

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号

特許第7096598号

(P7096598)

(45)発行日 令和4年7月6日(2022.7.6)

(24)登録日 令和4年6月28日(2022.6.28)

(51)国際特許分類

F I

A 6 1 K 31/69 (2006.01)

A 6 1 K 31/69

Z N A

A 6 1 K 45/00 (2006.01)

A 6 1 K 45/00

A 6 1 P 35/00 (2006.01)

A 6 1 P 35/00

A 6 1 P 37/04 (2006.01)

A 6 1 P 37/04

A 6 1 P 43/00 (2006.01)

A 6 1 P 43/00

1 2 1

請求項の数 16 (全195頁) 最終頁に続く

(21)出願番号 特願2019-513333(P2019-513333)

(86)(22)出願日 平成29年9月7日(2017.9.7)

(65)公表番号 特表2019-530671(P2019-530671 A)

(43)公表日 令和1年10月24日(2019.10.24)

(86)国際出願番号 PCT/US2017/050474

(87)国際公開番号 WO2018/049027

(87)国際公開日 平成30年3月15日(2018.3.15)

審査請求日 令和2年9月1日(2020.9.1)

(31)優先権主張番号 62/384,403

(32)優先日 平成28年9月7日(2016.9.7)

(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)

(31)優先権主張番号 62/384,407

(32)優先日 平成28年9月7日(2016.9.7)

最終頁に続く

(73)特許権者 319006162

トラスティーズ オブ タフツ カレッジ
アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 0
2 1 1 1 ポストン ハリソン アヴェニ
ュー 1 3 6 7 5 ケイ - 4 0 1 オフィス
オブ テクノロジー アンド インダスト
リー コラボレーション

(74)代理人 100139723

弁理士 樋口 洋

(72)発明者 バコフチン, ウィリアム ダブリュー
アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 0
2 1 4 2 ケンブリッジ ケンブリッジ
パークウェイ 7 5 アpartment イ
ー 6 0 9

(72)発明者 ライ, ホウン - セン

最終頁に続く

(54)【発明の名称】 イムノDASH阻害剤及びPGE2アンタゴニストを用いた併用療法

(57)【特許請求の範囲】

【請求項1】

腫瘍に対する免疫応答を増強するための医薬製剤であって、(i)治療有効量のI-DASH阻害剤；及び(ii)前記治療有効量のI-DASH阻害剤の患者への安全投薬を可能にするのに有効な量のPGE2アンタゴニストを含み、I-DASH阻害剤とPGE2アンタゴニストとの併用が、腫瘍に対する細胞性免疫応答を誘導及び/又は増強し、前記I-DASH阻害剤は、Val-boroPro、ARI-4268、又はARI-5870であり、かつ前記PGE2アンタゴニストはシクロオキシゲナーゼ2(COX-2)の阻害剤である、医薬製剤。

【請求項2】

患者への経口投与用の単一経口投与製剤であって、(i)I-DASH阻害剤；(ii)PGE2アンタゴニスト；及び(iii)1つ又は複数の薬学的に許容される賦形剤を含み、前記I-DASH阻害剤は、Val-boroPro、ARI-4268、又はARI-5870であり、前記PGE2アンタゴニストはシクロオキシゲナーゼ2(COX-2)の阻害剤であり、前記I-DASH阻害剤は、DPP8、DPP9及びDPP-4の酵素活性を阻害するのに十分な量で提供され、前記PGE2アンタゴニストは、前記I-DASH阻害剤によるエイコサノイド誘導を低減しかつ前記I-DASH阻害剤の最大耐量を少なくとも5倍高める量で存在する、製剤。

【請求項3】

前記I-DASH阻害剤はVal-boroProである、請求項1又は2に記載の製剤。

【請求項 4】

前記 I - D A S H 阻害剤は A R I - 4 2 6 8 である、請求項 1 又は 2 に記載の製剤。

【請求項 5】

前記 I - D A S H 阻害剤は A R I - 5 8 7 0 である、請求項 1 又は 2 に記載の製剤。

【請求項 6】

前記シクロオキシゲナーゼ 2 の阻害剤が、セレコキシブ、デラコキシブ、パレコキシブ、バルデコキシブ、ロフェコキシブ、ルミラコキシブ、エトリコキシブ、及びメロキシカムからなる群より選択される、請求項 1 ~ 5 のいずれか一項に記載の製剤。

【請求項 7】

前記シクロオキシゲナーゼ 2 の阻害剤が、セレコキシブ及びロフェコキシブからなる群より選択される、請求項 1 ~ 5 のいずれか一項に記載の製剤。

10

【請求項 8】

治療有効量において、前記 I - D A S H 阻害剤は、D P P 8 及び D P P 9 阻害に関する 1 0 0 n M 未満の細胞内 I C 5 0 を有するか、或いは前記 I - D A S H 阻害剤は、D P P 4 阻害に関する 1 0 0 n M 未満の i n v i v o I C 5 0 を有するか、或いはその両方である、請求項 1 ~ 7 のいずれか一項に記載の製剤。

【請求項 9】

治療有効量において、前記 I - D A S H 阻害剤は、C X C L 1 0 の血清濃度を高める、及び / 又は腫瘍随伴マクロファージの数を減少させる、及び / 又はがんにおける単球系骨髓由来免疫抑制細胞を減少させる、及び / 又はがんにおける顆粒球系骨髓由来免疫抑制細胞の T 細胞抑制活性を低下させる、請求項 1 ~ 8 のいずれか一項に記載の製剤。

20

【請求項 10】

前記 I - D A S H 阻害剤は、

(a) 投与の 6 時間以内に、G - C S F、I L - 6、I L - 8 及び / 又は I L - 1 8 の内の 1 つ以上の平均血漿レベルの少なくとも 1 0 0 % の増加をもたらす量、及び / 又は

(b) D P P 8、D P P 9 及び / 又は D P P 4 阻害に関する E C 5 0 の 1 ~ 1 0 倍の血清薬物濃度をもたらす量、及び / 又は

(c) I L - 1 の平均血漿レベルの統計的に有意な増加を誘導することに関する E C 5 0 の 1 ~ 1 0 倍の血清薬物濃度をもたらす量、及び / 又は

(d) 腫瘍随伴マクロファージのピロトーシスを誘導することに関する E C 5 0 の 1 ~ 1 0 倍の血清薬物濃度をもたらす量

30

で提供される、請求項 1 ~ 9 のいずれか一項に記載の製剤。

【請求項 11】

治療有効量において、I - D A S H 阻害剤と P E G 2 アンタゴニストとの併用が完全ながん退縮をもたらす、かつその治療有効量はその併用の最大耐量より少なくとも 2 倍少ない、請求項 1 ~ 1 0 のいずれか一項に記載の製剤。

【請求項 12】

前記 I - D A S H 阻害剤及び P E G 2 アンタゴニストは経口投与用の合剤にされ、その合剤は、P E G 2 アンタゴニストの即放性部分と、I - D A S H 阻害剤の遅延、中間及び / 又は持続放出部分とを含み、さらに任意選択で追加の P E G 2 アンタゴニストの遅延、中間及び / 又は持続放出部分を含む、請求項 1 ~ 1 1 のいずれか一項に記載の製剤。

40

【請求項 13】

前記 I - D A S H 阻害剤及び P E G 2 アンタゴニストが、1 つ以上の追加のチェックポイント阻害剤及び / 又は 1 つ以上の共刺激分子と組み合わせて投与される、請求項 1 ~ 1 2 のいずれか一項に記載の製剤。

【請求項 14】

前記 I - D A S H 阻害剤及び P E G 2 アンタゴニストが、1 つ以上の他の化学療法剤、がん免疫療法剤又は放射線を含む治療プロトコルの一部として用いられる、請求項 1 ~ 1 3 のいずれか一項に記載の製剤。

【請求項 15】

50

前記 I - D A S H 阻害剤及び P E G 2 アンタゴニストが、腫瘍ワクチン、養子細胞療法、遺伝子治療又は腫瘍溶解性ウイルス療法を含む治療プロトコルの一部として用いられる、請求項 1 ~ 1 4 のいずれか一項に記載の製剤。

【請求項 1 6】

請求項 1 ~ 1 5 のいずれか一項に記載の製剤を含む、輸液ポンプ。

【発明の詳細な説明】

【関連出願の相互参照】

【0001】

本出願は、2016年9月7日出願の米国仮特許出願第62/384,403号；2016年9月7日出願の米国仮特許出願第62/384,407号；及び2017年4月7日出願の米国仮特許出願第62/482,750号に基づく優先権の利益を主張する。

10

【背景技術】

【0002】

ポストプロリン切断酵素 D P P 4、D P P 8 及び D P P 9 の強力な阻害剤であるイムノ D A S H (I - D A S H) 阻害剤は、D A S H 酵素に関与する新たに記述された免疫チェックポイントのチェックポイント阻害剤として働く。細胞内及び細胞外標的のいずれも含むこれら標的酵素の阻害は、(とりわけ)腫瘍随伴マクロファージ(tumor-associated macrophage)のピロトーシス、並びに I L - 1 及びおそらく他の免疫賦活性サイトカインの放出をもたらし、I - D A S H 阻害剤での治療の効果には、腫瘍随伴 M D S C の再分配及び活性変化、T 細胞及び樹状細胞のプライミングの増強、並びに T 細胞及び他の免疫細胞の腫瘍へのトラフィッキング(trafficking)の増強が含まれる。初期の原型の I - D A S H 阻害剤であるバリン - ボロプロリン(Val-boroPro)(タラボスタット、P T - 1 0 0) での治療は、肺炎を含めて、免疫関連有害事象(i r A E) をもたらすことが報告された。非特許文献 1 及び 2 を参照のこと。

20

【0003】

タラボスタットはもともと、他のアミノボロン酸ジペプチドと一緒に、酵素ジペプチジルペプチダーゼ I V (D P P - I V 又は C D 2 6) の高親和性の競合的阻害剤として設計された。その化合物は、サイトカインのアップレギュレーションを介して造血及び抗腫瘍免疫応答を刺激することが見いだされた。その後、D P P - I V に加えて、ジペプチジルペプチダーゼ 8 及び 9 (D P P - 8 及び D P P - 9)、並びに線維芽細胞活性化タンパク質(F A P) が、タラボスタットによる阻害に感受性であることが示された。非特許文献 3 を参照のこと。タンパク質構造及び基質特異性における類似性に基づき、D P P - 8 及び D P P - 9、並びに F A P は、ポストプロリン切断セリンプロテアーゼの D P P - I V 様ファミリーのメンバーとして分類される。

30

【0004】

D P P - 8 及び D P P - 9 は細胞質プロテアーゼであり、タラボスタットによるそれらの阻害は、i n v i t r o 及び担がんマウスの両方において、マクロファージにおけるカスパーゼ - 1 の活性化及び I L - 1 の誘導を引き起こし、それは次に、タラボスタットに対する応答を特徴づけるサイトカイン及びケモカインのアップレギュレーションを引き起こすことが示されている。タラボスタットによりアップレギュレートされたサイトカイン及びケモカインの生物活性は、自然免疫及び適応免疫の両方が誘起されたことを示唆する。動物モデルにおいて、タラボスタットは腫瘍組織及びリンパ器官におけるサイトカイン産生を高め、それによって腫瘍特異的な T 細胞依存性及び T 細胞非依存性免疫の増強をもたらす。これら抗腫瘍応答は、シスプラチン、ゲムシタビン、パクリタキセル、5 - フルオロウラシル、及びモノクローナル抗体リツキシマブなどの化学療法剤との併用療法により増強された。

40

【0005】

動物モデルでの有効性に基づき、Val-boroPro は、ヒトでのフェーズ I 臨床試験に入り、そこで化合物は忍容性がよいとみなされ、かつ多少の活性が見られた。フェーズ I 試験では、免疫抑制化学療法との併用療法を受けた 1 3 名の患者の内、5 名の患者が

50

、グレード3の好中球減少症の改善、及び血清サイトカインレベルの最も発達した上昇を示した。リツキシマブ耐性リンパ腫におけるタラボスタット及びリツキシマブのフェーズⅠ試験は、3名の患者における部分応答を含め、ほとんどの患者でサイトカインの上昇を示した。しかしながら、それに続く標準細胞傷害性化学療法と組み合わせたフェーズⅡ試験では、Val-boroProは有効性のエンドポイントを満たさなかった。

【0006】

しかしながら、用量制限毒性は最終的に後の試験において患者に投与できる最大用量を制限し、最もよく報告されるタラボスタットに関係する有害事象は、浮腫/末梢腫脹、低血圧又は脱水/血液量減少であり、もともとおそらくIL-6の刺激又は他の免疫調節作用の結果と推測される。タラボスタットをドセタキセル又はベメトレキセドのいずれかと組み合わせる末期のNSCLCの患者に投与するフェーズⅢ試験は、中間評価で最終的に中断された。非特許文献4に報告されているように、一次目標も二次目標も満たされず、さらにドセタキセルとの併用試験での患者群はプラセボ群よりも低い生存率を有するように見えたため、これらの試験は早期に終了となった。従って、腫瘍モデルでの期待できる前臨床試験の結果にもかかわらず、タラボスタットは、主に、達すれば有効となり得たかもしれないレベルまで薬物を投与することを妨げる投与毒性の結果として、最終的に臨床が保留とされた。

【0007】

本発明は、タラボスタットが、他のイムノDASH阻害剤と同様に、シクロオキシゲナーゼ阻害剤などのPGE2アンタゴニストと組み合わせる投与したときに、抗がん療法の一部として使用し得ることの発見に基づくものであり、それは部分的に、イムノDASH阻害剤とPGE2アンタゴニストとの併用が、あるイムノDASH阻害剤の安全性の著しい増加をもたらす(最大耐量を高め)、また場合によってはイムノDASH阻害剤の抗腫瘍効率の相乗的向上をもたらす、さらには、以前は用量制限毒性が有効性を妨げかつ薬物候補としてタラボスタットを放棄させた場合でさえ、これら薬物の治療域を患者の治療がやりやすくなる地点まで増大させるという、本明細書に記載される所見に基づく。

【先行技術文献】

【非特許文献】

【0008】

【文献】Cunningham 2007 Journal Expert Opinion on Investigational Drugs 16:1459-1465

Uprichard et al. (2005) Journal of Clinical Oncology 23:7563

Jones B, Uprichard MJ. PT-100 Investigator's Brochure. 2004

Wall Street Journal, Kennedy VB. "Point Thera puts talabostat trial on hold" Market Watch. 2007

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

【0009】

本発明の一態様は、がんに対する細胞性免疫応答を増強する方法であって、それを必要とする哺乳動物に治療有効量のイムノDASH(I-DASH)阻害剤及びPGE2アンタゴニスト(すなわちPGE2経路阻害剤)を投与することを含み、前記I-DASH阻害剤はDPP8、DPP9及びDPP-4、並びに任意選択でFAPの酵素活性を阻害し、イムノDASH阻害剤とPGE2アンタゴニストとの併用が、腫瘍に対するT細胞性免疫応答を誘導及び/又は増強する方法に関する。

【0010】

ある実施形態では、主題のイムノDASH阻害剤及びPGE2アンタゴニストを合剤にする。例えば、主題のイムノDASH阻害剤を、シクロオキシゲナーゼ阻害剤などのPGE2アンタゴニストと合剤にする。好ましい実施形態では、主題のイムノDASH阻害剤を、シクロオキシゲナーゼ阻害剤などのPGE2アンタゴニストと共に経口投与するために合剤にする、すなわち単一投与製剤(single dosage formulation)中に含める。好まし

10

20

30

40

50

い実施形態では、イムノＤＡＳＨ阻害剤及びＰＧＥ２アンタゴニストを、例えば錠剤、カプセルなどの、１日１回又は１日２回投与に適した形態で合剤にする。

【００１１】

ある好ましい実施形態では、ＰＧＥ２アンタゴニストは、ＰＧＥ２アンタゴニスト不在下でのＩ－ＤＡＳＨ阻害剤のＭＩＤと比較して、Ｉ－ＤＡＳＨ阻害剤の最大耐量（ＭＩＤ）を、少なくとも３０％、より好ましくは少なくとも５０％、少なくとも７５％、又は少なくとも１００％高め、或いは少なくとも２倍、少なくとも５倍、少なくとも１０倍、少なくとも２０倍、少なくとも４０倍、又は５０倍超にさえ高める。

【００１２】

ある好ましい実施形態では、ＰＧＥ２アンタゴニストは、ＰＧＥ２アンタゴニスト不在下でのＩ－ＤＡＳＨ阻害剤の有効性及び／又は完全寛解率と比較して、Ｉ－ＤＡＳＨ阻害剤の有効率及び／又は完全寛解率を、少なくとも３０％、より好ましくは少なくとも５０％、少なくとも７５％、又は少なくとも１００％向上させ、或いは少なくとも２倍、少なくとも５倍、少なくとも１０倍、少なくとも２０倍、少なくとも４０倍、又は５０倍超にさえ向上させる。

【００１３】

ある好ましい実施形態では、ＰＧＥ２アンタゴニストは、イムノＤＡＳＨ阻害剤の単独投与と比較して、所定の抗腫瘍効果（例えば、プラセボと比較した経時的な腫瘍体積の平均減少率（％）及び／又はプラセボと比較した平均生存率など）をもたらすのに必要なイムノＤＡＳＨ阻害剤の用量を減らす。ある実施形態では、ＰＧＥ２アンタゴニストは、イムノＤＡＳＨ阻害剤の単独投与と比較して、所定の抗腫瘍効果もたらすのに必要なイムノＤＡＳＨ阻害剤の用量を、１０％、より好ましくは少なくとも１５％、少なくとも２０％、３０％、少なくとも４０％、少なくとも５０％、又は少なくとも７５％減らす。ある実施形態では、ＰＧＥ２アンタゴニストは、イムノＤＡＳＨ阻害剤の単独投与と比較して、所定の抗腫瘍効果もたらすのに必要なイムノＤＡＳＨ阻害剤の有効用量（ＥＤ）を、１０％、より好ましくは少なくとも１５％、少なくとも２０％、少なくとも３０％、少なくとも４０％、少なくとも５０％、又は少なくとも７５％減らす。ある実施形態では、ＰＧＥ２アンタゴニストは、イムノＤＡＳＨ阻害剤の単独投与と比較して、所定の抗腫瘍効果もたらすのに必要なイムノＤＡＳＨ阻害剤の最小有効用量を、１０％、より好ましくは少なくとも１５％、少なくとも２０％、少なくとも３０％、少なくとも４０％、少なくとも５０％、又は少なくとも７５％減らす。ある実施形態では、ＰＧＥ２アンタゴニストは、イムノＤＡＳＨ阻害剤の単独投与と比較して、所定の抗腫瘍効果もたらすのに必要なイムノＤＡＳＨ阻害剤の最大有効用量を、１０％、より好ましくは少なくとも１５％、少なくとも２０％、少なくとも３０％、少なくとも４０％、少なくとも５０％、又は少なくとも７５％減らす。

【００１４】

ある好ましい実施形態では、ＰＥＧ２アンタゴニストは、イムノＤＡＳＨ阻害剤の単独投与と比較して、イムノＤＡＳＨ阻害剤の治療指数（又は治療係数）を、少なくとも２倍、より好ましくは少なくとも５倍、少なくとも１０倍、少なくとも１５倍、少なくとも２０倍、少なくとも２５倍、少なくとも３０倍、少なくとも４０倍、少なくとも５０倍、少なくとも７５倍、又は少なくとも１００倍に高める。

【００１５】

本発明のある実施形態では、ＰＥＧ２アンタゴニストは、シクロオキシゲナーゼ（ＣＯＸ）阻害剤、すなわちＣＯＸ－１、ＣＯＸ－２又はその両方の阻害剤である。ある好ましい実施形態では、ＣＯＸ阻害剤はＣＯＸ－２選択的阻害剤である。ある好ましい実施形態では、ＣＯＸ阻害剤は、セレコキシブ、デラコキシブ、パレコキシブ、バルデコキシブ、ロフェコキシブ、ルミラコキシブ、エトリコキシブ、メロキシカム、並びにそれらの混合物及びプロドラッグからなる群より選択される。

【００１６】

本発明のある実施形態では、ＰＥＧ２アンタゴニストは、Ｉ－ＤＡＳＨ阻害剤との併用に

10

20

30

40

50

おける薬理学的に妥当な濃度で P P A R に結合せずかつ P P A R 活性を変化させない。発明のある実施形態では、P E G 2 アンタゴニストはインドメタシンではない。

【 0 0 1 7 】

他の実施形態では、P E G 2 アンタゴニストホスホリパーゼ A 2 阻害剤であり、より好ましくは細胞質ホスホリパーゼ A 2 (c P L A 2) の阻害剤である。

【 0 0 1 8 】

本発明のある好ましい実施形態では、イムノ D A S H 阻害剤は、1 0 0 n M 未満の D P P 8 及び D P P 9 阻害に関する細胞内 I C 5 0、1 0 0 n M 未満の D P P 4 阻害に関する i n v i t r o I C 5 0、1 0 0 n M 未満の細胞培養マクロファージのピロトーシス誘導に関する I C 5 0、及び 1×10^{-4} / 秒未満の D P P 4 との相互作用に関する k o f f 速度を有する。

10

【 0 0 1 9 】

本発明の方法のある好ましい実施形態では、I - D A S H 阻害剤は、互いの 2 桁内に収まる D P P 4、D P P 8 及び D P P 9 の阻害に関する I C 5 0 値を有する。

【 0 0 2 0 】

ある実施形態では、イムノ D A S H 阻害剤は：i) 2 0 0 n M 未満の D P P 4 阻害に関する i n v i v o I C 5 0、及び ii) 2 0 0 n M 未満の D P P 8 及び D P P 9 阻害に関する細胞内 I C 5 0 を有する。ある実施形態では、D P P 4 阻害に関する i n v i v o I C 5 0 は、1 0 0 n M 未満、1 0 n M 未満、1 . 0 n M 未満、0 . 1 n M 未満、0 . 0 1 n M 未満、又は 0 . 0 0 1 n M 未満である。ある実施形態では、D P P 4 阻害に関する i n v i t r o 無細胞 I C 5 0 は、1 0 0 n M 未満、1 0 n M 未満、1 . 0 n M 未満、0 . 1 n M 未満、0 . 0 1 n M 未満、又は 0 . 0 0 1 n M 未満である。ある実施形態では、D P P 4 阻害に関する E n P l e x I C 5 0 は、1 0 0 n M 未満、1 0 n M 未満、1 . 0 n M 未満、0 . 1 n M 未満、0 . 0 1 n M 未満、又は 0 . 0 0 1 n M 未満である。

20

【 0 0 2 1 】

ある実施形態では、D P P 4 阻害に関する i n v i v o I C 5 0 は、1 0 0 n M 未満、1 0 n M 未満、1 . 0 n M 未満、0 . 1 n M 未満、0 . 0 1 n M、又は 0 . 0 0 1 n M 未満である。ある実施形態では、D P P 4 阻害に関する i n v i t r o 無細胞 I C 5 0 は、1 0 0 n M 未満、1 0 n M 未満、1 . 0 n M 未満、0 . 1 n M 未満、0 . 0 1 n M、又は 0 . 0 0 1 n M 未満である。ある実施形態では、D P P 4 阻害に関する E n P l e x I C 5 0 は、1 0 0 n M 未満、1 0 n M 未満、1 . 0 n M 未満、0 . 1 n M 未満、0 . 0 1 n M 未満、0 . 0 0 1 n M (1 ピコモル濃度 (p M)) 未満、又は 0 . 0 0 0 1 n M (1 0 0 フェムトモル濃度 (f M)) 未満である。ある実施形態では、D P P 4 阻害に関する K i は、1 0 0 n M 未満、1 0 n M 未満、1 . 0 n M 未満、0 . 1 n M 未満、0 . 0 1 n M 未満、0 . 0 0 1 n M (1 p M) 未満、又は 0 . 0 0 0 1 n M (1 0 0 f M) 未満である。

30

【 0 0 2 2 】

ある実施形態では、D P P 8 及び / 又は D P P 9 (好ましくは D P P 8 及び D P P の両方) の阻害に関する i n v i t r o 無細胞 I C 5 0 は、1 0 0 n M 未満、1 0 n M 未満、1 . 0 n M 未満、0 . 1 n M 未満、0 . 0 1 n M 未満、又は 0 . 0 0 1 n M 未満である。ある実施形態では、D P P 8 及び / 又は D P P 9 (好ましくは D P P 8 及び D P P の両方) の阻害に関する E n P l e x I C 5 0 は、1 0 0 n M 未満、1 0 n M 未満、1 . 0 n M 未満、0 . 1 n M 未満、0 . 0 1 n M 未満、0 . 0 0 1 n M (1 p M) 未満、又は 0 . 0 0 0 1 n M (1 0 0 f M) 未満である。ある実施形態では、D P P 8 及び / 又は D P P 9 (好ましくは D P P 8 及び D P P の両方) の阻害に関する K i は、1 0 0 n M 未満、1 0 n M 未満、1 . 0 n M 未満、0 . 1 n M 未満、0 . 0 1 n M 未満、0 . 0 0 1 n M (1 p M) 未満又は 0 . 0 0 0 1 n M (1 0 0 f M) 未満である。

40

【 0 0 2 3 】

ある実施形態では、D P P 8 及び / 又は D P P 9 (好ましくは D P P 8 及び D P P の両方) の阻害に関する i n v i t r o 無細胞 I C 5 0 は、D P P 4 阻害に関する I C 5 0 の

50

100倍以内である。ある実施形態では、DPP8及び/又はDPP9（好ましくはDPP8及びDPPの両方）の阻害に関する*in vitro*無細胞IC₅₀は、DPP4阻害に関するIC₅₀よりも少なくとも5倍小さく（阻害が強く）、より好ましくは、DPP4阻害に関するIC₅₀よりも、少なくとも10倍、少なくとも50倍、少なくとも100倍、少なくとも500倍、又は少なくとも1000倍小さい（阻害が強い）。

【0024】

ある実施形態では、DPP8及び/又はDPP9（好ましくはDPP8及びDPPの両方）の阻害に関するEnPlex IC₅₀は、DPP4阻害に関するIC₅₀の100倍以内である。ある実施形態では、DPP8及び/又はDPP9（好ましくはDPP8及びDPPの両方）の阻害に関するEnPlex IC₅₀は、DPP4阻害に関するIC₅₀よりも少なくとも5倍小さく（阻害が強く）、より好ましくは、DPP4阻害に関するIC₅₀よりも、少なくとも10倍、少なくとも50倍、少なくとも100倍、少なくとも500倍、又は少なくとも1000倍小さい（阻害が強い）。

10

【0025】

ある実施形態では、DPP8及び/又はDPP9（好ましくはDPP8及びDPPの両方）の阻害に関するK_iは、DPP4阻害に関するIC₅₀の100倍以内である。ある実施形態では、DPP8及び/又はDPP9（好ましくはDPP8及びDPPの両方）の阻害に関するK_iは、DPP4阻害に関するIC₅₀よりも少なくとも5倍小さく（阻害が強く）、より好ましくは、DPP4阻害に関するIC₅₀よりも、少なくとも10倍、少なくとも50倍、少なくとも100倍、少なくとも500倍、又は少なくとも1000倍小さい（阻害が強い）。

20

【0026】

ある実施形態では、主題のイムノDASH阻害剤は、有効な抗腫瘍剤であるその薬物の濃度範囲内において線維芽細胞活性化タンパク質（FAP）も阻害する。例えば、イムノDASH阻害剤は、100nM未満、10nM未満、1.0nM未満、0.1nM未満、0.01nM未満、0.001nM（1pM）未満、又は0.0001nM（100fM）未満の、FAP阻害に関するK_iを有する。

【0027】

ある実施形態では、I-DASH阻害剤は遅い結合阻害反応速度を示す。

【0028】

ある実施形態では、I-DASH阻害剤は、 1×10^{-4} /秒未満、好ましくは 5×10^{-5} /秒未満、 3×10^{-5} /秒未満、又は 1×10^{-5} /秒未満の、DPP4との相互作用に関するk_{off}速度を有する。

30

【0029】

ある実施形態では、I-DASH阻害剤は、単回経口投与で投与したときに、即放性製剤としての10mgのVal-boroProの経口投与によりもたらされるC_{max}の80%未満である、ヒト患者又はマウスにおけるC_{max}を有し、さらにより好ましくは、10mgの即放性のVal-boroProの経口投与によりもたらされるC_{max}の70%未満、60%未満、50%未満、40%未満、30%未満、又は20%未満のC_{max}を有する。

40

【0030】

ある実施形態では、I-DASH阻害剤は、単回経口投与で投与したときに、10mgの即放性製剤として製剤化されたVal-boroProの経口投与によりもたらされるC_{max}の80%未満であるヒト患者又はマウスにおけるC_{max}をもたらしように中間体又は徐放性製剤として製剤化され、さらにより好ましくは、10mgの即放性のVal-boroProの経口投与によりもたらされるC_{max}の70%未満、60%未満、50%未満、40%未満、30%未満、又は20%未満のC_{max}を有する。

【0031】

ある実施形態では、I-DASH阻害剤は、投与の6時間以内に、G-CSF、IL-6、IL-8及び/又はIL-18の内の1つ以上の平均血漿レベルの少なくとも100%

50

の増加をもたらす量、より好ましくは、G - C S F、I L - 6、I L - 8 及び / 又は I L - 1 8 の内の 1 つ以上の平均血漿レベルの少なくとも 1 5 0 %、少なくとも 2 0 0 %、少なくとも 2 5 0 %、少なくとも 3 0 0 %、少なくとも 4 0 0 %、又は少なくとも 5 0 0 % の増加をもたらす量で、投与される。

【 0 0 3 2 】

ある実施形態では、I - D A S H 阻害剤は、投与の 6 時間以内に、G - C S F の平均血漿レベルの少なくとも 1 0 0 %、少なくとも 1 5 0 %、少なくとも 2 0 0 %、少なくとも 2 5 0 %、少なくとも 3 0 0 %、少なくとも 4 0 0 %、又は少なくとも 5 0 0 % の増加をもたらす量で投与される。

【 0 0 3 3 】

ある実施形態では、単一投与製剤は、投与の 6 時間以内に、G - C S F の平均血漿レベルの少なくとも 1 0 0 %、少なくとも 1 5 0 %、少なくとも 2 0 0 %、少なくとも 2 5 0 %、少なくとも 3 0 0 %、少なくとも 4 0 0 %、又は少なくとも 5 0 0 % の増加をもたらす量の I - D A S H 阻害剤を含む。

【 0 0 3 4 】

ある実施形態では、I - D A S H 阻害剤は、C X C L 1 0 の血清濃度の上昇を生じさせるのに十分な量で患者に投与される。

【 0 0 3 5 】

ある実施形態では、I - D A S H 阻害剤は、腫瘍随伴マクロファージの数の減少を生じさせるのに十分な量で患者に投与される。

【 0 0 3 6 】

ある実施形態では、I - D A S H 阻害剤は、腫瘍における単球系骨髓由来免疫抑制細胞を減少させるのに十分な量で患者に投与される。

【 0 0 3 7 】

ある実施形態では、I - D A S H 阻害剤は、腫瘍における顆粒球系骨髓由来免疫抑制細胞の T 細胞抑制活性を低減させるのに十分な量で患者に投与される。

【 0 0 3 8 】

ある実施形態では、I - D A S H 阻害剤は、治療有効量で完全な腫瘍退縮をもたらし、かつその治療有効量はイムノ D A S H 阻害剤の最大耐量未満である。

【 0 0 3 9 】

ある実施形態では、I - D A S H 阻害剤は、少なくとも 1 0、より好ましくは少なくとも 2 0、4 0、6 0、8 0、又は少なくとも 1 0 0 の治療指数を有する。

【 0 0 4 0 】

ある実施形態では、I - D A S H 阻害剤は、C 5 7 B L / 6 マウスにおいて、少なくとも 5 0 m g、より好ましくは少なくとも 1 0 0 m g、少なくとも 1 5 0 m g、少なくとも 2 0 0 m g、少なくとも 2 5 0 m g、又は少なくとも 3 0 0 m g の最大耐量を有し、かつ最大耐量未満の用量、好ましくは最大耐量の 7 5 % 未満の用量、さらにより好ましくは最大耐量の 5 0 % 未満、2 5 % 未満、1 0 % 未満、又は 5 % 未満の用量で、C 5 7 B L / 6 マウスにおいて完全な腫瘍退縮を誘導することができる。

【 0 0 4 1 】

ある実施形態では、I - D A S H 阻害剤は、単独で又は P G E 2 阻害剤と組み合わせて、スプラーグドーリー (S p r a g u e D a w l e y) ラットにおいて、少なくとも 5 0 n M、さらに好ましくは少なくとも 1 0 0 n M、少なくとも 5 0 0 n M、少なくとも 1 0 0 0 n M、少なくとも 1 5 0 0 n M、少なくとも 2 0 0 0 n M、少なくとも 3 0 0 0 n M、少なくとも 5 0 0 0 n M、少なくとも 1 0、0 0 0 n M、又は少なくとも 2 0、0 0 0 n M の C m a x をもたらす最大耐量を有し、かつ C 5 7 B L / 6 マウスにおいて、それらマウスにおける最大耐量未満の血清濃度で、好ましくは最大耐量の 7 5 % 未満の C m a x をもたらす用量で、さらにより好ましくは最大耐量の 5 0 % 未満、2 5 % 未満、1 0 % 未満、又は 5 % 未満の C m a x をもたらす用量で、完全な腫瘍退縮を誘導することができる。

【 0 0 4 2 】

10

20

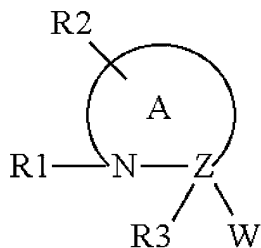
30

40

50

ある実施形態では、本発明の方法で使用するイムノＤＡＳＨ阻害剤は下記一般式により表される：

【化１】



10

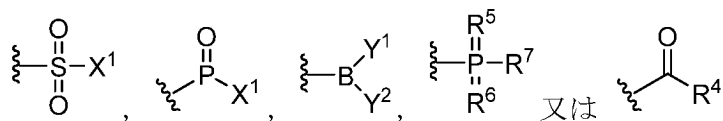
式中、

Aは、N及びC 炭素を含む４～８員の複素環を表し；

ZはC又はNを表し；

Wは、 $-CN$ 、 $-CH=NR5$ 、

【化２】

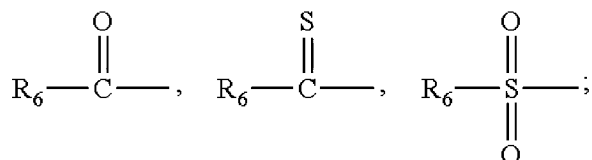


20

を表し；

R1は、C末端結合アミノ酸残基若しくはアミノ酸類似体、又はC末端結合ペプチド若しくはペプチド類似体、又はアミノ保護基、又は

【化３】



30

を表し；

R2は、存在しないか、又は環Aに対する１つ以上の置換基を表し、それら置換基の各々が独立して、ハロゲン、低級アルキル、低級アルケニル、低級アルキニル、カルボニル（カルボキシル、エステル、ホルメート、又はケトンなど）、チオカルボニル（チオエステル、チオアセテート、又はチオホルメートなど）、アミノ、アシルアミノ、アミド、シアノ、ニトロ、アジド、スルフェート、スルホネート、スルホンアミド、 $-(CH_2)_m-R7$ 、 $-(CH_2)_m-OH$ 、 $-(CH_2)_m-O$ -低級アルキル、 $-(CH_2)_m-O$ -低級アルケニル、 $-(CH_2)_n-O-(CH_2)_m-R7$ 、 $-(CH_2)_m-SH$ 、 $-(CH_2)_m-S$ -低級アルキル、 $-(CH_2)_m-S$ -低級アルケニル、 $-(CH_2)_n-S-(CH_2)_m-R7$ であってよく；

40

XがNの場合には、R3は水素を表し、XがCの場合には、R3は、水素又はハロゲン、低級アルキル、低級アルケニル、低級アルキニル、カルボニル（カルボキシル、エステル、ホルメート、又はケトンなど）、チオカルボニル（チオエステル、チオアセテート、又はチオホルメートなど）、アミノ、アシルアミノ、アミド、シアノ、ニトロ、アジド、スルフェート、スルホネート、スルホンアミド、 $-(CH_2)_m-R7$ 、 $-(CH_2)_m-OH$ 、 $-(CH_2)_m-O$ -低級アルキル、 $-(CH_2)_m-O$ -低級アルケニル、 $-(CH_2)_n-O-(CH_2)_m-R7$ 、 $-(CH_2)_m-SH$ 、 $-(CH_2)_m-S$ -低級アルキル、 $-(CH_2)_m-S$ -低級アルケニル、 $-(CH_2)_n-S-(CH_2)_m-R7$ を表し；

50

R 5 は、H、アルキル、アルケニル、アルキニル、 $-C(X1)(X2)X3$ 、 $-(CH_2)_m-R7$ 、 $-(CH_2)_n-OH$ 、 $-(CH_2)_n-O$ -アルキル、 $-(CH_2)_n-O$ -アルケニル、 $-(CH_2)_n-O$ -アルキニル、 $-(CH_2)_n-O-(CH_2)_m-R7$ 、 $-(CH_2)_n-SH$ 、 $-(CH_2)_n-S$ -アルキル、 $-(CH_2)_n-S$ -アルケニル、 $-(CH_2)_n-S$ -アルキニル、 $-(CH_2)_n-S-(CH_2)_m-R7$ 、 $-C(O)C(O)NH_2$ 、 $-C(O)C(O)OR'7$ を表し；

R 6 は、水素、ハロゲン、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、 $-(CH_2)_m-R7$ 、 $-(CH_2)_m-OH$ 、 $-(CH_2)_m-O$ -低級アルキル、 $-(CH_2)_m-O$ -低級アルケニル、 $-(CH_2)_n-O-(CH_2)_m-R7$ 、 $-(CH_2)_m-SH$ 、 $-(CH_2)_m-S$ -低級アルキル、 $-(CH_2)_m-S$ -低級アルケニル、 $-(CH_2)_n-S-(CH_2)_m-R7$ を表し；

10

R 7 は、出現ごとに、置換又は非置換の、アリール、アラルキル、シクロアルキル、シクロアルケニル又はヘテロシクリルを表し；

R 7' は、出現ごとに、水素、或いは置換又は非置換の、アルキル、アルケニル、アリール、アラルキル、シクロアルキル、シクロアルケニル又はヘテロシクリルを表し；及び

Y 1 及び Y 2 は、独立して又は一緒に、OHであるか、又は Y 1 及び Y 2 が環構造中に 5 ~ 8 原子を有する環（ピナコールなど）により接続された環状誘導体を含めて、ヒドロキシル基に加水分解され得る基であってよく；

R 5 0 は O 又は S を表し；

R 5 1 は、 N_3 、 SH_2 、 NH_2 、 NO_2 又は $OR'7$ を表し；

20

R 5 2 は、水素、低級アルキル、アミン、 $OR'7$ 、又は薬学的に許容される塩を表し、或いは R 5 1 及び R 5 2 は、それらが結合するリン原子と一緒に、環構造中に 5 ~ 8 原子を有する複素環を完成し；

X 1 はハロゲンを表し；

X 2 及び X 3 はそれぞれ水素又はハロゲンを表し；

m はゼロ又は 1 ~ 8 の範囲の整数であり；及び

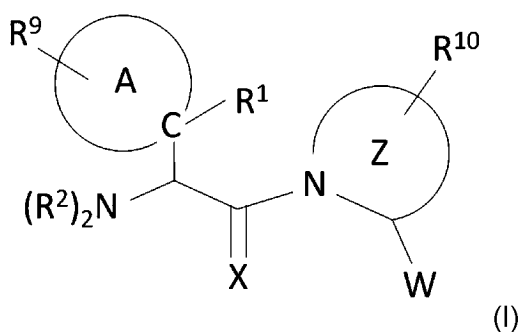
n は 1 ~ 8 の範囲の整数である。

【0043】

本発明の別の態様は、式 I により表されるか又はその薬学的塩であるイムノ D A S H 阻害剤に関する；

30

【化 4】



40

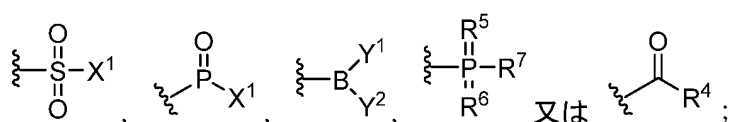
式中

環 A は、3 ~ 10 員環構造を表し；

環 Z は、N 及び C 炭素を含む 4 ~ 10 員環の複素環を表し；

W は、 $-CN$ 、 $-CH=NR^4$ 、標的の活性部位残基と反応する官能基、或いは

【化 5】



50

を表し；

XはO又はSであり；

X¹はハロゲンを表し；

Y¹及びY²は、独立して、OHであるか、或いはそれらが結合するホウ素原子と一緒にボロン酸に加水分解できる基を表すか、或いはそれらが結合するホウ素原子と一緒にボロン酸に加水分解できる5～8員環を形成し；

R¹は、存在しないか、或いはハロゲン、低級アルキル、低級アルケニル、低級アルキニル、カルボニル、チオカルボニル、アミノ、アシルアミノ、アミド、シアノ、ニトロ、アジド、スルフェート、スルホネート、スルホンアミド、-CF₃、-(CH₂)_m-R³、-(CH₂)_mOH、-(CH₂)_m-O-低級アルキル、-(CH₂)_m-O-低級アルケニル、-(CH₂)_n-O-(CH₂)_m-R³、-(CH₂)_m-SH、-(CH₂)_m-S-低級アルキル、-(CH₂)_m-S-低級アルケニル、又は-(CH₂)_n-S-(CH₂)_m-R³を表し；

10

R²は、出現ごとに、水素、低級アルキル、低級アルキニル、-(CH₂)_m-R³、-C(=O)-アルキル、-C(=O)-アルケニル、-C(=O)-アルキニル、又は-C(=O)-(CH₂)_m-R³を表し；

R³は、出現ごとに、水素、或いは置換又は非置換の、低級アルキル、低級アルケニル、アリール、アラルキル、シクロアルキル、シクロアルケニル又はヘテロシクリルを表し；

R⁴は、水素、低級アルキル、低級アルケニル、低級アルキニル、-(CH₂)_m-R³、-(CH₂)_n-OH、-(CH₂)_n-O-低級アルキル、-(CH₂)_n-O-アルケニル、-(CH₂)_n-O-アルキニル、-(CH₂)_n-O-(CH₂)_m-R⁷、-(CH₂)_n-SH、-(CH₂)_n-S-低級アルキル、-(CH₂)_n-S-低級アルケニル、-(CH₂)_n-S-低級アルキニル、-(CH₂)_n-S-(CH₂)_m-R³、-C(O)C(O)NH₂、又は-C(O)C(O)OR⁸を表し；

20

R⁵はO又はSを表し；

R⁶は、N₃、SH、NH₂、NO₂又はOR⁸を表し；

R⁷は、水素、低級アルキル、アミン、OR⁸、又は薬学的に許容される塩を表し、或いはR⁵及びR⁶は、それらが結合するリン原子と一緒に、環構造中に5～8原子を有する複素環を完成し；

R⁸は、水素、或いは置換又は非置換の、アルキル、アルケニル、アリール、アラルキル、シクロアルキル、シクロアルケニル又はヘテロシクリルを表し；

30

R⁹及びR¹⁰は、それぞれ独立して、存在しないか、或いはそれらが付加される環A又は環Zへの1つ、2つ又は3つの置換基を表し、それら置換基はそれぞれ独立して、ハロゲン、低級アルキル、低級アルケニル、低級アルキニル、カルボニル(カルボキシル、エステル、ホルメート、又はケトンなど)、チオカルボニル(チオエステル、チオアセテート、又はチオホルメートなど)、アミノ、アシルアミノ、アミド、シアノ、シソシアノ、チオシアナート、イソチオシアナート、シアナート、ニトロ、アジド、スルフェート、スルホネート、スルホンアミド、低級アルキル-C(O)OH、-O-(低級アルキル)-C(O)OH、-グアニジニル；-(CH₂)_m-R⁷、-(CH₂)_m-OH、-(CH₂)_m-O-低級アルキル、-(CH₂)_m-O-低級アルケニル、-(CH₂)_n-O-(CH₂)_m-R³、-(CH₂)_m-SH、-(CH₂)_m-S-低級アルキル、-(CH₂)_m-S-低級アルケニル、-(CH₂)_n-S-(CH₂)_m-R³であってよく；

40

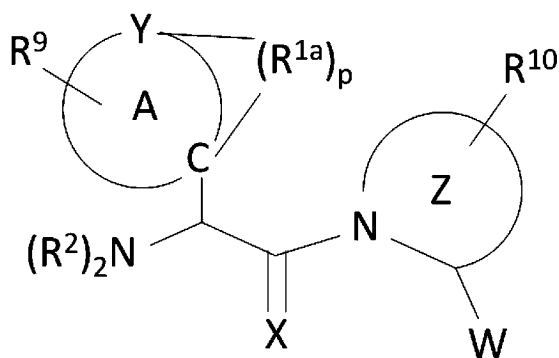
nは、0、1、2又は3であり；

mは、0、1、2又は3である。

【0044】

本発明の別の態様は、式I Iにより表されるか又はその薬学的塩であるイムノDASH阻害剤に関する；

【化 6】



(II)

10

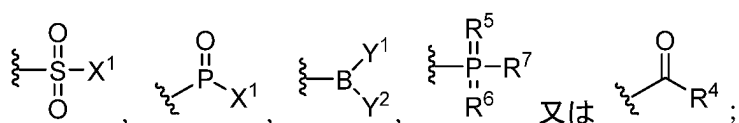
式中、

環 A は、R^{1a} の各出現と一緒に、7 ~ 12 員の多環環状構造を表し；

環 Z は、N 及び C 炭素を含む 4 ~ 10 員環の複素環を表し；

W は、-CN、-CH=NR⁴、標的の活性部位残基と反応する官能基、或いは

【化 7】



20

を表し；

X は O 又は S であり；

X¹ はハロゲンを表し；

Y は C 又は N であり；

Y¹ 及び Y² は、独立して、OH であるか、或いはそれらが結合するホウ素原子と一緒にボロン酸に加水分解できる基を表すか、或いはそれらが結合するホウ素原子と一緒にボロン酸に加水分解できる 5 ~ 8 員環を形成し；

30

R^{1a} は、低級アルキル、-(CH₂)_m-、-(CH₂)_m-O-(CH₂)_m-；-(CH₂)_m-N-(CH₂)_m-；又は-(CH₂)_m-S-(CH₂)_m-を表し；
R² は、出現ごとに、水素、低級アルキル、低級アルキニル、-(CH₂)_m-R³、-C(=O)-アルキル、-C(=O)-アルケニル、-C(=O)-アルキニル、又は-C(=O)-(CH₂)_m-R³を表し；

R³ は、出現ごとに、水素、或いは置換又は非置換の、低級アルキル、低級アルケニル、アリール、アラルキル、シクロアルキル、シクロアルケニル又はヘテロシクリルを表し；

R⁴ は、水素、低級アルキル、低級アルケニル、低級アルキニル、-(CH₂)_m-R³、-(CH₂)_n-OH、-(CH₂)_n-O-低級アルキル、-(CH₂)_n-O-アルケニル、-(CH₂)_n-O-アルキニル、-(CH₂)_n-O-(CH₂)_m-R⁷、-(CH₂)_n-SH、-(CH₂)_n-S-低級アルキル、-(CH₂)_n-S-低級アルケニル、-(CH₂)_n-S-低級アルキニル、-(CH₂)_n-S-(CH₂)_m-R³、-C(O)C(O)NH₂、又は-C(O)C(O)OR⁸を表し；

40

R⁵ は O 又は S を表し；

R⁶ は、N₃、SH、NH₂、NO₂ 又は OR⁸ を表し；

R⁷ は水素、低級アルキル、アミン、OR⁸、又は薬学的に許容される塩を表し、或いは R⁵ 及び R⁶ は、それらが結合するリン原子と一緒に、環構造中に 5 ~ 8 原子を有する複素環を完成し；

R⁸ は、水素、或いは置換又は非置換の、アルキル、アルケニル、アリール、アラルキル、シクロアルキル、シクロアルケニル又はヘテロシクリルを表し；

50

R⁹ 及び R¹⁰ は、それぞれ独立して、存在しないか、或いはそれらが付加される環 A 又は環 Z への 1 つ、2 つ又は 3 つの置換基を表し、それら置換基はそれぞれ独立して、ハロゲン、低級アルキル、低級アルケニル、低級アルキニル、カルボニル（カルボキシル、エステル、ホルメート、又はケトンなど）、チオカルボニル（チオエステル、チオアセテート、又はチオホルメートなど）、アミノ、アシルアミノ、アミド、シアノ、シソシアノ、チオシアナート、イソチオシアナート、シアナート、ニトロ、アジド、スルフェート、スルホネート、スルホンアミド、低級アルキル - C(O)OH、- O - (低級アルキル) - C(O)OH、- グアニジニル；- (CH₂)_m - R⁷、- (CH₂)_m - OH、- (CH₂)_m - O - 低級アルキル、- (CH₂)_m - O - 低級アルケニル、- (CH₂)_n - O - (CH₂)_m - R³、- (CH₂)_m - SH、- (CH₂)_m - S - 低級アルキル、- (CH₂)_m - S - 低級アルケニル、- (CH₂)_n - S - (CH₂)_m - R³ であってよく；

n は、0、1、2 又は 3 であり；

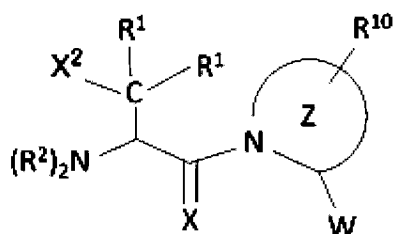
m は、0、1、2 又は 3 であり；及び

p は、1、2 又は 3 である。

【0045】

本発明の別の態様は、式 III により表されるか又はその薬学的塩であるイムノ DASH 阻害剤に関する：

【化 8】

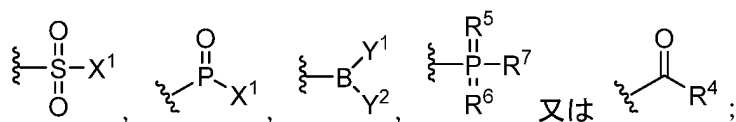


(III)

環 Z は、N 及び C 炭素を含む 4 ~ 10 員環の複素環を表し；

W は、- CN、- CH = NR⁴、標的の活性部位残基と反応する官能基、或いは

【化 9】



を表し；

X は O 又は S であり；

X² は、存在しないか、或いはハロゲン又は低級アルキルを表し；

Y¹ 及び Y² は、独立して、OH であるか、或いはそれらが結合するホウ素原子と一緒にボロン酸に加水分解できる基を表すか、或いはそれらが結合するホウ素原子と一緒にボロン酸に加水分解できる 5 ~ 8 員環を形成し；

R¹ は、出現ごとに独立して、ハロゲン、低級アルキル、低級アルケニル、低級アルキニル、カルボニル、チオカルボニル、アミノ、アシルアミノ、アミド、シアノ、ニトロ、アジド、スルフェート、スルホネート、スルホンアミド、- CF₃、- (CH₂)_m - R³、- (CH₂)_mOH、- (CH₂)_m - O - 低級アルキル、- (CH₂)_m - O - 低級アルケニル、- (CH₂)_n - O - (CH₂)_m - R³、- (CH₂)_m - SH、- (CH₂)_m - S - 低級アルキル、- (CH₂)_m - S - 低級アルケニル、又は - (CH₂)_n - S - (CH₂)_m - R³ を表し；

R² は、出現ごとに、水素、低級アルキル、低級アルキニル、- (CH₂)_m - R³、-

$C(=O)$ - アルキル、 $-C(=O)$ - アルケニル、 $-C(=O)$ - アルキニル、又は $-C(=O) - (CH_2)_m - R^3$ を表し；

R^3 は、出現ごとに、水素、或いは置換又は非置換の、低級アルキル、低級アルケニル、アリール、アラルキル、シクロアルキル、シクロアルケニル又はヘテロシクリルを表し；

R^4 は、水素、低級アルキル、低級アルケニル、低級アルキニル、 $-(CH_2)_m - R^3$ 、 $-(CH_2)_n - OH$ 、 $-(CH_2)_n - O$ - 低級アルキル、 $-(CH_2)_n - O$ - アルケニル、 $-(CH_2)_n - O$ - アルキニル、 $-(CH_2)_n - O - (CH_2)_m - R^7$ 、 $-(CH_2)_n - SH$ 、 $-(CH_2)_n - S$ - 低級アルキル、 $-(CH_2)_n - S$ - 低級アルケニル、 $-(CH_2)_n - S$ - 低級アルキニル、 $-(CH_2)_n - S - (CH_2)_m - R^3$ 、 $-C(O)C(O)NH_2$ 、又は $-C(O)C(O)OR^8$ を表し；

R^5 は O 又は S を表し；

R^6 は、 N_3 、 SH 、 NH_2 、 NO_2 又は OR^8 を表し；

R^7 は、水素、低級アルキル、アミン、 OR^8 、又は薬学的に許容される塩を表し、或いは R^5 及び R^6 は、それらが結合するリン原子と一緒に、環構造中に 5 ~ 8 原子を有する複素環を完成し；

R^8 は、水素、置換又は非置換のアルキル、アルケニル、アリール、アラルキル、シクロアルキル、シクロアルケニル又はヘテロシクリルを表し；

R^{10} は、存在しないか、或いはそれが付加される環 Z への 1 ~ 3 つの置換基を表し、それら置換基はそれぞれ独立して、ハロゲン、低級アルキル、低級アルケニル、低級アルキニル、カルボニル（カルボキシル、エステル、ホルメート、又はケトンなど）、チオカルボニル（チオエステル、チオアセテート、又はチオホルメートなど）、アミノ、アシルアミノ、アミド、シアノ、シソシアノ、チオシアナート、イソチオシアナート、シアナート、ニトロ、アジド、スルフェート、スルホネート、スルホンアミド、低級アルキル - $C(O)OH$ 、 $-O - (低級アルキル) - C(O)OH$ 、 $-グアニジニル$ ； $-(CH_2)_m - R^7$ 、 $-(CH_2)_m - OH$ 、 $-(CH_2)_m - O$ - 低級アルキル、 $-(CH_2)_m - O$ - 低級アルケニル、 $-(CH_2)_n - O - (CH_2)_m - R^3$ 、 $-(CH_2)_m - SH$ 、 $-(CH_2)_m - S$ - 低級アルキル、 $-(CH_2)_m - S$ - 低級アルケニル、 $-(CH_2)_n - S - (CH_2)_m - R^3$ であってよく；

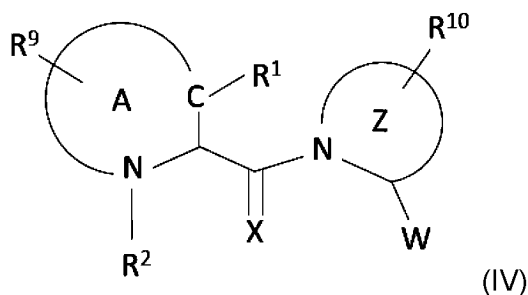
n は、0、1、2 又は 3 であり；

m は、0、1、2 又は 3 である。

【0046】

本発明の別の態様は、式 IV により表わされるか又はその薬学的塩であるイムノ DASH 阻害剤に関する：

【化10】



式中、

環 A は、N を含む 3 ~ 10 員環構造を表し；

環 Z は、N 及び C 炭素を含む 4 ~ 10 員環の複素環を表し；

W は、 $-CN$ 、 $-CH=NR^4$ 、標的の活性部位残基と反応する官能基、或いは

10

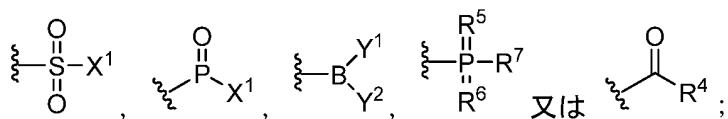
20

30

40

50

【化 1 1】



を表し；

X は O 又は S であり；

X¹ はハロゲンを表し；

Y¹ 及び Y² は、独立して、OH であるか、或いはそれらが結合するホウ素原子と一緒に
10 ボロン酸に加水分解できる基を表すか、或いはそれらが結合するホウ素原子と一緒にボロン酸に加水分解できる 5 ～ 8 員環を形成し；

R¹ は、存在しないか、或いはハロゲン、低級アルキル、低級アルケニル、低級アルキニル、カルボニル、チオカルボニル、アミノ、アシルアミノ、アミド、シアノ、ニトロ、アジド、スルフェート、スルホネート、スルホンアミド、-CF₃、-(CH₂)_m-R³、-(CH₂)_mOH、-(CH₂)_m-O-低級アルキル、-(CH₂)_m-O-低級アルケニル、-(CH₂)_n-O-(CH₂)_m-R³、-(CH₂)_m-SH、-(CH₂)_m-S-低級アルキル、-(CH₂)_m-S-低級アルケニル、又は-(CH₂)_n-S-(CH₂)_m-R³を表し；

R² は、出現ごとに、水素、低級アルキル、低級アルキニル、-(CH₂)_m-R³、-C(=O)-アルキル、-C(=O)-アルケニル、-C(=O)-アルキニル、又は-C(=O)-(CH₂)_m-R³を表し；

R³ は、出現ごとに、水素、或いは置換又は非置換の、低級アルキル、低級アルケニル、アリール、アラルキル、シクロアルキル、シクロアルケニル又はヘテロシクリルを表し；

R⁴ は、水素、低級アルキル、低級アルケニル、低級アルキニル、-(CH₂)_m-R³、-(CH₂)_n-OH、-(CH₂)_n-O-低級アルキル、-(CH₂)_n-O-アルケニル、-(CH₂)_n-O-アルキニル、-(CH₂)_n-O-(CH₂)_m-R⁷、-(CH₂)_n-SH、-(CH₂)_n-S-低級アルキル、-(CH₂)_n-S-低級アルケニル、-(CH₂)_n-S-低級アルキニル、-(CH₂)_n-S-(CH₂)_m-R³、-C(O)C(O)NH₂、又は-C(O)C(O)OR⁸を表し；

R⁵ は O 又は S を表し；

R⁶ は、N₃、SH、NH₂、NO₂ 又は OR⁸ を表し；

R⁷ は、水素、低級アルキル、アミン、OR⁸、又は薬学的に許容される塩を表し、或いは R⁵ 及び R⁶ は、それらが結合するリン原子と一緒に、環構造中に 5 ～ 8 原子を有する複素環を完成し；

R⁸ は、水素、置換又は非置換のアルキル、アルケニル、アリール、アラルキル、シクロアルキル、シクロアルケニル又はヘテロシクリルを表し；

R⁹ 及び R¹⁰ は、それぞれ独立して、存在しないか、或いはそれらが付加される環 A 又は環 Z への 1 ～ 3 つの置換基を表し、それら置換基はそれぞれ独立して、ハロゲン、低級アルキル、低級アルケニル、低級アルキニル、カルボニル（カルボキシル、エステル、ホルメート、又はケトンなど）、チオカルボニル（チオエステル、チオアセテート、又はチオホルメートなど）、アミノ、アシルアミノ、アミド、シアノ、シソシアノ、チオシアナート、イソチオシアナート、シアナート、ニトロ、アジド、スルフェート、スルホネート、スルホンアミド、-(CH₂)_m-R⁷、-(CH₂)_m-OH、-(CH₂)_m-O-低級アルキル、-(CH₂)_m-O-低級アルケニル、-(CH₂)_n-O-(CH₂)_m-R³、-(CH₂)_m-SH、-(CH₂)_m-S-低級アルキル、-(CH₂)_m-S-低級アルケニル、-(CH₂)_n-S-(CH₂)_m-R³であってよく；

n は、0、1、2 又は 3 であり；

m は、0、1、2 又は 3 である。

【0047】

10

20

30

40

50

ある好ましい実施形態では、イムノＤＡＳＨ阻害剤は、ＤＡＳＨ酵素ＤＰＰ８及びＤＰＰ９（並びに任意選択でＤＰＰ－４及び／又はＦＡＰも）のボロン酸阻害剤である。

【００４８】

ある好ましい実施形態では、イムノＤＡＳＨ阻害剤は、ＤＡＳＨ酵素ＤＰＰ８及びＤＰＰ９（並びに任意選択でＤＰＰ－４及び／又はＦＡＰも）のジペプチドボロン酸阻害剤である。ある好ましい実施形態では、イムノＤＡＳＨ阻害剤であるジペプチドボロン酸は、Ｐ１位置にプロリン又はプロリン類似体を有する。主題のイムノＤＡＳＨ阻害剤は、免疫介在性機序によって腫瘍退縮を媒介することができる。主題のＩ－ＤＡＳＨ阻害剤は、マクロファージのピロトーシスを誘導し、さらに免疫原性調節などの活性を直接又は間接的に有し、腫瘍細胞を抗原特異的ＣＴＬ殺傷に感受性にし、免疫細胞サブセット及び機能を変化させ、樹状細胞のトラフィッキングの調節を介してＴ細胞プライミングを加速させ、さらに全般的なＴ細胞媒介抗腫瘍活性を引き起こす。

10

【００４９】

ある実施形態では、主題のイムノＤＡＳＨ阻害剤とＰＧＥ２アンタゴニストとの組合せを、１つ以上の他の化学療法剤を含む治療の一部として投与してよい。また、腫瘍ワクチン、養子細胞療法、遺伝子治療、腫瘍溶解性ウイルス療法などを含む治療の一部として用いてもよい。

【００５０】

ある好ましい実施形態では、ＰＧＥ２アンタゴニストとイムノＤＡＳＨ阻害剤との組合せを、他のがん免疫治療とのより広範な併用療法の一部として投与することができ、そのようながん免疫治療として、例えば、ＰＤ－１アンタゴニスト（抗ＰＤ－１及び抗ＰＤ－Ｌ１抗体、並びにＰＤ－１／ＰＤ－Ｌ１シグナル伝達の小分子アンタゴニストなど）、ＣＴＬＡ－４アンタゴニスト（抗ＣＴＬＡ４抗体など）、ＶＥＧＦアンタゴニスト（サイラムザ（Ｃｙｒａｍｚａ））のような抗ＶＥＧＦ－２など）、ＥＧＦｒアンタゴニスト（ネシツムマブ（Ｎｅｃｉｔｕｍｕｍａｂ））のような抗ＥＧＦｒ抗体など）、ＩＤＯ阻害剤（ＮＬＧ９１９など）、ＩＤＯ１阻害剤（エパカドスタット（Ｅｐａｃａｄｏｓｔａｔ）など）、抗Ｂ７－Ｈ３抗体（ＭＧＡ２７１など）、抗ＧＩＴＲ抗体（ＭＫ－４１６６など）、ＨＤＡＣ阻害剤（エンチノスタット（ｅｎｔｉｏｓｔａｔ）など）、抗ＣＤ１３７抗体（ウレルマブ（Ｕｒｅｌｕｍａｂ）又はＰＦ－０５０８２５６６など）、抗ＣＤ２０抗体（ウブリツキシマブ（Ｕｂｌｉｔｕｘｉｍａｂ）又はガジバ（Ｇａｚｙｖａ）など）、Ｐ

20

30

40

【００５１】

本発明の別の態様は、がんに対する細胞性免疫応答を増強する方法であって、それを必要

50

とする哺乳動物に治療有効量のPD-1阻害剤及びPGE2アンタゴニスト（すなわち、PGE2経路阻害剤）を投与することを含む方法に関する。

【図面の簡単な説明】

【0052】

【図1】主題のイムノDASH阻害剤の細胞外及び細胞内標的により媒介される免疫機構を図示したものであり、上向き及び下向きの矢印（及び付随する文字）は、特定効果（直接又は間接）の阻害又は刺激／延長を表す。MDS C = 骨髄由来免疫抑制細胞。TAM = 腫瘍随伴マクロファージ。Chen and Mellman 2013, Immunity 39(1):1-10を出典とする免疫車輪（Immune wheel）。

【図2】腫瘍微小環境の中心的な免疫制御因子としての腫瘍随伴マクロファージ（TAM）を描く。Noy and Pollard. Immunity (2014) 41, 49-81を出典とする。

10

【図3】誘導事象としてのDPP8及びDPP9の阻害と、延長事象としてのDPP4阻害との間の相互作用の単純な説明である。

【図4】全細胞を処置するのに用いた場合のDPP8及びDPP9の阻害に関する効力（細胞内IC50又はIIC50）と、細胞培養したマクロファージのピロトーシスを誘導することに関するIC50との間で展開する相関性を示す。

【図5】I-DASH阻害剤が引き起こすと理解されている、カスパーゼ-1依存性ピロトーシス経路、及びIL-1の放出、並びにタラボスタットの用量制限毒性と合致するプロスタグランジン経路の誘導を示す概略図。

【図6】シクロオキシゲナーゼ阻害剤セレコキシブ（COX-2選択的非ステロイド性抗炎症薬）、インドメタシン（COX-1及びCOX-2の非選択的阻害剤）及びSC-560と組み合わせて又は組み合わせないで、Val-boroPro（バリン-ボロプロリン）でSprague Dawleyラットを処置する最大耐量（MTD）試験の結果（単回投与）を示す。棒は、動物死を見る前のSDラットにおけるMTD単回用量を示す。I-DASH阻害剤にシクロオキシゲナーゼ阻害剤を追加すると、血清薬物レベルに基づき、MTD用量を47～75倍高める。COX阻害剤の代わりにcPLA2阻害剤を用いた同様の比較に関して図17も参照。

20

【図7】セレコキシブと組み合わせて又は組み合わせないでVal-boroPro（バリン-ボロプロリン）でMB49腫瘍担持マウスを処置した結果を示す。経時的に測定した腫瘍体積を示す。ビヒクル（対照）又はVal-boroProでの処置は、腫瘍接種の3日後に始まり、4～8、11～15及び18～22日目に投与された。

