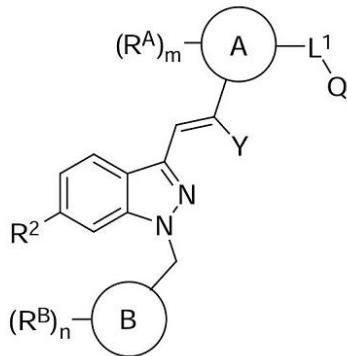
、 Y、 R²、 および R³ は表 1 に記載される通りである。

【 0 1 8 5 】

いくつかの実施形態では、式 (I) の化合物は以下の構造、

【 0 1 8 6 】

【 化 3 3 】



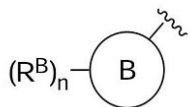
あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物を有する。

【 0 1 8 7 】

いくつかの実施形態では、

【 0 1 8 8 】

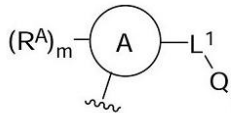
【 化 3 4 】



、 Y、 R²、 および

【 0 1 8 9 】

【 化 3 5 】



、 R¹ は表 2 に記載される通りである。

【 0 1 9 0 】

いくつかの実施形態では、式 (I) の化合物は以下の構造、

【 0 1 9 1 】

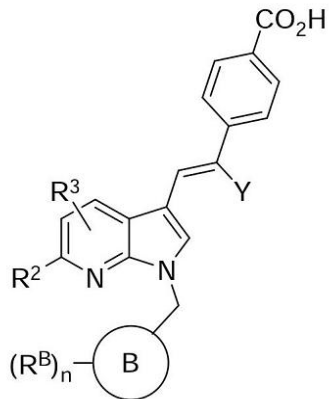
10

20

30

40

【化 3 6】



10

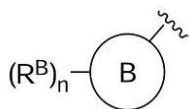
あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物を有する。

【0192】

いくつかの実施形態では、

【0193】

【化 3 7】



20

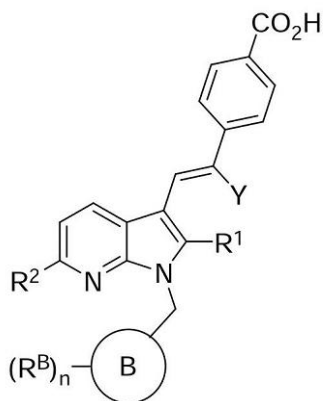
、Y、R²、およびR³は表3に記載される通りである。

【0194】

いくつかの実施形態では、式（I）の化合物は以下の構造、

【0195】

【化 3 8】



30

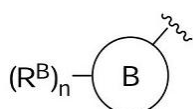
あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物を有する。

【0196】

いくつかの実施形態では、

【0197】

【化 3 9】



40

、Y、R²、およびR¹は表4に記載される通りである。

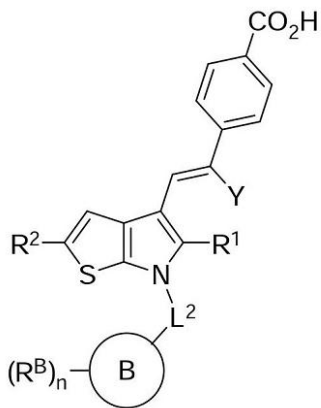
【0198】

いくつかの実施形態では、式（I）の化合物は以下の構造、

50

【 0 1 9 9 】

【 化 4 0 】



10

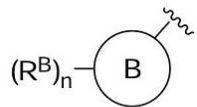
あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物を有する。

【 0 2 0 0 】

いくつかの実施形態では、

【 0 2 0 1 】

【 化 4 1 】



20

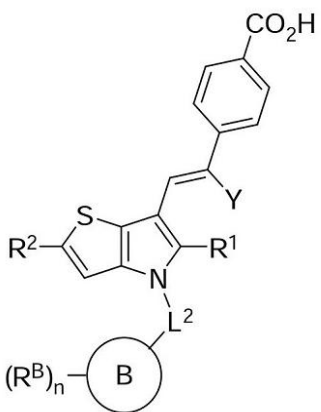
、 L^2 、 Y 、 R^2 、および R^1 は表5に記載される通りである。

【 0 2 0 2 】

いくつかの実施形態では、式（I）の化合物は以下の構造、

【 0 2 0 3 】

【 化 4 2 】



30

あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物を有する。

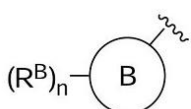
40

【 0 2 0 4 】

いくつかの実施形態では、

【 0 2 0 5 】

【 化 4 3 】



、 L^2 、 Y 、 R^2 、および R^1 は表6に記載される通りである。

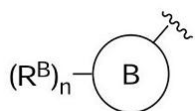
【 0 2 0 6 】

50

いくつかの実施形態では、

【0207】

【化44】



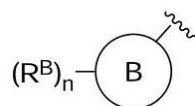
は、表1、2、3、4、5、および／または6に記載される通りである。

【0208】

いくつかの実施形態では、

【0209】

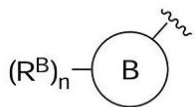
【化45】



は4-フルオロフェニル、または2-メトキシピリジン-5-イルである。いくつかの実施形態では、

【0210】

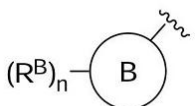
【化46】



は4-フルオロフェニルである。いくつかの実施形態では、

【0211】

【化47】



は2-メトキシピリジン-5-イルである。

【0212】

いくつかの実施形態では、 R^2 は、H、ハロゲン、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、 C_1-C_4 アルキル、 C_1-C_4 フルオロアルキル、 C_1-C_4 重水素化アルキル、 C_1-C_4 アルコキシ、 C_1-C_4 フルオロアルコキシ、または C_1-C_4 ヒドロキシアルキルである。

【0213】

いくつかの実施形態では、 R^2 は、H、F、Cl、Br、I、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CD}_3$ 、 $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CF}_3$ 、または $-\text{CH}_2\text{OH}$ である。

【0214】

いくつかの実施形態では、 R^2 はHまたはClである。

【0215】

いくつかの実施形態では、 R^3 は、H、ハロゲン、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、 C_1-C_4 アルキル、 C_1-C_4 フルオロアルキル、 C_1-C_4 重水素化アルキル、 C_1-C_4 アルコキシ、 C_1-C_4 フルオロアルコキシ、または C_1-C_4 ヒドロキシアルキルである。

【0216】

いくつかの実施形態では、 R^3 は、H、F、Cl、Br、I、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CD}_3$ 、 $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CF}_3$ 、または $-\text{CH}_2\text{OH}$ である。

10

20

30

40

50

【0217】

いくつかの実施形態では、 R^3 はH、F、またはClである。

【0218】

いくつかの実施形態では、 L^1 は存在しないか、 $-CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2-$ 、または $-CH_2CH_2CH_2-$ であり、および、Qは $-CO_2H$ 、または $-CO_2(C_1-C_6 \text{ アルキル})$ である。いくつかの実施形態では、 L^1 は存在しないか、または $-CH_2-$ であり、および、Qは $-CO_2H$ である。

【0219】

様々な変数について上に記載された基の任意の組み合わせも本明細書で企図される。明細書全体にわたって、基とその置換基は安定した部分と化合物を提供するために当業者によって選択される。

10

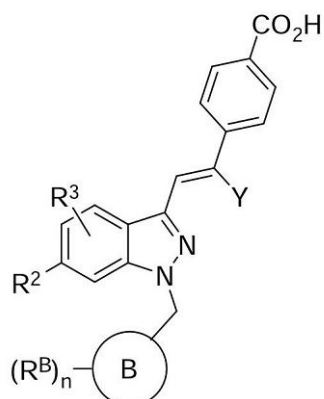
【0220】

式(I)の典型的な化合物は以下の表に記載される化合物を含む：

【0221】

【表 1 - 1】

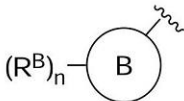
表 1



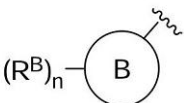
化合物番号		Y	R ²	R ³
1-1	4-フルオロフェニル	CN	Cl	H
1-2	フェニル	CN	Cl	H
1-3	3,5-ジクロロフェニル	CN	Cl	H
1-4	3,5-ジトリフルオロメチルフェニル	CN	Cl	H
1-5	1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル	CN	Cl	H
1-6	2-クロロピリジン-5-イル	CN	Cl	H
1-7	2-メトキシピリジン-5-イル	CN	Cl	H
1-8	4-フルオロフェニル	H	Cl	H
1-9	ピリジン-4-イル	CN	Cl	H
1-10	2-(トリフルオロメチル)チアゾール-5-イル	CN	Cl	H
1-11	2-エトキシピリジン-5-イル	CN	Cl	H
1-12	2-フルオロチアゾール-5-イル	CN	Cl	H
1-13	2-(トリフルオロメチル)チアゾール-4-イル	CN	Cl	H
1-14	2-メトキシピリジン-5-イル	CN	-NO ₂	H
1-15	4-フルオロフェニル	CN	-NO ₂	H
1-16	2-メトキシピリジン-5-イル	CN	-CN	H
1-17	4-フルオロフェニル	CN	-CN	H
1-18	2-メトキシピリジン-5-イル	CN	Cl	F
1-19	4-フルオロフェニル	CN	Cl	F

【 0 2 2 2 】

【表 1 - 2】

化合物番号		Y	R ²	R ³
1-20	2-メトキシピリジン-5-イル	CN	-OMe	H
1-21	4-フルオロフェニル	CN	-OMe	H
1-22	2-メトキシピリジン-5-イル	CN	-CF ₃	H
1-23	4-フルオロフェニル	CN	-CF ₃	H
1-24	2-メトキシピリジン-5-イル	CN	-OCF ₃	H
1-25	4-フルオロフェニル	CN	-OCF ₃	H
1-26	2-メトキシピリジン-5-イル	CN	-NHAc	H
1-27	4-フルオロフェニル	CN	-NHAc	H
1-28	2-メトキシピリジン-5-イル	CN	HC≡C-	H
1-29	4-フルオロフェニル	CN	HC≡C-	H
1-30	2-メトキシピリジン-5-イル	CN	MeSO ₂ -	H
1-31	4-フルオロフェニル	CN	MeSO ₂ -	H
1-32	2-メトキシピリジン-5-イル	CN	-SMe	H
1-33	4-フルオロフェニル	CN	-SMe	H
1-34	2-メトキシピリジン-5-イル	CN	Br	H
1-35	4-フルオロフェニル	CN	Br	H
1-36	2-メトキシピリジン-5-イル	CN	F	H
1-37	4-フルオロフェニル	CN	F	H
1-38	2-メトキシピリジン-5-イル	CN	-SF ₅	H
1-39	4-フルオロフェニル	CN	-SF ₅	H
1-40	2-メトキシピリジン-5-イル	CN	H ₂ NSO ₂ -	H
1-41	4-フルオロフェニル	CN	H ₂ NSO ₂ -	H
1-42	2-メトキシピリジン-5-イル	CN	H ₂ NC(=O)-	H
1-43	4-フルオロフェニル	CN	H ₂ NC(=O)-	H
1-44	2-メトキシピリジン-5-イル	CN	-CHF ₂	H
1-45	4-フルオロフェニル	CN	-CHF ₂	H
1-46	2-メトキシピリジン-5-イル	CN	イミダゾール- 1-イル	H
1-47	4-フルオロフェニル	CN	イミダゾール- 1-イル	H
1-48	2-メトキシピリジン-5-イル	CN	チオフェン-3- イル	H

【表 1 - 3】

化合物番号		Y	R ²	R ³
1-49	4-フルオロフェニル	CN	チオフェン-3-イル	H
1-50	2-メトキシピリジン-5-イル	CN	Me ₂ C(OH)-	H
1-51	4-フルオロフェニル	CN	Me ₂ C(OH)-	H

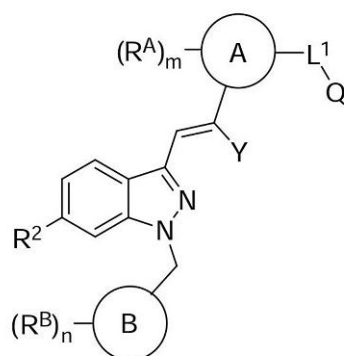
10

20

【 0 2 2 4 】

【表 2 - 1】

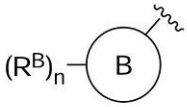
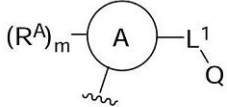
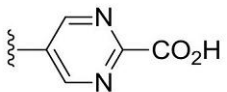
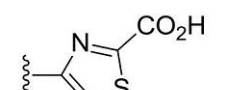
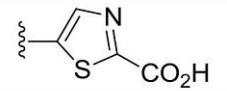
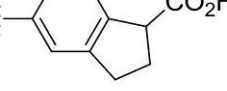
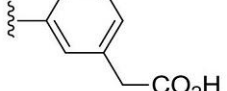
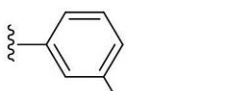
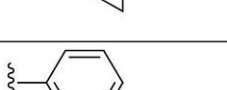
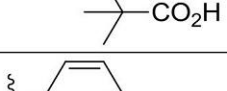
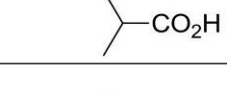
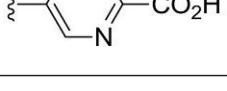
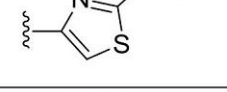
表 2



化合物番号	$(R^B)_n$ -B	R^2	Y	$(R^A)_m$ -A-L ¹ -Q
2-1	4-フルオロフェニル	Cl	CN	
2-2	4-フルオロフェニル	Cl	CN	
2-3	4-フルオロフェニル	Cl	CN	
2-4	4-フルオロフェニル	Cl	CN	
2-5	4-フルオロフェニル	Cl	CN	
2-6	4-フルオロフェニル	Cl	CN	
2-7	4-フルオロフェニル	Cl	CN	
2-8	4-フルオロフェニル	Cl	CN	
2-9	4-フルオロフェニル	Cl	CN	

【 0 2 2 5】

【表 2 - 2】

化合物番号	$(R^B)_n$ 	R^2	Y	$(R^A)_m$ 
2-10	4-フルオロフェニル	Cl	CN	
2-11	4-フルオロフェニル	Cl	CN	
2-12	4-フルオロフェニル	Cl	CN	
2-13	4-フルオロフェニル	Cl	CN	
2-14	2-メトキシピリジン-5-イル	Cl	CN	
2-15	2-メトキシピリジン-5-イル	Cl	CN	
2-16	2-メトキシピリジン-5-イル	Cl	CN	
2-17	2-メトキシピリジン-5-イル	Cl	CN	
2-18	2-メトキシピリジン-5-イル	Cl	CN	
2-19	2-メトキシピリジン-5-イル	Cl	CN	
2-20	2-メトキシピリジン-5-イル	Cl	CN	

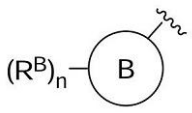
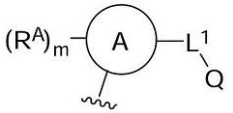
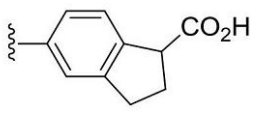
10

20

30

40

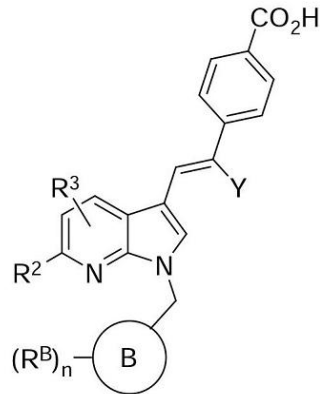
【表 2 - 3】

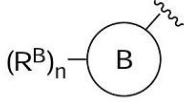
化合物番号		R^2	Y	
2-21	2-メトキシピリジン-5-イル	Cl	CN	

【 0 2 2 7】

【表 3 - 1】

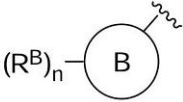
表 3



化合物番号		Y	R²	R³
3-1	4-フルオロフェニル	CN	H	H
3-2	2-メトキシピリジン-5-イル	CN	H	H
3-3	4-フルオロフェニル	CN	Cl	H
3-4	2-メトキシピリジン-5-イル	CN	Cl	H
3-5	2-エトキシピリジン-5-イル	CN	Cl	H
3-6	2-クロロピリジン-5-イル	CN	Cl	H
3-7	ピリジン-4-イル	CN	Cl	H
3-8	2-(トリフルオロメチル)チア ゾール-5-イル	CN	Cl	H
3-9	2-プロピルオキシピリジン-5- イル	CN	Cl	H
3-10	2-フルオロチアゾール-5-イル	CN	Cl	H
3-11	2-(トリフルオロメチル)チア ゾール-4-イル	CN	Cl	H
3-12	2-メトキシピリジン-5-イル	CN	Cl	5-F
3-13	4-フルオロフェニル	CN	Cl	5-F
3-14	2-メトキシピリジン-5-イル	CN	H	5-F
3-15	4-フルオロフェニル	CN	H	5-F
3-16	2-メトキシピリジン-5-イル	CN	-OMe	H
3-17	4-フルオロフェニル	CN	-OMe	H
3-18	2-メトキシピリジン-5-イル	CN	-Me	H
3-19	4-フルオロフェニル l	CN	-Me	H

【 0 2 2 8 】

【表 3 - 2】

化合物番号		Y	R ²	R ³
3-20	2-メトキシピリジン-5-イル	CN	-NH ₂	H
3-21	4-フルオロフェニル	CN	-NH ₂	H
3-22	2-メトキシピリジン-5-イル	CN	-NHAc	H
3-23	4-フルオロフェニル	CN	-NHAc	H
3-24	2-メトキシピリジン-5-イル	CN	-SMe	H
3-25	4-フルオロフェニル	CN	-SMe	H
3-26	2-メトキシピリジン-5-イル	CN	HC≡C-	H
3-27	4-フルオロフェニル	CN	HC≡C-	H
3-28	2-メトキシピリジン-5-イル	CN	イミダゾール -1-イル	H
3-29	4-フルオロフェニル	CN	イミダゾール -1-イル	H
3-30	2-メトキシピリジン-5-イル	CN	F	H
3-31	4-フルオロフェニル	CN	F	H
3-32	2-メトキシピリジン-5-イル	CN	Br	H
3-33	4-フルオロフェニル	CN	Br	H
3-34	2-メトキシピリジン-5-イル	CN	-SF ₅	H
3-35	4-フルオロフェニル	CN	-SF ₅	H

10

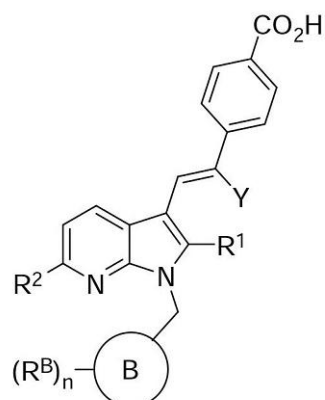
20

30

【 0 2 2 9 】

【表 4 - 1】

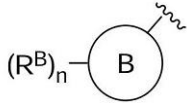
表 4



化合物番号		Y	R²	R¹
4-1	4-フルオロフェニル	CN	Cl	Cl
4-2	4-フルオロフェニル	CN	Cl	Br
4-3	4-フルオロフェニル	CN	Cl	F
4-4	4-フルオロフェニル	CN	Cl	CN
4-5	4-フルオロフェニル	CN	Cl	-NH₂
4-6	2-メトキシピリジン-5-イル	CN	Cl	Cl
4-7	2-メトキシピリジン-5-イル	CN	Cl	Br
4-8	2-メトキシピリジン-5-イル	CN	Cl	F
4-9	2-メトキシピリジン-5-イル	CN	Cl	CN
4-10	2-メトキシピリジン-5-イル	CN	Cl	-NH₂
4-11	4-フルオロフェニル	CN	OMe	Cl
4-12	4-フルオロフェニル	CN	OEt	Cl
4-13	4-フルオロフェニル	CN	OCF₃	Cl
4-14	4-フルオロフェニル	CN	F	Cl
4-15	4-フルオロフェニル	CN	OEt	H
4-16	4-フルオロフェニル	CN	OCF₃	H
4-17	4-フルオロフェニル	CN	F	H
4-18	2-メトキシピリジン-5-イル	CN	-OMe	Cl
4-19	2-メトキシピリジン-5-イル	CN	-OEt	Cl
4-20	2-メトキシピリジン-5-イル	CN	-OCF₃	Cl
4-21	2-メトキシピリジン-5-イル	CN	F	Cl
4-22	2-メトキシピリジン-5-イル	CN	-OEt	H

【0230】

【表 4 - 2】

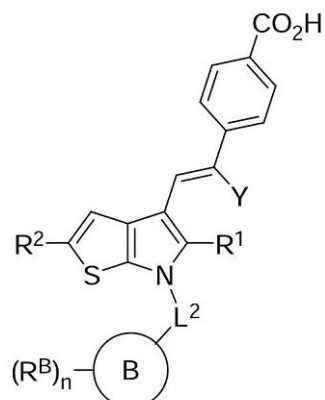
化合物番号		Y	R ²	R ¹
4-23	2-メトキシピリジン-5-イル	CN	-OCF ₃	H
4-24	2-メトキシピリジン-5-イル	CN	F	H

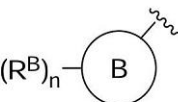
10

【 0 2 3 1 】

【表 5 - 1】

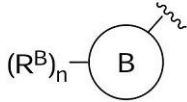
表 5



化合物番号		L ²	Y	R ²	R ¹
5-1	1-プロピル-1H-ピラゾール-4-イル	-	CN	H	Me
5-2	4-フルオロフェニル	-CH ₂ -	CN	H	H
5-3	2-メトキシピリジン-5-イル	-CH ₂ -	CN	H	H
5-4	4-フルオロフェニル	-CH ₂ -	CN	Cl	H
5-5	2-メトキシピリジン-5-イル	-CH ₂ -	CN	Cl	H
5-6	2-メトキシピリジン-5-イル	-CH ₂ -	H	Cl	H
5-7	2-エトキシピリジン-5-イル	-CH ₂ -	CN	Cl	H
5-8	2-クロロピリジン-5-イル	-CH ₂ -	CN	Cl	H
5-9	ピリジン-4-イル	-CH ₂ -	CN	Cl	H
5-10	2-(トリフルオロメチル)チアゾール-5-イル	-CH ₂ -	CN	Cl	H
5-11	2-プロピルオキシピリジン-5-イル	-CH ₂ -	CN	Cl	H
5-12	2-フルオロチアゾール-5-イル	-CH ₂ -	CN	Cl	H
5-13	2-(トリフルオロメチル)チアゾール-4-イル	-CH ₂ -	CN	Cl	H
5-14	2-エトキシピリジン-5-イル	-CH ₂ -	CN	H	H
5-15	2-クロロピリジン-5-イル	-CH ₂ -	CN	H	H
5-16	ピリジン-4-イル	-CH ₂ -	CN	H	H
5-17	2-(トリフルオロメチル)チアゾール-5-イル	-CH ₂ -	CN	H	H