30

【図8】セレコキシブと組み合わせて又は組み合わせないでVal-boroPro（バリン-ボロプロリン）でMB49腫瘍担持マウスを処置した結果を示す。経時的に測定した腫瘍体積を示す。ビヒクル（対照）又はVal-boroProでの処置は、腫瘍移植の3日後に始まり、4～8、11～15及び18～22日目に投与された。

【図9】セレコキシブと組み合わせて又は組み合わせないでVal-boroPro（バリン-ボロプロリン）でMB49腫瘍担持マウスを処置した結果を示す。経時的に測定した腫瘍体積を示す。ビヒクル（対照）又はVal-boroProでの処置は、腫瘍移植の3日後に始まり、4～8、11～15及び18～22日目に投与された。

【図10】セレコキシブと組み合わせて又は組み合わせないでVal-boroPro（バリン-ボロプロリン）でMB49腫瘍担持マウスを処置した結果を示す。Val-boroPro（+/-セレコキシブ）処置群の個々の動物の腫瘍増殖曲線を示す。ビヒクル（対照）又はVal-boroProでの処置は、腫瘍移植の3日後に始まり、4～8、11～15及び18～22日目に投与された。

40

【図11】DPP8/9の阻害剤としての、ARI-5544、ARI-4175CH、ARI-3102C、ARI-5836、ARI-4175、ARI-3102A、ARI-2107、及びARI-2054の、EnPlexにより測定した高い効力を示す（DPP9に関してIC50<50pM）。

【図12】ARI-4268が、切られた用量計画でさえ、治療指数の改善を示す用量でMB49マウス腫瘍モデルにおいて抗腫瘍活性を発揮することを表す。

50

【図 1 3】単独で、或いはセブレックス (COX 阻害剤) 若しくは抗 PD - 1 抗体又はその両方と組み合わせた場合の、MB 4 9 マウス腫瘍モデルにおける ARI - 5 8 7 0 の抗腫瘍活性を示す。

【図 1 4】単独で、或いはセブレックス (COX 阻害剤) 若しくは抗 PD - 1 抗体又はその両方と組み合わせた場合の、MB 4 9 マウス腫瘍モデルにおける ARI - 5 8 7 0 の抗腫瘍活性を示す。

【図 1 5】単独で、或いはセブレックス (COX 阻害剤) 若しくは抗 PD - 1 抗体又はその両方と組み合わせた場合の、MB 4 9 マウス腫瘍モデルにおける ARI - 4 2 6 8 の抗腫瘍活性を示す。

【図 1 6】単独で、或いはセブレックス (COX 阻害剤) 若しくは抗 PD - 1 抗体又はその両方と組み合わせた場合の、MB 4 9 マウス腫瘍モデルにおける ARI - 4 2 6 8 の抗腫瘍活性を示す。

10

【図 1 7】cPLA 2 阻害剤ピロフェノン及び AACOCF 3 と組み合わせて又は組み合わせないで、Val - boroPro (バリン - ボロプロリン) で Sprague Dawley ラットを処置する最大耐量 (MTD) 試験の結果 (単回投与) を示す。棒は、動物死を見る前の SD ラットにおける MTD 単回用量を示す。I - DASH 阻害剤に cPLA 2 阻害剤を追加すると、血清薬物レベルに基づき、MTD 用量を少なくとも 2 0 倍高める。

【0053】

図 1 0、1 2、1 4 及び 1 6 において「退縮」を有することが示された動物の内、それら動物の 8 0 % 超が MB 4 9 腫瘍に対する免疫を維持し、I - DASH 阻害剤の最終投与の 3 0 日後に MB 4 9 腫瘍細胞を再接種した場合に新たな腫瘍を増殖させず、T 細胞媒介免疫応答が、I - DASH 阻害剤を含む治療によって誘起されたことを示す。

20

【発明を実施するための形態】

【0054】

1. 概要

本発明の併用療法のイムノ DASH (I - DASH) 阻害剤は、DPP 8 及び DPP 9 の阻害を介してマクロファージに関連する新規なチェックポイント経路、並びに DPP 4 及び (潜在的に) FAP の阻害を介してケモカイン / サイトカインシグナル伝達経路 (CXCL 1 0 など) を標的とする、マルチメディエーターがん免疫療法剤である。

30

【0055】

図 1 は、本発明のイムノ DASH 阻害剤を用いた治療によりもたらされる、腫瘍標的免疫応答に対する直接及び間接的効果を示す。例えば、単なる例示として、本発明のイムノ DASH 阻害剤は以下のことを行うことができる：

- ・マクロファージにおいて選択的にプログラム細胞死を誘導する；
- ・腫瘍における単球系 MDSC を減らす；
- ・顆粒球系 MDSC の T 細胞抑制活性を低減する；
- ・鍵となるエフェクター免疫細胞のトラフィッキングを増強する；
- ・NK 及び樹状細胞のレベルを高める；
- ・腫瘍特異的 T 細胞の拡大を加速させる；
- ・CTL 殺傷に対するカルシノーマ細胞の感受性を高める；
- ・MHC クラス II タンパク質、カルレチキュリン及び / 又は腫瘍細胞抗原の発現の増大など、免疫反応性を高める腫瘍細胞上の細胞表面タンパク質の発現を誘導する；
- ・免疫賦活性サイトカイン及びケモカインを誘導する；及び
- ・いくつかの鍵となるサイトカイン及びケモカイン (CXCL 1 0 を含む) の生物学的活性形態を安定化させる。

40

【0056】

細胞培養において、マクロファージ (及び AML 細胞などのマクロファージ由来細胞) のみが、I - DASH 阻害剤によって及びピロトーシスを伴う機序を介して、殺傷される。I - DASH 阻害剤は、非マクロファージ正常細胞又は腫瘍細胞に対して直接有害ではな

50

い。図2に示すように、腫瘍随伴マクロファージ(TAM)は、抗腫瘍免疫応答を阻害する一連のエフェクター分子を発現する；これには、細胞表面受容体、サイトカイン、ケモカイン、及び酵素が含まれる。特定の理論に束縛されるものではないが、他の細胞と比較したこれら細胞のDPP8/DPP9阻害に対する選択性に基づき、ピロトーシスを受けるように腫瘍随伴マクロファージを選択的に標的とすることにより、イムノDASH阻害剤は腫瘍微小環境における複数の免疫チェックポイントを取り除くことができる。

【0057】

提案される作用機序では、強力でかつ長期(長いK_{off}速度)のDPP8及びDPP9の阻害は、潜在的にピロトーシスを介したマクロファージのプログラム細胞死に関連する、IL-1などの免疫賦活性サイトカインの放出を誘導し、それは免疫応答の刺激、及び腫瘍随伴マクロファージの免疫抑制作用の抑制解除を引き起こす。DPP8及びDPP9の阻害は応答の誘導を表すが、一方、DPP4及び(潜在的に)FAPの阻害は延長機構を表し、CXCL10などのケモカイン及びサイトカインの血清半減期を延ばし、それは免疫細胞の腫瘍細胞へのトラフィッキングを増強する。図3を参照のこと。

【0058】

図4は、DPP8及びDPP9阻害に関する細胞内IC₅₀(「IIC₅₀」)、及び(再度、特定の理論に束縛されるものではないが)in vitroでマクロファージのピロトーシスを誘導できる薬剤の効力に従い、阻害剤を最適化することによって、より有効でかつ潜在的により安全なイムノDASH阻害剤を同定できることを示す。

【0059】

しかしながら、タラボスタットの臨床試験の時点において、用量制限毒性を生じさせる根本的な作用機序は分かってらず、その毒性が薬物のオンターゲット効果の結果なのか又はオフターゲット効果の結果なのかも全く理解されていなかった。本発明は、マクロファージの選択的ピロトーシスを含むI-DASH阻害剤の抗腫瘍作用機序の発見に基づく。図5に示すように、マクロファージにおけるDPP8/9活性の阻害は、ピロトーシスとして知られているカパーゼ-1媒介免疫原性細胞死現象を選択的に引き起こし、それは、I-DASH阻害剤を用いて観察される腫瘍に対するT細胞媒介免疫応答を引き起こす/増強すると理解される様々な抗腫瘍サイトカインの放出をもたらす。本発明は以下の更なる所見に基づく：(i)ピロトーシスの誘導は、別の状況においては、シクロオキシゲナーゼ及びホスホリパーゼ酵素をプロスタグランジンE₂(PGE₂)のような炎症性エイコサノイドの産生に関連させる、エイコサノイド産生経路の活性化ももたらす；(ii)タラボスタットの臨床試験の遡及的解析は2つの特徴-用量制限毒性が、炎症性エイコサノイド(特にPGE₂)の放出と合致したこと；及び2つの異なる薬物用量のコホートを包含する1つのフェーズ2試験において、測定した副次的なエンドポイントの中に潜在的な有効性(控えめな効果であるが)の兆しがあり、用量制限毒性を緩和することができ、さらにその試験の主要な及び副次的なエンドポイントが満たされたかもしれない2倍、5倍又はさらには10倍高い濃度でタラボスタットを投与することができたことを示したこと-を明らかにした。

【0060】

しかしながら、先験的に、COX阻害剤などのPGE₂アンタゴニストの追加がI-DASH阻害剤の抗腫瘍活性に対してどのような効果を有するかは明白でも予測可能でもなかった。本明細書において所見を述べるまで、当業者は、例えあるとしてもどの程度であったか、プロスタグランジン放出及び/又はシクロオキシゲナーゼ及びホスホリパーゼなどの酵素の活性がI-DASH阻害剤の抗腫瘍活性に必要であったか、或いは、抗腫瘍活性-特に、I-DASH阻害剤が腫瘍の完全退縮、及び腫瘍再接種に対してT細胞依存性免疫を、引き起こす能力-を減じることなくPGE₂経路をうまく阻害できたかを、理解しなかったであろう。

【0061】

図6は、セレコキシブ(COX-2選択的非ステロイド性抗炎症薬)、インドメタシン(COX-1及びCOX-2の非選択的阻害剤)及びSC-560などの様々なシクロオキ

10

20

30

40

50

シゲナーゼ阻害剤と共に又はそれら無しで、Val-boroPro（バリン - ボロプロリン）でSprague Dawleyラットを処置する最大耐量試験の結果（単回投与）を示す。棒は、動物死を見る前のSDラットにおけるMTD単回用量を示す。I-DASH阻害剤にシクロオキシゲナーゼ阻害剤を追加すると、血清薬物レベルに基づき、MTD用量を47～75倍高める。

【0062】

これら結果は、I-DASH阻害剤のPGE2アンタゴニスト（特にCOX阻害剤）との併用が、患者に与えられ得るI-DASH阻害剤の最大耐量を増大させることにより、高められた安全性プロファイルを提供できることを示した。図7～10は、セレコキシブの添加がVal-boroProの抗腫瘍活性を弱めないのみならず、セレコキシブがVal-boroProの抗腫瘍活性を増強する相乗効果を有することを実証する。様々な濃度のセレコキシブ単独では、対照（ビヒクル）と比較して腫瘍増殖速度における観察された違いはなかった。図7を参照のこと。しかしながら、セレコキシブは、Val-boroProの抗腫瘍活性を顕著に（統計的に有意に）及び用量依存的に高めた。図8及び9を参照のこと。個々の動物曲線を考慮して（図10を参照）、その組み合わせは、腫瘍の増殖速度における劇的な違いをもたらしたのみならず、20µgの用量のVal-boroPro（この実験ではその用量でそれ自体によりその効果をもたらした）での腫瘍退縮の達成を促進した。

【0063】

II. 定義

便宜上、本発明をさらに説明する前に、明細書、実施例、及び特許請求の範囲で用いられている特定の用語をここに集める。

【0064】

用語「アルキル」は、直鎖アルキル基、分枝鎖アルキル基、シクロアルキル（脂環式）基、アルキル置換シクロアルキル基、及びシクロアルキル置換アルキル基を含めて、飽和脂肪族基のラジカルを指す。ある実施形態では、直鎖又は分枝鎖アルキルは、その骨格に30個以下（例えば、直鎖に関してC₁～C₃₀、分枝鎖に関してC₃～C₃₀）、より好ましくは20個以下の炭素原子を有する。同様に、好ましいシクロアルキルは、その環構造中に3～10個の炭素原子を有し、より好ましくは環構造中に5、6又は7個の炭素を有する。本明細書及び特許請求の範囲にわたり用いられている用語「アルキル」（又は「低級アルキル」）は、「非置換アルキル」及び「置換アルキル」の両方を含むことが意図されている。

【0065】

本明細書で用いられている用語「アラルキル」は、アリール基（例えば、芳香族又はヘテロ芳香族基）により置換されたアルキル基を指す。

【0066】

用語「アルケニル」及び「アルキニル」は、長さ及び潜在的な置換に関して上記のアルキルと同様であるが、それぞれ少なくとも1つの二重結合又は三重結合を含む、不飽和脂肪族基を指す。

【0067】

炭素の数が別記されていない限り、本明細書で用いられる「低級アルキル」は、上述したようなアルキル基であるが、その骨格構造に1～10個の炭素原子、例えば、1～4個又は1～6個の炭素原子を有するアルキル基を意味する。同様に、「低級アルケニル」及び「低級アルキニル」は同様の鎖長を有する。一部の実施形態では、アルキル基は低級アルキルである。一部の実施形態では、本明細書でアルキルと指定された置換基は低級アルキルである。

【0068】

本明細書で用いられる用語「アリール」は、0～4個までのヘテロ原子を含んでいてよい5、6及び7員の単環芳香族基を包含し、例えば、ベンゼン、ピロール、フラン、チオフェン、イミダゾール、オキサゾール、チアゾール、トリアゾール、ピラゾール、ピリジン

10

20

30

40

50

、ピラジン、ピリダジン及びピリミジン等が含まれる。環構造中にヘテロ原子を有するそれらアリール基は、「アリール複素環」又は「ヘテロ芳香族」とも称され得る。その芳香族環は、上述したような置換基により1つ以上の環位置で置換されていてよく、そのような置換基として、例えば、ハロゲン、アジド、アルキル、アラルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヒドロキシル、アミノ、ニトロ、スルフヒドリル、イミノ、アミド、ホスホネート、ホスフィネート、カルボニル、カルボキシ、シリル、エーテル、アルキルチオ、スルホニル、スルホンアミド、ケトン、アルデヒド、エステル、ヘテロシクリル、芳香族又はヘテロ芳香族部分、 $-CF_3$ 、 $-CN$ 等が挙げられる。用語「アリール」は、2つ以上の環式環を有し、それら環内の2つ以上の炭素が2つの隣接する環で共有され（その環は「縮合環」である）、それら環の少なくとも1つが芳香族であり、例えば他の環式環がシクロアルキル、シクロアルケニル、シクロアルキニル、アリール及び/又はヘテロシクリルであってよい、多環式環系も包含する。

10

【0069】

用語「ヘテロシクリル」又は「複素環基」は、その環構造が1～4個のヘテロ原子を含む、3～10員の環構造、より好ましくは3～7員の環を指す。複素環は多環であってよい。ヘテロシクリル基（複素環基）として、例えば、チオフェン、チアントレン、フラン、ピラン、イソベンゾフラン、クロメン、キサンテン、フェノキサチン、ピロール、イミダゾール、ピラゾール、イソチアゾール、イソキサゾール、ピリジン、ピラジン、ピリミジン、ピリダジン、インドリジン、イソインドール、インドール、インダゾール、プリン、キノリジン、イソキノリン、キノリン、フタラジン、ナフチリジン、キノキサリン、キナゾリン、シンノリン、プテリジン、カルバゾール、カルボリン、フェナントリジン、アクリジン、ピリミジン、フェナントロリン、フェナジン、フェナルサジン、フェノチアジン、フラザン、フェノキサジン、ピロリジン、オキサラン、チオラン、オキサゾール、ペペリジン、ペペラジン、モルホリン、ラクトン、アゼチジノン及びピロリジノンなどのラクタム、スルタム、スルトン等が挙げられる。複素環式環は、上述したような置換基により1つ以上の位置で置換されていてよく、そのような置換基として、例えば、ハロゲン、アルキル、アラルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヒドロキシル、アミノ、ニトロ、スルフヒドリル、イミノ、アミド、ホスホネート、ホスフィネート、カルボニル、カルボキシ、シリル、エーテル、アルキルチオ、スルホニル、ケトン、アルデヒド、エステル、ヘテロシクリル、芳香族又はヘテロ芳香族部分、 $-CF_3$ 、 $-CN$ 等が挙げられる。

20

30

【0070】

用語「ヘテロアリール」は、少なくとも1つの環原子がO、N及びSからなる群より独立して選択されるヘテロ原子である、一価の芳香族単環式環系を指す。用語「5員ヘテロアリール」は、環原子の数が5であるヘテロアリールを指す。5員ヘテロアリール基の例として、ピロリル、ピラゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、フラザニル、イミダゾリニル、及びトリアゾリルが挙げられる。

【0071】

用語「ヘテロシクロアルキル」は、1～4個の環原子がO、N及びSからなる群より独立して選択されるヘテロ原子である、単環式又は二環式の一価の飽和又は非芳香族不飽和環系を指す。用語「3～10員のヘテロシクロアルキル」は、環原子の数が3～10であるヘテロシクロアルキルを指す。3～10員のヘテロシクロアルキルの例には、3～6員のヘテロシクロアルキルが含まれる。二環式環系には、縮合環、架橋環、及びスピロ環の環系が含まれる。ヘテロシクロアルキル基のより具体的な例として、アゼパニル、アゼチジニル、アジリジニル、イミダゾリジニル、モルホリニル、オキサゾリジニル、オキサゾリジニル、ペペラジニル、ペペリジニル、ピラゾリジニル、ピロリジニル、キヌクリジニル、及びチオモルホリニルが挙げられる。

40

【0072】

用語「ポリシクリル」又は「多環式基」は、2つ以上の炭素が2つの隣接する環で共有さ

50

れる2つ以上の環（例えば、シクロアルキル、シクロアルケニル、シクロアルキニル、アリール及び／又はヘテロシクリル）を指し、例えば、それら環は「縮合環」である。非隣接原子を介して連結された環は「架橋」環と称される。多環の各環は、上述したような置換基により1つ以上の位置で置換されていてよく、そのような置換基として、例えば、ハロゲン、アルキル、アラルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヒドロキシル、アミノ、ニトロ、スルフヒドリル、イミノ、アミド、ホスホネート、ホスフィネート、カルボニル、カルボキシル、シリル、エーテル、アルキルチオ、スルホニル、ケトン、アルデヒド、エステル、ヘテロシクリル、芳香族又はヘテロ芳香族部分、 $-CF_3$ 、 $-CN$ 等が挙げられる。

【0073】

本明細書で用いられる用語「炭素環」は、環の各原子が炭素である芳香族環又は非芳香族環を指す。

【0074】

本明細書で用いられる用語「ヘテロ原子」は、炭素又は水素以外の任意の元素の原子を意味する。ヘテロ原子の例は、窒素、酸素、硫黄及びリンである。

【0075】

本明細書で用いられている用語「ニトロ」は $-NO_2$ を意味し；用語「ハロゲン」は、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 又は $-I$ を指し；用語「スルフヒドリル」は $-SH$ を意味し；用語「ヒドロキシル」は $-OH$ を意味し；用語「スルホニル」は $-SO_2-$ を意味する。

【0076】

「ハロゲン」又は「ハロ」は、それ自体又は別の置換基の一部として、フッ素、塩素、臭素及びヨウ素、或いはフルオロ、クロロ、ブロモ及びヨードを指す。「置換」又は「により置換された」とは、そのような置換が、置換された原子及び置換基の許容される原子価に従い、かつその置換が、例えば、転位、環化、脱離等によるような変形を自発的に受けない、安定した化合物をもたらすという暗黙の条件を含むことが理解される。

【0077】

本明細書で用いられる用語「置換された」は、有機化合物の全ての許容される置換基を含むことが企図される。広範な態様では、許容される置換基には、有機化合物の非環式及び環式、分枝状及び非分枝状、炭素環式及び複素環式、芳香族及び非芳香族の置換基が含まれる。例示的な置換基として、例えば、本明細書において上述されるものが挙げられる。許容される置換基は、適切な有機化合物に関して、1つ又は複数であってよく、また同じであっても異なってもよい。置換基として、例えば、ハロゲン、ヒドロキシル、カルボニル（カルボキシル、エステル、ホルミル、又はケトンなど）、チオカルボニル（チオエステル、チオアセテート、又はチオホルメートなど）、アルコキシル、ホスホリル、ホスホネート、ホスフィネート、アミノ、アミド、アミジン、イミン、シアノ、ニトロ、アジド、スルフヒドリル、アルキルチオ、スルフェート、スルホネート、フルファモイル、スルホンアミド、スルホニル、ヘテロシクリル、アラルキル、或いは芳香族又はヘテロ芳香族部分などが挙げられる。炭化水素鎖上の置換部分は、適切であればそれら自体が置換されていてよいことが当業者に理解されるであろう。例えば、置換アルキルの置換基として、アミノ、アジド、イミノ、アミド、ホスホリル（ホスホネート及びホスフィネートを含む）、スルホニル（スルフェート、スルホンアミド、スルファモイル及びスルホネートを含む）、及びシリル基、並びに、エーテル、アルキルチオ、カルボニル（ケトン、アルデヒド、カルボキシレート、及びエステルを含む）、 $-CF_3$ 、 $-CN$ 等の、置換及び非置換形態が挙げられる。例示的な置換アルキルを以下に記載する。シクロアルキルは、アルキル、アルケニル、アルコキシ、アルキルチオ、アミノアルキル、カルボニル置換アルキル、 $-CF_3$ 、 $-CN$ 等でさらに置換されていてよい。本発明の目的において、窒素などのヘテロ原子は、水素置換基及び／又はヘテロ原子の原子価を満たす本明細書に記載の有機化合物の任意の許容される置換基を有していてよい。本発明は、いかなる様式においても、有機化合物の許容される置換基によって限定されることを意図しない。

【0078】

用語「アミノ酸残基」及び「ペプチド残基」は、そのカルボキシル基の - OH のないアミノ酸又はペプチド分子を意味する。一般的に、アミノ酸及び保護基を指定するために本明細書で用いられる省略形は、生化学命名法についての IUPAC - IUB 委員会の推奨に基づく (Biochemistry (1972) 11:1726-1732 を参照のこと)。例えば、Met、Ile、Leu、Ala 及び Gly はそれぞれ、メチオニン、イソロイシン、ロイシン、アラニン及びグリシンの「残基」を表す。残基は、カルボキシル基の OH 部分及び - アミノ基の H 部分を除去することにより、対応する - アミノ酸から誘導されるラジカルを意味する。用語「アミノ酸側鎖」は、K.D.Kopple, "Peptides and Amino Acids", W.A.Benjamin Inc., New York and Amsterdam, 1966, pages 2 and 33 により規定されているように、- CH (NH₂) COOH 部分を除いたアミノ酸の部分である。

10

【0079】

ほとんどの部分において、本発明の適用で用いられるアミノ酸は、タンパク質中に見られる天然に生じるアミノ酸、或いはアミノ基及びカルボキシル基を含むそのようなアミノ酸の天然に生じる同化又は異化産物である。特に適切なアミノ酸側鎖として、以下のアミノ酸：グリシン、アラニン、バリン、システイン、ロイシン、イソロイシン、セリン、スレオニン、メチオニン、グルタミン酸、アスパラギン酸、グルタミン、アスパラギン、リシン、アルギニン、プロリン、ヒスチジン、フェニルアラニン、チロシン、及びトリプトファン、並びにペプチジルグリカン細菌細胞壁の成分として同定されているそれらアミノ酸及びアミノ類似体の側鎖から選択される側鎖が挙げられる。

【0080】

アミノ酸残基という用語は、さらに、本明細書において言及されている任意の特定アミノ酸の類似体、誘導体及び同族体をさらに含み、例として、対象化合物は、例えば、シアノアラニン、カナバニン、ジエンコル酸、ノルロイシン、3 - ホスホセリン、ホモセリン、ジヒドロキシ - フェニルアラニン、5 - ヒドロキシトリプトファン、1 - メチルヒスチジン、3 - メチルヒスチジン、ジアミノピメリン酸、オルニチン、又はジアミノ酪酸などのアミノ酸類似体を含んでいてよい。本明細書で適切である側鎖を有する他の天然に生じるアミノ酸代謝物又は前駆体も当業者により認識され、本発明の範囲に包含される。

20

【0081】

また、そのアミノ酸の構造に立体異性体形態の余地がある場合には、そのようなアミノ酸の (D) 及び (L) 立体異性体も含まれる。ここでのアミノ酸及びアミノ酸残基の立体配置は、適切な記号 (D)、(L) 又は (DL) により指定され、さらにその立体配置が明示されていない場合は、そのアミノ酸又は残基は、立体配置 (D)、(L) 又は (DL) を有し得る。本発明の化合物のいくつかの構造は、不斉炭素を含むことに留意されたい。従って、そのような非対称から生じる異性体が発明の範囲に含まれることも理解されたい。そのような異性体は、伝統的な分離技術により、及び立体的に制御された合成により、実質的に純粋な形態で得ることができる。本出願の目的のために、反対の明示がない限り、記載のアミノ酸は、(D) 又は (L) 立体異性体の両方を包含すると解釈されるべきである。

30

【0082】

上述したように、本発明のある化合物は、特定の幾何学形態又は立体異性形態で存在し得る。本発明は、本発明の範囲に包含されるものとして、シス及びトランス異性体、R 及び S エナンチオマー、ジアステレオマー、(D) 異性体、(L) 異性体、それらのラセミ混合物、及びそれらの他の混合物を含めて、全てのそのような化合物を企図する。さらなる不斉炭素原子がアルキル基などの置換基に存在し得る。全てのそのような異性体、並びにそれらの混合物は、本発明に含まれることが意図されている。

40

【0083】

例えば、本発明の化合物の特定のエナンチオマーが所望される場合、不斉合成により、或いはキラル補助剤を用いる誘導によりそれを調製することができ、その誘導では、得られるジアステレオマー混合物を分離し、さらに補助基を切断して純粋な所望のエナンチオマーを提供する。或いは、分子がアミノなどの塩基性官能基又はカルボキシルなどの酸性官

50

能基を含む場合には、適切な光学活性な酸又は塩基を用いてジアステレオマー塩を形成し、その後に、そのように形成されたジアステレオマーを当業界で周知の分別結晶化又はクロマトグラフィー手段により分割し、続いて純粋なエナンチオマーを回収する。

【0084】

本明細書で用いられる用語「プロドラッグ」は、生理学的条件下で治療活性剤に転化される化合物を包含する。プロドラッグの一般的な作製方法は、生理学的条件下で加水分解されて所望の分子を出現させる選択部分を含めることである。他の実施形態では、プロドラッグは、宿主動物の酵素活性によって転化される。

【0085】

用語「IC₅₀」は、応答（又は結合）が半分まで低減される阻害剤の濃度を指し、全細胞、動物又は *in vitro* 無細胞（精製酵素）系で測定することができる。無細胞酵素阻害は、見かけの反応速度測定を用いる *K_i* 値としても報告され得る。

10

【0086】

用語「ICIC₅₀」又は「IIC₅₀」は、細胞透過性が因子となるように全細胞の状況での DPP₈ 及び DPP₉ 阻害の測定である（DPP₈ 及び DPP₉ は細胞透過性であり、精製酵素は IC₅₀ の測定に関して細胞透過性要件を除外する）。

【0087】

用語「DPP₄」は、タンパク質ジペプチジルペプチダーゼ 4 を指す。

【0088】

用語「DPP₈」は、タンパク質ジペプチジルペプチダーゼ 8 を指す。

20

【0089】

用語「DPP₉」は、タンパク質ジペプチジルペプチダーゼ 9 を指す。

【0090】

本発明の目的において、化学元素は、Handbook of Chemistry and Physics, 67th Ed., 1986-87 の内表紙の元素周期表、C A S 版に従い同定される。また、本発明の目的において、用語「炭化水素」は、少なくとも 1 つの水素及び 1 つの炭素原子を有する全ての許容される化合物を含むことが企図される。広い態様において、許容される炭化水素には、非環式及び環式、分枝及び非分枝、炭素環式及び複素環式、芳香族及び非芳香族の有機化合物が含まれ、それらは置換されていても非置換であってもよい。

【0091】

30

用語「Enplex」は、Bachovchin et al. Nature Chemical Biology 10, 656-663 (2014) に記載されている精製酵素活性アッセイを指す。簡単に説明すると、精製酵素を、各酵素に関して異なるピーズカラーを有する Lumine x ミクロスフェアに結合させる。多重ピーズ複合体を、化合物と共にインキュベートし、その後で、ビオチン化された活性ベースプローブ及びストレプトアビジン R - フィコエリトリンコンジュゲート (S A P E) で処理する。その混合物を Lumine x フローサイトメトリーで走査し、その際に 1 つのレーザーはピーズカラー（酵素の同一性）を検出し、第 2 のレーザーは R - フィコエリトリン信号（酵素活性）を検出する。酵素濃度は、100% のタンパク質がピーズに結合したと仮定して計算する。

【0092】

40

「Enplex IC₅₀」は、Enplex を用いて測定した酵素阻害に関する IC₅₀ である。

【0093】

ジペプチド（又はジペプチド類似体）の場合、用語「P1 位置」及び「P2 位置」はそれぞれ、カルボキシ及びアミノ末端残基を指す。主題の I - D A S H 阻害剤の場合、P1 位置は、ボロン酸がカルボキシ末端に置き換わっているアミノ酸（又はアミノ酸類似体）である。

【0094】

III. 例示的な実施形態

本発明の一態様は、がんに対する細胞性免疫応答を増強する方法であって、それを必要と

50

する哺乳動物に治療有効量のイムノＤＡＳＨ（Ｉ－ＤＡＳＨ）阻害剤及びＰＤ－１アンタゴニストを投与することを含み、前記Ｉ－ＤＡＳＨ阻害剤はＤＰＰ８、ＤＰＰ９及びＤＰＰ４の酵素活性を阻害し、Ｉ－ＤＡＳＨ阻害剤は互いの２桁内に収まるＤＰＰ４、ＤＰＰ８及びＤＰＰ９の阻害に関するＩＣ５０値を有し、イムノＤＡＳＨ阻害剤とＰＤ－１経路阻害剤との併用が、腫瘍に対する細胞性免疫応答を誘導及び／又は増強する、方法に関する。

【００９５】

本発明のある好ましい実施形態では、イムノＤＡＳＨ阻害剤は、１００ｎＭ未満のＤＰＰ８及びＤＰＰ９阻害に関する細胞内ＩＣ５０、１００ｎＭ未満のＤＰＰ４阻害に関する*in vivo* ＩＣ５０、細胞培養でマクロファージのピロトーシスを誘導することに関して１００ｎＭ未満のＩＣ５０、及び１×１０^{-４}/秒未満のＤＰＰ４との相互作用に関する*k_{off}*速度を有する。

10

【００９６】

本発明の別の態様は、がんが、基底細胞がん、胆管がん、膀胱がん、骨がん、脳腫瘍、乳がん、子宮頸がん、絨毛がん、ＣＮＳがん、結腸直腸がん、結合組織がん、消化器系がん、子宮内膜がん、食道がん、眼がん、頭部と頸部のがん、胃がん（gastric cancer）、上皮内腫瘍、腎臓がん、喉頭がん、白血病、急性骨髄性白血病、急性リンパ性白血病、慢性骨髄性白血病、慢性リンパ性白血病、肝臓がん、小細胞性肺がん、非小細胞性肺がん、リンパ腫、ホジキンリンパ腫、非ホジキンリンパ腫、黒色腫、骨髄腫、骨髄増殖性疾患、神経芽細胞腫、口腔がん、卵巣がん、膵臓がん、前立腺がん、網膜芽細胞腫、横紋筋肉腫、直腸がん、腎細胞がん、呼吸器系がん、肉腫、皮膚がん、胃がん（stomach cancer）、精巣がん、甲状腺がん、子宮がん、及び泌尿器系がんからなる群より選択される、上述した方法のいずれか１つに関する。

20

【００９７】

本発明の別の態様は、Ｃ５７ＢＬ／６マウスでのイムノＤＡＳＨ阻害剤の最大耐量が少なくとも１０ｍｇ／ｋｇであり；かつイムノＤＡＳＨ阻害剤がＣ５７ＢＬ／６マウスでの最大耐量より少ない用量でＣ５７ＢＬ／６マウスにおいて完全ながん退縮を生じさせる、上述した方法のいずれか１つに関する。

【００９８】

一部の実施形態では、イムノＤＡＳＨ阻害剤は経口又は非経口投与される。

30

【００９９】

一部の実施形態では、イムノＤＡＳＨ阻害剤は経口投与される。

【０１００】

一部の実施形態では、イムノＤＡＳＨ阻害剤は非経口投与される。

【０１０１】

一部の実施形態では、イムノＤＡＳＨ阻害剤は局所投与される。

【０１０２】

一部の実施形態では、イムノＤＡＳＨ阻害剤は固体剤形で投与される。

【０１０３】

一部の実施形態では、固体剤形は、錠剤、カプセル又は丸薬である。

40

【０１０４】

一部の実施形態では、固体剤形は錠剤である。

【０１０５】

一部の実施形態では、イムノＤＡＳＨ阻害剤は、用量制限毒性なしに免疫系を刺激するのに十分な量で投与される。

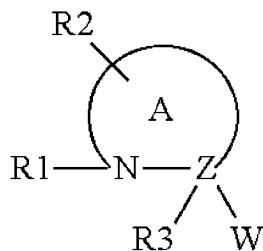
【０１０６】

A．例示的なイムノＤＡＳＨ阻害剤

本発明の方法で使用するための代表的なクラスのイムノＤＡＳＨ阻害剤は下記一般式により表される：

50

【化 1 2】



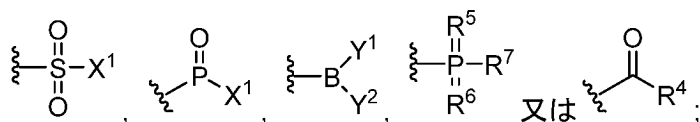
式中、

A は、N 及び C 炭素を含む 4 ～ 8 員の複素環を表し；

Z は C 又は N を表し；

W は、 $-CN$ 、 $-CH=NR$ 、

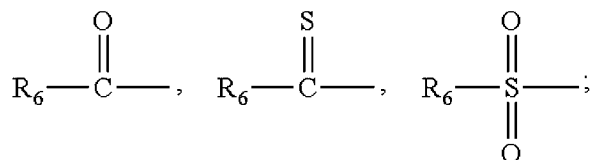
【化 1 3】



を表し；

R 1 は、C 末端結合アミノ酸残基若しくはアミノ酸類似体、又は C 末端結合ペプチド若しくはペプチド類似体、又はアミノ保護基、又は

【化 1 4】



を表し；

R 2 は、存在しないか、又は環 A に対する 1 つ以上の置換基を表し、それら置換基はそれぞれ独立して、ハロゲン、低級アルキル、低級アルケニル、低級アルキニル、カルボニル（カルボキシル、エステル、ホルメート、又はケトンなど）、チオカルボニル（チオエステル、チオアセテート、又はチオホルメートなど）、アミノ、アシルアミノ、アミド、シアノ、ニトロ、アジド、スルフェート、スルホネート、スルホンアミド、 $-(CH_2)_m-R$ 、 $-(CH_2)_m-OH$ 、 $-(CH_2)_m-O$ -低級アルキル、 $-(CH_2)_m-O$ -低級アルケニル、 $-(CH_2)_n-O-(CH_2)_m-R$ 、 $-(CH_2)_m-SH$ 、 $-(CH_2)_m-S$ -低級アルキル、 $-(CH_2)_m-S$ -低級アルケニル、 $-(CH_2)_n-S-(CH_2)_m-R$ であってよく；

X が N の場合には、R 3 は水素を表し、X が C の場合には、R 3 は、水素又はハロゲン、低級アルキル、低級アルケニル、低級アルキニル、カルボニル（カルボキシル、エステル、ホルメート、又はケトンなど）、チオカルボニル（チオエステル、チオアセテート、又はチオホルメートなど）、アミノ、アシルアミノ、アミド、シアノ、ニトロ、アジド、スルフェート、スルホネート、スルホンアミド、 $-(CH_2)_m-R$ 、 $-(CH_2)_m-OH$ 、 $-(CH_2)_m-O$ -低級アルキル、 $-(CH_2)_m-O$ -低級アルケニル、 $-(CH_2)_n-O-(CH_2)_m-R$ 、 $-(CH_2)_m-SH$ 、 $-(CH_2)_m-S$ -低級アルキル、 $-(CH_2)_m-S$ -低級アルケニル、 $-(CH_2)_n-S-(CH_2)_m-R$ を表し；

R 5 は、H、アルキル、アルケニル、アルキニル、 $-C(X_1)(X_2)X_3$ 、 $-(CH_2)_m-R$ 、 $-(CH_2)_n-OH$ 、 $-(CH_2)_n-O$ -アルキル、 $-(CH_2)_n$

- O - アルケニル、 $-(CH_2)_n-O-$ アルキニル、 $-(CH_2)_n-O-(CH_2)_m-R_7$ 、 $-(CH_2)_n-SH$ 、 $-(CH_2)_n-S-$ アルキル、 $-(CH_2)_n-S-$ アルケニル、 $-(CH_2)_n-S-$ アルキニル、 $-(CH_2)_n-S-(CH_2)_m-R_7$ 、 $-C(O)C(O)NH_2$ 、 $-C(O)C(O)OR'_7$ を表し；

R_6 は、水素、ハロゲン、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、 $-(CH_2)_m-R_7$ 、 $-(CH_2)_m-OH$ 、 $-(CH_2)_m-O-$ 低級アルキル、 $-(CH_2)_m-O-$ 低級アルケニル、 $-(CH_2)_n-O-(CH_2)_m-R_7$ 、 $-(CH_2)_m-SH$ 、 $-(CH_2)_m-S-$ 低級アルキル、 $-(CH_2)_m-S-$ 低級アルケニル、 $-(CH_2)_n-S-(CH_2)_m-R_7$ を表し；

R_7 は、出現ごとに、置換又は非置換の、アリール、アラルキル、シクロアルキル、シクロアルケニル又はヘテロシクリルを表し；

R_7' は、出現ごとに、水素、或いは置換又は非置換の、アルキル、アルケニル、アリール、アラルキル、シクロアルキル、シクロアルケニル又はヘテロシクリルを表し；及び Y_1 及び Y_2 は、独立して又は一緒に、OH であるか、又は Y_1 及び Y_2 が環構造中に 5 ~ 8 原子を有する環（ピナコールなど）により接続された環状誘導体を含めて、ヒドロキシル基に加水分解され得る基であってよく；

R_{50} は O 又は S を表し；

R_{51} は、 N_3 、 SH_2 、 NH_2 、 NO_2 又は OR'_7 を表し；

R_{52} は、水素、低級アルキル、アミン、 OR'_7 、又は薬学的に許容される塩を表し、或いは、 R_{51} 及び R_{52} は、それらが結合するリン原子と互いに一緒に、環構造中に 5 ~ 8 原子を有する複素環を完成し；

X_1 はハロゲンを表し；

X_2 及び X_3 はそれぞれ水素又はハロゲンを表し；

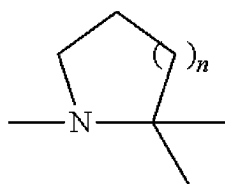
m はゼロ又は 1 ~ 8 の範囲の整数であり；及び

n は 1 ~ 8 の範囲の整数である。

【0107】

好ましい実施形態では、環 A は、例えば下記式により表されるような、5、6 又は 7 員環であり、

【化 15】

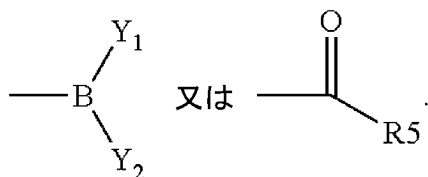


より好ましくは、5 又は 6 員環（すなわち、 n は 1 又は 2 であるが、 n は 3 又は 4 であってもよい）。環は、任意選択で、さらに置換されていてもよい。

【0108】

好ましい実施形態では、 W は

【化 16】



を表す。

【0109】

好ましい実施形態では、 W は

10

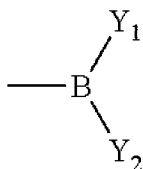
20

30

40

50

【化 1 7】



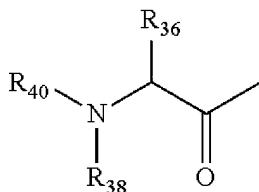
を表す。

【 0 1 1 0】

好ましい実施形態では、R 1 は

10

【化 1 8】



を表し、式中、R 3 6 は、小さな疎水性基（例えば低級アルキル又はハロゲン）であり、かつ R 3 8 は水素であるか、或いは R 3 6 及び R 3 7 は一緒に、上記で A に関して規定したように、N 及び C 炭素を含む 4 ~ 7 員の複素環を形成している；及び R 4 0 は、C 末端結合アミノ酸残基若しくはアミノ酸類似体、又は C 末端結合ペプチド若しくはペプチド類似体、又はアミノ保護基を表す。ある好ましい実施形態では、R 3 6 は、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル又は tert - ブチル基などの低級アルキル（C 1 ~ C 6）であり、かつ R 3 8 及び R 4 0 はそれぞれ水素である。ある好ましい実施形態では、R 1 はバリンアミノ酸残基である。ある好ましい実施形態では、R 1 は t - ブチルグリシン残基である。

20

【 0 1 1 1】

好ましい実施形態では、R 2 は、存在しないか、或いは低級アルキル又はハロゲンなどの小さな疎水性基を表す。

30

【 0 1 1 2】

好ましい実施形態では、R 3 は、水素、或いは低級アルキル又はハロゲンなどの小さな疎水性基である。

【 0 1 1 3】

好ましい実施形態では、R 5 は、水素、又はハロゲン化低級アルキルである。

【 0 1 1 4】

好ましい実施形態では、X 1 はフッ素であり、かつ X 2 及び X 3 は、ハロゲンである場合はフッ素である。

【 0 1 1 5】

ボロン酸エステル及びハロゲン化物を含む上述した化合物のいずれかに加水分解により転化され得るあらゆる化合物、並びにアセタール、ヘミアセタール、ケタール、及びヘミケタールを含むカルボニル等価物、及び環状ジペプチド類似体も等価物として考えられる。

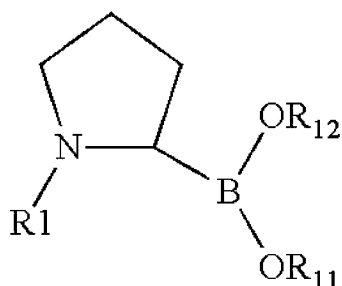
40

【 0 1 1 6】

ある好ましい実施形態では、本方法は、イムノ D A S H 阻害剤として、アミノ酸のボロン酸類似体を利用する。例えば、本発明は、本方法においてボロ - プロリル誘導体の使用を企図する。本発明の例示的なボロン酸誘導阻害剤は下記一般式により表される：

50

【化 19】

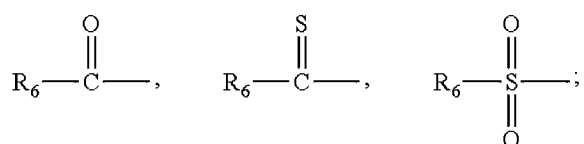


10

式中、

R 1 は、C 末端結合アミノ酸残基若しくはアミノ酸類似体、又は末端連結ペプチド若しくはペプチド類似体、又は

【化 20】

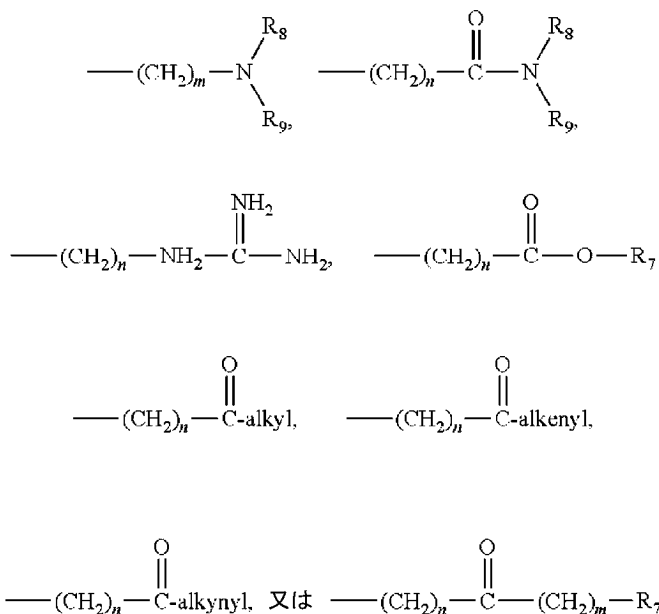


20

を表し；

R 6 は、水素、ハロゲン、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、 $-(CH_2)_m-R_7$ 、 $-(CH_2)_m-OH$ 、 $-(CH_2)_m-O$ -低級アルキル、 $-(CH_2)_m-O$ -低級アルケニル、 $-(CH_2)_n-O-(CH_2)_m-R_7$ 、 $-(CH_2)_m-SH$ 、 $-(CH_2)_m-S$ -低級アルキル、 $-(CH_2)_m-S$ -低級アルケニル、 $-(CH_2)_n-S-(CH_2)_m-R_7$ 、

【化 21】



30

40

を表し；

R 7 は、アリール、シクロアルキル、シクロアルケニル、又は複素環を表し；

R 8 及び R 9 は、それぞれ独立して、水素、アルキル、アルケニル、 $-(CH_2)_m-R_7$ 、 $-C(=O)$ -アルキル、 $-C(=O)$ -アルケニル、 $-C(=O)$ -アルキニル、 $-C(=O)-(CH_2)_m-R_7$ を表すか、或いは R 8 及び R 9 は、それらが結合する

50

N原子と一緒に、環構造中に4～8原子を有する複素環を完成し；

R 1 1 及び R 1 2 は、それぞれ独立して、水素、アルキル、又は薬学的に許容される塩を表すか、或いは R 1 1 及び R 1 2 は、それらが結合する O - B - O 原子と一緒に、環構造中に5～8原子を有する複素環を完成し；

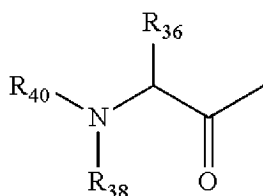
mはゼロ又は1～8の範囲の整数であり；及び

nは1～8の範囲の整数である。

【0117】

ある好ましい実施形態では、R 1 は

【化22】



10

であり、式中、R 3 6 は、小さな疎水性基（例えば低級アルキル又はハロゲン）であり、かつ R 3 8 は水素であるか、或いは R 3 6 及び R 3 7 は一緒に、上記で A に関して規定したように、N 及び C 炭素を含む4～7員の複素環を形成している；及び R 4 0 は、C 末端結合アミノ酸残基若しくはアミノ酸類似体、又は C 末端結合ペプチド若しくはペプチド類似体、又はアミノ保護基を表す。ある好ましい実施形態では、R 3 6 は、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル又は t e r t - ブチル基などの低級アルキル（C 1 ～ C 6 ）であり、かつ R 3 8 及び R 4 0 はそれぞれ水素である。ある好ましい実施形態では、R 1 はバリンアミノ酸残基である。ある好ましい実施形態では、R 1 は t - ブチルグリシン残基である。

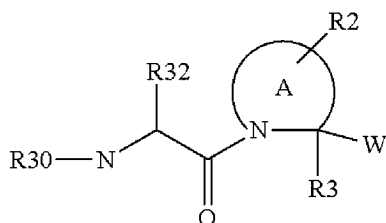
20

【0118】

ある実施形態では、イムノ D A S H 阻害剤は、P 1 特異性位置にプロピル基又はその類似体を含み、かつ P 2 特異性位置に非極性（及び好ましくは疎水性）アミノ酸、例えば、アラニン、ロイシン、イソロイシン、バリン、プロリン、フェニルアラニン、トリプトファン又はメチオニン、或いはそれらの類似体などの非極性アミノ酸を含む、ペプチド又はペプチド模倣物である。他の実施形態では、P 2 位置は、アルギニン、リシン、アスパラギン酸又はグルタミン酸などの荷電側鎖を有するアミノ酸である。例えば、イムノ D A S H 阻害は、A l a - P r o 又は V a l - P r o ジペプチド配列又はその等価物を含み、かつ下記一般化学式で表わされ得る：

30

【化23】



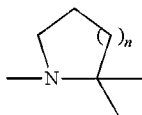
40

【0119】

好ましい実施形態では、環 A は、例えば下記式により表されるような、5、6又は7員環である。

50

【化 2 4】



【0 1 2 0】

ある好ましい実施形態では、R 3 2 は、小さな疎水性基（例えば低級アルキル又はハロゲン）である。

【0 1 2 1】

ある好ましい実施形態では、R 3 2 は、- 低級アルキル - グアニジン、- 低級アルキル - アミン、低級アルキル - C (O) O H であり、例えば - (C H 2) m - N H - C (= N) (N H 2)、- (C H 2) m - N H 2、又は - (C H 2) m - C O O H（ここで m は 1 ~ 6、好ましくは 1 ~ 3 である）などである。

【0 1 2 2】

好ましい実施形態では、R 3 0 は、C 末端結合アミノ酸残基若しくはアミノ酸類似体、又は C 末端結合ペプチド若しくはペプチド類似体、又はアミノ保護基を表す。

【0 1 2 3】

好ましい実施形態では、R 2 は、存在しないか、或いは低級アルキル又はハロゲンなどの小さな疎水性基を表す。

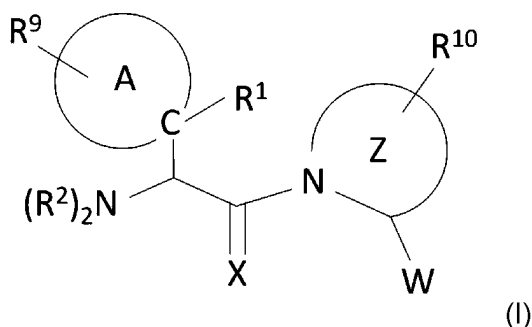
【0 1 2 4】

好ましい実施形態では、R 3 は、水素、或いは低級アルキル又はハロゲンなどの小さな疎水性基である。

【0 1 2 5】

ある実施形態では、本方法のイムノ D A S H 阻害剤は、式 I により表されるか又はその薬学的塩である：

【化 2 5】



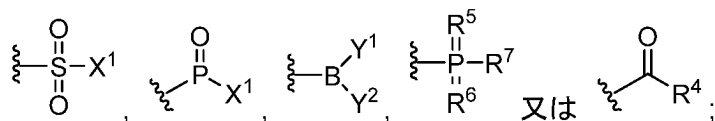
式中、

環 A は、3 ~ 10 員環構造を表し；

環 Z は、N 及び C 炭素を含む 4 ~ 10 員環の複素環を表し；

W は、- C N、- C H = N R 4、標的の活性部位残基と反応する官能基、或いは

【化 2 6】



を表し；

X は O 又は S であり；

X 1 はハロゲンを表し；

10

20

30

40

50

Y¹ 及び Y² は、独立して、OH であるか、或いはそれらが結合するホウ素原子と一緒にボロン酸に加水分解できる基を表すか、或いはそれらが結合するホウ素原子と一緒にボロン酸に加水分解できる 5 ~ 8 員環を形成し；

R¹ は、存在しないか、或いはハロゲン、低級アルキル、低級アルケニル、低級アルキニル、カルボニル、チオカルボニル、アミノ、アシルアミノ、アミド、シアノ、ニトロ、アジド、スルフェート、スルホネート、スルホンアミド、-CF₃、-(CH₂)_m-R³、-(CH₂)_mOH、-(CH₂)_m-O-低級アルキル、-(CH₂)_m-O-低級アルケニル、-(CH₂)_n-O-(CH₂)_m-R³、-(CH₂)_m-SH、-(CH₂)_m-S-低級アルキル、-(CH₂)_m-S-低級アルケニル、又は-(CH₂)_n-S-(CH₂)_m-R³を表し；

10

R² は、出現ごとに、水素、低級アルキル、低級アルキニル、-(CH₂)_m-R³、-C(=O)-アルキル、-C(=O)-アルケニル、-C(=O)-アルキニル、又は-C(=O)-(CH₂)_m-R³を表し；

R³ は、出現ごとに、水素、或いは置換又は非置換の、低級アルキル、低級アルケニル、アリール、アラルキル、シクロアルキル、シクロアルケニル、又はヘテロシクリルを表し；

R⁴ は、水素、低級アルキル、低級アルケニル、低級アルキニル、-(CH₂)_m-R³、-(CH₂)_n-OH、-(CH₂)_n-O-低級アルキル、-(CH₂)_n-O-アルケニル、-(CH₂)_n-O-アルキニル、-(CH₂)_n-O-(CH₂)_m-R⁷、-(CH₂)_n-SH、-(CH₂)_n-S-低級アルキル、-(CH₂)_n-S-低級アルケニル、-(CH₂)_n-S-低級アルキニル、-(CH₂)_n-S-(CH₂)_m-R³、-C(O)C(O)NH₂、又は-C(O)C(O)OR⁸を表し；

20

R⁵ は O 又は S を表し；

R⁶ は、N₃、SH、NH₂、NO₂ 又は OR⁸ を表し；

R⁷ は、水素、低級アルキル、アミン、OR⁸、又は薬学的に許容される塩を表し、或いは R⁵ 及び R⁶ は、それらが結合するリン原子と一緒に、環構造中に 5 ~ 8 原子を有する複素環を完成し；

R⁸ は、水素、置換又は非置換のアルキル、アルケニル、アリール、アラルキル、シクロアルキル、シクロアルケニル又はヘテロシクリルを表し；

R⁹ 及び R¹⁰ は、それぞれ独立して、存在しないか、或いはそれらが付加される環 A 又は環 Z への 1 つ、2 つ又は 3 つの置換基を表し、それら置換基はそれぞれ独立して、ハロゲン、低級アルキル、低級アルケニル、低級アルキニル、カルボニル（カルボキシル、エステル、ホルメート、又はケトンなど）、チオカルボニル（チオエステル、チオアセテート、又はチオホルメートなど）、アミノ、アシルアミノ、アミド、シアノ、シソシアノ、チオシアナート、イソチオシアナート、シアナート、ニトロ、アジド、スルフェート、スルホネート、スルホンアミド、低級アルキル-C(O)OH、-O-(低級アルキル)-C(O)OH、-グアニジニル；-(CH₂)_m-R⁷、-(CH₂)_m-OH、-(CH₂)_m-O-低級アルキル、-(CH₂)_m-O-低級アルケニル、-(CH₂)_n-O-(CH₂)_m-R³、-(CH₂)_m-SH、-(CH₂)_m-S-低級アルキル、-(CH₂)_m-S-低級アルケニル、-(CH₂)_n-S-(CH₂)_m-R³ であってよく；

40

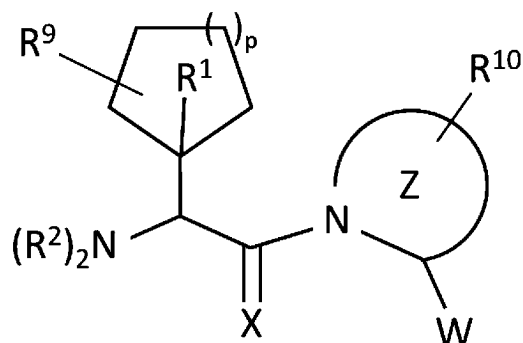
n は、0、1、2 又は 3 であり；

m は、0、1、2 又は 3 である。

【0126】

ある実施形態では、式 I のイムノ D A S H 阻害剤は、式 I a により表されるか又はその薬学的塩である；

【化 2 7】



(Ia)

10

式中、X、W、Z、R¹、R²、R⁹及びR¹⁰は、式Iに関して上記で規定した通りであり、かつpは1、2又は3である。

【0127】

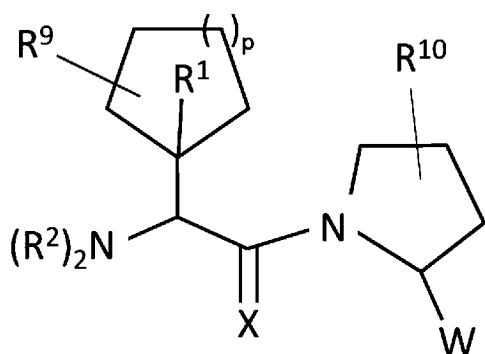
式Iaのある好ましい実施形態では、R¹は低級アルキルであり；R⁹は、存在しないか、或いは出現ごとに独立して、低級アルキル、-OH、-NH₂、-N₃、-(低級アルキル)-C(O)OH、-O-低級アルキル、-O-(低級アルキル)-C(O)OH、-グアニジニルであり；XはOであり；各R²は水素であり；R¹⁰は、存在しないか、或いは-OH、-NH₂、-CN又は-N₃による単一置換を表し；かつWは-B(OH)₂又は-CN(より好ましくは-B(OH)₂)である。

20

【0128】

ある実施形態では、式IのイムノDASH阻害剤は、式Ibにより表されるか又はその薬学的塩である：

【化 2 8】



(Ib)

30

式中、X、W、R¹、R²、R⁹及びR¹⁰は、式Iに関して上記で規定した通りであり、かつpは1、2又は3である。

40

【0129】

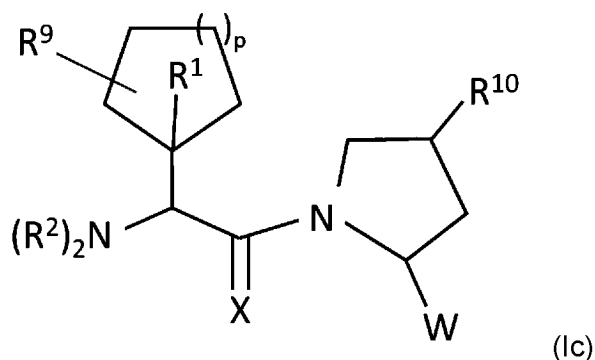
式Ibのある好ましい実施形態では、R¹は低級アルキルであり；R⁹は、存在しないか、或いは出現ごとに独立して、低級アルキル、-OH、-NH₂、-N₃、-(低級アルキル)-C(O)OH、-O-低級アルキル、-O-(低級アルキル)-C(O)OH、-グアニジニルであり；XはOであり；各R²は水素であり；R¹⁰は、存在しないか、或いは-OH、-NH₂、-CN又は-N₃による単一置換を表し；かつWは-B(OH)₂又は-CN(より好ましくは-B(OH)₂)である。

【0130】

ある実施形態では、式IのイムノDASH阻害剤は、式Icにより表されるか又はその薬学的塩である：

50

【化 2 9】



10

式中、X、W、R¹、R²、R⁹及びR¹⁰は、式Iに関して上記で規定した通りであり、かつpは1、2又は3である。

【0131】

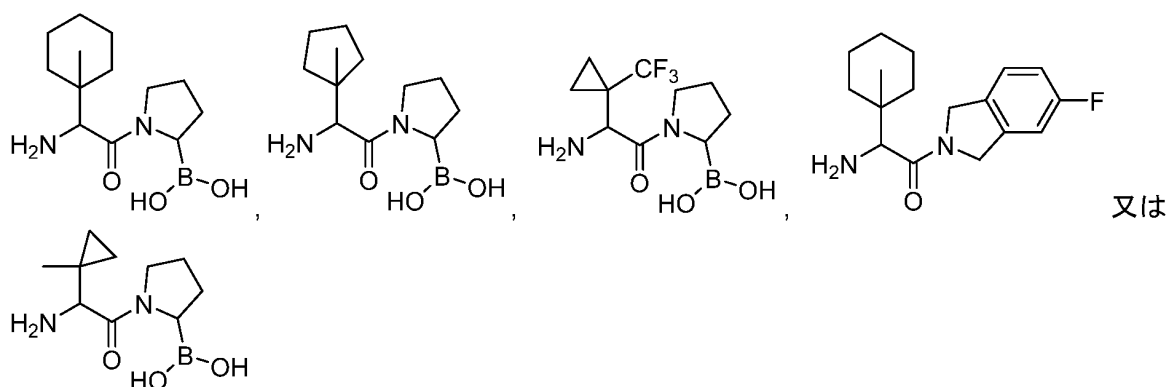
式Icのある好ましい実施形態では、R¹は低級アルキルであり；R⁹は、存在しないか、或いは出現ごとに独立して、低級アルキル、-OH、-NH₂、-N₃、-(低級アルキル)-C(O)OH、-O-低級アルキル、-O-(低級アルキル)-C(O)OH、-グアニジニルであり；XはOであり；各R²は水素であり；R¹⁰は、存在しないか、或いは-OH、-NH₂、-CN又は-N₃による単一置換を表し；かつWは-B(OH)₂又は-CN(より好ましくは-B(OH)₂)である。

20

【0132】

一部の実施形態では、イムノDASH阻害剤は、

【化 3 0】



30

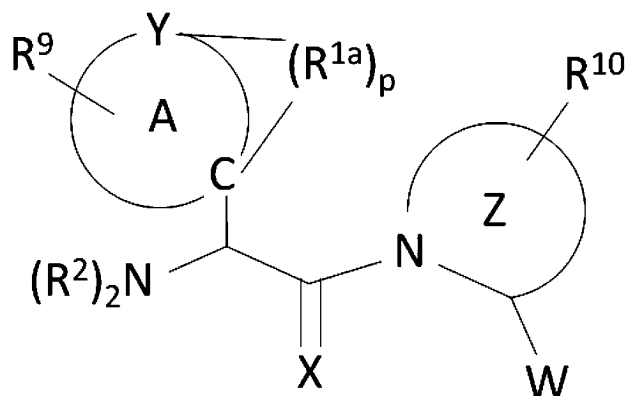
により表される。

【0133】

本発明の別の態様は、式IIにより表されるか又はその薬学的塩であるイムノDASH阻害剤に関する：

40

【化 3 1】



(II)

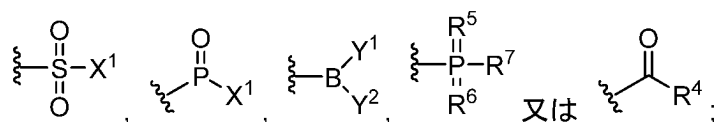
式中、

環 A は、R^{1a} の各出現と一緒に、7 ~ 12 員の多環環状構造を表し；

環 Z は、N 及び C 炭素を含む 4 ~ 10 員環の複素環を表し；

W は、-CN、-CH=NR⁴、標的の活性部位残基と反応する官能基、或いは

【化 3 2】



であり；

X は O 又は S であり；

X¹ はハロゲンを表し；

Y は C 又は N であり；

Y¹ 及び Y² 独立して、OH であるか、或いはそれらが結合するホウ素原子と一緒にボロン酸に加水分解できる基を表すか、或いはそれらが結合するホウ素原子と一緒にボロン酸に加水分解できる 5 ~ 8 員環を形成し；

R^{1a} は、低級アルキル、-(CH₂)_m-、-(CH₂)_m-O-(CH₂)_m-；-(CH₂)_m-N-(CH₂)_m-；又は-(CH₂)_m-S-(CH₂)_m-を表し；

R² は、出現ごとに、水素、低級アルキル、低級アルキニル、-(CH₂)_m-R³、-C(=O)-アルキル、-C(=O)-アルケニル、-C(=O)-アルキニル、又は-C(=O)-(CH₂)_m-R³を表し；

R³ は、出現ごとに、水素、或いは置換又は非置換の、低級アルキル、低級アルケニル、アリール、アラルキル、シクロアルキル、シクロアルケニル、又はヘテロシクリルを表し；

R⁴ は、水素、低級アルキル、低級アルケニル、低級アルキニル、-(CH₂)_m-R³、-(CH₂)_n-OH、-(CH₂)_n-O-低級アルキル、-(CH₂)_n-O-アルケニル、-(CH₂)_n-O-アルキニル、-(CH₂)_n-O-(CH₂)_m-R⁷、-(CH₂)_n-SH、-(CH₂)_n-S-低級アルキル、-(CH₂)_n-S-低級アルケニル、-(CH₂)_n-S-低級アルキニル、-(CH₂)_n-S-(CH₂)_m-R³、-C(O)C(O)NH₂、又は-C(O)C(O)OR⁸を表し；

R⁵ は O 又は S を表し；

R⁶ は、N₃、SH、NH₂、NO₂ 又は OR⁸ を表し；

R⁷ は、水素、低級アルキル、アミン、OR⁸、又は薬学的に許容される塩を表し、或いは R⁵ 及び R⁶ は、それらが結合するリン原子と一緒に、環構造中に 5 ~ 8 原子を有する複素環を完成し；

R⁸ は、水素、置換又は非置換のアルキル、アルケニル、アリール、アラルキル、シクロ

アルキル、シクロアルケニル又はヘテロシクリルを表し；

R⁹ 及び R¹⁰ は、それぞれ独立して、存在しないか、或いはそれらが付加される環 A 又は環 Z への 1 つ、2 つ又は 3 つの置換基を表し、それら置換基はそれぞれ独立して、ハロゲン、低級アルキル、低級アルケニル、低級アルキニル、カルボニル（カルボキシル、エステル、ホルメート、又はケトンなど）、チオカルボニル（チオエステル、チオアセテート、又はチオホルメートなど）、アミノ、アシルアミノ、アミド、シアノ、シソシアノ、チオシアナート、イソチオシアナート、シアナート、ニトロ、アジド、スルフェート、スルホネート、スルホンアミド、低級アルキル - C(O)OH、- O - (低級アルキル) - C(O)OH、- グアニジニル；- (CH₂)_m - R⁷、- (CH₂)_m - OH、- (CH₂)_m - O - 低級アルキル、- (CH₂)_m - O - 低級アルケニル、- (CH₂)_n - O - (CH₂)_m - R³、- (CH₂)_m - SH、- (CH₂)_m - S - 低級アルキル、- (CH₂)_m - S - 低級アルケニル、- (CH₂)_n - S - (CH₂)_m - R³ であつてよく；

n は、0、1、2 又は 3 であり；

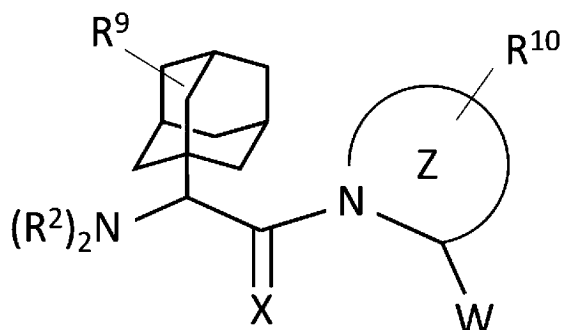
m は、0、1、2 又は 3 であり；及び

p は、1、2 又は 3 である。

【0134】

ある実施形態では、式 I I のイムノ D A S H 阻害剤は、式 I I a により表されるか又はその薬学的塩である：

【化33】



(IIa)