【 0 2 3 2 】

【表 5 - 2】

化合物番号		L^2	Y	R^2	R^1
5-18	2-プロピルオキシピリジン-5-イル	-CH ₂ -	CN	H	H
5-19	2-フルオロチアゾール-5-イル	-CH ₂ -	CN	H	H
5-20	2-(トリフルオロメチル)チアゾール-4-イル	-CH ₂ -	CN	H	H

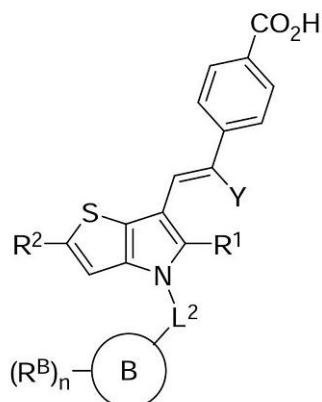
10

20

【 0 2 3 3 】

【表 6 - 1】

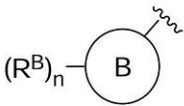
表 6



化合物番号		L ²	Y	R ²	R ¹
6-1	1-プロピル-1H-ピラゾール-4-イル	-	CN	H	Me
6-2	4-フルオロフェニル	-CH ₂ -	CN	H	H
6-3	2-メトキシピリジン-5-イル	-CH ₂ -	CN	H	H
6-4	4-フルオロフェニル	-CH ₂ -	CN	Cl	H
6-5	2-メトキシピリジン-5-イル	-CH ₂ -	CN	Cl	H
6-6	2-メトキシピリジン-5-イル	-CH ₂ -	H	Cl	H
6-7	2-エトキシピリジン-5-イル	-CH ₂ -	CN	Cl	H
6-8	2-クロロピリジン-5-イル	-CH ₂ -	CN	Cl	H
6-9	ピリジン-4-イル	-CH ₂ -	CN	Cl	H
6-10	2-(トリフルオロメチル)チアゾール-5-イル	-CH ₂ -	CN	Cl	H
6-11	2-プロピルオキシピリジン-5-イル	-CH ₂ -	CN	Cl	H
6-12	2-フルオロチアゾール-5-イル	-CH ₂ -	CN	Cl	H
6-13	2-(トリフルオロメチル)チアゾール-4-イル	-CH ₂ -	CN	Cl	H
6-14	2-エトキシピリジン-5-イル	-CH ₂ -	CN	H	H
6-15	2-クロロピリジン-5-イル	-CH ₂ -	CN	H	H
6-16	ピリジン-4-イル	-CH ₂ -	CN	H	H

【 0 2 3 4】

【表 6 - 2】

化合物番号		L^2	Y	R^2	R^1
6-17	2-(トリフルオロメチル)チア ゾール-5-イル	-CH ₂ -	CN	H	H
6-18	2-プロピルオキシピリジン- 5-イル	-CH ₂ -	CN	H	H
6-19	2-フルオロチアゾール-5-イ ル	-CH ₂ -	CN	H	H
6-20	2-(トリフルオロメチル)チア ゾール-4-イル	-CH ₂ -	CN	H	H

10

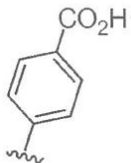
20

【0235】

いくつかの実施形態では、表 1、3、4、5、または 6 に記載される化合物からの安息香酸基（

【0236】

【化 48】

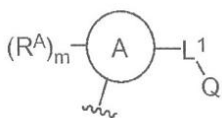


30

）は、表 2 で定義されるような

【0237】

【化 49】



40

基と取り替えられる。

【0238】

1つの態様では、本明細書に記載される化合物は、薬学的に許容可能な塩の形態をしている。同様に、同じタイプの活性を有するこうした化合物の活性代謝物は、本開示の範囲内に含まれている。加えて、本明細書に記載される化合物は、非溶媒和形態だけでなく、水、エタノールなどの薬学的に許容可能な溶媒を備えた溶媒和形態で存在することができる。本明細書に提示の化合物の溶媒和形態は、同様に本明細書で開示されるものとみなされる。

【0239】

「薬学的に許容可能な」とは、本明細書で使用されるように、化合物の生物学的活性ま

50

たは特性を妨げず、比較的無毒である担体または希釈剤などの材料を指し、つまり、材料は望ましくない生物学的効果を引き起こすことなく、あるいは化合物が含まれる組成物の成分のいずれに対しても有害に相互作用することなく、個体に投与される。

【0240】

用語「薬学的に許容可能な塩」とは、適切なアニオンと組み合わせて治療上活性な薬剤のカチオンの形態、あるいは代替的な実施形態では適切なカチオンと組み合わせて治療上活性な薬剤のアニオンの形態からなる、治療上活性な薬剤の形態を指す。Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection and Use. International Union of Pure and Applied Chemistry, Wiley-VCH 2002. S. M. Berge, L. D. Bighley, D. C. Monkhouse, J. Pharm. Sci. 1977, 66, 1-19. P. H. Stahl and C. G. Wermuth, editors, Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection and Use, Weinheim/Zueich: Wiley-VCH/VHCA, 2002. 医薬品の塩は一般に、非イオン性の種よりも胃液と腸液で可溶性が強く、かつ迅速に溶解可能であり、したがって、固体の剤形に役立つ。さらに、その溶解度がしばしばpHに応じたものであるため、消化管の1つまたは別の部分における選択的な溶解が可能であり、こうした能力は遅延放出および徐放の挙動の1つの態様として操作可能である。さらに、塩成形分子が中性の形態と平衡状態にあり得るため、生体膜の通過を調節可能である。

【0241】

いくつかの実施形態では、薬学的に許容可能な塩は、式(I)の化合物を酸と反応させることにより得られる。いくつかの実施形態では、式(I)の化合物(つまり、遊離塩基形態)は塩基性であり、有機酸または無機酸と反応させる。無機酸としては、限定されないが、塩酸、臭化水素酸、硫酸、リン酸、硝酸、およびメタリン酸が挙げられる。有機酸としては、限定されないが、1-ヒドロキシ-2-ナフトエ酸; 2, 2-ジクロロ酢酸; 2-ヒドロキシエタンスルホン酸; 2-オキシグルタル酸; 4-アセトアミド安息香酸; 4-アミノサリチル酸; 酢酸; アジピン酸; アスコルビン酸(L); アスパラギン酸(L); ベンゼンスルホン酸; 安息香酸; 樟脳酸(+); カンフル-10-スルホン酸(+); カプリン酸(デカン酸); カプロン酸(ヘキサン酸); カプリル酸(オクタン酸); 炭酸; 桂皮酸; クエン酸; シクラミン酸; ドデシル硫酸; エタン-1, 2-二スルホン酸; エタンスルホン酸; ギ酸; フマル酸; ガラクタル酸; ゲンチジン酸; グルコヘプトン酸(D); グルコン酸(D); グルクロン酸(D); グルタミン酸; グルタル酸; グリセロリン酸; グリコール酸; 馬尿酸; イソ酪酸; 乳酸(DL); ラクトビオン酸; ラウリン酸; マレイン酸; リンゴ酸(-L); マロン酸; マンデル酸(DL); メタンスルホン酸; ナフタレン-1, 5-ジスルホン酸; ナフタレン-2-スルホン酸; ニコチン酸; オレイン酸; シュウ酸; パルミチン酸; パモ酸; リン酸; プロピオン酸; ピログルタミン酸(-L); サリチル酸; セバシン酸; ステアリン酸; コハク酸; 硫酸; 酒石酸(+L); チオシアン酸; トルエンスルホン酸(p); および、ウンデシレン酸が挙げられる。

【0242】

いくつかの実施形態では、式(I)の化合物は、塩化物、硫酸塩、臭化物塩、メシレート塩、マレイン酸塩、クエン酸塩、またはリン酸塩として調製される。いくつかの実施形態では、式(I)の化合物は塩酸塩として調製される。

【0243】

いくつかの実施形態では、薬学的に許容可能な塩は式(I)の化合物を塩基と反応させることにより得られる。いくつかの実施形態では、式(I)の化合物は酸性であり、塩基と反応させる。こうした状況では、式(I)の化合物の酸性プロトンは、金属イオン、例えば、リチウム、ナトリウム、カリウム、マグネシウム、カルシウム、またはアルミニウムのイオンと取り替えられる。いくつかの場合、本明細書に記載される化合物は、限定さ

れないが、エタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン、トロメタミン、メグルミン、N-メチルグルカミン、ジシクロヘキシルアミン、トリス（ヒドロキシメチル）メチルアミンなどの有機塩基と協調する。他の場合では、本明細書に記載される化合物は、アルギニン、リジンなどのアミノ酸とともに塩を形成する。酸性プロトンを含む化合物とともに塩を形成するために使用される許容可能な無機塩基は、限定されないが、水酸化アルミニウム、水酸化カルシウム、水酸化カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、水酸化ナトリウム、水酸化リチウムなどを含む。いくつかの実施形態では、本明細書に提供される化合物は、ナトリウム塩、カルシウム塩、カリウム塩、マグネシウム塩、メグルミン塩、N-メチルグルカミン塩、またはアンモニウム塩として調製される。いくつかの実施形態では、本明細書に提供される化合物は、ナトリウム塩として調製される。

10

【0244】

薬学的に許容可能な塩に対する言及は溶媒付加形態を含むことを理解されたい。いくつかの実施形態では、溶媒和物は溶媒の化学量論または非化学量論のいずれかを含み、水、エタノールなどのような薬学的に許容可能な溶媒を用いる結晶化のプロセスの間に形成される。水和物は溶媒が水である場合に形成され、アルコールは溶媒がアルコールの際に形成される。本明細書に記載される化合物の溶媒和物は、本明細書に記載されるプロセスの間に都合よく調製されるか、または形成される。加えて、本明細書で提供される化合物は随意に、溶媒和形態と同様に非溶媒和形態で存在する。

【0245】

本明細書に記載される方法と製剤は、式（I）の構造を有する化合物のN-オキシド（適切な場合）、結晶形態（多形体としても知られている）、または薬学的に許容可能な塩、および、同じタイプの活性を有するこうした化合物の活性代謝物の使用を含む。

20

【0246】

いくつかの実施形態では、式（I）の化合物の有機ラジカル（例えば、アルキル基、芳香環）の部位は様々な代謝反応の影響を受けやすい。有機ラジカルへの適切な置換基の取り込みにより、この代謝経路は減らされ、最小限に抑えられ、または除去される。特定の実施形態では、代謝反応に対する芳香環の感受性を減らすまたは取り除くための適切な置換基は、一例として、ハロゲン、重水素、アルキル基、ハロアルキル基、またはジューテロアルキル（重水素化アルキル）基である。

【0247】

別の実施形態において、本明細書に記載される化合物は、同位体で（例えば放射性同位元素で）、または発色団または蛍光性の部分、生物発光標識、あるいは化学発光標識を含む別の手段によって、標識される。

30

【0248】

本明細書に記載される化合物は同位体標識された化合物を含み、これは、1つ以上の原子が自然界で通常見られる原子質量または質量数とは異なる原子質量または質量数を有する原子と取り替えられるということを除けば、本明細書で提示される様々な式と構造において記載されるものと同一である。本化合物に組み入れることが可能なアイソトープの例としては、例えば²H、³H、¹³C、¹⁴C、¹⁵N、¹⁸O、¹⁷O、³⁵S、¹⁸F、³⁶Clなどの、水素、炭素、窒素、酸素、硫黄、フッ素、および塩素のアイソトープが挙げられる。1つの態様において、本明細書に記載される同位体標識された化合物、例えば、³Hと¹⁴Cなどの放射性同位元素が組み入れられる化合物は、薬物および／または基質組織分布アッセイに役立つ。1つの態様では、重水素のような同位元素を用いる置換は、例えば、インビボでの半減期の増大または必要用量の減少などの一層の代謝安定性に起因する特定の治療上の利点を与えるものである。

40

【0249】

いくつかの実施形態では、式（I）の化合物は1つ以上の立体中心を有し、各々の立体中心はRまたはSの配置のいずれかで独立して存在する。本明細書で提示される化合物は、すべてのジアステレオマー形態、エナンチオマー形態、アトロプ異性体、およびエピマー形態と、これらの適切な混合物を含む。本明細書で提供される化合物と方法は、すべて

50

の *c i s*、*t r a n s*、*s y n*、*a n t i*、*e n t g e g e n* (E)、および *z u s a m m e n* (Z) の異性体と、これらの適切な混合物を含む。

【0250】

個々の立体異性体は、必要に応じて、キラルのクロマトグラフィーカラムによる立体選択的な合成および／または立体異性体の分離などの方法によって得られる。ある実施形態では、式 (I) の化合物は、一对のジアステレオマー異性体化合物／塩を形成するために光学的に活性な分割剤に化合物のラセミ混合物を反応させ、ジアステレオマーを分離し、光学的に純粋なエナンチオマーを回復させることにより、その個々の立体異性体として調製される。いくつかの実施形態では、エナンチオマーの分解は、本明細書に記載される化合物の共有結合のジアステレオマー誘導体を用いて実行される。別の実施形態では、ジアステレオマーは溶解度の差に基づいて分離／分解技術によって分離される。他の実施形態では、立体異性体の分離は、クロマトグラフィーによって、またはジアステレオマー塩の分離、および再結晶化またはクロマトグラフィーまたはその任意の組み合わせによる分離によって、行なわれる。Jean Jacques, Andre Collet, Samuel H. Wilen, "Enantiomers, Racemates and Resolutions", John Wiley And Sons, Inc., 1981. いくつかの実施形態では、立体異性体は立体選択的な合成によって得られる。

10

【0251】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載される化合物はプロドラッグとして調製される。「プロドラッグ」はインビボで親薬物に変換された薬剤を指す。状況によってはプロドラッグは親薬物よりも投与しやすいため、役に立つことがしばしばある。プロドラッグは、例えば、経口投与により生物学的に利用可能であるが、親薬物とはそうではない。さらにまたは代替的に、プロドラッグは親薬物よりも医薬組成物中での溶解度が改善されている。いくつかの実施形態では、プロドラッグの設計は効果的な水溶解度を増大させる。プロドラッグの一例は、限定されないが、エステル(「プロドラッグ」)として投与されるが、その後代謝的に加水分解され活性な実体を与える本明細書に記載される化合物である。プロドラッグのさらなる例は、酸性基に結合される短ペプチド(ポリアミノ酸)であり、このペプチドは代謝されることで活性な部分を暴露する。ある実施形態では、インビボ投与後、プロドラッグは、化合物の生物学的、薬学的、または治療的に活性な形態に化学変換される。ある実施形態では、プロドラッグは、化合物の生物学的、薬学的、または治療的に活性な形態へと1つ以上の工程またはプロセスによって酵素で代謝される。

20

30

【0252】

本明細書に記載される化合物のプロドラッグは、限定されないが、エステル、エーテル、炭酸塩、チオ炭酸塩、N-アシル誘導体、N-アシルオキシアルキル誘導体、三級アミンの四級誘導体、N-マンニヒ塩基、シッフ塩基、アミノ酸共役体、リン酸エステル、およびスルホン酸エステルを含む。例えば、Design of Prodrugs, Bundgaard, A. Ed., Elsevier, 1985 and Method in Enzymology, Widder, K. et al., Ed.; Academic, 1985, vol. 42, p. 309-396; Bundgaard, H. "Design and Application of Prodrugs" in A Textbook of Drug Design and Development, Krosgaard-Larsen and H. Bundgaard, Ed., 1991, Chapter 5, p. 113-191; and Bundgaard, H., Advanced Drug Delivery Review, 1992, 8, 1-38を参照のこと。これらの文献の各々は参照により本明細書に組み込まれる。いくつかの実施形態において、本明細書で開示されるヒドロキシル基はプロドラッグを形成するために用いられ、ヒドロキシル基はアシルオキシアルキルエステル、アルコキシカルボニルオキシアルキルエステル、アルキルエステル、アリアルエステル、リン酸エステル、糖エステル、エーテルなどには

40

50

【 0 2 5 3 】

【 0 2 5 4 】

【 0 2 5 5 】

【 0 2 5 6 】

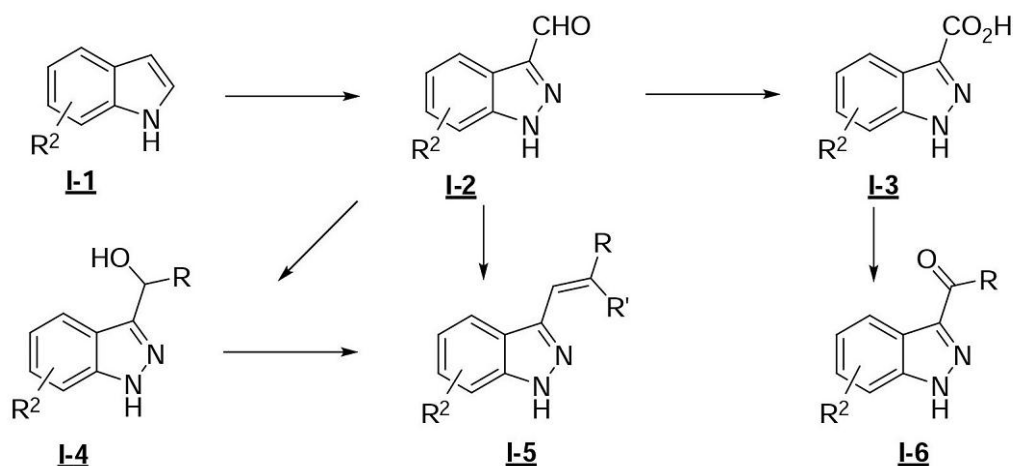
【 0 2 5 7 】

【 0 2 5 8 】

【 0 2 5 9 】

【 0 2 6 0 】

【化 5 0】

模式図 I

10

【0261】

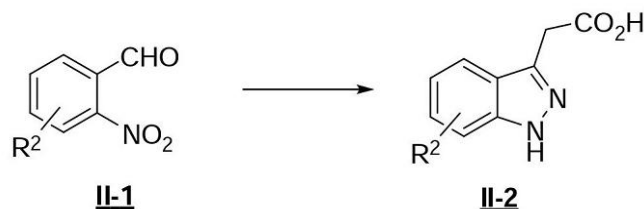
幾つかの実施形態では、一般構造 I-1 の置換されたインドールは、酸性条件 (pH 1-2) 下で水性の NaNO_2 によって処理され、対応する 3-インダゾールカルボキサルデヒド I-2 が得られる。その後、 NaClO_2 などの酸化剤を使用する I-2 の酸化は、3-カルボン酸 I-3 を与える。代替的に、グリニャール試薬または有機リチウム種などのアニオンの追加は、結果として、第二級アルコール I-4 をもたらし、ここで R は有機ラジカルである。例えば、MeOH などの有機溶媒中で NaBH_4 を使用するアルデヒドの還元は、第一級アルコール I-4 を与え、その中で $R=H$ である。その後、ウィッティヒ試薬との又は縮合条件下でのアルデヒドの反応は、結果として、一般構造 I-5 の不飽和の誘導体をもたらし。幾つかの実施形態では、酸 I-3 は、様々な誘導体に転換される。例えば、幾つかの実施形態では、I-3 は、標準ペプチド結合条件下で $-\text{NHMe}$ (OMe) と結合されて、ワインレブアミド (Wienreb amide) が形成され、これが、アルキルリチウムまたはグリニャール試薬で処理され得ることで、一般構造 I-6 のケトンがもたらされる (R = アルキルまたはアリールのラジカル)。幾つかの実施形態では、I-4 は、例えば、塩化メシルまたは塩化トシルとの反応によって脱水され、その後、この脱離基は除去され、I-5 などの化合物が得られる。インダゾールの代替合成が、模式図 I I に示される。

20

30

【0262】

【化 5 1】

模式図 II

40

【0263】

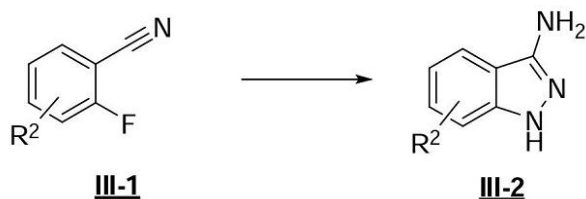
幾つかの実施形態では、一般構造 I I-1 の 2-ニトロベンズアルデヒドは、EtOH 中でマロン酸およびギ酸アンモニウムで処理され、その後、水性の NaOH 中で N_2H_4 , RaNi による還元的環化が続き、インダゾール I I-2 が得られる。

【0264】

また別の実施形態では、インダゾールは、模式図 I I I で示されるように調製される。

【0265】

【化 5 2】

模式図III

【0 2 6 6】

10

模式図 I I I は、高温での E t O H 中の N_2H_4 を用いる 2-フルオロベンゾニトリル I I I-1 の処理による 3-アミノインダゾール I I I-2 の合成について記載している。

【0 2 6 7】

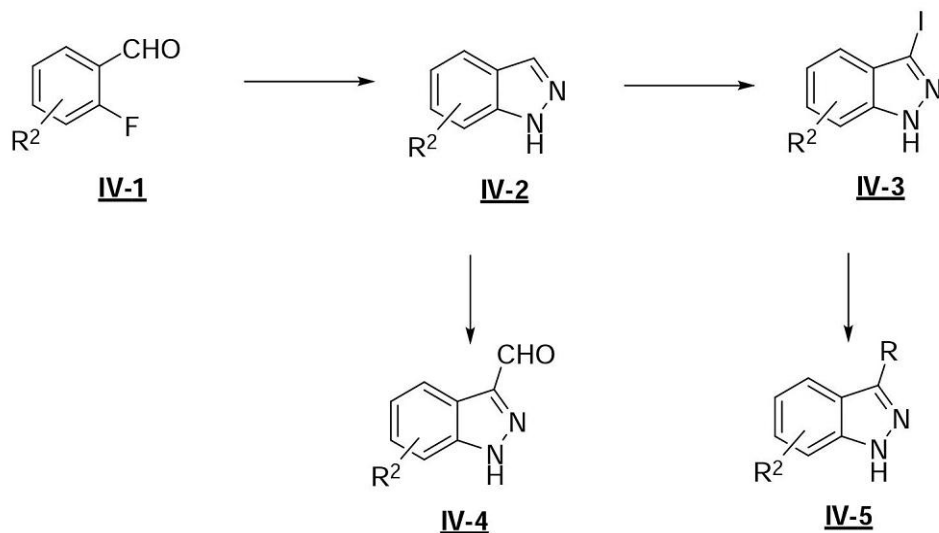
幾つかの、他の実施形態では、インダゾールは、模式図 I V で示されるような 2-フルオロベンズアルデヒドから調製される。