式中、X、W、Z、R²、R⁹ 及び R¹⁰ は、式 I I に関して上記で規定した通りである。

【0135】

式 I I a のある好ましい実施形態では、R⁹ は、出現ごとに独立して、低級アルキル、- OH、- NH₂、- N₃、- (低級アルキル) - C(O)OH、- O - 低級アルキル、- O - (低級アルキル) - C(O)OH、- グアニジニルであり；X は O であり；各 R² は水素であり；R¹⁰ は、存在しないか、或いは - OH、- NH₂、- CN 又は - N₃ による単一置換を表し；かつ W は - B(OH)₂ 又は - CN (より好ましくは - B(OH)₂) である。

【0136】

ある実施形態では、式 I I のイムノ D A S H 阻害剤は、式 I I b により表されるか又はその薬学的塩である：

10

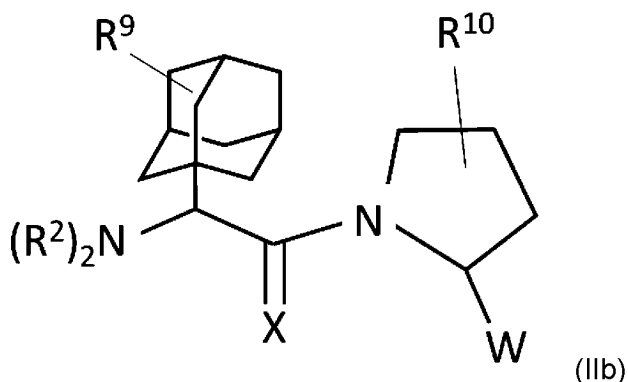
20

30

40

50

【化 3 4】



10

式中、X、W、 R^2 、 R^9 及び R^{10} は、式IIに関して上記で規定した通りである。

【0137】

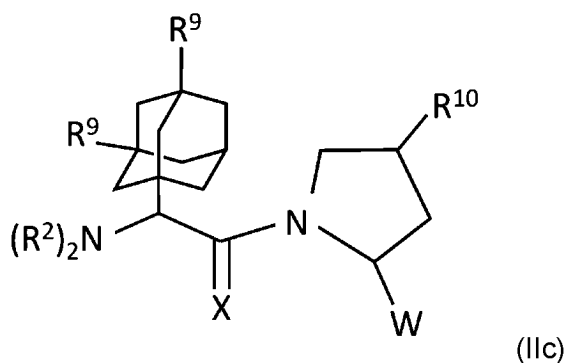
式IIbのある好ましい実施形態では、 R^9 は、出現ごとに独立して、低級アルキル、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-N_3$ 、 $-(低級アルキル)-C(O)OH$ 、 $-O-低級アルキル$ 、 $-O-(低級アルキル)-C(O)OH$ 、 $-グアニジニル$ であり；XはOであり；各 R^2 は水素であり； R^{10} は、存在しないか、或いは $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-CN$ 又は $-N_3$ による単一置換を表し；かつWは $-B(OH)_2$ 又は $-CN$ （より好ましくは $-B(OH)_2$ ）である。

20

【0138】

ある実施形態では、式IIのイムノDASH阻害剤は、式IIcにより表されるか又はその薬学的塩である：

【化 3 5】



30

式中、X、W、 R^2 、 R^9 及び R^{10} は、式IIに関して上記で規定した通りである。

【0139】

式IIcのある好ましい実施形態では、 R^9 は、出現ごとに独立して、低級アルキル、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-N_3$ 、 $-(低級アルキル)-C(O)OH$ 、 $-O-低級アルキル$ 、 $-O-(低級アルキル)-C(O)OH$ 、 $-グアニジニル$ であり；XはOであり；各 R^2 は水素であり； R^{10} は、存在しないか、或いは $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-CN$ 又は $-N_3$ による単一置換を表し；かつWは $-B(OH)_2$ 又は $-CN$ （より好ましくは $-B(OH)_2$ ）である。

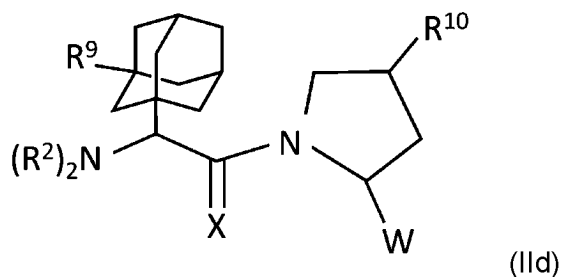
40

【0140】

ある実施形態では、式IIのイムノDASH阻害剤は、式IIdにより表されるか又はその薬学的塩である：

50

【化 3 6】



10

式中、X、W、R²、R⁹及びR¹⁰は、式IIに関して上記で規定した通りである。

【0141】

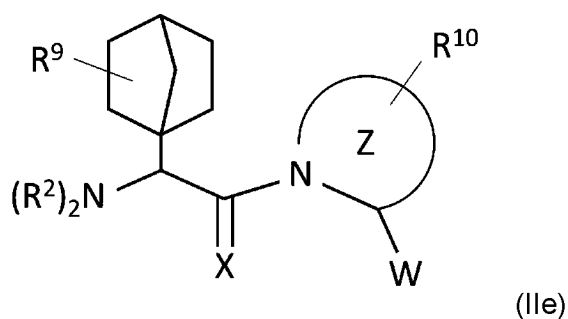
式II dのある好ましい実施形態では、R⁹は、出現ごとに独立して、低級アルキル、-OH、-NH₂、-N₃、-(低級アルキル)-C(O)OH、-O-低級アルキル、-O-(低級アルキル)-C(O)OH、-グアニジニルであり；XはOであり；各R²は水素であり；R¹⁰は、存在しないか、或いは-OH、-NH₂、-CN又は-N₃による単一置換を表し；かつWは-B(OH)₂又は-CN（より好ましくは-B(OH)₂）である。

【0142】

ある実施形態では、式IIのイムノDASH阻害剤は、式II eにより表されるか又はその薬学的塩である：

20

【化 3 7】



30

式中、X、W、Z、R²、R⁹及びR¹⁰は、式IIに関して上記で規定した通りである。

【0143】

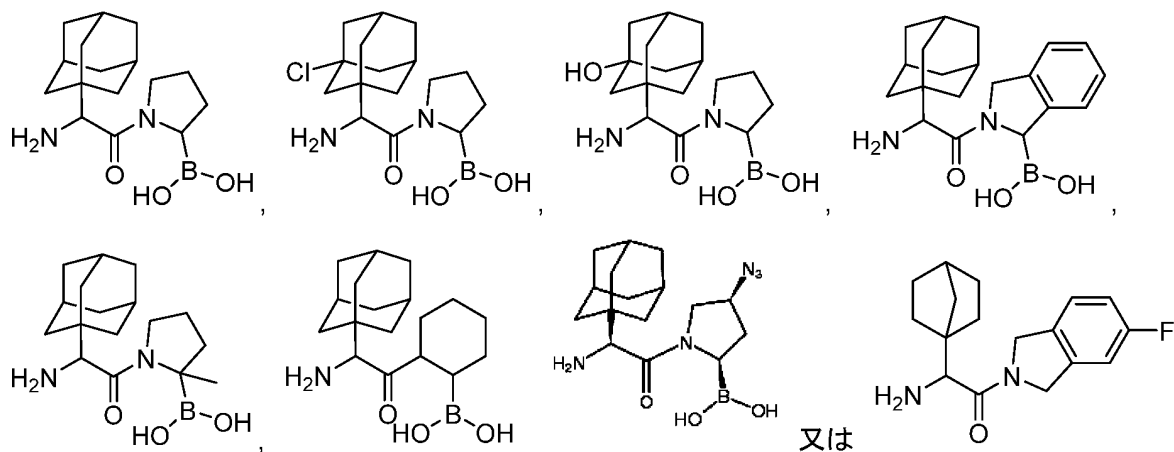
式II eのある好ましい実施形態では、R⁹は、出現ごとに独立して、低級アルキル、-OH、-NH₂、-N₃、-(低級アルキル)-C(O)OH、-O-低級アルキル、-O-(低級アルキル)-C(O)OH、-グアニジニルであり；XはOであり；各R²は水素であり；R¹⁰は、存在しないか、或いは-OH、-NH₂、-CN又は-N₃による単一置換を表し；Zはピロリジン又はピペリジン環（より好ましくはピロリジン環）であり；かつWは-B(OH)₂又は-CN（より好ましくは-B(OH)₂）である。

40

【0144】

一部の実施形態では、イムノDASH阻害剤は下記の内の1つである。

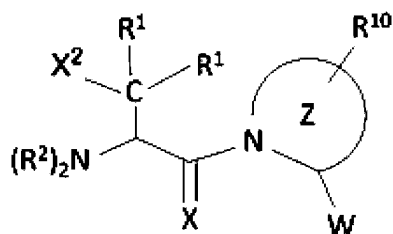
【化 3 8】



【 0 1 4 5】

本発明の別の態様は、式 I I I により表されるか又はその薬学的塩であるイムノ D A S H 阻害剤に関する：

【化 3 9】



(III)

20

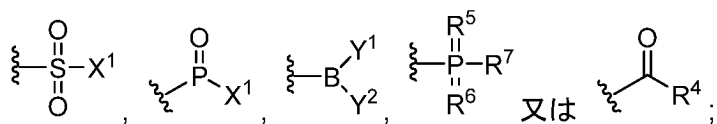
式中、

環 Z は、N 及び C 炭素を含む 4 ~ 10 員環の複素環を表し；

W は、- C N、- C H = N R⁴、標的の活性部位残基と反応する官能基、或いは

30

【化 4 0】



を表し；

X は O 又は S であり；

X² は、存在しないか、或いはハロゲン又は低級アルキルを表し；

40

Y¹ 及び Y² は、独立して、O H であるか、或いはそれらが結合するホウ素原子と一緒にボロン酸に加水分解できる基を表すか、或いはそれらが結合するホウ素原子と一緒にボロン酸に加水分解できる 5 ~ 8 員環を形成し；

R¹ は、出現ごとに独立して、ハロゲン、低級アルキル、低級アルケニル、低級アルキニル、カルボニル、チオカルボニル、アミノ、アシルアミノ、アミド、シアノ、ニトロ、アジド、スルフェート、スルホネート、スルホンアミド、- C F₃、- (C H₂)_m - R³、- (C H₂)_m O H、- (C H₂)_m - O - 低級アルキル、- (C H₂)_m - O - 低級アルケニル、- (C H₂)_n - O - (C H₂)_m - R³、- (C H₂)_m - S H、- (C H₂)_m - S - 低級アルキル、- (C H₂)_m - S - 低級アルケニル、又は - (C H₂)_n - S - (C H₂)_m - R³ を表し；

50

R² は、出現ごとに、水素、低級アルキル、低級アルキニル、- (CH₂)_m - R³、- C(=O) - アルキル、- C(=O) - アルケニル、- C(=O) - アルキニル、又は - C(=O) - (CH₂)_m - R³を表し；

R³ は、出現ごとに、水素、或いは置換又は非置換の、低級アルキル、低級アルケニル、アリール、アラルキル、シクロアルキル、シクロアルケニル、又はヘテロシクリルを表し；

R⁴ は、水素、低級アルキル、低級アルケニル、低級アルキニル、- (CH₂)_m - R³、- (CH₂)_n - OH、- (CH₂)_n - O - 低級アルキル、- (CH₂)_n - O - アルケニル、- (CH₂)_n - O - アルキニル、- (CH₂)_n - O - (CH₂)_m - R⁷、- (CH₂)_n - SH、- (CH₂)_n - S - 低級アルキル、- (CH₂)_n - S - 低級アルケニル、- (CH₂)_n - S - 低級アルキニル、- (CH₂)_n - S - (CH₂)_m - R³、- C(O)C(O)NH₂、又は - C(O)C(O)OR⁸を表し；

R⁵ はO又はSを表し；

R⁶ は、N₃、SH、NH₂、NO₂又はOR⁸を表し；

R⁷ は、水素、低級アルキル、アミン、OR⁸、又は薬学的に許容される塩を表し、或いはR⁵及びR⁶は、それらが結合するリン原子と一緒に、環構造中に5～8原子を有する複素環を完成し；

R⁸ は、水素、置換又は非置換のアルキル、アルケニル、アリール、アラルキル、シクロアルキル、シクロアルケニル又はヘテロシクリルを表し；

R¹⁰ は、存在しないか、或いはそれが付加される環Zへの1～3つの置換基を表し、それら置換基はそれぞれ独立して、ハロゲン、低級アルキル、低級アルケニル、低級アルキニル、カルボニル(カルボキシル、エステル、ホルメート、又はケトンなど)、チオカルボニル(チオエステル、チオアセテート、又はチオホルメートなど)、アミノ、アシルアミノ、アミド、シアノ、シソシアノ、チオシアナート、イソチオシアナート、シアナート、ニトロ、アジド、スルフェート、スルホネート、スルホンアミド、低級アルキル - C(O)OH、- O - (低級アルキル) - C(O)OH、- グアニジニル；- (CH₂)_m - R⁷、- (CH₂)_m - OH、- (CH₂)_m - O - 低級アルキル、- (CH₂)_m - O - 低級アルケニル、- (CH₂)_n - O - (CH₂)_m - R³、- (CH₂)_m - SH、- (CH₂)_m - S - 低級アルキル、- (CH₂)_m - S - 低級アルケニル、- (CH₂)_n - S - (CH₂)_m - R³であってよく；

nは、0、1、2又は3であり；

mは、0、1、2又は3である。

【0146】

ある好ましい実施形態では、X²はF又はCl、より好ましくはFであり、R¹及びR²はそれぞれ低級アルキル、より好ましくはメチル基であり、Zは5員環であり、R¹⁰は存在せず、Wは-B(OH)₂であり、XはOであり、かつR²の各出現は水素である。

【0147】

B. 代表的なPGE₂アンタゴニスト

ある実施形態では、イムノDASH阻害剤は、PGE₂産生を阻害する物質と組み合わせて投与される。PGE₂合成のプロセスは、細胞膜からアラキドンを動員するホスホリパーゼA₂(PLA₂)ファミリーメンバー、アラキドン酸をプロスタグランジンH₂(PGH₂)に変換するシクロオキシゲナーゼ(構成型のCOX₁及び誘導型のCOX₂)、及びPGE₂の最終形成に必要なプロスタグランジンEシンターゼ(PGES)を含む。PGE₂合成及び結果として生じる炎症プロセスの速度は、殆どの生理的状態において、AAの局所的アベイラビリティなどの付加的因子により影響を受け得るが、PGE₂合成の速度は、COX₂の局所的発現及び活性により制御される。

【0148】

他の実施形態では、主題のイムノDASH阻害剤は、PGE₂分解を促進させる物質と組み合わせて投与される。PGE₂分解の速度は、15-ヒドロキシプロスタグランジンデヒドロゲナーゼ(15-PGDH)により制御され、PGE₂合成の速度に加えて、PGE₂崩壊の速度も、主題のイムノDASH阻害剤の組合せにおける治療的介入の標的を構

10

20

30

40

50

成することを示唆する。

【 0 1 4 9 】

さらに他の実施形態において、主題のイムノダッシュ阻害剤は、PGE₂ 応答性を低下させる物質と組み合わせて投与される。4つの異なるPGE₂ 受容体は、EP1、EP2、EP3及びEP4である。2つのG_s 共役型受容体EP2及びEP4を介したシグナル伝達は、アデニル酸シクラーゼ誘発性のcAMP / PKA / CREB経路により媒介され、PGE₂ の抗炎症性及び抑制性活性の支配的態様を媒介する。EP2は、大いにcAMP依存性様式でシグナル伝達すると考えられるが、EP4はPI3K依存性ERK1 / 2経路も活性化する。しかしながら、EP2及びEP4はいずれも、GSK3 / -カテニン経路を活性化することが示されている。特発性肺線維症の患者で見られるように、EP2の発現及び結果として生じるPGE₂ に対する応答は、過メチル化により抑制され得る。これらの所見は、PGE₂ の産生及びその分解の調節に加えて、個々のPGE₂ 受容体の発現レベルでのPGE₂ 応答の調節も、ヒト疾患の病因に寄与しかつその治療で役立ち得ることの可能性を高める。この可能性を支持して、EP2、EP3又はEP4シグナル伝達に優先的に影響を及ぼす合成阻害剤の使用は、PGE₂ 活性の異なる態様の差別的な抑制を可能とする。

10

【 0 1 5 0 】

PGE₂ 応答を低下させる物質には、プロスタグランジン (PG) シグナル伝達阻害剤も含まれる。プロスタグランジンは、多数の受容体を介してシグナル伝達し、その鍵となる免疫抑制作用は、アデニル酸シクラーゼの活性化、その結果として生じる細胞内サイクリック (c) AMP、PKAの上昇、及び下流でのPKA / CREB経路の活性化により媒介される。

20

【 0 1 5 1 】

PG応答に対する別のレベルの干渉には、PG受容体へのそれらの結合に対する干渉が含まれる。PGE₂ の場合、2つの鍵となるcAMP活性化受容体はEP2及びEP4であり、それらに対する多くの特異的阻害剤が存在する。

【 0 1 5 2 】

プロスタグランジン又は他の因子により誘導されるcAMPレベルの上昇は、ホスホジエステラーゼ (PDE; 現在知られている6つのタイプ、PDE1 ~ PDE5及びPDE10、それらは細胞内cAMPレベルを低下させる) により阻止することができる。PDEはホスホジエステラーゼ阻害剤により制御することができ、それらホスホジエステラーゼ阻害剤には、キサンチン類 (カフェイン、アミノフィリン、IBMX、ペントキシフィリン、テオプロミン、テオフィリン、又はパラキサンチン) が含まれ、それらはいずれも細胞内cAMPレベルを高め、またピンボセチン、シロスタゾール、イナムリノン、シロスタゾール、メセンブリン、ロリプラム、イブジラスト、ドロタベリン、ピクラミラスト、シルデナフィル、タダラフィル、バルデナフィル、又はパパベリンなどのより選択的な合成及び天然因子も含まれる。

30

【 0 1 5 3 】

さらには、PGE₂ シグナル伝達 (又はヒスタミン、アドレナリンアゴニストなどのcAMP濃度を上昇させる他の因子のシグナル伝達) に対する干渉は、PKA又はCREBなどのcAMPの下流シグナルの阻害により達成することができる。

40

【 0 1 5 4 】

シクロオキシゲナーゼ阻害剤

ある好ましい実施形態では、主題のイムノダッシュ阻害剤は、1つ以上のプロスタグランジン (PG) 合成阻害剤と組み合わせて投与される。因子は、一般にPGの合成を阻害するか、又は特定の種類のPGの合成を阻害する。PG合成阻害剤には、PG合成経路における2つの鍵となる酵素であるCOX-1及びCOX-2の非選択的阻害剤、並びにCOX-2に対してより特異的でありかつ毒性が低いと考えられるCOX-2の選択的阻害剤が含まれる。非選択的PG阻害剤の例には、アスピリン、インドメタシン、又はイブプロフェン (アドビル (Advil)、モートリン (Motrin)) が含まれる。COX-

50

2 選択的阻害剤の例には、セレコキシブ（セレブレックス（C e l e b r e x））及びロフェコキシブ（ビオックス（V i o x x））が含まれる。C O X - 1 特異的阻害剤の例は、スリダク（クリノリル（C l i n o r i l））である。プロスタグランジン合成を抑制する他の薬物として、ステロイド（例えば、ヒドロコルチゾン、コルチゾール、プレドニゾン、又はデキサメタゾン）、及び抗炎症、鎮痛解熱薬としてよく使用されているアセトアミノフェン（タイレノール（T y l e n o l））、パナドール（P a n a d o l））が挙げられる。最も一般的に用いられている選択的 C O X 2 阻害剤の例として、セレコキシブ、アレコキシブ、バルデコキシブ、及びロフェコキシブが挙げられる。ある実施形態では、P E G 2 アンタゴニストはインドメタシンではない。

【0155】

最もよく用いられている非選択的 C O X 1 及び C O X 2 阻害剤の例には、アセチルサリチル酸（アスピリン）及び他のサリチル酸塩、アセトアミノフェン（タイレノール（T y l e n o l））、イブプロフェン（アドビル（A d v i l））、モートリン（M o t r i n））、ヌプリン（N u p r i n）、ルフェン（R u f e n））、ナプロキセン（ナプロシン（N a p r o s y n））、アリーブ（A l e v e））、ナブメトン（レラフェン（R e l a f e n））、又はジクロフェナク（カタフラム（C a t a f l a m））が含まれる。

【0156】

本発明の成分は C o x - 2 阻害剤である。用語「シクロオキシゲナーゼ - 2 阻害剤」又は「C o x - 2 阻害剤」は本明細書において交換可能に用いられ得るが、C o x - 1 酵素の阻害の程度に関わらず、C o x - 2 酵素を阻害する化合物を包含し、それら化合物の薬学的に許容される塩も含まれる。従って、本発明の目的において、化合物が C o x - 1 酵素と同程度、より高い程度、又はより低い程度のいずれの程度で C o x - 2 酵素を阻害するかに関わらず、C o x - 2 酵素を阻害する化合物は C o x - 2 阻害剤と考えられる。

【0157】

本発明の一態様では、C o x - 2 阻害剤化合物は非ステロイド性抗炎症薬（N S A I D）であることが好ましい。従って、本発明の C o x - 2 阻害剤として役立つ好ましい材料には、非ステロイド性抗炎症薬化合物、そのその薬学的に許容される塩、或いはその純粋な（-）又は（+）光学異性体が含まれる。

【0158】

本発明で有用である N D A I D 化合物として、アセメタシン、アセチルサリチル酸、アルコフェナク、アルミノプロフェン、アザプロパゾン、ベノリレート、ベノキサプロフェン、ブクロキシ酸、カルプロフェン、トリサリチル酸コリンマグネシウム、クリダナク、クロピナク、ダブソン、ジクロフェナク、ジフルニサル、ドロキシカム、エトドラク、フェノプロフェン、フェンブフェン、フェンクロフェナク、フェンチアザク、フロクタフェニン、フルフェニサル、フルビプロフェン、（r）-フルビプロフェン、（s）-フルビプロフェン、フロフェナク、フェブラゾン、フルフェナム酸、フルプロフェン、イブフェナク、イブプロフェン、インドメサシン、インドメタシン、インドプロフェン、イソキセパク、イソキシカム、ケトプロフェン、ミロプロフェン、ピロキシカム、メロキシカム、メフェナミク、メフェナム酸、メクロフェナム酸、メクロフェン、ナブメトン、ナプロキセン、ニフルミン酸、オキサプロジン、オキシピナク、オキシフェンブタゾン、フェニルブタゾン、ポドフィロトキシン誘導体、プログルメタシン、ピプロフェン、ピルプロフェン、プラノプロフェン、サリチル酸、サリチル酸塩、スドキシカム、スプロフェン、スリダク、テノキシカム、チアプロフェン酸、チオピナク、チオキサプロフェン、トルフェナム酸、トルメチン、ジドメタシン、ゾメピラク、及び 2 - フルオロ - - メチル [1 , 1 ' - ビフェニル] - 4 - 酢酸の 4 - （ニトロオキシ）ブチルエステルが挙げられる。

【0159】

好ましい実施形態では、C o x - 2 阻害剤は C O X - 2 選択的阻害剤である。用語「C o x - 2 選択的阻害剤」は、C o x - 1 酵素よりも C o x - 2 酵素を選択的に阻害する化合物を包含し、それら化合物の薬学的に許容される塩及びプロドラッグも含まれる。

【0160】

10

20

30

40

50

実際には、C o x - 2 阻害剤の選択性は、試験が行われる条件や試験する阻害剤によって変動する。しかしながら、本明細書の目的において、C o x - 2 阻害剤の選択性は、C o x - 1 の阻害に関する *in vitro* 又は *in vivo* での IC_{50} 値を C o x - 2 の阻害に関する IC_{50} 値で割った比 (C o x - 1 IC_{50} / C o x - 2 IC_{50}) とし て測定することができる。C o x - 2 選択的阻害剤は、C o x - 1 IC_{50} の C o x - 2 IC_{50} に対する比が 1 より大きい任意の阻害剤である。好ましい実施形態では、この比は 2 より大きく、より好ましくは 5 より大きく、さらに好ましくは 10 より大きく、よりさらに好ましくは 50 より大きく、さらにより好ましくは 100 より大きい。

【0161】

本明細書で用いられる場合、用語「 IC_{50} 」は、シクロオキシゲナーゼ活性の 50% 阻害をもたらすのに必要な化合物の濃度を指す。本発明の好ましい C o x - 2 選択的阻害剤は、約 1 μ M 未満、より好ましくは約 0.5 μ M 未満、さらにより好ましくは約 0.2 μ M 未満の C o x - 2 IC_{50} を有する。

【0162】

好ましい C o x - 2 選択的阻害剤は、約 1 μ M 超、より好ましくは 20 μ M 超の C o x - 1 IC_{50} を有する。そのような好ましい選択性は、NSAID が引き起こす一般的な副作用の発生を低減する能力を表すことができる。

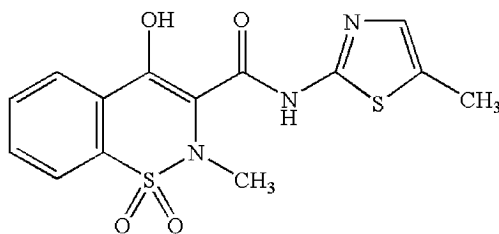
【0163】

C o x - 2 選択的阻害剤のプロドラッグとして働く化合物も本発明の範囲内に含まれる。C o x - 2 選択的阻害剤に関連して本明細書で用いられる場合、用語「プロドラッグ」は、対象の体内で代謝プロセス又は単純な化学プロセスによって活性 C o x - 2 選択的阻害剤に変換され得る化学化合物を指す。C O X - 2 選択的阻害剤のプロドラッグの 1 つの例はパレコキシブであり、それは三環系 C o x - 2 選択的阻害剤であるバルデコキシブの治療的に有効なプロドラッグである。好ましい C o x - 2 選択的阻害剤のプロドラッグの例は、パレコキシブナトリウムである。あるクラスの C o x - 2 阻害剤のプロドラッグは米国特許第 5,932,598 号 (参照によって組み込まれる) に記載されている。

【0164】

本発明の C o x - 2 選択的阻害剤は、例えば、C o x - 2 選択的阻害剤メロキシカム (C A S 登録番号 71125-38-7)、或いは薬学的に許容されるその塩又はプロドラッグであってよい。

【化 41】



【0165】

本発明の別の実施形態では、C o x - 2 選択的阻害剤は、C o x - 2 選択的阻害剤 R S 57067、すなわち 6 - [[5 - (4 - クロロベンゾイル) - 1 , 4 - ジメチル - 1 H - ピロール - 2 - イル] メチル] - 3 (2 H) - ピリダジノン (C A S 登録番号 179382-91-3)、或いは薬学的に許容されるその塩又はプロドラッグであってよい。でよい。

10

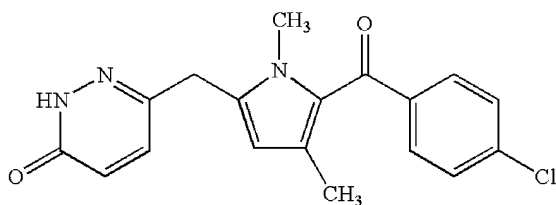
20

30

40

50

【化 4 2】



【 0 1 6 6 】

本明細書で用いられる場合、単独の又は「ハロアルキル」や「アルキルスルホニル」などの他の用語内の「アルキル」の用語は、1個～約20個の炭素原子を有する線状又は分枝状のラジカルを包含する。低級アルキルラジカルは、1個～約10個の炭素原子を有する。炭素原子数は、例えば「C₁～C₅」と表すこともできる。低級アルキルラジカルの例には、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソアミル、ヘキシル、オクチルなどが含まれる。

10

【 0 1 6 7 】

用語「アルケニル」は、少なくとも1個の二重結合を含む限りにおいて、線状又は分枝状の不飽和非環式炭化水素ラジカルを指す。アルケニルラジカルは、任意選択で、下記のものなどの基で置換されていてもよい。適切なアルケニルラジカルの例には、プロペニル、2-クロロプロピレニル、ブテン-1イル、イソブテニル、ペンテン-1イル、2-メチルブテン-1-イル、3-メチルブテン-1-イル、ヘキセン-1-イル、3-ヒドロキシヘキセン-1-イル、ヘプテン-1-イル、オクテン-1-イルなどが含まれる。

20

【 0 1 6 8 】

用語「アルキニル」は、1個又は複数の三重結合を含む限りにおいて、線状又は分枝状の不飽和非環式炭化水素ラジカルを指し、そのようなラジカルは、好ましくは2個～約6個の炭素原子、より好ましくは2個～約3個の炭素原子を含む。アルキニルラジカルは、任意選択で、下記のものなどの基で置換されていてもよい。適切なアルキニルラジカルの例には、エチニル、プロピニル、ヒドロキシプロピニル、ブチン-1-イル、ブチン-2-イル、ペンチン-1-イル、ペンチン-2-イル、4-メトキシペンチン-2-イル、3-メチルブチン-1-イル、ヘキシル-1-イル、ヘキシニ-2-イル、ヘキシニ-3-イル、3,3-ジメチルブチン-1-イル基などが含まれる。

30

【 0 1 6 9 】

用語「オキシ」は、単一の二重結合酸素を意味する。

【 0 1 7 0 】

用語「ヒドリド」、「-H」、又は「水素」は、単一の水素原子(H)を示す。このヒドリドラジカルは、例えば、酸素原子に結合してヒドロキシルラジカルを形成することができ、又は2個のヒドリドラジカルが炭素原子に結合してメチレン(-CH₂-)ラジカルを形成することもできる。

【 0 1 7 1 】

用語「ハロ」とは、フッ素、塩素、臭素、又はヨウ素原子などのハロゲンを意味する。用語「ハロアルキル」とは、アルキル炭素原子のいずれか1個又は複数が、上記のハロで置換されたラジカルを包含する。具体的には、モノハロアルキル、ジハロアルキル、及びポリハロアルキルラジカルを包含する。モノハロアルキルラジカルは、一例では、ラジカル内にプロモ、クロロ、又はフルオロ原子を有していてもよい。ジハロアルキルラジカルは、同じハロ原子又は異なるハロラジカルの組合せを2個以上有していてもよく、ポリハロアルキルラジカルは、同じハロ原子又は異なるハロラジカルの組合せを2個より多く有していてもよい。

40

【 0 1 7 2 】

用語「ヒドロキシアルキル」は、そのいずれか1つが1つ以上のヒドロキシルラジカルで

50

置換されていてよい 1 個～約 10 個の炭素原子を有する線状又は分枝状のアルキルラジカルを包含する。

【0173】

用語「アルコキシ」及び「アルコシアルキル」は、メトキシラジカルなどの、それぞれ 1 個～約 10 個の炭素原子のアルキル部分を有する線状又は分枝状のオキシ含有ラジカルを含む。用語「アルコシアルキル」は、アルキルラジカルに結合した 2 個以上のアルコキシラジカルを有する、すなわちモノアルコシアルキル及びジアルコシアルキルラジカルを形成しているアルキルラジカルも含む。「アルコキシ」又は「アルコシアルキル」ラジカルは、フルオロ、クロロ、プロモなどの 1 個又は複数のハロ原子でさらに置換されて、「ハロアルコキシ」又は「ハロアルコシアルキル」ラジカルとしてもよい。「アルコキシ」ラジカルの例には、メトキシ、ブトキシ、及びトリフルオロメトキシが含まれる。

10

【0174】

用語「アリール」は、単独で用られようが他の用語と一緒に用いられようが、1 個、2 個、又は 3 個の環を含む炭素環式芳香族系を意味し、そのような環は、ペンダント式に結合し合っている、又は縮合しているもよい。用語「アリール」は、フェニル、ナフチル、テトラヒドロナフチル、インダン、ピフェニルなどの芳香族ラジカルを包含する。用語「ヘテロシクリル」は、1 個又は複数の炭素原子が、N、S、P、又は O によって置換された飽和又は不飽和の単環式又は多環式炭素環を意味する。これには、例えば下記式のような構造が含まれる：

20

【化 4 3】



式中、Z、Z¹、Z²、又は Z³ は、C、S、P、O、又は N であり、ただし、Z、Z¹、Z²、又は Z³ のうちの 1 つは炭素以外であるが、二重結合によって別の Z 原子に結合する場合、或いは別の O 又は S 原子に結合する場合、それは O 又は S でない。さらに、任意選択の置換基は、Z、Z¹、Z²、又は Z³ に、それが C である場合のみ結合するものと理解される。用語「複素環」には、ピペラジニル、ジオキサニル、テトラヒドロフラニル、オキシラニル、アジリジニル、モルホリニル、ピロロリジニル、ピペリジニル、チアゾリジニルなどの完全に飽和した環構造も含まれる。

30

【0175】

用語「ヘテロアリール」は、不飽和複素環ラジカルを包含する。不飽和複素環ラジカルの例には、チエニル、ピリル、フリル、ピリジル、ピリミジニル、ピラジニル、ピラゾリル、オキサゾリル、イソキサゾリル、イミダゾリル、チアゾリル、ピラニル、及びテトラゾリルが含まれる。この用語は、複素環ラジカルがアリールラジカルに縮合しているラジカルも包含する。そのような縮合二環式ラジカルの例には、ベンゾフラン、ベンゾチオフェンなどが含まれる。

40

【0176】

用語「スルホニル」は、単独で用いられようが、或いはアルキルスルホニルのように他の用語と連結されていようが、それぞれ二価のラジカル -SO₂- を表す。「アルキルスルホニル」は、スルホニルラジカルに結合したアルキルラジカルを包含し、ここで、アルキルは上記で規定したものである。用語「アリールスルホニル」は、アリールラジカルで置換されたスルホニルラジカルを包含する。用語「アミノスルホニル」は、アミンラジカルで置換されて、スルホンアミド (-SO₂-NH₂) を形成しているスルホニルラジカル

50

を表す。

【0177】

用語「カルボキシ」又は「カルボキシル」は、単独で用いられようが「カルボキシアルキル」のように他の用語と一緒に用いられようが、 $-CO_2-H$ を意味する。用語「カルボキシアルキル」は、上記で規定したようなカルボキシラジカルがアルキルラジカルに結合しているラジカルを包含する。用語「カルボニル」は、単独で用いられようが「アルキルカルボニル」のように他の用語と一緒に用いられようが、 $-(C=O)-$ を意味する。用語「アルキルカルボニル」は、カルボニルラジカルがアルキルラジカルで置換されたラジカルを包含する。「アルキルカルボニル」ラジカルの例は、 $CH_3-(CO)-$ である。用語「アルコキシカルボニル」は、上記で規定したようなアルコキシラジカルが酸素原子を介してカルボニル($C=O$)ラジカルに結合したものを含むラジカルを意味する。そのような「アルコキシカルボニル」ラジカルの例には、 $(CH_3)_3C-O-C=O-$ 及び $(O=C)-OCH_3$ が含まれる。用語「アミノ」は、単独で用いられようが「アミノカルボニル」のように他の用語と一緒に用いられようが、 $-NH_2$ を意味する。

10

【0178】

用語「ヘテロシクロアルキル」は、ピリジルメチルやチエニルメチルなどの複素環置換アルキルラジカルを包含する。用語「アラルキル」又は「アリアルアルキル」は、ベンジル、ジフェニルメチル、トリフェニルメチル、フェニルエチル、ジフェニルエチルなどの、アリアルで置換されたアルキルラジカルを包含する。用語ベンジルとフェニルメチルは、交換可能な用語である。用語「シクロアルキル」は、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチルなどの、3個～10個の炭素原子を有するラジカルを包含する。用語「シクロアルケニル」は、シクロプロペニル、シクロブテニル、シクロペンテニル、シクロヘキセニル、シクロヘプテニルなどの、3個～10個の炭素原子を有する不飽和ラジカルを包含する。

20

【0179】

用語「アルキルチオ」は、二価の硫黄原子に結合した、1個～10個の炭素原子の線状又は分枝状のアルキルラジカルを含むラジカルを包含する。「アルキルチオ」の例は、メチルチオ(CH_3-S-)である。用語「アルキルスルフィニル」は、二価の $-S(-O)-$ 原子に結合した、1個～10個の炭素原子の線状又は分枝状のアルキルラジカルを含むラジカルを包含する。用語「アシル」は、単独で用いられようが「アシルアミノ」などの用語内で用いられようが、有機酸からヒドロキシルを除去した後の残基によって提供されるラジカルを意味する。

30

【0180】

用語「シアノ」は、単独で用いられようが「シアノアルキル」のように他の用語と一緒に用いられようが、 $C\equiv N$ を指す。用語「ニトロ」は、 $-NO_2$ を意味する。

【0181】

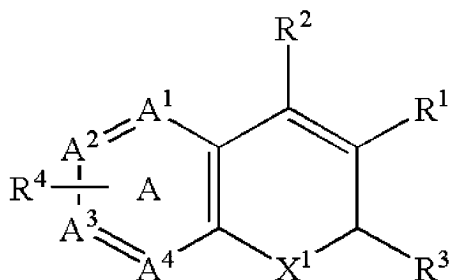
本発明の一実施形態では、 $C_{0-x}-2$ 選択的阻害剤は、以下に示す一般式のいずれか1つの構造を有する、置換ベンゾピラン又は置換ベンゾピラン類似体、並びに置換ベンゾチオピラン、ジヒドロキノリン、又はジヒドロナフタレン、さらにはそれらのジアステレオマー、エナンチオマー、ラセミ化合物、互変異性体、塩、エステル、アミド、及びプロドラッグを包含する、クロメン/クロマン構造のクラスのものである。

40

【0182】

本発明の $C_{0-x}-2$ 選択的阻害剤として役立ち得るベンゾピランには、米国特許第6,271,253号及び同第6,492,390号(その両方が参照により組み込まれる)に記載されている置換ベンゾピラン誘導体が含まれる。そのようなクラスの化合物は、下記に示す一般式により規定されるか、又はその異性体若しくは薬学的に許容される塩である：

【化 4 4】



式中、 X^1 は、O、S、 CR^bCR^b 及び NR^a から選択され；

R^a は、ヒドリド、 $C_1 \sim C_3$ -アルキル、（任意選択で置換されていてもよいフェニル）- $C_1 \sim C_3$ -アルキル、アシル、及びカルボキシ- $C_1 \sim C_6$ -アルキルから選択され；

R^b 及び R^c はそれぞれ、ヒドリド、 $C_1 \sim C_3$ -アルキル、フェニル- $C_1 \sim C_3$ -アルキル、 $C_1 \sim C_3$ -ペルフルオロアルキル、クロロ、 $C_1 \sim C_6$ -アルキルチオ、 $C_1 \sim C_6$ -アルコキシ、ニトロ、シアノ、及びシアノ- $C_1 \sim C_3$ -アルキルから独立して選択され、或いは CR^bR^c が3～6員シクロアルキル環を形成し；

R^1 は、カルボキシル、アミノカルボニル、 $C_1 \sim C_6$ -アルキルスルホニルアミノカルボニル及び $C_1 \sim C_6$ -アルコキシカルボニルから選択され；

R^2 は、ヒドリド、フェニル、チエニル、 $C_1 \sim C_6$ -アルキル、及び $C_2 \sim C_6$ -アルケニルから選択され；

R^3 は、 $C_1 \sim C_3$ -ペルフルオロアルキル、クロロ、 $C_1 \sim C_6$ -アルキルチオ、 $C_1 \sim C_6$ -アルコキシ、ニトロ、シアノ、及びシアノ- $C_1 \sim C_3$ -アルキルから選択され、

R^4 は、ヒドリド、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ -アルキル、 $C_2 \sim C_6$ -アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ -アルキニル、ハロ- $C_2 \sim C_6$ -アルキニル、アリール- $C_1 \sim C_3$ -アルキル、アリール- $C_2 \sim C_6$ -アルキニル、アリール- $C_2 \sim C_6$ -アルケニル、 $C_1 \sim C_6$ -アルコキシ、メチレンジオキシ、 $C_1 \sim C_6$ -アルキルチオ、 $C_1 \sim C_6$ -アルキルスルフィニル、アリールオキシ、アリールチオ、アリールスルフィニル、ヘテロアリールオキシ、 $C_1 \sim C_6$ -アルコキシ- $C_1 \sim C_6$ -アルキル、アリール- $C_1 \sim C_6$ -アルキルオキシ、ヘテロアリール- $C_1 \sim C_6$ -アルキルオキシ、アリール- $C_1 \sim C_6$ -アルコキシ- $C_1 \sim C_6$ -アルキル、 $C_1 \sim C_6$ -ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ -ハロアルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ -ハロアルキルチオ、 $C_1 \sim C_6$ -ハロアルキルスルフィニル、 $C_1 \sim C_6$ -ハロアルキルスルホニル、 $C_1 \sim C_3$ -（ハロアルキル-1- C_3 -ヒドロキシアルキル、 $C_1 \sim C_6$ -ヒドロキシアルキル、ヒドロキシイミノ- $C_1 \sim C_6$ -アルキル、 $C_1 \sim C_6$ -アルキルアミノ、アリールアミノ、アリール- $C_1 \sim C_6$ -アルキルアミノ、ヘテロアリールアミノ、ヘテロアリール- $C_1 \sim C_6$ -アルキルアミノ、ニトロ、シアノ、アミノ、アミノスルホニル、 $C_1 \sim C_6$ -アルキルアミノスルホニル、アリールアミノスルホニル、ヘテロアリールアミノスルホニル、アリール- $C_1 \sim C_6$ -アルキルアミノスルホニル、ヘテロアリール- $C_1 \sim C_6$ -アルキルアミノスルホニル、ヘテロシクリルスルホニル、 $C_1 \sim C_6$ -アルキルスルホニル、アリール- $C_1 \sim C_6$ -アルキルスルホニル、任意選択で置換されていてもよいアリール、任意選択で置換されていてもよいヘテロアリール、アリール- $C_1 \sim C_6$ -アルキルカルボニル、ヘテロアリール- $C_1 \sim C_6$ -アルキルカルボニル、ヘテロアリールカルボニル、アリールカルボニル、アミノカルボニル、 $C_1 \sim C_1$ -アルコキシカルボニル、ホルミル、 $C_1 \sim C_6$ -ハロアルキルカルボニル、及び $C_1 \sim C_6$ -アルキルカルボニルから独立して選択される1個又は複数のラジカルであり；

Aの環原子 A^1 、 A^2 、 A^3 、及び A^4 は、炭素及び窒素から独立して選択され、ただし、 A^1 、 A^2 、 A^3 、及び A^4 の少なくとも2個は炭素であり；

或いは R^4 は、環Aと一緒に、ナフチル、キノリル、イソキノリル、キノリジニル、キノ

10

20

30

40

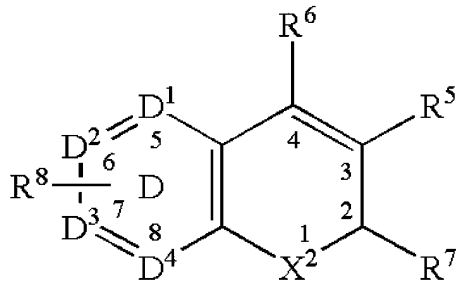
50

キサリニル、及びジベンゾフリルから選択されるラジカルを形成している。

【 0 1 8 3 】

本発明の C o x - 2 選択的阻害剤として役立ち得る別のクラスのベンゾピラン誘導体として、下記構造を有する化合物、又はその異性体若しくは薬学的に許容される塩が挙げられる：

【化 4 5 】



10

式中、

X² は、O、S、C R^c R^b、及び N R^a から選択され；

R^a は、ヒドリド、C₁ ~ C₃ - アルキル、（任意選択で置換されていてもよいフェニル） - C₁ ~ C₃ - アルキル、アルキルスルホニル、フェニルスルホニル、ベンジルスルホニル、アシル、及びカルボキシ - C₁ ~ C₆ - アルキルから選択され；

20

R^b 及び R^c はそれぞれ、ヒドリド、C₁ ~ C₃ - アルキル、フェニル - C₁ ~ C₃ - アルキル、C₁ ~ C₃ - ペルフルオロアルキル、クロロ、C₁ ~ C₆ - アルキルチオ、C₁ ~ C₆ - アルコキシ、ニトロ、シアノ、及びシアノ - C₁ ~ C₃ - アルキルから独立して選択され、或いは C R^c R^b がシクロプロピル環を形成し；

R⁵ は、カルボキシル、アミノカルボニル、C₁ ~ C₆ - アルキルスルホニルアミノカルボニル、及び C₁ ~ C₆ - アルコキシカルボニルから選択され；

R⁶ は、ヒドリド、フェニル、チエニル、C₂ ~ C₆ - アルキニル、及び C₂ ~ C₆ - アルケニルから選択され；

R⁷ は、C₁ ~ C₃ - ペルフルオロアルキル、クロロ、C₁ ~ C₆ - アルキルチオ、C₁ ~ C₆ - アルコキシ、ニトロ、シアノ、及びシアノ - C₁ ~ C₃ - アルキルから選択され；

30

R⁸ は、ヒドリド、ハロ、C₁ ~ C₆ - アルキル、C₂ ~ C₆ - アルケニル、C₂ ~ C₆ - アルキニル、ハロ - C₂ ~ C₆ - アルキニル、アリール - C₁ ~ C₃ - アルキル、アリール - C₂ ~ C₆ - アルキニル、アリール - C₂ ~ C₆ - アルケニル、C₁ ~ C₆ - アルコキシ、メチレンジオキシ、C₁ ~ C₆ - アルキルチオ、C₁ ~ C₆ - アルキルスルフィニル、- O (C F₂)₂ O -、アリールオキシ、アリールチオ、アリールスルフィニル、ヘテロアリールオキシ、C₁ ~ C₆ - アルコキシ - C₁ ~ C₆ - アルキル、アリール - C₁ ~ C₆ - アルキルオキシ、ヘテロアリール - C₁ ~ C₆ - アルキルオキシ、アリール - C₁ ~ C₆ - アルコキシ - C₁ ~ C₆ - アルキル、C₁ ~ C₆ - ハロアルキル、C₁ ~ C₆ - ハロアルコキシ、C₁ ~ C₆ - ハロアルキルチオ、C₁ ~ C₆ - ハロアルキルスルフィニル、C₁ ~ C₆ - ハロアルキルスルホニル、C₁ ~ C₃ - (ハロアルキル - C₁ ~ C₃ - ヒドロキシアルキル)、C₁ ~ C₆ - ヒドロキシアルキル、ヒドロキシイミノ - C₁ ~ C₆ - アルキル、C₁ ~ C₆ - アルキルアミノ、アリールアミノ、アリール - C₁ ~ C₆ - アルキルアミノ、ヘテロアリールアミノ、ヘテロアリール - C₁ ~ C₆ - アルキルアミノ、ニトロ、シアノ、アミノ、アミノスルホニル、C₁ ~ C₆ - アルキルアミノスルホニル、アリールアミノスルホニル、ヘテロアリールアミノスルホニル、アリール - C₁ ~ C₆ - アルキルアミノスルホニル、ヘテロアリール - C₁ ~ C₆ - アルキルアミノスルホニル、ヘテロシクリルスルホニル、C₁ ~ C₆ - アルキルスルホニル、アリール - C₁ ~ C₆ - アルキルスルホニル、任意選択で置換されていてもよいアリール、任意選択で置換されていてもよいヘテロアリール、アリール - C₁ ~ C₆ - アルキルカルボニル、ヘテロアリール - C₁ ~ C₆ - アルキルカルボニル、ヘテロアリールカルボニル、アリールカルボ

40

50

ニル、アミノカルボニル、 $C_1 \sim C_6$ -アルコキシカルボニル、ホルミル、 $C_1 \sim C_6$ -ハロアルキルカルボニル、及び $C_1 \sim C_6$ -アルキルカルボニルから独立して選択される1個又は複数のラジカルであり；

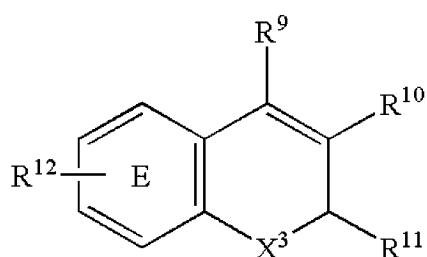
Dの環原子D¹、D²、D³、及びD⁴は、炭素及び窒素から独立して選択され、ただし、D¹、D²、D³、及びD⁴の少なくとも2個は炭素であり、或いは

R⁸は、環Dと一緒に、ナフチル、キノリル、イソキノリル、キノリジニル、キノキサリニル、及びジベンゾフリルから選択されるラジカルを形成している。

【0184】

本発明を実施するのに有用な他のベンゾピランCox-2選択的阻害剤は、米国特許第6,034,256号及び同第6,077,850号(その両方が参照により組み込まれる)に記載されている。これら化合物の一般式は下記式であり、又はその異性体若しくは薬学的に許容される塩であり、そのジアステレオマー、エナンチオマー、ラセミ化合物、互変異性体、塩、エステル、アミド、及びプロドラッグを含む；

【化46】



式中、X³は、O又はS又はNR^aからなる群より選択され；

R^aはアルキルであり；

R⁹は、H及びアリールからなる群より選択され；

R¹⁰は、カルボキシル、アミノカルボニル、アルキルスルホニルアミノカルボニル、及びアルコキシカルボニルからなる群より選択され；

R¹¹は、ハロアルキル、アルキル、アラルキル、シクロアルキル、及びアリールからなる群より選択され、それらはアルキルチオ、ニトロ、及びアルキルスルホニルから選択される1個又は複数のラジカルで置換されていてもよい；

R¹²は、H、ハロ、アルキル、アラルキル、アルコキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、アラルキルオキシ、ヘテロアラルキルオキシ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、アルキルアミノ、アリールアミノ、アラルキルアミノ、ヘテロアリールアミノ、ヘテロアリールアルキルアミノ、ニトロ、アミノ、アミノスルホニル、アルキルアミノスルホニル、アリールアミノスルホニル、ヘテロアリールアミノスルホニル、アラルキルアミノスルホニル、ヘテロアラルキルアミノスルホニル、ヘテロシクロスルホニル、アルキルスルホニル、ヒドロキシアリールカルボニル、ニトロアリール、任意選択で置換されていてもよいアリール、任意選択で置換されていてもよいヘテロアリール、アラルキルカルボニル、ヘテロアリールカルボニル、アリールカルボニル、アミノカルボニル、及びアルキルカルボニルから選択される1個又は複数のラジカルからなる群より選択され；或いはR¹²は、環Eと一緒にナフチルラジカルを形成している。

【0185】

本発明でCox-2選択的阻害剤として有用な関連クラスの化合物は、下記構造により示されるか、又はその異性体若しくは薬学的に許容される塩である；

10

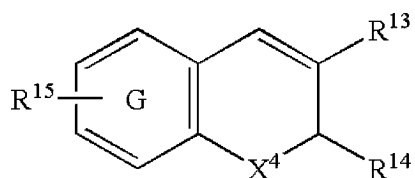
20

30

40

50

【化 4 7】



式中、

X⁴ は、O 又は S 又は N R^a から選択され；

R^a はアルキルであり；

R¹³ は、カルボキシル、アミノカルボニル、アルキルスルホニルアミノカルボニル、及びアルコキシカルボニルから選択され；

R¹⁴ は、ハロアルキル、アルキル、アラルキル、シクロアルキル、及びアリールから選択され、それらは任意選択で、アルキルチオ、ニトロ、及びアルキルスルホニルから選択される 1 個又は複数のラジカルで置換されていてもよい；

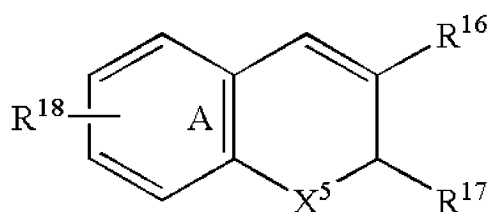
R¹⁵ は、ヒドリド、ハロ、アルキル、アラルキル、アルコキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、アラルキルオキシ、ヘテロアラルキルオキシ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、アルキルアミノ、アリールアミノ、アラルキルアミノ、ヘテロアリールアミノ、ヘテロアリールアルキルアミノ、ニトロ、アミノ、アミノスルホニル、アルキルアミノスルホニル、アリールアミノスルホニル、ヘテロアリールアミノスルホニル、アラルキルアミノスルホニル、ヘテロアラルキルアミノスルホニル、ヘテロシクロスルホニル、アルキルスルホニル、任意選択で置換されていてもよいアリール、任意選択で置換されていてもよいヘテロアリール、アラルキルカルボニル、ヘテロアリールカルボニル、アリールカルボニル、アミノカルボニル、及びアルキルカルボニルから選択される 1 個又は複数のラジカルであり；

或いは R¹⁵ は、環 G と一緒にナフチルラジカルを形成している。

【0186】

本発明で C o x - 2 選択的阻害剤として有用な別の関連クラスの化合物は、下記構造により示されるか、又はその異性体若しくは薬学的に許容される塩である；

【化 4 8】



式中、

X⁵ は、O 又は S 又は N R^b からなる群より選択され；

R^b はアルキルであり、

R¹⁶ は、カルボキシル、アミノカルボニル、アルキルスルホニルアミノカルボニル、及びアルコキシカルボニルからなる群より選択され；

R¹⁷ は、ハロアルキル、アルキル、アラルキル、シクロアルキル、及びアリールからなる群より選択され、ハロアルキル、アルキル、アラルキル、シクロアルキル、及びアリールはそれぞれ、任意選択で、アルキルチオ、ニトロ、及びアルキルスルホニルからなる群より選択される 1 個又は複数のラジカルにより独立して置換されていてもよく；

R¹⁸ は、ヒドリド、ハロ、アルキル、アラルキル、アルコキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、アラルキルオキシ、ヘテロアラルキルオキシ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、アルキルアミノ、アリールアミノ、アラルキルアミノ、ヘテロアリールアミノ

、ヘテロアリールアルキルアミノ、ニトロ、アミノ、アミノスルホニル、アルキルアミノスルホニル、アリールアミノスルホニル、ヘテロアリールアミノスルホニル、アラルキルアミノスルホニル、ヘテロアラルキルアミノスルホニル、ヘテロシクロスルホニル、アルキルスルホニル、任意選択で置換されていてもよいアリール、任意選択で置換されていてもよいヘテロアリール、アラルキルカルボニル、ヘテロアリールカルボニル、アリールカルボニル、アミノカルボニル、及びアルキルカルボニルからなる群より選択される 1 個又は複数のラジカルであり、或いは R^{18} は、環 A と一緒にナフチルラジカルを形成している。

【0187】

Cox - 2 選択的阻害剤は、上記式の化合物において、

X⁵ が、酸素及び硫黄からなる群より選択され、

R¹⁶ が、カルボキシル、低級アルキル、低級アラルキル、及び低級アルコキシカルボニルからなる群より選択され、

R¹⁷ が、フルオロメチル、クロロメチル、ジクロロメチル、トリクロロメチル、ペンタフルオロエチル、ヘプタフルオロプロピル、ジフルオロエチル、ジフルオロプロピル、ジクロロエチル、ジクロロプロピル、ジフルオロメチル、及びトリフルオロメチルからなる群より選択され、

R¹⁸ が、ヒドリド、クロロ、フルオロ、ブロモ、ヨード、メチル、エチル、イソプロピル、t - ブチル、ブチル、イソブチル、ペンチル、ヘキシル、メトキシ、エトキシ、イソプロピルオキシ、t - ブチルオキシ、トリフルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、アミノ、N, N - ジメチルアミノ、N, N - ジエチルアミノ、N - フェニルメチルアミノスルホニル、N - フェニルエチルアミノスルホニル、N - (2 - フリルメチル) アミノスルホニル、ニトロ、N, N - ジメチルアミノスルホニル、アミノスルホニル、N - メチルアミノスルホニル、N - エチルスルホニル、2, 2 - ジメチルエチルアミノスルホニル、N, N - ジメチルアミノスルホニル、N - (2 - メチルプロピル) アミノスルホニル、N - モルホリノスルホニル、メチルスルホニル、ベンジルカルボニル、2, 2 - ジメチルプロピルカルボニル、フェニルアセチル、及びフェニルからなる群より選択される 1 個又は複数のラジカルであり、或いは

R² が環 A と一緒にナフチルラジカルを形成している、化合物、又はその異性体若しくは薬学的に許容される塩でもよい。

【0188】

Cox - 2 選択的阻害剤は、上記式の化合物において、

X⁵ が、酸素及び硫黄からなる群より選択され、

R¹⁶ がカルボキシルであり、

R¹⁷ が低級ハロアルキルであり、

R¹⁸ が、ヒドリド、ハロ、低級アルキル、低級ハロアルキル、低級ハロアルコキシ、低級アルキルアミノ、アミノ、アミノスルホニル、低級アルキルアミノスルホニル、5 員ヘテロアリールアルキルアミノスルホニル、6 員ヘテロアリールアルキルアミノスルホニル、低級アラルキルアミノスルホニル、低級アルキルスルホニル、窒素を含む 6 員ヘテロシクロスルホニル、任意選択で置換されていてもよいフェニル、低級アラルキルカルボニル、及び低級アルキルカルボニルからなる群より選択される 1 個又は複数のラジカルであり、或いは R^{18} が環 A と一緒にナフチルラジカルを形成している、化合物、又はその異性体若しくは薬学的に許容される塩でもよい。

【0189】

Cox - 2 選択的阻害剤は、上記式の化合物において、

X⁵ が、酸素及び硫黄からなる群より選択され、

R¹⁶ が、カルボキシル、低級アルキル、低級アラルキル、及び低級アルコキシカルボニルからなる群より選択され、

R¹⁷ が、フルオロメチル、クロロメチル、ジクロロメチル、トリクロロメチル、ペンタフルオロエチル、ヘプタフルオロプロピル、ジフルオロエチル、ジフルオロプロピル、ジ

10

20

30

40

50

クロロエチル、ジクロロプロピル、ジフルオロメチル、及びトリフルオロメチルからなる群より選択され、

R¹⁸ が、ヒドリド、クロロ、フルオロ、ブロモ、ヨード、メチル、エチル、イソプロピル、tert-ブチル、ブチル、イソブチル、ペンチル、ヘキシル、メトキシ、エトキシ、イソプロピルオキシ、tert-ブチルオキシ、トリフルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、アミノ、N, N-ジメチルアミノ、N, N-ジエチルアミノ、N-フェニルメチルアミノスルホニル、N-フェニルエチルアミノスルホニル、N-(2-フリルメチル)アミノスルホニル、ニトロ、N, N-ジメチルアミノスルホニル、アミノスルホニル、N-メチルアミノスルホニル、N-エチルスルホニル、2, 2-ジメチルエチルアミノスルホニル、N, N-ジメチルアミノスルホニル、N-(2-メチルプロピル)アミノスルホニル、N-モルホリノスルホニル、メチルスルホニル、ベンジルカルボニル、2, 2-ジメチルプロピルカルボニル、フェニルアセチル、及びフェニルからなる群より選択される 1 個又は複数のラジカルであり、或いは R² が環 A と一緒にナフチルラジカルを形成している、化合物、又はその異性体若しくは薬学的に許容される塩でもよい。

10

【0190】

Cox-2 選択的阻害剤は、上記式の化合物において、

X⁵ が、酸素及び硫黄からなる群より選択され、

R¹⁶ が、カルボキシル、低級アルキル、低級アラルキル、及び低級アルコキシカルボニルからなる群より選択され、

20

R¹⁷ が、トリフルオロメチル及びペンタフルオロエチルからなる群より選択され、

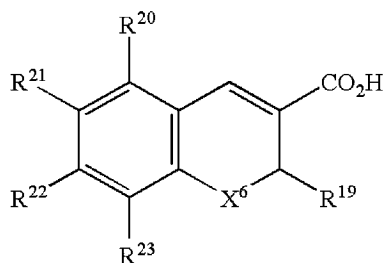
R¹⁸ が、ヒドリド、クロロ、フルオロ、ブロモ、ヨード、メチル、エチル、イソプロピル、tert-ブチル、メトキシ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、N-フェニルメチルアミノスルホニル、N-フェニルエチルアミノスルホニル、N-(2-フリルメチル)アミノスルホニル、N, N-ジメチルアミノスルホニル、N-メチルアミノスルホニル、N-(2, 2-ジメチルエチル)アミノスルホニル、ジメチルアミノスルホニル、2-メチルプロピルアミノスルホニル、N-モルホリノスルホニル、メチルスルホニル、ベンジルカルボニル、及びフェニルからなる群より選択される 1 個又は複数のラジカルであり、或いは R¹⁵ が環 A と一緒にナフチルラジカルを形成している、化合物、又はその異性体若しくはプロドラッグでもよい。

30

【0191】

本発明の Cox-2 選択的阻害剤は、下記構造を有する化合物、又はその異性体若しくはプロドラッグでもよい：

【化49】



40

式中、

X⁶ は、O 及び S からなる群より選択され；

R¹⁹ は低級ハロアルキルであり；

R²⁰ は、ヒドリド及びハロからなる群より選択され；

R²¹ は、ヒドリド、ハロ、低級アルキル、低級ハロアルコキシ、低級アルコキシ、低級アラルキルカルボニル、低級ジアルキルアミノスルホニル、低級アルキルアミノスルホニル、低級アラルキルアミノスルホニル、低級ヘテロアラルキルアミノスルホニル、窒素を

50

含む5員ヘテロシクロスルホニル、及び窒素を含む6員ヘテロシクロスルホニルからなる群より選択され；

R²²は、ヒドリド、低級アルキル、ハロ、低級アルコキシ、及びアリールからなる群より選択され；

R²³は、ヒドリド、ハロ、低級アルキル、低級アルコキシ、及びアリールからなる群よりなる群から選択される。

【0192】

Cox-2選択的阻害剤は、上記式の構造を有する化合物において、

X⁶が、O及びSからなる群より選択され、

R¹⁹が、トリフルオロメチル及びペンタフルオロエチルからなる群より選択され、

10

R²⁰が、ヒドリド、クロロ、及びフルオロからなる群より選択され、

R²¹が、ヒドリド、クロロ、ブロモ、フルオロ、ヨード、メチル、tert-ブチル、トリフルオロメトキシ、メトキシ、ベンジルカルボニル、ジメチルアミノスルホニル、イソプロピルアミノスルホニル、メチルアミノスルホニル、ベンジルアミノスルホニル、フェニルエチルアミノスルホニル、メチルプロピルアミノスルホニル、メチルスルホニル、及びモルホリノスルホニルからなる群より選択され、

R²²が、ヒドリド、メチル、エチル、イソプロピル、tert-ブチル、クロロ、メトキシ、ジエチルアミノ、及びフェニルからなる群より選択され、

R²³が、ヒドリド、クロロ、ブロモ、フルオロ、メチル、エチル、tert-ブチル、メトキシ、及びフェニルからなる群より選択される、化合物、又はその異性体若しくはプロドラッグでもよい。

20

【0193】

例として以下のものが挙げられる：

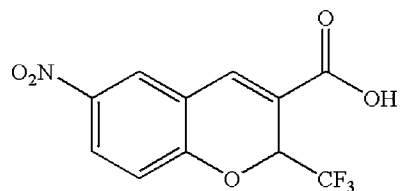
30

40

50

【化 5 0 - 1】

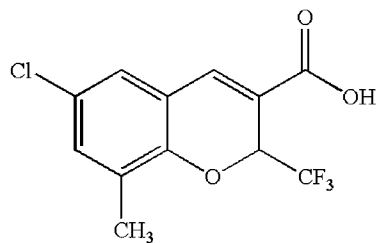
B-3



6-ニトロ-2-トリフルオロメチル-2H-1-ベンゾピラン-
3-カルボン酸

10

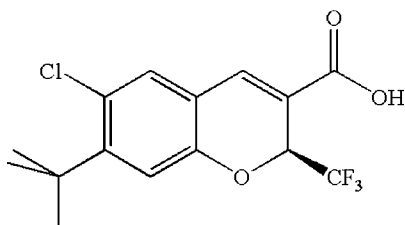
B-4



6-クロロ-8-メチル-2-トリフルオロメチル-2H-1-
ベンゾピラン-3-カルボン酸

20

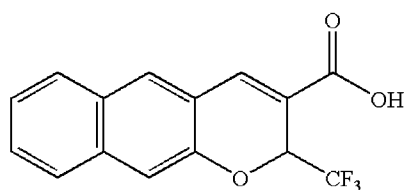
B-5



((S)-6-クロロ-7-(1,1-ジメチルエチル)-2-
(トリフルオロメチル-2H-1-ベンゾピラン-3-カルボン酸

30

B-6



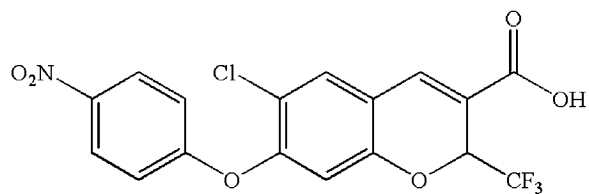
2-トリフルオロメチル-2H-ナフト[2,3-b]ピラン-3-
カルボン酸

40

50

【化 5 0 - 2】

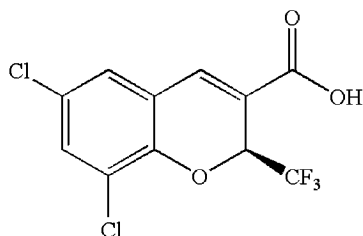
B-7



6-クロロ-7-(4-ニトロフェノキシ)-2-(トリフルオロメチル)-2H-1-ベンゾピラン-3-カルボン酸

10

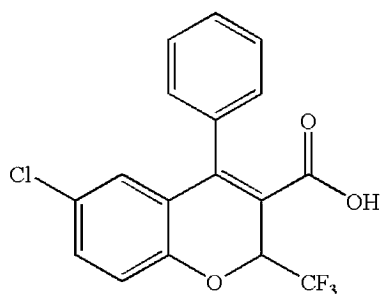
B-8



((S)-6, 8-ジクロロ-2-(トリフルオロメチル)-2H-1-ベンゾピラン-3-カルボン酸

20

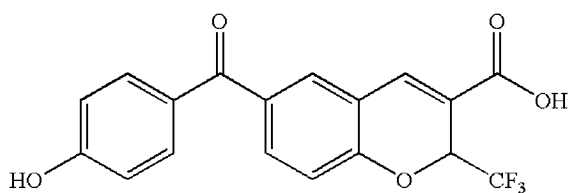
B-9



6-クロロ-2-(トリフルオロメチル)-4-フェニル-2H-1-ベンゾピラン-3-カルボン酸

30

B-10



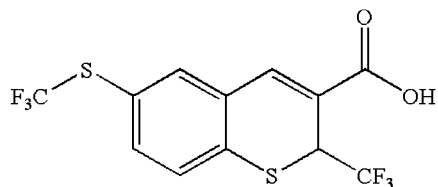
6-(4-ヒドロキシベンゾイル)-2-(トリフルオロメチル)-2H-1-ベンゾピラン-3-カルボン酸

40

50

【化 5 0 - 3】

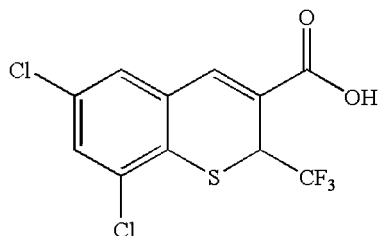
B-11



2-(トリフルオロメチル)-6-[(トリフルオロメチル)チオ]-
2H-1-ベンゾチオピラン-3-カルボン酸

10

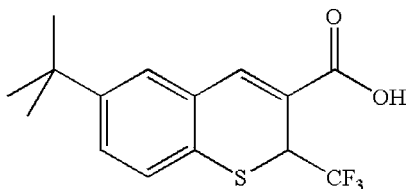
B-12



6, 8-ジクロロ-2-トリフルオロメチル-2H-1-
ベンゾチオピラン-3-カルボン酸

20

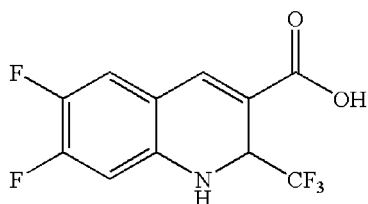
B-13



6-(1, 1-ジメチルエチル)-2-(トリフルオロメチル)-
2H-1-ベンゾチオピラン-3-カルボン酸

30

B-14



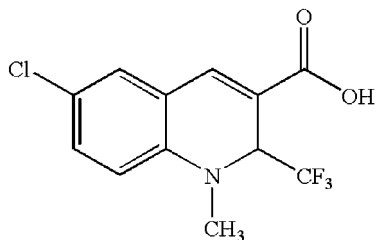
6, 7-ジフルオロ-1, 2-ジヒドロ-2-(トリフルオロメチル)-
3-キノリンカルボン酸

40

50

【化 5 0 - 4】

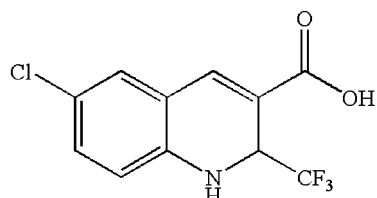
B-15



6-クロロ-1, 2-ジヒドロ-1-メチル-2-
(トリフルオロメチル)-3-キノリンカルボン酸

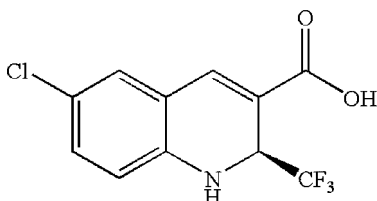
10

B-16



6-クロロ-2-(トリフルオロメチル)-1, 2-ジヒドロ
[1, 8]ナフチリジン-3-カルボン酸

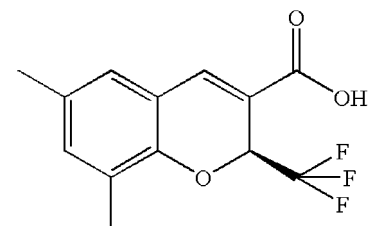
B-17



((S)-6-クロロ-1, 2-ジヒドロ-2-(トリフルオロメチル)-
3-キノリンカルボン酸

20

B-18



(2S)-6, 8-ジメチル-2-(トリフルオロメチル)-2H-
クロメン-3-カルボン酸

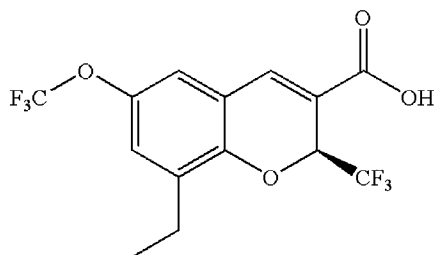
30

40

50

【化 5 0 - 5】

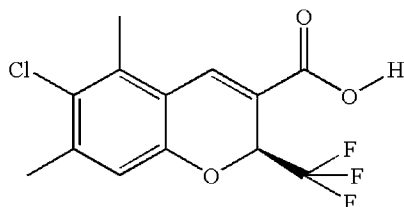
B-19



(2S)-8-エチル-6-(トリフルオロメトキシ)-2-(トリフルオロメチル)-2H-クロメン-3-カルボン酸

10

B-20



(2S)-6-クロロ-5,7-ジメチル-2-(トリフルオロメチル)-2H-クロメン-3-カルボン酸

20

【0194】

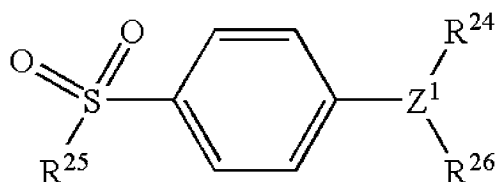
好ましい実施形態では、クロメンCox-2阻害剤は、(S)-6-クロロ-7-(1,1-ジメチルエチル)-2-(トリフルオロメチル)-2H-1-ベンゾピラン-3-カルボン酸、(2S)-6,8-ジメチル-2-(トリフルオロメチル)-2H-クロメン-3-カルボン酸、(2S)-6-クロロ-8-メチル-2-(トリフルオロメチル)-2H-クロメン-3-カルボン酸、(2S)-8-エチル-6-(トリフルオロメトキシ)-2-(トリフルオロメチル)-2H-クロメン-3-カルボン酸、(S)-6,8-ジクロロ-2-(トリフルオロメチル)-2H-1-ベンゾピラン-3-カルボン酸、(2S)-6-クロロ-5,7-ジメチル-2-(トリフルオロメチル)-2H-クロメン-3-カルボン酸、及びそれらの混合物から選択される。

30

【0195】

本発明の好ましい実施形態では、Cox-2阻害剤は、下記一般構造により表される三環系Cox-2選択的阻害剤のクラス又はそのプロドラッグから選択することができる：

【化 5 1】



40

式中、

Z¹ は、部分的に不飽和の若しくは不飽和のヘテロシクリ及び部分的に不飽和の若しくは不飽和の炭素環式環からなる群より選択され、

R²⁴ は、ヘテロシクリル、シクロアルキル、シクロアルケニル、及びアリアルからなる群より選択され、R²⁴ は、任意選択で、置換可能な位置において、アルキル、ハロアルキル、シアノ、カルボキシル、アルコキシカルボニル、ヒドロキシル、ヒドロキシアルキル、ハロアルコキシ、アミノ、アルキルアミノ、アリアルアミノ、ニトロ、アルコキシアルキル、アルキルスルフィニル、ハロ、アルコキシ及びアルキルチオから選択される1個又は複数のラジカルで置換されていてもよく、

50

R 2 5 は、メチル又はアミノからなる群より選択され、

R 2 6 は、H、ハロ、アルキル、アルケニル、アルキニル、オキソ、シアノ、カルボキシル、シアノアルキル、ヘテロシクリルオキシ、アルキルオキシ、アルキルチオ、アルキルカルボニル、シクロアルキル、アリール、ハロアルキル、ヘテロシクリル、シクロアルケニル、アラルキル、ヘテロシクリルアルキル、アシル、アルキルチオアルキル、ヒドロキシアアルキル、アルコキシカルボニル、アリールカルボニル、アラルキルカルボニル、アラルケニル、アルコキシアルキル、アリールチオアルキル、アリールオキシアルキル、アラルキルチオアルキル、アラルコキシアルキル、アルコキシアラルコキシアルキル、アルコキシカルボニルアルキル、アミノカルボニル、アミノカルボニルアルキル、アルキルアミノカルボニル、N - アリールアミノカルボニル、N - アルキル - N - アリールアミノカルボニル、アルキルアミノカルボニルアルキル、カルボキシアアルキル、アルキルアミノ、N - アリールアミノ、N - アラルキルアミノ、N - アルキル - N - アラルキルアミノ、N - アルキル - N - アリールアミノ、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、N - アリールアミノアルキル、N - アラルキルアミノアルキル、N - アルキル - N - アラルキルアミノアルキル、N - アルキル - N - アリールアミノアルキル、アリールオキシ、アラルコキシ、アリールチオ、アラルキルチオ、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、アミノスルホニル、アルキルアミノスルホニル、N - アリールアミノスルホニル、アリールスルホニル、N - アルキル - N - アリールアミノスルホニルから選択されるラジカルからなる群より選択される。

10

【 0 1 9 6 】

20

本発明の好ましい実施形態では、上記式により表される C o x - 2 選択的阻害剤は、セレコキシブ (B - 2 1)、バルデコキシブ (B - 2 2)、デラコキシブ (B - 2 3)、ロフェコキシブ (B - 2 4)、エトリコキシブ (M K - 6 6 3、B - 2 5)、J T E - 5 2 2 (B - 2 6)、又はそれらのプロドラッグを含む化合物の群から選択される。

【 0 1 9 7 】

上記で論じた C o x - 2 選択的阻害剤の選択例についての追加の情報は以下の通り見ることができる：セレコキシブ (C A S 登録番号 1 6 9 5 9 0 - 4 2 - 5、C - 2 7 7 9、S C - 5 8 6 5 3、及び米国特許第 5, 4 6 6, 8 2 3 号)、デラコキシブ (C A S 登録番号 1 6 9 5 9 0 - 4 1 - 4)、ロフェコキシブ (C A S 登録番号 1 6 2 0 1 1 - 9 0 - 7)、化合物 B - 2 4 (米国特許第 5, 8 4 0, 9 2 4 号)、化合物 B - 2 6 (国際公開第 0 0 / 2 5 7 7 9 号)、及びエトリコキシブ (C A S 登録番号 2 0 2 4 0 9 - 3 3 - 4、M K - 6 6 3、S C - 8 6 2 1 8、及び国際公開第 9 8 / 0 3 4 8 4 号 (それら全てが参照により組み込まれる))。

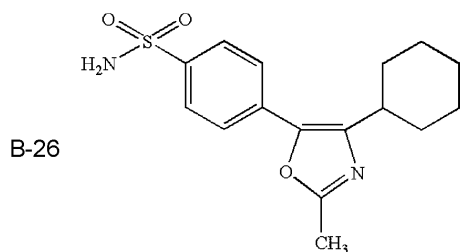
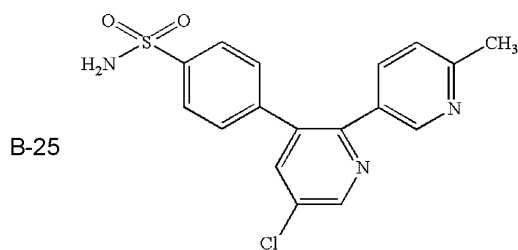
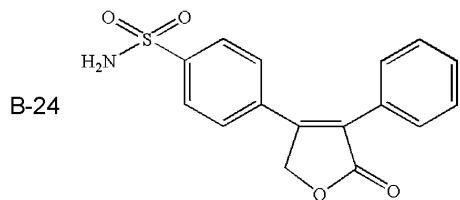
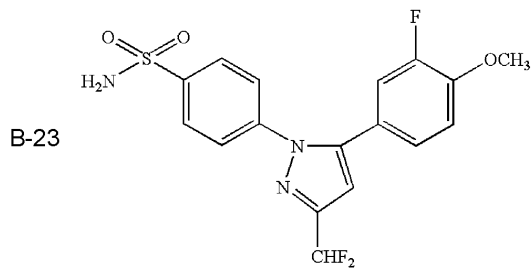
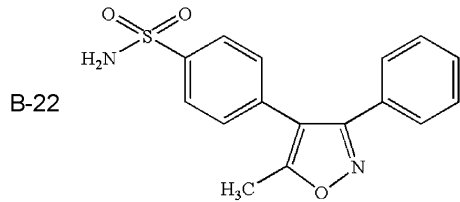
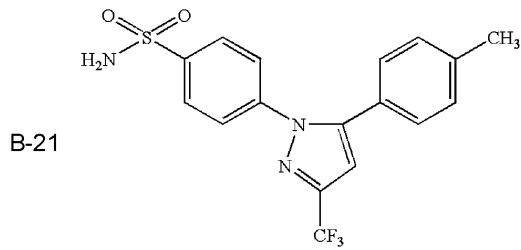
30

構造式

40

50

【化 5 2】



【0198】

本発明のより好ましい実施形態では、Cox-2 選択的阻害剤は、セレコキシブ、ロフェコキシブ、及びエトリコキシブからなる群より選択される。

【0199】

好ましい実施形態では、B-27で示す構造を有し、三環系Cox-2 選択的阻害剤バルデコキシブ、すなわちB-22（米国特許第5,633,272号（参照により組み込まれる）を参照のこと）の治療上有効なプロドラッグであるパレコキシブ（米国特許第5,932,598号（参照により組み込まれる）を参照のこと）を、本発明のCox-2 阻害剤として有利に使用することができる。

10

20

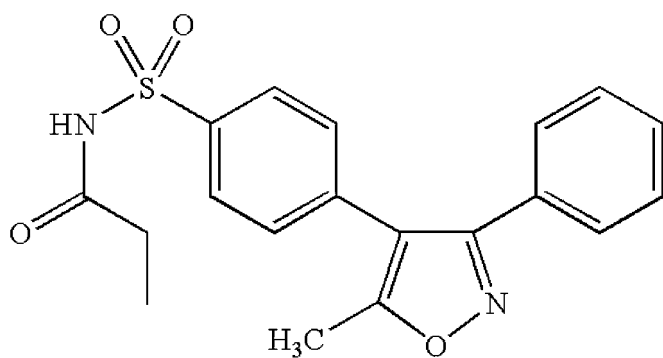
30

40

50

【化 5 3】

B-27



10

【 0 2 0 0】

パレコキシブの好ましい形態はパレコキシブナトリウムである。

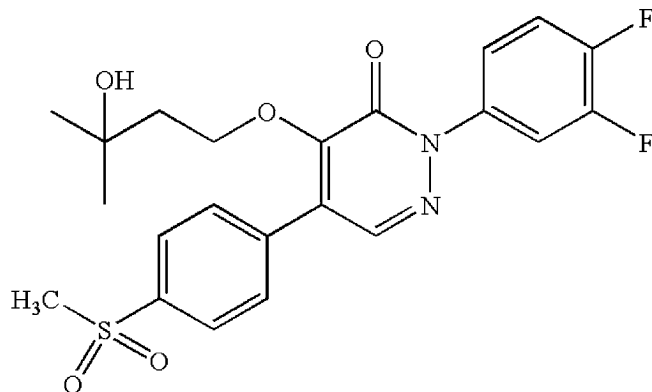
【 0 2 0 1】

本発明で有用な別の三環系 C o x - 2 選択的阻害剤は、国際公開第 0 0 / 2 4 7 1 9 号（参照により組み込まれる）に記載されている、下記に示す式 B - 2 8 を有する化合物 A B T - 9 6 3 である。

【化 5 4】

20

B-28



30

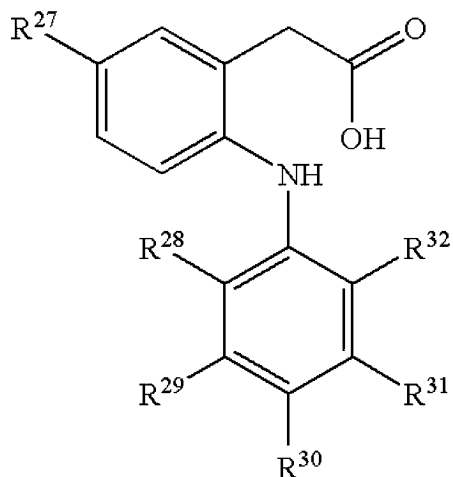
【 0 2 0 2】

本発明の別の実施形態では、C o x - 2 阻害剤は、下記一般構造により表されるフェニル酢酸誘導体 C o x - 2 選択的阻害剤のクラスから選択することができる：

40

50

【化 5 5】



10

式中、

R²⁷ は、メチル、エチル、又はプロピルであり、

R²⁸ は、クロロ又はフルオロであり、

R²⁹ は、水素、フルオロ、又はメチルであり、

20

R³⁰ は、水素、フルオロ、クロロ、メチル、エチル、メトキシ、エトキシ、又はヒドロキシルであり、

R³¹ は、水素、フルオロ、又はメチルであり、

R³² は、クロロ、フルオロ、トリフルオロメチル、メチル、又はエチルであり、

ただし、R²⁸、R²⁹、R³⁰、及びR³¹は、R²⁷がエチルでありR³⁰がHである場合には、すべてがフルオロにはならない。

【0203】

国際公開第99/11605号に記載されている例示のフェニル酢酸誘導体Cox-2選択的阻害剤は、

R²⁷がエチルであり、

30

R²⁸及びR³⁰がクロロであり、

R²⁹及びR³¹が水素であり、

R³²がメチルである、

上記式で示される構造を有する化合物である。

【0204】

別のフェニル酢酸誘導体Cox-2選択的阻害剤は、

R²⁷がプロピルであり、

R²⁸及びR³⁰がクロロであり、

R²⁹及びR³¹がメチルであり、

R³²がエチルである、

40

上記式で示される構造を有する化合物である。

【0205】

国際公開第02/20090号に開示されている別のフェニル酢酸誘導体Cox-2選択的阻害剤は、

R²⁷がメチルであり、

R²⁸がフルオロであり、

R³²がクロロであり、

R²⁹、R³⁰、及びR³¹が水素である、

上記式で示される構造を有する、COX-189（ルミラコキシブとも称される、CAS登録番号220991-20-8）と称される化合物である。

50

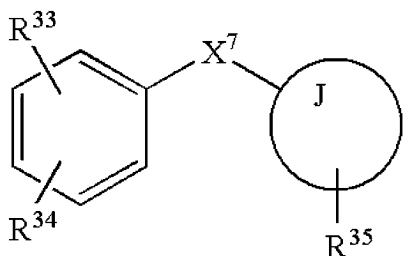
【 0 2 0 6 】

本発明の C o x - 2 選択的阻害剤として役立ち得る、上記式で示される構造と類似の構造を有する化合物は、米国特許第 6 , 4 5 1 , 8 5 8 号、同第 6 , 3 1 0 , 0 9 9 号、同第 6 , 2 9 1 , 5 2 3 号、及び同第 5 , 9 5 8 , 9 7 8 号（参照により全てが組み込まれる）に記載されている。

【 0 2 0 7 】

本発明で使用するその他の C o x - 2 選択的阻害剤は、J 基が炭素環又は複素環である下記に示す一般構造を有する。好ましい実施形態は、下記構造を有する：

【 化 5 6 】



10

式中、

X 7 は O であり、J は 1 - フェニルであり、R 3 3 は 2 - N H S O 2 C H 3 であり、R 3 4 は 4 - N O 2 であり、R 3 5 基はなしであり（ニメスリド）、又は

20

X 7 は O であり、J は 1 - オキソ - インデン - 5 - イルであり、R 3 3 は 2 - F であり、R 3 4 は 4 - F であり、R 3 5 は 6 - N H S O 2 C H 3 であり（フロスリド）、又は

X 7 は O であり、J はシクロヘキシルであり、R 3 3 は 2 - N H S O 2 C H 3 であり、R 3 4 は 5 - N O 2 であり、R 3 5 基はなしであり（NS - 3 9 8）、又は

X 7 は S であり、J は 1 - オキソ - インデン - 5 - イルであり、R 3 3 は 2 - F であり、R 3 4 は 4 - F であり、R 3 5 は 6 - N - S O 2 C H 3 . N a + であり（L - 7 4 5 3 3 7）、又は

X 7 は S であり、J はチオフエン - 2 - イルであり、R 3 3 は 4 - F であり、R 3 4 基はなしであり、R 3 5 は 5 - N H S O 2 C H 3 であり（RWJ - 6 3 5 5 6）、又は

30

X 7 は O であり、J は 2 - オキソ - 5 (R) - メチル - 5 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル) フラン - (5 H) - 3 - イルであり、R 3 3 は 3 - F であり、R 3 4 は 4 - F であり、R 3 5 は 4 - (p - S O 2 C H 3) C 6 H 4 である（L - 7 8 4 5 1 2）。

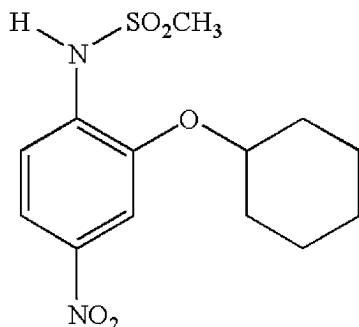
【 0 2 0 8 】

C o x - 2 選択的阻害剤 NS - 3 9 8 は、下記の式 B - 2 9 で示す構造を有する N - (2 - シクロヘキシルオキシニトロフェニル) メタンスルホンアミド（C A S 登録番号 1 2 3 6 5 3 - 1 1 - 2 ）としても知られており、例えば、Yoshimi, N. et al., in Japanese J . Cancer Res., 90(4):406-412 (1999)に記載されている。

【 化 5 7 】

B-29

40



50

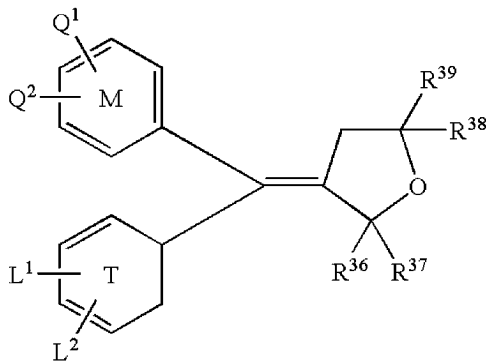
【 0 2 0 9 】

イヌの炎症モデルにおける C o x - 2 選択的阻害剤 R W J 6 3 5 5 6 の抗炎症活性の評価が、J Pharmacol Exp Ther 282, 1094-1101 (1997)に記載されている。

【 0 2 1 0 】

本発明の C o x - 2 選択的阻害剤として役立つ得る材料として、米国特許第 6 , 1 8 0 , 6 5 1 号 (参照により組み込まれる) に記載されているジアリールメチリデンフラン誘導体が挙げられる。このようなジアリールメチリデンフラン誘導体は、下記に示す一般式を有するか、又はその異性体若しくはプロドラッグである：

【 化 5 8 】



式中、

環 T 及び M は、独立して、フェニルラジカル、ナフチルラジカル、5 ~ 6 員を含みかつ 1 ~ 4 個のヘテロ原子を有する複素環から派生するラジカル、又は 3 ~ 7 個の炭素原子を有する飽和炭化水素環から派生するラジカルであり、

置換基 Q 1、Q 2、L 1 又は L 2 の少なくとも 1 個は、- S (O) n - R 基 (ここで、n は、0、1、又は 2 に等しい整数であり、R は、1 ~ 6 個の炭素原子を有する低級アルキルラジカル、1 ~ 6 個の炭素原子を有する低級ハロアルキルラジカルである)、又は S O 2 N H 2 基であり、かつパラ位に位置し、他のものは、それぞれ独立して、水素原子、ハロゲン原子、1 ~ 6 個の炭素原子を有する低級アルキルラジカル、トリフルオロメチルラジカル、又は 1 ~ 6 個の炭素原子を有する低級 O - アルキルラジカルであり、或いは Q 1 と Q 2 又は L 1 と L 2 は、メチレンジオキシ基であり、

R 3 6、R 3 7、R 3 8、及び R 3 9 は、独立して、水素原子、ハロゲン原子、1 ~ 6 個の炭素原子を有する低級アルキルラジカル、1 ~ 6 個の炭素原子を有する低級ハロアルキルラジカル、又は、フェニル、ナフチル、チエニル、フリル及びピリジルからなる群より選択される芳香族ラジカルであり、或いは

R 3 6、R 3 7、又は R 3 8、R 3 9 は、酸素原子であり、或いは

R 3 6、R 3 7、又は R 3 8、R 3 9 は、これらの結合相手である炭素原子と一緒に、3 ~ 7 個の炭素原子を有する飽和炭化水素環を形成している。

【 0 2 1 1 】

本発明の C o x - 2 選択的阻害剤として役立つ得る特定のジアリールメチリデンフラン誘導体として、例えば、N - (2 - シクロヘキシルオキシニトロフェニル) メタンスルホンアミド、及び (E) - 4 - [(4 - メチルフェニル) (テトラヒドロ - 2 - オキシ - 3 - フラニリデン) メチル] ベンゼンスルホンアミドが挙げられる。

【 0 2 1 2 】

本発明で有用な他の C o x - 2 選択的阻害剤として、ダルブフェロン (ファイザー)、C S - 5 0 2 (三共)、L A S 3 4 4 7 5 (A l m i r a l l P r o f e s f a r m a)、L A S 3 4 5 5 5 (A l m i r a l l P r o f e s f a r m a)、S - 3 3 5 1 6 (S e r v i e r)、S D 8 3 8 1 (P h a r m a c i a、米国特許第 6 , 0 3 4 , 2 5 6 号に記載)、B M S - 3 4 7 0 7 0 (B r i s t o l M y e r s S q u i b b、米国特許第 6 , 1 8 0 , 6 5 1 号に記載されている)、M K - 9 6 6 (M e r c k)、L - 7 8

10

20

30

40

50

3003 (Merck)、T-614 (富山化学工業)、D-1367 (Chiroscience)、L-748731 (Merck)、CT3 (Atlantic Pharmaceutical)、CGP-28238 (Novartis)、BF-389 (Biofor/Scherrer)、GR-253035 (Glaxo Wellcome)、6-ジオキソ-9H-プリン-8-イル-桂皮酸 (Glaxo Wellcome)、及びS-2474 (シオノギ) が挙げられる。

【0213】

本発明のCox-2選択的阻害剤として機能し得る化合物として、米国特許第6,395,724号(参照により組み込まれる)に記載されているような、1個又は複数のリンカーに共有結合した2~10個のリガンドを含む多重結合化合物が挙げられる。

10

【0214】

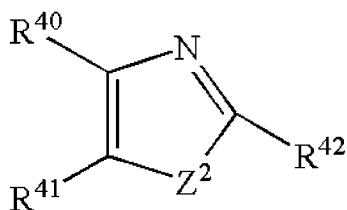
米国特許第6,077,868号(参照により組み込まれる)に記載されている共役リノール酸は、本発明においてCox-2選択的阻害剤として有用である。

【0215】

本発明でCox-2選択的阻害剤として役立ち得る化合物として、米国特許第5,994,381号及び同第6,362,209号(その両方が参照により組み込まれる)に記載されている複素環式芳香族オキサゾール化合物が挙げられる。そのような複素環式芳香族オキサゾール化合物は、下記に示す式を有するもの、及び薬学的に許容されるその塩である：

【化59】

20



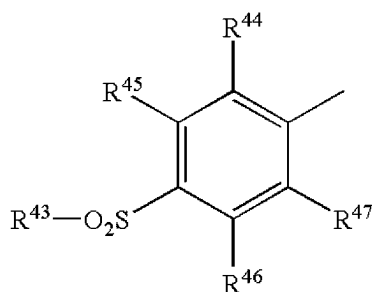
式中、

Z² は酸素原子であり、

R⁴⁰ 及び R⁴¹ の一方は式

30

【化60】



40

の基であり、

式中、

R⁴³ は、低級アルキル、アミノ、又は低級アルキルアミノであり、

R⁴⁴、R⁴⁵、R⁴⁶、及びR⁴⁷ は、同じ又は異なるものであり、それぞれ、水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル、低級アルコキシ、トリフルオロメチル、ヒドロキシル、又はアミノであり、ただし、R⁴⁴、R⁴⁵、R⁴⁶、及びR⁴⁷ の少なくとも1個は水素原子でなく、他のものは、任意選択で置換されていてもよいシクロアルキル、任意選択で置換されていてもよい複素環基、又は任意選択で置換されていてもよいアリーールであり、

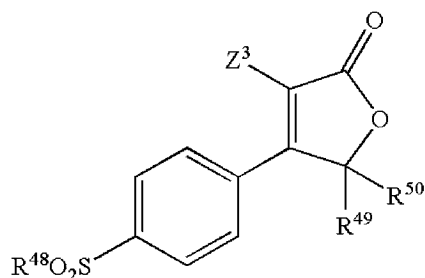
50

R³⁰ は、低級アルキル又はハロゲン化低級アルキルである。

【0216】

本発明の方法及び組成物において有用である Cox - 2 選択的阻害剤として、米国特許第 6,080,876 号及び同第 6,133,292 号（その両方が参照により組み込まれる）に記載される、下記式により表される化合物が挙げられる：

【化61】



10

式中、

Z³ は、線状又は分枝状の C₁ ~ C₆ アルキル、線状又は分枝状の C₁ ~ C₆ アルコキシ、非置換、一、二、若しくは三置換のフェニル又はナフチルからなる群より選択され、置換基は、水素、ハロ、C₁ ~ C₃ アルコキシ、CN、C₁ ~ C₃ フルオロアルキル C₁ ~ C₃ アルキル、及び CO₂H からなる群より選択され、

20

R⁴⁸ は、NH₂ 及び CH₃ からなる群より選択され、

R⁴⁹ は、非置換又は C₃ ~ C₆ シクロアルキルで置換された C₁ ~ C₆ アルキル、及び C₃ ~ C₆ シクロアルキルからなる群より選択され、

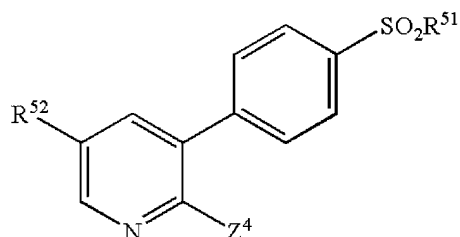
R⁵⁰ は、非置換又は 1 個、2 個、若しくは 3 個のフルオロ原子で置換された C₁ ~ C₆ アルキル、及び C₃ ~ C₆ シクロアルキルからなる群より選択され、
ただし、R⁴⁹ と R⁵⁰ は同じではない。

【0217】

米国特許第 6,596,736 号、同第 6,369,275 号、同第 6,127,545 号、同第 6,130,334 号、同第 6,204,387 号、同第 6,071,936 号、同第 6,001,843 号、及び同第 6,040,450 号（全て参照により組み込まれる）に記載されかつ本発明の Cox - 2 選択的阻害剤として役立ち得るピリジン、下記式により示される一般式を有する：

30

【化62】



40

式中、

R⁵¹ は、CH₃、NH₂、NHC(O)CF₃、及び NHCH₃ からなる群より選択され、

Z⁴ は、一、二、若しくは三置換されたフェニル又はピリジニル（又はこれらの N オキシド）であり、置換基は、水素、ハロ、C₁ ~ C₆ アルコキシ、C₁ ~ C₆ アルキルチオ、CN、C₁ ~ C₆ アルキル、C₁ ~ C₆ フルオロアルキル、N₃、-CO₂R⁵³、ヒドロキシル、-C(R⁵⁴)(R⁵⁵)-OH、-C₁ ~ C₆ アルキル-CO₂-R⁵⁶、C₁ ~ C₆ フルオロアルコキシからなる群より選択され、

R⁵² は、ハロ、C₁ ~ C₆ アルコキシ、C₁ ~ C₆ アルキルチオ、CN、C₁ ~ C₆ ア

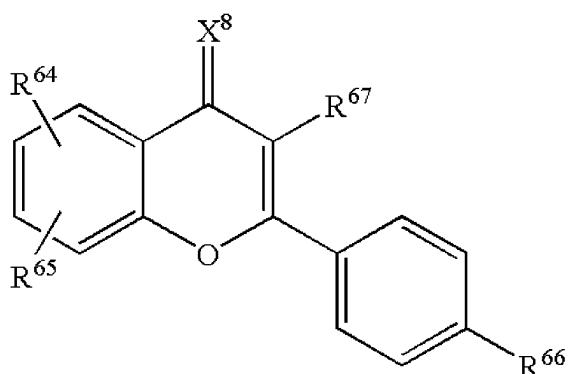
50

ルキル、 $C_1 \sim C_6$ フルオロアルキル、 N_3 、 $-CO_2R^{57}$ 、ヒドロキシル、 $-C(R^{58})(R^{59})-OH$ 、 $-C_1 \sim C_6$ アルキル- CO_2-R^{60} 、 $C_1 \sim C_6$ フルオロアルコキシ、 NO_2 、 $NR^{61}R^{62}$ 、及び $NHCOR^{63}$ からなる群より選択され、 R^{53} 、 R^{54} 、 R^{55} 、 R^{56} 、 R^{57} 、 R^{58} 、 R^{59} 、 R^{60} 、 R^{61} 、 R^{62} 、及び R^{63} はそれぞれ、水素及び $C_1 \sim C_6$ アルキルからなる群より独立して選択され；或いは、 R^{54} と R^{55} 、 R^{58} と R^{59} 、又は R^{61} と R^{62} が、これらの結合相手である原子と一緒に、3、4、5、6、又は7原子の飽和単環式環を形成している。

【0218】

本発明のCox-2選択的阻害剤として役立ち得る材料として、米国特許第6,340,694号(参照により組み込まれる)に記載されているジアリールベンゾピラン誘導体が挙げられる。このようなジアリールベンゾピラン誘導体は、下記一般式を有する：

【化63】



式中、

X^8 は、酸素原子又は硫黄原子であり、

互いに同一又は異なる R^{64} 及び R^{65} は、独立して、水素原子、ハロゲン原子、 $C_1 \sim C_6$ 低級アルキル基、トリフルオロメチル基、アルコキシ基、ヒドロキシル基、ニトロ基、ニトリル基、又はカルボキシ基であり、

R^{66} は、式 $S(O)_nR^{68}$ の基(式中、 n は、0~2の整数であり、 R^{68} は、水素原子、 $C_1 \sim C_6$ 低級アルキル基である)、又は式 $NR^{69}R^{70}$ の基(式中、互いに同一又は異なる R^{69} 及び R^{70} は、それぞれ独立して、水素原子又は $C_1 \sim C_6$ 低級アルキル基である)であり、

R^{67} は、オキサゾリル、ベンゾ[b]チエニル、フラニル、チエニル、ナフチル、チアゾリル、インドリル、ピロリル、ベンゾフラニル、ピラゾリル、 $C_1 \sim C_6$ 低級アルキル基置換ピラゾリル、インダニル、ピラジニル、或いは下記構造：

10

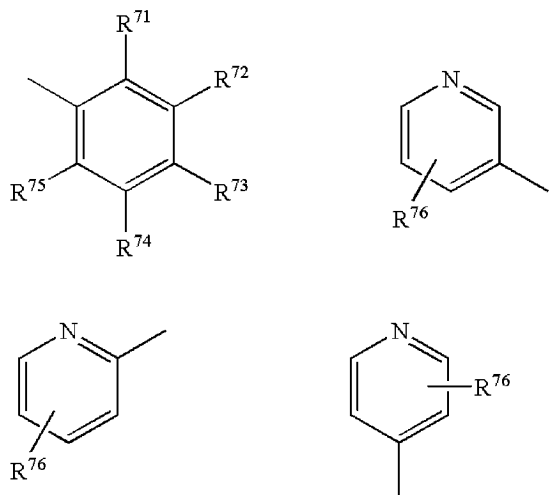
20

30

40

50

【化 6 4】



10

により表される置換された基であり、

式中、互いに同一又は異なる R^{71} から R^{75} は、独立して、水素原子、ハロゲン原子、 $C_1 \sim C_6$ 低級アルキル基、トリフルオロメチル基、アルコキシ基、ヒドロキシル基、ヒドロキシアルキル基、ニトロ基、式 $S(O)_n R^{68}$ の基、式 $NR^{69} R^{70}$ の基、トリフルオロメトキシ基、ニトリル基カルボキシル基、アセチル基、又はホルミル基であり、ここで、 n 、 R^{68} 、 R^{69} 、及び R^{70} は、上記 R^{66} について規定されたものと同じ意味であり；及び

20

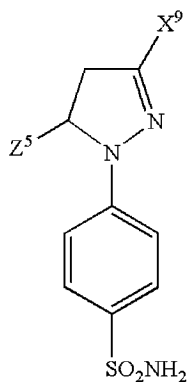
R^{76} は、水素原子、ハロゲン原子、 $C_1 \sim C_6$ 低級アルキル基、トリフルオロメチル基、アルコキシ基、ヒドロキシル基、トリフルオロメトキシ基、カルボキシル基、又はアセチル基である。

【0219】

本発明の $Cox-2$ 選択的阻害剤として役立ち得る材料として、米国特許第 6,376,519 号（参照によって組み込まれる）に記載されている 1-(4-スルファミルアリール)-3-置換-5-アリール-2-ピラゾリンが挙げられる。このような 1-(4-スルファミルアリール)-3-置換-5-アリール-2-ピラゾリンは、下記式を有する：

30

【化 6 5】



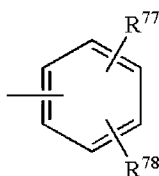
40

式中、

X^9 は、 $C_1 \sim C_6$ トリハロメチル（好ましくはトリフルオロメチル）； $C_1 \sim C_6$ アルキル；及び任意選択で置換又は二置換されていてよい下記式のフェニル基：

50

【化 6 6】



[式中、 R^{77} 及び R^{78} は、水素、ハロゲン、好ましくは塩素、フッ素、及び臭素；ヒドロキシル；ニトロ； $C_1 \sim C_6$ アルキル、好ましくは $C_1 \sim C_3$ アルキル； $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、好ましくは $C_1 \sim C_3$ アルコキシ；カルボキシ； $C_1 \sim C_6$ トリハロアルキル、好ましくはトリハロメチル、最も好ましくはトリフルオロメチル；及びシアノからなる群より独立して選択される。]

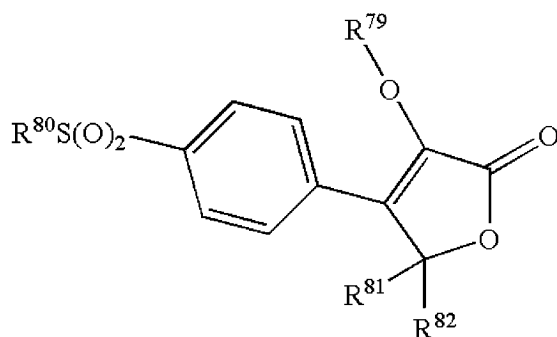
からなる群より選択され、

Z^5 は、置換及び非置換のアリールからなる群より選択される。

【0220】

本発明の $Cox-2$ 選択的阻害剤として有用な化合物として、米国特許第 6,153,787 号（参照により組み込まれる）に記載されている複素環が挙げられる。このような複素環は、下記一般式を有する：

【化 6 7】



式中、

R^{79} は、一、二、若しくは三置換された $C_1 \sim C_{12}$ アルキル、非置換又は一、二、若しくは三置換された線状又は分枝状の $C_2 \sim C_{10}$ アルケニル、非置換又は一、二、若しくは三置換された線状又は分枝状の $C_2 \sim C_{10}$ アルキニル、非置換又は一、二、若しくは三置換された $C_3 \sim C_{12}$ シクロアルケニル、或いは非置換又は一、二、若しくは三置換された $C_5 \sim C_{12}$ シクロアルキニルであり、置換基は、F、Cl、Br、及びIから選択されるハロ、OH、 CF_3 、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、 $=O$ 、ジオキソラン、CN からなる群より選択され、

R^{80} は、 CH_3 、 NH_2 、 $NHC(O)CF_3$ 、及び $NHCH_3$ からなる群より選択され、

R^{81} 及び R^{82} は、水素及び $C_1 \sim C_{10}$ アルキルからなる群より独立して選択され、或いは、 R^{81} 及び R^{82} は、これらの結合相手である炭素と一緒に、3、4、5、6、又は7原子の飽和単環式炭素環を形成している。

【0221】

別の例は下記構造である：

10

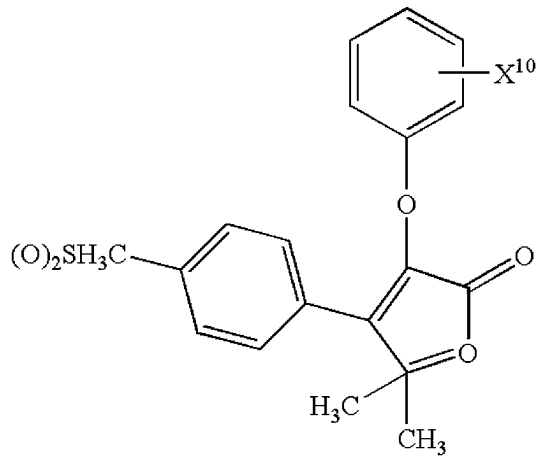
20

30

40

50

【化 6 8】



10

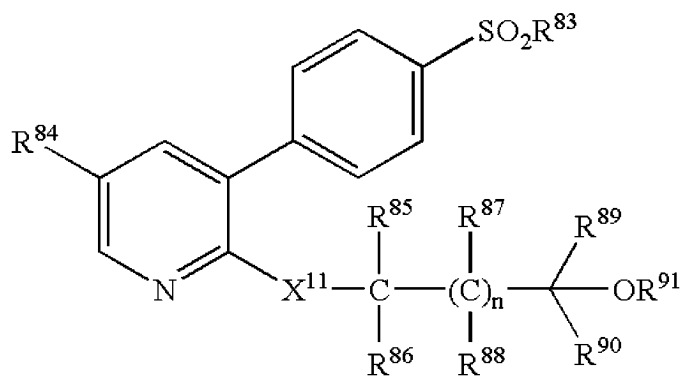
式中、 X^{10} は、フルオロ又はクロロである。

【0222】

本発明の C o x - 2 選択的阻害剤として役立つ材料として、米国特許第 6 , 0 4 6 , 2 1 7 号 (参照により組み込まれる) に記載されている 2 , 3 , 5 - 三置換ピリジンが挙げられる。このようなピリジンは、下記一般式を有するか、又は薬学的に許容されるその塩である。

20

【化 6 9】



30

式中、

X^{11} は、O、S、及び結合からなる群より選択され、

n は、0 又は 1 であり、

R^{83} は、 CH_3 、 NH_2 、及び $NHC(O)CF_3$ からなる群より選択され、

R^{84} は、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ アルキルチオ、 CN 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ フルオロアルキル、 N_3 、 $-CO_2R^{92}$ 、ヒドロキシル、 $-C(R^{93})(R^{94})-OH$ 、 $-C_1 \sim C_6$ アルキル- CO_2-R^{95} 、 $C_1 \sim C_6$ フルオロアルコキシ、 NO_2 、 $NR^{96}R^{97}$ 、及び $NHCOR^{98}$ からなる群より選択され、

40

$R^{85} \sim R^{89}$ は、水素及び $C_1 \sim C_6$ アルキルからなる群より独立して選択され、

或いは、 R^{85} と R^{89} 、又は R^{89} と R^{90} は、これらの結合相手である原子と一緒に、3、4、5、6、又は 7 原子の炭素環を形成しており、或いは R^{85} と R^{87} は一緒に結合をなしている。

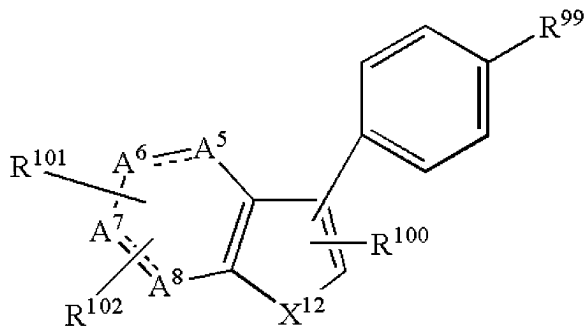
【0223】

本発明の C o x - 2 選択的阻害剤として有用な化合物として、米国特許第 6 , 3 2 9 , 4 2 1 号 (参照により組み込まれる) に記載されているジアリール二環式複素環が挙げられる。このようなジアリール二環式複素環は、下記一般式を有するか、又は薬学的に許容さ

50

れるその塩である：

【化 7 0】



10

式中、

- A⁵ = A⁶ - A⁷ = A⁸ - は、

(a) - CH = CH - CH = CH - 、

(b) - CH₂ - CH₂ - CH₂ - C(O) - 、 - CH₂ - CH₂ - C(O) - CH₂ - 、 - CH₂ - C(O) - CH₂ - CH₂ - 、 - C(O) - CH₂ - CH₂ - CH₂ - 、

(c) - CH₂ - CH₂ - C(O) - 、 - CH₂ - C(O) - CH₂ - 、 - C(O) - CH₂ - CH₂ -

(d) - CH₂ - CH₂ - O - C(O) - 、 CH₂ - O - C(O) - CH₂ - 、 - O - C(O) - CH₂ - CH₂ - 、

20

(e) - CH₂ - CH₂ - C(O) - O - 、 - CH₂ - C(O) - OCH₂ - 、 - C(O) - O - CH₂ - CH₂ - 、

(f) - C(R¹⁰⁵)₂ - O - C(O) - 、 - C(O) - O - C(R¹⁰⁵)₂ - 、 - O - C(O) - C(R¹⁰⁵)₂ - 、 - C(R¹⁰⁵)₂ - C(O) - O - 、

(g) - N = CH - CH = CH - 、

(h) - CH = N - CH = CH - 、

(i) - CH = CH - N = CH - 、

(j) - CH = CH - CH = N - 、

(k) - N = CH - CH = N - 、

30

(l) - N = CH - N = CH - 、

(m) - CH = N - CH = N - 、

(n) - S - CH = N - 、

(o) - S - N = CH - 、

(p) - N = N - NH - 、

(q) - CH = N - S - 、及び

(r) - N = CH - S -

からなる群より選択され；

R⁹⁹は、S(O)₂CH₃、S(O)₂NH₂、S(O)₂NHCOCF₃、S(O)(NH)CH₃、S(O)(NH)NH₂、S(O)(NH)NHCOCF₃、P(O)(CH₃)OH、及びP(O)(CH₃)NH₂からなる群より選択され；

40

R¹⁰⁰は、

(a) C₁ ~ C₆アルキル、

(b) C₃ ~ C₇シクロアルキル、

(c) 一置換若しくは二置換されたフェニル又はナフチルであって、置換基が、

(1) 水素、

(2) ハロ(F、Cl、Br、Iを含む)、

(3) C₁ ~ C₆アルコキシ、

(4) C₁ ~ C₆アルキルチオ、

(5) CN、

50

- (6) C F ₃、
- (7) C ₁ ~ C ₆ アルキル、
- (8) N ₃、
- (9) - C O ₂ H、
- (10) - C O ₂ - C ₁ ~ C ₄ アルキル、
- (11) - C (R ₁₀₃) (R ₁₀₄) - O H、
- (12) - C (R ₁₀₃) (R ₁₀₄) - O - C ₁ ~ C ₄ アルキル、及び
- (13) - C ₁ ~ C ₆ アルキル - C O ₂ - R ₁₀₆

からなる群より選択されるもの、

(d) ヘテロアリールが5原子の単環式芳香環であり、前記環がS、O、又はNである1個のヘテロ原子を有し、任意選択で1、2、又は3個の追加のN原子を有していてもよい、一置換又は二置換されたヘテロアリール；或いは、ヘテロアリールが6原子の単環式環であり、前記環がNである1個のヘテロ原子を有し、任意選択で1、2、3、又は4個の追加のN原子を有していてもよい、一置換又は二置換されたヘテロアリール；であって、前記置換基が、

10

- (1) 水素、
- (2) フルオロ、クロロ、ブロモ、及びヨードを含むハロ、
- (3) C ₁ ~ C ₆ アルキル、
- (4) C ₁ ~ C ₆ アルコキシ、
- (5) C ₁ ~ C ₆ アルキルチオ、
- (6) C N、
- (7) C F ₃、
- (8) N ₃、
- (9) - C (R ₁₀₃) (R ₁₀₄) - O H、及び
- (10) - C (R ₁₀₃) (R ₁₀₄) - O - C ₁ ~ C ₄ アルキル

20

からなる群より選択されるもの、

(e) (d) のベンゾ縮合類似体を含むベンゾヘテロアリール

からなる群より選択され；

R ₁₀₁ 及び R ₁₀₂ は、 - A ₅ = A ₆ - A ₇ = A ₈ - の任意の位置にある置換基であって、

30

- (a) 水素、
- (b) C F ₃、
- (c) C N、
- (d) C ₁ ~ C ₆ アルキル、
- (e) - Q ³ (Q ³ は、Q ⁴、C O ₂ H、C (R ₁₀₃) (R ₁₀₄) O Hである)、
- (f) - O - Q ⁴、
- (g) - S - Q ⁴、及び

(h) 任意選択で置換されていてもよく、置換基はアルキル鎖上にあり、置換基はC ₁ ~ C ₃ アルキルであり、Q ³ は、Q ⁴、C O ₂ H、C (R ₁₀₃) (R ₁₀₄) O Hであり、Q ⁴ は、C O ₂ - C ₁ ~ C ₄ アルキル、テトラゾリル - 5 - イル、又はC (R ₁₀₃) (R ₁₀₄) O - C ₁ ~ C ₄ アルキルである、

40

- (1) - C ₁ ~ C ₅ アルキル - Q ³、
- (2) - O - C ₁ ~ C ₅ アルキル - Q ³、
- (3) - S - C ₁ ~ C ₅ アルキル - Q ³、
- (4) - C ₁ ~ C ₃ アルキル - O - C ₁ ~ 3 アルキル - Q ³、
- (5) - C ₁ ~ C ₃ アルキル - S - C ₁ ~ 3 アルキル - Q ³、
- (6) - C ₁ ~ C ₅ アルキル - O - Q ⁴、
- (7) - C ₁ ~ C ₅ アルキル - S - Q ⁴、

からなる群より独立して選択され；

R ₁₀₃、R ₁₀₄、及びR ₁₀₅ は、水素及びC ₁ ~ C ₆ アルキルからなる群よりそれ

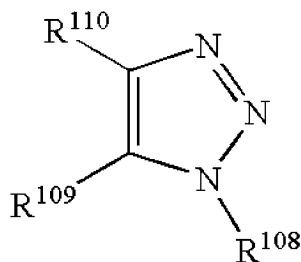
50

それぞれ独立して選択され；或いはR¹⁰³とR¹⁰⁴は、これらの結合相手である炭素と一緒に、3、4、5、6、又は7原子の飽和単環式炭素環を形成し、或いは同じ炭素上の2つのR¹⁰⁵基が、3、4、5、6、又は7原子の飽和単環式炭素環を形成しており；R¹⁰⁶は、水素又はC₁～C₆アルキルであり；R¹⁰⁷は、水素、C₁～C₆アルキル、又はアリールであり；X⁷は、O、S、NR¹⁰⁷、CO、C(R¹⁰⁷)₂、C(R¹⁰⁷)(OH)、-C(R¹⁰⁷)=C(R¹⁰⁷)-、-C(R¹⁰⁷)=N-、又はN=C(R¹⁰⁷)-である。

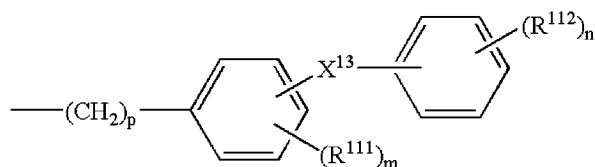
【0224】

Cox-2選択的阻害剤として作用し得る化合物として、米国特許第6,239,137号（参照により組み込まれる）に記載されている5-アミノ又は置換アミノ1,2,3-トリアゾール化合物の塩が挙げられる。この塩は、下記式の化合物のクラスのものである：

【化71】



式中、
R¹⁰⁸は、
【化72】



であり、

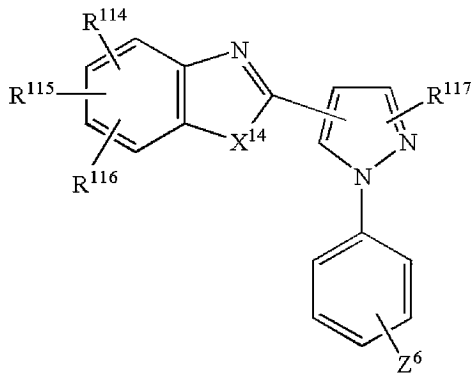
pは0～2であり、mは0～4であり、nは0～5であり、
X¹³は、O、S、SO、SO₂、CO、CHCN、CH₂、又はC=NR¹¹³（ここで、R¹¹³は、水素、低級アルキル、ヒドロキシル、低級アルコキシ、アミノ、低級アルキルアミノ、ジ低級アルキルアミノ、又はシアノである）であり、
R¹¹¹及びR¹¹²は、独立して、ハロゲン、シアノ、トリフルオロメチル、低級アルカノイル、ニトロ、低級アルキル、低級アルコキシ、カルボキシ、低級カルボアルコキシ、トリフルオロメトキシ、アセトアミド、低級アルキルチオ、低級アルキルスルフィニル、低級アルキルスルホニル、トリクロロビニル、トリフルオロメチルチオ、トリフルオロメチルスルフィニル、又はトリフルオロメチルスルホニルであり、
R¹⁰⁹は、アミノ、モノ若しくはジ低級アルキルアミノ、アセトアミド、アセトイミド、ウレイド、ホルムアミド、又はグアニジノであり、
R¹¹⁰は、カルバモイル、シアノ、カルバゾイル、アミジノ、又はN-ヒドロキシカルバモイルであり、
ここで、低級アルキル、低級アルキルを含む、低級アルコキシ及び低級アルカノイル基は、1～3個の炭素原子を含む。

【0225】

米国特許第6,136,831号（参照により組み込まれる）に記載されているものなどのピラゾール誘導体は、本発明のCox-2選択的阻害剤として役立ち得る。このような

ピラゾール誘導体は、下記式を有するか、又は薬学的に許容されるその塩である。

【化 7 3】



10

式中、

R 1 1 4 は、水素又はハロゲンであり、

R 1 1 5 及び R 1 1 6 は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、低級アルキル、低級アルコキシ、ヒドロキシル、又は低級アルカノイルオキシであり、

R 1 1 7 は、低級ハロアルキル又は低級アルキルであり、

X 1 4 は、硫黄、酸素、又は N H であり、

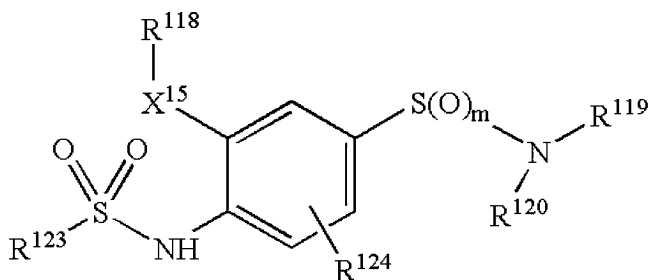
Z 6 は、低級アルキルチオ、低級アルキルスルホニル、又はスルファモイルである。

20

【 0 2 2 6】

本発明の C o x - 2 選択的阻害剤として役立ち得る材料として、米国特許第 6 , 2 9 7 , 2 8 2 号 (参照により組み込まれる) に記載されているベンゾスルホンアミドの置換誘導体が挙げられる。このようなベンゾスルホンアミド誘導体は、下記式を有するもの、及び薬学的に許容されるその塩である。

【化 7 4】



30

式中、

X 1 5 は、酸素、硫黄、又は N H を表し、

R 1 1 8 は、任意選択で不飽和でもよいアルキル又はアルキルオキシアルキル基 [任意選択で、ハロゲン、アルコキシ、オキソ又はシアノによって一置換、多置換、若しくは混合置換されていてもよい] ; 或いは、シクロアルキル、アリール又はヘテロアリール基 [任意選択でハロゲン、アルキル、C F 3、シアノ又はアルコキシによって一置換、多置換、若しくは混合置換されていてもよい] であり、

40

R 1 1 9 及び R 1 2 0 は、互いに独立して、水素 ; 任意選択で多フッ素化 (polyfluorised) されていてもよいアルキル基 ; アラルキル、アリール若しくはヘテロアリール基 ; 又は基 (C H 2) n - X 1 6 を表し、或いは

R 1 1 9 及び R 1 2 0 は、N 原子と一緒に、飽和、部分的に不飽和、又は完全に不飽和の、1 個又は複数のヘテロ原子 N、O、又は S を有する 3 ~ 7 員複素環 [任意選択で、オキソ、アルキル、アルキルアリール、若しくはアリール基、又は基 (C H 2) n - X 1 6 で置換されていてもよい] を表し、

50

X^{16} は、ハロゲン、 NO_2 、 $-OR^{121}$ 、 $-COR^{121}$ 、 $-CO_2R^{121}$ 、 $-OCO_2R^{121}$ 、 $-CN$ 、 $-CONR^{121}OR^{122}$ 、 $-CONR^{121}R^{122}$ 、 $-SR^{121}$ 、 $-S(O)R^{121}$ 、 $-S(O)_2R^{121}$ 、 $-NR^{121}R^{122}$ 、 $-NHC(O)R^{121}$ 、 $-NHS(O)_2R^{121}$ を表し、

n は、0 ~ 6 の整数を表し、

R^{123} は、1 ~ 10 個の C 原子を有する直鎖状又は分枝状のアルキル基、シクロアルキル基、アルキルカルボキシル基、アリール基、アラルキル基、ヘテロアリール又はヘテロアラルキル基 [それらは、任意選択で、ハロゲン又はアルコキシによって一置換、多置換、若しくは混合置換されていてもよい] を表し、

R^{124} は、ハロゲン；ヒドロキシル；1 ~ 6 個の炭素原子を有する直鎖状若しくは分枝状のアルキル、アルコキシ、アシルオキシ又はアルキルオキシカルボニル基 [それらは、任意選択で、ハロゲン、 NO_2 、 $-OR^{121}$ 、 $-COR^{121}$ 、 $-CO_2R^{121}$ 、 $-OCO_2R^{121}$ 、 $-CN$ 、 $-CONR^{121}OR^{122}$ 、 $-CONR^{121}R^{122}$ 、 $-SR^{121}$ 、 $-S(O)R^{121}$ 、 $-S(O)_2R^{121}$ 、 $-NR^{121}R^{122}$ 、 $-NHC(O)R^{121}$ 、 $-NHS(O)_2R^{121}$ によって一置換若しくは多置換されていてもよい]；或いはポリフルオロアルキル基を表し、

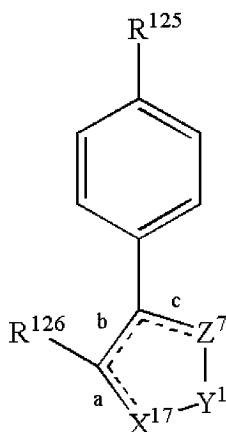
R^{121} 及び R^{122} は、互いに独立して、水素、アルキル、アラルキル、又はアリールを表し、

m は、0 ~ 2 の整数を表す。

【0227】

本発明の $Cox-2$ 選択的阻害剤として有用な化合物として、米国特許第 5,474,995 号及び同第 6,239,173 号 (その両方が参照により組み込まれる) に記載されているフェニル複素環が挙げられる。このようなフェニル複素環化合物は、下記式を有するか、又は薬学的に許容されるその塩である：

【化 75】



式中、

b 側が二重結合であり、かつ a 及び c 側が単結合であるとき、 $X^{17}-Y^1-Z^7$ は、

- (a) $-CH_2CH_2CH_2-$ 、
- (b) $-C(O)CH_2CH_2-$ 、
- (c) $-CH_2CH_2C(O)-$ 、
- (d) $-CR^{129}(R^{129'})-O-C(O)-$ 、
- (e) $-C(O)-O-CR^{129}(R^{129'})-$ 、
- (f) $-CH_2-NR^{127}-CH_2-$ 、
- (g) $-CR^{129}(R^{129'})-NR^{127}-C(O)-$ 、
- (h) $-CR^{128}=CR^{128'}-S-$ 、
- (i) $-S-CR^{128}=CR^{128'}-$ 、
- (j) $-S-N=CH-$ 、

- (k) - CH = N - S - 、
 (l) - N = CR¹²⁸ - O - 、
 (m) - O - CR¹²⁸ = N - 、
 (n) - N = CR¹²⁸ - NH - 、
 (o) - N = CR¹²⁸ - S - 、及び
 (p) - S - CR¹²⁸ = N - 、
 (q) - C(O) - NR¹²⁷ - CR¹²⁹(R^{129'}) - 、
 (r) R¹²²が - S(O)₂CH₃でないという条件で - R¹²⁷N - CH = CH - 、
 (s) R¹²⁵が - S(O)₂CH₃でないという条件で - CH = CH - NR¹²⁷ -

からなる群より選択され、

10

a及びc側が二重結合であり、かつb側が単結合であるとき、X¹⁷ - Y¹ - Z⁷ - は、

- (a) = CH - O - CH = 、及び
 (b) = CH - NR¹²⁷ - CH = 、
 (c) = N - S - CH = 、
 (d) = CH - S - N = 、
 (e) = N - O - CH = 、
 (f) = CH - O - N = 、
 (g) = N - S - N = 、
 (h) = N - O - N =

からなる群より選択され；

20

R¹²⁵は、

- (a) S(O)₂CH₃、
 (b) S(O)₂NH₂、
 (c) S(O)₂NHC(O)CF₃、
 (d) S(O)(NH)CH₃、
 (e) S(O)(NH)NH₂、
 (f) S(O)(NH)NHC(O)CF₃、
 (g) P(O)(CH₃)OH、及び
 (h) P(O)(CH₃)NH₂；

からなる群より選択され；

30

R¹²⁶は、

- (a) C₁ ~ C₆アルキル、
 (b) C₃、C₄、C₅、C₆、及びC₇シクロアルキル、
 (c) 一、二、若しくは三置換されたフェニル又はナフチルであって、置換基が、
 (1) 水素、
 (2) ハロ、
 (3) C₁ ~ C₆アルコキシ、
 (4) C₁ ~ C₆アルキルチオ、
 (5) CN、
 (6) CF₃、
 (7) C₁ ~ C₆アルキル、
 (8) N₃、
 (9) - CO₂H、
 (10) - CO₂ - C₁ ~ C₄アルキル、
 (11) - C(R¹²⁹)(R¹³⁰) - OH、
 (12) - C(R¹²⁹)(R¹³⁰) - O - C₁ ~ C₄アルキル、及び
 (13) - C₁ ~ C₆アルキル - CO₂ - R¹²⁹

40

からなる群より選択されるもの、

- (d) ヘテロアリアルが5原子の単環式芳香環であり、前記環が、S、O、又はNである1個のヘテロ原子を有し、任意選択で1、2、又は3個の追加のN原子を有していてもよ

50

い、一、二、若しくは三置換されたヘテロアリール；或いは、ヘテロアリールが6原子の単環式環であり、前記環がNである1個のヘテロ原子を有し、任意選択で1、2、3、又は4個の追加のN原子を有していてもよい、一、二、若しくは三置換されたヘテロアリール；であって、置換基が、

- (1) 水素、
- (2) フルオロ、クロロ、ブロモ、及びヨードを含むハロ、
- (3) C₁ ~ C₆ アルキル、
- (4) C₁ ~ C₆ アルコキシ、
- (5) C₁ ~ C₆ アルキルチオ、
- (6) CN、
- (7) CF₃、
- (8) N₃、
- (9) -C(R¹²⁹)(R¹³⁰)-OH、及び
- (10) -C(R¹²⁹)(R¹³⁰)-O-C₁ ~ C₄ アルキル

からなる群より選択されるもの、

(e) (d) のベンゾ縮合類似体を含むベンゾヘテロアリール

からなる群より選択され；

R¹²⁷ は、

- (a) 水素、
- (b) CF₃、
- (c) CN、
- (d) C₁ ~ C₆ アルキル、
- (e) ヒドロキシルC₁ ~ C₆ アルキル、
- (f) -C(O)-C₁ ~ C₆ アルキル、
- (g) 任意選択で置換されていてもよく、置換基はアルキル上にあり、置換基はC₁ ~ C₃ アルキルである、

- (1) -C₁ ~ C₅ アルキル-Q⁵、
- (2) -C₁ ~ C₅ アルキル-O-C₁ ~ C₃ アルキル-Q⁵、
- (3) -C₁ ~ C₃ アルキル-S-C₁ ~ C₃ アルキル-Q⁵、
- (4) -C₁ ~ C₅ アルキル-O-Q⁵、又は
- (5) -C₁ ~ C₅ アルキル-S-Q⁵、
- (h) -Q⁵