【0 2 6 8】

【化 5 3】

模式図IV

20



30

【0 2 6 9】

幾つかの実施形態では、2-フルオロベンズアルデヒド (I V-1) は、加熱しながら D M S O などの溶媒中で N_2H_4 により処理され、インダゾール I V-2 が生成される。D M F 中で $POCl_3$ を使用するホルミル化は、アルデヒド I V-4 を与える。C-3 でのヨウ素化は、I 2、D M F 中の $NaOH$ を使用して達成されて、I V-3 がもたらされ、その後、金属触媒性クロスカップリング反応が、I V-5 でのような様々な異なる R 基に使用されてもよい。例えば、アセチレンは、R が $-C \equiv CH-R'$ となることを可能にし；アルキンのヒドロホウ素化に続いて、クロスカップリングは、R が $-CH=CH-R'$ となることを可能にする。

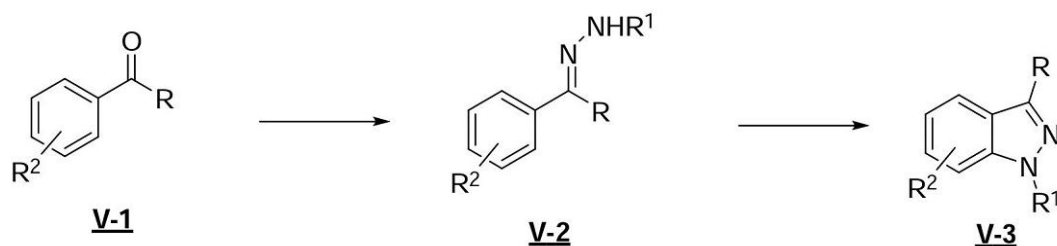
40

【0 2 7 0】

インダゾールの合成のための代替方法が、模式図 V に示される。

【0 2 7 1】

【化 5 4】

模式図V

10

【0 2 7 2】

一般構造 V-1 のフェニルケトンには、HOAc などの酸触媒を有する MeOH などの溶媒中のヒドラジン H₂NNHR¹ による処理後に、ヒドラゾン V-2 を形成する。その後、分子内の C-H アミノ化反応は、V-2 をインダゾール V-3 へと転換する。これは、例えば、高温でトルエンにおいて FeBr₃ および O₂ を使用して (Zhang and Bao, J. Org. Chem., 2013 in press) または代替的に DCM 中で Pb(OAc)₄ を使用して達成され得、その後、BF₃·Et₂O が使用され得る (Lien et al, J. Med. Chem., 2002, 45, 4947-4949)。

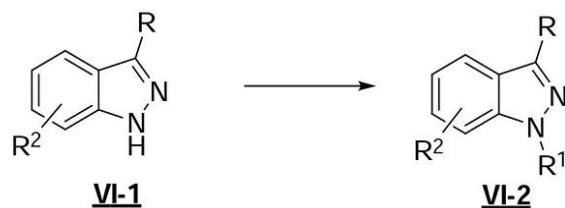
【0 2 7 3】

20

幾つかの実施形態では、N-H インダゾールは、模式図 VI に記載されるように、N 置換される。

【0 2 7 4】

【化 5 5】

模式図VI

30

【0 2 7 5】

幾つかの実施形態では、一般構造 VI-1 のインダゾールは、有機溶媒（限定されないが、THF または DMF など）中での強塩基（例えば NaH）による処置によって N 置換され、その後、求電子（限定されないが、ブロミド (R¹-Br)）と反応される。幾つかの実施形態では、ウルマン反応条件の使用は、窒素上のアリール基／ヘテロアリール基の導入を可能にする (V-2, R¹ = アリール基またはヘテロアリール)。あらゆる場合において、インダゾールは、標準条件を使用してさらに反応され得、インダゾール含有生成物を生成する。

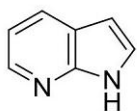
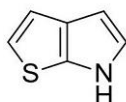
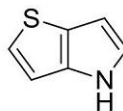
40

【0 2 7 6】

置換された 7-アザインドール VII-A、6H-チエノ [2, 3-b] ピロールを有するチエノピロール VII-B コア、または 4H-チエノ [3, 2-b] ピロール VII-C コアは、市販で入手可能であり、本明細書に記載される化合物の調製のための出発物質として使用され得る。コア構造 VII-A、B および C を含有している化合物の官能化は、上に記載される化学作用と同様の化学作用を使用して達成され得る。

【0 2 7 7】

【化 5 6】

**VII-A**6H-チエノ[2,3-*b*]ピロール**VII-B**4H-チエノ[3,2-*b*]ピロール**VII-C**

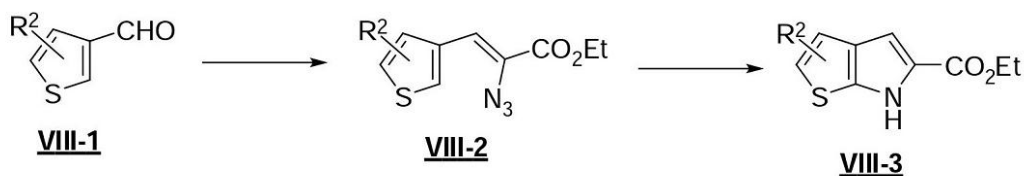
【0 2 7 8】

幾つかの実施形態では、化合物を含有している6H-チエノ[2,3-*b*]ピロールは、模式図VIIIで概説されるように調製される。

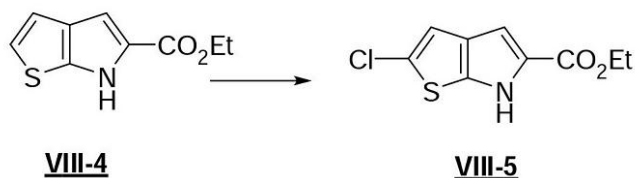
10

【0 2 7 9】

【化 5 7】

模式図VIII

20



【0 2 8 0】

幾つかの実施形態では、化合物を含有している6H-チエノ[2,3-*b*]ピロールは、適切なチオフエン-3-カルボキサリドVIII-1から出発して調製される（Venable J. Med. Chem, 2005, 48, p 8289を参照）。VIII-1およびアジド酢酸エチルの縮合は、チオフエンVIII-2をもたらし、これは、その後、Hemetsburger反応を受け、チエノピロールVIII-3が生成される。チエノピロール環のさらなる置換が可能であり、例えば、AcOH中でNCSを使用するVIII-4の塩素化は、VIII-5を提供する。

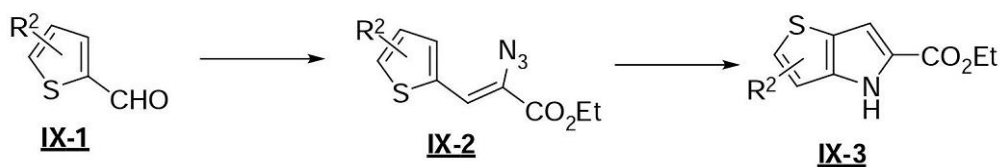
30

【0 2 8 1】

化合物を含有している4H-チエノ[3,2-*b*]ピロールは、同様の反応順序に従って模式図IXによって調製されてもよい。

【0 2 8 2】

【化 5 8】

模式図IX

40

【0 2 8 3】

幾つかの実施形態では、本明細書に記載される化合物は、実施例で概説されるように合成される。

【0 2 8 4】

特定の用語

50

他に明記のない限り、本出願で使用される以下の用語は、以下に与えられる定義を有する。用語「含む (including)」に加えて、「含む (include)」、「含む (includes)」、および「含んだ (included)」などの他の形態の使用は、限定しない。本明細書で使用されるセクションの表題は、構成目的のみであり、記載される主題を限定するようには解釈されない。

【0285】

本明細書で使用されるように、 C_1-C_x は、 C_1-C_2 、 C_1-C_3 ... C_1-C_x を含む。ほんの一例として、「 C_1-C_4 」として指定された基は、部分に1乃至4の炭素原子があることを示す（即ち、基は、1つの炭素原子、2つの炭素原子、3つの炭素原子または4つの炭素原子を含有している）。したがって、ほんの一例として、「 C_1-C_4 アルキル」は、アルキル基に1乃至4の炭素原子があることを示す（即ち、アルキル基は、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、イソブチル、*sec*-ブチル、および *tert*-ブチルから選択される）。

10

【0286】

「アルキル」基は、脂肪族炭化水素基を指す。アルキル基は、分枝鎖または直鎖である。幾つかの実施形態では、「アルキル」基は、1乃至10の炭素原子、即ち、 C_1-C_{10} アルキルを有する。「1乃至10」などの数の範囲は、現われるときはいつも、与えられた範囲内の各整数を指す；例えば、「1乃至10の炭素原子」は、アルキル基が、1つの炭素原子、2つの炭素原子、3つの炭素原子などから、最大10の炭素原子までから成ることを意味するが、本定義はさらに、数の範囲が指定されていない用語「アルキル」の出現も包含する。幾つかの実施形態では、アルキルは、 C_1-C_6 アルキルである。一態様では、アルキルは、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、イソブチル、*sec*-ブチル、または *tert*-ブチルである。典型的なアルキル基は、まったく限定されないが、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、*sec*-ブチル、第三級ブチル、ペンチル、ネオペンチル、またはヘキシルを含む。

20

【0287】

「アルキレン」基は、二価アルキルラジカルを指す。上述の一価アルキル基のいずれかは、アルキルからの第2の水素原子の抽出によるアルキレンであってもよい。幾つかの実施形態では、アルキレンは、 C_1-C_6 アルキレンである。他の実施形態では、アルキレンは、 C_1-C_4 アルキレンである。典型的なアルキレン基は、限定されないが、 $-CH_2-$ 、 $-CH(CH_3)-$ 、 $-C(CH_3)_2-$ 、 $-CH_2CH_2-$ 、 $-CH_2CH(CH_3)-$ 、 $-CH_2C(CH_3)_2-$ 、 $-CH_2CH_2CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2CH_2CH_2-$ などを含む。

30

【0288】

「重水素化アルキル」は、アルキルの1つ以上の水素原子が重水素に取って代わる場合のアルキル基を指す。

【0289】

用語「アルケニル」は、少なくとも1つの炭素炭素二重結合が存在する一種のアルキル基を指す。一実施形態では、アルケニル基は、式 $-C(R)=CR_2$ を有し、式中、Rは、アルケニル基の残りの部分を指し、これは、同じであり得るか又は異なり得る。幾つかの実施形態では、Rは、Hまたはアルキルである。アルケニル基の限定しない例は、 $-CH=CH_2$ 、 $-C(CH_3)=CH_2$ 、 $-CH=CHCH_3$ 、 $-C(CH_3)=CHCH_3$ 、および $-CH_2CH=CH_2$ を含む。

40

【0290】

用語「アルキニル」は、少なくとも1つの炭素炭素三重結合が存在する一種のアルキル基を指す。一実施形態では、アルケニル基は、式 $-C\equiv CR$ を有し、式中、Rはアルキニル基の残りの部分を指す。幾つかの実施形態では、Rは、Hまたはアルキルである。アルキニル基の限定しない例は、 $-C\equiv CH$ 、 $-C\equiv CCH_3$ 、 $-C\equiv CCH_2CH_3$ 、 $-CH_2C\equiv CH$ を含む。

【0291】

50

「アルコキシ」基は、(アルキル) O-基を指し、ここでアルキルは本明細書で定義される通りである。

【0292】

用語「アルキルアミン」は、 $-N(\text{アルキル})_x H_y$ 基を指し、式中、 x が 0 である且つ y が 2 であるか、 x が 1 である且つ y が 1 であるが、あるいは x が 2 である且つ y が 0 である。

【0293】

用語「芳香族 (aromatic)」は、 $4n+2\pi$ 電子を含有している非局在化された π 電子系を有している平面環を指し、ここで n は整数である。用語「芳香族」は、炭素環式アリール(「アリール」、例えば、フェニル)と複素環式アリール(または「ヘテロアリール」または「複素芳香族」)基(例えば、ピリジン)の両方を含む。該用語は、単環式または縮合環の多環式(つまり、隣接する炭素原子対を共有する環)の基を含む。

10

【0294】

用語「炭素環式」または「炭素環」は、環の骨格を形成する原子がすべて炭素原子である、環または環系を指す。それ故、該用語は、環骨格が炭素とは異なる少なくとも 1 つの原子を含有している「複素環式」または「複素環」と、炭素環式とを区別している。幾つかの実施形態では、二環式の炭素環の 2 つの環の少なくとも 1 つは、芳香族である。幾つかの実施形態では、二環式の炭素環の両方の環は、芳香族である。

【0295】

本明細書で使用されるように、用語「アリール」は、環を形成する原子の各々が炭素原子である芳香環を指す。一態様では、アリールは、フェニルまたはナフチルである。幾つかの実施形態では、アリールは、フェニルである。幾つかの実施形態では、アリールは、フェニル、ナフチル、インダニル、インデニル、またはテトラヒドロナフチルである。幾つかの実施形態では、アリールは、 C_6-C_{10} アリールである。構造によって、アリール基は、モノラジカルまたはジラジカル(つまり、アリーレン基)である。

20

【0296】

用語「シクロアルキル」は、単環式または多環式の脂肪族の、非芳香族ラジカルを指し、ここで、環を形成する原子(つまり骨格原子)の各々は炭素原子である。幾つかの実施形態では、シクロアルキルは、スピロ環状化合物または架橋化合物である。幾つかの実施形態では、シクロアルキルは、随意に芳香環で縮合され、付着点は、芳香環炭素原子ではない炭素にある。シクロアルキル基は、3 乃至 10 の環原子を有する基を含む。幾つかの実施形態では、シクロアルキル基は、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロペンテニル、シクロヘキシル、シクロヘキセニル、シクロヘプチル、シクロオクチル、スピロ[2.2]ペンチル、ノルボルニルおよびビスクロ(bicyclic)[1.1.1]ペンチルの中から選択される。幾つかの実施形態では、シクロアルキルは、 C_3-C_6 シクロアルキルである。

30

【0297】

用語「ハロ」、あるいは代替的に「ハロゲン」または「ハロゲン化物」は、フルオロ、クロロ、ブロモ、またはヨードを意味する。幾つかの実施形態では、ハロは、フルオロ、クロロ、またはブロモである。

40

【0298】

用語「フルオロアルキル」は、1 つ以上の水素原子がフッ素原子と取り替えられるアルキルを指す。一態様では、フルオロアルキルは、 C_1-C_6 フルオロアルキルである。

【0299】

用語「ヘテロアルキル」は、アルキルの 1 つ以上の骨格原子が、炭素以外の原子、例えば、酸素、窒素(例えば、 $-NH$ 、 $-N(\text{アルキル})-$)、硫黄、またはその組み合わせから選択される、アルキル基を指す。ヘテロアルキルは、ヘテロアルキルの炭素原子で分子の残りに付けられている。一態様では、ヘテロアルキルは、 C_1-C_6 ヘテロアルキルである。

【0300】

50

用語「複素環」または「複素環式」は、環に1乃至4のヘテロ原子を含有している芳香族複素環（ヘテロアリールとしても知られる）およびヘテロシクロアルキル環（複素脂環基としても知られる）を指し、ここで、環におけるヘテロ原子は、各々、O、SおよびNから選択され、各複素環基は、環系に3乃至10の原子を有し、但し、環が2つの隣接するOまたはS原子を含有していないことを前提とする。非芳香族複素環基（ヘテロシクロアルキルとしても知られる）は、その環系に3乃至10の原子を有する環を含み、芳香族複素環基は、その環系に5乃至10の原子を有する環を含む。複素環式基は、ベンゾ縮合した環系を含む。非芳香族複素環基の例は、ピロリジニル、テトラヒドロフラニル、ジヒドロフラニル、テトラヒドロチエニル、オキサゾリジノニル、テトラヒドロピラニル、ジヒドロピラニル、テトラヒドロチオピラニル、ペペリジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、チオキサニル、ピペラジニル、アジリジニル、アゼチジニル、オキセタニル、チエタニル、ホモペペリジニル、オキセパニル、チエパニル、オキサゼピニル、ジアゼピニル、チアゼピニル、1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジニル、ピロリン-2-イル、ピロリン-3-イル、インドリニル、2H-ピラニル、4H-ピラニル、ジオキサニル、1, 3-ジオキサソラニル、ピラゾリニル、ジチアニル、ジチオラニル、ジヒドロピラニル、ジヒドロチエニル、ジヒドロフラニル、ピラゾリジニル、イミダゾリニル、イミダゾリジニル、3-アザビシクロ[3. 1. 0]ヘキサニル、3-アザビシクロ[4. 1. 0]ヘプタニル、3H-インドリル、インドリン-2-オニル、イソインドリン-1-オニル、イソインドリン-1, 3-ジオニル、3, 4-ジヒドロイソキノリン-1(2H)-オニル、3, 4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オニル、イソインドリン-1, 3-ジチオニル、ベンゾ[d]オキサゾール-2(3H)-オニル、1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2(3H)-オニル、ベンゾ[d]チアゾール-2(3H)-オニル、およびキノリジニルである。芳香族複素環基の例は、ピリジニル、イミダゾリル、ピリミジニル、ピラゾリル、トリアゾリル、ピラジニル、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、オキサゾリル、イソチアゾリル、ピロリル、キノリニル、イソキノリニル、インドリル、ベンズイミダゾリル、ベンゾフラニル、シノリニル、インダゾリル、インドリジニル、フタラジニル、ピリダジニル、トリアジニル、イソインドリル、プテリジニル、プリニル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、フラザニル、ベンゾフラザニル、ベンゾチオフエニル、ベンゾチアゾリル、ベンゾキサゾリル、キナゾリニル、キノキサリニル、ナフチリジニル、およびフロピリジニルである。前述の基は、可能である場合に、Cが付けられる（またはC結合される）か、あるいはNが付けられる。例えば、ピロールに由来する基は、ピロール-1-イル（Nが付けられた）またはピロール-3-イル（Cが付けられた）を含む。さらに、イミダゾールに由来する基は、イミダゾール-1-イルまたはイミダゾール-3-イル（両方ともNが付けられた）またはイミダゾール-2-イル、イミダゾール-4-イルまたはイミダゾール-5-イル（すべてCが付けられた）を含む。複素環式基は、ベンゾ縮合した環系を含む。非芳香族複素環は、ピロリジン-2-オンなどの、1つ又は2つのオキソ(=O)部分と随意に置換される。幾つかの実施形態では、二環式の複素環の2つの環の少なくとも1つは、芳香族である。幾つかの実施形態では、二環式の複素環の両方の環は、芳香族である。

10

20

30

40

50

【0301】

用語「ヘテロアリール」、または代替的に、「複素芳香族」は、窒素、酸素および硫黄から選択される1つ以上の環ヘテロ原子を含むアリール基を指す。ヘテロアリール基の実例は、単環式ヘテロアリールおよび二環式ヘテロアリールを含む。単環式ヘテロアリールは、ピリジニル、イミダゾリル、ピリミジニル、ピラゾリル、トリアゾリル、ピラジニル、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、オキサゾリル、イソチアゾリル、ピロリル、ピリダジニル、トリアジニル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、およびフラザニルを含む。単環式ヘテロアリールは、インドリジン、インドール、ベンゾフラン、ベンゾチオフエン、インダゾール、ベンズイミダゾール、プリン、キノリジン、キノリン、イソキノリン、シノリン、フタラジン、キナゾリン、キノキサリン、1, 8-ナフチリジン、およびプテリジンを含む。幾つかの実施形態では、ヘテロアリールは

、環に0-4のN原子を含有している。幾つかの実施形態では、ヘテロアリールは、環に1-4のN原子を含有している。幾つかの実施形態では、ヘテロアリールは、環に0-4のN原子、0-1のO原子、および0-1のS原子を含有している。幾つかの実施形態では、ヘテロアリールは、環に1-4のN原子、0-1のO原子、および0-1のS原子を含有している。幾つかの実施形態では、ヘテロアリールは、 C_1-C_9 ヘテロアリールである。幾つかの実施形態では、単環式ヘテロアリールは、 C_1-C_5 ヘテロアリールである。幾つかの実施形態では、単環式ヘテロアリールは、5員環または6員環のヘテロアリールである。幾つかの実施形態では、二環式ヘテロアリールは、 C_6-C_9 ヘテロアリールである。

【0302】

「ヘテロシクロアルキル」または「複素脂環」の基は、窒素、酸素および硫黄から選択される少なくとも1つのヘテロ原子を含むシクロアルキル基を指す。幾つかの実施形態では、ヘテロシクロアルキルは、アリールまたはヘテロアリールと縮合される。幾つかの実施形態では、ヘテロシクロアルキルは、オキサゾリジノニル、ピロリジニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロチエニル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロチオピラニル、ピペリジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、ピペラジニル、ピペリジン-2-オニル、ピロリジン-2, 5-ジチオニル、ピロリジン-2, 5-ジオニル、ピロリジノニル、イミダゾリジニル、イミダゾリジン-2-オニル、またはチアゾリジン-2-オニルである。用語、複素脂環はまた、限定されないが、単糖類、二糖類およびオリゴ糖類を含む、炭水化物のすべての環形を含む。一態様では、ヘテロシクロアルキルは、 C_2-C_{10} ヘテロシクロアルキルである。別の態様では、ヘテロシクロアルキルは、 C_4-C_{10} ヘテロシクロアルキルである。幾つかの実施形態では、ヘテロシクロアルキルは、環に0-2のN原子を含有している。幾つかの実施形態では、ヘテロシクロアルキルは、環に0-2のN原子、0-2のO原子、および0-1のS原子を含有している。

【0303】

用語「結合」または「単結合」は、2つの原子間、または結合によって連結された原子がより大きな下部構造の一部であると考えられるときの2つの部分間の化学結合を指す。一態様では、本明細書に記載される基が単結合であるときに、参照された基は存在せず、それによって、残りの特定された基の間での単結合の形成が可能になる。

【0304】

用語「部分 (moiety)」は、分子の具体的なセグメントまたは官能基を指す。化学部分は、しばしば、分子に埋め込まれた又は付加された化学物質と認識される。

【0305】

用語「随意に置換された」または「置換された」は、参照された基が、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH$ (アルキル)、 $-N$ (アルキル) $_2$ 、 $-OH$ 、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2$ アルキル、 $-C(=O)NH_2$ 、 $-C(=O)NH$ (アルキル)、 $-C(=O)N$ (アルキル) $_2$ 、 $-S(=O)_2NH_2$ 、 $-S(=O)_2NH$ (アルキル)、 $-S(=O)_2N$ (アルキル) $_2$ 、アルキル、シクロアルキル、フルオロアルキル、ヘテロアルキル、アルコキシ、フルオロアルコキシ、ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、アリールオキシ、アルキルチオ、アリールチオ、アルキルスルホキシド、アリールスルホキシド、アルキルスルホン、およびアリールスルホンから個々におよび独立して選択される1つ以上の追加の基と随意に置換されることを意味する。他の幾つかの実施形態では、随意の置換基は、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH(CH_3)$ 、 $-N(CH_3)_2$ 、 $-OH$ 、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2(C_1-C_4$ アルキル)、 $-C(=O)NH_2$ 、 $-C(=O)NH(C_1-C_4$ アルキル)、 $-C(=O)N(C_1-C_4$ アルキル) $_2$ 、 $-S(=O)_2NH_2$ 、 $-S(=O)_2NH(C_1-C_4$ アルキル)、 $-S(=O)_2N(C_1-C_4$ アルキル) $_2$ 、 C_1-C_4 アルキル、 C_3-C_6 シクロアルキル、 C_1-C_4 フルオロアルキル、 C_1-C_4 ヘテロアルキル、 C_1-C_4 アルコキシ、 C_1-C_4 フルオロアルコキシ、 $-SC_1-C_4$ アルキル、 $-S(=O)C_1-C_4$ アルキル、および $-S(=O)_2C_1-C_4$