からなる群より選択され；

R¹²⁸ 及び R¹²⁸ は、

- (a) 水素、
- (b) CF₃、
- (c) CN、
- (d) C₁ ~ C₆ アルキル、
- (e) -Q⁵、

(f) -O-Q⁵；

(g) -S-Q⁵、及び

(h) 任意選択で置換されていてもよく、置換基はアルキル上にあり、置換基はC₁ ~ C₃ アルキルである、

- (1) -C₁ ~ C₅ アルキル-Q⁵、
- (2) -O-C₁ ~ C₅ アルキル-Q⁵、
- (3) -S-C₁ ~ C₅ アルキル-Q⁵、
- (4) -C₁ ~ C₃ アルキル-O-C₁ ~ C₃ アルキル-Q⁵、
- (5) -C₁ ~ C₃ アルキル-S-C₁ ~ C₃ アルキル-Q⁵、
- (6) -C₁ ~ C₅ アルキル-O-Q⁵、
- (7) -C₁ ~ C₅ アルキル-S-Q⁵

10

20

30

40

50

からなる群よりそれぞれ独立して選択され；

R¹²⁹、R^{129'}、R¹³⁰、R¹³¹、及びR¹³²は、

(a) 水素、

(b) C₁～C₆アルキル

からなる群よりそれぞれ独立して選択され；

或いは、R¹²⁹とR¹³⁰、又はR¹³¹とR¹³²は、これらの結合相手である炭素と一緒に、3、4、5、6、又は7原子の飽和単環式炭素環を形成しており；

Q⁵は、CO₂H、CO₂-C₁～C₄アルキル、テトラゾリル-5-イル、C(R¹³¹)(R¹³²)(OH)、又はC(R¹³¹)(R¹³²)(O-C₁～C₄アルキル)であり；

ただし、X-Y-Zが-S-CR¹²⁸=CR^{128'}であるとき、R¹²⁸及びR^{128'}は、CF₃以外のものである。

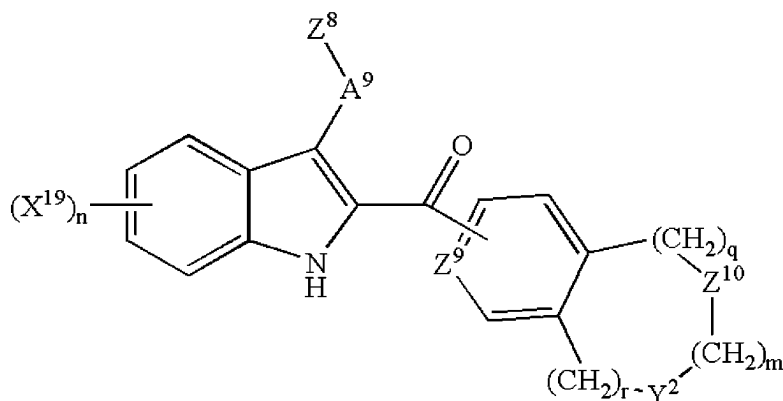
【0228】

米国特許第6,239,173号に開示されている例示のフェニル複素環は、3-フェニル-4-(4-(メチルスルホニル)フェニル)-2-(2H)-フラノンである。

【0229】

米国特許第6,303,628号(参照により組み込まれる)に記載されているものなどの二環式カルボニルインドール化合物は、本発明のCox-2選択的阻害剤として有用である。このような二環式カルボニルインドール化合物は、下記式を有するか、又は薬学的に許容されるその塩である：

【化76】



式中、

A⁹は、C₁～C₆アルキレン、又は-NR¹³³-であり、

Z⁸は、C(=L³)R¹³⁴、又はSO₂R¹³⁵であり、

Z⁹は、CH、又はNであり、

Z¹⁰及びY²は、-CH₂-、O、S、及びN-R¹³³から独立して選択され、

mは、1、2、又は3であり、

q及びrは、独立して、0、1、又は2であり、

X¹⁸は、ハロゲン、C₁～C₄アルキル、ハロ置換C₁～C₄アルキル、ヒドロキシル、C₁～C₄アルコキシ、ハロ置換C₁～C₄アルコキシ、C₁～C₄アルキルチオ、ニトロ、アミノ、モノ又はジ(C₁～C₄アルキル)アミノ、及びシアノから独立して選択され、

nは、0、1、2、3、又は4であり、

L³は、酸素又は硫黄であり、

R¹³³は、水素、又はC₁～C₄アルキルであり、

R¹³⁴は、ヒドロキシル、C₁～C₆アルキル、ハロ置換C₁～C₆アルキル、C₁～C₆アルコキシ、ハロ置換C₁～C₆アルコキシ、C₃～C₇シクロアルコキシ、C₁～C₄アルキル(C₃～C₇シクロアルコキシ)、-NR¹³⁶R¹³⁷、C₁～C₄アル

キルフェニル - O - 、又はフェニル - O - [前記フェニルは、任意選択で、ハロゲン、C₁ ~ C₄ アルキル、ヒドロキシル、C₁ ~ C₄ アルコキシ及びニトロから独立して選択される 1 個 ~ 5 個の置換基で置換されていてよい] であり、

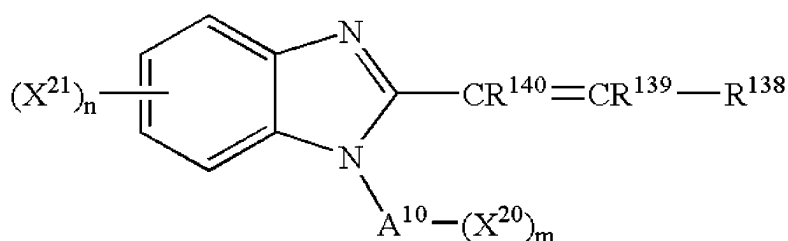
R¹³⁵ は、C₁ ~ C₆ アルキル、又はハロ置換 C₁ ~ C₆ アルキルであり、

R¹³⁶ 及び R¹³⁷ は、水素、C₁ ~ C₆ アルキル、及びハロ置換 C₁ ~ C₆ アルキルから独立して選択される。

【 0 2 3 0 】

本発明の C o x - 2 選択的阻害剤として役立ち得る材料として、米国特許第 6 , 3 1 0 , 0 7 9 号 (参照により組み込まれる) に記載されているベンゾイミダゾール化合物が挙げられる。このようなベンゾイミダゾール化合物は、下記式を有するか、又は薬学的に許容されるその塩である :

【 化 7 7 】



式中、

A¹⁰ は、O、S、及び N から選択される 1 個のヘテロ原子を有し、前記ヘテロ原子に加えて任意選択で 1 個 ~ 3 個の N 原子を含んでもよい 5 員単環式芳香環 ; 又は 1 個の N 原子を有し、前記 N 原子に加えて任意選択で 1 個 ~ 4 個の N 原子を含んでもよい 6 員単環式芳香環 ; から選択されるヘテロアリール ; であり、前記ヘテロアリールは、ヘテロアリール環の炭素原子を介してベンゾイミダゾールの窒素原子に結合しており、

X²⁰ は、ハロ、C₁ ~ C₄ アルキル、ヒドロキシル、C₁ ~ C₄ アルコキシ、ハロ置換 C₁ ~ C₄ アルキル、ヒドロキシル置換 C₁ ~ C₄ アルキル、(C₁ ~ C₄ アルコキシ) C₁ ~ C₄ アルキル、ハロ置換 C₁ ~ C₄ アルコキシ、アミノ、N - (C₁ ~ C₄ アルキル) アミノ、N , N - ジ (C₁ ~ C₄ アルキル) アミノ、[N - (C₁ ~ C₄ アルキル) アミノ] C₁ ~ C₄ アルキル、[N , N - ジ (C₁ ~ C₄ アルキル) アミノ] C₁ ~ C₄ アルキル、N - (C₁ ~ C₄ アルカノイル) アミノ、N - (C₁ ~ C₄ アルキル) (C₁ ~ C₄ アルカノイル) アミノ、N - [(C₁ ~ C₄ アルキル) スルホニル] アミノ、N - [(ハロ置換 C₁ ~ C₄ アルキル) スルホニル] アミノ、C₁ ~ C₄ アルカノイル、カルボキシ、(C₁ ~ C₄ アルコキシ) カルボニル、カルバモイル、[N - (C₁ ~ C₄ アルキル) アミノ] カルボニル、[N , N - ジ (C₁ ~ C₄ アルキル) アミノ] カルボニル、シアノ、ニトロ、メルカプト、(C₁ ~ C₄ アルキル) チオ、(C₁ ~ C₄ アルキル) スルフィニル、(C₁ ~ C₄ アルキル) スルホニル、アミノスルホニル、[N - (C₁ ~ C₄ アルキル) アミノ] スルホニル、及び [N , N - ジ (C₁ ~ C₄ アルキル) アミノ] スルホニルから独立して選択され、

X²¹ は、ハロ、C₁ ~ C₄ アルキル、ヒドロキシル、C₁ ~ C₄ アルコキシ、ハロ置換 C₁ ~ C₄ アルキル、ヒドロキシル置換 C₁ ~ C₄ アルキル、(C₁ ~ C₄ アルコキシ) C₁ ~ C₄ アルキル、ハロ置換 C₁ ~ C₄ アルコキシ、アミノ、N - (C₁ ~ C₄ アルキル) アミノ、N , N - ジ (C₁ ~ C₄ アルキル) アミノ、[N - (C₁ ~ C₄ アルキル) アミノ] C₁ ~ C₄ アルキル、[N , N - ジ (C₁ ~ C₄ アルキル) アミノ] C₁ ~ C₄ アルキル、N - (C₁ ~ C₄ アルカノイル) アミノ、N - (C₁ ~ C₄ アルキル) - N - (C₁ ~ C₄ アルカノイル) アミノ、N - [(C₁ ~ C₄ アルキル) スルホニル] アミノ、N - [(ハロ置換 C₁ ~ C₄ アルキル) スルホニル] アミノ、C₁ ~ C₄ アルカノイル、カルボキシ、(C₁ ~ C₄ アルコキシ) ヒドロキシ、カルバモイル、[N - (C₁ ~ C₄ アルキル) アミノ] カルボニル、[N , N - ジ (C₁ ~ C₄ アルキル) アミノ] カルボ

ニル、N - カルバモイルアミノ、シアノ、ニトロ、メルカプト、(C₁ ~ C₄ アルキル) チオ、(C₁ ~ C₄ アルキル) スルフィニル、(C₁ ~ C₄ アルキル) スルホニル、アミノスルホニル、[N - (C₁ ~ C₄ アルキル) アミノ] スルホニル、及び [N, N - ジ(C₁ ~ C₄ アルキル) アミノ] スルホニルから独立して選択され、

R¹³⁸ は、水素；直鎖状又は分枝状の C₁ ~ C₄ アルキル [任意選択で 1 個 ~ 3 個の置換基で置換されていてもよく、置換基は、ハロ、ヒドロキシル、C₁ ~ C₄ アルコキシ、アミノ、N - (C₁ ~ C₄ アルキル) アミノ、及び N, N - ジ(C₁ ~ C₄ アルキル) アミノから独立して選択される]；C₃ ~ C₈ シクロアルキル [任意選択で 1 個 ~ 3 個の置換基で置換されていてもよく、置換基は、ハロ、C₁ ~ C₄ アルキル、ヒドロキシル、C₁ ~ C₄ アルコキシ、アミノ、N - (C₁ ~ C₄ アルキル) アミノ、及び N, N - ジ(C₁ ~ C₄ アルキル) アミノから独立して選択される]；C₄ ~ C₈ シクロアルケニル [任意選択で 1 個 ~ 3 個の置換基で置換されていてもよく、置換基は、ハロ、C₁ ~ C₄ アルキル、ヒドロキシル、C₁ ~ C₄ アルコキシ、アミノ、N - (C₁ ~ C₄ アルキル) アミノ、及び N, N - ジ(C₁ ~ C₄ アルキル) アミノから独立して選択される]；フェニル [任意選択で 1 個 ~ 3 個の置換基で置換されていてもよく、置換基は、ハロ、C₁ ~ C₄ アルキル、ヒドロキシル、C₁ ~ C₄ アルコキシ、ハロ置換 C₁ ~ C₄ アルキル、ヒドロキシル置換 C₁ ~ C₄ アルキル、(C₁ ~ C₄ アルコキシ) C₁ ~ C₄ アルキル、ハロ置換 C₁ ~ C₄ アルコキシ、アミノ、N - (C₁ ~ C₄ アルキル) アミノ、N, N - ジ(C₁ ~ C₄ アルキル) アミノ、[N - (C₁ ~ C₄ アルキル) アミノ] C₁ ~ C₄ アルキル、[N, N - ジ(C₁ ~ C₄ アルキル) アミノ] C₁ ~ C₄ アルキル、N - (C₁ ~ C₄ アルカノイル) アミノ、N - [C₁ ~ C₄ アルキル] (C₁ ~ C₄ アルカノイル) アミノ、N - [(C₁ ~ C₄ アルキル) スルホニル] アミノ、N - [(ハロ置換 C₁ ~ C₄ アルキル) スルホニル] アミノ、C₁ ~ C₄ アルカノイル、カルボキシ、(C₁ ~ C₄ アルコキシ) カルボニル、カルバモイル、[N - (C₁ ~ C₄ アルキル) アミノ] カルボニル、[N, N - ジ(C₁ ~ C₄ アルキル) アミノ] カルボニル、シアノ、ニトロ、メルカプト、(C₁ ~ C₄ アルキル) チオ、(C₁ ~ C₄ アルキル) スルフィニル、(C₁ ~ C₄ アルキル) スルホニル、アミノスルホニル、[N - (C₁ ~ C₄ アルキル) アミノ] スルホニル、及び [N, N - ジ(C₁ ~ C₄ アルキル) アミノ] スルホニルから独立して選択される]；並びに O、S、及び N から選択される 1 個のヘテロ原子を有し、任意選択で前記ヘテロ原子に加えて 1 個 ~ 3 個の N 原子を含んでいてもよい 5 員単環式芳香環、又は 1 個の N 原子を有し、任意選択で前記 N 原子に加えて 1 個 ~ 4 個の N 原子を含んでいてもよい 6 員単環式芳香環から選択されるヘテロアリール [それらは、任意選択で X²⁰ から選択される 1 個 ~ 3 個の置換基で置換されていてもよい]；から選択され、

R¹³⁹ 及び R¹⁴⁰ は、水素；ハロ；C₁ ~ C₄ アルキル；フェニル [任意選択で 1 個 ~ 3 個の置換基で置換されていてもよく、置換基は、ハロ、C₁ ~ C₄ アルキル、ヒドロキシル、C₁ ~ C₄ アルコキシ、アミノ、N - (C₁ ~ C₄ アルキル) アミノ、及び N, N - ジ(C₁ ~ C₄ アルキル) アミノから独立して選択される] から独立して選択され、或いは R¹³⁸ と R¹³⁹ は、これらの結合相手である炭素原子と一緒に、C₃ ~ C₇ シクロアルキル環を形成することができ、

m は、0、1、2、3、4、又は 5 であり、

n は、0、1、2、3、又は 4 である。

【0231】

本発明の Cox - 2 選択的阻害剤として使用することのできる化合物として、米国特許第 6,300,363 号 (参照により組み込まれる) に記載されているインドール化合物が挙げられる。このようなインドール化合物は、下記式を有するもの、及び薬学的に許容されるその塩である：

10

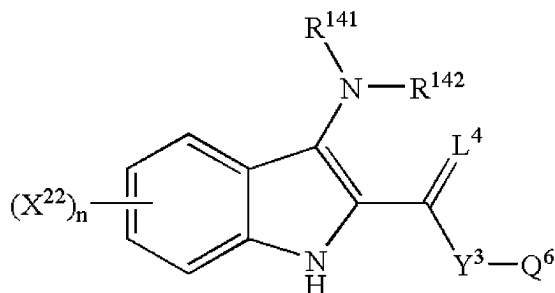
20

30

40

50

【化 7 8】



10

式中、

L⁴ は、酸素又は硫黄であり、

Y³ は、直接結合又は C₁ ~ C₄ アルキリデンであり、

Q⁶ は、

(a) C₁ ~ C₆ アルキル又はハロ置換 C₁ ~ C₆ アルキル [アルキルは、任意選択で、ヒドロキシル、C₁ ~ C₄ アルコキシ、アミノ、及びモノ若しくはジ (C₁ ~ C₄ アルキル) アミノから独立して選択される最高で 3 個の置換基で置換されていてもよい]、

(b) C₃ ~ C₇ シクロアルキル [任意選択で、ヒドロキシル、C₁ ~ C₄ アルキル、及び C₁ ~ C₄ アルコキシから独立して選択される最高で 3 個の置換基で置換されていてもよい]、

20

(c) フェニル又はナフチル [任意選択で、

(c-1) ハロ、C₁ ~ C₄ アルキル、ハロ置換 C₁ ~ C₄ アルキル、ヒドロキシル、C₁ ~ C₄ アルコキシ、ハロ置換 C₁ ~ C₄ アルコキシ、S(O)_mR¹⁴³、SO₂NH₂、SO₂N(C₁ ~ C₄ アルキル)₂、アミノ、モノ若しくはジ (C₁ ~ C₄ アルキル) アミノ、NH₂SO₂R¹⁴³、NHC(O)R¹⁴³、CN、CO₂H、CO₂(C₁ ~ C₄ アルキル)、C₁ ~ C₄ アルキル-OH、C₁ ~ C₄ アルキル-OR¹⁴³、CONH₂、CONH(C₁ ~ C₄ アルキル)、CON(C₁ ~ C₄ アルキル)₂、及び-O-Y-フェニル (フェニルは、任意選択で、ハロ、C₁ ~ C₄ アルキル、CF₃、ヒドロキシル、OR¹⁴³、S(O)_mR¹⁴³、アミノ、モノ若しくはジ (C₁ ~ C₄ アルキル) アミノ、及び CN から独立して選択される 1 個又は 2 個の置換基で置換されていてもよい)

30

から独立して選択される最高で 4 個までの置換基で置換されていてもよい]、

(d) O、S、及び N から選択される 1 個のヘテロ原子を有し、任意選択で前記ヘテロ原子に加えて最高で 3 個の N 原子を含んでもよい、5 原子の単環式芳香族基 [任意選択で、

(d-1) ハロ、C₁ ~ C₄ アルキル、ハロ置換 C₁ ~ C₄ アルキル、ヒドロキシル、C₁ ~ C₄ アルコキシ、ハロ置換 C₁ ~ C₄ アルコキシ、C₁ ~ C₄ アルキル-OH、S(O)_mR¹⁴³、SO₂NH₂、SO₂N(C₁ ~ C₄ アルキル)₂、アミノ、モノ若しくはジ (C₁ ~ C₄ アルキル) アミノ、NH₂SO₂R¹⁴³、NHC(O)R¹⁴³、CN、CO₂H、CO₂(C₁ ~ C₄ アルキル)、C₁ ~ C₄ アルキル-OR¹⁴³、CONH₂、CONH(C₁ ~ C₄ アルキル)、CON(C₁ ~ C₄ アルキル)₂、フェニル、及び一、二、又は三置換されたフェニル (置換基は、ハロ、CF₃、C₁ ~ C₄ アルキル、ヒドロキシル、C₁ ~ C₄ アルコキシ、OCF₃、SR¹⁴³、SO₂CH₃、SO₂NH₂、アミノ、C₁ ~ 4 アルキルアミノ、及び NH₂SO₂R¹⁴³ から独立して選択される)

40

から独立して選択される最高で 3 個までの置換基で置換されていてもよい]、

(e) N である 1 個のヘテロ原子を有し、任意選択で前記ヘテロ原子に加えて最高で 3 個の原子を含んでもよく、上記群 (d-1) から独立して選択される最高で 3 個までの置換基で置換された、6 原子の単環式芳香族基

50

であり、

R¹⁴¹は、水素、又はC₁～C₆アルキル〔任意選択で、ヒドロキシル、OR¹⁴³、ニトロ、アミノ、モノ若しくはジ(C₁～C₄アルキル)アミノ、CO₂H、CO₂(C₁～C₄アルキル)、CONH₂、CONH(C₁～C₄アルキル)、及びCON(C₁～C₄アルキル)₂から独立して選択される置換基で置換されていてもよい〕であり、

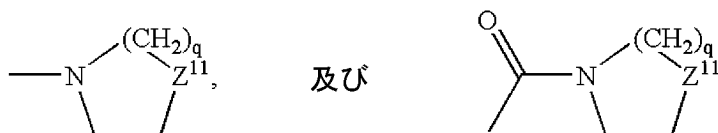
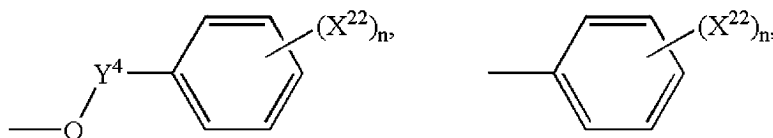
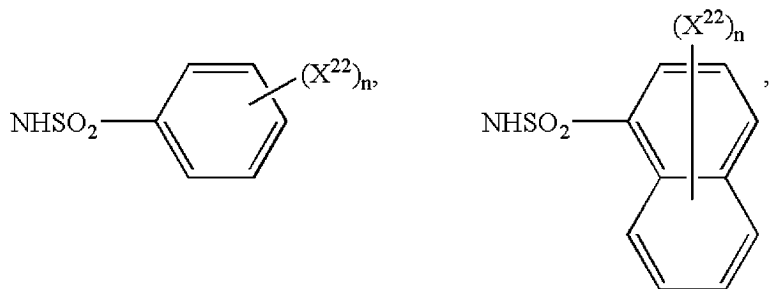
R¹⁴²は、

- (a) 水素、
- (b) C₁～C₄アルキル、
- (c) C(O)R¹⁴⁵

であり、

R¹⁴⁵は、

(c-1) C₁～C₂₂アルキル又はC₂～C₂₂アルケニル〔任意選択で、
(c-1-1) ハロ、ヒドロキシル、OR¹⁴³、S(O)_mR¹⁴³、ニトロ、アミノ、モノ又はジ(C₁～C₄アルキル)アミノ、NHSO₂R¹⁴³、CO₂H、CO₂(C₁～C₄アルキル)、CONH₂、CONH(C₁～C₄アルキル)、CON(C₁～C₄アルキル)₂、OC(O)R¹⁴³、チエニル、ナフチル、及び次式の基
【化79】



及び

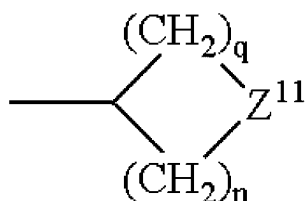
から独立して選択される最高で4個の置換基で置換されていてもよい〕、

(c-2) C₁～C₂₂アルキル又はC₂～C₂₂アルケニル〔任意選択で、5個～45個のハロゲン原子で置換されていてもよい〕、

(c-3) -Y⁵-C₃～C₇シクロアルキル又はY⁵-C₃～C₇シクロアルケニル〔任意選択で、

(c-3-1) C₁～C₄アルキル、ヒドロキシル、OR¹⁴³、S(O)_mR¹⁴³、アミノ、モノ若しくはジ(C₁～C₄アルキル)アミノ、CONH₂、CONH(C₁～

C_4 アルキル)、及び $CON(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})_2$
 から独立して選択される最高で 3 個の置換基で置換されていてもよい]、
 (c - 4) フェニル又はナフチル [任意選択で、
 (c - 4 - 1) ハロ、 $C_1 \sim C_8$ アルキル、 $C_1 \sim C_4$ アルキル - OH、ヒドロキシル、
 $C_1 \sim C_8$ アルコキシ、ハロ置換 $C_1 \sim C_8$ アルキル、ハロ置換 $C_1 \sim C_8$ アルコキシ、
 CN 、ニトロ、 $S(O)_m R^{143}$ 、 $SO_2 NH_2$ 、 $SO_2 NH(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})$
 $SO_2 N(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})_2$ 、アミノ、 $C_1 \sim C_4$ アルキルアミノ、ジ($C_1 \sim C_4$
 C_4 アルキル)アミノ、 $CONH_2$ 、 $CONH(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})$ 、 $CON(C_1 \sim C_4$
 C_4 アルキル) $_2$ 、 $OC(O)R^{143}$ 、及びフェニル(フェニルは、任意選択で、ハロ
 $C_1 \sim C_4$ アルキル、ヒドロキシル、 OCH_3 、 CF_3 、 OCF_3 、 CN 、ニトロ、ア
 ミノ、モノ若しくはジ($C_1 \sim C_4$ アルキル)アミノ、 $CO_2 H$ 、 $CO_2(C_1 \sim C_4$ アル
 キル)、及び $CONH_2$ から独立して選択される最高で 3 個の置換基で置換されてい
 てもよい)
 から独立して選択される最高で 7 個(好ましくは最高で 7 個)の置換基で置換されてい
 てもよい]、
 (c - 5) 上記(d)及び(e)で規定した単環式芳香族基 [任意選択で、
 (c - 5 - 1) ハロ、 $C_1 \sim C_8$ アルキル、 $C_1 \sim C_4$ アルキル - OH、ヒドロキシル、
 $C_1 \sim C_8$ アルコキシ、 CF_3 、 OCF_3 、 CN 、ニトロ、 $S(O)_m R^{143}$ 、アミノ
 、モノ又はジ($C_1 \sim C_4$ アルキル)アミノ、 $CONH_2$ 、 $CONH(C_1 \sim C_4$ - アル
 キル)、 $CON(C_1 \sim C_4$ アルキル) $_2$ 、 $CO_2 H$ 及び $CO_2(C_1 \sim C_4$ アルキル)
 、及び - Y - フェニル(フェニルは、ハロゲン、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、ヒドロキシル、 C
 $C_1 \sim C_4$ アルコキシ、 CF_3 、 OCF_3 、 CN 、ニトロ、 $S(O)_m R^{143}$ 、アミノ、
 モノ若しくはジ($C_1 \sim C_4$ アルキル)アミノ、 $CO_2 H$ 、 $CO_2(C_1 \sim C_4$ アルキル)
 $CONH_2$ 、 $CONH(C_1 \sim C_4$ アルキル)、及び $CON(C_1 \sim C_4$ アルキル)
 $_2$ から独立して選択される最高で 3 個の置換基で置換されていてもよい)
 から独立して選択される最高で 3 個の置換基で置換されていてもよい]、
 (c - 6) 次式の基
 【化 80】



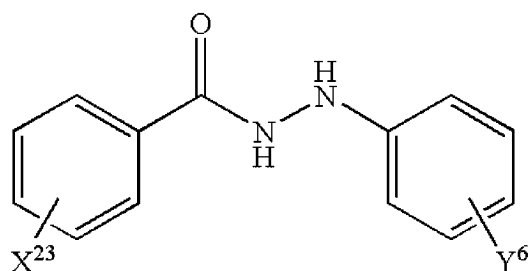
から選択され、
 X^{22} は、ハロ、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、ヒドロキシル、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシ、ハロ置換
 $C_1 \sim C_4$ アルコキシ、 $S(O)_m R^{143}$ 、アミノ、モノ若しくはジ($C_1 \sim C_4$ アル
 キル)アミノ、 $NHSO_2 R^{143}$ 、ニトロ、ハロ置換 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 CN 、 CO
 $2 H$ 、 $CO_2(C_1 \sim C_4$ アルキル)、 $C_1 \sim C_4$ アルキル - OH、 $C_1 \sim C_4$ アルキル
 OR^{143} 、 $CONH_2$ 、 $CONH(C_1 \sim C_4$ アルキル)、又は $CON(C_1 \sim C_4$ アル
 キル) $_2$ であり、
 R^{143} は、 $C_1 \sim C_4$ アルキル又はハロ置換 $C_1 \sim C_4$ アルキルであり、
 m は、0、1、又は 2 であり、 n は、0、1、2、又は 3 であり、 p は、1、2、3、4
 、又は 5 であり、 q は、2 又は 3 であり、
 Z^{11} は、酸素、硫黄、又は NR^{144} であり、
 R^{144} は、水素、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、ハロ置換 $C_1 \sim C_4$ アルキル、又は - Y⁵ - フ
 エニル [フェニルは、任意選択で、ハロ、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、ヒドロキシル、 $C_1 \sim C$
 C_4 アルコキシ、 $S(O)_m R^{143}$ 、アミノ、モノ若しくはジ($C_1 \sim C_4$ アルキル)ア
 ミノ、 CF_3 、 OCF_3 、 CN 、及びニトロから独立して選択される最高で 2 個の置換基

で置換されていてもよい]であり、
 ただし、式 - Y⁵ - Q の基は、
 X²² が水素であり、
 L⁴ が酸素であり、
 R¹⁴¹ が水素であり、
 R¹⁴² がアセチルであるとき、メチル又はエチルでない。

【0232】

米国特許第 6,077,869 号 (参照により組み込まれる) に記載されているアリールフェニルヒドラジドは、本発明の Cox-2 選択的阻害剤として役立ち得る。このようなアリールフェニルヒドラジドは、下記式を有するか、又は薬学的に許容されるその塩である：

【化 81】



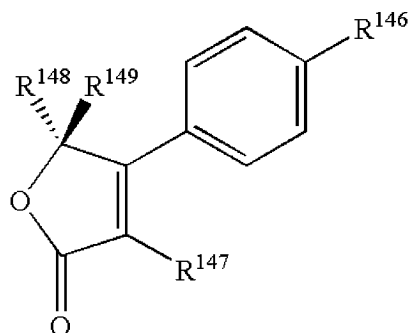
式中、

X²³ 及び Y⁶ は、水素、ハロゲン、アルキル、ニトロ、アミノ、ヒドロキシ、メトキシ、及びメチルスルホニルから選択される。

【0233】

本発明の Cox-2 選択的阻害剤として役立ち得る材料として、米国特許第 6,140,515 号 (参照により組み込まれる) に記載されている 2-アリールオキシ, 4-アリールフラン-2-オンが挙げられる。このような 2-アリールオキシ, 4-アリールフラン-2-オンは、下記式を有するか、又は薬学的に許容されるその塩である：

【化 82】



式中、

R¹⁴⁶ は、SCH₃、-S(O)₂CH₃、及び S(O)₂NH₂ からなる群より選択され、

R¹⁴⁷ は、OR¹⁵⁰、一置換又は二置換されたフェニル又はピリジルからなる群より選択され、置換基は、メチル、クロロ、及び F からなる群より選択され、

R¹⁵⁰ は、非置換、又は一置換若しくは二置換されたフェニル又はピリジルであり、置換基は、メチル、クロロ、及び F からなる群より選択され、

R¹⁴⁸ は、H、或いは任意選択で F、Cl、又は Br の 1~3 個の基で置換されていてもよい C₁~C₄ アルキルであり、

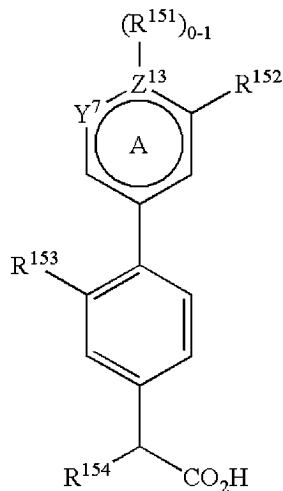
R¹⁴⁹ は、H、或いは任意選択で F、Cl、又は Br の 1~3 個の基で置換されていて

もよい $C_1 \sim C_4$ アルキルであり、ただし、 R^{148} と R^{149} は同じものでない。

【0234】

本発明の $Cox-2$ 選択的阻害剤として役立ち得る材料として、米国特許第 5994379 号（参照により組み込まれる）に記載されているビスアリール化合物が挙げられる。このようなビスアリール化合物は、下記式を有するか、又は薬学的に許容されるその塩、エステル、若しくは互変異性体である：

【化 83】



10

20

式中、 Z^{13} は、 C 又は N であり、

Z^{13} が N であるとき、 R^{151} は H を表すか又は不在であり、或いは以下で述べるように R^{152} と一緒になり、

Z^{13} が C であるとき、 R^{151} は H を表し、かつ R^{152} は以下の特徴を有する部分であり、

(a) $0 \sim 2$ 個の二重結合を含み、エネルギーに関して安定したトランス状の立体配置を採用することのできる、 $3 \sim 4$ 原子の線状鎖であり、二重結合が存在すれば、その結合はトランス立体配置である、

30

(b) 環 A に直接結合している親油性又は非親油性である原子を除き、親油性である、及び

(c) 約 15 度の範囲内で環 A と平面をなす、エネルギー的に安定な立体配置が存在する或いは R^{151} と R^{152} は合体し、環 A に縮合した 5 員又は 6 員の芳香環又は非芳香環 D を表し、前記環 D は、 O 、 S 、及び N から選択される $0 \sim 3$ 個のヘテロ原子を含み、前記環 D は、環 A に直接に結合している親油性又は非親油性である原子を除き、親油性であり、前記環 D は、約 15 度の範囲内で環 A と平面をなすエネルギー的に安定な立体配置が利用可能であり、

前記環 D はさらに、 $C_1 \sim C_2$ アルキル、 $-OC_1 \sim C_2$ アルキル、 $-NHC_1 \sim C_2$ アルキル、 $-N(C_1 \sim C_2$ アルキル) $_2$ 、 $-C(O)C_1 \sim C_2$ アルキル、 $-S-C_1 \sim C_2$ アルキル、及び $C(S)C_1 \sim C_2$ アルキルからなる群より選択される $1R^a$ 基で置換されており、

40

Y^7 は、 N 、 CH 、又は $C-OC_1 \sim C_3$ アルキルを表し、 Z^{13} が N であるとき、 Y^7 は、カルボニル基を表していてもよく、

R^{153} は、 H 、 Br 、 Cl 、又は F を表し、

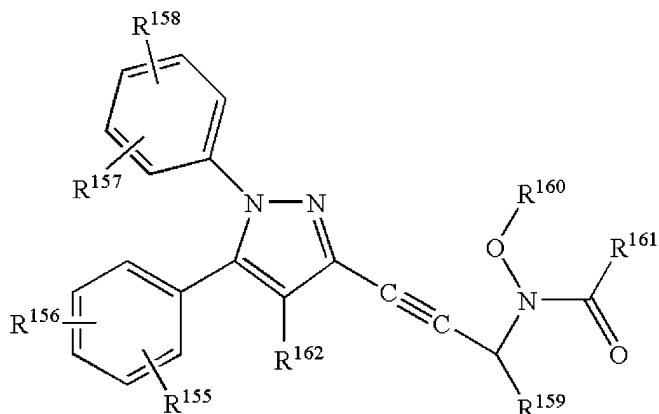
R^{154} は、 H 又は CH_3 を表す。

【0235】

本発明の $Cox-2$ 選択的阻害剤として有用な化合物として、米国特許第 6,028,202 号（参照により組み込まれる）に記載されている $1,5$ -ジアリールピラゾールが挙げられる。このような $1,5$ -ジアリールピラゾールは、下記式を有するか、及び薬学的に許容されるその塩である：

50

【化 8 4】



10

式中、

R¹⁵⁵、R¹⁵⁶、R¹⁵⁷、及びR¹⁵⁸は、水素、C₁～C₅アルキル、C₁～C₅アルコキシ、フェニル、ハロ、ヒドロキシル、C₁～C₅アルキルスルホニル、C₁～C₅アルキルチオ、トリハロC₁～C₅アルキル、アミノ、ニトロ、及び2-キノリニルメトキシからなる群より独立して選択され、

R¹⁵⁹は、水素、C₁～C₅アルキル、トリハロC₁～C₅アルキル、フェニル、置換フェニル〔フェニル置換基は、ハロゲン、C₁～C₅アルコキシ、トリハロC₁～C₅アルキル、又はニトロである〕であり、或いはR¹⁵⁹は、環員の少なくとも1個が窒素、硫黄、又は酸素である5～7員環のヘテロアリールであり、

20

R¹⁶⁰は、水素、C₁～C₅アルキル、フェニルC₁～C₅アルキル、置換フェニルC₁～C₅アルキル〔フェニル置換基は、ハロゲン、C₁～C₅アルコキシ、トリハロC₁～C₅アルキル、又はニトロである〕であり、或いはR¹⁶⁰は、C₁～C₅アルコシカルボニル、フェノキシカルボニル、置換フェノキシカルボニル〔フェニル置換基は、ハロゲン、C₁～C₅アルコキシ、トリハロC₁～C₅アルキル、又はニトロである〕であり、

R¹⁶¹は、C₁～C₁₀アルキル、置換C₁～C₁₀アルキルであり〔置換基は、ハロゲン、トリハロC₁～C₅アルキル、C₁～C₅アルコキシ、カルボキシ、C₁～C₅アルコシカルボニル、アミノ、C₁～C₅アルキルアミノ、ジC₁～C₅アルキルアミノ、ジC₁～C₅アルキルアミノC₁～C₅アルキルアミノ、C₁～C₅アルキルアミノC₁～C₅アルキルアミノ、又は環原子の1個又は複数窒素、酸素、若しくは硫黄である4～8個の環原子を含む複素環（任意選択で、C₁～C₅アルキルで置換されていてもよい）である〕；或いはR¹⁶¹は、フェニル、置換フェニル（ここで、フェニル置換基は、C₁～C₅アルキル、ハロゲン、C₁～C₅アルコキシ、トリハロC₁～C₅アルキル、又はニトロのうちの1個又は複数である）であり；或いはR¹⁶¹は、1個又は複数の原子が窒素、酸素、又は硫黄である5～7個の環原子を有するヘテロアリール、1個又は複数の5～7員芳香環がヘテロアリールに縮合している縮合ヘテロアリールであり、或いはR¹⁶¹は、NR¹⁶³R¹⁶⁴であり、R¹⁶³及びR¹⁶⁴は、水素及びC₁～C₅アルキルから独立して選択され、又はR¹⁶³とR¹⁶⁴は、描かれている窒素と一緒に、環員の1個又は複数窒素、硫黄、又は酸素である5～7員のヘテロアリール環〔任意選択で、C₁～C₅アルキルで置換されていてもよい〕を形成していてもよく、R¹⁶²は、水素、C₁～C₅アルキル、ニトロ、アミノ、及びハロゲンである。

30

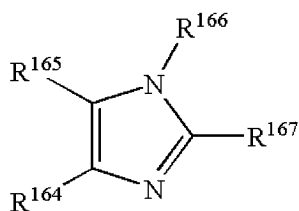
40

【0236】

本発明のCox-2選択的阻害剤として役立つ材料として、米国特許第6,040,320号（参照により組み込まれる）に記載されている2-置換イミダゾールが挙げられる。このような2-置換イミダゾールは、下記式を有するか、又は薬学的に許容されるその塩である：

50

【化 8 5】



式中、

R¹⁶⁴は、フェニル、5～6個の環原子を含むヘテロアリール、又は置換フェニル〔置換基は、C₁～C₅アルキル、ハロゲン、ニトロ、トリフルオロメチル、及びニトリルからなる群の1個又は複数のメンバーから独立して選択される〕であり、

10

R¹⁶⁵は、フェニル、5～6個の環原子を含むヘテロアリール、置換ヘテロアリール〔置換基は、C₁～C₅アルキル及びハロゲンからなる群の1個又は複数のメンバーから独立して選択される〕、又は置換フェニル〔置換基は、C₁～C₅アルキル、ハロゲン、ニトロ、トリフルオロメチル、及びニトリルからなる群の1個又は複数のメンバーから独立して選択される〕であり、

R¹⁶⁶は、水素、2-(トリメチルシリル)エトキシメチル)、C₁～C₅アルコキシカルボニル、アリールオキシカルボニル、アリールC₁～C₅アルキルオキシカルボニル、アリールC₁～C₅アルキル、フタルイミドC₁～C₅アルキル、アミノC₁～C₅アルキル、ジアミノC₁～C₅アルキル、スクシンイミドC₁～C₅アルキル、C₁～C₅アルキルカルボニル、アリールカルボニル、C₁～C₅アルキルカルボニルC₁～C₅アルキル、アリールオキシカルボニルC₁～C₅アルキル、ヘテロアリールが5～6個の環原子を含むヘテロアリールC₁～C₅アルキル、又は置換アリールC₁～C₅アルキル〔アリール置換基は、C₁～C₅アルキル、C₁～C₅アルコキシ、ハロゲン、アミノ、C₁～C₅アルキルアミノ、及びジC₁～C₅アルキルアミノからなる群の1個又は複数のメンバーから独立して選択される〕であり、

20

R¹⁶⁷は、(A¹¹)_n-(CH¹⁶⁵)_q-X²⁴であり、

A¹¹は、硫黄又はカルボニルであり、

nは、0又は1であり、

30

qは、0～9であり、

X²⁴は、水素、ヒドロキシル、ハロゲン、ビニル、エチニル、C₁～C₅アルキル、C₃～C₇シクロアルキル、C₁～C₅アルコキシ、フェノキシ、フェニル、アリールC₁～C₅アルキル、アミノ、C₁～C₅アルキルアミノ、ニトリル、フタルイミド、アミド、フェニルカルボニル、C₁～C₅アルキルアミノカルボニル、フェニルアミノカルボニル、アリールC₁～C₅アルキルアミノカルボニル、C₁～C₅アルキルチオ、C₁～C₅アルキルスルホニル、フェニルスルホニル、

置換スルホンアミド〔スルホニル置換基は、C₁～C₅アルキル、フェニル、アラC₁～C₅アルキル、チエニル、フラニル、及びナフチルからなる群より選択される〕；置換ビニル〔置換基は、フッ素、臭素、塩素、及びヨウ素からなる群の1個又は複数のメンバーから独立して選択される〕、

40

置換エチニル〔置換基は、フッ素、臭素、塩素、及びヨウ素からなる群の1個又は複数のメンバーから独立して選択される〕、

置換C₁～C₅アルキル〔置換基は、1個又は複数のC₁～C₅アルコキシ、トリハロアルキル、フタルイミド、及びアミノからなる群より選択される〕、

置換フェニル〔フェニル置換基は、C₁～C₅アルキル、ハロゲン、及びC₁～C₅アルコキシからなる群の1個又は複数のメンバーから独立して選択される〕、

置換フェノキシ〔フェニル置換基は、C₁～C₅アルキル、ハロゲン、及びC₁～C₅アルコキシからなる群の1個又は複数のメンバーから独立して選択される〕、

置換C₁～C₅アルコキシ〔アルキル置換基は、フタルイミド及びアミノからなる群より

50

選択される]、

置換アリールC₁～C₅アルキル[アルキル置換基はヒドロキシルである]、

置換アリールC₁～C₅アルキル[フェニル置換基は、C₁～C₅アルキル、ハロゲン、及びC₁～C₅アルコキシからなる群の1個又は複数のメンバーから独立して選択される]、

置換アミド[カルボニル置換基は、C₁～C₅アルキル、フェニル、アリールC₁～C₅アルキル、チエニル、フラニル、及びナフチルからなる群より選択される]、

置換フェニルカルボニル[フェニル置換基はC₁～C₅アルキル、ハロゲン、及びC₁～C₅アルコキシからなる群の1個又は複数のメンバーから独立して選択される]、

置換C₁～C₅アルキルチオ[アルキル置換基は、ヒドロキシル及びフタルイミドからなる群より選択される]、

10

置換C₁～C₅アルキルスルホニル[アルキル置換基は、ヒドロキシル及びフタルイミドからなる群より選択される]、

置換フェニルスルホニル[フェニル置換基は、臭素、フッ素、塩素、C₁～C₅アルコキシ、及びトリフルオロメチルからなる群の1個又は複数のメンバーから独立して選択される]

からなる群より選択され、

ただし、

A¹₁が硫黄であり、X²₄が水素、C₁～C₅アルキルアミノカルボニル、フェニルアミノカルボニル、アリールC₁～C₅アルキルアミノカルボニル、C₁～C₅アルキルスルホニル、又はフェニルスルホニル以外である場合、qは1以上でなければならず、

20

A¹₁が硫黄であり、かつqが1である場合、X²₄は、C₁～C₂アルキルになることはできず、

A¹₁がカルボニルであり、かつqが0である場合、X²₄は、ビニル、エチニル、C₁～C₅アルキルアミノカルボニル、フェニルアミノカルボニル、アリールC₁～C₅アルキルアミノカルボニル、C₁～C₅アルキルスルホニル、又はフェニルスルホニルになることはできず、

A¹₁がカルボニルであり、qが0であり、かつX²₄がHである場合、R¹₆₆は、2-(トリメチルシリル)エトキシメチルにはならず、

nが0であり、かつqが0である場合、X²₄は、水素になることはできない。

30

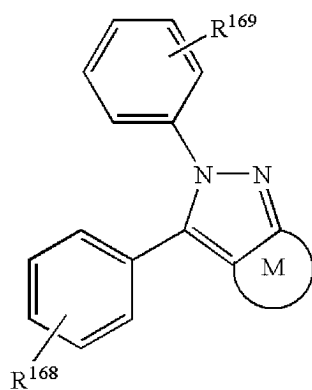
【0237】

本発明のC_{ox}-2選択的阻害剤として役立ち得る材料として、米国特許第6,083,969号(参照により組み込まれる)に記載されている1,3-及び2,3-ジアリールシクロアルカノ及びシクロアルケノピラゾールが挙げられる。このような1,3-及び2,3-ジアリールピラゾール化合物は、下記2つの式に示される一般式を有するもの、並びに薬学的に許容されるその塩、エステル、及びプロドラッグ形態である：

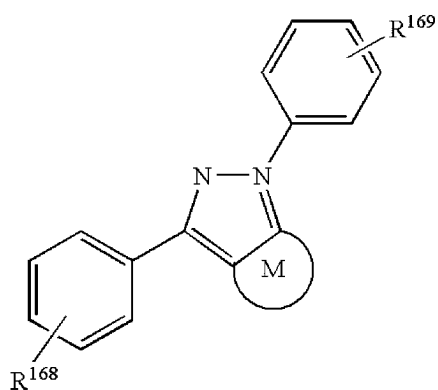
40

50

【化 8 6】



10



20

式中、

R¹⁶⁸ 及び R¹⁶⁹ は、水素、ハロゲン、(C₁ ~ C₆) アルキル、(C₁ ~ C₆) アルコキシ、ニトロ、アミノ、ヒドロキシル、トリフルオロ、-S(C₁ ~ C₆) アルキル、-SO(C₁ ~ C₆) アルキル、及び SO₂(C₁ ~ C₆) アルキルからなる群より独立して選択され、

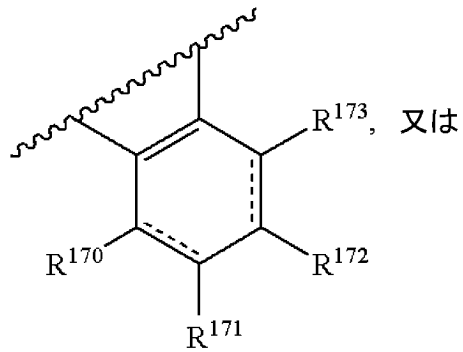
縮合部分 M は、任意選択で置換されていてもよい次式を有するシクロヘキシル基及びシクロヘプチル基からなる群より選択される基であり、

30

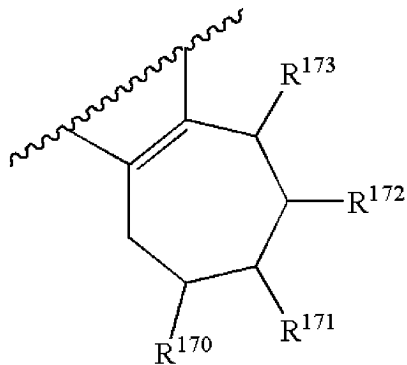
40

50

【化 8 7】



10



20

[式中、

R^{170} は、水素、ハロゲン、ヒドロキシル、及びカルボニルからなる群より選択され、
 或いは R^{170} と R^{171} が一緒に、 $-OCOCH_2-$ 、 $-ONH(CH_3)COCH_2-$ 、 $-OCOCH=$ 、及び $O-$ からなる群より選択される部分を形成しており、

R^{171} 及び R^{172} は、水素、ハロゲン、ヒドロキシル、カルボニル、アミノ、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $(C_1 \sim C_6)$ アルコキシ、 $=NOH$ 、 $-NR^{174}R^{175}$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ 、 $-OSO_2NHCO_2CH_3$ 、 $=CHCO_2CH_2CH_3$ 、 $-CH_2CO_2H$ 、 $-CH_2CO_2CH_3$ 、 $-CH_2CO_2CH_2CH_3$ 、 $-CH_2CON(CH_3)_2$ 、 $-CH_2CO_2NHCH_3$ 、 $-CHCHCO_2CH_2CH_3$ 、 $-OCOON(CH_3)OH$ 、 $-C(COCH_3)_2$ 、ジ $(C_1 \sim C_6)$ アルキル及びジ $(C_1 \sim C_6)$ アルコキシからなる群より独立して選択され、

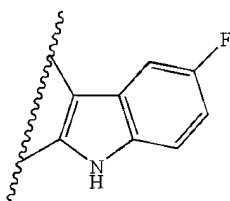
30

R^{173} は、水素、ハロゲン、ヒドロキシル、カルボニル、アミノ、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $(C_1 \sim C_6)$ アルコキシ、及び任意選択で置換されていてもよいカルボキシフェニルからなる群より選択され、カルボキシフェニル基の置換基は、ハロゲン、ヒドロキシル、アミノ、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、及び $(C_1 \sim C_6)$ アルコキシからなる群より選択され、

或いは R^{172} と R^{173} が一緒に、 $-O-$ 及び

40

【化 8 8】



からなる群より選択される部分を形成しており、

R^{174} は、水素、 OH 、 $-OCOCH_3$ 、 $-COCH_3$ 、及び $(C_1 \sim C_6)$ アルキル

50

からなる群より選択され、

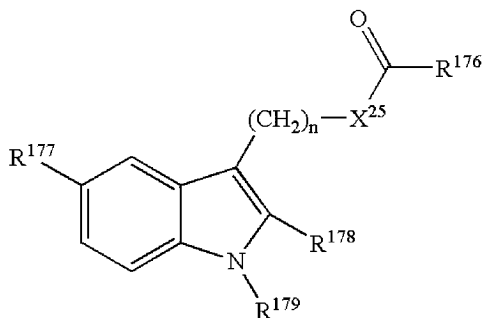
R¹⁷⁵は、水素、OH、-OCOCH₃、-COCH₃、(C₁~C₆)アルキル、-CONH₂、及びSO₂CH₃からなる群より選択される。]

ただし、Mがシクロヘキシル基である場合、R¹⁷⁰~R¹⁷³のすべてが水素になることはあり得ない。

【0238】

米国特許第6,306,890号(参照により組み込まれる)に記載されている、インドールアルコールから派生するエステル、及びインドールアルキルアミドから派生する新規なアミドは、本発明のCox-2選択的阻害剤として役立ち得る。このような化合物は、下記一般式を有する：

【化89】



式中、

R¹⁷⁶は、C₁~C₆アルキル、C₁~C₆分枝状アルキル、C₄~C₈シクロアルキル、C₁~C₆ヒドロキシアルキル、分枝状C₁~C₆ヒドロキシアルキル、ヒドロキシル置換C₄~C₈アリール、第一級、第二級、若しくは第三級C₁~C₆アルキルアミノ、第一級、第二級、若しくは第三級分枝状C₁~C₆アルキルアミノ、第一級、第二級、若しくは第三級C₄~C₈アリールアミノ、C₁~C₆アルキルカルボン酸、分枝状C₁~C₆アルキルカルボン酸、C₁~C₆アルキルエステル、分枝状C₁~C₆アルキルエステル、C₄~C₈アリール、C₄~C₈アリールカルボン酸、C₄~C₈アリールエステル、C₄~C₈アリール置換C₁~C₆アルキル、環中にO、N、若しくはSを含むC₄~C₈複素環アルキル若しくはアリール、環中にO、N、若しくはSを含むアルキル置換若しくはアリール置換C₄~C₈複素環アルキル若しくはアリール、又はこれらの八口置換したバージョンであり、ここで八口は、クロロ、ブromo、フルオロ、又はヨードであり、

R¹⁷⁷は、C₁~C₆アルキル、C₁~C₆分枝状アルキル、C₄~C₈シクロアルキル、C₄~C₈アリール、C₄~C₈アリール置換C₁~C₆アルキル、C₁~C₆アルコキシ、C₁~C₆分枝状アルコキシ、C₄~C₈アリールオキシ、又はこれらの八口置換したバージョンであり、或いはR¹⁷⁷は八口であり、八口は、クロロ、フルオロ、ブromo、又はヨードであり、

R¹⁷⁸は、水素、C₁~C₆アルキル、又はC₁~C₆分枝状アルキルであり、

R¹⁷⁹は、C₁~C₆アルキル、C₄~C₈アロイル、C₄~C₈アリール、環中にO、N、若しくはSを含むC₄~C₈複素環アルキル若しくはアリール、C₄~C₈アリール置換C₁~C₆アルキル、環中にO、N、若しくはSを含むアルキル置換若しくはアリール置換C₄~C₈複素環アルキル若しくはアリール、アルキル置換C₄~C₈アロイル、アルキル置換C₄~C₈アリール、又はこれらの八口置換したバージョンであり、ここで八口は、クロロ、ブromo、若しくはヨードであり、

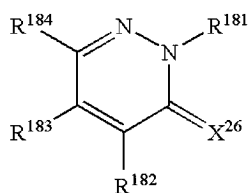
nは、1、2、3、又は4であり、

X²⁵は、O、NH、又はN-R¹⁸⁰であり、R¹⁸⁰は、C₁~C₆又はC₁~C₆分枝状アルキルである。

【0239】

本発明の C o x - 2 選択的阻害剤として役立ち得る材料として、米国特許第 6 , 3 0 7 , 0 4 7 号 (参照により組み込まれる) に記載されているピリダジノン化合物が挙げられる。このようなピリダジノン化合物は、下記式を有するか、又は薬学的に許容されるその塩、エステル、若しくはプロドラッグである：

【化 9 0 】



10

式中、

X 2 6 は、O、S、- N R 1 8 5、- N O R a、及び - N N R b R c からなる群より選択され、

R 1 8 5 は、アルケニル、アルキル、アリール、アリールアルキル、シクロアルケニル、シクロアルケニルアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、複素環、及び複素環アルキルからなる群より選択され、

R a、R b、及び R c は、アルキル、アリール、アリールアルキル、シクロアルキル、及びシクロアルキルアルキルからなる群より独立して選択され、

20

R 1 8 1 は、アルケニル、アルコキシ、アルコキシアルキル、アルコキシイミノアルコキシ、アルキル、アルキルカルボニルアルキル、アルキルスルホニルアルキル、アルキニル、アリール、アリールアルケニル、アリールアルコキシ、アリールアルキル、アリールアルキニル、アリールハロアルキル、アリールヒドロキシアルキル、アリールオキシ、アリールオキシハロアルキル、アリールオキシヒドロキシアルキル、アリールカルボニルアルキル、カルボキシアルキル、シアノアルキル、シクロアルケニル、シクロアルケニルアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、シクロアルキリデンアルキル、ハロアルケニル、ハロアルコキシヒドロキシアルキル、ハロアルキル、ハロアルキニル、複素環、複素環アルコキシ、複素環アルキル、複素環オキシ、ヒドロキシアルキル、ヒドロキシイミノアルコキシ、- (C H 2) n C (O) R 1 8 6、- (C H 2) n C H (O H) R 1 8 6、- (C H 2) n C (N O R d) R 1 8 6、- (C H 2) n C H (N O R d) R 1 8 6、- (C H 2) n C H (N R d R e) R 1 8 6、- R 1 8 7 R 1 8 8、- (C H 2) n C C R 1 8 8、- (C H 2) n [C H (C X 2 6 ' 3)] m (C H 2) p R 1 8 8、- (C H 2) n (C X 2 6 ' 2) m (C H 2) p R 1 8 8、及び (C H 2) n (C H X 2 6 ') m (C H 2) m R 1 8 8 からなる群より選択され、

30

R 1 8 6 は、水素、アルケニル、アルキル、アルキニル、アリール、アリールアルキル、シクロアルケニル、シクロアルキル、ハロアルケニル、ハロアルキル、ハロアルキニル、複素環、及び複素環アルキルからなる群より選択され、

R 1 8 7 は、アルケニレン、アルキレン、ハロ置換アルケニレン、及びハロ置換アルキレンからなる群より選択され、

40

R 1 8 8 は、水素、アルケニル、アルキル、アルキニル、アリール、アリールアルキル、シクロアルキル、シクロアルケニル、ハロアルキル、複素環、及び複素環アルキルからなる群より選択され、

R d 及び R e は、水素、アルケニル、アルキル、アルキニル、アリール、アリールアルキル、シクロアルケニル、シクロアルキル、ハロアルキル、複素環、及び複素環アルキルからなる群より独立して選択され、

X 2 6 はハロゲンであり、

m は、0 ~ 5 の整数であり、

n は、0 ~ 1 0 の整数であり、

p は、0 ~ 1 0 の整数であり、

50

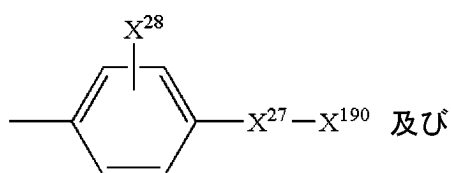
R 1 8 2、R 1 8 3、及び R 1 8 4 は、水素、アルケニル、アルコキシアルキル、アルコキシイミノアルコキシ、アルコキシイミノアルキル、アルキル、アルキニル、アルキルカルボニルアルコキシ、アルキルカルボニルアミノ、アルキルカルボニルアミノアルキル、アミノアルコキシ、アミノアルキルカルボニルオキシアルコキシ、アミノカルボニルアルキル、アリール、アリールアルケニル、アリールアルキル、アリールアルキニル、カルボキシアルキルカルボニルオキシアルコキシ、シアノ、シクロアルケニル、シクロアルキル、シクロアルキリデンアルキル、ハロアルケニルオキシ、ハロアルコキシ、ハロアルキル、ハロゲン、複素環、ヒドロキシアルコキシ、ヒドロキシイミノアルコキシ、ヒドロキシイミノアルキル、メルカプトアルコキシ、ニトロ、ホスホナトアルコキシ、Y⁸、及び Z¹⁴ からなる群より独立して選択され、

10

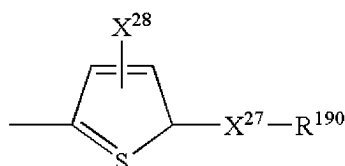
ただし、R 1 8 2、R 1 8 3、又は R 1 8 4 のうちの 1 つは、Z¹⁴ でなければならず、なおかつ R 1 8 2、R 1 8 3、又は R 1 8 4 のうちの 1 つのみが Z¹⁴ であり、

Z¹⁴ は、

【化 9 1】



20



からなる群より選択され、

X²⁷ は、S(O)₂、S(O)(NR¹⁹¹)、S(O)、Se(O)₂、P(O)(OR¹⁹²)、及び P(O)(NR¹⁹³R¹⁹⁴) からなる群より選択され、

X²⁸ は、水素、アルケニル、アルキル、アルキニル、及びハロゲンからなる群より選択され、

30

R¹⁹⁰ は、アルケニル、アルコキシ、アルキル、アルキルアミノ、アルキルカルボニルアミノ、アルキニル、アミノ、シクロアルケニル、シクロアルキル、ジアルキルアミノ、-NHNH₂、及び -NCHN(R¹⁹¹)R¹⁹² からなる群より選択され、

R¹⁹¹、R¹⁹²、R¹⁹³、及び R¹⁹⁴ は、水素、アルキル、及びシクロアルキルからなる群より独立して選択され、或いは R¹⁹³ と R¹⁹⁴ は、これらの結合相手である窒素と一緒に、O、S、及び NR¹⁸⁸ からなる群より選択される 1 個又は 2 個のヘテロ原子を含む 3 ~ 6 員の環を形成することができ、

Y⁸ は、-OR¹⁹⁵、-SR¹⁹⁵、-C(R¹⁹⁷)(R¹⁹⁸)R¹⁹⁵、-C(O)R¹⁹⁵、-C(O)OR¹⁹⁵、-N(R¹⁹⁷)C(O)R¹⁹⁵、-NC(R¹⁹⁷)R¹⁹⁵、及び -N(R¹⁹⁷)R¹⁹⁵ からなる群より選択され、

40

R¹⁹⁵ は、水素、アルケニル、アルコキシアルキル、アルキル、アルキルチオアルキル、アルキニル、シクロアルケニル、シクロアルケニルアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アリールアルキル、複素環、複素環アルキル、ヒドロキシアルキル、及び NR¹⁹⁹R²⁰⁰ からなる群より選択され、

R¹⁹⁷、R¹⁹⁸、R¹⁹⁹、及び R²⁰⁰ は、水素、アルケニル、アルコキシ、アルキル、シクロアルケニル、シクロアルキル、アリール、アリールアルキル、複素環、及び複素環アルキルからなる群より独立して選択される。

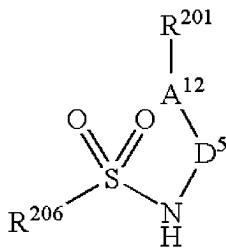
【0240】

米国特許第 6,004,948 号 (参照により組み込まれる) に記載されているベンゾスルホンアミド誘導体は、本発明の Cox-2 選択的阻害剤として有用である。このような

50

ベンゾスルホンアミド誘導体は、下記式を有するもの、及び薬学的に許容されるその塩である：

【化 9 2】



10

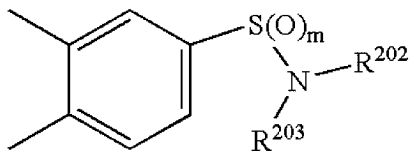
式中、

A 1 2 は、酸素、硫黄、又はNHを表し、

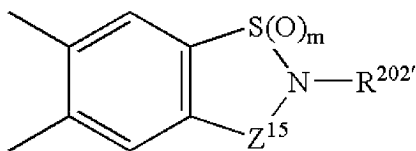
R 2 0 1 は、シクロアルキル、アリール又はヘテロアリール基〔任意選択で、ハロゲン、アルキル、CF₃、又はアルコキシで一置換若しくは多置換されていてもよい〕を表し、

D 5 は、2つの次式

【化 9 3】



20



30

の一方の基を表し：

R 2 0 2 及び R 2 0 3 は、互いに独立して、水素、多重フッ素化されていてもよいアルキル基、アラルキル、アリール、若しくはヘテロアリールの各基、又は基(CH₂)_n-X²⁹を表し、或いは

R 2 0 2 及び R 2 0 3 は、N原子と一緒に、1個又は複数のヘテロ原子N、O、又はSを含む飽和、部分的に不飽和、又は完全に不飽和の3～7員複素環〔任意選択で、オキソ、アルキル基、アルキルアリール基、若しくはアリール基、又は基(CH₂)_n-X²⁹で置換されていてもよい〕を表し、R 2 0 2 は、水素、多重フッ素化されていてもよいアルキル基、アラルキル、アリール、若しくはヘテロアリールの各基、又は基(CH₂)_n-X²⁹を表し、

40

X²⁹は、ハロゲン、NO₂、-OR²⁰⁴、-COR²⁰⁴、-CO₂R²⁰⁴、-OCO₂R²⁰⁴、-CN、-CONR²⁰⁴OR²⁰⁵、-CONR²⁰⁴R²⁰⁵、-SR²⁰⁴、-S(O)R²⁰⁴、-S(O)₂R²⁰⁴、-NR²⁰⁴R²⁰⁵、-NHCH(O)R²⁰⁴、-NHS(O)₂R²⁰⁴を表し、

Z¹⁵は、-CH₂-, -CH₂-CH₂-, -CH₂-CH₂-CH₂-, -CH₂-CH=CH-, -CH=CH-CH₂-, -CH₂-CO-, -CO-CH₂-, -NHCO-, -CONH-, -NHCH₂-, -CH₂NH-, -N=CH-, -NHCH-, -CH₂-CH₂-NH-, -CH=CH-, >N-R²⁰³、>C=O、>S(O)_mを表し、

R 2 0 4 及び R 2 0 5 は、互いに独立して、水素、アルキル、アラルキル、又はアリール

50

を表し、

n は、0 ~ 6 の整数であり、

R^{206} は、直鎖状又は分枝状の $C_1 \sim C_4$ アルキル基 [任意選択で、ハロゲン又はアルコキシで一置換若しくは多置換されていてもよい] であり、或いは R^{206} は CF_3 を表し、

m は、0 ~ 2 の整数を表し、

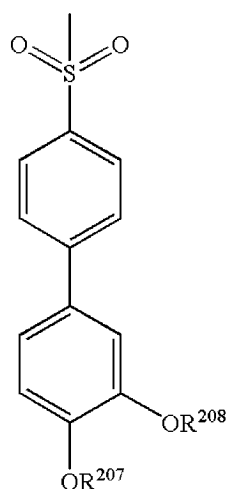
ただし、 R^{206} が CF_3 を表す場合、 A^{12} は O にはならない。

【 0 2 4 1 】

本発明の $Cox - 2$ 選択的阻害剤として役立ち得る材料として、米国特許第 6, 583, 321 号 (参照により組み込まれる) に記載されているメタンスルホニル - ビフェニル誘導体が挙げられる。このようなメタンスルホニル - ビフェニル誘導体は、下記式を有する :

10

【 化 9 4 】



20

式中、

R^{207} 及び R^{208} はそれぞれ、

水素 ;

ハロゲンで置換された、又は置換されていない $C_1 \sim C_4$ - アルキル ;

30

$C_3 \sim C_7$ - シクロアルキル ;

1 ~ 3 個のエーテル結合及び / 又はアリール置換を含む $C_1 \sim C_5$ - アルキル ;

置換又は非置換のフェニル ;

或いは、窒素、硫黄、及び酸素からなる群より選択される 2 個以上のヘテロ原子を含む、置換又は非置換の 5 又は 6 員環のヘテロアリール ;

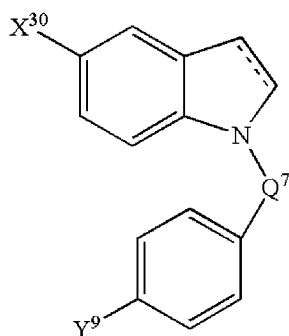
である (ここで、フェニル又はヘテロアリールは、水素、メチル、エチル、及びイソプロピルからなる群より選択される置換基で一置換又は多置換されていてもよい) 。