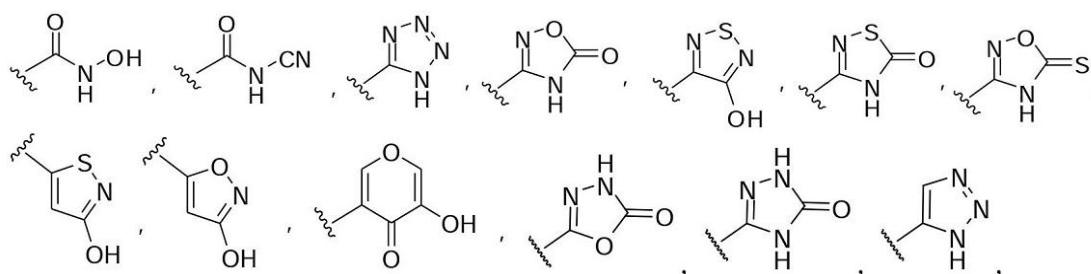
4 アルキルから独立して選択される。幾つかの実施形態では、随意の置換基は、ハロゲン、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{NH}(\text{CH}_3)$ 、 $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{OCH}_3$ 、および $-\text{OCF}_3$ から独立して選択される。幾つかの実施形態では、置換された基は、前述の基の1つ又は2つと置換される。幾つかの実施形態では、脂肪族炭素原子（非環式または環式）上の随意の置換基は、オキシ（ $=\text{O}$ ）を含む。

【0306】

用語「カルボン酸生物学的等価体」は、カルボン酸部分と類似した物理的、生物学的及び／又は化学的性質を示す官能基または官能部分を指す。カルボン酸生物学的等価体の例は、限定されないが、以下などを含む：

【0307】

【化59】



【0308】

本明細書で使用されるような、製剤、組成物または成分に関する用語「許容可能な」は、処置されている被験体の健康状態に対する持続的な有害効果がないことを意味する。

【0309】

本明細書で使用されるような用語「調節する (modulate)」は、ほんの一例として、標的の活性を増強する、標的の活性を制限する、標的の活性を阻害する、または標的の活性を拡大することを含む、標的の活性を変更するように、直接的または間接的に標的と相互作用することを意味する。

【0310】

本明細書で使用されるような用語「調節因子」は、直接的または間接的に標的と相互作用する分子を指す。相互作用は、限定されないが、アゴニスト、部分アゴニスト、インバースアゴニスト、アンタゴニスト、ディグレーダー、またはそれらの組み合わせの相互作用を含む。幾つかの実施形態では、調節因子は、アンタゴニストである。幾つかの実施形態では、調節因子は、ディグレーダーである。

【0311】

本明細書で使用されるような用語「投与する (administer)」、「投与する (administering)」、「投与 (administration)」などは、生物学的作用の希望の部位への化合物または組成物の送達を可能にするために使用され得る方法を指す。これらの方法は、限定されないが、経口経路、十二指腸内経路、非経口注入（静脈内、皮下、腹腔内、筋肉内、血管内、または点滴を含む）、局所投与、および直腸投与を含む。当業者は、本明細書に記載された化合物および方法を用いて使用され得る投与技術に精通している。幾つかの実施形態では、本明細書に記載される化合物および組成物は、経口で投与される。

【0312】

本明細書で使用されるような用語「同時投与」などは、一人の患者への選択された治療剤の投与を包含するように意図され、薬剤が同じ又は異なる投与経路によって、あるいは同じ又は異なる時間に投与される処置レジメンを含むように意図される。

【0313】

本明細書で使用されるような用語「有効な量」または「治療上効果的な量」は、処置されている疾患または疾病の症状の1つ以上をある程度まで軽減する、投与されている薬剤

10

20

30

40

50

または化合物の十分な量を指す。結果は、疾患の徴候、症状、または原因の減少及び／又は緩和、あるいは生体系の他の所望の変更を含む。例えば、治療用途のための「有効な量」は、疾患症状の臨床的に有意な減少を提供するのに必要とされる、本明細書に開示されるような化合物を含む組成物の量である。個々の場合での適切な「有効な」量は、用量漸増試験などの技術を使用して随意に決定される。

【0314】

本明細書で使用されるような用語「増強する (enhance)」または「増強する (enhancing)」は、効能または持続時間のいずれかにおいて所望の結果を増加させる又は延長することを意味する。したがって、治療剤の効果を増強することに関して、用語「増強する」は、効能または持続時間のいずれかにおいて、系に対する他の治療剤の効果を増加させる又は延長する能力を指す。本明細書で使用されるような「増強する有効な量」は、所望の系において別の治療剤の効果を増強するのに十分な量を指す。

10

【0315】

本明細書で使用されるような用語「医薬の組み合わせ (pharmaceutical combination)」は、1つを超える有効成分の混合または組み合わせから結果として生じ、有効成分の固定した及び非固定の組み合わせを含む産物を意味する。用語「固定した組み合わせ」は、有効成分、例えば、式 (I) の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、および助剤が、単一の実体または用量の形態で同時に患者に両方とも投与されることを意味する。用語「非固定の組み合わせ」は、有効成分、例えば式 (I) の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、および助剤が、具体的な干渉する時間制限なしで、同時に、同時発生的に又は連続して別々の実体として患者に投与され、ここで、そのような投与は、患者の身体に有効レベルの2つの化合物を提供する。後者はまた、カクテル療法、例えば、3つ以上の有効成分の投与にも当てはまる。

20

【0316】

用語「キット」および「製品」は、同義語として使用される。

【0317】

用語「被験体」または「患者」は、哺乳動物を包含する。哺乳動物の例は、限定されないが、以下の哺乳動物の分類の任意のメンバーを含む：ヒト、チンパンジーなどのヒト以外の霊長類、および他の類人猿並びにサル類；ウシ、ウマ、ヒツジ、ヤギ、ブタなどの家畜；ウサギ、イヌ、およびネコなどの飼育動物；ラット、マウスおよびモルモットなどの、げっ歯類を含む実験動物。一態様では、哺乳動物はヒトである。

30

【0318】

本明細書で使用されるような用語「処置する (treat)」、「処置する (treating)」または「処置 (treatment)」は、予防的に及び／又は治療的に、疾患または疾病の少なくとも1つの症状を緩和、軽減、または改善すること、追加の症状を予防すること、疾患または疾病を阻害すること、例えば、疾患または疾病の進行を妨げること、疾患または疾病を軽減すること、疾患または疾病の退行を引き起こすこと、疾患または疾病によって引き起こされた状態を軽減すること、あるいは疾患または疾病の症状を止めることを含む。

【0319】

40

医薬組成物

幾つかの実施形態では、本明細書に記載された化合物は、医薬組成物へと製剤される。医薬組成物は、薬学的に使用される調製物への活性化化合物の処理を促進する1つ以上の薬学的に許容可能な不活性成分を使用して、従来の方法で製剤される。適切な製剤は、選択される投与経路に依存する。本明細書に記載される医薬組成物の概要は、例えば、Remington: The Science and Practice of Pharmacy, Nineteenth Ed (Easton, Pa.: Mack Publishing Company, 1995); Hoover, John E., Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., Easton, Pennsylvania 1975; Liber

50

man, H. A. and Lachman, L., Eds., Pharmaceutical Dosage Forms, Marcel Dekker, New York, N. Y., 1980; および Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, Seventh Ed. (Lippincott Williams & Wilkins 1999) で見られ、これらは、開示のための引用によって本明細書に組み込まれる。

【0320】

幾つかの実施形態では、本明細書に記載される化合物は、医薬組成物において、単独で又は薬学的に許容可能な担体、賦形剤または希釈剤と組み合わせて投与される。本明細書に記載される化合物および組成物の投与は、作用の部位への化合物の送達を可能にする方法によって達成され得る。これらの方法は、限定されないが、腸内経路（経口、胃または十二指腸の栄養管、肛門坐剤および直腸の浣腸を含む）、非経口経路（動脈内、心臓内、皮内、十二指腸内、髄内、筋肉内、骨内、腹腔内、鞘内、血管内、静脈内、硝子体内、硬膜外および皮下を含む、注射または注入）、吸入、経皮、経粘膜、舌下、頬側、および局所（上皮、皮膚、浣腸、点眼、点耳、鼻腔内、膣を含む）の投与を介した送達を含むが、最も適切な経路は、例えばレシピエントの疾患および障害に依存し得る。ほんの一例として、本明細書に記載される化合物は、例えば、手術中の局所注入、クリーム剤または軟膏剤などの局所適用、注射、カテーテル、または移植によって、処置を必要としている領域へと局所に投与され得る。投与はまた、病変組織または臓器の部位での直接注射によるものであり得る。

【0321】

幾つかの実施形態では、経口投与に適した医薬組成物は、予め決められた量の有効成分を各々含有しているカプセル剤、カシエ剤または錠剤；粉末または顆粒；水性液または非水性の液体中の溶液または懸濁液；あるいは水中油型の液状エマルジョンまたは油中水型の液状エマルジョンなどの個別のユニットとして提供される。幾つかの実施形態では、有効成分は、巨塊剤（bolus）、舐剤あるいはペースト剤として提供される。

【0322】

経口でを使用することができる医薬組成物は、錠剤、ゼラチンで作られた押し込み型カプセルの他に、ゼラチンで作られた柔軟な密閉カプセル、およびグリセリンまたはソルビトールなどの可塑剤を含む。錠剤は、随意に1つ以上の副成分とともに、圧縮または成形によって作られ得る。圧縮錠剤は、随意に結合剤、不活性希釈剤、平滑剤、表面活性剤または分散剤と混合して、粉末または顆粒などの自由流動形態で有効成分を適切な機械において圧縮することによって調製され得る。湿製錠剤は、不活性な液体希釈剤で湿らされた粉末化合物の混合物を適切な機械において成形することによって作られ得る。幾つかの実施形態では、錠剤は、コーティングまたはスコア化され、その中に有効成分の遅延放出または制御放出を提供するように製剤される。経口投与のためのすべての製剤は、このような投与に適した用量でなければならない。押し込み型カプセルは、ラクトースなどの充填剤、デンプンなどの結合剤、及び／又は滑石またはステアリン酸マグネシウムなどの滑沢剤、および随意に安定剤と組み合わせて、有効成分を含有することができる。軟カプセルにおいて、活性化合物は、脂肪油、流動パラフィン、または液体のポリエチレングリコールなどの、適切な液体中に溶解または懸濁され得る。幾つかの実施形態では、安定剤が加えられる。ドラゼーコアには、適切なコーティングが提供される。この目的のために、濃縮した糖溶液が使用されてもよく、これは随意に、アラビアゴム、滑石、ポリビニルピロリドン、カーボポールゲル、ポリエチレングリコール、及び／又は二酸化チタン、ラッカー溶液、および適切な有機溶媒または溶媒混合液を含有し得る。染料または色素は、識別のために又は活性化合物の投与量の様々な組み合わせを特徴付けるために、錠剤またはドラゼーコーティングに加えられる得る。

【0323】

幾つかの実施形態では、医薬組成物は、注入によって、例えば、ボーラス注入または持続注入によって非経口投与のために製剤される。注入のための製剤は、追加の保存剤と

もに、単位剤形に、例えば、アンプル、複数回投与用容器に提供されてもよい。組成物は、油性または水性のビヒクル中で懸濁液、溶液またはエマルジョンなどの形態をとってもよく、懸濁化剤、安定化剤、及び／又は分散剤などの調合剤を含有し得る。組成物は、単位投与用また複数回投与用の容器、例えば密封したアンプルおよびバイアル中に提供されてもよく、使用の直前に、粉末形態、または無菌の液体担体、例えば、生理食塩水または発熱性物質除去蒸留水の付加のみを必要とする冷凍乾燥（凍結乾燥）状態で保存され得る。即時の注射液および懸濁液は、以前に記載された種類の無菌の粉末、顆粒および錠剤から調製されてよい。

【0324】

非経口投与のための医薬組成物は、製剤を意図したレシピエントの血液と等張にする抗酸化剤、緩衝液、静菌薬および溶質を含有し得る活性化合物の水性および非水性（油性）の無菌の注射液；および懸濁化剤および増粘剤を含み得る水性および非水性の無菌の懸濁液を含む。適切な親油性溶媒またはビヒクルは、ごま油などの脂肪油、オレイン酸エチルまたはトリグリセリドなどの合成の脂肪酸エステル、またはリポソームを含む。水性の注射懸濁液は、カルボキシルメチルセルロースナトリウム、ソルビトール、またはデキストランなどの、懸濁液の粘度を増加させる物質を含み得る。随意に、懸濁液はまた、高濃度の溶液の調製を可能にするために化合物の溶解度を増加させる適切な安定剤または薬剤を含んでもよい。

【0325】

医薬組成物はまた、デボー製剤として製剤されてもよい。そのような長時間作用型の製剤は、移植によって（例えば皮下または筋肉内）または筋肉内注射によって投与されてもよい。したがって、例えば、化合物は、適切な高分子材料または疎水性材料（例えば、許容可能な油中のエマルジョンとして）またはイオン交換樹脂で、あるいは難溶性誘導体として、例えば、難溶性塩として製剤されてもよい。

【0326】

頬側または舌下の投与のために、組成物は、従来の方法で製剤された、錠剤、ロゼンジ、パステル剤、あまたはゲル剤の形態をとり得る。そのような組成物は、スクロースおよびアカシアまたはトラガントなどの香味をつけた（*flavored*）主成分中の有効成分を含み得る。

【0327】

医薬組成物はまた、例えば、カカオバター、ポリエチレングリコール、または他のグリセリドなどの従来の坐剤基剤を含有している、坐剤または停留浣腸剤などの直腸組成物中に製剤されてもよい。

【0328】

医薬組成物は、局所に投与されてよい、即ち、非全身に投与される。これは、外部の表皮または頬腔への本発明の化合物の投与およびそのような化合物の耳、目および鼻への滴下を含み、その結果、化合物は、血流に著しく入ることはない。対照的に、全身投与は、経口、静脈内、腹腔内、および筋肉内の投与を指す。

【0329】

局所投与に適した医薬組成物は、ゲル剤、リニメント剤、ローション剤、クリーム剤、軟膏剤またはペースト剤などの、皮膚を通る炎症の部位への浸透に適した液体あるいは半液体の製剤、および目、耳または鼻への投与に適した滴剤を含む。有効成分は、局所投与のために、製剤の0.001%乃至10% w/w、例えば、1%乃至2% w/wを含み得る。

【0330】

吸入による投与のための医薬組成物は、注入器、噴霧器で加圧したパック、またはエアロゾルスプレーを送達する他の好都合な手段から好都合に送達される。加圧したパックは、ジクロロジフルオロメタン、トリクロロフルオロメタン、ジクロロテトラフルオロエタン、二酸化炭素または他の適切な気体などの、適切な噴霧剤（*propellant*）を含み得る。加圧したエアロゾルの場合、投与単位は、測定された量を送達するためのバル

ブを提供することによって決定され得る。代替的に、吸入または通気による投与のために、製剤は、乾燥粉組成物、例えば、化合物の粉末混合物、およびラクトースまたはデンプンなどの適切な粉末基剤の形態をとってもよい。粉末組成物は、粉末が吸入器または注入器の助けによって投与され得る、単位剤形で、例えば、カプセル剤、カートリッジ、ゼラチン、またはブリストアパックで提供され得る。

【0331】

上に特に言及される成分に加えて、本明細書に記載される化合物および組成物が、問題になっている製剤のタイプに関係する当該技術分野における従来の他の薬剤を含んでよいこと、例えば、経口投与に適した化合物および組成物が香味剤を含んでよいことを理解されたい。

10

【0332】

投薬方法および処置レジメン

一実施形態では、式（I）の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩は、オートタキシン活性の阻害または減少から恩恵を得るであろう哺乳動物における疾患または疾病の処置のための薬剤の調製に使用される。そのような処置を必要としている哺乳動物において本明細書に記載される疾患または疾病のいずれかを処置するための方法は、式（I）の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、活性代謝物質、プロドラッグ、または薬学的に許容可能な溶媒和物を、治療上有効な量で、前記哺乳動物に投与する工程を含む。

【0333】

特定の実施形態では、本明細書に記載される化合物を含有している組成物は、予防的及び／又は治療的な処置のために投与される。特定の治療適用では、組成物は、疾患または疾病の症状の少なくとも1つを治癒する又は少なくとも部分的に阻止するのに十分な量で、疾患または疾病を既に患う患者に投与される。この使用に有効な量は、疾患または疾病の重症度および経過、前の治療、患者の健康状態、体重、および薬物に対する反応、並びに処置する医師の判断に依存する。治療上有効な量は、限定されないが、用量漸増及び／又は投与量決定の臨床試験を含む方法によって随意に決定される。

20

【0334】

予防的な適用において、本明細書に記載される化合物を含有している組成物は、特定の疾患、障害または疾病にかかりやすい又はそのリスクのある患者に投与される。このような量は、「予防的に有効な量または投与量」とであると定義される。この使用では、正確な量も、患者の健康状態、体重などによって様々である。この使用のための有効な量は、患者に使用されるときに、疾患、障害または疾病の重症度および経過、前の治療、患者の健康状態および薬物に対する反応、並びに処置する医師の判断に依存する。一態様では、予防処置は、疾患または疾病の症状の再発を防ぐために、処置されている疾患の少なくとも1つの症状を以前に経験した及び寛解期にある哺乳動物に、式（I）の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩を投与する工程を含む。

30

【0335】

患者の状態が改善しない特定の実施形態では、患者の疾患または疾病の症状を寛解する、あるいはそうでなければ抑制または制限するために、医者（医師）の判断で、化合物の投与は、慢性的、すなわち、患者の生涯を含む、長期間の間投与される。

40

【0336】

患者の状態が改善する特定の実施形態では、投与されている薬物の投与量は、一時的に減少されるか、または一定の期間の間、一時的に中断される（つまり、「休薬期間」）。特定の実施形態では、休薬期間の長さは、ほんの一例として、2日、3日、4日、5日、6日、7日、10日、12日、15日、20日、28日、または28日以上を含む、2日から1年の間である。休薬期間中の用量減少は、ほんの一例として、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、および100%を含む、ほんの一例として、10%－100%である。

【0337】

50

患者の状態が改善すると、必要に応じて、維持量が投与される。続いて、具体的な実施形態では、投与の用量または頻度、あるいはその両方は、症状に応じて、改善された疾患、障害または疾病が保持されるレベルまで減少される。特定の実施形態では、しかしながら、患者は、症状の再発で長期間にわたって間欠処置を必要とする。

【0338】

そのような量に相当する与えられた薬剤の量は、特別の化合物、疾患状態およびその重症度、処置を必要としている被験体または宿主の主体性（例えば、体重、性別）などの要因に依存して変わるが、それでも、例えば、投与されている具体的な薬剤、投与経路、処置されている疾病、および処置されている被験体または宿主を含む、その事例を取り巻く特定の状況にしたがって決定される。

10

【0339】

しかしながら、一般に、成人のヒトの処置に利用される投与量は、典型的に1日当たり0.01mg-5000mgの範囲にある。一態様では、成人のヒトの処置に利用される投与量は、1日当たり約1mg乃至約1000mgである。一実施形態では、所望の投与量は、単一用量で、または同時に又は適切な間隔で投与される分割量で、例えば、1日当たり2、3、4回またはそれ以上のサブ用量として、好適に提供される。

【0340】

一実施形態では、本明細書に記載される、式(I)の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩に適切な毎日の投与量は、体重当たり約0.01乃至約50mg/kgである。幾つかの実施形態では、剤形中の有効成分の毎日の投与量または量は、個々の処置レジメンに関する多くの変数に基づいて、本明細書に示される範囲より少なくなるか又は高くなる。様々な実施形態では、毎日の投与量および単位用量は、限定されないが、使用される化合物の活性、処置される疾患または疾病、投与の様式、個々の被験体の必要条件、処置されている疾患または疾病の重症度、および開業医の判断を含む、多くの変数に依存して変更される。

20

【0341】

そのような治療レジメンの毒性および治療の有効性は、限定されないが、LD₅₀およびED₅₀の測定を含む、細胞培養物または実験動物中の標準の製薬手順によって測定される。毒性と治療効果との間の用量比は、治療指数であり、それは、LD₅₀とED₅₀との間の比率として表わされる。特定の実施形態では、細胞培養アッセイおよび動物研究から得られたデータは、ヒトを含む哺乳動物で使用するための、治療上有効な毎日の投与量範囲及び/又は治療上有効な単位用量の製剤に使用される。幾つかの実施形態では、本明細書に記載される化合物の毎日の投与量は、最小限の毒性を有するED₅₀を含む血中濃度の範囲内にある。特定の実施形態では、毎日の投与量範囲及び/又は単位用量は、使用される剤形および利用される投与経路に依存して、この範囲内で様々である。

30

【0342】

前述の態様のいずれかにおいて、有効な量の式(I)の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩が、(a)哺乳動物に全身に投与される、及び/又は(b)哺乳動物に経口で投与される、及び/又は(c)哺乳動物に静脈内投与される、及び/又は(d)哺乳動物に注射によって投与される、及び/又は(e)哺乳動物に局所に投与される、及び/又は(f)哺乳動物に非全身に又は局所に投与される、さらなる実施形態がある。

40

【0343】

前述の態様のいずれかにおいて、(i)化合物が1日に1回投与される、または(ii)化合物が、1日にわたって哺乳動物に複数回投与される、さらなる実施形態を含む、有効な量の化合物の単一用量を含むさらなる実施形態がある。

【0344】

前述の態様のいずれかにおいて、(i)化合物が、単一用量として、継続的または断続的に投与される、(ii)複数回投与の間隔が6時間ごとである、(iii)化合物が8時間ごとに哺乳動物に投与される、(iv)化合物が12時間ごとに哺乳動物に投与される、(v)化合物が24時間ごとに哺乳動物に投与される、さらなる実施形態を含む、有

50

効な量の化合物の複数回投与を含むさらなる実施形態がある。さらなる又は代替的な実施形態では、方法は、休薬期間を含み、ここで、化合物の投与は一時的に中断されるか、または投与されている化合物の量は、一時的に減少され、休薬期間の終わりに、化合物の投与が再開される。一実施形態では、休薬期間の長さは2日から1年の間で変わる。

【0345】

併用療法

特定の例では、1つ以上の他の治療剤と組み合わせて、式(I)の少なくとも1つの化合物、またはその薬学的に許容可能な塩を投与することが適切である。特定の実施形態では、医薬組成物はさらに、1つ以上の抗癌剤を含む。

【0346】

一実施形態では、本明細書に記載される化合物の1つの治療有効性は、アジュバントの投与によって増強される（つまり、アジュバント単独で最小の治療効果を有するが、別の治療剤と組み合わせて、患者に対する全体的な治療効果が増強される）。あるいは、幾つかの実施形態では、患者が受ける効果は、本明細書に記載される化合物の1つを、さらに治療効果を有する別の薬剤（これは治療レジメンも含む）とともに投与することによって増加される。

【0347】

1つの具体的な実施形態では、式(I)の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、および第2治療剤は、処置されている疾患、障害または疾病の様々な態様を調整し、それによって、一方の治療剤単独の投与より大きな全体的な効果をもたらす。

【0348】

あらゆる場合において、処置されている疾患、障害または疾病にかかわらず、患者が受ける全体的な効果は、単に2つの治療剤の追加であるか、あるいは患者は相乗効果を受ける。

【0349】

特定の実施形態では、本明細書に開示される様々な治療上有効な量の化合物は、本明細書に開示される化合物が、追加の治療上有効な薬物、アジュバントなどの、1つ以上の追加の薬剤と組み合わせて投与されるときに、医薬組成物の製剤中に及び／又は処置レジメン中に利用される。併用療法レジメンでの使用のための薬物および他の薬剤の治療上有効な量は、随意に、有効成分自体に対して上に明記された手段と類似した手段によって決定される。さらに、本明細書に記載される予防／処置の方法は、メトロノミックな(metronomic)投薬の使用を包含する、つまり、毒性の副作用を最小限に抑えるために、より頻繁且つ少ない投与量を提供する。幾つかの実施形態では、併用療法レジメンは、式(I)の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩の投与が、本明細書に記載される第2薬剤での処置の前に、間に、または後に始められ、第2薬剤での処置の間または第2薬剤での処置の終了後のあらゆる時点まで継続する処置レジメンを包含する。それはまた、式(I)の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、および組み合わせて使用されている第2薬剤が、同時に又は様々な時間に及び／又は処置期間の間の減少する又は増加する間隔で投与される処置を含む。併用処置はさらに、患者の臨床管理を援助するために様々な時点で開始および停止する定期的処置も含む。

【0350】

軽減が求められる疾病を処置、予防、または改善する投与レジメンが、様々な要因（例えば、被験体が患う疾患、障害または疾病；被験体の年齢、体重、性別、食事、および病状）に従って修正される。したがって、幾つかの例では、実際に利用される投与レジメンは、様々であり、幾つかの実施形態では、本明細書に明記される投与レジメンから逸脱する。

【0351】

本明細書に記載される併用療法のために、同時投与される化合物の用量は、利用される同時の薬物のタイプ、利用される具体的な薬物、処置されている疾患または疾病などによって様々である。追加の実施形態では、1つ以上の他の治療剤と同時投与されたときに、

本明細書に提供される化合物は、1つ以上の他の治療剤と同時に、または連続してのいずれかで投与される。

【0352】

併用療法では、複数の治療剤（そのうちの1つは、本明細書に記載された化合物の1つである）は、任意の順で又は同時でも投与される。投与が同時の場合、複数の治療剤は、ほんの一例として、単一の、統一した形態で、または複数の形態で（例えば、単一の丸剤、または2つの別個の丸剤として提供される。

【0353】

併用療法とともに、式（I）の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩は、疾患または疾病の発症の前、間または後に投与され、化合物を含有している組成物を投与するタイミングは様々である。したがって、一実施形態では、本明細書に記載される化合物は、疾患または疾病の発症を防ぐために、予防薬として使用され、疾患または疾病を進行する傾向のある被験体に継続的に投与される。別の実施形態では、化合物および組成物は、症状の発症の間に又はその後できるだけすぐに被験体に投与される。具体的な実施形態では、本明細書に記載される化合物は、疾患または疾病の発症が検知された又は疑われた後に実用可能となつてすぐに、および疾患の処置に必要な期間の間、投与される。幾つかの実施形態では、処置に必要な期間は様々であり、処置期間は、各被験体の具体的な必要性に合わせて調節される。例えば、具体的な実施形態では、本明細書に記載される化合物または化合物を含有している製剤は、少なくとも2週間、約1か月から約5年間投与される。

【0354】

併用療法での使用のための典型的な薬剤

幾つかの実施形態では、化学療法、ホルモン阻害療法、放射線療法、モノクローナル抗体、またはそれらの組み合わせと併用した、式（I）の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩がある。

【0355】

ホルモン阻害療法は、エストロゲンの産生を阻害するか、またはエストロゲン受容体を阻害する薬剤の使用を含む。幾つかの実施形態では、ホルモン阻害療法は、エストロゲン受容体調節因子及び／又はアロマターゼ阻害剤の使用を含む。エストロゲン受容体調節因子は、トリフェニルエチレン誘導体（例えば、タモキシフェン、トレミフェン、ドロキシフェン、3-ヒドロキシタモキシフェン、イドキシフェン、T A T-59（4-ヒドロキシタモキシフェンのリン酸化した誘導体）およびGW5638（タモキシフェンのカルボン酸誘導体））；非ステロイド性エストロゲン受容体調節因子（例えば、ラロキシフェン、LY353381（SERM3）およびLY357489）；ステロイド性エストロゲン受容体調節因子（例えばICI-182,780）、を含む。アロマターゼ阻害剤は、ステロイド性アロマターゼ阻害剤および非ステロイド性アロマターゼ阻害剤を含む。ステロイド性アロマターゼ阻害剤は、限定されないが、エキセメスタンなどを含む。非ステロイド性アロマターゼ阻害剤は、限定されないが、アナストロゾール、およびレトロゾールなどを含む。

【0356】

化学療法は、抗癌剤の使用を含む。

【0357】

幾つかの実施形態では、式（I）の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩と併用して使用するための抗癌剤は、以下の1つ以上を含む：アビラテロン；アバレリックス；アブラキサン、アドリアマイシン；アクチノマイシン；アシビシン；アクラルピシン；アコダゾール塩酸塩；アクロニン；アドゼレシン；アルデスロイキン；アテムツズマブ；アロプリノール；アリトレチノイン；アルトレタミン；アメタントロンアセタート；アミノグルテチミド；アミノレブリン酸；アミホスチン；アムサクリン；アナストロゾール；アントラマイシン；アプレピタント；三酸化ヒ素；アスパラギナーゼ；アスペルリン；アザシチジン；アゼテーパ；アズトマイシン；パチマスタット；ベンダムスチン塩酸塩；ベンゾデバ；ベバシズマブ；ベキサロテン；ビカルタミド；ビスアントレン塩酸塩（b i s a n t

rene hydrochloride) ; ビアンサフィドジメシレート (bisnafide dimesylate) ; ビセレシン ; プレオマイシン ; 硫酸プレオマイシン ; ボルテゾミブ ; プレキナーナトリウム ; プロピリミン ; ブスルファン ; カクチノマイシン ; カルステロン ; カラセミド ; カルベティマー ; カルボプラチン ; カルムスチン ; カルビシン塩酸塩 ; カルゼルシン ; カペシタビン ; セデフィンガル ; セツキシマブ ; クロラムブシル ; シロレマイシン ; シスプラチン ; クラドリビン ; クロファラビン ; クリスナトールメシレート ; シクロホスファミド ; シタラビン ; ダカルバジン ; ダサチニブ ; ダウノルビシン塩酸塩 ; ダクチノマイシン ; ダルベポエチンアルファ、デシタビン ; デガレリクス ; デニロイキンジフチトクス ; デクソロマブラティン ; デクスラゾキサラン塩酸塩 ; デザグアミン ; デザグアミンメシレート ; ジアジコン ; ドセタキセル、ドキソルビシン ; ドキシロビシン塩酸塩 ; ドロロキシフェン ; ドロロキシフェンクエン酸塩 ; プロピオン酸ドロモスタノロン ; ドゥアゾマイシン ; エダトレキセート ; エフロルニチン塩酸塩 ; エルサミトルシン ; エルトロンボパグオラミン ; エンロプラティン ; エンプロメイト ; エピプロピジン ; エピルビシン塩酸塩 ; エポエチンアルファ ; エルプロゾール ; エルロチニブ塩酸塩 ; エソルビシン塩酸塩 ; エストラムスチン ; リン酸エストラムスチンナトリウム ; エタニダゾール ; エトポシド ; リン酸エトポシド ; エトプリン ; エベロリムス ; エキセメスタン ; ファドロゾール塩酸塩 ; ファザラビン ; フェンレチニド ; フィルグラスチム ; フロクスウリジン ; リン酸フルダラビン ; フルオロウラシル ; フルロオシタビン ; フォスキダニ ; フォストリエシンナトリウム ; フルベストラント、ゲフィチニブ、ゲムシタビン ; ゲムシタビン塩酸塩 ; ゲムシタビン/シスプラチン ; ゲムツズマブオゾガマイシン、酢酸ゴセレリン、酢酸ヒストレリン、ヒドロキシ尿素 ; イダルビシン塩酸塩 ; イホスファミド ; イイモフォステイン ; イブリツモマブチウクセタン ; イダルビシン ; イホスファミド ; メシル酸イマチニブ、イミキモド ; インターロイキン I I (組み換えインターロイキン I I、または r l L 2 を含む) 、インターフェロンアルファ-2 a ; インターフェロンアルファ-2 b ; インターフェロンアルファ-n 1 ; インターフェロンアルファ-n 3 ; インターフェロンベーター 1 a ; インターフェロンガンマー 1 b ; イプロプラチン ; イリノテカン塩酸塩 ; イキサベピロン ; ランレオチドアセタート ; ラパチニブ ; レナリドミド ; レトロゾール ; レウプロリドアセタート ; ロイコボリンカルシウム ; レウプロリドアセタート ; レバミソール ; リボソーマルシタラビン ; リアロゾール塩酸塩 ; ロメトレキソールナトリウム ; ロムスチン ; ロソキサントロン塩酸塩 ; マソプロコール ; メイタンシン ; メクロレタミン塩酸塩 ; メゲストロールアセタート ; メレンゲスロロールアセタート ; メルファラン ; メノガリル ; メルカプトプリン ; メトトレキサート ; メトトレキサートナトリウム ; メトキサレン ; メトプリン ; メツレデバ ; ミチンドミド ; ミトカルシン ; ミトクロミン ; マイトジリン ; ミトマルシン ; マイトマイシン C ; ミトスペル ; ミトタン ; ミトザントロン塩酸塩 ; ミコフェノール酸 ; ナンドロロンフェンプロピオネート ; ネララビン ; ニロチニブ ; ノコダゾイ ; ノフェツモマブ (no fetumomab) 、ノガラマイシン ; オファツマブ ; オブレクベキン、オルマプラチン ; オキサリプラチン ; オキシスラン (oxisuran) ; パクリタキセル ; パリフェルミンパロノセトロン塩酸塩 ; パミドロネート ; ペグフィルグラスチム、ペメトレキセドジナトリウム、ペントスタチン ; パニツムマブ、パゾパニブ塩酸塩 ; ペメトレキセドジナトリウム、プレリキサホル ; プララトレキサート ; ペガスパルガーゼ ; ペリオマイシン ; ペンタマステイン ; 硫酸ペプロマイシン ; ペルフォスファミド ; ピポプロマン ; ピポスルファン ; ピロクサントロン塩酸塩 ; プリカマイシン ; プロメスタン ; ポマリドマイド、ボルフィマーナトリウム ; ボルフィロマイシン ; プレドニマスチン ; プロカルバジン塩酸塩 ; プロマイシン ; ピューロマイシン塩酸塩 ; プラゾフリン ; キナクリン ; ラロキシフェン塩酸塩 ; ラスブリカーゼ、組み換え H P V 二価ワクチン ; 組み換え H P V 四価ワクチン ; リボプリン ; ログレチミド ; リツキシマブ ; ロミデプシン ; ロミプロスチム ; サフィンガル ; サフィンガル塩酸塩 ; サルグラモスチム ; セムスチン ; シムトラゼーネ ; シプロイセル-T ; ソラフェニブ、スパルフォスエートナトリウム ; スパルソマイシン ; スピログエルマニウム塩酸塩 ; スピロマステイン ; スピロプラチン ; ストレプトニグリン ; ストレプトゾシン ; スロフェナール ; リンゴ酸スニチニ

ブ、タリソマイシン；クエン酸タモキシフェン；テコガラナトリウム；テガフル；ト
レクサトロン塩酸塩；テモゾロミド；テモポルフィン；テムシロリムス；テニボシド；テ
ロキシロン；テストラクトン；サリドマイド；チアミプリン；チオグアニン；チオテパ；
チアゾフリン；チラパザミン；トポテカン塩酸塩；トレミフェン；トシツモマブおよび I
1 3 1 ヨウ素トシツモマブ；トラスツズマブ；酢酸トレストロン；トレチノイン；リン酸
トリシビリン；トリメトレキサート；トリメトレキサートグルクロン酸塩；トリプトレリ
ン；ツプロゾール塩酸塩；ウラシルマスタード；ウレデバ；バルルビシン、バブレオチド
；ベルテポルフィン；ビンブラスチン；硫酸ビンブラスチン；硫酸ビンクリスチン；ビン
デシン；硫酸ビンデシン；硫酸ビネピジン；硫酸ビングリシネート；硫酸ビンレウロジン
；酒石酸ビノレルビン；硫酸ビンロシジン；硫酸ビンゾキジン；ポリノスタット；ポロゾ
ール；ゼニプラチン；ジノスタチン（z i n o s t a t i n）；ゾレドロン酸；および
ゾルビシン塩酸塩。

10

【0358】

モノクローナル抗体は、限定されないが、トラスツズマブ（ハーセプチン）およびリッ
キシマブ（リツキサン）を含む。

【0359】

幾つかの実施形態では、少なくとも1つの追加の化学療法剤は、ほんの一例として、ア
レムツズマブ、三酸化ヒ素、アスパラギナーゼ（ペグ化した又はペグ化していない）、ペ
バシズマブ、セツキシマブ、シスプラチン、クラドリビン、ダウノルビシン／ドキソルビ
シン／イダルビシン、イリノテカン、フルダラビン、5-フルオロウラシル、ゲムツズマ
ブ、メトトレキサート、タキソール、テモゾロミド、チオグアニン、ホルモン（抗エスト
ロゲン、抗アンドロゲン、または性腺刺激ホルモン放出ホルモンアナログ）を含む薬物の
クラスのあるいはクラスなどの、白金ベースの化合物、アルファインターフェロンなどの
インターフェロン、ブスルファン、メルファランまたはメクロレタミンなどのナイトロジ
ェンマスタード、トレチノインなどのレチノイド、イリノテカンまたはトポテカンなどの
トポイソメラーゼ阻害剤、ゲフィチニブ（g e f i n i t i n i b）またはイマチニブな
どのチロシンキナーゼ阻害剤、アロプリノール、フィルグラスチム、グラニセトロン／オ
ンダンセトロン／パロノセトロン、ドロナビノールを含む、そのような治療によって引き
起こされた徴候または症状を処置するための薬剤から選択される。

20

【0360】

一態様では、式（I）の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩は、1つ以上の抗癌
剤と組み合わせて投与または製剤される。幾つかの実施形態では、1つ以上の抗癌剤は、
アポトーシス促進剤である。抗癌剤の例は、限定されないが、以下のいずれかを含む：ゴ
シポール、ゲナセンズ、ポリフェノールE、クロロフシン（C h l o r o f u s i n）、
オールトランス型レチノイン酸（A T R A）、プリオスタチン、腫瘍壊死因子関連アポト
ーシス誘発リガンド（T R A I L）、5-アザ-2'-デオキシシチジン、オールトラン
ス型レチノイン酸、ドキソルビシン、ビンクリスチン、エトボシド、ゲムシタビン、イマ
チニブ、ゲルダナマイシン、17-N-アリルアミノ-17-デメトキシゲルダナマイシ
ン（17-A A G）、フラボピリドール、L Y 2 9 4 0 0 2、ボルテゾミブ、カルフィル
ゾミブ、トラスツズマブ、B A Y 1 1 - 7 0 8 2、P K C 4 1 2、またはP D 1 8 4 3
5 2、パクリタキセル、およびパクリタキセルのアナログ。一般的な構造特徴として塩基
性タキサン骨格を有する化合物も、安定した微小管が原因でG2-M相中で細胞を阻止す
る能力を有すると示され、これは、随意に、本明細書に記載される化合物と組み合わせて
癌を処置するのに有用である。

30

40

【0361】

式（I）の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩と併用して使用するための抗癌剤
のさらなる例は、マイトジェン活性化タンパク質キナーゼシグナルの阻害剤、例えば、U
0 1 2 6、P D 9 8 0 5 9、P D 1 8 4 3 5 2、P D 0 3 2 5 9 0 1、A R R Y - 1 4 2
8 8 6、S B 2 3 9 0 6 3、S P 6 0 0 1 2 5、B A Y 4 3 - 9 0 0 6、ウォルトマン
ニン、またはL Y 2 9 4 0 0 2；S y k阻害剤；m T O R阻害剤；アクチビン阻害剤、P

50

KM2阻害剤、c-fms阻害剤およびヒストンデアセチラーゼ阻害剤、を含む。式(I)の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩と併用して使用するための抗癌剤のさらなる例は、アロマターゼ阻害剤を含む。アロマターゼ阻害剤は、ステロイド性アロマターゼ阻害剤および非ステロイド性アロマターゼ阻害剤を含む。ステロイド性アロマターゼ阻害剤は、限定されないが、エキセメスタンを含む。非ステロイド性アロマターゼ阻害剤は、限定されないが、アナストロゾール、およびレトロゾールを含む。

【0362】

式(I)の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩と併用して使用するためのさらに他の抗癌剤は、アルキル化剤、代謝拮抗薬、天然物、またはホルモン、例えば、ナイトロジェンマスタード(例えば、メクロレタミン、シクロホスファミド、クロラムブチルなど)、スルホン酸アルキル(例えば、ブスルファン)、ニトロソ尿素(例えば、カルマステイン、ロムスチンなど)、またはトリアゼン(ダカルバジン(decarbazine)など)を含む。代謝拮抗薬の例は、限定されないが、葉酸アナログ(例えば、メトトレキサート)、またはピリミジンアナログ(例えば、シタラビン)、プリンアナログ(例えば、メルカプトプリン、チオグアニン、ペントスタチン)を含む。

10

【0363】

式(I)の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩と併用して使用するための天然物の例は、限定されないが、ビンカアルカロイド(例えば、ビンブラスチン、ビンクリスチン)、エポドフィロトキシシン(例えば、エトポシド)、抗生物質(例えば、ダウノルビシン、ドキソルビシン、ブレオマイシン)、酵素(例えば、L-アスパラギナーゼ)、または生物学的応答修飾物質(例えば、インターフェロンアルファ)を含む。

20

【0364】

式(I)の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩と併用して使用するためのアルキル化剤の例は、限定されないが、ナイトロジェンマスタード(例えば、メクロレタミン、シクロホスファミド、クロラムブチル、メルファランなど)、エチレンイミンおよびメチルメラミン(例えば、ヘキサメチルメラミン、チオテパ)、スルホン酸アルキル(例えば、ブスルファン)、ニトロソ尿素(例えば、カルマステイン、ロムスチン、セムスチン、ストレプトゾシンなど)、またはトリアゼン(ダカルバジンなど)を含む。

【0365】

幾つかの実施形態では、式(I)の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩は、以下と組み合わせて癌を処置するために使用される：抗エストロゲン(例えば、タモキシフェン)、抗アンドロゲン(例えば、ビカルタミド、フルタミド)、性腺刺激ホルモン放出ホルモンアナログ(例えば、ロイプロリド)。

30

【0366】

癌の処置または予防のために本明細書に記載される方法および組成物において随意に使用される他の薬剤は、白金配位化合物(例えば、シスプラチン、カルボプラチン)、アントラセンジオン(例えば、ミトキサントロン)、置換された尿素(例えば、ヒドロキシ尿素)、メチルヒドラジン誘導体(例えば、プロカルバジン)、副腎皮質抑制薬(例えば、ミトタン、アミノグルテチミド)を含む。

【0367】

安定した微小管が原因でG2-M相中で細胞を阻止することによって作用する抗癌剤の例は、限定なしで、以下の市場に出ている薬物および開発中の薬物を含む：Erbulazole、ドラスタチン10、イセチオン酸ミボプリン、ビンクリスチン、NSC-639829、ディスコデルモリド、ABT-751、アルトリルチン(Altorthyrins)(アルトリルチンAおよびアルトリルチンCなど)、スポンジスタチン(Spongistatins)(スポンジスタチン1、スポンジスタチン2、スポンジスタチン3、スポンジスタチン4、スポンジスタチン5、スポンジスタチン6、スポンジスタチン7、スポンジスタチン8、およびスポンジスタチン9など)、セマドチン塩酸塩、エポチロン(エポチロンA、エポチロンB、エポチロンC、エポチロンD、エポチロンE、エポチロンF、エポチロンB N-オキシド、エポチロンA N-オキシド、16-アザーエポ

40

50

チロンB、21-ヴァミノエポチロンB、21-ヒドロキシエポチロンD、26-フルオロエポチロンなど)、オーリスタチン(Auristatin) PE、ソブリドチン、硫酸ピンクリスチン、クリプトフィシン52、ビチレブアミド(Vitilevuamide)、チューブリスイン(Tubulysin) A、カナデンソール(Canadensol)、センタウレイジン(Centaureidin)、オンコシジン(Oncocidin) A1、フィジアノリド(Fijianolide) B、ラウリマライド、ナルコシン、ナスカピン(Nascapine)、ヘミアステリン、バナドセンアセチルアセトネート(Vanadocene acetylacetonate)、インダノシン・エレウテロビン(Indanocine Eleutherobins) (デスメチルエロイテロビン(Desmethyleleutherobin)、デスエチルエロイテロビン(Desaethyleleutherobin)、イソエロイテロビン(Isoeleutherobin) A、およびZ-エロイテロビン(Eleutherobin))、カリバエオシド(Caribaeoside)、カリバエオリン(Caribaeolin)、ハリコンドリル(Halichondrin) B、ジアゾナミドA、タッカロノリド(Taccalonolide) A、ジオゾスタチン(Diozostatin)、(ー)フェニラヒスチン(Phenylahistin)、ミオセベリン(Myoseverin) B、リン酸レスベラスタチンナトリウム(Resverastatin phosphate sodium)を含む。

【0368】

一態様では、式(I)の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩は、血栓溶解剤(例えば、アルテプラザーゼアニストレプラゼ、ストレプトキナーゼ、ウロキナーゼ、または組織プラスミノゲン活性化因子)、ヘパリン、チンザパリン、ワルファリン、ダビガトラン(例えば、ダビガトランエテキシラート、第Xa因子阻害剤(例えば、フォンダパリヌクス、イドラパリナックス(draparinux)、リバーロキサバン、DX-9065a、オタミキサバン(otamixaban)、LY517717、またはYM150)、チクロピジン、クロピドグレル、CS-747(プラスグレル、LY640315)、キシメラガトラン、またはBIBR 1048と同時投与される。