【 0 2 4 2 】

米国特許第 6, 599, 29 号 (参照により組み込まれる) に記載されている 1H - インドール誘導体などの $Cox - 2$ 選択的阻害剤は、本発明において有用である。このような 1H - インドール誘導体は、下記式を有する :

40

【化 9 5】



10

式中、

X³⁰は、-NHSO₂R²⁰⁹であり、R²⁰⁹は、水素又はC₁～C₃-アルキルを表し、

Y⁹は、水素、ハロゲン、C₁～C₃-アルキル[ハロゲン、NO₂、NH₂、OH、OMe、CO₂H、又はCNで置換されているか、又は置換されていない]であり、

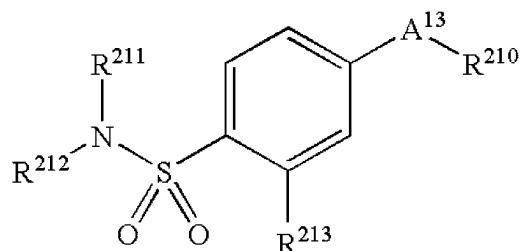
Q⁷は、C=O、C=S、又はCH₂である。

【0243】

本発明のCox-2選択的阻害剤として有用な化合物として、米国特許第6,436,967号及び同第6,613,790号(その両方が参照により組み込まれる)に記載されているCox-2阻害剤のプロドラッグが挙げられる。このようなCox-2阻害剤のプロドラッグは、下記式を有するか、又は薬学的に許容されるその塩である：

20

【化 9 6】



30

式中、

A¹³は、部分的に不飽和の複素環、ヘテロアリール、シクロアルケニル、及びアリールから選択される環置換基であり、A¹³は、非置換であるか、或いは、アルキルカルボニル、ホルミル、ハロ、アルキル、ハロアルキル、オキソ、シアノ、ニトロ、カルボキシル、アルコキシ、アミノカルボニル、アルコキシカルボニル、カルボキシアルキル、シアノアルキル、ヒドロキシアルキル、ハロアルキルスルホニルオキシ、アルコキシアルキルオキシアルキル、カルボキシアルコキシアルキル、シクロアルキルアルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロシクロオキシ、アルキルチオ、シクロアルキル、アリール、ヘテロシクリル、シクロアルケニル、アラルキル、ヘテロシクリルアルキル、アルキルチオアルキル、アリールカルボニル、アラルキルカルボニル、アラルケニル、アルコキシアルキル、アリールチオアルキル、アリールオキシアルキル、アラルキルチオアルキル、アラアルコキシアルキル、アルコキシカルボニルアルキル、アミノカルボニルアルキル、アルキルアミノカルボニル、N-アリールアミノカルボニル、N-アルキル-N-アリールアミノカルボニル、アルキルアミノカルボニルアルキル、アルキルアミノ、-アリールアミノ、N-アラルキルアミノ、N-アルキル-N-アラルキルアミノ、N-アルキル-N-アリールアミノ、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、N-アリールアミノアルキル、N-アラルキルアミノアルキル、N-アルキル-N-アリールアミノアルキル、アリールオキシ、アラルコキシ、アリールチオ、アラルキルチオ、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、アミノスルホニル、アルキルアミノスルホニル、N-アリールアミノスルホ

40

50

ニル、アリールスルホニル、及びN - アルキル - N - アリールアミノスルホニルから選択される1個又は複数の基で置換されており、

R²¹⁰は、ヘテロシクリル、シクロアルキル、シクロアルケニル、及びアリールから選択され、R²¹⁰は、非置換であるか、或いは、アルキル、ハロアルキル、シアノ、カルボキシル、アルコキシカルボニル、ヒドロキシル、ヒドロキシアルキル、ハロアルコキシ、アミノ、アルキルアミノ、アリールアミノ、ニトロ、アルコキシアルキル、アルキルスルフィニル、ハロ、アルコキシ、及びアルキルチオから選択される1個又は複数の基で置換されており、

R²¹¹は、ヒドリド及びアルコキシカルボニルアルキルから選択され、

R²¹²は、アルキル、カルボキシアルキル、アシル、アルコキシカルボニル、ヘテロアリールカルボニル、アルコキシカルボニルアルキルカルボニル、アルコキシカルボニルカルボニル、アミノ酸残基、及びアルキルカルボニルアミノアルキルカルボニルから選択され、ただし、A¹³は、テトラゾリウム又はピリジニウムではなく；さらにA¹³は、R²¹²がアルキル又はカルボキシアルキルであるときインダノンではなく；さらにA¹³は、R²¹⁰が4 - フルオロフェニルであるとき、R²¹¹がヒドリドであるとき、及びR²¹²がメチル又はアシルであるとき、チエニルではなく、

R²¹³はヒドリドである。

【0244】

米国特許第6,436,967号(参照により組み込まれる)に開示されている本発明において有用であるCox-2阻害剤の置換スルホンアミドプロドラッグの非限定的な具体例には、以下のものが含まれる：

N - [[4 - [3 - (ジフルオロメチル) - 5 - (3 - フルオロ - 4 - メトキシフェニル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] フェニル] スルホニル] プロパンアミド；

N - [[4 - [3 - (ジフルオロメチル) - 5 - (3 - フルオロ - 4 - メトキシフェニル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] フェニル] スルホニル] ブタンアミド；

N - [[4 - [1, 5 - ジメチル) - 3 - フェニル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] フェニル] スルホニル] アセトアミド；

N - [[4 - (2 - (3 - ピリジニル) - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - イミダゾール - 1 - イル) フェニル] スルホニル] アセトアミド；

N - [[4 - [2 - (5 - メチルピリジン - 3 - イル) - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - イミダゾール - 1 - イル] フェニル] スルホニル] アセトアミド；

N - [[4 - [2 - (2 - メチルピリジン - 3 - イル) - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - イミダゾール - 1 - イル] フェニル] スルホニル] アセトアミド；

N - [[4 - [2 - (5 - メチルピリジン - 3 - イル) - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - イミダゾール - 1 - イル] フェニル] スルホニル] ブタンアミド；

N - [[4 - [2 - (2 - メチルピリジン - 3 - イル) - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - イミダゾール - 1 - イル] フェニル] スルホニル] ブタンアミド；

N - [[4 - [2 - (3 - クロロ - 5 - メチルフェニル) - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - イミダゾール - 1 - イル] フェニル] スルホニル] アセトアミド；

N - [[4 - [3 - (3 - フルオロフェニル) - 5 - メチルイソオキサゾール - 4 - イル] フェニル] スルホニル] アセトアミド；

2 - メチル - N - [[4 - (5 - メチル - 3 - フェニルイソオキサゾール - 4 - イル) フェニル] スルホニル] プロパンアミド；

N - [[4 - (5 - メチル - 3 - フェニルイソオキサゾール - 4 - イル) フェニル] スルホニル] プロパンアミド；

N - [[4 - (5 - メチル - 3 - フェニルイソオキサゾール - 4 - イル) フェニル] スルホニル] ベンズアミド；

2, 2 - ジメチル - N - [[4 - (5 - メチル - 3 - フェニルイソオキサゾール - 4 - イル) フェニル] スルホニル] プロパンアミド；

N - [[4 - 5 - メチル - 3 - フェニルイソオキサゾール - 4 - イル) フェニル] スルホ

10

20

30

40

50

ニル]ブタンアミド;	
N - [[4 - (5 - メチル - 3 - フェニルイソオキサゾール - 4 - イル) フェニル] スルホニル] ペンタンアミド;	
N - [[4 - (5 - メチル - 3 - フェニルイソオキサゾール - 4 - イル) フェニル] スルホニル] ヘキサナアミド;	
3 - メトキシ - N - [[4 - (5 - メチル - 3 - フェニルイソオキサゾール - 4 - イル) フェニル] スルホニル] プロパンアミド;	
2 - エトキシ - N - [[4 - (5 - メチル - 3 - フェニルイソオキサゾール - 4 - イル) フェニル] スルホニル] アセトアミド;	
N - [[4 - [5 - メチル - 3 - フェニルイソオキサゾール - 4 - イル] フェニル] スルホニル] アセトアミド;	10
N - [[4 - [5 - (4 - クロロフェニル) - 3 - (トリフルオロメチル) - 1 H ピラゾール - 1 - イル] フェニル] スルホニル] プロパンアミド;	
N - [[4 - [5 - (4 - クロロフェニル) - 3 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] フェニル] スルホニル] ブタンアミド;	
N - [[4 - [5 - (4 - クロロフェニル) - 3 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] フェニル] スルホニル] アセトアミド;	
N - [[4 - [3 - (ジフルオロメチル) - 6 - フルオロ - 1 , 5 - ジヒドロ - 7 - メトキシ - [2] ベンゾチオピラノ [4 , 3 - c] ピラゾール - 1 - イル) フェニル] スルホニル] アセトアミド;	20
N - [[4 - [6 - フルオロ - 1 , 5 - ジヒドロ - 7 - メトキシ - 3 - (トリフルオロメチル) - [2] ベンゾチオピラノ [4 , 3 - c] ピラゾール - 1 - イル] フェニル] スルホニル] アセトアミド;	
N - [[4 - [3 - (ジフルオロメチル) - 5 - (3 - フルオロ - 4 - メトキシフェニル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] フェニル] スルホニル] アセトアミド;	
N - [[4 - (2 - メチル - 4 - フェニルオキサゾール - 5 - イル) フェニル] スルホニル] アセトアミド;	
メチル [[[4 - (5 - メチル - 3 - フェニルイソオキサゾール - 4 - イル) フェニル] スルホニル] アミノ] オキサセテート;	
2 - メトキシ - N - [[4 - (5 - メチル - 3 - フェニルイソオキサゾール - 4 - イル) フェニル] スルホニル] アセトアミド;	30
N - [[4 - [5 - (ジフルオロメチル) - 3 - フェニルイソオキサゾール - 4 - イル] フェニル] スルホニル] プロパンアミド;	
N - [[4 - [5 - (ジフルオロメチル) - 3 - フェニルイソオキサゾール - 4 - イル] フェニル] スルホニル] ブタンアミド;	
N - [[4 - (5 - メチル - 3 - フェニルイソオキサゾール - 4 - イル) フェニル] スルホニル] ホルムアミド;	
1 , 1 - ジメチルエチル - N - [[4 - (5 - メチル - 3 - フェニルイソオキサゾール - 4 - イル) フェニル] スルホニル] カルバメート;	
N - [[4 - (5 - メチル - 3 - フェニルイソオキサゾール - 4 - イル) フェニル] スルホニル] グリシン;	40
2 - アミノ - N - [[4 - (5 - メチル - 3 - フェニルイソオキサゾール - 4 - イル) フェニル] スルホニル] アセトアミド;	
2 - (アセチルアミノ) - N - [[4 - (5 - メチル - 3 - フェニルイソオキサゾール - 4 - イル) フェニル] スルホニル] アセトアミド;	
メチル 4 - [[[4 - (5 - メチル - 3 - フェニルイソオキサゾール - 4 - イル) フェニル] スルホニル] アミノ] - 4 - オキサブタノエート;	
メチル N - [[4 - (5 - メチル - 3 - フェニルイソオキサゾール - 4 - イル) フェニル] スルホニル] カルバメート;	
N - アセチル - N - [[4 - (5 - メチル - 3 - フェニルイソオキサゾール - 4 - イル)	50

フェニル]スルホニル]グリシン、エチルエステル；

N - [[4 - (5 - (4 - メチルフェニル) - 3 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) フェニル] スルホニル] アセトアミド；

メチル 3 - [[[4 - (5 - メチル - 3 - フェニルイソオキサゾール - 4 - イル) フェニル] スルホニル] アミノ] - 3 - オキサプロパノエート；

4 - [5 - (3 - ブロモ - 5 - フルオロ - 4 - メトキシフェニル) - 2 - (トリフルオロメチル) オキサゾール - 4 - イル] - N - メチルベンゼンスルホンアミド；

N - (1 , 1 - ジメチルエチル) - 4 - (5 - メチル - 3 - フェニルイソオキサゾール - 4 - イル) ベンゼンスルホンアミド；

4 - [5 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] - N - メチルベンゼンスルホンアミド；

N - メチル - 4 - (5 - メチル - 3 - フェニルイソオキサゾール - 4 - イル) ベンゼンスルホンアミド；

N - [[4 - [5 - (ヒドロキシメチル) - 3 - フェニルイソオキサゾール - 4 - イル] フェニル] スルホニル] アセトアミド；

N - [[4 - [5 - (アセトキシメチル) - 3 - フェニルイソオキサゾール - 4 - イル] フェニル] スルホニル] アセトアミド；

N - [[4 - [2 - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) シクロペンテン - 1 - イル] フェニル] スルホニル] アセトアミド；

4 - [2 - (4 - フルオロフェニル) - 1 H - ピロール - 1 - イル] - N - メチルベンゼンスルホンアミド；

N - [[4 - (3 , 4 - ジメチル - 1 - フェニル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) フェニル] スルホニル] プロパンアミド；

N - [[4 - [2 - (2 - メチルピリジン - 3 - イル) - 4 - メチルフルオロメチルイミダゾール - 1 - イル] フェニル] スルホニル] プロパンアミド；

4 - [2 - (4 - フルオロフェニル) シクロペンテン - 1 - イル] - N - メチルベンゼンスルホンアミド；及び

N - [[4 - (3 - フェニル - 2 , 3 - ジヒドロ - 2 - オキサフラン - 4 - イル) フェニル] スルホニル] プロパンアミド。

【 0 2 4 5 】

米国特許第 6 , 6 1 3 , 7 9 0 号 (参照により組み込まれる) に開示されているこれらのプロドラッグは、

A 1 3 が、ピラゾール基 [任意選択で、アルキルカルボニル、ホルミル、ハロ、アルキル、ハロアルキル、オキソ、シアノ、ニトロ、カルボキシル、アルコキシ、アミノカルボニル、アルコキシカルボニル、カルボキシアリル、シアノアルキル、ヒドロキシアリル、ハロアルキルスルホニルオキシ、アルコキシアリルオキシアリル、カルボキシアリルコキシアリル、アルケニル、アルキニル、アルキルチオ、アルキルチオアルキル、アルコキシアリル、アルコキシカルボニルアルキル、アミノカルボニルアルキル、アルキルアミノカルボニルアルキル、アルキルアミノ、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、アミノスルホニル、及びアルキルアミノスルホニルからなる群より出現するごとに独立して選択される 1 個又は複数の基によって置換可能な位置が置換されていてもよい] であり、

R 2 1 0 が、フェニル基 [任意選択で、アルキル、ハロアルキル、シアノ、カルボキシル、アルコキシカルボニル、ヒドロキシル、ヒドロキシアリル、ハロアルコキシ、アミノ、アルキルアミノ、ニトロ、アルコキシアリル、アルキルスルフィニル、ハロ、アルコキシ、及びアルキルチオからなる群より出現するごとに独立して選択される 1 個又は複数の基によって置換可能な位置が置換されていてもよい] であり、

R 2 1 1 及び R 2 1 2 が、ヒドロキシアリル及びヒドリドからなる群より独立して選択されるが、R 2 1 1 及び R 2 1 2 の少なくとも一方はヒドリド以外であり、及び

R 2 1 3 が、ヒドリド及びフルオロからなる群より選択される、

10

20

30

40

50

上記式で示される一般式を有する。

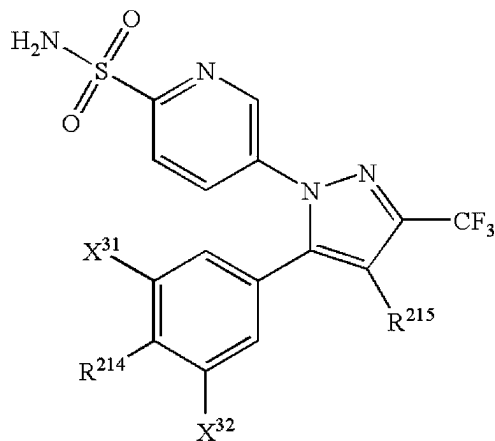
【 0 2 4 6 】

本発明の C o x - 2 阻害剤として有用である、米国特許第 6 , 6 1 3 , 7 9 0 号 (参照により組み込まれる) に開示されているプロドラッグ化合物の例には、限定はされないが、N - (2 - ヒドロキシエチル) - 4 - [5 - (4 - メチルフェニル) - 3 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] ベンゼンスルホンアミド、N , N - ビス (2 - ヒドロキシエチル) - 4 - [5 - (4 - メチルフェニル) - 3 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] ベンゼンスルホンアミド、又はこれらの薬学的に許容される塩が含まれる。

【 0 2 4 7 】

米国特許第 6 , 5 8 3 , 3 2 1 号 (参照により組み込まれる) に記載されているスルファモイルヘテロアリアルピラゾール化合物などの C o x - 2 選択的阻害剤は、本発明の C o x - 2 阻害剤として役立ち得る。そのスルファモイルヘテロアリアルピラゾール化合物は、下記式を有する：

【 化 9 7 】



式中、

R 2 1 4 は、フリル、チアゾリル、又はオキサゾリルであり、

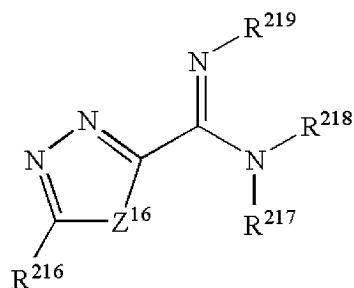
R 2 1 5 は、水素、フルオロ、又はエチルであり、及び

X 3 1 及び X 3 2 は、独立して、水素又はクロロである。

【 0 2 4 8 】

米国特許第 6 , 5 5 5 , 5 6 3 号 (参照により組み込まれる) に記載されている、ヘテロアリアル置換アミジニル及びイミダゾリル化合物は、本発明の C o x - 2 選択的阻害剤として有用である。このようなヘテロアリアル置換アミジニル及びイミダゾリル化合物は、下記式を有する：

【 化 9 8 】



式中、

Z 1 6 は、O 又は S であり、

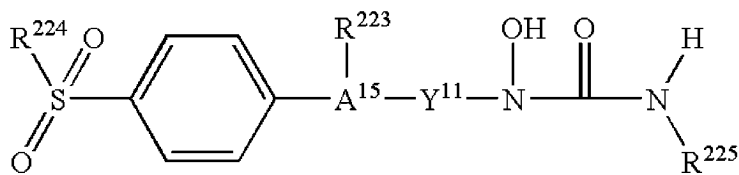
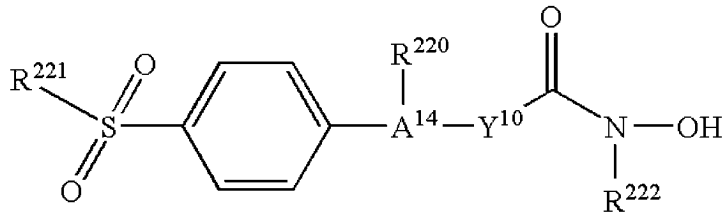
R 2 1 6 は、任意選択で置換されていてもよいアリールであり、

R²¹⁷は、任意選択でアミノスルホニルで置換されていてもよいアリールであり、
R²¹⁸及びR²¹⁹は、協働して、任意選択で置換されていてもよい5員環を形成している。

【0249】

本発明のCox-2選択的阻害剤として役立ち得る材料として、米国特許第6,432,999号、同第6,512,121号、及び同第6,515,014号（それら全てが参照により組み込まれる）に記載されている置換ヒドロキサム酸誘導体が挙げられる。これらの化合物は、リボキシゲナーゼ5酵素の阻害剤としても働く。このような置換ヒドロキサム酸誘導体は、下記式の1つに示される一般式を有する：

【化99】



【0250】

米国特許第6,432,999号（参照により組み込まれる）に記載されているピラゾール置換ヒドロキサム酸誘導体は、

A¹⁴が、ピラゾリル〔任意選択で、アシル、ハロ、ヒドロキシル、低級アルキル、低級ハロアルキル、オキソ、シアノ、ニトロ、カルボキシル、低級アルコキシ、アミノカルボニル、低級アルコシカルボニル、低級カルボキシアルキル、低級シアノアルキル、及び低級ヒドロキシアルキルから選択される置換基で置換されていてもよい〕であり、

Y¹⁰が、低級アルケニレン及び低級アルキニレンから選択され、

R²²⁰が、5員及び6員ヘテロシクロ；低級シクロアルキル；低級シクロアルケニル；並びにフェニル、ピフェニル及びナフチルから選択されるアリール；から選択される置換基であり、R²²⁰は、任意選択で、低級アルキル、低級ハロアルキル、シアノ、カルボキシル、低級アルコシカルボニル、ヒドロキシル、低級ヒドロキシアルキル、低級ハロアルコキシ、アミノ、低級アルキルアミノ、フェニルミノ、ニトロ、低級アルコキシアルキル、低級アルキルスルフィニル、ハロ、低級アルコキシ、及び低級アルキルチオから選択される1個又は複数の置換基によって置換可能な位置が置換されていてもよく、

R²²¹が、低級アルキル及びアミノから選択され、

R²²²が、ヒドリド、低級アルキル、フェニル、5員及び6員ヘテロシクロ及び低級シクロアルキルから選択される、

上記式を有する、又は薬学的に許容されるその塩である。

【0251】

米国特許第6,432,999号（参照により組み込まれる）に記載されている、ピラゾール置換ヒドロキサム酸誘導体は、

A¹⁵が、ピラゾリル〔任意選択で、アシル、ハロ、ヒドロキシル、低級アルキル、低級ハロアルキル、オキソ、シアノ、ニトロ、カルボキシル、低級アルコキシ、アミノカルボニル、低級アルコシカルボニル、低級カルボキシアルキル、低級シアノアルキル、及び低級ヒドロキシアルキルから選択される置換基で置換されていてもよい〕であり、

Y¹¹が、低級アルキレン、低級アルケニレン、及び低級アルキニレンから選択され、

R²²³が、5員及び6員ヘテロシクロ；低級シクロアルキル；低級シクロアルケニル；

並びにフェニル、ピフェニル及びナフチルから選択されるアリール；から選択される置換基であり、R 2 2 3 は、任意選択で、低級アルキル、低級ハロアルキル、シアノ、カルボキシル、低級アルコキシカルボニル、ヒドロキシル、低級ヒドロキシアルキル、低級ハロアルコキシ、アミノ、低級アルキルアミノ、フェニルミノ、ニトロ、低級アルコキシアルキル、低級アルキルスルフィニル、ハロ、低級アルコキシ、及び低級アルキルチオから選択される 1 個又は複数の置換基によって置換可能な位置が置換されていてもよく、

R 2 2 4 が、低級アルキル及びアミノから選択され、

R 2 2 5 が、ヒドリド、低級アルキルから選択される、

上記式を有する、又は薬学的に許容されるその塩であってもよい。

【0252】

米国特許第 6, 512, 121 号（参照により組み込まれる）に記載されている、ヘテロシクロ置換ヒドロキサム酸誘導体は、

A 1 4 が、オキサゾリル、フリル、ピロリル、チアゾリル、イミダゾリル、イソチアゾリル、イソキサゾリル、シクロペンテニル、フェニル及びピリジルから選択される環置換基であり、A 1 4 は、任意選択で、アシル、ハロ、ヒドロキシ、低級アルキル、低級ハロアルキル、オキソ、シアノ、ニトロ、カルボキシル、低級アルコキシ、アミノカルボニル、低級アルコキシカルボニル、低級カルボキシアルキル、低級シアノアルキル、及び低級ヒドロキシアルキルから選択される置換基で置換されていてもよく、

Y 1 0 が、低級アルキレン、低級アルケニレン、及び低級アルキニレンであり、

R 2 2 0 が、5 員及び 6 員ヘテロシクロ；低級シクロアルキル；低級シクロアルケニル；並びにフェニル、ピフェニル及びナフチルから選択されるアリール；から選択される置換基であり、R 2 2 0 は、任意選択で、低級アルキル、低級ハロアルキル、シアノ、カルボキシル、低級アルコキシカルボニル、ヒドロキシル、低級ヒドロキシアルキル、低級ハロアルコキシ、アミノ、低級アルキルアミノ、フェニルアミノ、ニトロ、低級アルコキシアルキル、低級アルキルスルフィニル、ハロ、低級アルコキシ、及び低級アルキルチオから選択される 1 個又は複数の置換基によって置換可能な位置が置換されていてもよく、

R 2 2 1 が、低級アルキル及びアミノから選択され、

R 2 2 2 が、ヒドリド、低級アルキル、フェニル、5 員及び 6 員ヘテロシクロ、並びに低級シクロアルキルから選択される、

上記式を有する、又は薬学的に許容されるその塩である。

【0253】

米国特許第 6, 512, 121 号（参照により組み込まれる）に記載されている、ヘテロシクロ置換ヒドロキサム酸誘導体は、

A 1 5 が、オキサゾリル、フリル、ピロリル、チアゾリル、イミダゾリル、イソチアゾリル、イソキサゾリル、シクロペンテニル、フェニル、及びピリジルから選択される環置換基であり、A は、任意選択で、アシル、ハロ、ヒドロキシ、低級アルキル、低級ハロアルキル、オキソ、シアノ、ニトロ、カルボキシル、低級アルコキシ、アミノカルボニル、低級アルコキシカルボニル、低級カルボキシアルキル、低級シアノアルキル、及び低級ヒドロキシアルキルから選択される置換基で置換されていてもよく、

Y 1 1 は、低級アルキル、低級アルケニル、及び低級アルキニルから選択され、

R 2 2 3 が、5 員及び 6 員ヘテロシクロ；低級シクロアルキル；低級シクロアルケニル；並びにフェニル、ピフェニル及びナフチルから選択されるアリール；から選択される置換基であり、R 2 2 3 は、任意選択で、低級アルキル、低級ハロアルキル、シアノ、カルボキシル、低級アルコキシカルボニル、ヒドロキシル、低級ヒドロキシアルキル、低級ハロアルコキシ、アミノ、低級アルキルアミノ、フェニルアミノ、ニトロ、低級アルコキシアルキル、低級アルキルスルフィニル、ハロ、低級アルコキシ、及び低級アルキルチオから選択される 1 個又は複数の置換基によって置換可能な位置が置換されていてもよく、

R 2 2 4 が、低級アルキル及びアミノから選択され、

R 2 2 5 が、ヒドリド及びアルキルから選択される、

上記式を有する、又は薬学的に許容されるその塩であってもよい。

10

20

30

40

50

【 0 2 5 4 】

米国特許第 6 , 5 1 5 , 0 1 4 号 (参照により組み込まれる) に記載されている、チオフェン置換ヒドロキサム酸誘導体は、

A 1 4 が、チエニル [任意選択で、アシル、ハロ、ヒドロキシ、低級アルキル、低級ハロアルキル、オキソ、シアノ、ニトロ、カルボキシル、低級アルコキシ、アミノカルボニル、低級アルコキシカルボニル、低級カルボキシアルキル、低級シアノアルキル、及び低級ヒドロキシアルキルから選択される置換基で置換されていてもよい] であり、

Y 1 0 が、エチレン、イソプロピレン、プロピレン、ブチレン、低級アルケニレン、及び低級アルキニレンであり、

R 2 2 0 が、5 員及び 6 員ヘテロシクロ ; 低級シクロアルキル ; 低級シクロアルケニル ; 並びにフェニル、ビフェニル及びナフチルから選択されるアリール ; から選択される置換基であり、R 2 2 0 は、低級アルキル、低級ハロアルキル、シアノ、カルボキシル、低級アルコキシカルボニル、ヒドロキシル、低級ヒドロキシアルキル、低級ハロアルコキシ、アミノ、低級アルキルアミノ、フェニルアミノ、ニトロ、低級アルコキシアルキル、低級アルキルスルフィニル、ハロ、低級アルコキシ、及び低級アルキルチオから選択される 1 個又は複数の置換基によって置換可能な位置が置換されていてもよく、

R 2 2 1 が、低級アルキル及びアミノから選択され、

R 2 2 2 が、ヒドリド、低級アルキル、フェニル、5 員及び 6 員ヘテロシクロ、及び低級シクロアルキルから選択される、

上記式を有する、又は薬学的に許容されるその塩である。

【 0 2 5 5 】

米国特許第 6 , 5 1 5 , 0 1 4 号 (参照により組み込まれる) に記載されている、チオフェン置換ヒドロキサム酸誘導体は、

A 1 5 が、チエニル [任意選択で、アシル、ハロ、ヒドロキシ、低級アルキル、低級ハロアルキル、オキソ、シアノ、ニトロ、カルボキシル、低級アルコキシ、アミノカルボニル、低級アルコキシカルボニル、低級カルボキシアルキル、低級シアノアルキル、及び低級ヒドロキシアルキルから選択される置換基で置換されていてもよい] であり、

Y 1 1 が、低級アルキル、低級アルケニル、及び低級アルキニルから選択され、

R 2 2 3 が、5 員及び 6 員ヘテロシクロ ; 低級シクロアルキル ; 低級シクロアルケニル ; 並びにフェニル、ビフェニル及びナフチルから選択されるアリール ; から選択される置換基であり、R 2 2 3 は、任意選択で、低級アルキル、低級ハロアルキル、シアノ、カルボキシル、低級アルコキシカルボニル、ヒドロキシル、低級ヒドロキシアルキル、低級ハロアルコキシ、アミノ、低級アルキルアミノ、フェニルアミノ、ニトロ、低級アルコキシアルキル、低級アルキルスルフィニル、ハロ、低級アルコキシ、及び低級アルキルチオから選択される 1 個又は複数の置換基によって置換可能な位置が置換されていてもよく、

R 2 2 4 が、低級アルキル及びアミノから選択され、

R 2 2 5 が、ヒドリド及びアルキルから選択される、

上記式を有する、又は薬学的に許容されるその塩であってもよい。

【 0 2 5 6 】

本発明の C o x - 2 選択的阻害剤として有用な化合物として、米国特許第 6 , 4 9 8 , 1 6 6 号 (参照により組み込まれる) に記載されているピラゾロピリジン化合物が挙げられる。このようなピラゾロピリジン化合物は、下記式を有するか、或いは薬学的に許容されるその塩、溶媒和物、エステル、又はそのようなエステルの塩若しくは溶媒和物である :

10

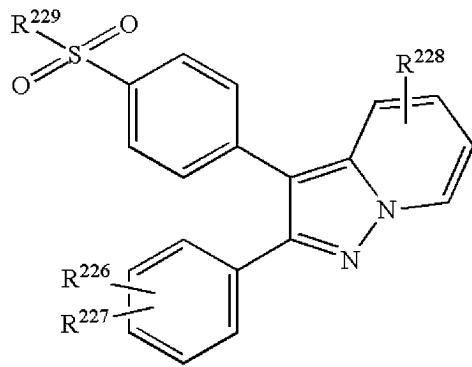
20

30

40

50

【化 1 0 0】



10

式中、

R²²⁶ 及び R²²⁷ は、H；ハロゲン；C₁～C₆ アルキル；C₁～C₆ アルコキシ；及び 1 個又は複数のフッ素原子で置換された C₁～C₆ アルコキシ；からなる群より独立して選択され、

R²²⁸ は、ハロゲン、CN、CONR²³⁰R²³¹、CO₂H、CO₂C₁～C₆ アルキル、又は NH₂SO₂R²³⁰ であり、

R²²⁹ は、C₁～C₆ アルキル又は NH₂ であり、

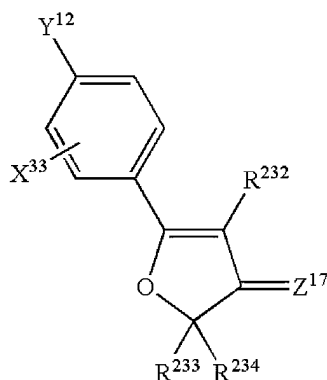
R²²⁵ 及び R²²⁵ は、H；C₁～C₆ アルキル；フェニル；ハロゲン、C₁～C₆ アルキル、C₁～C₆ アルコキシ、及び 1 個又は複数のフッ素原子で置換された C₁～C₆ アルコキシからなる群より選択される 1 個又は複数の原子又は基で置換されたフェニル；からなる群より独立して選択される。

20

【0 2 5 7】

本発明の Cox-2 選択的阻害剤として有用な材料として、米国特許第 6,492,416 号（参照により組み込まれる）に記載されている 4,5-ジアリール-3(2H)-フラノン誘導体が挙げられる。このような 4,5-ジアリール-3(2H)-フラノン誘導体は、下記式を有するか、又は薬学的に許容されるその塩である：

【化 1 0 1】



30

式中、

X³³ は、ハロ、ヒドリド、又はアルキルを表し、

Y¹² は、アルキルスルホニル、アミノスルホニル、アルキルスルフィニル、(N-アシルアミノ)-スルホニル、(N-アルキルアミノ)スルホニル、又はアルキルチオを表し、

Z¹⁷ は、酸素又は硫黄原子を表し、

R²³³ 及び R²³⁴ は、低級アルキル基から独立して選択され、

R²³² は、置換又は非置換の 5～10 原子の芳香族基を表す。

【0 2 5 8】

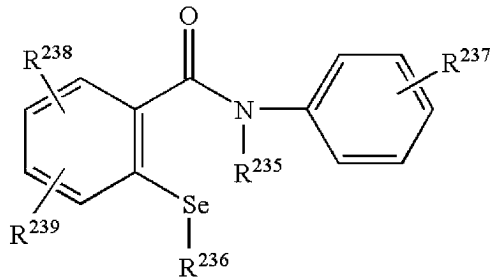
本発明で使用するのことができる Cox-2 選択的阻害剤として、米国特許第 6,492,

40

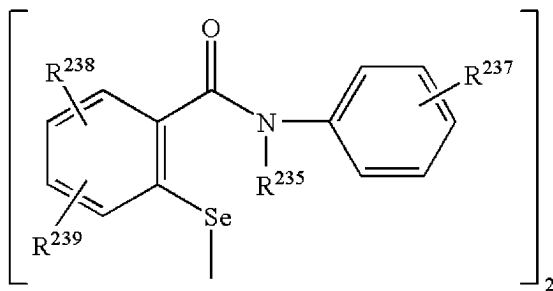
50

４１６号（参照により組み込まれる）に記載されている２－フェニル－１，２－ベンゾイソセレナゾール－３（２Ｈ）－オン誘導体及び２－フェニルカルボニル－フェニルセレニル誘導体が挙げられる。その２－フェニル－１，２－ベンゾイソセレナゾール－３（２Ｈ）－オン誘導体及び２－フェニルカルボニル－フェニルセレニル誘導体は、下記式の１つに示される式を有するもの、その塩又はその水和物である：

【化１０２】



10



20

式中、

R²³⁵は、水素原子、又は１～３個の炭素原子を有するアルキル基であり、

R²³⁶は、水素原子、ヒドロキシル基、又は硫黄原子によってセレン原子に結合している有機チオール基であり、或いはR²³⁵とR²³⁶は、単結合によって互いに結合しており、

R²³⁷は、水素原子、ハロゲン原子、１～３個の炭素原子を有するアルキル基、１～３個の炭素原子を有するアルコキシル基、トリフルオロメチル基、又はニトロ基であり、

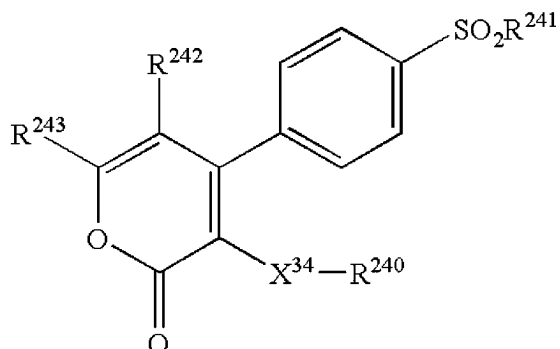
30

R²³⁸及びR²³⁹は、互いに同一又は異なり、それぞれが、水素原子、ハロゲン原子、１～４個の炭素原子を有するアルコキシル基、トリフルオロメチル基であり、或いはR²³⁸とR²³⁹は、互いに結合してメチレンジオキシ基を形成している。

【０２５９】

米国特許第６，４６５，５０９号（参照により組み込まれる）に開示されているようなピロンもまた、本発明のCox-2阻害剤として有用である。これらのピロン化合物は、下記一般式を有する：

【化１０３】



40

50

式中、

X^{3 4} は、

(a) 結合、

(b) - (C H₂)_m - (m は 1 又は 2 である)、

(c) - C (O) - 、

(d) - O - 、

(e) - S - 、及び

(f) - N (R^{2 4 4}) -

からなる群より選択され、

R^{2 4 0} は、

(a) C₁ ~ C₁₀ アルキル [任意選択で、ヒドロキシ、ハロ、C₁ ~ C₁₀ アルコキシ、C₁ ~ C₁₀ アルキルチオ、及び C N からなる群より独立して選択される 1 ~ 3 個の置換基で置換されていてもよい]、

(b) フェニル又はナフチル、並びに

(c) ヘテロアリールであって、S、O、若しくは N である 1 個のヘテロ原子を含み、任意選択で 1、2、若しくは 3 個の追加の N 原子を含んでいてもよい 5 原子の単環式芳香環、又は N である 1 個のヘテロ原子を含み、任意選択で 1、2、若しくは 3 個の追加の N 原子を含んでいてもよい 6 原子の単環式環からなるもの

からなる群より選択され、上記の基 (b) 及び (c) はそれぞれ、任意選択で、ハロ、C₁ ~ C₁₀ アルコキシ、C₁ ~ C₁₀ アルキルチオ、C N、C₁ ~ C₁₀ アルキル [任意選択で、ハロ及び N₃ によってその上限まで置換されていてもよい] からなる群より独立して選択される 1 ~ 3 個の置換基で置換されていてもよく、

R^{2 4 1} は、

(a) C₁ ~ C₆ アルキル [任意選択で、ハロによってその上限まで置換されていてもよい]、

(b) N H₂、及び

(c) N H C (O) C₁ ~ C₁₀ アルキル [任意選択で、ハロによってその上限まで置換されていてもよい]

からなる群より選択され、

R^{2 4 2} 及び R^{2 4 3} はそれぞれ、C₁ ~ C₆ アルキル [任意選択で、水素、ハロ ; 及びハロによってその上限まで置換されていてもよい] からなる群より独立して選択され、

R^{2 4 4} は、C₁ ~ C₆ アルキル [任意選択で、水素、及びハロによってその上限まで置換されていてもよい] からなる群より選択される。

【 0 2 6 0 】

本発明の C o x - 2 選択的阻害剤として有用なピロン化合物の例には、限定はされないが、以下のものが含まれる :

4 - (4 - メチルスルホニル) フェニル - 3 - フェニル - ピラン - 2 - オン、

3 - (4 - フルオロフェニル) - 6 - メチル - 4 - (4 - メチルスルホニル) フェニル - ピラン - 2 - オン、

3 - (3 - フルオロフェニル) - 6 - メチル - 4 - (4 - メチルスルホニル) フェニル - ピラン - 2 - オン、

6 - メチル - 4 - (4 - メチルスルホニル) フェニル - 3 - フェニル - ピラン - 2 - オン、

6 - ジフルオロメチル - 4 - (4 - メチルスルホニル) フェニル - 3 - フェニル - ピラン - 2 - オン、

6 - フルオロメチル - 4 - (4 - メチルスルホニル) フェニル - 3 - フェニル - ピラン - 2 - オン、

6 - メチル - 4 - (4 - メチルスルホニル) フェニル - 3 - フェニルチオ - ピラン - 2 - オン、

6 - メチル - 4 - (4 - メチルスルホニル) フェニル - 3 - フェノキシ - ピラン - 2 - オン、

10

20

30

40

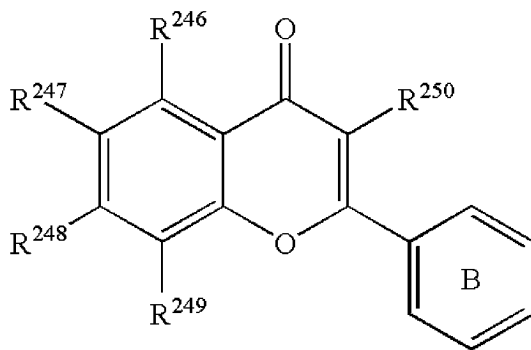
50

6 - メチル - 4 - (4 - メチルスルホニル) フェニル - 3 - ピリジン - 3 - イル - ピラン - 2 - オン、
 3 - イソプロピルチオ - 6 - メチル - 4 - (4 - メチルスルホニル) フェニル - ピラン - 2 - オン、
 4 - (4 - メチルスルホニル) フェニル) - 3 - フェニルチオ - 6 - トリフルオロメチル - ピラン - 2 - オン、
 3 - イソプロピルチオ - 4 - (4 - メチルスルホニル) フェニル - 6 - トリフルオロメチル - ピラン - 2 - オン、
 4 - (4 - メチルスルホニル) フェニル - 3 - フェニル - 6 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル) - ピラン - 2 - オン、及び
 3 - (3 - ヒドロキシ - 3 - メチルブチル) - 6 - メチル - 4 - (4 - メチルスルホニル) フェニル - ピラン - 2 - オン。

【 0 2 6 1 】

米国特許公開出願第 2 0 0 3 / 0 1 6 5 5 8 8 号 (参照により組み込まれる) に記載されているものなどの、有機合成された又は植物供給源から精製された、B 環が非置換であるフラバノイドは、本発明の C o x - 2 選択的阻害剤として有用である。このような B 環が非置換のフラバノイドは下記一般構造を有する：

【 化 1 0 4 】



式中、

R²⁴⁶、R²⁴⁷、R²⁴⁸、R²⁴⁹、及び R²⁵⁰ は、- H、- OH、- SH、- OR、- SR、- NH₂、- NHR²⁴⁵、- N(R²⁴⁵)₂、- N(R²⁴⁵)₃⁺X³⁵⁻、炭素、酸素、窒素、又は硫黄、単一の糖若しくは複数の糖の組合せの配糖体 (前記糖は、アルドペントース、メチルアルドペントース、アルドヘキソース、ケトヘキソース、及びこれらの化学的誘導体を含む) からなる群より独立して選択され、R²⁴⁵ は、1 ~ 10 個の炭素原子を有するアルキル基であり、X³⁵ は、ヒドロキシル、塩化物、ヨウ化物、硫酸塩、リン酸塩、酢酸塩、フッ化物、及び炭酸塩を含む薬学的に許容される対アニオンの群から選択される。

【 0 2 6 2 】

欧州特許出願第 E P 1 3 1 2 3 6 7 号に記載されているものなどのヘテロシクロ - アルキルスルホニルピラゾールは、本発明の C o x - 2 選択的阻害剤として有用である。このようなヘテロシクロ - アルキルスルホニルピラゾールは、下記式に示されるもの、又は薬学的に許容されるその塩である：

10

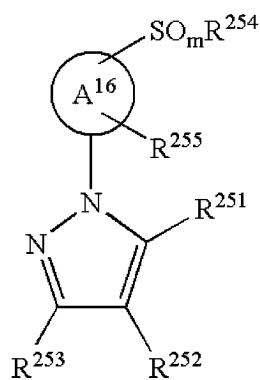
20

30

40

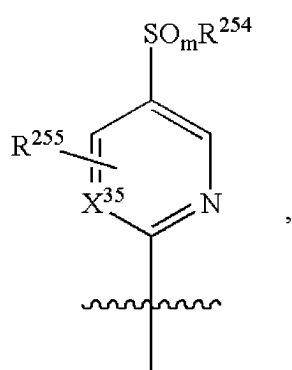
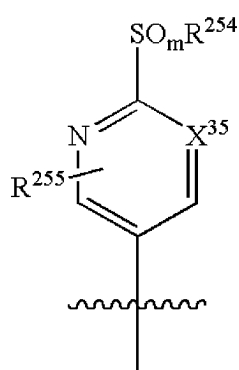
50

【化 1 0 5】

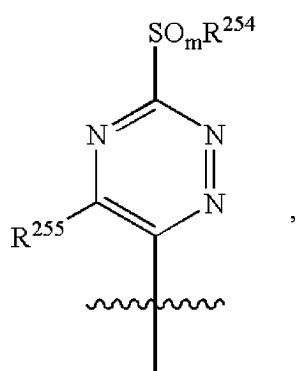
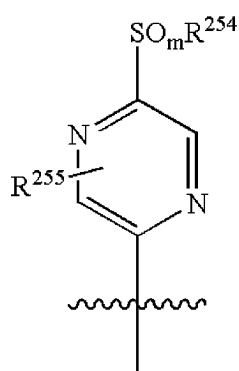


10

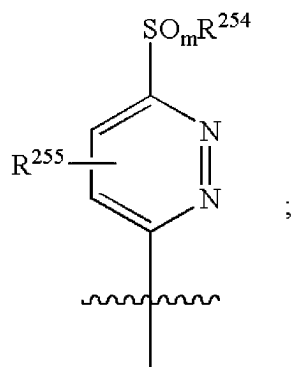
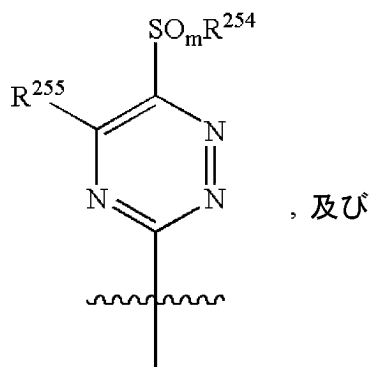
式中、式 (R 2 5 5) - A - (S O m R 2 5 4) の環は、
【化 1 0 6】



20



30



40

からなる群より選択され、
mは、0、1、又は2であり、

50

X³⁵は、>CR²⁵⁵又は>Nであり、

R²⁵¹は、H、NO₂、CN、(C₁～C₆)アルキル、(C₁～C₆)アルキル-SO₂-、(C₆～C₁₀)アリール-SO₂-、H-(C=O)-、(C₁～C₆)アルキル-(C=O)-、(C₁～C₆)アルキル-)-(C=O)-、(C₁～C₉)ヘテロアリール-(C=O)-、(C₁～C₉)ヘテロシクリル-(C=O)-、H₂N-(C=O)-、(C₁～C₆)アルキル-NH-(C=O)-、[(C₁～C₆)アルキル]₂-N-(C=O)-、[(C₆～C₁₀)アリール]₂-NH-(C=O)-、[(C₁～C₆)アルキル]-[(C₆～C₁₀)アリール-N]-(C=O)-、HO-NH-(C=O)-、及び(C₁～C₆)アルキル-O-NH-(C=O)-からなる群より選択されるラジカルであり、

R²⁵²は、H、-NO₂、-CN、(C₂～C₆)アルケニル、(C₂～C₆)アルキニル、(C₃～C₇)シクロアルキル、(C₆～C₁₀)アリール、(C₁～C₉)ヘテロアリール、(C₁～C₉)ヘテロシクリル、(C₁～C₆)アルキル-O-、(C₃～C₇)シクロアルキル-O-、(C₆～C₁₀)アリール-O-、(C₁～C₉)ヘテロアリール-O-、(C₆～C₉)ヘテロシクリル-O-、H-(C=O)-、(C₁～C₆)アルキル-(C=O)-、(C₃～C₇)シクロアルキル-(C=O)-、(C₆～C₁₀)アリール-(C=O)-、(C₁～C₉)ヘテロアリール-(C=O)-、(C₁～C₉)ヘテロシクリル-(C=O)-、(C₁～C₆)アルキル-O-(C=O)-、(C₃～C₇)シクロアルキル-O-(C=O)-、(C₆～C₁₀)アリール-O-(C=O)-、(C₁～C₉)ヘテロアリール-O-(C=O)-、(C₁～C₉)ヘテロシクリル-O-(C=O)-、(C₁～C₆)アルキル-(C=O)-O-、(C₃～C₇)シクロアルキル-(C=O)-O-、(C₆～C₁₀)アリール-(C=O)-O-、(C₁～C₉)ヘテロアリール-(C=O)-O-、(C₁～C₉)ヘテロシクリル-(C=O)-O-、(C₁～C₆)アルキル-(C=O)-NH-、(C₃～C₇)シクロアルキル-(C=O)-NH-、(C₆～C₁₀)アリール-(C=O)-NH-、(C₁～C₉)ヘテロアリール-(C=O)-NH-、(C₁～C₉)ヘテロシクリル-(C=O)-NH-、(C₁～C₆)アルキル-O-(C=O)-NH-、(C₁～C₆)アルキル-NH、[(C₁～C₆)アルキル]₂-N-、(C₃～C₇)シクロアルキル-NH-、[(C₃～C₇)シクロアルキル]₂-N-、[(C₆～C₁₀)アリール]-NH-、[(C₆～C₁₀)アリール]₂-N-、[(C₁～C₆)アルキル]-[(C₆～C₁₀)アリール-N]-、[(C₁～C₉)ヘテロアリール]-NH-、[(C₁～C₉)ヘテロアリール]₂-N-、[(C₁～C₉)ヘテロシクリル]-NH-、[(C₁～C₉)ヘテロシクリル]₂-N-、H₂N-(C=O)-、HO-NH-(C=O)-、(C₁～C₆)アルキル-O-NH-(C=O)-、[(C₁～C₆)アルキル]-NH-(C=O)-、[(C₁～C₆)アルキル]₂-N-(C=O)-、[(C₃～C₇)シクロアルキル]-NH-(C=O)-、[(C₃～C₇)シクロアルキル]₂-N-(C=O)-、[(C₆～C₁₀)アリール]-NH-(C=O)-、[(C₆～C₁₀)アリール]₂-N-(C=O)-、[(C₁～C₆)アルキル]-[(C₆～C₁₀)アリール-N]-(C=O)-、[(C₁～C₉)ヘテロアリール]-NH-(C=O)-、[(C₁～C₉)ヘテロアリール]₂-N-(C=O)-、[(C₁～C₉)ヘテロシクリル]-NH-(C=O)-、(C₁～C₆)アルキル-S-、及び任意選択で1個のOH置換基又は1個～4個のフルオロ置換基で置換されていてもよい(C₁～C₆)アルキル、からなる群より選択されるラジカルであり、

R²⁵³は、飽和(3～4員)-ヘテロシクリル環ラジカル、又は飽和、部分的に飽和、若しくは芳香族の(7～9員)-ヘテロシクリル環ラジカルであり、

前記の飽和(3～4員)-ヘテロシクリル環ラジカル、又は前記の飽和、部分的に飽和、若しくは芳香族の(7～9員)-ヘテロシクリル環ラジカルは、任意選択で、-N=、-NH-、-O-、及びS-からなる群より独立して選択される1個～4個の環ヘテロ原子を含んでいてもよく、

前記の飽和(3～4員)-ヘテロシクリル環ラジカル、又は前記の飽和、部分的に飽和、

10

20

30

40

50

若しくは芳香族の(7~9員)-ヘテロシクリル環ラジカルは、任意選択で、ハロ、-OH、-CN、-NO₂、(C₂~C₆)アルケニル、(C₂~C₆)アルキニル、(C₃~C₇)シクロアルキル、(C₆~C₁₀)アリール、(C₂~C₉)ヘテロシクリル、(C₁~C₆)アルキル-O-、H-(C=O)-、(C₁~C₆)アルキル-(C=O)-、HO-(C=O)-、(C₁~C₆)アルキル-O-(C=O)-、-NH₂、(C₁~C₆)アルキル-NH-、[(C₁~C₆)アルキル]₂-N-、(C₃~C₇)シクロアルキル-NH-、(C₆~C₁₄)アリール-NH-、[(C₁~C₆)アルキル]-[(C₆~C₁₀)アリール]-N-、(C₁~C₉)ヘテロアリール-NH-、H₂N-(C=O)-[(C₁~C₆)アルキル]-NH-(C=O)-、[(C₁~C₆)アルキル]₂-N-(C=O)-、[(C₆~C₁₀)アリール]-NH-(C=O)-、[(C₁~C₆)アルキル]-[(C₆~C₁₀)アリール]-N-(C=O)-、(C₁~C₆)アルキル-O-NH-(C=O)-、(C₁~C₆)アルキル-(C=O)-HN-、(C₁~C₆)アルキル-(C=O)-[(C₁~C₆)アルキル-N]-、-SH、(C₁~C₆)アルキル-S-、(C₁~C₆)アルキル-(S=O)-、(C₁~C₆)アルキル-SO₂-、及び任意選択で1~4個のフルオロ部分で置換されていてもよい(C₁~C₆)アルキルからなる群より独立して選択される、1つの環につき1個から3個の置換基によって任意の環炭素原子において置換されていてもよく、

10

前記の飽和(3~4員)-ヘテロシクリル環ラジカル、又は前記の飽和、部分的に飽和、若しくは芳香族の(7~9員)-ヘテロシクリル環ラジカルは、任意選択で、(C₃~C₇)シクロアルキル、(C₆~C₁₀)アリール、(C₂~C₉)ヘテロシクリル、H-(C=O)-、(C₁~C₆)アルキル-(C=O)-、(C₁~C₆)アルキル-O-(C=O)-、H₂N-(C=O)-、[(C₁~C₆)アルキル]-NH-(C=O)-、[(C₁~C₆)アルキル]₂-N-(C=O)-、[(C₆~C₁₀)アリール]-NH-(C=O)-、[(C₁~C₆)アルキル]-[(C₆~C₁₀)アリール]-N-(C=O)-、(C₁~C₆)アルキル-O-NH-(C=O)-、及び任意選択で1個~4個のフルオロ部分で置換されていてもよい(C₁~C₆)アルキル、からなる群より独立して選択される、1つの環につき1個~3個の置換基によって任意の環窒素原子において置換されていてもよく、

20

R²⁵⁴は、任意選択で1個~4個のフルオロ置換基で置換されていてもよい(C₁~C₆)アルキルラジカルであり、

30

R²⁵⁵は、H、ハロ、-OH、(C₁~C₆)アルキル-O-、(C₂~C₆)アルケニル、(C₂~C₆)アルキニル、(C₃~C₇)シクロアルキル、-CN、H-(C=O)-、(C₁~C₆)アルキル-(C=O)-、(C₁~C₆)アルキル-(C=O)-O-、HO-(C=O)-、(C₁~C₆)アルキル-O-(C=O)-、(C₁~C₆)アルキル-NH-、[(C₁~C₆)アルキル]₂-N-、(C₃~C₇)シクロアルキル-NH-、(C₆~C₁₀)アリール-NH-、[(C₁~C₆)アルキル]-[(C₆~C₁₀)アリール]-N-、(C₁~C₉)ヘテロアリール-NH-、H₂N-(C=O)-、(C₁~C₆)アルキル-NH-(C=O)-、[(C₁~C₆)アルキル]₂-N-(C=O)-、(C₆~C₁₀)アリール-(C=O)-、[(C₁~C₆)アルキル]-[(C₆~C₁₀)アリール]-N-(C=O)-、(C₁~C₆)アルキル-O-NH-(C=O)-、(C₁~C₆)アルキル-S-、及び任意選択で1個~4個のフルオロ置換基で置換されていてもよい(C₁~C₆)アルキル、からなる群より選択されるラジカルである。

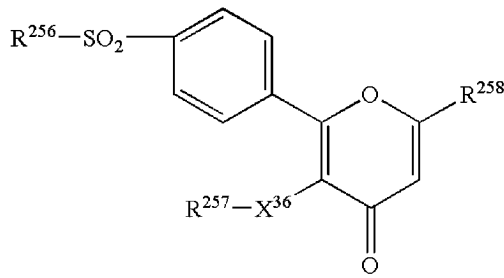
40

【0263】

米国特許第6,518,303号(参照により組み込まれる)に記載されているものなどの2-フェニルピラン-4-オン誘導体も、本発明のCox-2選択的阻害剤として有用である。このような2-フェニルピラン-4-オン誘導体は、下記一般式を有するか、又は薬学的に許容されるその塩である：

50

【化 1 0 7】



10

式中、

R²⁵⁶は、アルキル又は-NR²⁵⁹R²⁶⁰基を表し、R²⁵⁹及びR²⁶⁰は、それぞれ独立して、水素原子又はアルキル基を表し、

R²⁵⁷は、アルキル、C₃~C₇シクロアルキル、ナフチル、テトラヒドロナフチル、若しくはインダニルの各基、或いはフェニル基〔非置換であるか、又は1個又は複数のハロゲン原子、又はアルキル、トリフルオロメチル、ヒドロキシ、アルコキシ、メチルチオ、アミノ、モノ若しくはジアルキルアミノ、ヒドロキシアルキル、又はヒドロキシカルボニル基で置換されていてもよい〕を表し、

R²⁵⁸は、メチル、ヒドロキシメチル、アルコキシメチル、C₃~C₇シクロアルコキシメチル、ベンジルオキシメチル、ヒドロキシカルボニル、ニトリル、トリフルオロメチル、ジフルオロメチルの各基、又はCH₂-R²⁶¹基を表し、R²⁶¹はアルキル基を表し、

20

X³⁶は、単結合、酸素原子、硫黄原子、又はメチレン基を表す。

【0264】

本発明で有用な2-フェニルピラン-4-オン誘導体の例には、限定はされないが、以下のもの、又はそれらの薬学的に許容される塩が含まれる：

3-(4-フルオロフェニル)-2-(4-メタンスルホニルフェニル)-6-メチルピラン-4-オン、

3-(2-フルオロフェニル)-2-(4-メタンスルホニルフェニル)-6-メチルピラン-4-オン、

30

3-(4-クロロフェニル)-2-(4-メタンスルホニルフェニル)-6-メチルピラン-4-オン、

3-(4-ブromoフェニル)-2-(4-メチルスルホニルフェニル)-6-メチルピラン-4-オン、

3-(2,4-ジフルオロフェニル)-2-(4-メタンスルホニルフェニル)-6-メチルピラン-4-オン、

3-(3,4-ジクロロフェニル)-2-(4-メタンスルホニルフェニル)-6-メチルピラン-4-オン、

3-(3-クロロ-4-メチルフェニル)-2-(4-メタンスルホニルフェニル)-6-メチルピラン-4-オン、

40

2-(4-メタンスルホニルフェニル)-6-メチル-3-フェノキシピラン-4-オン、

3-(4-フルオロフェノキシ)-2-(4-メタンスルホニルフェニル)-6-メチルピラン-4-オン、

3-(2-フルオロフェノキシ)-2-(メタンスルホニルフェニル)-6-メチルピラン-4-オン、

3-(4-クロロフェノキシ)-2-(メタンスルホニルフェニル)-6-メチルピラン-4-オン、

3-(2-クロロフェノキシ)-2-(メタンスルホニルフェニル)-6-メチルピラン-4-オン、

3-(4-ブromoフェノキシ)-2-(4-メタンスルホニルフェニル)-6-メチルピ

50

ラン - 4 - オン、
 2 - (4 - メタンスルホニルフェニル) - 6 - メチル - 3 - (4 - メチルフェノキシ) ピ
 ラン - 4 - オン、
 3 - (2 , 4 - ジフルオロフェノキシ) - 2 - (4 - メタンスルホニルフェニル) - 6 -
 メチルピラン - 4 - オン、
 3 - (2 , 5 - ジフルオロフェノキシ) - 2 - (メタンスルホニルフェニル) - 6 - メチ
 ルピラン - 4 - オン、
 3 - (4 - クロロフェニル) - 2 - (4 - メタンスルホニルフェニル) - 6 - メトキシメ
 チルピラン - 4 - オン、
 3 - (4 - クロロフェニル) - 6 - ジフルオロメチル - 2 - (4 - メタンスルホニルフェ
 ニル) ピラン - 4 - オン。

10

【 0 2 6 5 】

本発明の方法及び組成物において有用な C o x - 2 選択的阻害剤として、米国特許第 6 ,
 4 7 2 , 4 1 6 号 (スルホニルフェニルピラゾール) ; 米国特許第 6 , 4 5 1 , 7 9 4 号
 (2 , 3 - ジアリール - ピラゾロ [1 , 5 - b] ピリダジン) ; 米国特許第 6 , 1 6 9 ,
 1 8 8 号、同第 6 , 0 2 0 , 3 4 3 号、及び同第 5 , 9 8 1 , 5 7 6 号 ((メチルスルホ
 ニル) フェニルフラノン) ; 米国特許第 6 , 2 2 2 , 0 4 8 号 (ジアリール - 2 - (5 H)
) - フラノン) ; 米国特許第 6 , 0 5 7 , 3 1 9 号 (3 , 4 - ジアリール - 2 - ヒドロキ
 シ - 2 , 5 - ジヒドロフラン) ; 米国特許第 6 , 0 4 6 , 2 3 6 号 (炭素環式スルホンア
 ミド) ; 米国特許第 6 , 0 0 2 , 0 1 4 号及び同第 5 , 9 4 5 , 5 3 9 号 (オキサゾール
 誘導体) ; 並びに米国特許第 6 , 3 5 9 , 1 8 2 号及び同第 6 , 5 3 8 , 1 1 6 号 (C -
 ニトロソ化合物) に記載されている化合物を挙げることができる (それら全てが参照によ
 り組み込まれる) 。

20

【 0 2 6 6 】

C o x - 2 選択的阻害剤として有用な詳細な化合物の例には、限定はされないが、以下の
 もの、又はそれらの薬学的に許容される塩若しくはプロドラッグが含まれる：

- a 1) 8 - アセチル - 3 - (4 - フルオロフェニル) - 2 - (4 - メチルスルホニル) フェ
 ニル - イミダゾ (1 , 2 - a) ピリジン；
- a 2) 5 , 5 - ジメチル - 4 - (4 - メチルスルホニル) フェニル - 3 - フェニル - 2 -
 (5 H) - フラノン；
- a 3) 5 - (4 - フルオロフェニル) - 1 - [4 - (メチルスルホニル) フェニル] - 3
 - (トリフルオロメチル) ピラゾール；
- a 4) 4 - (4 - フルオロフェニル) - 5 - [4 - (メチルスルホニル) フェニル] - 1
 - フェニル - 3 - (トリフルオロメチル) ピラゾール；
- a 5) 4 - (5 - (4 - クロロフェニル) - 3 - (4 - メトキシフェニル) - 1 H - ピラ
 ザール - 1 - イル) ベンゼンスルホンアミド；
- a 6) 4 - (3 , 5 - ビス (4 - メチルフェニル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) ベン
 ゼンスルホンアミド；
- a 7) 4 - (5 - (4 - クロロフェニル) - 3 - フェニル - 1 H - ピラゾール - 1 - イル)
 ベンゼンスルホンアミド；
- a 8) 4 - (3 , 5 - ビス (4 - メトキシフェニル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) ベ
 ンゼンスルホンアミド；
- a 9) 4 - (5 - (4 - クロロフェニル) - 3 - (4 - メチルフェニル) - 1 H - ピラゾ
 ール - 1 - イル) ベンゼンスルホンアミド；
- a 1 0) 4 - (5 - (4 - クロロフェニル) - 3 - (4 - ニトロフェニル) - 1 H - ピラ
 ザール - 1 - イル) ベンゼンスルホンアミド；
- b 1) 4 - (5 - (4 - クロロフェニル) - 3 - (5 - クロロ - 2 - チエニル) - 1 H -
 ピラゾール - 1 - イル) ベンゼンスルホンアミド；
- b 2) 4 - (4 - クロロ - 3 , 5 - ジフェニル - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) ベンゼン
 スルホンアミド

30

40

50

- b 3) 4 - [5 - (4 - クロロフェニル) - 3 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] ベンゼンスルホンアミド ;
- b 4) 4 - [5 - フェニル - 3 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] ベンゼンスルホンアミド ;
- b 5) 4 - [5 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] ベンゼンスルホンアミド ;
- b 6) 4 - [5 - (4 - メトキシフェニル) - 3 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] ベンゼンスルホンアミド ;
- b 7) 4 - [5 - (4 - クロロフェニル) - 3 - (ジフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] ベンゼンスルホンアミド ;
- b 8) 4 - [5 - (4 - メチルフェニル) - 3 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] ベンゼンスルホンアミド ;
- b 9) 4 - [4 - クロロ - 5 - (4 - クロロフェニル) - 3 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] ベンゼンスルホンアミド ;
- b 10) 4 - [3 - (ジフルオロメチル) - 5 - (4 - メチルフェニル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] ベンゼンスルホンアミド ;
- c 1) 4 - [3 - (ジフルオロメチル) - 5 - フェニル - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] ベンゼンスルホンアミド ;
- c 2) 4 - [3 - (ジフルオロメチル) - 5 - (4 - メトキシフェニル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] ベンゼンスルホンアミド ;
- c 3) 4 - [3 - シアノ - 5 - (4 - フルオロフェニル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] ベンゼンスルホンアミド ;
- c 4) 4 - [3 - (ジフルオロメチル) - 5 - (3 - フルオロ - 4 - メトキシフェニル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] ベンゼンスルホンアミド ;
- c 5) 4 - [5 - (3 - フルオロ - 4 - メトキシフェニル) - 3 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] ベンゼンスルホンアミド ;
- c 6) 4 - [4 - クロロ - 5 - フェニル - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] ベンゼンスルホンアミド ;
- c 7) 4 - [5 - (4 - クロロフェニル) - 3 - (ヒドロキシメチル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] ベンゼンスルホンアミド ;
- c 8) 4 - [5 - (4 - (N , N - ジメチルアミノ) フェニル) - 3 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] ベンゼンスルホンアミド ;
- c 9) 5 - (4 - フルオロフェニル) - 6 - [4 - (メチルスルホニル) フェニル] スピロ [2 . 4] ヘプト - 5 - エン ;
- c 10) 4 - [6 - (4 フルオロフェニル) スピロ [2 . 4] ヘプト - 5 - エン - 5 - イル] ベンゼンスルホンアミド ;
- d 1) 6 - (4 - フルオロフェニル) - 7 - [4 - (メチルスルホニル) フェニル] スピロ [3 . 4] オクト - 6 - エン ;
- d 2) 5 - (3 - クロロ - 4 - メトキシフェニル) - 6 - [4 - (メチルスルホニル) フェニル] スピロ [2 . 4] ヘプト - 5 - エン ;
- d 3) 4 - [6 - (3 - クロロ - 4 - メトキシフェニル) スピロ [2 . 4] ヘプト - 5 - エン - 5 - イル] ベンゼンスルホンアミド ;
- d 4) 5 - (3 , 5 - ジクロロ - 4 - メトキシフェニル) - 6 - [4 - (メチルスルホニル) フェニル] スピロ [2 . 4] ヘプト - 5 - エン ;
- d 5) 5 - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - 6 - [4 - (メチルスルホニル) フェニル] スピロ [2 . 4] ヘプト - 5 - エン ;
- d 6) 4 - [6 - (3 , 4 - ジクロロフェニル) スピロ [2 . 4] ヘプト - 5 - エン - 5 - イル] ベンゼンスルホンアミド ;
- d 7) 2 - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - 4 - (4 - フルオロフェニル) - 5 - (4 - メチルスルホニルフェニル) チアゾール ;