【0369】

幾つかの実施形態では、式(I)の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩は、式(I)の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、抗癌剤及び/又は放射線療法の使用から結果として生じる、吐き気または嘔吐を処置するために、制吐薬と組み合わせて使用される。

【0370】

制吐薬は、限定されないが、ニューロキニン-1受容体拮抗薬、5HT₃受容体拮抗薬(オンダンセトロン、グラニセトロン、トロピセトロン、パロノセトロン、およびザチセトロン(zatisetron)など)、GABA_B受容体アゴニスト(バクロフェンなど)、コルチコステロイド(デキサメタゾン、プレドニゾン、プレドニゾロン、または他のもの)、ドーパミン拮抗薬(限定されないが、ドンペリドン、ドロペリドール、ハロペリドール、クロルプロマジン、プロメタジン、プロクロルペラジン、メトクロプラミド)、抗ヒスタミン薬(限定されないが、シクリジン、ジフェンヒドラミン、ジメンヒドリナート、メクリジン、プロメタジン、ヒドロキシジンなどの、H₁ヒスタミン受容体拮抗薬)、カンナビノイド(限定されないが、カンナビス、マリノール、ドロナビノールなど)、および他のもの(限定されないが、トリメトベンズアミド; ショウガ、エメトロール(emetrol)、プロポフォル)、を含む。

【0371】

幾つかの実施形態では、式(I)の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩は、貧血症の処置に有用な薬剤と組み合わせて使用される。そのような貧血症を処置する薬剤は、例えば、連続的な赤血球生成受容体活性化因子(erythropoiesis receptor activator)(エポエチン-αなど)である。

【0372】

10

20

30

40

50

幾つかの実施形態では、式（I）の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩は、好中球減少症の処置に有用な薬剤と組み合わせて使用される。好中球減少症の処置に有用な薬剤の例は、限定されないが、ヒト顆粒球コロニー刺激因子（G-CSF）などの、好中球の産生および機能を規制する血液生成の成長因子を含む。G-CSFの例は、フィルグラスチムを含む。

【0373】

一態様では、式（I）の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩は、1つ以上の免疫抑制薬と組み合わせて投与される。免疫抑制療法は、移植された臓器および組織（例えば、骨髄、心臓、腎臓、肝臓）の拒絶反応の処置または予防；自己免疫疾患または自己免疫を起源とする可能性が最も高い疾患（例えば、関節リウマチ、重症筋無力症、全身性エリテマトーデス、クローン病、および潰瘍性大腸炎）の処置；および幾つかの他の非自己免疫性の炎症性疾患（例えば、長期アレルギー性喘息抑制）の処置、および線維性疾患の処置、のために臨床的に使用される。

【0374】

幾つかの実施形態では、式（I）の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩は、コルチコステロイドとともに投与される。幾つかの実施形態では、式（I）の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩は、以下の中から選択される治療剤とともに投与される：カルシニューリン阻害剤（限定されないが、シクロスポリン、タクロリムスなど）；mTOR阻害剤（限定されないが、シロリムス、エベロリムスなど）；細胞増殖阻害薬（限定されないが、アザチオプリン、ミコフェノール酸など）；コルチコステロイド（限定されないが、プレドニゾン、酢酸コルチゾン、プレドニゾン、メチルプレドニゾン、デキサメサゾン、ベータメタゾン、トリアムシノロン、ベクロメタゾン、酢酸フルドロコルチゾン、酢酸デオキシコルチコステロン、アルドステロン、ヒドロコルチゾンなど）；抗体（限定されないが、モノクローナル抗-IL-2R α 受容体抗体（バシリキシマブ、ダクリズマブ）、ポリクローナル抗-T細胞抗体（抗胸腺細胞グロブリン（ATG）、抗リンパ球グロブリン（ALG）など）、B細胞拮抗薬、リツキシマブ、ナタリズマブ。

【0375】

他の治療剤は、限定されないが、シクロホスファミド、ペニシラミン、シクロスポリン、ニトロソ尿素、シスプラチン、カルボプラチン、オキサリプラチン、メトトレキセート、アザチオプリン、メルカプトプリン、ピリミジンアナログ、タンパク合成阻害薬、ダクチノマイシン、アントラサイクリン、マイトマイシンC、ブレオマイシン、ミトラマイシン、Atgam（登録商標）、Thymoglobuline（登録商標）、OKT3（登録商標）、バシリキシマブ、ダクリズマブ、シクロスポリン、タクロリムス、シロリムス、インターフェロン（IFN- β 、IFN- γ ）、オピオイド、TNF結合タンパク質（インフリキシマブ、エタネルセプト、アダリムマブ、ゴリムマブ）、レフルノミド、金チオグルコース、金チオリンゴ酸塩（gold thiomalate）、オーロフィン（aurofin）、スルファサラジン、ヒドロキシクロロキン、ミノサイクリン、ラパマイシン、ミコフェノール酸、ミコフェノール酸モフェチル、FTY720の他に、US 7,060,697にリストされるものも含む。

【0376】

一実施形態では、式（I）の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩は、シクロスポリンA（CsA）またはタクロリムス（FK506）と組み合わせて投与される。一実施形態では、式（I）の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩は、限定されないが、非ステロイド性抗炎症薬（NSAID）、ホスホジエステラーゼ4阻害剤を含む、抗炎症剤と組み合わせて哺乳動物に投与される。JNKキナーゼ阻害剤およびコルチコステロイド（グルココルチコイド）。

【0377】

幾つかの実施形態では、式（I）の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩は、コルチコステロイドとともに投与される。コルチコステロイドは、限定されないが、ベータメタゾン、プレドニゾン、アルクロメタゾン、アルドステロン、アムシノニド、ベクロメタ

10

20

30

40

50

ゾン、ベータメタゾン、ブデソニド、シクレソニド、クロベタゾール、クロベタゾン、クロコルトロン、クロブレドノール、コルチゾン、コルチバゾール、デフラザコート、デオキシコルチコステロン、デソニド、デスオキシメタゾン、デスオキシコルトン、デキサメタゾン、ジフロラゾン、ジフルコルトロン、ジフルブレドナート、フルクロロロン、フルドロコルチゾン、フルドロキシコルチド、フルメタゾン、フルニソリド、フルオシノロンアセトニド、フルオシノニド、フルオコルチン、フルオコルトロン、フルオロメトロン、フルベロロン、フルブレドニデン、フルチカゾン、ホルモコータル、ハルシノニド、ハロメタゾン、ヒドロコルチゾン／コルチゾール、ヒドロコルチゾンアセボネート、ヒドロコルチゾンブテプレート、酪酸ヒドロコルチゾン、ロテブレドノール、メドリゾン、メブレドニゾン、メチルブレドニゾロン、メチルブレドニゾロンアセボネート、フランカルボン酸モメタゾン、パラメタゾン、ブレドニカルベート、ブレドニゾン／ブレドニゾロン、リメキシロン、チキソコルトール、トリアムシノロン、およびウロベタゾールを含む。

10

【0378】

一実施形態では、式（I）の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩は、非ステロイド性抗炎症薬（NSAID）と組み合わせて哺乳動物に投与される。NSAIDは、限定されないが、アスピリン、サリチル酸、ゲンチジン酸、コリンマグネシウムサリチル酸、サリチル酸コリン、コリンマグネシウムサリチル酸、サリチル酸コリン、サリチル酸マグネシウム、サリチル酸ナトリウム、ジフルニサル、カルプロフェン、フェノプロフェン、フェノプロフェンカルシウム、フルルビプロフェン、イブプロフェン、ケトプロフェン、ナブトン（nabutone）、ケトロラク、ケトロラクトロメタミン、ナプロキセン、オキサプロジン、ジクロフェナク、エトドラク、インドメタシン、スリンダク、トルメチン、メクロフェナム酸、メクロフェナム酸ナトリウム、メフェナム酸、ピロキシカム、メロキシカム、COX-2 特異的阻害剤（限定されないが、セレコキシブ、ロフェコキシブ、バルデコキシブ、パレコキシブ、エトリコキシブ、ルミラコキシブ、CS-502、JTE-522、L-745、337およびNS398など）を含む。

20

【0379】

幾つかの実施形態では、式（I）の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩は、鎮痛剤と同時同投与される。

【0380】

幾つかの実施形態では、式（I）の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩は、放射線療法（または放射線治療）と併用して使用される。放射線療法は、イオン化放射線を用いる癌および他の疾患の処置である。放射線療法は、随意に、皮膚、舌、喉頭、脳、乳房、前立腺、結腸、肝臓、子宮及び／又は頸部の癌などの局所的な固形腫瘍を処置するために使用される。それはまた、随意に、白血病およびリンパ腫（それぞれ、造血細胞とリンパ系の癌）を処置するために使用される。

30

【0381】

癌細胞に放射線を送達するための技術は、腫瘍または体腔に直接、放射性インプラント（radioactive implants）を入れる技術である。これは、内部放射線療法と呼ばれる（近接照射療法、組織内照射、および腔内照射は、内部放射線療法のタイプである）。内部放射線療法を使用して、放射線量は小さな領域に集中され、患者は数日間病院にとどまる。内部放射線療法は、舌、子宮、前立腺、結腸、および頸部の癌に頻繁に使用される。

40

【0382】

用語「放射線療法」または「イオン化放射線」は、限定されないが、 α 、 β 、および γ 放射線と紫外線を含む、放射線のすべての形態を含む。

【実施例】

【0383】

以下の実施例は、例証目的のみに提供され、本明細書で提供される特許請求の範囲を限定しない。

【0384】

50

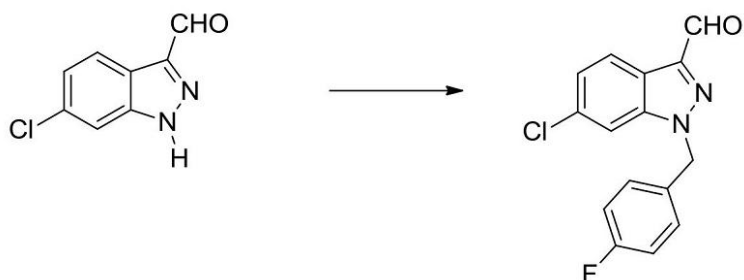
化合物

実施例 1：(Z)-4-(2-(6-クロロ-1-(4-フルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル)-1-シアノビニル)安息香酸(化合物 1-1)

工程 1：6-クロロ-1-(4-フルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-カルバルデヒドの合成

【0385】

【化60】



10

【0386】

市販の6-クロロ-1H-インダゾール-3-カルバルデヒド(41mg、0.23mmol)、Cs₂CO₃(250mg、0.77mmol)および4-フルオロベンジルブロミド(31.1μL、0.24mmol)およびDMF(600μL)の混合物を、3時間攪拌した。溶液を、水で希釈し、EtOAcで抽出し、有機質層をブライン(3x)で洗浄した。MgSO₄上で乾燥後、溶媒を除去し、残留物をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル;ヘキサン中の0-90%のEtOAc)によって精製して、オレンジ色固形物(61mg)として表題化合物を得た。

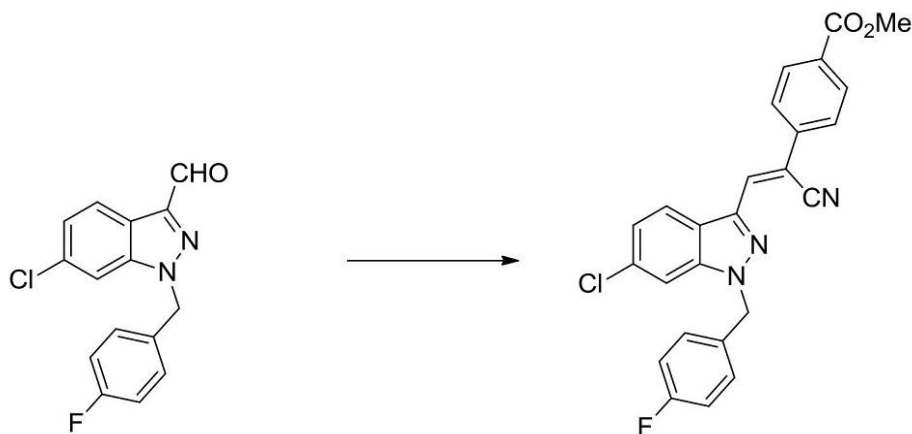
20

【0387】

工程 2：(Z)-メチル4-(2-(6-クロロ-1-(4-フルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル)-1-シアノビニル)ベンゾアートの合成

【0388】

【化61】



30

【0389】

工程 1からの生成物(30.8mg、0.106mmol)、メチル4-(シアノメチル)ベンゾアート(18.7mg、0.106mmol)、NaOH(4.3mg、0.106mmol)を、室温でMeOH(1.1mL)中に溶解し、その後、20分間50℃に加熱した。混合物を、その後、冷却し、濾過し、乾燥して、固形物(49mg)を得た。

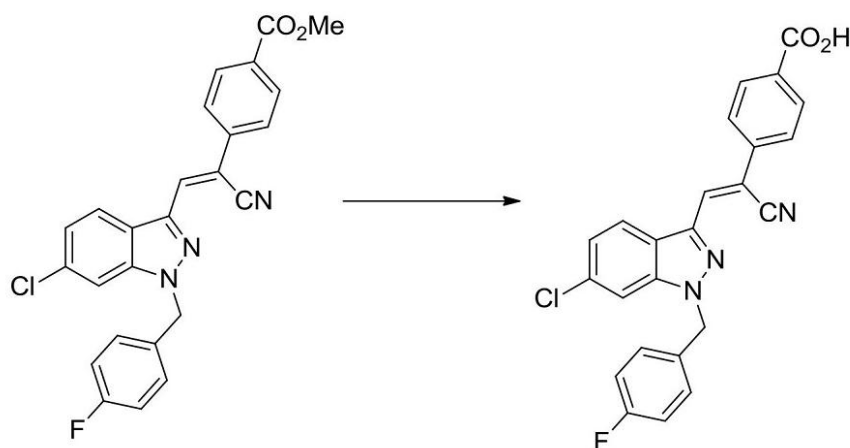
【0390】

工程 3：(Z)-4-(2-(6-クロロ-1-(4-フルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル)-1-シアノビニル)安息香酸の合成

【0391】

50

【化 6 2】



10

【0392】

工程 2 からのエステル (17 mg、0.038 mmol)、LiOH (3 M; 40 μ L)、MeOH (80 μ L) および THF (320 μ L) を、40 分間 50 $^{\circ}$ C で攪拌した。混合物を 1 N HCl で酸性化し、揮発性物質を減圧下で除去した。沈殿物を、濾過によって集め、水で洗浄し、その後乾燥して、固形物として表題化合物 1-1 を得た。質量分析用データ：431.9 (M+H 実測した (found))、431.08 (m/z 計算した (calculated))。

20

【0393】

実施例 2：(Z)-4-(2-(1-ベンジル-6-クロロ-1H-インダゾール-3-イル)-1-シアノビニル)安息香酸 (化合物 1-2)

実施例 1 の手順に従うが、工程 1 でアルキル化試薬として臭化ベンジルを使用して、表題化合物 1-2 を調製した。質量分析用データ：413.9 (M+H 実測した)、413.09 (m/z 計算した)。

【0394】

実施例 3：(Z)-4-(2-(6-クロロ-1-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル)-1-シアノビニル)安息香酸 (化合物 1-3)

30

実施例 1 の手順に従うが、工程 1 でアルキル化試薬として 3,5-塩化ジクロロベンジルを使用して、表題化合物 1-3 を調製した。質量分析用データ：481.85 (M+H 実測した)、482.02 (m/z 計算した)。

【0395】

実施例 4：(Z)-4-(2-(1-(3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル)-6-クロロ-1H-インダゾール-3-イル)-1-シアノビニル)安息香酸 (化合物 1-4)

実施例 1 の手順に従うが、工程 1 でアルキル化試薬として 3,5-ジトリフルオロメチルベンジルブロミドを使用して、表題化合物 1-4 を調製した。質量分析用データ：550.0 (M+H 実測した)、549.07 (m/z 計算した)。

40

【0396】

実施例 5：(Z)-4-(2-(6-クロロ-1-((1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)メチル)-1H-インダゾール-3-イル)-1-シアノビニル)安息香酸 (化合物 1-5)

実施例 1 の手順に従うが、工程 1 でアルキル化試薬として 1-メチル-1H-ピラゾールメチルクロリドを使用して、表題化合物 1-5 を調製した。質量分析用データ：417.95 (M+H 実測した)、417.10 (m/z 計算した)。

【0397】

実施例 6：(Z)-4-(2-(6-クロロ-1-((6-クロロピリジン-3-イル)メチル)-1H-インダゾール-3-イル)-1-シアノビニル)安息香酸 (化合物 1-

50

6)

実施例 1 の手順に従うが、工程 1 でアルキル化試薬として 2-クロロピリジン-5-イルブロミドを使用して、表題化合物 1-6 を調製した。質量分析用データ：448.90 (M+H 実測した)、448.05 (m/z 計算した)。

【0398】

実施例 7：(Z)-4-(2-(6-クロロ-1-((6-メトキシピリジン-3-イル)メチル)-1H-インダゾール-3-イル)-1-シアノビニル)安息香酸(化合物 1-7)

実施例 1 の手順に従うが、工程 1 でアルキル化試薬として 2-メトキシピリジン-5-イルメチルクロリドを使用して、表題化合物 1-7 を調製した。質量分析用データ：444.95 (M+H 実測した)、444.10 (m/z 計算した)。

10

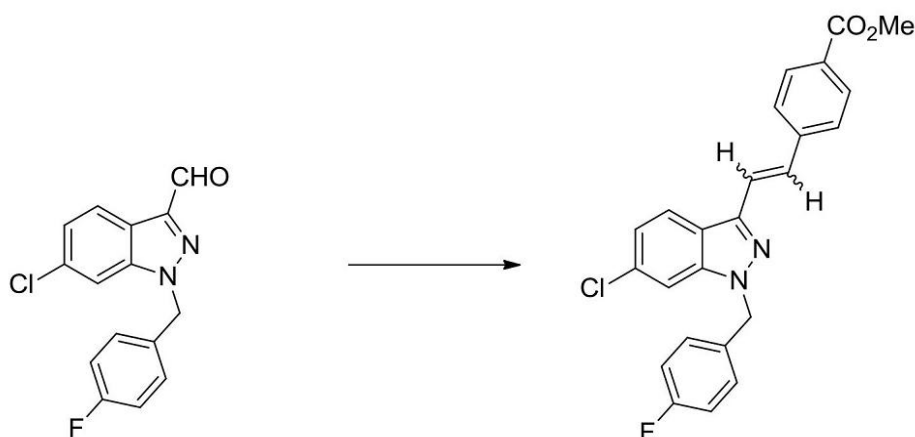
【0399】

実施例 8：(E)-4-(2-(6-クロロ-1-(4-フルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル)ビニル)安息香酸(化合物 1-8)

工程 1：(E, Z)-メチル 4-(2-(6-クロロ-1-(4-フルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル)ビニル)ベンゾアートの合成

【0400】

【化 63】



20

30

【0401】

室温での THF (0.516 mL) 中の (4-(メトキシカルボニル)ベンジル)トリフェニルホスホニウムクロリド (50.7 mg、0.11 mmol) に、NaH (鉱油中に 60%；12.4 mg、0.3 mmol) を加え、混合物を 1 時間攪拌した。THF 中の実施例 1、工程 1 からアルデヒド (29.8 mg、0.103 mmol) を、シリンジによって加え、さらに 1 時間後、混合物を NH_4Cl でクエンチした。混合物を EtOAc で抽出し、有機質層を、乾燥して、濃縮し、および残留物をクロマトグラフィー (シリカゲル；ヘキサン中に 0-60% の EtOAc) によって精製して、二重結合異性体の ~1:1.25 の混合物として表題化合物を得た。

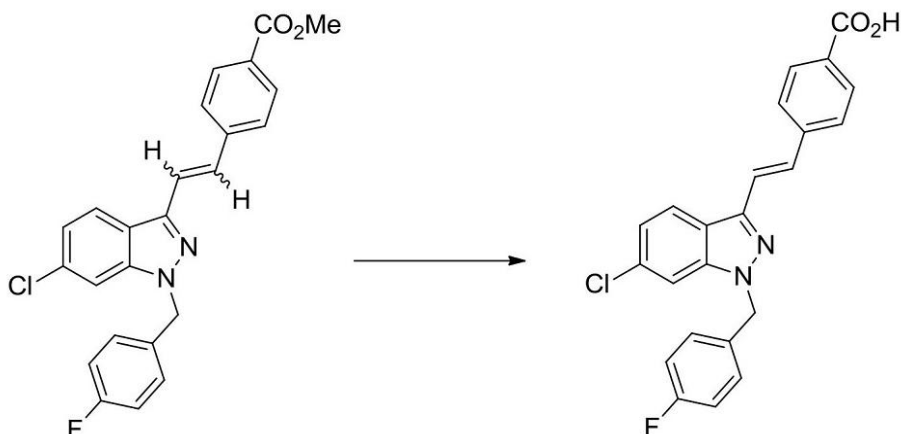
【0402】

40

工程 2：(E)-4-(2-(6-クロロ-1-(4-フルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル)ビニル)安息香酸

【0403】

【化 6 4】



10

【 0 4 0 4 】

2 : 1 の T H F / M e O H (2 m L) 中の工程 1 からのエステル (2 7 . 7 m g 、 0 . 0 6 6 m m o l) を、 3 時間 L i O H (3 M ; 0 . 5 9 m L) で処理した。その後、溶液を分取 H P L C (0 . 1 % の T F A を用いる H ₂ O 中の 1 0 - 1 0 0 % の A C N) によって精製して、表題化合物 1 - 8 (6 . 5 m g) を得た。シス化合物も分離した。質量分析用データ : 4 0 6 . 9 5 (M + H 実測した) 、 4 0 6 . 0 9 (m / z 計算した) 。

20

【 0 4 0 5 】

実施例 9：(Z)-4-(1-シアノ-2-(1-(4-フルオロベンジル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)ビニル)安息香酸(化合物 3-1)

実施例 1 の手順に従うが、工程 1 で出発物質として市販の 1 H-ピロロ [2, 3-b]ピリジン-3-カルバルデヒドおよび 4-フルオロベンジルブロミドを使用して、表題化合物 3-1 を調製した。質量分析用データ - 398.0 (M+H 実測した)、397.12 (m/z 計算した)。

【 0 4 0 6 】

実施例 10：(Z)-4-(1-シアノ-2-(1-((6-メトキシピリジン-3-イル)メチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)ビニル)安息香酸(化合物 3-2)