10

20

30

40

50

- d 8) 2 - (2 - クロロフェニル) - 4 - (4 - フルオロフェニル) - 5 - (4 - メチルスルホニルフェニル) チアゾール ;
- d 9) 5 - (4 - フルオロフェニル) - 4 - (4 - メチルスルホニルフェニル) - 2 - メチルチアゾール ;
- d 10) 4 - (4 - フルオロフェニル) - 5 - (4 - メチルスルホニルフェニル) - 2 - トリフルオロメチルチアゾール ;
- e 1) 4 - (4 - フルオロフェニル) - 5 - (4 - メチルスルホニルフェニル) - 2 - (2 - チエニル) チアゾール ;
- e 2) 4 - (4 - フルオロフェニル) - 5 - (4 - メチルスルホニルフェニル) - 2 - ベンジルアミノチアゾール ;
- e 3) 4 - (4 - フルオロフェニル) - 5 - (4 - メチルスルホニルフェニル) - 2 - (1 - プロピルアミノ) チアゾール ;
- e 4) 2 - [(3 , 5 - ジクロロフェノキシ) メチル] - 4 - (4 - フルオロフェニル) - 5 - [4 - (メチルスルホニル) フェニル] チアゾール ;
- e 5) 5 - (4 - フルオロフェニル) - 4 - (4 - メチルスルホニルフェニル) - 2 - トリフルオロメチルチアゾール ;
- e 6) 1 - メチルスルホニル - 4 - [1 , 1 - ジメチル - 4 - (4 - フルオロフェニル) シクロペンタ - 2 , 4 - ジエン - 3 - イル] ベンゼン ;
- e 7) 4 - [4 - (4 - フルオロフェニル) - 1 , 1 - ジメチルシクロペンタ - 2 , 4 - ジエン - 3 - イル] ベンゼンスルホンアミド ;
- e 8) 5 - (4 - フルオロフェニル) - 6 - [4 - (メチルスルホニル) フェニル] スピロ [2 . 4] ヘプタ - 4 , 6 - ジエン ;
- e 9) 4 - [6 - (4 - フルオロフェニル) スピロ [2 . 4] ヘプタ - 4 , 6 - ジエン - 5 - イル] ベンゼンスルホンアミド ;
- e 10) 6 - (4 - フルオロフェニル) - 2 - メトキシ - 5 - [4 - (メチルスルホニル) フェニル] - ピリジン - 3 - カルボニトリル ;
- f 1) 2 - ブロモ - 6 - (4 - フルオロフェニル) - 5 - [4 - (メチルスルホニル) フェニル] - ピリジン - 3 - カルボニトリル ;
- f 2) 6 - (4 - フルオロフェニル) - 5 - [4 - (メチルスルホニル) フェニル] - 2 - フェニル - ピリジン - 3 - カルボニトリル ;
- f 3) 4 - [2 - (4 - メチルピリジン - 2 - イル) - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - イミダゾール - 1 - イル] ベンゼンスルホンアミド ;
- f 4) 4 - [2 - (5 - メチルピリジン - 3 - イル) - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - イミダゾール - 1 - イル] ベンゼンスルホンアミド ;
- f 5) 4 - [2 - (2 - メチルピリジン - 3 - イル) - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - イミダゾール - 1 - イル] ベンゼンスルホンアミド ;
- f 6) 3 - [1 - [4 - (メチルスルホニル) フェニル] - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - イミダゾール - 2 - イル] ピリジン ;
- f 7) 2 - [1 - [4 - (メチルスルホニル) フェニル - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - イミダゾール - 2 - イル] ピリジン ;
- f 8) 2 - メチル - 4 - [1 - [4 - (メチルスルホニル) フェニル - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - イミダゾール - 2 - イル] ピリジン ;
- f 9) 2 - メチル - 6 - [1 - [4 - (メチルスルホニル) フェニル - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - イミダゾール - 2 - イル] ピリジン ;
- f 10) 4 - [2 - (6 - メチルピリジン - 3 - イル) - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - イミダゾール - 1 - イル] ベンゼンスルホンアミド ;
- g 1) 2 - (3 , 4 - ジフルオロフェニル) - 1 - [4 - (メチルスルホニル) フェニル] - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - イミダゾール ;
- g 2) 4 - [2 - (4 - メチルフェニル) - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - イミダゾール - 1 - イル] ベンゼンスルホンアミド ;

10

20

30

40

50

- g 3) 2 - (4 - クロロフェニル) - 1 - [4 - (メチルスルホニル) フェニル] - 4 -
メチル - 1 H - イミダゾール ;
- g 4) 2 - (4 - クロロフェニル) - 1 - [4 - (メチルスルホニル) フェニル] - 4 -
フェニル - 1 H - イミダゾール ;
- g 5) 2 - (4 - クロロフェニル) - 4 - (4 - フルオロフェニル) - 1 - [4 - (メチ
ルスルホニル) フェニル] - 1 H - イミダゾール ;
- g 6) 2 - (3 - フルオロ - 4 - メトキシフェニル) - 1 - [4 - (メチルスルホニル)
フェニル - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - イミダゾール ;
- g 7) 1 - [4 - (メチルスルホニル) フェニル] - 2 - フェニル - 4 - トリフルオロメ
チル - 1 H - イミダゾール ;
- g 8) 2 - (4 - メチルフェニル) - 1 - [4 - (メチルスルホニル) フェニル] - 4 -
トリフルオロメチル - 1 H - イミダゾール ;
- g 9) 4 - [2 - (3 - クロロ - 4 - メチルフェニル) - 4 - (トリフルオロメチル) -
1 H - イミダゾール - 1 - イル] ベンゼンスルホンアミド ;
- g 10) 2 - (3 - フルオロ - 5 - メチルフェニル) - 1 - [4 - (メチルスルホニル)
フェニル] - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - イミダゾール ;
- h 1) 4 - [2 - (3 - フルオロ - 5 - メチルフェニル) - 4 - (トリフルオロメチル)
- 1 H - イミダゾール - 1 - イル] ベンゼンスルホンアミド ;
- h 2) 2 - (3 - メチルフェニル) - 1 - [4 - (メチルスルホニル) フェニル] - 4 -
トリフルオロメチル - 1 H - イミダゾール ;
- h 3) 4 - [2 - (3 - メチルフェニル) - 4 - トリフルオロメチル - 1 H - イミダゾー
ル - 1 - イル] ベンゼンスルホンアミド ;
- h 4) 1 - [4 - (メチルスルホニル) フェニル] - 2 - (3 - クロロフェニル) - 4 -
トリフルオロメチル - 1 H - イミダゾール ;
- h 5) 4 - [2 - (3 - クロロフェニル) - 4 - トリフルオロメチル - 1 H - イミダゾー
ル - 1 - イル] ベンゼンスルホンアミド ;
- h 6) 4 - [2 - フェニル - 4 - トリフルオロメチル - 1 H - イミダゾール - 1 - イル]
ベンゼンスルホンアミド ;
- h 7) 4 - [2 - (4 - メトキシ - 3 - クロロフェニル) - 4 - トリフルオロメチル - 1
H - イミダゾール - 1 - イル] ベンゼンスルホンアミド ;
- h 8) 1 - アリル - 4 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - [4 - (メチルスルホニル) フ
ェニル] - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール ;
- h 9) 4 - [1 - エチル - 4 - (4 - フルオロフェニル) - 5 - (トリフルオロメチル)
- 1 H - ピラゾール - 3 - イル] ベンゼンスルホンアミド ;
- i 1) N - フェニル - [4 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - [4 - (メチルスルホニル)
フェニル] - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] アセトアミ
ド ;
- i 2) エチル [4 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - [4 - (メチルスルホニル) フェニ
ル] - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] アセテート ;
- i 3) 4 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - [4 - (メチルスルホニル) フェニル] - 1
- (2 - フェニルエチル) - 1 H - ピラゾール ;
- i 4) 4 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - [4 - (メチルスルホニル) フェニル] - 1
- (2 - フェニルエチル) - 5 - (トリフルオロメチル) ピラゾール ;
- i 5) 1 - エチル - 4 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - [4 - (メチルスルホニル) フ
ェニル] - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール ;
- i 6) 5 - (4 - フルオロフェニル) - 4 - (4 - メチルスルホニルフェニル) - 2 - ト
リフルオロメチル - 1 H - イミダゾール ;
- i 7) 4 - [4 - (メチルスルホニル) フェニル] - 5 - (2 - チオフェニル) - 2 - (ト
リフルオロメチル) - 1 H - イミダゾール ;
- i 8) 5 - (4 - フルオロフェニル) - 2 - メトキシ - 4 - [4 - (メチルスルホニル)

10

20

30

40

50

フェニル] - 6 - (トリフルオロメチル)ピリジン ;	
i 9) 2 - エトキシ - 5 - (4 - フルオロフェニル) - 4 - [4 - (メチルスルホニル)フェニル] - 6 - (トリフルオロメチル)ピリジン ;	
i 10) 5 - (4 - フルオロフェニル) - 4 - [4 - (メチルスルホニル)フェニル] - 2 - (2 - プロピニルオキシ) - 6 - (トリフルオロメチル)ピリジン ;	
j 1) 2 - ブロモ - 5 - (4 - フルオロフェニル) - 4 - [4 - (メチルスルホニル)フェニル] - 6 - (トリフルオロメチル)ピリジン ;	
j 2) 4 - [2 - (3 - クロロ - 4 - メトキシフェニル) - 4 , 5 - ジフルオロフェニル]ベンゼンスルホンアミド ;	
j 3) 1 - (4 - フルオロフェニル) - 2 - [4 - (メチルスルホニル)フェニル]ベンゼン ;	10
j 4) 5 - ジフルオロメチル - 4 - (4 - メチルスルホニルフェニル) - 3 - フェニルイソオキサゾール ;	
j 5) 4 - [3 - エチル - 5 - フェニルイソオキサゾール - 4 - イル]ベンゼンスルホンアミド ;	
j 6) 4 - [5 - ジフルオロメチル - 3 - フェニルイソオキサゾール - 4 - イル]ベンゼンスルホンアミド ;	
j 7) 4 - [5 - ヒドロキシメチル - 3 - フェニルイソオキサゾール - 4 - イル]ベンゼンスルホンアミド ;	
j 8) 4 - [5 - メチル - 3 - フェニル - イソオキサゾール - 4 - イル]ベンゼンスルホンアミド ;	20
j 9) 1 - [2 - (4 - フルオロフェニル)シクロペンテン - 1 - イル] - 4 - (メチルスルホニル)ベンゼン ;	
j 10) 1 - [2 - (4 - フルオロ - 2 - メチルフェニル)シクロペンテン - 1 - イル] - 4 - (メチルスルホニル)ベンゼン ;	
k 1) 1 - [2 - (4 - クロロフェニル)シクロペンテン - 1 - イル] - 4 - (メチルスルホニル)ベンゼン ;	
k 2) 1 - [2 - (2 , 4 - ジクロロフェニル)シクロペンテン - 1 - イル] - 4 - (メチルスルホニル)ベンゼン ;	
k 3) 1 - [2 - (4 - トリフルオロメチルフェニル)シクロペンテン - 1 - イル] - 4 - (メチルスルホニル)ベンゼン ;	30
k 4) 1 - [2 - (4 - メチルチオフェニル)シクロペンテン - 1 - イル] - 4 - (メチルスルホニル)ベンゼン ;	
k 5) 1 - [2 - (4 - フルオロフェニル) - 4 , 4 - ジメチルシクロペンテン - 1 - イル] - 4 - (メチルスルホニル)ベンゼン ;	
k 6) 4 - [2 - (4 - フルオロフェニル) - 4 , 4 - ジメチルシクロペンテン - 1 - イル]ベンゼンスルホンアミド ;	
k 7) 1 - [2 - (4 - クロロフェニル) - 4 , 4 - ジメチルシクロペンテン - 1 - イル] - 4 - (メチルスルホニル)ベンゼン ;	
k 8) 4 - [2 - (4 - クロロフェニル) - 4 , 4 - ジメチルシクロペンテン - 1 - イル]ベンゼンスルホンアミド ;	40
k 9) 4 - [2 - (4 - フルオロフェニル)シクロペンテン - 1 - イル]ベンゼンスルホンアミド ;	
k 10) 4 - [2 - (4 - クロロフェニル)シクロペンテン - 1 - イル]ベンゼンスルホンアミド ;	
l 1) 1 - [2 - (4 - メトキシフェニル)シクロペンテン - 1 - イル] - 4 - (メチルスルホニル)ベンゼン ;	
l 2) 1 - [2 - (2 , 3 - ジフルオロフェニル)シクロペンテン - 1 - イル] - 4 - (メチルスルホニル)ベンゼン ;	
l 3) 4 - [2 - (3 - フルオロ - 4 - メトキシフェニル)シクロペンテン - 1 - イル]	50

ベンゼンスルホンアミド；

14) 1 - [2 - (3 - クロロ - 4 - メトキシフェニル) シクロペンテン - 1 - イル] - 4 - (メチルスルホニル) ベンゼン；

15) 4 - [2 - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) シクロペンテン - 1 - イル] ベンゼンスルホンアミド；

16) 4 - [2 - (2 - メチルピリジン - 5 - イル) シクロペンテン - 1 - イル] ベンゼンスルホンアミド；

17) エチル 2 - [4 - (4 - フルオロフェニル) - 5 - [4 - (メチルスルホニル) フェニル] オキサゾール - 2 - イル] - 2 - ベンジル - アセテート；

18) 2 - [4 - (4 - フルオロフェニル) - 5 - [4 - (メチルスルホニル) フェニル] オキサゾール - 2 - イル] 酢酸；

19) 2 - (t e r t - ブチル) - 4 - (4 - フルオロフェニル) - 5 - [4 - (メチルスルホニル) フェニル] オキサゾール；

110) 4 - (4 - フルオロフェニル) - 5 - [4 - (メチルスルホニル) フェニル] - 2 - フェニルオキサゾール；

m1) 4 - (4 - フルオロフェニル) - 2 - メチル - 5 - [4 - (メチルスルホニル) フェニル] オキサゾール；及び

m2) 4 - [5 - (3 - フルオロ - 4 - メトキシフェニル) - 2 - トリフルオロメチル - 4 - オキサゾリル] ベンゼンスルホンアミド；

m3) 6 - クロロ - 2 - トリフルオロメチル - 2 H - 1 - ベンゾピラン - 3 - カルボン酸；

m4) 6 - クロロ - 7 - メチル - 2 - トリフルオロメチル - 2 H - 1 - ベンゾピラン - 3 - カルボン酸；

m5) 8 - (1 - メチルエチル) - 2 - トリフルオロメチル - 2 H - 1 - ベンゾピラン - 3 - カルボン酸；

m6) 6 - クロロ - 7 - (1 , 1 - ジメチルエチル) - 2 - トリフルオロメチル - 2 H - 1 - ベンゾピラン - 3 - カルボン酸；

m7) 6 - クロロ - 8 - (1 - メチルエチル) - 2 - トリフルオロメチル - 2 H - 1 - ベンゾピラン - 3 - カルボン酸；

m8) 2 - トリフルオロメチル - 3 H - ナフトピラン - 3 - カルボン酸；

m9) 7 - (1 , 1 - ジメチルエチル) - 2 - トリフルオロメチル - 2 H - 1 - ベンゾピラン - 3 - カルボン酸；

m10) 6 - ブロモ - 2 - トリフルオロメチル - 2 H - 1 - ベンゾピラン - 3 - カルボン酸；

n1) 8 - クロロ - 2 - トリフルオロメチル - 2 H - 1 - ベンゾピラン - 3 - カルボン酸；

n2) 6 - トリフルオロメトキシ - 2 - トリフルオロメチル - 2 H - 1 - ベンゾピラン - 3 - カルボン酸；

n3) 5 , 7 - ジクロロ - 2 - トリフルオロメチル - 2 H - 1 - ベンゾピラン - 3 - カルボン酸；

n4) 8 - フェニル - 2 - トリフルオロメチル - 2 H - 1 - ベンゾピラン - 3 - カルボン酸；

n5) 7 , 8 - ジメチル - 2 - トリフルオロメチル - 2 H - 1 - ベンゾピラン - 3 - カルボン酸；

n6) 6 , 8 - ビス (ジメチルエチル) - 2 - トリフルオロメチル - 2 H - 1 - ベンゾピラン - 3 - カルボン酸；

n7) 7 - (1 - メチルエチル) - 2 - トリフルオロメチル - 2 H - 1 - ベンゾピラン - 3 - カルボン酸；

n8) 7 - フェニル - 2 - トリフルオロメチル - 2 H - 1 - ベンゾピラン - 3 - カルボン酸；

n9) 6 - クロロ - 7 - エチル - 2 - トリフルオロメチル - 2 H - 1 - ベンゾピラン - 3 - カルボン酸；

10

20

30

40

50

- n 1 0) 6 - クロロ - 8 - エチル - 2 - トリフルオロメチル - 2 H - 1 - ベンゾピラン - 3 - カルボン酸 ;
- o 1) 6 - クロロ - 7 - フェニル - 2 - トリフルオロメチル - 2 H - 1 - ベンゾピラン - 3 - カルボン酸 ;
- o 2) 6 , 7 - ジクロロ - 2 - トリフルオロメチル - 2 H - 1 - ベンゾピラン - 3 - カルボン酸 ;
- o 3) 6 , 8 - ジクロロ - 2 - トリフルオロメチル - 2 H - 1 - ベンゾピラン - 3 - カルボン酸 ;
- o 4) 2 - トリフルオロメチル - 3 H - ナフト [2 , 1 - b] ピラン - 3 - カルボン酸 ;
- o 5) 6 - クロロ - 8 - メチル - 2 - トリフルオロメチル - 2 H - 1 - ベンゾピラン - 3 - カルボン酸 ; 10
- o 6) 8 - クロロ - 6 - メチル - 2 - トリフルオロメチル - 2 H - 1 - ベンゾピラン - 3 - カルボン酸 ;
- o 7) 8 - クロロ - 6 - メトキシ - 2 - トリフルオロメチル - 2 H - 1 - ベンゾピラン - 3 - カルボン酸 ;
- o 8) 6 - ブロモ - 8 - クロロ - 2 - トリフルオロメチル - 2 H - 1 - ベンゾピラン - 3 - カルボン酸 ;
- o 9) 8 - ブロモ - 6 - フルオロ - 2 - トリフルオロメチル - 2 H - ベンゾピラン - 3 - カルボン酸 ;
- o 1 0) 8 - ブロモ - 6 - メチル - 2 - トリフルオロメチル - 2 H - 1 - ベンゾピラン - 3 - カルボン酸 ; 20
- p 1) 8 - ブロモ - 5 - フルオロ - 2 - トリフルオロメチル - 2 H - 1 - ベンゾピラン - 3 - カルボン酸 ;
- p 2) 6 - クロロ - 8 - フルオロ - 2 - トリフルオロメチル - 2 H - 1 - ベンゾピラン - 3 - カルボン酸 ;
- p 3) 6 - ブロモ - 8 - メトキシ - 2 - トリフルオロメチル - 2 H - 1 - ベンゾピラン - 3 - カルボン酸 ;
- p 4) 6 - [[(フェニルメチル) アミノ] スルホニル] - 2 - トリフルオロメチル - 2 H - 1 - ベンゾピラン - 3 - カルボン酸 ;
- p 5) 6 - [(ジメチルアミノ) スルホニル] - 2 - トリフルオロメチル - 2 H - 1 - ベンゾピラン - 3 - カルボン酸 ; 30
- p 6) 6 - [(メチルアミノ) スルホニル] - 2 - トリフルオロメチル - 2 H - 1 - ベンゾピラン - 3 - カルボン酸 ;
- p 7) 6 - [(4 - モルホリノ) スルホニル] - 2 - トリフルオロメチル - 2 H - 1 - ベンゾピラン - 3 - カルボン酸 ;
- p 8) 6 - [(1 , 1 - ジメチルエチル) アミノスルホニル] - 2 - トリフルオロメチル - 2 H - 1 - ベンゾピラン - 3 - カルボン酸 ;
- p 9) 6 - [(2 - メチルプロピル) アミノスルホニル] - 2 - トリフルオロメチル - 2 H - 1 - ベンゾピラン - 3 - カルボン酸 ;
- p 1 0) 6 - メチルスルホニル - 2 - トリフルオロメチル - 2 H - 1 - ベンゾピラン - 3 - カルボン酸 ; 40
- q 1) 8 - クロロ - 6 - [[(フェニルメチル) アミノ] スルホニル] - 2 - トリフルオロメチル - 2 H - 1 - ベンゾピラン - 3 - カルボン酸 ;
- q 2) 6 - フェニルアセチル - 2 - トリフルオロメチル - 2 H - 1 - ベンゾピラン - 3 - カルボン酸 ;
- q 3) 6 , 8 - ジブロモ - 2 - トリフルオロメチル - 2 H - 1 - ベンゾピラン - 3 - カルボン酸 ;
- q 4) 8 - クロロ - 5 , 6 - ジメチル - 2 - トリフルオロメチル - 2 H - 1 - ベンゾピラン - 3 - カルボン酸 ;
- q 5) 6 , 8 - ジクロロ - (S) - 2 - トリフルオロメチル - 2 H - 1 - ベンゾピラン - 50

3 - カルボン酸；

q 6) 6 - ベンジルスルホニル - 2 - トリフルオロメチル - 2 H - 1 - ベンゾピラン - 3 - カルボン酸；

q 7) 6 - [[N - (2 - フリルメチル) アミノ] スルホニル] - 2 - トリフルオロメチル - 2 H - 1 - ベンゾピラン - 3 - カルボン酸；

q 8) 6 - [[N - (2 - フェニルエチル) アミノ] スルホニル] - 2 - トリフルオロメチル - 2 H - 1 - ベンゾピラン - 3 - カルボン酸；

q 9) 6 - ヨード - 2 - トリフルオロメチル - 2 H - 1 - ベンゾピラン - 3 - カルボン酸；

q 10) 7 - (1 , 1 - ジメチルエチル) - 2 - ペンタフルオロエチル - 2 H - 1 - ベンゾピラン - 3 - カルボン酸；

r 1) 5 , 5 - ジメチル - 3 - (3 - フルオロフェニル) - 4 - (4 - メチル - スルホニル - 2 (5 H) - フラノン；

r 2) 6 - クロロ - 2 - トリフルオロメチル - 2 H - 1 - ベンゾチオピラン - 3 - カルボン酸；

r 3) 4 - [5 - (4 - クロロフェニル) - 3 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] ベンゼンスルホンアミド；

r 4) 4 - [5 - (4 - メチルフェニル) - 3 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] ベンゼンスルホンアミド；

r 5) 4 - [5 - (3 - フルオロ - 4 - メトキシフェニル) - 3 - (ジフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] ベンゼンスルホンアミド；

r 6) 3 - [1 - [4 - (メチルスルホニル) フェニル] - 4 - トリフルオロメチル - 1 H - イミダゾール - 2 - イル] ピリジン；

r 7) 2 - メチル - 5 - [1 - [4 - (メチルスルホニル) フェニル] - 4 - トリフルオロメチル - 1 H - イミダゾール - 2 - イル] ピリジン；

r 8) 4 - [2 - (5 - メチルピリジン - 3 - イル) - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - イミダゾール - 1 - イル] ベンゼンスルホンアミド；

r 9) 4 - [5 - メチル - 3 - フェニルイソオキサゾール - 4 - イル] ベンゼンスルホンアミド；

r 10) 4 - [5 - ヒドロキシメチル - 3 - フェニルイソオキサゾール - 4 - イル] ベンゼンスルホンアミド；

s 1) [2 - トリフルオロメチル - 5 - (3 , 4 - ジフルオロフェニル) - 4 - オキサゾリル] ベンゼンスルホンアミド；

s 2) 4 - [2 - メチル - 4 - フェニル - 5 - オキサゾリル] ベンゼンスルホンアミド；
又は

s 3) 4 - [5 - (3 - フルオロ - 4 - メトキシフェニル - 2 - トリフルオロメチル) - 4 - オキサゾリル] ベンゼンスルホンアミド。

【 0 2 6 7 】

本発明の方法及び組成物において有用な C o x - 2 阻害剤は、C o x - 2 阻害剤が薬学的に許容される限り、どんな供給元から供給されるものでもよい。また、本発明の組成物及び方法において有用な C o x - 2 阻害剤は、例えば実施例 1 の記載に従って、合成することもできる。本発明の組成物及び方法と共に使用するのに適したいくつかの C o x - 2 阻害剤は、例えば、T a l l e y らの米国特許第 5 , 4 6 6 , 8 2 3 号 (参照により組み込まれる) に記載されている方法によって合成することができる。C o x - 2 阻害剤は、天然源から単離及び精製することもできる。C o x - 2 阻害剤は、医薬製品での使用に関して業界で慣例的な品質及び純度のものとすべきである。

【 0 2 6 8 】

好ましい C o x - 2 選択的阻害化合物は、セレコキシブ、パレコキシブ、デラコキシブ、バルデコキシブ、エトリコキシブ、メロキシカム、ロフェコキシブ、ルミラコキシブ、R S 5 7 0 6 7、T - 6 1 4、B M S - 3 4 7 0 7 0 (B r i s t o l M e y e r s S q u i b b、米国特許第 6 , 1 8 0 , 6 5 1 号 (参照により組み込まれる) に記載)、J T

10

20

30

40

50

E - 5 2 2 (日本たばこ)、S - 2 4 7 4 (シオノギ)、SVT - 2 0 1 6、CT - 3 (Atlantic Pharmaceutical)、ABT - 9 6 3 (Abbott)、SC - 5 8 1 2 5 (GD Searle)、ニメスリド、フロスリド、NS - 3 9 8 (大正製薬)、L - 7 4 5 3 3 7 (Merck)、RWJ - 6 3 5 5 6、L - 7 8 4 5 1 2 (Merck)、ダルブフェロン (ファイザー)、CS - 5 0 2 (三共)、LAS - 3 4 4 7 5 (Almirall Prodesfarma)、LAS - 3 4 5 5 5 (Almirall Prodesfarma)、S - 3 3 5 1 6 (Servier)、SD - 8 3 8 1 (Pharmacia、米国特許第 6, 0 3 4 0, 2 5 6 (参照により組み込まれる) に記載)、MK - 9 6 6 (Merck)、L - 7 8 3 0 0 3 (Merck)、T - 6 1 4 (富山化学工業)、D - 1 3 7 6 (Chiroscience)、L - 7 4 8 7 3 1 (Merck)、CGP - 2 8 2 3 8 (Novartis)、BF - 3 8 9 (Biofor / Scherer)、GR - 2 5 3 0 3 5 (Glaxo Wellcome)、それらのいずれかのプロドラッグ、及びそれらの混合物からなる群より選択される化合物である。

10

【0269】

Cox - 2 選択的阻害剤は、セレコキシブ、パレコキシブ、デラコキシブ、バルデコキシブ、ルミラコキシブ、エトリコキシブ、ロフェコキシブ、それらのいずれかのプロドラッグ、及びそれらの混合物からなる群より選択されることがより好ましい。

【0270】

Cox - 2 選択的阻害剤は、セレコキシブであることがより一層好ましい。

20

【0271】

本発明で有用な様々なクラスの Cox - 2 阻害剤は、以下のように調製することができる。ピラゾールは、国際公開第 9 5 / 1 5 3 1 6 号に記載の方法によって調製できる。ピラゾールはさらに、国際公開第 9 5 / 1 5 3 1 5 号に記載の方法によっても調製できる。ピラゾールは、国際公開第 9 6 / 0 3 3 8 5 号に記載の方法によっても調製できる (それら特許文献は参照により全て組み込まれる)。

【0272】

本発明で有用なチオフェン類似体は、国際公開第 9 5 / 0 0 5 0 1 号 (参照により組み込まれる) に記載の方法によって調製できる。チオフェン類似体の調製は、国際公開第 9 4 / 1 5 9 3 2 号 (参照により組み込まれる) にも記載されている。

【0273】

30

本発明で有用なオキサゾールは、国際公開第 9 5 / 0 0 5 0 1 号 (参照により組み込まれる) に記載の方法によって調製できる。オキサゾールの調製は、国際公開第 9 4 / 2 7 9 8 0 号 (参照により組み込まれる) にも記載されている。

【0274】

本発明で有用なイソオキサゾールは、国際公開第 9 6 / 2 5 4 0 5 号 (参照により組み込まれる) に記載の方法によって調製できる。

【0275】

本発明で有用なイミダゾールは、国際公開第 9 6 / 0 3 3 8 8 号 (参照により組み込まれる) に記載の方法によって調製できる。イミダゾールの調製は、国際公開第 9 6 / 0 3 3 8 7 号 (参照により組み込まれる) にも記載されている。

40

【0276】

本発明で有用なシクロペンテン Cox - 2 阻害剤は、米国特許第 5, 3 4 4, 9 9 1 号 (参照により組み込まれる) に記載の方法によって調製できる。シクロペンテン Cox - 2 阻害剤の調製は、国際公開第 9 5 / 0 0 5 0 1 号 (参照により組み込まれる) にも記載されている。

【0277】

本発明で有用なテルフェニル化合物は、国際公開第 9 6 / 1 6 9 3 号 (参照により組み込まれる) に記載の方法によって調製できる。

【0278】

本発明で有用なチアゾール化合物は、国際公開第 9 6 / 0 3 3 9 2 号 (参照により組み込

50

まれる)に記載の方法によって調製できる。

【0279】

本発明で有用なピリジン化合物は、国際公開第96/03392号(参照により組み込まれる)に記載の方法によって調製できる。ピリジン化合物の調製は、国際公開第96/24585号(参照により組み込まれる)にも記載されている。

【0280】

本発明で有用なベンゾピラノピラゾリル化合物は、国際公開第96/09304号(参照により組み込まれる)に記載の方法によって調製できる。

【0281】

本発明で有用なクロメン化合物は、国際公開第98/47890号に記載の方法によって調製できる。クロメン化合物の調製は、国際公開第00/23433号にも記載されている。クロメン化合物はさらに、米国特許第6,077,850号に記載の方法によっても調製できる。クロメン化合物の調製はさらに、米国特許第6,034,256号にも記載されている(それら特許文献は参照により全て組み込まれる)。

10

【0282】

本発明で有用なアリアルピリダジノンは、国際公開第00/24719号に記載の方法によって調製できる。アリアルピリダジノンの調製は、国際公開第99/10332号にも記載されている。アリアルピリダジノンはさらに、国際公開第99/10331号に記載の方法によっても調製できる(それら特許文献は参照により全て組み込まれる)。

【0283】

本発明で有用な5-アルキル-2-アリアルアミノフェニル酢酸及び誘導体は、国際公開第99/11605号(参照により組み込まれる)に記載の方法によって調製できる。

20

【0284】

本発明で有用なジアリアルメチリデンフラン誘導体Cox-2選択的阻害剤は、米国特許第6,180,651号(参照により組み込まれる)に記載の方法によって調製できる。

【0285】

本発明の組成物及び方法で使用するセレコキシブは、米国特許第5,466,823号(参照により組み込まれる)に記載の方法によって調製できる。

【0286】

本発明の組成物及び方法で使用するバルデコキシブは、米国特許第5,633,272号(参照により組み込まれる)に記載の方法によって調製できる。

30

【0287】

本発明の組成物及び方法で使用するパレコキシブは、米国特許第5,932,598号(参照により組み込まれる)に記載の方法によって調製できる。

【0288】

本発明の組成物及び方法で使用するロフェコキシブは、米国特許第5,474,995号(参照により組み込まれる)に記載の方法によって調製できる。

【0289】

本発明の組成物及び方法で使用するデラコキシブは、米国特許第5,521,207号(参照により組み込まれる)に記載の方法によって調製できる。

40

【0290】

本発明の組成物及び方法で使用するエトリコキシブは、国際公開第98/03484号(参照により組み込まれる)に記載の方法によって調製できる。

【0291】

本発明の組成物及び方法で使用するメロキシカムは、米国特許第4,233,299号(参照により組み込まれる)に記載の方法によって調製できる。

【0292】

本発明の組成物及び方法で使用する化合物4-(4-シクロヘキシル-2-メチルオキサゾール-5-イル)-2-フルオロベンゼンスルホンアミドは、米国特許第5,994,381号(参照により組み込まれる)に記載の方法によって調製できる。

50

【 0 2 9 3 】

本発明の組成物及び方法で使用する化合物 2 - (3 , 4 - ジフルオロフェニル) - 4 - (3 - ヒドロキシ - 3 - メチルブトキシ) - 5 - [4 - (メチルスルホニル) フェニル] - 3 (2 H) - ピリダジノンは、国際公開第 0 0 / 2 4 7 1 9 号 (参照により組み込まれる) に記載の方法によって調製できる。

【 0 2 9 4 】

本発明の組成物及び方法で使用する化合物 2 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) - 3 - [4 - (メチルスルホニル) フェニル] - 2 - シクロペンテン - 1 - オンは、欧州特許出願公開第 0 8 6 3 1 3 4 号 (参照により組み込まれる) に記載の方法によって調製できる。

【 0 2 9 5 】

本発明の組成物及び方法で使用する化合物 2 - [(2 - クロロ - 6 - フルオロフェニル) アミノ] - 5 - メチルベンゼン酢酸は、国際公開第 9 9 / 1 1 6 0 5 号 (参照により組み込まれる) に記載の方法によって調製できる。

【 0 2 9 6 】

本発明の組成物及び方法で使用する化合物 N - [2 - (シクロヘキシルオキシ) - 4 - ニトロフェニル] メタンスルホンアミドは、米国特許第 4 , 8 8 5 , 3 6 7 号 (参照により組み込まれる) に記載の方法によって調製できる。

【 0 2 9 7 】

本発明の組成物及び方法で使用する化合物 (3 Z) - 3 - [(4 - クロロフェニル) [4 - (メチルスルホニル) フェニル] メチレン] ジヒドロ - 2 (3 H) - フラノンは、米国特許第 6 , 1 8 0 , 6 5 1 号 (参照により組み込まれる) に記載の方法によって調製できる。

【 0 2 9 8 】

細胞質ホスホリパーゼ A 2 (c P L A 2) 阻害剤

ある実施形態では、P E G 2 アンタゴニストは、単なる例示として、アラキドニルトリフルオロメチルケトン、

10

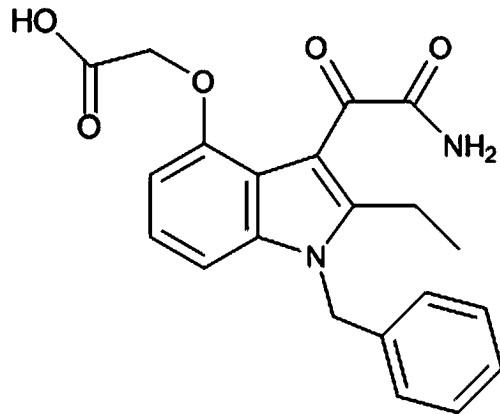
20

30

40

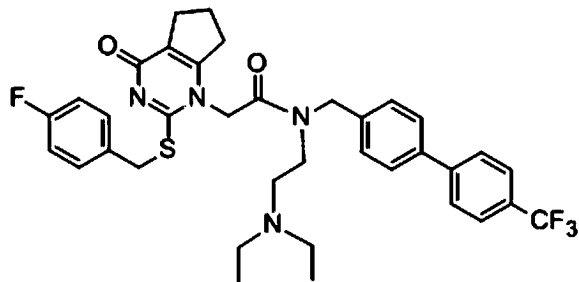
50

【化 1 0 8】



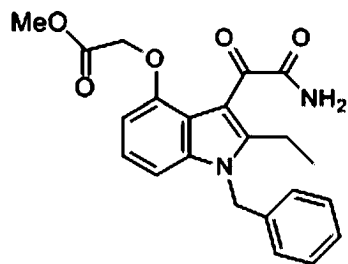
パレスプラジブ
(Varespladib)、

10



ダラプラジブ
(Darapladib)、又は

20



パレスプラジブメチル
(Varespladib Methyl)

30

などの、細胞質ホスホリパーゼ A 2 (c P L A 2) の阻害剤である。

40

【 0 2 9 9】

C . 更なる組合せ - 代表的なチェックポイント阻害剤

ある実施形態では、 P G E 2 アンタゴニストと I - D A S H 阻害剤との組合せを含む併用療法を、他のがん免疫療法剤（すなわち、他のチェックポイント阻害剤）、化学療法剤、アジュバント及び / 又は化学的又は免疫学的殺傷に対して腫瘍細胞をより感受性にする物質など、1 つ以上の追加物質を用いた治療によりさらに捕捉してもよい。

【 0 3 0 0】

例えば、その療法は、免疫チェックポイント分子の阻害剤、又は共刺激分子の活性化因子、或いはそれらの組合せを投与することをさらに含んでいてよい。例示的な免疫チェックポイント分子の阻害剤として、 P D - 1、C T L A - 4、T I M - 3、L A G - 3、C E

50

ACAM、VISTA、BTLA、TIGIT、LAIR1、CD160、2B4、NLRP1、NRLP3、STING、又はTGFR のうちの1つ以上のものの阻害剤が挙げられる。例示的な共刺激分子の活性化因子として、OX40、CD2、CD27、CD5、ICAM-1、LFA-1 (CD11a/CD18)、ICOS (CD278)、4-1BB (CD137)、GITR、CD30、CD40、BAFFR、HVEM、CD7、LIGHT、NKG2C、SLAMF7、NKp80、CD160、B7-H3、又はCD83リガンドのうちの1つ以上のもののアゴニストが挙げられる。例示的な免疫チェックポイントの阻害剤及び例示的な共刺激分子の活性化因子は、参照により本明細書に組み込まれる国際公開第2016/054555号に見ることができる。

【0301】

抗体：抗体は、例えば、この分野で知られている任意の組換え産生された又は天然に生じた抗体、特に治療目的に適した抗体など、あらゆる抗体から選択することができる。本明細書において、用語「抗体」は、その最も広い意味で用いられ、具体的には、モノクローナル抗体及びポリクローナル抗体（アンタゴニスト、及びブロックング又は中和抗体を含む）、並びに多エピトープ特異性を有する抗体種を包含する。本発明によれば、「抗体」は、典型的には、天然に生じた抗体、宿主生物において免疫により生成された抗体、天然に生じた抗体又は宿主生物において免疫により生成された抗体から単離及び同定された抗体、当業界で公知の分子生物学的方法により組み換え的に産生された抗体、並びにキメラ抗体、ヒト抗体、ヒト化抗体、二重特異性抗体、イントラボディ（すなわち、細胞内で発現され、任意選択で特定の細胞コンパートメントに局所化される抗体）、及び前記抗体の断片及び変異体などの、当業者に公知のあらゆる抗体（例えば、IgM、IgD、IgG、IgA及びIgE抗体）を含む。一般に、抗体は、共に可変領域と定常領域とを有する軽鎖及び重鎖からなる。軽鎖は、N末端可変領域VL、及びC末端定常領域CLから成る。一方、IgG抗体の重鎖は、例えば、N末端可変領域VH、並びにCH1、CH2及びCH3の3つの定常領域で構成される。単鎖抗体も、本発明に従い同様に用いることができる。抗体は、好ましくは、完全長抗体を含んでいてよく、すなわち、上記のような完全長重鎖及び完全長軽鎖から構成されるものであってよい。しかしながら、抗体断片、変異体又は付加物などの抗体誘導体も、本発明に従い、PD-1、CTLA-4又は他の免疫チェックポイント経路の阻害剤として用いることができる。抗体断片は、上述した（完全長）抗体のFab、Fab'、F(ab')₂、Fc、Fabc、pFc'、Fd及びFv断片から選択され得る。一般的に抗体断片は当業界で知られている。例えば、Fab（「断片、抗原結合」）断片は、重鎖及び軽鎖のそれぞれの1つの定常領域及び1つの可変領域により構成される。2つの可変領域は、特定抗原上のエピトープに結合する。2つの鎖はジスルフィド結合を介して連結される。scFv（「単鎖可変断片」）断片は、例えば、典型的には、軽鎖及び重鎖の可変領域からなる。領域は人工的結合（一般的に、15～25のグリシン、プロリン及び/又はセリン残基から構成されるペプチドなどのポリペプチド結合）により連結される。

【0302】

ポリクローナル抗体：ポリクローナル抗体は、典型的には、例えば、ヤギ、ウシ、ブタ、イヌ、ネコ、ロバ、サル、類人猿、齧歯動物（マウス、ハムスター及びウサギなど）を含む、哺乳動物などの宿主生物に免疫することによって作製される、特定の抗原若しくは免疫原又はタンパク質のエピトープに対する抗体の混合物を意味する。ポリクローナル抗体は、一般的に、同一ではなく、従って、通常は同じ抗原からの異なるエピトープ又は領域を認識する。それゆえ、そのような場合、典型的には、異なる抗体の混合物（組成物）が用いられ、各抗体は、特定の抗原若しくは免疫原又はタンパク質のエピトープに対する抗体、特に、単なる例示であるが、PD-1、PD-L1、PD-L2、CTLA-4又は他の免疫チェックポイントタンパク質に対する抗体である。

【0303】

モノクローナル抗体：用語「モノクローナル抗体」は、典型的には、実質的に同構造の抗体の集団から得られる抗体を指し、すなわち、その集団に含まれる抗体のそれぞれは、少

10

20

30

40

50

量存在し得る天然に生じ得る突然変異体を除いて同一である。モノクローナル抗体は高度に特異的であり、単一抗原部位に対する抗体である。さらに、典型的には異なる決定基（エピトープ）に対する異なる抗体を含む従来の（ポリクローナル）抗体調製物とは対照的に、各モノクローナル抗体は、抗原上の単一決定基に対するものである。例えば、上記で規定したモノクローナル抗体は、Kohler and Milstein, *Nature*, 256:495 (1975)により最初に記載されたハイブリドーマ法により作製することができ、或いは、例えば米国特許第4,816,567号（参照により組み込まれる）に記載される組換えDNA法により作製してもよい。また、「モノクローナル抗体」は、例えばMcCafferty et al., *Nature*, 348:552-554 (1990)に記載される技術を用いて作製されたファージライブラリーから単離してもよい。Kohler and Milsteinによれば、目的の免疫原（抗原）を、マウスなどの宿主に注射し、免疫原に应答して産生されるB細胞リンパ球をある期間後に採取する。そのB細胞を、マウスから得られたミエローマ細胞と混合し、B細胞をミエローマ細胞と融合させる培地中に導入して、ハイブリドーマを作製する。その後、これら融合細胞（ハイブリドーマ）を、マイクロタイタープレートの個別のウェルに置き、増殖させてモノクローナル抗体を産生させる。モノクローナル抗体を試験して、それらのうちどれが目的の抗原を検出するのに適しているかを決定する。選択後、そのモノクローナル抗体を、細胞培養で、又はマウスにハイブリドーマを注射することによって、増やすことができる。本発明に関して、単なる例示であるが、PD-1、PD-L1、PD-L2、CTLA-4又は他の免疫チェックポイントタンパク質に対するモノクローナル抗体が特に好ましい。

【0304】

キメラ抗体：キメラ抗体を、本発明によるPD-1、CTLA-4又は免疫チェックポイント経路阻害剤として使用してよく、このキメラ抗体は、好ましくは、上述した抗体の定常領域が、他の生物からの抗体の配列（好ましくはヒト配列である）で置き換えられた抗体である。

【0305】

ヒト化抗体：ヒト化（非ヒト）抗体を、本発明によるPD-1、CTLA-4又は免疫チェックポイント経路阻害剤として使用してよく、このヒト化抗体は、抗体の定常領域及び可変領域（超可変領域を除く）がヒト配列で置き換えられた抗体である。

【0306】

ヒト抗体：ヒト抗体は、ヒト組織、又はヒトIgG遺伝子座について遺伝子導入された免疫非ヒト宿主生物から単離することができる。加えて、ヒト抗体は、ファージディスプレイを使用して提供することができる。

【0307】

二重特異性抗体：本発明に関して、二重特異性抗体は、好ましくは、例えば、毒素、薬物、サイトカイン等のエフェクター分子を、CTL、NK細胞、マクロファージ、顆粒球等の標的エフェクター細胞にリクルートするために、2つの異なるFab領域によりエフェクターと対応する標的との間のアダプターとして作用する抗体である（Kontermann R.E., *Acta Pharmacol. Sin*, 2005, 26(1): 1-9を参照のこと）。本明細書に記載される二重特異性抗体は、概して、2つの異なるFab領域によって、例えば、2つの異なる抗原、免疫原、エピトープ、薬物、細胞（又は細胞上の受容体）、或いは上述した他の分子（又は構造）を認識するように構成される。二重特異性抗体は、本明細書において、抗体の抗原結合領域が2つの異なるエピトープに特異的であることを意味する。従って、異なる抗原、免疫原又はエピトープ等が緊密にされ、任意選択でその2つの成分の直接的相互作用を可能にする。例えば、エフェクター細胞と標的細胞のような異なる細胞を、二重特異性抗体を介して接続させることができる。限定はされないが、一方では可溶性抗原に結合し、かつ他方では、例えばPD-1、又は腫瘍細胞などの細胞表面上のそのリガンドであるPD-L1及びPD-L2などの、抗原又は受容体に結合する、抗体又はその断片が本発明に包含される。

イントラボディ（又は細胞内抗体）：イントラボディは、上記の抗体であってよい。これらの抗体は、細胞内発現抗体であり、よって、これらの抗体は、コードされる抗体の発現

10

20

30

40

50

に使用される核酸によってコードされ得る。従って、抗体をコードする核酸、好ましくは上記のような抗体、特に、PD-1経路のメンバー（例えばPD-1、PD-L1又はPD-L2）に対する抗体をコードする核酸を、本発明のPD-1経路阻害剤として使用することができる。

【0308】

PD-1アンタゴニスト

PD-1遺伝子は、Ig遺伝子スーパーファミリーの一部である55kDaのI型膜貫通タンパク質である（Agata et al. (1996) Int Immunol 8:765-72）。PD-1は、膜近位免疫受容体チロシン阻害性モチーフ（ITIM）及び膜遠位チロシンベーススイッチモチーフ（ITSM）を含む（Thomas, M.L. (1995) J Exp Med 181:1953-6; Vivier, E and Daron, M (1997) Immunol Today 18:286-91）。PD-1への結合時にT細胞活性化をダウンレギュレートすることが示されている、PD-1の2つのリガンド、PD-L1及びPD-L2が同定されている（Freeman et al. (2000) J Exp Med 192:1027-34; Latchman et al. (2001) Nat Immunol 2:261-8; Carter et al. (2002) Eur J Immunol 32:634-43）。PD-L1及びPD-L2はいずれも、PD-1に結合するが、他のCD28ファミリーメンバーには結合しないB7ホモログである。PD-L1は、様々なヒトがんにおいて豊富に存在する（Dong et al. (2002) Nat. Med. 8:787-9）。PD-1とPD-L1の間の相互作用は、腫瘍浸潤性リンパ球の減少、T細胞受容体媒介性増殖の低下、及びがん性細胞による免疫回避をもたらす（Dong et al. (2003) J. Mol. Med. 81:281-7; Blank et al. (2005) Cancer Immunol. Immunother. 54:307-314; Konishi et al. (2004) Clin. Cancer Res. 10:5094-100）。免疫抑制は、PD-1のPD-L1との局所的相互作用を阻害することによって無効にすることができ、PD-1のPD-L2との相互作用も同様にブロックされる場合にその効果は相加的である（Iwai et al. (2002) Proc. Nat'l Acad. Sci. USA 99:12293-7; Brown et al. (2003) J. Immunol. 170:1257-66）。

【0309】

本明細書で用いられる場合、「プログラム死1」、「プログラム細胞死1」、「タンパク質PD-1」、「PD-1」、「PD1」、「PDCD1」、「hPD-1」、及び「hPD-I」という用語は、交換可能に使用され、ヒトPD-1の変異体、アイソフォーム、種ホモログ、並びに、ヒトPD-1と少なくとも1つの共通エピトープを有する類似体を包含する。完全ヒトPD-1配列は、Genbankアクセッション番号U64863に見ることができる。

【0310】

本明細書で用いられる場合、「プログラム細胞死1リガンド1」、「PD-L1」、「PDL1」、「PDCD1L1」、「PDCD1LG1」、「CD274」、「B7ホモログ1」、「B7-H1」、「B7-H」、及び「B7H1」という用語は交換可能に使用され、ヒトPDL-1の変異体、アイソフォーム、種ホモログ、及びヒトPDL-1と少なくとも1つの共通エピトープを有する類似体を包含する。完全ヒトPD-L1アミノ酸配列 - アイソフォームa前駆体 - は、Genbankアクセッション番号NP_054862.1に見ることができる。完全ヒトPD-L1アミノ酸配列 - アイソフォームb前駆体 - は、Genbankアクセッション番号NP_001254635.1に見ることができる。

【0311】

用語「PD-1軸結合アンタゴニスト」は、PD-1シグナル伝達軸でのシグナル伝達から生じるT細胞機能不全を除去し、結果としてT細胞機能（例えば、増殖、サイトカイン産生、標的細胞殺傷）を回復又は増強するように、PD-1軸結合パートナーとその結合パートナーの一又は複数との相互作用を阻害する分子である。本明細書で使用される場合、PD-1軸結合アンタゴニストには、PD-1結合アンタゴニスト、PD-L1結合アンタゴニスト及びPD-L2結合アンタゴニストが含まれる。

【0312】

10

20

30

40

50

用語「PD - 1 結合アンタゴニスト」は、PD - 1 と、一又は複数のその結合パートナー（例えば PD - L 1、PD - L 2 など）との相互作用から生じるシグナル伝達を低減、ブロック、阻害、抑止又は干渉する分子である。一部の実施態様では、PD - 1 結合アンタゴニストは、その結合パートナーへの PD - 1 の結合を阻害する分子である。特定の態様では、PD - 1 結合アンタゴニストは、PD - L 1 及び/又は PD - L 2 に対する PD - 1 の結合を阻害する。例えば、PD - 1 結合アンタゴニストには、PD - 1 と PD - L 1 及び/又は PD - L 2 との相互作用から生じるシグナル伝達を低減、ブロック、阻害、抑止又は干渉する抗 PD - 1 抗体、その抗原結合断片、イムノアドヘシン、融合タンパク質、オリゴペプチド、及び他の分子が含まれる。一実施態様では、PD - 1 結合アンタゴニストは、機能不全 T 細胞の機能不全を軽減させる（例えば、抗原認識に対するエフェクター応答を増強させる）ように、PD - 1 を介したシグナル伝達により媒介される T リンパ球上に発現される細胞表面タンパク質により又はそれを通して媒介される負の共刺激シグナルを低減させる。一部の実施態様では、PD - 1 結合アンタゴニストは抗 PD - 1 抗体である。特定の態様では、PD - 1 結合アンタゴニストは本明細書に記載される MDX - 1106 である。別の特定の態様では、PD - 1 結合アンタゴニストは本明細書に記載される Merck 3745 である。他の特定の態様では、PD - 1 結合アンタゴニストは本明細書に記載される CT - 011 である。

【0313】

世簿「PD - L 1 結合アンタゴニスト」は、PD - L 1 と、一又は複数のその結合パートナー（例えば PD - 1、B7 - 1）との相互作用から生じるシグナル伝達を低減、ブロック、阻害、抑止又は干渉する分子である。一部の実施態様では、PD - L 1 結合アンタゴニストは、その結合パートナーへの PD - L 1 の結合を阻害する分子である。特定の態様では、PD - L 1 結合アンタゴニストは、PD - 1 及び/又は B7 - 1 への PD - L 1 の結合を阻害する。一部の実施態様では、PD - L 1 結合アンタゴニストには、PD - L 1 と一又は複数のその結合パートナー（例えば PD - 1、B7 - 1）との相互作用から生じるシグナル伝達を低減、ブロック、阻害、抑止又は干渉する、抗 PD - L 1 抗体、その抗原結合断片、イムノアドヘシン、融合タンパク質、オリゴペプチド、及び他の分子が含まれる。一実施態様では、PD - L 1 結合アンタゴニストは、機能不全 T 細胞の機能不全性を軽減させる（例えば、抗原認識に対するエフェクター応答を増強させる）ように、PD - L 1 を介したシグナル伝達により媒介される T リンパ球において発現される細胞表面タンパク質により又はそれを通して媒介される負の共刺激シグナルを低減させる。一部の実施態様では、PD - L 1 結合アンタゴニストは抗 PD - L 1 抗体である。特定の態様では、抗 PD - L 1 抗体は本明細書に記載される YW243.55.S70 である。他の特定の態様では、抗 PD - L 1 抗体は本明細書に記載される MDX - 1105 である。他の特定の態様では、抗 PD - L 1 抗体は本明細書に記載される MPDL3280A である。

【0314】

用語「PD - L 2 結合アンタゴニスト」は、PD - L 2 と、一又は複数のその結合パートナー（例えば PD - 1）との相互作用から生じるシグナル伝達を低減、ブロック、阻害、抑止又は干渉する他の分子である。一部の実施態様では、PD - L 2 結合アンタゴニストは、その結合パートナーへの PD - L 2 の結合を阻害する分子である。特定の態様では、PD - L 2 結合アンタゴニストは、PD - 1 への PD - L 2 の結合を阻害する。一部の実施態様では、PD - L 2 アンタゴニストには、PD - L 2 と一又は複数のその結合パートナー（例えば PD - 1）との相互作用から生じるシグナル伝達を低減、ブロック、阻害、抑止又は干渉する、抗 PD - L 2 抗体、その抗原結合断片、イムノアドヘシン、融合タンパク質、オリゴペプチド、及び他の分子が含まれる。一実施態様では、PD - L 2 結合アンタゴニストは、機能不全 T 細胞の機能不全性を低減させる（例えば、抗原認識に対するエフェクター反応を増強させる）ように、PD - L 2 を介したシグナル伝達により媒介される T リンパ球において発現される細胞表面タンパク質により又はそれを通して媒介される負の共刺激シグナルを低減させる。一部の実施態様では、PD - L 2 結合アンタゴニストはイムノアドヘシンである。

【0315】

PD-1 経路：PD-1 経路のメンバーは全て、PD-1 シグナル伝達に關与するタンパク質である。一方では、これらのタンパク質は、例えば、PD-1 のリガンドである PD-L1 及び PD-L2、並びにシグナル伝達受容体である PD-1 のような、PD-1 の上流の PD-1 シグナル伝達を誘導するタンパク質であり得る。他方では、これらのタンパク質は、PD-1 受容体の下流のシグナル伝達タンパク質であってもよい。本発明に關して、特に好ましい PD-1 経路のメンバーは、PD-1、PD-L1 及び PD-L2 である。

【0316】

PD-1 経路阻害剤：本発明に關して、PD-1 経路阻害剤は、好ましくは、PD-1 経路シグナル伝達、好ましくは PD-1 受容体により媒介されるシグナル伝達を損なわせることが可能な化合物として規定される。従って、PD-1 経路阻害剤は、PD-1 経路シグナル伝達を相殺することが可能な、PD-1 経路の何れかのメンバーに対するあらゆる阻害剤であってよい。これに關して、阻害剤は、PD-1 経路の何れかのメンバーを標的とする、好ましくは PD-1 受容体、PD-L1 又は PD-L2 に対する、本明細書に規定されたアンタゴニスト抗体であってよい。このアンタゴニスト抗体は、核酸によりコードされていてもよい。斯かるコードされた抗体は、本明細書に規定されている「イントロボディ」とも称される。また、PD-1 経路阻害剤は、PD-1 受容体の断片、又は PD-L1 リガンドの活性をブロックする PD-1 受容体であってよい。B7-1 又はその断片も同様に、PD-1 阻害リガンドとして作用し得る。さらに、PD-1 経路阻害剤は、siRNA（低分子干渉 RNA）であってもよく、又は PD-1 経路のメンバー（好ましくは PD-L1、PD-L1 又は PD-L2）に対するアンチセンス RNA であってもよい。加えて、PD-1 経路阻害剤は、PD-1 に結合することができるが、例えば PD-L1 と B7-1 又は B7-1 又は B7-DL との相互作用を阻害することによって、PD-1 シグナル伝達を妨げるアミノ酸配列を含むタンパク質（又は、それをコードする核酸配列）であってもよい。さらに、PD-1 経路阻害剤は、例えば、PD-1 結合ペプチド又は有機小分子のような、PD-1 経路シグナル伝達を阻害することができる小分子阻害剤であってもよい。

【0317】

ある実施形態では、本発明の PD-1 アンタゴニストには、PD-1 のリガンドに結合し、かつ PD-1 受容体への 1 つ又は複数のリガンドの結合を干渉する、減少させる、若しくは阻害する、或いは、PD-1 受容体を介したシグナル伝達に關与することなく PD-1 受容体に直接結合する物質が含まれる。一実施形態では、PD-1 アンタゴニストは、PD-1 に直接結合して、PD-1 阻害性シグナル伝達をブロックする。別の実施形態では、PD-1 アンタゴニストは、PD-1 の 1 つ又は複数のリガンド（例えば、PD-L1 及び PD-L2）に結合して、リガンド（複数可）が PD-1 を介して阻害性シグナル伝達を引き起こすことを低減又は阻害する。一実施形態では、PD-1 アンタゴニストは、PD-L1 に直接結合して、PD-L1 が PD-1 に結合することを阻害又は防止し、それによって、PD-1 阻害性シグナル伝達をブロックする。

【0318】

本発明の方法及び組成物において使用される PD-1 アンタゴニストには、PD-1 結合性骨格タンパク質が含まれ、限定はされないが、PD-L1 リガンド、抗体、及び多価薬物が含まれる。特定の一実施形態では、アンタゴニストは、AMP-224 などの融合タンパク質である。別の実施形態では、アンタゴニストは、抗 PD-1 抗体（「PD-1 抗体」）である。本発明において使用するのに適した抗ヒト PD-1 抗体（又はそれに由来する VH 及び / 又は VL ドメイン）は、当技術分野で周知の方法を使用して作製することができる。或いは、当業界で認定されている抗 PD-1 抗体を用いてもよい。例えば、抗体 MK-3475 又は CT-011 を用いることができる。加えて、国際公開第 2006/12116 号（参照によりその教示が組み込まれる）に記載されているモノクローナル抗体 5C4、17D8、2D3、4H1、4A11、7D3、及び 5F4 を用いることができる。PD-1 に結合することに関してこれら当業界で認定されている抗体の何れかと

10

20

30

40

50

競合する抗体も使用することができる。

【0319】

別の態様では、PD-1 アンタゴニストは抗PD-L1抗体である。本発明で使用するのに適した抗ヒトPD-L1抗体（又はそれに由来するVH及び/又はVLドメイン）は、当技術分野で周知の方法を使用して作製することができる。或いは、当業界で認定されている抗PD-L1抗体を用いてもいい。例えば、MED14736（抗B7-H1としても知られている）又はMPDL3280A（RG7446としても知られている）を用いることができる。加えて、国際公開第2007/005874号及び米国特許第7,943,743号（それらの教示は参照により組み込まれる）に記載されているモノクローナル抗体12A4、3G10、10A5、5F8、10H10、1B12、7H1、11E6、12B7、及び13G4を用いることができる。PD-L1に結合することに関してこれら当業界で認定されている抗体の何れかと競合する抗体も使用することができる。

10

【0320】

抗PD-L1抗体の例は12A4（国際公開第2007/005874号及び米国特許第7,943,743号）である。一実施形態では、抗体は12A4の重鎖及び軽鎖のCDR又はVRを含む。従って、一実施形態では、抗体は、配列番号1に示される配列を有する12A4のVH領域のCDR1、CDR2、及びCDR3ドメイン、並びに配列番号3に示される配列を有する12A4のVL領域のCDR1、CDR2及びCDR3ドメインを含む。別の実施形態では、抗体は、それぞれ配列番号5、6及び7に示される配列を有する重鎖のCDR1、CDR2及びCDR3ドメイン、並びにそれぞれ配列番号8、9及び10に示される配列を有する軽鎖のCDR1、CDR2及びCDR3ドメインを含む。別の実施形態では、抗体は、それぞれ配列番号1及び/又は配列番号3に示されるアミノ酸配列を有するVH及び/又はVL領域を含む。別の態様では、抗体は、それぞれ配列番号2及び/又は配列番号4に示される核酸配列によりコードされる重鎖の可変（VH）領域及び/又は軽鎖の可変（VL）領域を含む。別の実施形態では、抗体は、上記の抗体と、PD-L1上の同じエピトープへの結合に関して競合する、及び/又はそのような同じエピトープに結合する。別の実施形態では、抗体は、上記の抗体と少なくとも約90%の可変領域アミノ酸配列の同一性を有する（例えば、配列番号1又は配列番号3と少なくとも約90%、95%又は99%の可変領域同一性を有する）。

20

【0321】

抗PD-1抗体又は抗PD-L1抗体は、 10^{-7} M以下、 5×10^{-8} M以下、 10^{-8} M以下、 5×10^{-9} M、 10^{-9} M、 5×10^{-10} M、又は 10^{-10} M以下のKDで、それぞれPD-1又はPD-L1に結合し得る。

30

【0322】

一実施形態では、PD-1阻害剤は、ニボルマブ、ペムブロリズマブ又はピジリズマブから選択される抗PD-1抗体である。好ましいPD-1阻害剤はニボルマブである。

【0323】

一部の実施形態では、抗PD-1抗体はニボルマブである。ニボルマブの別名には、MDX-1106、MDX-1106-04、ONO-4538、又はBMS-936558が含まれる。一部の実施形態では、抗PD-1抗体はニボルマブ（CAS登録番号：946414-94-4）である。ニボルマブは、特異的にPD1をブロックする完全ヒトIgG4モノクローナル抗体である。ニボルマブ（クローン5C4）、及び他のPD1に特異的に結合するヒトモノクローナル抗体は、米国特許第8,008,449号（参照により組み込まれる）及び国際公開第2006/121168号（参照により組み込まれる）に開示されている。他の実施形態では、抗PD-1抗体はペムブロリズマブである。ペムブロリズマブ（商標名KEYTRUDA、以前はラムプロリズマブ、Merck 3745、MK-3475又はSCH-900475としても知られている）は、PD1に結合するヒト化IgG4モノクローナル抗体である。ペムブロリズマブは、例えば、Hamid, O. et al. (2013) New England Journal of Medicine 369 (2): 134-44、国際公開第2009/114335号（参照により組み込まれる）、及び米国特許第8,354,5

40

50

09号（参照により組み込まれる）に開示されている。

【0324】

一部の実施形態では、抗PD-1抗体はピジリズマブである。ピジリズマブ（CT-011；Cure Tech）は、PD1に結合するヒト化IgG1kモノクローナル抗体である。ピジリズマブ及び他のヒト化抗PD-1モノクローナル抗体は、国際公開第2009/101611号に開示されている。他の抗PD1抗体は、米国特許第8,609,089号、米国特許出願公開第2010028330号、及び／又は米国特許出願公開第20120114649号に開示されている。他の抗PD1抗体には、AMP514（Amplimmune）が含まれる。

【0325】

一部の実施態様では、PD-1阻害剤は、イムノアドヘシン（例えば、定常領域（例えば、免疫グロブリン配列のFc領域）に融合したPD-L1又はPD-L2の細胞外又はPD-1結合部分を含むイムノアドヘシン）である。一部の実施態様では、PD-1阻害剤はAMP-224である。一部の実施形態では、PD-L1阻害剤は抗PD-L1抗体である。一部の実施形態では、抗PD-L1阻害剤は、YW243.55.S70、MDPL3280A、MEDI-4736、MSB-0010718C、又はMDX-1105である。

【0326】

一実施形態では、PD-L1阻害剤はMDX-1105である。BMS-936559としても知られているMDX-1105は、国際公開第2007/005874号に記載されている抗PD-L1抗体である。一実施形態では、PD-L1阻害剤はYW243.55.S70である。YW243.55.S70抗体は、国際公開第2010/077634号（参照により組み込まれる）に記載されている抗PD-L1抗体である（重鎖及び軽鎖の可変領域配列はそれぞれ配列番号20及び21に示される）。

【0327】

一実施形態では、PD-L1阻害剤はMDPL3280A（Genentech/Roche）である。MDPL3280Aは、PD-L1に結合するヒトFc最適化IgG1モノクローナル抗体である。MDPL3280A、及びPD-L1に対する他のヒトモノクローナル抗体は、米国特許7,943,743号（参照により組み込まれる）及び米国特許出願公開2012/0039906号（参照により組み込まれる）に開示される。他の実施形態では、PD-L2阻害剤はAMP-224である。AMP-224は、PD-1とB7-H1との相互作用をブロックするPD-L2Fc融合可溶性受容体である（B7-DCIg；Amplimmune；例えば、国際公開第2010/027827号及び国際公開第2011/066342号（その両方が参照により組み込まれる）に開示）。

【0328】

ある実施形態では、PD-1経路阻害剤は、PD-1経路シグナル伝達の小分子アンタゴニストである。そのような小分子アンタゴニストには、PD-1、PD-1L及び／又はPD-1L2の1つ以上に結合し、かつPD-1とPD-1L1及び／又はPD-1L2との相互作用を阻害する物質が含まれる。

【0329】

例示的なPD-1経路シグナル伝達の小分子アンタゴニストは、とりわけ、米国特許出願公開第2014/0294898号及び同第2014/0199334号、並びに国際公開第2013/132317号及び国際公開第2012/168944号（それぞれが参照により本明細書に組み込まれる）に見ることができる。