30

実施例 1 の手順に従うが、工程 1 で出発物質として市販の 1 H-ピロロ [2, 3-b]ピリジン-3-カルバルデヒドおよび 2-メトキシピリジン-5-イルメチルクロリドを使用して、表題化合物 3-2 を調製した。質量分析用データ：410.95 (M+H 実測した)、410.14 (m/z 計算した)。

【 0 4 0 7 】

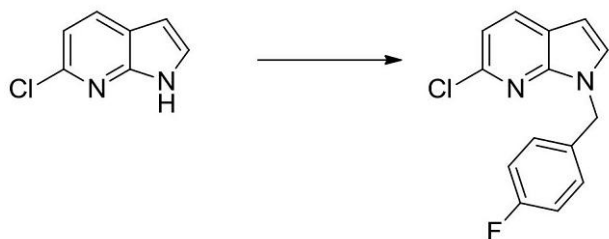
実施例 11：(Z)-4-(2-(6-クロロ-1-(4-フルオロベンジル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-1-シアノビニル)安息香酸(化合物 3-3)

工程 1 : 6-クロロ-1-(4-フルオロベンジル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジンの合成

40

【 0 4 0 8 】

【化 6 5】



【 0 4 0 9 】

50

DMF (2.5 mL) 中の 6-クロロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン (75 mg、0.491 mmol)、4-フルオロベンジルブロミド (87 μ L、0.736 mmol)、 K_2CO_3 (203 mg、1.47 mmol) の混合物を、2 時間 50 $^{\circ}C$ で加熱した。溶媒を除去し、残留物をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル; ヘキサン中の 0-35% の EtOAc) によって精製して、固形物 (109 mg) として表題化合物を得た。

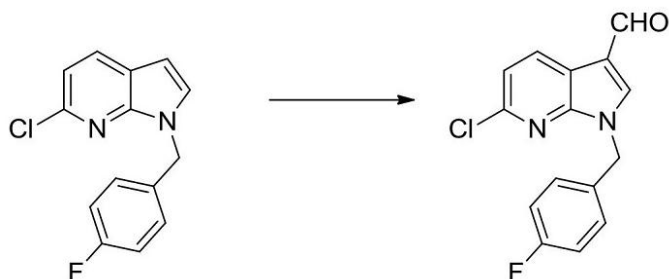
【0410】

工程 2: 6-クロロ-1-(4-フルオロベンジル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルバルデヒドの合成

【0411】

10

【化 66】



【0412】

20

工程 1 からの生成物 (109 mg、0.42 mmol) を、DMF 中に溶解し、 $POCl_3$ (1.2 eq) を加えた。1 時間 60 $^{\circ}C$ で攪拌した後、反応が終了するまで、追加の $POCl_3$ (0.4 eq (合計)) を加えた。水 (2 mL)、THF (2 mL) および H_2SO_4 (0.3 eq) を加え、混合物を、1 時間 50 $^{\circ}C$ で、その後、一晩室温で攪拌した。揮発性物質を N_2 の流量下で蒸発させ、沈殿物を濾過によって集めて、白色固形物 (102 mg) として表題化合物を得た。

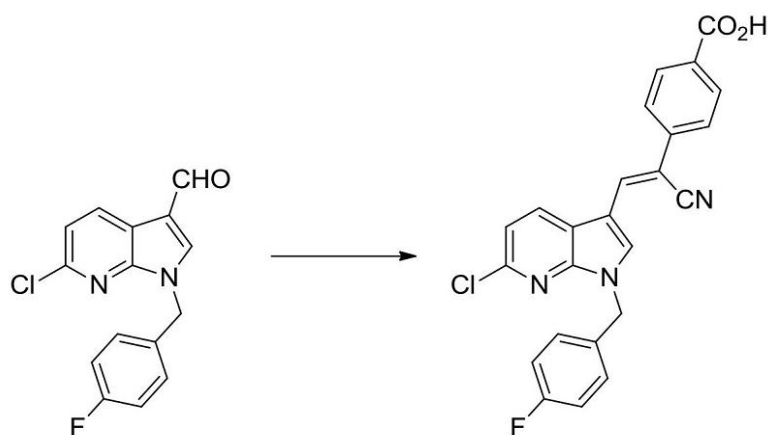
【0413】

工程 3: (Z)-4-(2-(6-クロロ-1-(4-フルオロベンジル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-1-シアノビニル)安息香酸

【0414】

30

【化 67】



40

【0415】

実施例 1、工程 2 および工程 3 の手順に従うが、出発物質として上記の工程 2 から 6-クロロ-1-(4-フルオロベンジル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルバルデヒドを使用して、表題化合物を調製した。質量分析用データ: 431.95 ($M+H$ 実測した)、431.08 (m/z 計算した)。

【0416】

実施例 12: (Z)-4-(2-(6-クロロ-1-(4-フルオロベンジル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-1-シアノビニル)安息香酸

50

ル)メチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-1-シアノビニル)安息香酸(化合物3-3)

実施例1の手順に従うが、工程1で出発物質として市販の6-クロロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルバルデヒドおよび2-メトキシピリジン-5-イルメチルクロリドを使用して、表題化合物3-4を調製した。質量分析用データ：444.95(M+H 実測した)、444.10(m/z 計算した)。

【0417】

実施例13：(Z)-4-(1-シアノ-2-(5-メチル-6-(1-プロピル-1H-ピラゾール-4-イル)-6H-チエノ[2,3-b]ピロール-4-イル)ビニル)安息香酸(化合物5-1)

工程1：5-メチル-6H-チエノ[2,3-b]ピロールの合成

【0418】

【化68】



【0419】

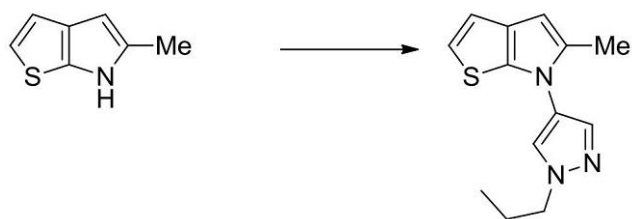
0℃でのTHF(20mL)中のメチル6H-チエノ[2,3-b]ピロール-5-カルボキシレート(780mg、4.3mmol)を、LAH(327mg、8.6mmol)で処理し、その後、混合物を一晩還流で加熱した。混合物を、冷却し、NH₄Cl溶液でクエンチし、EtOAcで抽出した。有機質層を濃縮し、残留物をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル；ヘキサン中に0-40%のEtOAc)によって精製して、固形物(522mg)として表題化合物を得た。

【0420】

工程2：5-メチル-6-(1-プロピル-1H-ピラゾール-4-イル)-6H-チエノ[2,3-b]ピロールの合成

【0421】

【化69】



【0422】

工程1からの生成物(120mg、0.87mmol)、4-ヨード-1-プロピル-1H-ピラゾール(248mg、1.05mmol)、CuI(8mg、0.043mmol)、トランス1,2-ジアミノシクロヘキサン(20μL、0.174mmol)およびK₃PO₄(462mg、2.18mmol)を、トルエン(2mL)中で混合し、混合物をN₂で脱気した。反応槽を、密閉し、一晩115℃で加熱した。混合物をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル；ヘキサン中に0-80%のEtOAc)によって精製して、固形物(152mg)として表題化合物を得た。

【0423】

工程3：(Z)-4-(1-シアノ-2-(5-メチル-6-(1-プロピル-1H-ピラゾール-4-イル)-6H-チエノ[2,3-b]ピロール-4-イル)ビニル)安息香酸の合成

実施例11、工程2および3の手順に従うが、出発物質として上記の工程2から5-メチル-6-(1-プロピル-1H-ピラゾール-4-イル)-6H-チエノ[2,3-b]

10

20

30

40

50

」ピロールを使用して、表題化合物 5-1 を調製した。質量分析用データ：416.95 (M+H 実測した)、416.13 (m/z 計算した)。

【0424】

実施例 14：非経口医薬組成物

注射（皮下、静脈内）による投与に適した非経口医薬組成物を調製するために、式（I）、式（II）、式（III）、式（IV）、式（V）、または式（VI）の化合物の水溶性塩の 1-100 mg、またはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物を、滅菌水中に溶解し、その後、0.9%の無菌食塩水 10 mL と混合する。適切な緩衝液を、随意に、pH を調節するために随意の酸または塩基とともに加える。混合物を、注射による投与に適した単位剤形に組み込む。

10

【0425】

実施例 15：経口溶液

経口送達用の医薬組成物を調製するために、十分な量の式（I）、式（II）、式（III）、式（IV）、式（V）、または式（VI）の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩を、（随意の可溶化剤、随意の緩衝液および味覚マスキング賦形剤（taste masking excipients）とともに）水に加え、20 mg/mL の溶液を得る。

【0426】

実施例 16：経口錠剤

錠剤を、20-50 重量%の式（I）、式（II）、式（III）、式（IV）、式（V）、または式（VI）の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、20-50 重量%の微結晶性セルロース、1-10 重量%の低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、および 1-10 重量%のステアリン酸マグネシウムまたは他の適切な賦形剤を混合することによって調製する。錠剤を、直接圧縮によって調製する。圧縮錠剤の全重量を、100-500 mg で維持する。

20

【0427】

実施例 17：経口カプセル

経口送達用の医薬組成物を調製するために、10-500 mg の式（I）、式（II）、式（III）、式（IV）、式（V）、または式（VI）の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩を、デンプンまたは他の適切な粉末ブレンドと混合する。混合物を、経口投与に適した、硬ゼラチンカプセルなどの経口剤形に組み込む。

30

【0428】

別の実施形態では、10-500 mg の式（I）、式（II）、式（III）、式（IV）、式（V）、または式（VI）の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩を、サイズ 4 のカプセル、またはサイズ 1 のカプセル（ヒプロメロースまたは硬ゼラチン）に入れ、カプセルを閉じる。

【0429】

実施例 18：局所ゲル組成物

薬学的な局所ゲル組成物を調製するために、式（I）、式（II）、式（III）、式（IV）、式（V）、または式（VI）の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩を、ヒドロキシプロピルセルロース、プロピレングリコール、イソプロピルミリスレートおよび精製したアルコール USP と混合する。結果として生じるゲル混合物を、その後、局所投与に適した、チューブなどの容器に組み込む。

40

【0430】

実施例 19：ヒトのオートタキシンアッセイ

ATX 活性を、LPA に開裂されたときに基質、リゾホスファチジルコリン（LPC）から放出されたコリンの量を測定することによって、Hep 3 B ヒト肝細胞癌細胞から濃縮した調整培地中で分析する。調整培地を、コンフルエントな（confluent）Hep 3 B 細胞から収集し、Centriprep-30 の濾過装置（Millipore）を使用して 20 倍濃縮する。オートタキシン阻害を分析するために、10-20 μ L

50

の濃縮した調整培地を、37℃で15分間、DMSO中の2.5μLの試験化合物および72.5-82.5μLのlyso-PLD緩衝液（0.2%の脂肪酸なしのヒト血清アルブミンの存在下または欠如下で、100mMのTris pH9、500mMのNaCl、5mMのMgCl₂、5mMのCaCl₂、0.05%のTriton X-100）でインキュベートする。15分間のインキュベーション後、lyso-PLD緩衝液中で希釈した2mMのLPC（14:0; Avanti Polar Lipids Cat # 855575C）の5μLを、100μMの終濃度のために加え、インキュベーションを37℃で1.5-3時間継続する。50mMのTris、pH8、4.5mMのMgCl₂における4.5mMの4-アミノアンチピリン、2.7mMのN-エチル-N-（2-ヒドロキシ-3-スルホプロピル）-m-トルイジン、21units/mlのワサビペルオキシダーゼおよび3units/mlのコリンオキシダーゼを含有している100μLの着色混合物（color mix）を加え、555nmで吸光度を読み込む前に、インキュベーションを室温で15分間継続する。

10

【0431】

本明細書に記載される代表的な化合物のヒトのオートタキシンアッセイにおける例示的な生物学的活性を、以下の表に示す：

【0432】

【表7】

化合物番号	IC ₅₀ (μM)
1-1	A
1-2	A
1-3	B
1-4	B
1-5	C
1-6	A
1-7	A
1-8	B
3-1	A
3-2	B
3-3	B
3-4	A
5-1	C

20

30

Aは≤0.5μMである；Bは>0.5μMであるが≤10μMである；Cは>10μMである。

【0433】

実施例20：ヒトの全血オートタキシンアッセイ

ヒトの全血中のATX活性の阻害を、37℃での延長したインキュベーション後に血漿中で20:4のLPAの濃度を測定することによって分析する。血液を、同意を得たヒトのボランティアから採取してヘパリンバキュテナーチューブに入れ、200μLの分割量を、DMSO中の2μLの試験化合物またはDMSO単独に加える。ビヒクルチューブの幾つかを、4℃で10分間800xgで直ちに遠心分離にかけ、血漿を、20:4のLPAのベースライン濃度を測定する処理のために除去した。ビヒクルまたは試験化合物を含有している残りの血液サンプルを、4℃で10分間800xgで遠心分離にかける前に4時間37℃でインキュベートして、血漿を得る。血漿を、以下の通りにLCMSのために処理する：40μLの血漿を除去し、内部標準として125ng/mlの17:0のLPAを含有している5容量の（volumes of）メタノールを加え、混合物を、4℃で10分間4000xgで遠心分離にかける前に10分間-20℃でインキュベートした。150μLの上清を、LCMSによる20:4のLPA濃度の分析のために、96ウェ

40

50

ルのプレートに移し、100 μ l の有機溶液（90：10：0.1の水／アセトニトリル／水酸化アンモニウム）で希釈した。20：4のLPAおよび内部標準（LPA 17：0）を、多重反応モニタリング（MRM）によって陰イオンモード（ESI）で四重極質量分析計（ABI Sciex 4000 QTrap）上で分析した。移動相は、90%の水／10%のアセトニトリル（溶媒A）中に0.1%の水酸化アンモニウムおよび90%のアセトニトリル／10%の水（溶媒B）中に0.1%の水酸化アンモニウムを含有している。流量を、0.8 mL／分で維持し、ランタイムの合計は3分であった。分析物を、以下の通りに直線勾配を使用して分離した：1）移動相を、10%のBで0.5分間保持した；2）Bを、次の1分間にわたって10%から90%に増加させた；3）Bを、90%で0.5分間一定に保持した；および4）Bを、最初の勾配条件に戻した。

10

【0434】

実施例21：マウスの空気嚢アッセイ

LPAおよびATX活性を、マウスの空気嚢へのカラギーナン注射によって引き起こす。カラギーナン誘発性ATX活性およびLPA生合成を減少させる際にオートタキシン阻害剤の薬力学的活性を測定するために、マウスの空気嚢アッセイを利用した。1日目に肩甲部における皮下空間へと0.2 μ mの濾過空気5mlを滴下注入することによって、雌のbalb/cマウス中に空気嚢を形成した。3日目に、3mlの空気を嚢に滴下注入し、6日目に、さらに3mlの空気を嚢に滴下注入した。7日目に、試験化合物を、強制経口投与（oral gavage）によって投与した。化合物投与後の適切な時間（0-24時間）に、無菌食塩水中に溶解したカラギーナンを、空気嚢に注射した。カラギーナンの抗原投与（challenge）の2時間後に、マウスを屠殺し、血液を心臓穿刺によって得た。大量の氷冷のリン酸緩衝生理食塩水の0.5-1mlのボーラス（bolus）を、空気嚢に滴下注入し、20秒軽くマッサージした後、嚢を開き、流体を除去した。空気嚢流体の分割量を、ヒトの全血オートタキシンアッセイ（実施例20）に記載されるようにLC-MSによってLPA濃度のために分析した。空気嚢流体の別々の分割量を取り、遠心分離にかけ（800 x g、10分）、TOOS方法を使用するコリン内容物のために又はLCMSによって薬物濃度のために分析した。血液から調製した血漿を、LCMSによって薬物濃度のために分析した。ATX活性またはカラギーナン誘発性LPAの50%の阻害を達成するための薬物濃度は、%阻害対対数薬物濃度の非線形回帰（Graphpad Prism）によって計算され得る。

20

30

【0435】

実施例22：MDA-MB-435メラノーマ細胞移動アッセイ

MDA-MB-435Sのヒト黒色腫株からの細胞を、FBSおよびペニシリン／ストレプトマイシンを含有している培地においてサブコンフルエントな（subconfluent）培養で維持する。アッセイの前日、細胞を、0.1-0.2%の脂肪酸なしのBSSAを含有している媒体中で一晩血清飢餓する。アッセイの日に、調整培地を、細胞から除去し、取っておく。その後、細胞を、擦過によって採取し、数え、遠心分離によってペレット状にする。細胞を、調整培地において1.05Xの最終的な所望の密度で再懸濁する。8 μ mの孔径およびフィブロネクチンコーティングしたフィルターを備えるNeuroprobeの96ウェルのケモタキシスシステムを使用して、アッセイを繰り返す。152 μ lの細胞を、8 μ lの試験化合物に加え、37℃で15分間インキュベートする。下部チャンバーに2-10 μ MのLPCを充填し、その後、50 μ lの細胞／試験化合物の懸濁液を、各フィルターのウェル部位（filter well site）の上部に加える。フィルターを、1-24時間37℃でインキュベートし、移動しなかった細胞を、PBSで洗い流し、擦過することによって、フィルターの上部から除去する。フィルターを、580nmで吸光度を読み取る前に空気乾燥し、染色する。

40

【0436】

実施例23：自然転移のマウスモデル

腫瘍転移を阻害する際の化合物の有効性を試験するために、同種マウスモデルを使用する。4T1細胞を、雌のBalb/cマウスの#7の乳房脂肪体に注射し、一方でマウス

50

に麻酔をかける。原発腫瘍を、イソフルオラン麻酔下で（10－14日目の間）切除されるまで、週2回キャリパによって測定する。試験化合物を、4T1細胞の注射後の様々な時間に毎日経口で投与する。4T1注射の8－11週後に、転移をもたらす疑いのあるリンパ節、肺、肝臓および他の臓器を、組織学的分析のために収集する。

【0437】

実施例24：肺転移モデル

注射したB16-F10マウスのメラノーマ細胞の肺への転移の数を減少させる際の化合物の有効性を試験するために、実験用の肺転移モデルを使用する。簡潔には、雌のC57BL/6Jマウス、雌の（BALB/cByJ x C57BL/6J）F₁、マウス（CByB6F₁/J）、胸腺欠損ヌードの雌および雄のCByB6F₁/Jマウス（nu/nu）、および対照同腹仔（control littermates）（nu/nu）を、18gから28gの体重のときに、7－18週齢で使用する。0.2mLのハンクス平衡塩類溶液中の対数期（およそ5－10 × 10⁴細胞）において採取された、B16F10細胞の単個細胞浮遊液を、マウスの外側の尾静脈に静脈内注射する。試験化合物またはビヒクルを、毎日送達する。21日後に、マウスを屠殺し、肺を除去する。肺を、一晚10%の中性ホルマリン中で固着し、計量し、表面の腫瘍コロニーを、解剖顕微鏡によってスコア化する。

【0438】

実施例25：マウスの四塩化炭素（CCl₄）誘発性の肝臓線維症モデル

雌のbalb/cマウスは、8週間週2回、腹腔内注射によってオリーブオイル中で希釈したCCl₄（1.0ml/kgの体重）を受ける（Higazi, A. A. et al, Clin Exp Immunol. 2008 Apr;152(1):163－73）。対照マウスは、等量のオリーブオイルのみを受ける。試験化合物またはビヒクルを、毎日経口で送達する。研究の終わり（CCl₄の最初の腹腔内注射の8週後）に、マウスを、吸入したイソフルランを使用して屠殺し、血液を、ALT/ASTレベルの続く分析のために心臓穿刺によって採取する。肝臓を、肝臓線維症の生化学的分析のために採取し、－80℃で凍結させるか、または肝臓線維症の組織学的評価のために10%の中性緩衝ホルマリン中に固着させる。肝臓線維症の生化学的评价のために、肝臓組織ホモジネートを、ヒドロキシプロリンアッセイを使用して、コラーゲン濃度に関して分析する。肝臓線維症の組織学的評価のために、固着した肝臓組織を、マッソン三色染色法で染色し、肝臓線維症を、光学顕微鏡を使用して、定量の、コンピューター支援のデンストメトリーによって測定する。

【0439】

実施例26：ラットのジエチルニトロソアミン（DEN）誘発性の肝臓線維症および肝細胞癌

雄のウィスターラットは、1.5mlのリン酸緩衝生理食塩水（PBS）の全容積で5－18週間35－100mg/kgのジエチルニトロソアミン（DEN）の毎週の腹腔内注射を受けて、肝硬変および肝細胞癌（HCC）を引き起こす。対照ラットは、等量のPBSの毎週の注射を受ける。試験化合物またはビヒクルを、毎日経口で送達する。研究の終わりに、ラットを、吸入したイソフルランを使用して屠殺し、血液を、ALT/ASTレベルおよび薬物濃度の続く分析のために心臓穿刺によって採取する。肝臓を、線維症の生化学的分析のために採取し、－80℃で凍結させるか、または肝臓線維症の組織学的評価のために10%の中性緩衝ホルマリン中に固着させる。線維症の生化学的评价のために、肝臓組織ホモジネートを、ヒドロキシプロリンアッセイを使用して、コラーゲン濃度に関して分析する。肝臓線維症およびHCCの組織学的評価のために、固着した肝臓組織を、ヘマトキシリン－エオジンで染色する且つマッソン三色染色法で染色し、肝臓線維症およびHCCを、光学顕微鏡を使用して、定量の、コンピューター支援のデンストメトリーによって測定する。

【0440】

実施例27：肺線維症のための臨床試験

ヒトにおける肺線維症の臨床試験の限定しない例を以下に記載する。

【0441】

目的：この研究の目的は、肺線維症の患者の処置において、単一の薬剤としての又は組み合わせた式（I）の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩の有効性を評価し、単一の薬剤として又は組み合わせて化合物が引き起こし得るあらゆる副作用についての情報を収集し、および単一の薬剤としての又は組み合わせた化合物の薬物動態学的特性を評価することである。

【0442】

介入：単一の薬剤としての又は組み合わせた、1日当たり、0.1–100 mg/kgの式（I）の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩を患者に投与する。

10

【0443】

詳細な説明：単一の薬剤としての又は組み合わせた、1日に1回または2回、経口で、式（I）の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩を患者に与える。各投与サイクルの前に、健康診断、血液検査および任意の副作用の評価を行う。

【0444】

主要評価項目：死亡していないこと（free of death）または少なくとも10%のFVCにおけるベースラインからの減少として定義された、無増悪生存。

【0445】

副次的評価項目：IPFの急性増悪の数；健康に関連した生活の質；ベースラインからの休息および運動時の PO_2 ；ベースラインからの休息および運動時の $P(A-a)O_2$ ；ベースラインからの予測されたFEV1；ベースラインからのFVCに対する1秒の努力呼気量（FEV1）；ベースラインからのプレチスモグラフの肺気量；ベースラインからの一酸化炭素（DLco）に対する拡散能力；ベースラインからの6分間歩行テスト：休息および6分間の SPO_2 、6分間歩行の終わりでの88%まで又はそれ以下の不飽和化の存在または欠如、歩行距離；予め修正した及び後で修正したBorg呼吸困難スコア；ベースラインからの、2人の独立した胸部放射線科医に従う、HRC Tに関する肺線維症の範囲のスコア化；副作用の数および重症度。

20

【0446】

適格性：40歳乃至80歳の男性および女性の被験体。

【0447】

包含基準：少なくとも3か月間のIPFの臨床症状；予測値の50%から90%の間の努力肺活量（FVC）；予測値の少なくとも35%でのDLco；休息時に周囲空気を呼吸する間の $PaO_2 > 55 \text{ mmHg}$ ；IPFの明確な又は推定の基準を示す高分解能CT（HRC T）。

30

【0448】

除外基準：既知の線維形成因子（肺線維症を引き起こすと知られる鳥、カビ、アスベスト、放射線および薬物（アミオダロン、ニトロフラントイン、ブレオマイシンなど））への臨床的に有意な曝露；神経線維腫症、ヘルマンスキープドゥラック症候群、代謝性蓄積症などの病歴；熱、体重減少、筋痛、関節痛、皮疹、関節炎の病歴；登録前1週間以内の活動性感染；間質性肺疾患の代替的原因；気管支拡張薬の使用後の0.6未満のFVCに対する1秒の努力呼気量（VEF1）の比率；予測値の120%を超える残気量（利用可能な場合）；気管支肺胞洗浄（BAL）における20%を超えるリンパ球または好酸球（利用可能な場合）；経気管支または外科生検における肉芽腫、感染または悪性腫瘍（利用可能な場合）；アザチオプリン、プレドニゾロン（少なくとも3か月間 $> 0.5 \text{ mg/kg/day}$ ）、シクロホスファミドまたはバイオ新薬での前の治療；不安定な心血管疾患または神経疾患；抑制されていない糖尿病；妊娠；授乳；翌年以内の研究者によって予測された死亡の可能性；白血球数 $< 4000/\text{mm}^3$ ；血小板数 $< 100000/\text{mm}^3$ ；ヘマトクリット $< 30\%$ または $> 59\%$ ；正常範囲の上限の3倍を超える肝酵素；クレアチニンレベル $> 1.5 \text{ mg/dL}$ ；アルブミンレベル $< 3 \text{ g/dL}$ ；患者または保護者によるインフォームド・コンセントへの署名に対する拒否。

40

50

【0449】

実施例28：肝臓線維症のための臨床試験

ヒトにおける肝臓線維症の臨床試験の限定しない例を、以下に記載する。

【0450】

目的：この研究の目的は、肝臓線維症の患者の処置において、単一の薬剤としての又は組み合わせた式（I）の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩の有効性を評価し、単一の薬剤として又は組み合わせで化合物が引き起こし得るあらゆる副作用についての情報を収集し、および単一の薬剤としての又は組み合わせた化合物の薬物動態学的特性を評価することである。

【0451】

介入：単一の薬剤としての又は組み合わせた、1日当たり、1-100mg/kgの式（I）の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩を患者に投与する。

【0452】

詳細な説明：単一の薬剤としての又は組み合わせた、1日に1回または2回、経口で、式（I）の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩を患者に与える。各投与サイクルの前に、健康診断、血液検査および任意の副作用の評価を行う。

【0453】

主要評価項目：肝酵素（ALT、AST、ALP）、肝生検

【0454】

副次的評価項目：薬力学的マーカーは、以下を含み得る：mRNA発現による組織PDマーカー、ATX、LOXL2、LOX、他のLOXLタンパク質、 α SMA、コラーゲン1A1、NF- κ B1、カスパーゼ1、SMAD、およびNOD；血清および血漿のPDマーカーは、以下を含む：AST-血小板指数（APRI）、ATX活性、LOXL2、オステオポンチン、ヒアルロン酸、CXCL9、10および11、MMP1、MMP3、MMP9、TIMP1、CD40L、TGF- β 1、ET-1、VEGF、GAL3、IL-6/IL-8/TNF α /IFN γ 、 α 2-マクログロブリン、アポリポタンパク質A1、PINP、PIIPNP、PVCIP-1230、PDGF；肝臓構造（例えば、超音波及び／又はMRIを使用する）および線維症マーカーに対する慢性投与の効果の評価；化合物の複数回投与に起因する有害事象の発生率。

【0455】

適格性：18歳乃至60歳の男性および女性の被験体。

【0456】

包含基準：肝生検に関するMetavirスコアによる段階1-3の線維症；肥満指数 $<36\text{ kg/m}^2$ 。

【0457】

除外基準：過去あるいは現在の肝臓の代償不全の証拠；アンフェタミン、コカイン、オピエート、またはアルコールを現在乱用する被験体；臨床的に有意な心臓病；スクリーニング前の5年以内での非黒色腫皮膚癌以外の癌の病歴；抑制されていない、全身性の菌類、細菌、ウイルス、または他の感染症；前処置段階から28日間以内の全身性の免疫抑制薬の使用；前処置段階から28日間以内のC型肝炎ウイルスまたはB型肝炎ウイルスに対する公認済の治療の使用；妊娠または授乳；研究の1日目から6か月以内の出血性素因の病歴。

【0458】

実施例29：胆汁うっ滞性そう痒症のための臨床試験

ヒトにおける胆汁うっ滞性そう痒症の臨床試験の限定しない例を、以下に記載する。

【0459】

目的：この研究の目的は、胆汁うっ滞性そう痒症の患者の処置において、式（I）の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩の有効性を評価し、単一の薬剤として又は組み合わせで化合物が引き起こし得るあらゆる副作用についての情報を収集し、化合物の薬物動態学的特性を評価することである。

10

20

30

40

50

【0460】

介入：1日当たり、0.1－100mg/kgの式（I）の化合物の、またはその薬学的に許容可能な塩を患者に投与する。

【0461】

詳細な説明：1日に1回または2回、経口で、式（I）の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩を患者に与える。各投与サイクルの前に、健康診断、血液検査および任意の副作用の評価を行う。

【0462】

適格性：21歳乃至80歳の男性および女性の被験体。

【0463】

包含基準：胆汁うっ滞性疾患の結果としてそう痒症を患う患者。

【0464】

除外基準：コレステラミンの使用；妊娠；悪性度／平均寿命＜6か月。

【0465】

主要評価項目：肝酵素（ALT、AST、ALP）の正規化、視覚的なアナログスコアに従うそう痒症の減少。

【0466】

副次的評価項目：生活の質スコアの改善；そう痒症スコア／引っかき傷の減少。

【0467】

実施例30：膵癌のための臨床試験

ヒトにおける膵癌の臨床試験の限定しない例を、以下に記載する。

【0468】

目的：この研究の目的は、膵癌の患者の処置において、単一の薬剤としての又は組み合わせた式（I）の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩の有効性を評価し、単一の薬剤として又は組み合わせで化合物が引き起こし得るあらゆる副作用についての情報を収集し、および単一の薬剤としての又は組み合わせた化合物の薬物動態学的特性を評価することである。

【0469】

介入：単一の薬剤としての又は組み合わせた、1日当たり、0.1－100mg/kgの式（I）の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩を患者に投与する。

【0470】

詳細な説明：単一の薬剤としての又は組み合わせた、1日に1回または2回、経口で、式（I）の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩を患者に与える。各投与サイクルの前に、健康診断、血液検査および任意の副作用の評価を行う。

【0471】

適格性：進行した膵癌を患う21歳乃至80歳の男性および女性の被験体。

【0472】

包含基準：測定可能な進行した膵癌（II、III、IV期）のX線写真または臨床上の証拠。被験体は、直径で少なくとも2cmの測定可能な疾患を有していなければならない。0または1のECOGパフォーマンスステータス。

【0473】

除外基準：1年以上疾患を患っていない場合の悪性腫瘍の前の病歴（胸部の基底細胞癌または扁平上皮癌または上皮内癌以外）。中程度または重度の心臓病；活動性感染；妊娠または授乳がない；陰性妊娠検査；妊娠可能な患者は、研究処置の終了後3か月間、および3か月以上、有効な避妊を行わなければならない；経口の薬剤を吞み込むことができる；皮膚の上皮内癌または基底細胞癌または扁平上皮癌を除いて過去5年以内に他の悪性腫瘍がない；過敏症あるいはスタチンに対する不耐性がない；ロスバスタチン投与または延長したフォローアップを妨げる他の非悪性の全身性疾患がない。

【0474】

主要評価項目：無増悪生存、全生存、疼痛の悪化、疼痛の発症

10

20

30

40

50

【0475】

副次的評価項目：腫瘍サイズ／反応（RECIST）

【0476】

実施例31：肝細胞癌（HCC）のための臨床試験

ヒトにおける肝細胞癌の臨床試験の限定しない例を、以下に記載する。

【0477】

目的：この研究の目的は、肝細胞癌の患者の処置において、単一の薬剤としての又は組み合わせた式（I）の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩の有効性を評価し、単一の薬剤として又は組み合わせて化合物が引き起こし得るあらゆる副作用についての情報を収集し、および単一の薬剤としての又は組み合わせた化合物の薬物動態学的特性を評価することである。

10

【0478】

介入：単一の薬剤としての又は組み合わせた、1日当たり、0.1–100mg/kgの式（I）の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩を患者に投与する。

【0479】

詳細な説明：単一の薬剤としての又は組み合わせた、1日に1回または2回、経口で、式（I）の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩を患者に与える。各投与サイクルの前に、健康診断、血液検査および任意の副作用の評価を行う。

【0480】

適格性：21歳乃至80歳の男性および女性の被験体。

20

【0481】

包含基準：肝細胞癌の組織病理学的または臨床的に確証された診断を受けた患者；標準的治療に反応がない又は標準的治療は耐性がない、あるいは適切な治療がない；0–2のECOGパフォーマンスステータスコア。

【0482】

除外基準：原発性悪性腫瘍の患者；肝移植の病歴；脳転移；インフォームド・コンセントの獲得または試験の実施が困難となりかねない精神障害；妊娠または授乳がない；妊娠可能な患者は、研究処置の終了後3か月間、および3か月以上、有効な避妊を行わなければならない；皮膚の上皮内癌または基底細胞癌または扁平上皮癌を除いて過去5年以内に他の悪性腫瘍がない；過敏症あるいはスタチンに対する不耐性がない；ロスバスタチン投与または延長したフォローアップを妨げる他の非悪性の全身性疾患がない。

30

【0483】

主要評価項目：腫瘍増殖停止時間、無増悪生存、総合効果（overall response）（RECIST）

【0484】

副次的評価項目：肝機能検査、腫瘍バイオマーカー、肝イメージング（超音波、MRI、PET）。

【0485】

実施例32：脂肪肝疾患／脂肪変性（NAFLD、NASH）のための臨床試験

ヒトにおける脂肪肝疾患／脂肪変性の臨床試験の限定しない例を、以下に記載する。

40

【0486】

目的：この研究の目的は、肝細胞癌の患者の処置において、単一の薬剤としての又は組み合わせた式（I）の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩の有効性を評価し、単一の薬剤として又は組み合わせて化合物が引き起こし得るあらゆる副作用についての情報を収集し、および単一の薬剤としての又は組み合わせた化合物の薬物動態学的特性を評価することである。

【0487】

介入：単一の薬剤としての又は組み合わせた、1日当たり、0.1–100mg/kgの式（I）の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩を患者に投与する。

【0488】

50

詳細な説明：単一の薬剤としての又は組み合わせた、1日に1回または2回、経口で、式（I）の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩を患者に与える。各投与サイクルの前に、健康診断、血液検査および任意の副作用の評価を行う。

【0489】

適格性：21歳乃至80歳の男性および女性の被験体。

【0490】

包含基準：非アルコール性脂肪肝疾患あるいは非アルコール性脂肪性肝炎の臨床的に確認された診断を受けた患者；無作為化前90日以内に得た肝生検および4以上の非アルコール性脂肪肝疾患の活動性スコア（NAS）に基づいた、明確な又は推定 of 非アルコール性脂肪性肝炎（NASH）の組織学的証拠。

10

【0491】

除外基準：著しいアルコール摂取、無作為化に前年における2週間以上の非アルコール性脂肪肝疾患（NAFLD）に歴史上関連した薬物（アミオダロン、メトトレキサート、全身性のグルココルチコイド、テトラサイクリン、タモキシフェン、ホルモン置換に使用されたものよりも多い投与量でのエストロゲン、アナボリックステロイド、バルプロ酸、および他の既知のヘパトトキシン）の使用、以前の又は計画された（研究期間中）肥満外科手術（例えば、胃形成術、ルーワイ胃バイパス術）、登録前60日以内にヘモグロビンA1c 9.5%以上として定義された抑制されていない糖尿病、肝生検に関する肝硬変の存在、 $100,000/mm^3$ より下の血小板数、の現状またはその歴史；次の異常のいずれかの存在によって定義されるような肝臓の代償不全の臨床上的証拠：3.2グラム／デシリットル（g/dL）未満の血清アルブミン、1.3を超えるINR（国際正常化比）、1デシリットル当たり1.3ミリグラム（mg/dL）を超える直接ビリルビン、食道静脈瘤、腹水症または肝性脳症；慢性肝疾患の他の形態の証拠：B型肝炎表面抗原（HBsAg）の存在によって定義されるような肝炎B、C型肝炎ウイルス（HCV）リボ核酸（RNA）または陽性肝炎C抗体（抗HCV）の存在によって定義されるような肝炎C、適合性のある肝臓組織学的検査によって定義されるような進行中の自己免疫性肝臓病の証拠、原発性胆汁性肝硬変、原発性硬化性胆管炎、ウイルソン病、 $\alpha 1$ -アンチトリプシン（A1AT）欠乏症、血色素症または鉄過剰の病歴、典型的な曝露と歴史に基づいて定義されるような薬剤誘発性肝疾患、既知の胆管閉塞、疑いのある又は証明された肝臓癌、非アルコール性脂肪性肝炎（NASH）以外の他のタイプの肝臓病；1リットル当たり300ユニット（U/L）を超える血清アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）；2.0mg/dL以上の血清クレアチニン；登録前90日以内のウルソデオキシコール酸（Ursodiol、Ursol）の使用；肝生検を安全に得ることができない、胆汁分流の歴史、ヒト免疫不全ウイルス（HIV）感染に対する既知の陽性；妊娠、計画された妊娠、妊娠の可能性、および試験の間に効果的な避妊を行おうとしない、授乳。

20

30

【0492】

主要評価項目：肝機能検査、肝生検、NASスコア。

【0493】

副次的評価項目：線維症バイオマーカー、肝イメージング（超音波、MRI）、HOMA-IR、脂質パネル、グルコースホメオスタシス（OGTT）による尺度としてのインスリン抵抗性。

40

【0494】

本明細書に記載される実施例および実施形態は、例示目的のみのものであり、当業者に示される様々な修正または変更が、本出願の精神および範囲、並びに添付の特許請求の範囲内に含まれる。

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/US2014/055899
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER C07D 231/56(2006.01)i, A61K 31/416(2006.01)i, A61P 35/00(2006.01)i		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) C07D 231/56; C07D 413/12; A61K 31/4365; C07D 471/04; C07D 209/30; A61K 31/5377; C07D 209/36; A61K 31/416; A61P 35/00		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Korean utility models and applications for utility models Japanese utility models and applications for utility models		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) eKOMPASS(KIPO internal) & Keywords: heterocyclic vinyl structure, autotaxin inhibitor, ATX-LPS signaling pathway.		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 2013-0150326 A1 (ROPPE, J. R. et al.) 13 June 2013 See abstract and claims 43 - 65.	1-3
A	US 2012-0015976 A1 (SCHULTZ, M. et al.) 19 January 2012 See abstract and claims 1 - 6, 8 - 9, 12 - 14.	1-3
A	US 2011-0237583 A1 (SCHIEMANN, K. et al.) 29 September 2011 See abstract and claims 1 - 20.	1-3
☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☒ See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 24 December 2014 (24.12.2014)		Date of mailing of the international search report 24 December 2014 (24.12.2014)
Name and mailing address of the ISA/KR  International Application Division Korean Intellectual Property Office 189 Cheongsu-ro, Seo-gu, Daejeon Metropolitan City, 302-701, Republic of Korea Facsimile No. +82-42-472-7140		Authorized officer LEE KI CHEUL Telephone No. +82-42-481-3491 

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2014/055899

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

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

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2. ☒ Claims Nos.: 29-30, 33-35, 37, 39, 41, 43
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
Claims 29-30, 33-35, 37, 39, 41, 43 are unclear because they refer to multiple dependent claims which do not comply with PCT Rule 6.4(a).

3. ☒ Claims Nos.: 4-28, 31-32, 36, 38, 40, 42, 44
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

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

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

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.

2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fees, this Authority did not invite payment of any additional fees.

3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

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

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No.

PCT/US2014/055899

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 2013-0150326 A1	13/06/2013	CN 103201262 A	10/07/2013
		EP 2606031 A2	26/06/2013
		EP 2606031 A4	22/01/2014
		JP 2013-536200 A	19/09/2013
		WO 2012-024620 A2	23/02/2012
		WO 2012-024620 A3	18/05/2012
US 2012-0015976 A1	19/01/2012	AR 076007 A1	11/05/2011
		AU 2010-230585 A1	07/10/2010
		AU 2010-230585 A8	19/01/2012
		CA 2757415 A1	07/10/2010
		CN 102369195 A	07/03/2012
		CN 102369195 B	16/04/2014
		EA 201101396 A1	28/09/2012
		EP 2414346 A1	08/02/2012
		IL 215259 D0	29/12/2011
		JP 2012-522734 A	27/09/2012
		KR 20120004483 A	12/01/2012
		MX 2011010218 A	10/10/2011
		SG 174518 A1	28/10/2011
		US 2013-0023556 A1	24/01/2013
		US 8329907 B2	11/12/2012
		US 8497283 B2	30/07/2013
		WO 2010-112124 A1	07/10/2010
US 2011-0237583 A1	29/09/2011	AR 074410 A1	12/01/2011
		AU 2009-321867 A1	10/06/2010
		CA 2745041 A1	10/06/2010
		CN 102216299 A	12/10/2011
		EA 201100879 A1	30/01/2012
		EP 2352732 A1	10/08/2011
		EP 2352732 B1	20/02/2013
		ES 2407852 T3	14/06/2013
		IL 213121 D0	31/07/2011
		JP 2012-510481 A	10/05/2012
		KR 20110093923 A	18/08/2011
		MX 2011005720 A	17/06/2011
		SG 171809 A1	28/07/2011
		US 8530650 B2	10/09/2013
		WO 2010-063352 A1	10/06/2010

フロントページの続き

(51)Int.Cl.

F I

テーマコード (参考)

A 6 1 P	35/00	(2006.01)	A 6 1 P	35/00	
A 6 1 P	35/02	(2006.01)	A 6 1 P	35/02	
A 6 1 P	17/04	(2006.01)	A 6 1 P	17/04	
A 6 1 P	29/00	(2006.01)	A 6 1 P	29/00	
A 6 1 P	11/00	(2006.01)	A 6 1 P	11/00	
A 6 1 P	37/02	(2006.01)	A 6 1 P	37/02	
A 6 1 P	3/04	(2006.01)	A 6 1 P	3/04	
A 6 1 P	27/06	(2006.01)	A 6 1 P	27/06	
A 6 1 P	27/02	(2006.01)	A 6 1 P	27/02	
A 6 1 P	25/04	(2006.01)	A 6 1 P	25/04	
A 6 1 P	1/16	(2006.01)	A 6 1 P	1/16	
A 6 1 P	13/12	(2006.01)	A 6 1 P	13/12	
A 6 1 P	17/00	(2006.01)	A 6 1 P	17/00	
A 6 1 P	9/10	(2006.01)	A 6 1 P	9/10	1 0 1
A 6 1 P	9/12	(2006.01)	A 6 1 P	9/12	
A 6 1 P	19/02	(2006.01)	A 6 1 P	19/02	
A 6 1 P	3/10	(2006.01)	A 6 1 P	29/00	1 0 1
A 6 1 P	9/00	(2006.01)	A 6 1 P	3/10	
A 6 1 P	17/06	(2006.01)	A 6 1 P	9/00	
A 6 1 P	31/04	(2006.01)	A 6 1 P	17/06	
A 6 1 P	11/06	(2006.01)	A 6 1 P	31/04	
A 6 1 P	21/00	(2006.01)	A 6 1 P	11/06	
A 6 1 P	37/08	(2006.01)	A 6 1 P	21/00	
A 6 1 P	11/02	(2006.01)	A 6 1 P	37/08	
A 6 1 P	15/02	(2006.01)	A 6 1 P	11/02	
A 6 1 P	13/10	(2006.01)	A 6 1 P	15/02	
A 6 1 P	5/14	(2006.01)	A 6 1 P	13/10	
A 6 1 P	7/06	(2006.01)	A 6 1 P	5/14	
A 6 1 P	25/00	(2006.01)	A 6 1 P	7/06	
A 6 1 P	17/02	(2006.01)	A 6 1 P	25/00	
A 6 1 P	33/14	(2006.01)	A 6 1 P	17/02	
A 6 1 P	31/12	(2006.01)	A 6 1 P	33/14	
A 6 1 K	31/416	(2006.01)	A 6 1 P	31/12	
A 6 1 K	31/4439	(2006.01)	A 6 1 K	31/416	
A 6 1 K	31/437	(2006.01)	A 6 1 K	31/4439	
A 6 1 K	31/444	(2006.01)	A 6 1 K	31/437	
A 6 1 K	31/4155	(2006.01)	A 6 1 K	31/444	
			A 6 1 K	31/4155	

(81)指定国

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

(72)発明者 バンカー, ケビン, デュアン
アメリカ合衆国 9 2 0 2 5 カリフォルニア州 エスコンディード フィーニー・プレイス 6
4 8

(72)発明者 ロナーガン, デイビッド
アメリカ合衆国 9 2 0 7 8 カリフォルニア州 サンマルコス ブラック・ウォルナット・ドラ
イブ 1 5 1 2

F ターム(参考) 4C063 AA01 BB03 CC22 DD12 DD22 EE01
4C065 AA04 BB04 CC01 DD02 EE02 HH01 JJ02 KK06 KK09 LL01
PP03 PP12
4C071 AA01 BB01 CC01 CC21 DD02 EE13 FF03 GG01 GG06 JJ07
LL01
4C086 AA01 AA02 AA03 BC37 CB05 CB27 GA07 GA08 MA01 MA04
MA13 MA16 MA17 MA21 MA22 MA23 MA28 MA35 MA37 MA52
MA56 MA58 MA59 MA63 MA66 NA14 ZA02 ZA08 ZA33 ZA34
ZA36 ZA42 ZA45 ZA55 ZA59 ZA70 ZA75 ZA81 ZA89 ZA94
ZA96 ZB07 ZB11 ZB13 ZB15 ZB26 ZB27 ZB33 ZB35 ZB37
ZC06 ZC35