【0330】

単なる例示として、本発明の併用療法は、下記のものからなる群より選択される小分子アンタゴニストを用いて実施することができる：

10

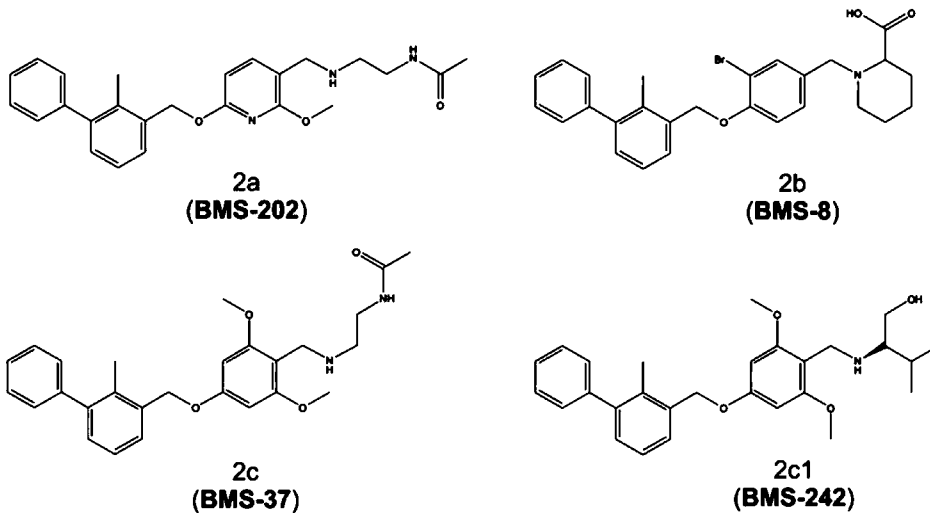
20

30

40

50

【化 1 0 9】



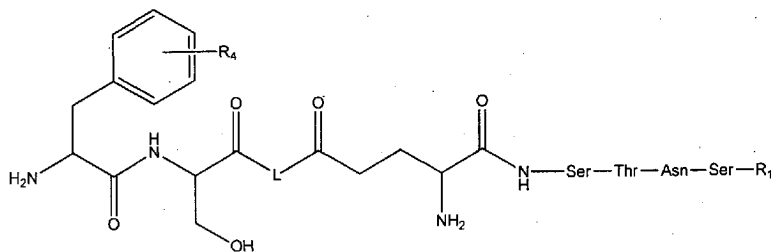
10

【 0 3 3 1】

他の実施形態では、小分子アンタゴニストは、下記一般式により表されるもの、或いはそのレトロ類似体 (retro analogue)、又は薬学的に許容されるその立体異性体、又は薬学的に許容されるそれらの塩である：

20

【化 1 1 0】



式中、

30

R_1 は、Ser の遊離 C 末端又はアミド化 C 末端であり；

L は、 $-NH(CH_2)_nNH-$ 又は $-NH(CH_2CH_2O)_nNH-$ から選択されるリンカーであり；

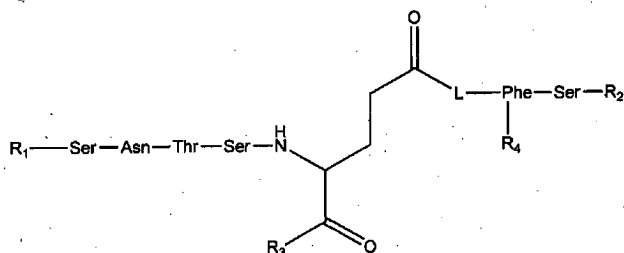
R_4 は、水素、アミノ ($C_1 - C_{20}$) アルキル、 $-NHCOCH_3$ 又は $-NHCONH_2$ から選択される。

【 0 3 3 2】

さらに別の実施形態では、小分子アンタゴニストは、下記一般式に表されるもの、或いはそのレトロ類似体、又は薬学的に許容されるその立体異性体、又は薬学的に許容されるそれらの塩である：

【化 1 1 1】

40



式中、

R_1 は、Ser の N 末端であるか、或いは、Ser のヒドロキシル基又はアミノ基のいずれ

50

れかで置換された ($C_1 - C_{20}$) アシルであり ;

L は、 $-NH(CH_2)_nNH-$ 、 $-NH(CH_2)_nCH(NH_2)CO-$ 、 $-OOC(CH_2)_mCOO-$ 、 $-NH(CH_2)_nCO-$ 、 $-NH(CH_2CH_2O)_nNH-$ 、 $-NH(CH_2CH_2O)_nCO-$ 又は $-CO(CH_2CH_2O)_nCO-$ から選択されるリンカーであり ;

R_2 は、 Am_2 の遊離 C 末端、アミド化 C 末端又は N 末端 ; 或いは Y - R_5 であり ;

Y は、 $-OOC(CH_2)_mCOO-$ 、 $-CO(CH_2)_nNH-$ 、 $-CO(CH_2CH_2O)_nNH-$ 又は $-COCH_2(OCH_2CH_2)_nNH-$ から選択される任意的なリンカーであり ;

R_5 は、アルブミン結合部分 (マレイミドプロピオン酸など) であり ;

R_3 は、OH 又は NH_2 であり ;

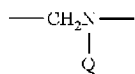
R_4 は、Phe のフェニル基上の置換基であり、水素、アミノ ($C_1 - C_{20}$) アルキル、 $-NHCOCH_3$ 又は $-NHCONH_2$ から選択され ;

n は、2 ~ 10 (両端を含む) から選択される値を有する整数であり ;

m は、0 ~ 8 (両端を含む) から選択される値を有する整数であり ; 及び

Ser - Asn、Asn - Thr 又は Thr - Ser のペプチド結合 ($-CONH-$) の 1 つは、

【化 1 1 2】



の修飾ペプチド結合で置き換えられていてもよく ;

ここで、Q は、水素、 $-CO(C_1 - C_{20})$ アルキル又は $-COO(C_1 - C_{20})$ アルキル基であり ; 1 つ又は複数又は全てのアミノ酸は D 立体配置であってよい。

【0 3 3 3】

例えば、小分子アンタゴニストは下記よりなる群から選択される :

10

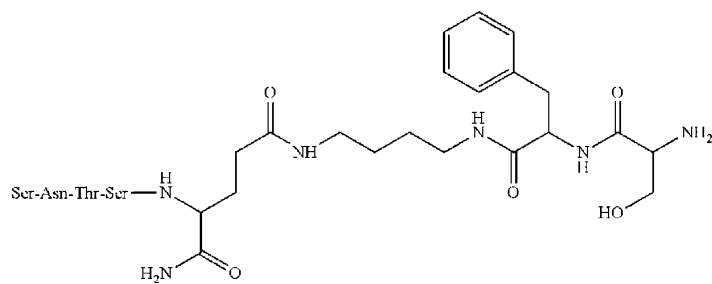
20

30

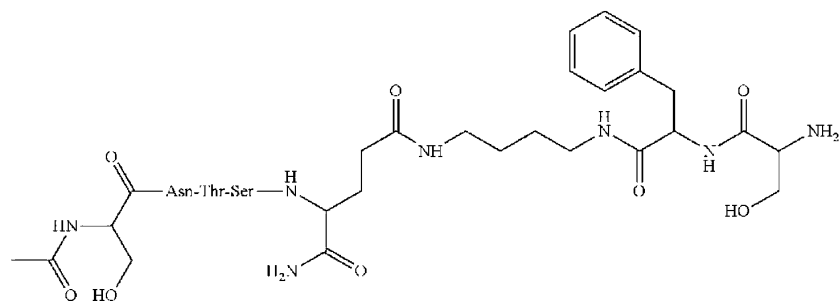
40

50

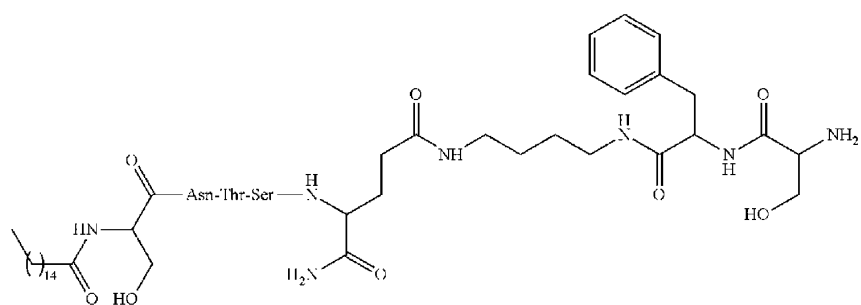
【化 1 1 3 - 1】



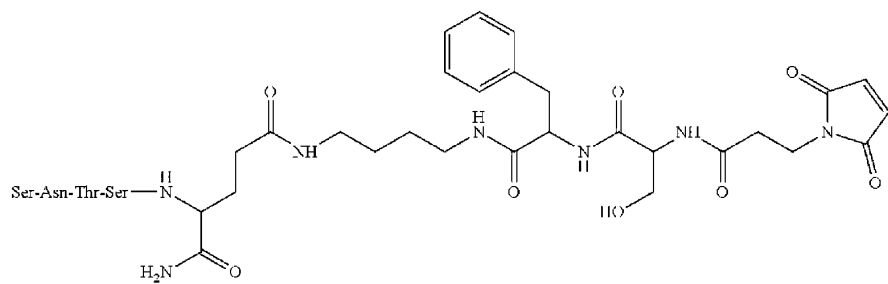
10



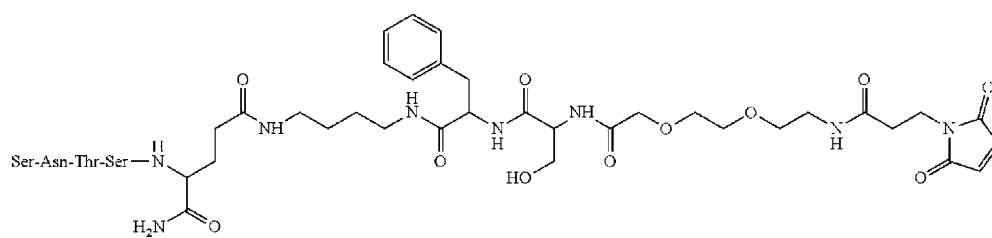
20



30

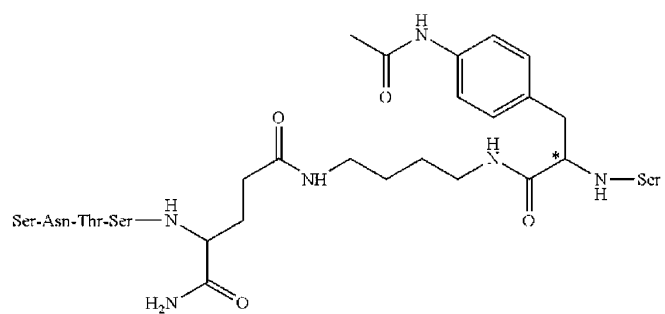
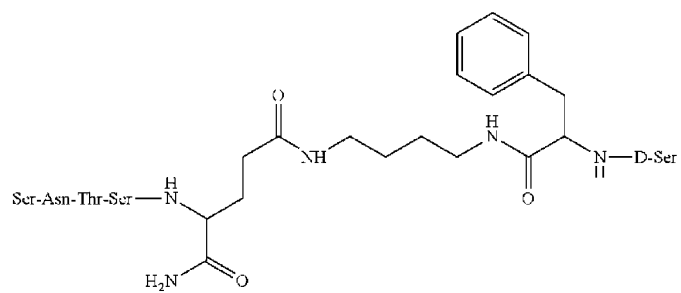
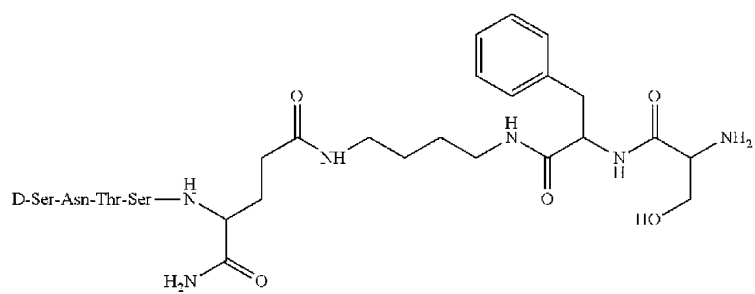
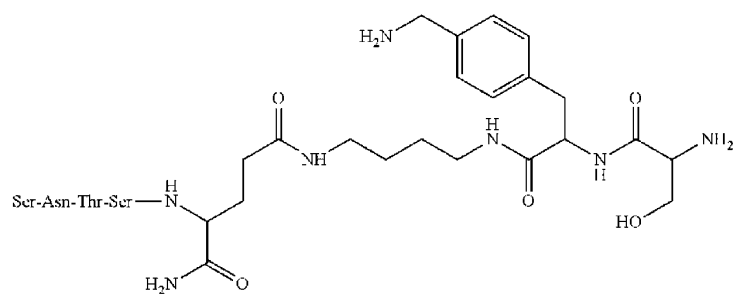
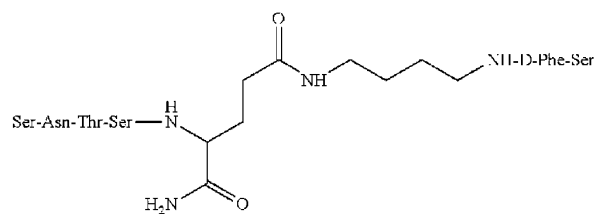


40



50

【化 1 1 3 - 2】



10

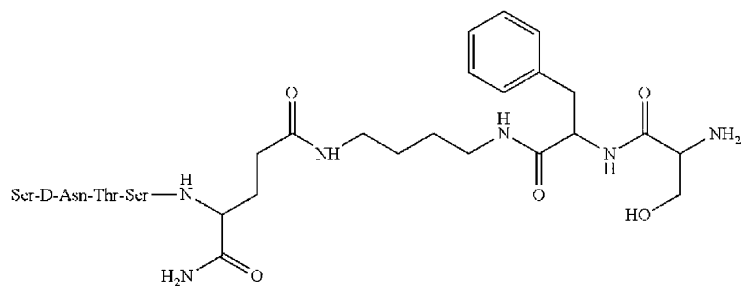
20

30

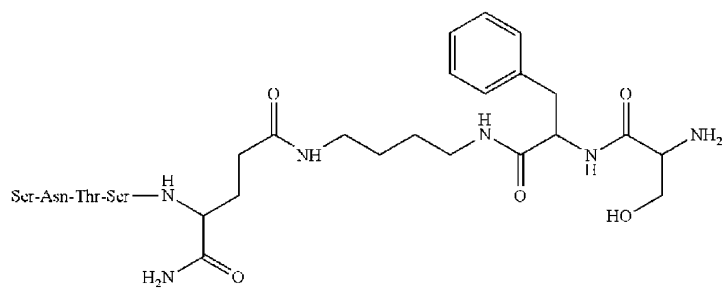
40

50

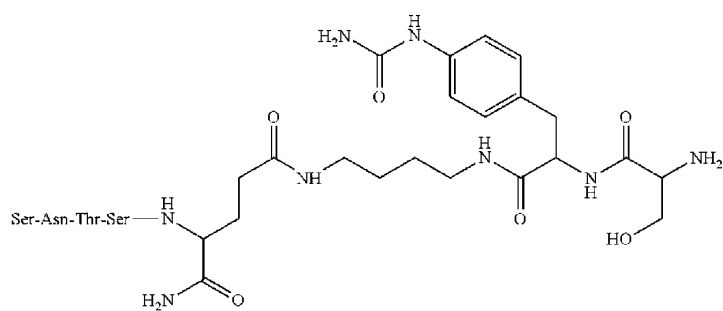
【化 1 1 3 - 3】



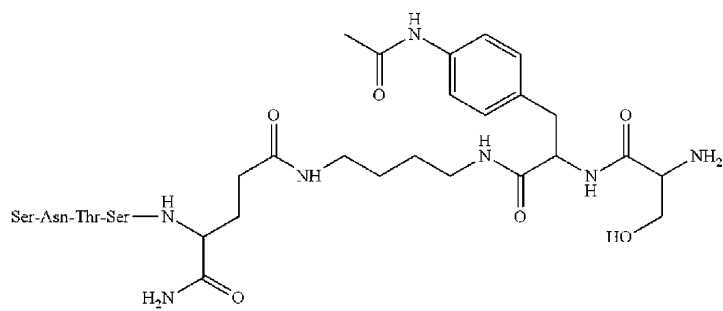
10



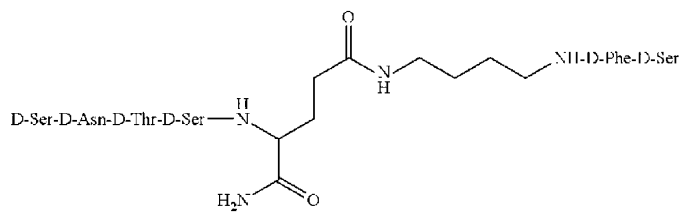
20



30

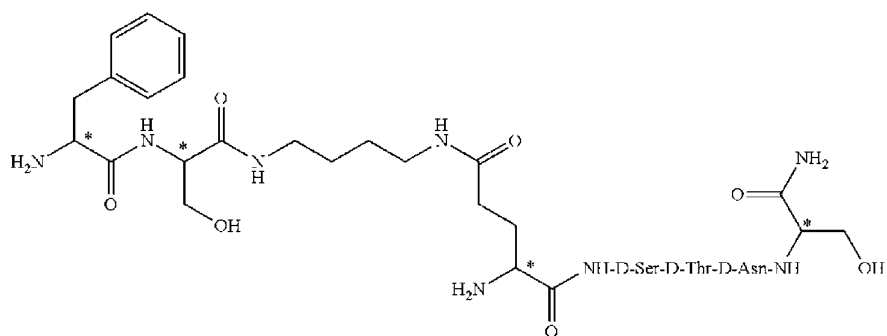


40

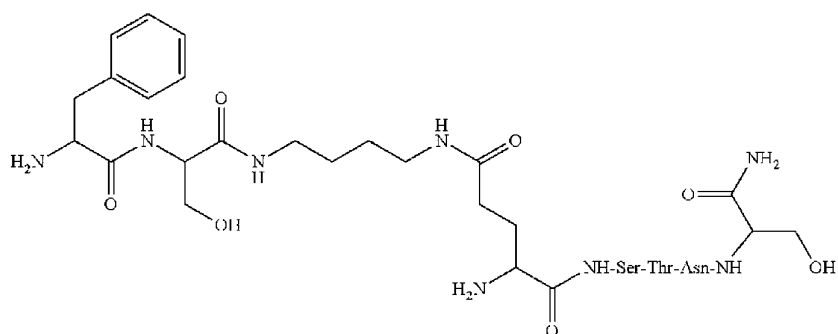


50

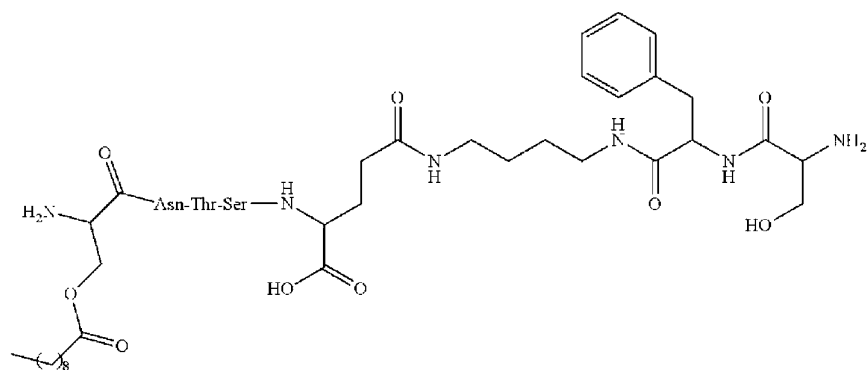
【化 1 1 3 - 4】



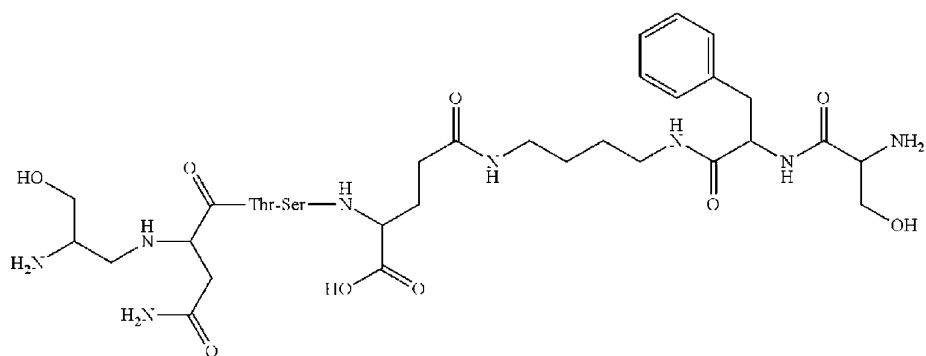
10



20



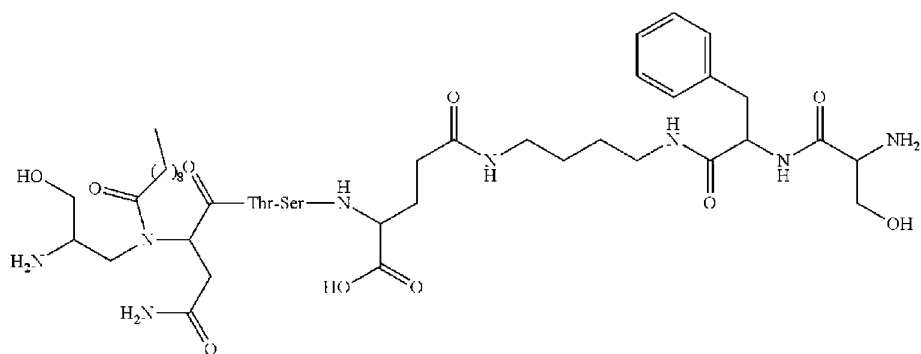
30



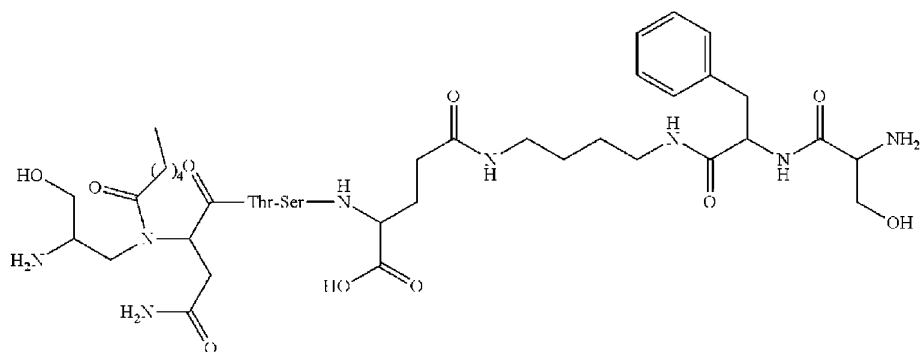
40

50

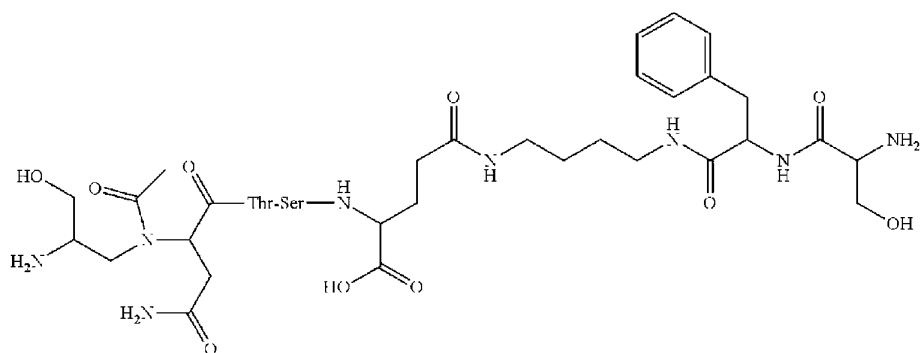
【化 1 1 3 - 5】



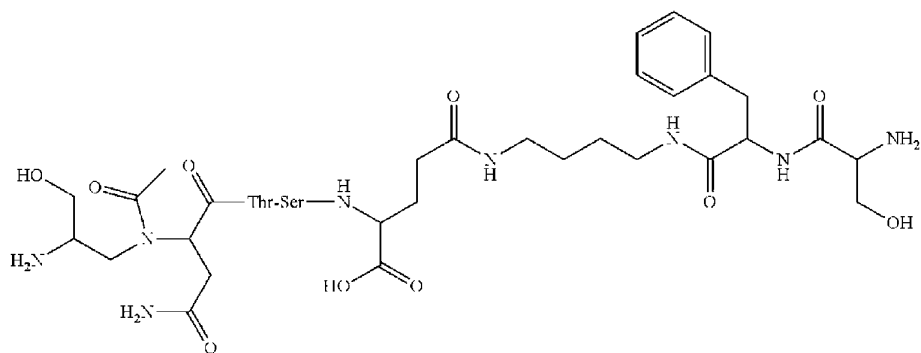
10



20



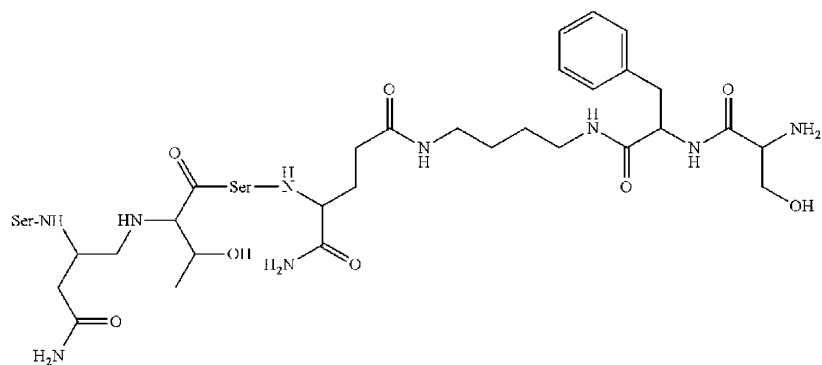
30



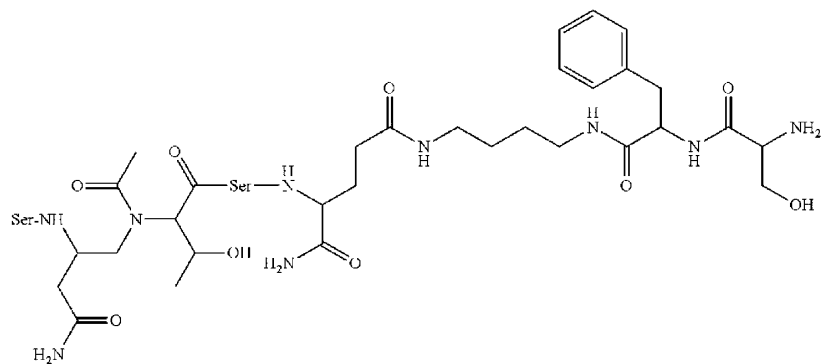
40

50

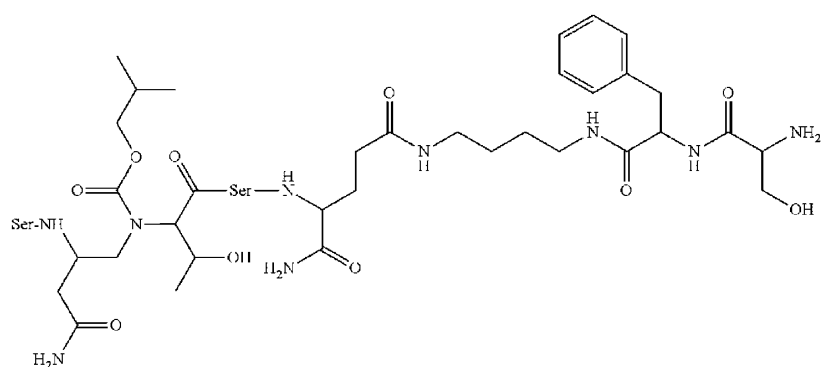
【化 1 1 3 - 6】



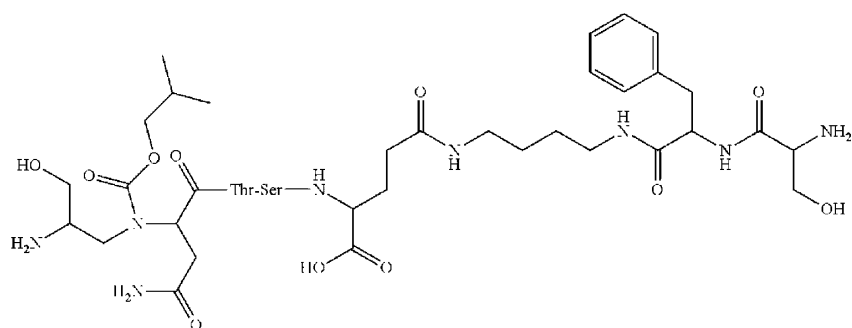
10



20



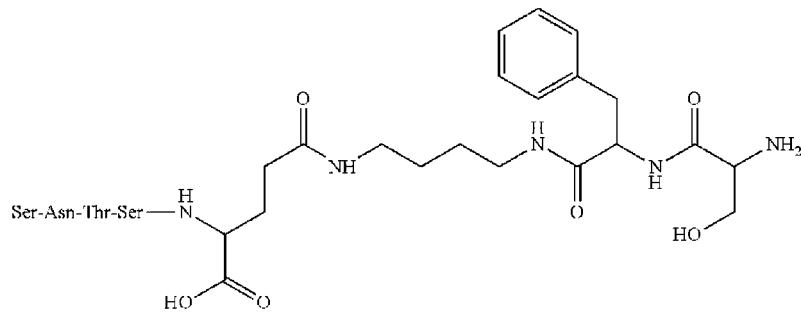
30



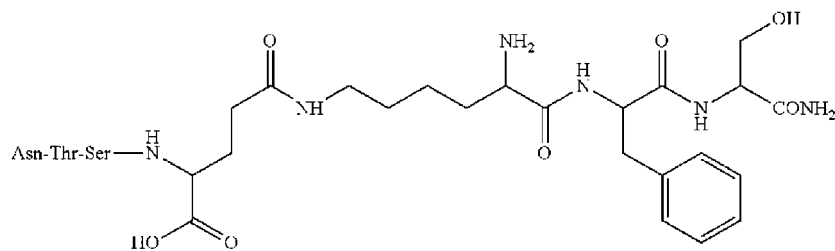
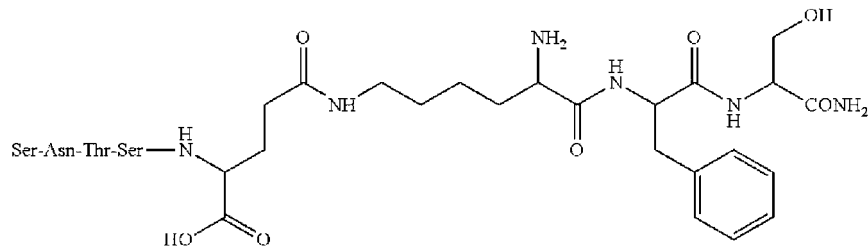
40

50

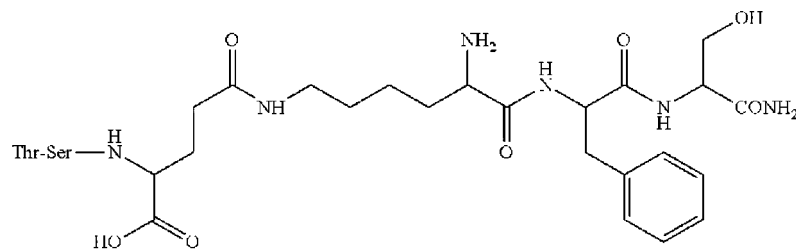
【化 1 1 3 - 7】



10



20



30

【 0 3 3 4】

C T L A 4 アンタゴニスト

ある実施形態において、本明細書に記載の組合せは、C T L A - 4 阻害剤も含む。例示的な抗 C T L A - 4 抗体には、トレメリムマブ (P f i z e r から入手可能な I g G 2 モノクローナル抗体、以前はチシリムマブとしても知られる、C P - 6 7 5 , 2 0 6) 及びイピリムマブ (C T L A - 4 抗体、M D X - 0 1 0 としても知られる、C A S 番号 4 7 7 2 0 2 - 0 0 - 9) が含まれる。

【 0 3 3 5】

本明細書に記載の方法で使用するためのトレメリムマブ (又はその抗原結合断片) に関する情報は、米国特許第 6 , 6 8 2 , 7 3 6 号 (参照により組み込まれる) (そこで 1 1 . 2 . 1 と称されている) に見ることができ、その開示はその全てが参照によって本明細書に組み込まれる。トレメリムマブ (C P - 6 7 5 , 2 0 6 、 C P - 6 7 5 、 C P - 6 7 5 2 0 6 、 及びチシリムマブとしても知られている) は、C T L A - 4 に高選択的であり、C D 8 0 (B 7 . 1) 及び C D 8 6 (B 7 . 2) に対する C T L A - 4 の結合をブロックするヒト I g G 2 モノクローナル抗体である。その抗体は、i n v i t r o で免疫活性化をもたらすことが示されており、またトレメリムマブで治療した一部の患者は腫瘍退縮を示している。

40

【 0 3 3 6】

50

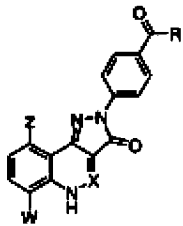
本明細書に記載の方法で使用するためのトレメリムマブは、重鎖及び軽鎖、或いは重鎖可変領域及び軽鎖可変領域を含む。特定の態様では、本明細書に記載の方法で使用するためのトレメリムマブ又はその抗原結合断片は、上記のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域及び上記のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域を含む。特定の態様では、本明細書に記載の方法で使用するためのトレメリムマブ又はその抗原結合断片は、重鎖可変領域及び軽鎖可変領域を含み、重鎖可変領域は上記のKabat定義されたCDR1、CDR2、及びCDR3配列を含み、かつ軽鎖可変領域は上記のKabat定義されたCDR1、CDR2、及びCDR3配列を含む。当業者は、Chothia定義されたもの、Abm定義されたもの、又は当業者に知られている他のCDR定義によるものを容易に同定することができる。特定の態様では、本明細書に記載の方法で使用するためのトレメリムマブは、米国特許第6,682,736号（参照によりその全てが本明細書に組み込まれる）に開示されている抗体の可変重鎖及び可変軽鎖CDR配列を含む。

10

【0337】

本発明は、Huxley et al. 2004 Cell Chemical Biology 11:1651-1658に記載されているような、CTLA-4の小分子阻害剤を利用することも企図しており、そのような小分子阻害剤には、下記式の化合物が含まれる：

【化114】



20

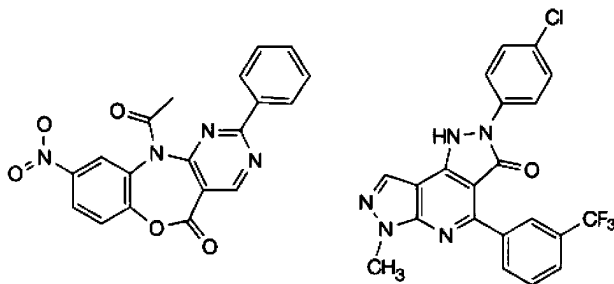
化合物	W	X	X	R
1	F	H	CH	OH
2	F	H	CH	NHCH ₂ CH ₂ CH ₂ NMe ₂
3	H	H	N	
4	F	H	N	
5	F	H	N	
6	F	F	N	

30

【0338】

他の小分子CTLA-4アンタゴニストとして、

【化115】



40

が挙げられる。

50

【 0 3 3 9 】

一実施形態では、組合せは、イムノＤＡＳＨ阻害剤、抗ＰＤ－１抗体分子（例えば本明細書に記載のものなど）、及び抗ＣＴＬＡ－４抗体（例えば、イピリムマブ）を含む。使用され得る例示的な用量は、約１～１０ｍｇ／ｋｇ、例えば３ｍｇ／ｋｇの抗ＰＤ－１抗体分子の用量、及び約３ｍｇ／ｋｇの抗ＣＴＬＡ－４抗体（例えば、イピリムマブ）の用量を含む。

【 0 3 4 0 】

他の例示的な抗ＣＴＬＡ－４抗体は、例えば、米国特許第５，８１１，０９７号に開示されている。

【 0 3 4 1 】

Ｄ．更なる組合せ - 化学療法薬

更なる併用療法において、それと共に本発明のＰＤ－１アンタゴニスト／イムノＤＡＳＨ阻害剤の併用療法を使用できる例示的な種類の化学療法薬として：ＤＮＡ－アルキル化剤（シクロホスファミド、イホスファミド、シスプラチン、カルボプラチン、ダカルバジンなど）、代謝拮抗剤（５－フルオロウラシル、カペシタピン、６－メルカプトプリン、メトトレキサート、ゲムシタピン、シタラビン、フルダラビンなど）、有糸分裂阻害剤（パクリタキセル、ドセタキセル、ビンブラスチン、ビンクリスチンなど）、抗ガン性抗生物質（ダウノルビシン、ドキソルビシン、エピルビシン、イダルビシン、ミトキサントロンなど）、トポイソメラーゼⅠ及び／又はⅡ阻害剤（トポテカン、イリノテカン、エトポシド、テニポシドなど）、及びホルモン療法剤（タモキシフェン、フルタミドなど）が挙げられる。

【 0 3 4 2 】

一部の実施形態では、化学療法薬は、ベムラフェニブ、ＧＤＣ－０８７９、ＰＬＸ－４７２０、５－フルオロウラシル、アルデスロイキン、アミノプテリン、アスパラギナーゼ、ブレオマイシン硫酸塩、カペシタピン、カルボプラチン、クロランブシル、シスプラチン、クラドリビン、クロファラビン、シクロホスファミド、シタラビン、ダカルバジン、ダクチノマイシン、ダウノルビシン塩酸塩、デシタピン、ドセタキセル、ドキソルビシン、ドキソルビシン塩酸塩、エピルビシン塩酸塩、エトポシド、エトポシドリン酸塩、フロクスウリジン、フルダラビン、フルオロウラシル、ゲムシタピン、ゲムシタピン塩酸塩、ヒドロキシ尿素、イダルビシン塩酸塩、イホスファミド、インターフェロン、インターフェロン－２ａ、インターフェロン－２ｂ、インターフェロン－γ、インターフェロン－１β、インターロイキン、イプロプラチン、イリノテカン、ロバプラチン、メクロレタミン塩酸塩、メルファラン、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、マイトマイシン、ミトキサントロン、ネダプラチン、オルミプラチン、オキサリプラチン、パクリタキセル、ペメトレキセド、ペグアスパラガーゼ、ペントスタチン、プレドニゾン、ポリフィマーナトリウム、プロカルバジン塩酸塩、ラルチトレキセド、サトラプラチン、タキソール、タキソテレ、テニポシド、チオグアニン、トポテカン塩酸塩、四硝酸トリプラチン（ＢＢＲ３４６４）、テトラプラチン、ビンブラスチン硫酸塩、ビンクリスチン硫酸塩、及びビノレルビン酒石酸塩からなる群より選択される。

【 0 3 4 3 】

最近の証拠は、アントラサイクリンなどのある抗ガン剤が、樹状細胞（ＤＣ）によるアポトーシス細胞の貪食、及びクロスプライミングを介した細胞傷害性ＣＤ８＋Ｔ細胞の活性化を刺激する免疫原性タイプのアポトーシスを誘導することを示している。一部の実施形態では、化学療法薬は、腫瘍細胞の免疫原性細胞死（例えば抗原性アポトーシス）を誘導する物質である。例えば、化学療法薬の作用は、カルレティキュリン及び／又は熱ショックタンパク質７０（ＨＳＰ７０）の細胞表面発現を増大させることを含み得る。この種類の例示的な化学療法剤として、ドキソルビシンなどのアントラサイクリンが挙げられる。

【 0 3 4 4 】

好ましい実施形態では、本発明は、がんの治療における、より具体的には、肺がん、肉腫、悪性黒色腫、前立腺がん、膵臓がん、胃がん、卵巣がん、肝臓がん、乳がん、大腸直腸

10

20

30

40

50

がん、腎臓がん、脳腫瘍及びリンパ腫から選択されるがんの治療における、PD-1アンタゴニスト/イムノDASH阻害剤と抗腫瘍性白金錯体との併用に関する。この化学療法群には、限定はされないが、シスプラチン、オキサリプラチン、カルボプラチン、四硝酸トリプラチン(BBR3464)、サトラプラチン、テトラプラチン、オルミプラチン、イプロプラチン、ネダプラチン及びロバプラチンが含まれる。特に好ましいのは、イムノDASH阻害剤又はその薬学的に許容される塩と、シスプラチン、オキサリプラチン、カルボプラチン、四硝酸トリプラチン、サトラプラチン、テトラプラチン、オルミプラチン、イプロプラチン、ネダプラチン及びロバプラチンとの併用であり、さらに好ましいのは、がんの治療、より具体的には、肺がん、肉腫、悪性黒色腫、前立腺がん、膵臓がん、胃がん、卵巣がん、肝臓がん、乳がん、大腸直腸がん、腎臓がん、及び脳腫瘍から選択されるがんの治療におけるシスプラチン、及びオキサリプラチンとの併用である。別の好ましい態様では、本発明は、がんの治療、より具体的には、肺がん、肉腫、悪性黒色腫、膀胱がん、前立腺がん、膵臓がん、胃がん、卵巣がん、肝臓がん、乳がん、大腸直腸がん、腎臓がん、食道がん、脳腫瘍、肛門がん、白血病及びリンパ腫から選択されるがんの治療における、イムノDASH阻害剤又はその薬学的に許容される塩と、代謝拮抗剤との併用に関する。この化学療法群には、限定はされないが、5-フルオロウラシル、ゲムシタビン、シタラビン、カペシタビン、デシタビン、フロクスウリジン、フルダラビン、アミノプテリン、メトトレキサート、ペメトレキセド、ラルチトレキセド、ラドリビン、クロファラビン、メルカプトプリン、ペントスタチン、及びチオグアニンが含まれる。特に好ましいのは、がんの治療、より具体的には、肺がん、肉腫、悪性黒色腫、前立腺がん、膵臓がん、胃がん、卵巣がん、肝臓がん、乳がん、大腸直腸がん、腎臓がん、脳腫瘍、白血病及びリンパ腫から選択されるがんの治療における、イムノDASH阻害剤又はその薬学的に許容される塩と、5-フルオロウラシル、ゲムシタビン、シタラビン、カペシタビン、デシタビン、フロクスウリジン、フルダラビン、アミノプテリン、メトトレキサート、ペメトレキセド、ラルチトレキセド、ラドリビン、クロファラビン、メルカプトプリン、ペントスタチン、及びチオグアニンとの併用であり、さらに好ましいのは、5-フルオロウラシル、ゲムシタビン、シタラビン、及びメトトレキサートとの併用である。

【0345】

別の好ましい実施形態では、本発明は、がんの治療、より具体的には、肺がん、肉腫、前立腺がん、胃がん、卵巣がん、肝臓がん、乳がん、大腸直腸がん、腎臓がん、脳腫瘍、白血病、及びリンパ腫から選択されるがんの治療における、PD-1アンタゴニスト/イムノDASH阻害剤と、有糸分裂阻害剤との併用に関する。この化学療法群には、限定はされないが、パクリタキセル、ドセタキセル、ビンブラスチン、ビンクリスチン、ビンデシン、及びビノレルビンが含まれる。特に好ましいのは、がんの治療、より具体的には、肺がん、肉腫、前立腺がん、胃がん、卵巣がん、肝臓がん、乳がん、大腸直腸がん、腎臓がん及び脳腫瘍から選択されるがんの治療における、イムノDASH阻害剤又はその薬学的に許容される塩と、パクリタキセル、ドセタキセル、ビンブラスチン、ビンクリスチン、ビンデシン、及びビノレルビンとの併用であり、さらに好ましいのは、パクリタキセル、ドセタキセル、ビンクリスチン、及びビノレルビンとの併用である。

【0346】

別の好ましい実施形態では、本発明は、がんの治療、より具体的には、肺がん、肉腫、悪性黒色腫、膀胱がん、前立腺がん、膵臓がん、甲状腺がん、胃がん、卵巣がん、肝臓がん、乳がん、大腸直腸がん、腎臓がん、神経芽細胞腫、脳腫瘍、肛門がん、精巣がん、白血病、多発性骨髄腫及びリンパ腫から選択されるがんの治療における、PD-1アンタゴニスト/イムノDASH阻害剤と、抗ガン性抗生物質との併用に関する。この化学療法群には、限定はされないが、ダウノルビシン、ドキソルビシン、エビルビシン、イダルビシン、ミトキサントロン、ピクサントロン、バルルビシン、マイトマイシンC、プレオマイシン、アクチノマイシンA及びミトラマイシンが含まれる。特に好ましいのは、がんの治療、より具体的には、肺がん、肉腫、悪性黒色腫、前立腺がん、膵臓がん、胃がん、卵巣がん、肝臓がん、乳がん、大腸直腸がん、腎臓がん、脳腫瘍、白血病及びリンパ腫から選択

10

20

30

40

50

されるがんの治療における、イムノＤＡＳＨ阻害剤又はその薬学的に許容される塩と、ダウノルビシン、ドキシソルビシン、エピルビシン、イダルビシン、ミトキサントロン、ピクサントロン、バルルビシン、マイトマイシンＣ、ブレオマイシン、アクチノマイシンＤ、及びミトラマイシンとの併用であり、さらに好ましいのは、ダウノルビシン、ドキシソルビシン、マイトマイシンＣ、及びアクチノマイシンＤとの併用である。

【０３４７】

別の好ましい実施形態では、本発明は、がんの治療、より具体的には、肺がん、肉腫、悪性黒色腫、前立腺がん、膵臓がん、胃がん、卵巣がん、肝臓がん、乳がん、大腸直腸がん、腎臓がん、神経芽細胞腫、脳腫瘍、子宮頸がん、精巣がん、白血病及びリンパ腫から選択されるがんの治療における、ＰＤ－１アンタゴニスト／イムノＤＡＳＨ阻害剤と、トポイソメラーゼⅠ及び／又はⅡ阻害剤との併用に関する。この化学療法群には、限定はされないが、トポテカン、ＳＮ－３８、イリノテカン、カンプトテシン、ルピテカン、エトボシド、アムサクリン及びテニボシドが含まれる。特に好ましいのは、がんの治療、より具体的には、肺がん、肉腫、悪性黒色腫、前立腺がん、膵臓がん、胃がん、卵巣がん、肝臓がん、乳がん、大腸直腸がん、腎臓がん、及び脳腫瘍から選択されるがんの治療における、ＰＭ００１０４又はその薬学的に許容される塩と、トポテカン、ＳＮ－３８、イリノテカン、カンプトテシン、ルピテカン、エトボシド、アムサクリン、及びテニボシドとの併用であり、さらに好ましいのは、トポテカン、イリノテカン、及びエトボシドとの併用である。

【０３４８】

別の好ましい実施形態では、本発明は、がんの治療、より具体的には、肺がん、前立腺がん、膵臓がん、胃がん、肝臓がん、大腸直腸がん、脳腫瘍、多発性骨髄腫及びリンパ腫から選択されるがんの治療における、ＰＤ－１アンタゴニスト／イムノＤＡＳＨ阻害剤と、プロテアソーム阻害剤との併用に関する。この化学療法群には、限定はされないが、ボルテゾミブ、ジスルフィラム、没食子酸エピガロカテキン及びサリノスポラミドＡが含まれる。特に好ましいのは、がんの治療、より具体的には、肺がん、前立腺がん、膵臓がん、胃がん、肝臓がん、大腸がん及び脳腫瘍から選択されるがんの治療における、イムノＤＡＳＨ阻害剤又はその薬学的に許容される塩と、ボルテゾミブ、ジスルフィラム、没食子酸エピガロカテキン、及びサリノスポラミドＡとの併用であり、さらに好ましいのは、ボルテゾミブとの併用である。

【０３４９】

別の好ましい実施形態では、本発明は、がんの治療、より具体的には、肺がん、肉腫、前立腺がん、膵臓がん、胃がん、卵巣がん、乳がん、大腸直腸がん、腎臓がん、脳腫瘍及びリンパ腫から選択されるがんの治療における、ＰＤ－１アンタゴニスト／イムノＤＡＳＨ阻害剤と、ヒストン脱アセチル化酵素阻害剤との併用に関する。この化学療法群には、限定はされないが、ロミデプシン、パノピノスタット、ボリノスタット、モセチノスタット、ベリノスタット、エンチノスタット、レスミノスタット、ＰＣＩ－２４７８１、ＡＲ－４２、ＣＵＤＣ－１０１、バルプロ酸が含まれる。特に好ましいのは、がんの治療、より具体的には、肺がん、肉腫、前立腺がん、膵臓がん、胃がん、卵巣がん、乳がん、大腸直腸がん、腎臓がん及び脳腫瘍から選択されるがんの治療における、イムノＤＡＳＨ阻害剤又はその薬学的に許容される塩と、ロミデプシン、パノピノスタット、ボリノスタット、モセチノスタット、ベリノスタット、エンチノスタット、レスミノスタット、ＰＣＩ－２４７８１、ＡＲ－４２、ＣＵＤＣ－１０１、バルプロ酸との併用であり、さらに好ましいのは、ボリノスタットとの併用であり。

【０３５０】

別の好ましい実施形態では、本発明は、がんの治療、より具体的には、肺がん、肉腫、膀胱がん、胃がん、卵巣がん、肝臓がん、乳がん、大腸直腸がん、腎臓がん、白血病、多発性骨髄腫及びリンパ腫から選択されるがんの治療における、ＰＤ－１アンタゴニスト／イムノＤＡＳＨ阻害剤と、ナイトロジェンマスタードアルキル化剤との併用に関する。この化学療法群には、限定はされないが、メルファラン、イホスファミド、クロラムブシル、

10

20

30

40

50

シクロホスファミド、メクロレタミン、ウラムスチン、エストラムスチン及びベンダムスチンが含まれる。特に好ましいのは、がんの治療、より具体的には、肺がん、肉腫、胃がん、卵巣がん、肝臓がん、乳がん、大腸がん及び腎臓がんから選択されるがんの治療における、イムノＤＡＳＨ阻害剤又はその薬学的に許容される塩と、メルファラン、イホスファミド、クロラムブシル、シクロホスファミド、メクロレタミン、ウラムスチン、エストラムスチン、及びベンダムスチンとの併用であり、さらに好ましいのは、シクロホスファミドとの併用である。別の好ましい実施形態では、本発明は、がんの治療、より具体的には、肺がん、卵巣がん、乳がん、脳腫瘍、多発性骨髄腫及びリンパ腫から選択されるがんの治療における、イムノＤＡＳＨ阻害剤又はその薬学的に許容される塩と、ニトロソウレアアルキル化剤との併用に関する。この化学療法群には、限定はされないが、ロムスチン、セムスチン、カルムスチン、フォテムスチン及びストレプトゾトシンが含まれる。特に好ましいのは、がんの治療、より具体的には、肺がん、卵巣がん及び乳がんから選択されるがんの治療における、イムノＤＡＳＨ阻害剤又はその薬学的に許容される塩と、ロムスチン、セムスチン、カルムスチン、フォテムスチン、及びストレプトゾトシンとの併用であり、さらに好ましいのは、カルムスチンとの併用である。

10

【 0 3 5 1 】

別の好ましい実施形態では、本発明は、がんの治療、より具体的には、肺がん、肉腫、悪性黒色腫、膵臓がん、胃がん、卵巣がん、乳がん、大腸直腸がん、腎臓がん、脳腫瘍、白血病及びリンパ腫から選択されるがんの治療における、ＰＤ－１アンタゴニスト／イムノＤＡＳＨ阻害剤と非古典的アルキル化剤との併用に関する。この化学療法群には、限定はされないが、プロカルバジン、ダカルバジン、テモゾロミド及びアルトレタミンが含まれる。特に好ましいのは、肺がん、肉腫、悪性黒色腫、胃がん、卵巣がん、乳がん、大腸直腸がん、腎臓がん及び脳腫瘍から選択されるがんの治療における、イムノＤＡＳＨ阻害剤又はその薬学的に許容される塩と、プロカルバジン、ダカルバジン、テモゾロミド、及びアルトレタミンとの併用であり、さらに好ましいのは、ダカルバジン、及びテモゾロミドとの併用である。別の好ましい実施形態では、本発明は、がんの治療、より具体的には乳がんの治療における、ＰＤ－１アンタゴニスト／イムノＤＡＳＨ阻害剤とエストロゲンアンタゴニストとの併用に関する。この化学療法群には、限定はされないが、トレミフェン、フルベストラント、タモキシフェン及びナホキシジンが含まれる。特に好ましいのは、乳がんの治療における、イムノＤＡＳＨ阻害剤又はその薬学的に許容される塩と、トレミフェン、フルベストラント、タモキシフェン及びナホキシジンとの併用、さらに好ましいのはタモキシフェンとの併用である。

20

30

【 0 3 5 2 】

別の好ましい実施形態では、本発明は、がんの治療、より具体的には前立腺がんの治療における、ＰＤ－１アンタゴニスト／イムノＤＡＳＨ阻害剤とアンドロゲンアンタゴニストとの併用に関する。この化学療法群には、限定はされないが、ピカルタミド、フルタミド、ＭＤＶ３１００及びニルタミドが含まれる。特に好ましいのは、前立腺がんの治療における、イムノＤＡＳＨ阻害剤又はその薬学的に許容される塩と、ピカルタミド、フルタミド、ＭＤＶ３１００、及びニルタミドとの併用であり、さらに好ましいのはフルタミドとの併用である。

40

【 0 3 5 3 】

別の好ましい実施形態では、本発明は、がんの治療、より具体的には、肺がん、肉腫、悪性黒色腫、前立腺がん、膵臓がん、胃がん、卵巣がん、乳がん、大腸直腸がん、腎臓がん及び脳腫瘍から選択されるがんの治療における、ＰＤ－１アンタゴニスト／イムノＤＡＳＨ阻害剤とｍＴＯＲ阻害剤との併用に関する。この化学療法群には、限定はされないが、シロリムス、テムシロリムス、エベロリムス、リダホロリムス、ＫＵ－００６３７９４及びＷＹＥ－３５４が含まれる。特に好ましいのは、肺がん、肉腫、悪性黒色腫、前立腺がん、膵臓がん、胃がん、卵巣がん、乳がん、大腸がん及び脳腫瘍から選択されるがんの治療における、イムノＤＡＳＨ阻害剤又はその薬学的に許容される塩と、シロリムス、テムシロリムス、エベロリムス、リダホロリムス、ＫＵ－００６３７９４、及びＷＹＥ－３５

50

4 との併用であり、さらに好ましいのはテムシロリムスとの併用である。

【0354】

別の好ましい実施形態では、本発明は、がんの治療、より具体的には、肺がん、肉腫、前立腺がん、膵臓がん、胃がん、卵巣がん、肝臓がん、乳がん、大腸直腸がん、腎臓がん及び脳腫瘍から選択されるがんの治療における、PD-1 アンタゴニスト/イムノDASH 阻害剤と、チロシンキナーゼ阻害剤との併用である。この化学療法群には、限定はされないが、エルロチニブ、ソラフェニブ、アキシチニブ、ボスチニブ、セジラニブ、クリゾチニブ、ダサチニブ、ゲフィチニブ、イマチニブ、カネルチニブ、ラパチニブ、レスタウルチニブ、ネラチニブ、ニロチニブ、セマキサニブ、スニチニブ、バタラニブ及びバンデタニブが含まれる。特に好ましいのは、がんの治療、より具体的には、肺がん、肉腫、前立腺がん、膵臓がん、胃がん、卵巣がん、肝臓がん、乳がん、大腸直腸がん、腎臓がん及び脳腫瘍から選択されるがんの治療における、イムノDASH 阻害剤又はその薬学的に許容される塩と、エルロチニブ、ソラフェニブ、アキシチニブ、ボスチニブ、セジラニブ、クリゾチニブ、ダサチニブ、ゲフィチニブ、イマチニブ、カネルチニブ、ラパチニブ、レスタウルチニブ、ネラチニブ、ニロチニブ、セマキサニブ、スニチニブ、バタラニブ、及びバンデタニブとの併用、さらに好ましいのはエルロチニブとの併用である。

10

【0355】

本発明の別の態様は、前記患者にMAPキナーゼ経路阻害剤又はWNT経路阻害剤を投与することをさらに含む、上記方法の何れか1つに関する。

【0356】

一部の実施形態では、MAPキナーゼ経路阻害剤は、BRAF阻害剤、MEK阻害剤、PI3K阻害剤及びc-KIT阻害剤からなる群より選択される。

20

【0357】

一部の実施形態では、BRAF阻害剤は、GDC-0879、PLX-4720、ソラフェニブトシル酸塩、ダブラフェニブ及びLGX818からなる群より選択される。

【0358】

一部の実施形態では、MEK阻害剤は、GSK1120212、セルメチニブ及びMEK162からなる群より選択される。

【0359】

一部の実施形態では、WNT経路阻害剤は、-カテニン阻害剤又はfrizzled阻害剤である。

30

【0360】

一部の実施形態では、-カテニン阻害剤は、ニクロサミド、XAV-939、FH535及びICG001からなる群より選択される。

【0361】

本発明の別の態様は、前記患者にがんワクチンを投与することをさらに含む、上記方法の何れか1つに関する。一部の実施形態では、がんワクチンは樹状細胞ワクチンである。

【0362】

本発明の別の態様は、前記患者に養子細胞移植を行うことをさらに含む、上記方法の何れか1つに関する。

40

【0363】

一部の実施形態では、養子細胞移植はCAR-T細胞療法である。

【0364】

本発明の別の態様は、前記患者に抗体療法を行うことをさらに含む、上記方法の何れか1つに関する。

【0365】

本発明の別の態様は、イムノDASH阻害剤の投与が、抗体療法の抗体依存性細胞傷害を増強する、上記方法の何れか1つに関する。

【0366】

一部の実施形態では、抗体療法は、トラスツズマブ、セツキシマブ、ベバシズマブ、及び

50

リツキシマブからなる群より選択される。

【0367】

IV. 医薬組成物

例示的な薬学的に許容される賦形剤は本明細書に記載されており、例えば、結合剤、崩壊剤、滑沢剤、矯味剤、可溶化剤、懸濁助剤、乳化剤、コーティング剤、シクロデキストリン及び／又は緩衝液が含まれる。投与量は、患者の症状、年齢及び体重、治療又は予防すべき疾患の性質及び重篤性、薬物の投与経路及び形態に依存して異なり得るが、一般的に、成人患者に関して、0.01～3000mgの化合物の1日投与量が推奨され、これは、単回投与又は分割投与のいずれで投与してもよい。担体材料と組み合わせる単一投与形態を作成できる活性成分の量は、一般に、治療効果を生じる化合物の量である。

10

【0368】

所定の患者において治療の有効性の観点から最も有効な結果をもたらす組成物の正確な投与時間及び／又は量は、特定化合物の活性、薬物動態、及びバイオアベイラビリティ、患者の生理学的条件（年齢、性別、疾病の種類及びステージ、全身的な身体状態、所定の投与量に対する応答性、及び薬物の種類を含む）、投与経路などに依存する。しかしながら、上記指針を、最適な投与時間及び／又は量を決定するなど治療の微調整のための基準として使用することができ、それは、被験体をモニタリングして投与量及び／又はタイミングを調整することからなる日常的な実験しか必要としない。

【0369】

ある実施形態では、組成物を投与する個体は、ヒト又は非ヒト哺乳動物などの哺乳動物である。ヒトなどの動物に投与される場合、組成物又は化合物は、好ましくは、例えば本発明の化合物及び薬学的に許容される担体を含む医薬組成物として投与される。薬学的に許容される担体は当業界でよく知られており、水又は生理学的緩衝食塩水などの水溶液、或いはグリコール、グリセロール、オリーブ油などの油、又は注入可能な有機エステルなどの他の溶媒又はビヒクルが含まれる。好ましい実施形態では、そのような医薬組成物が、ヒト投与用、特に侵襲的投与経路（すなわち、上皮バリアを通して迂回輸送又は拡散させる、例えば、注射又は移植などの経路）用であるとき、水溶液はパイロジェンフリー（発熱物質を含まない）又は実質的にパイロジェンフリーである。賦形剤は、例えば、薬物の遅延放出をもたらすように、又は1以上の細胞、組織若しくは器官を選択的に標的化するように選択され得る。医薬組成物は、投薬単位形態、例えば、錠剤、カプセル（スプリンクルカプセル及びゼラチンカプセルを含む）、顆粒、再構成のための凍結乾燥物、粉末、液剤、シロップ、坐薬、注射などの形態であってよい。組成物はまた、経皮送達システム、例えば、皮膚パッチ中に存在してもよい。組成物はまた、例えば、点眼薬などの、眼粘膜投与又は角膜上皮の浸透を通した、局所投与に好適な液剤中に存在してもよい。

20

30

【0370】

薬学的に許容される担体は、例えば、本発明の化合物などの化合物を、安定化する、その溶解性を高める又はその吸収を高める作用をする生理的に許容される物質を含んでいてよい。かかる生理的に許容される物質として、例えば、炭水化物（例えば、グルコース、スクロース若しくはデキストランなど）、抗酸化剤（例えば、アスコルビン酸若しくはグルタチオンなど）、キレート剤、低分子量タンパク質、又は他の安定剤若しくは賦形剤が挙げられる。生理的に許容される物質を含めて、薬学的に許容される担体の選択は、例えば、組成物の投与経路に依る。医薬組成物の調製物は、自己乳化薬物送達システム又は自己微乳化薬物送達システムであってよい。医薬組成物（調製物）はまた、例えば本発明の化合物をその中に組み込むことができる、リポソーム又は他のポリマーマトリクスであってよい。リポソームは、例えば、リン脂質又は他の脂質を含み、作製及び投与が比較的簡単である非毒性の生理的に許容可能かつ代謝可能な担体である。

40

【0371】

用語「薬学的に許容される」は、本明細書では、妥当なリスク／ベネフィット比に相応して、過剰な毒性、刺激、アレルギー反応、又は他の問題又は合併症なしに、健全な医学的判断の範囲内で、ヒト及び動物の組織と接触させて使用するのに適した化合物、材料、組

50

成物、及び／又は剤形を指すのに用いられる。

【0372】

用語「薬学的に許容される担体」は、本明細書において使用される場合、例えば、液体又は固体充填剤、希釈剤、賦形剤、溶媒又は封入材料などの、薬学的に許容される材料、組成物又はビヒクルを意味する。各担体は、製剤の他の成分と適合し、かつ患者にとって有害でないという意味で、「許容される」ものでなければならない。薬学的に許容される担体として機能し得る材料のいくつかの例として：（１）糖（例えば、ラクトース、グルコース及びスクロース）；（２）デンプン（例えば、トウモロコシデンプン及びジャガイモデンプン）；（３）セルロース及びその誘導体（例えば、カルボキシメチルセルロースナトリウム、エチルセルロース及び酢酸セルロース）；（４）粉末トラガカント；（５）麦芽；（６）ゼラチン；（７）タルク；（８）賦形剤（例えば、ココアバター及び坐薬ワックス）；（９）油（例えば、ピーナッツ油、綿実油、サフラワー油、ゴマ油、オリーブ油、トウモロコシ油及びダイズ油）；（１０）グリコール（例えば、プロピレングリコール）；（１１）ポリオール（例えば、グリセリン、ソルビトール、マンニトール及びポリエチレングリコール）；（１２）エステル（例えば、オレイン酸エチル及びラウリン酸エチル）；（１３）寒天；（１４）緩衝剤（例えば、水酸化マグネシウム及び水酸化アルミニウム）；（１５）アルギン酸；（１６）パイロジェンフリー水；（１７）等張食塩水；（１８）リンガー溶液；（１９）エチルアルコール；（２０）リン酸緩衝液；並びに（２１）医薬製剤において用いられる他の非毒性の適合性物質が挙げられる。ある実施形態では、本発明の医薬組成物は非発熱性（非パイロジェン）であり、すなわち、患者に投与したときに有意な温度上昇を引き起こさない。

10

20

【0373】

用語「薬学的に許容される塩」は、化合物の比較的非毒性の無機及び有機酸付加塩を指す。これらの塩は、化合物の最終的な単離及び精製中にその場で調製しても、又は別途その遊離塩基形態にある精製化合物を適切な有機又は無機の酸と反応させ、そのようにして形成された塩を単離することにより調製しても差し支えない。代表的な塩として、臭化水素酸塩、塩酸塩、硫酸塩、重硫酸塩、リン酸塩、硝酸塩、酢酸塩、吉草酸塩、オレイン酸塩、パルミチン酸塩、ステアリン酸塩、ラウリン酸塩、安息香酸塩、乳酸塩、リン酸塩、トシル酸塩、クエン酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、コハク酸塩、酒石酸塩、ナフチル酸塩、メシル酸塩、グルコヘプトン酸塩、ラクトビオン酸塩、及びラウリルスルホン酸塩、及びアミノ酸塩などが挙げられる。結晶塩の調製は、下記の実施例で詳述する（例えば、Berge et al. (1977) "Pharmaceutical Salts", J. Pharm. Sci. 66: 1-19を参照のこと）。

30

【0374】

他の場合において、本発明の方法において有用な化合物は、１つ以上の酸性官能基を含んでいてよく、従って、薬学的に許容される塩基と薬学的に許容される塩を形成することができる。これらの例における用語「薬学的に許容される塩」は、化合物の比較的非毒性である無機及び有機塩基付加塩を指す。これらの塩も同様に、化合物の最終的な単離及び精製中にその場で調製しても、或いは、その遊離酸形態にある精製化合物を、薬学的に許容される金属陽イオンの水酸化物、炭酸塩又は重炭酸塩などの適切な塩基と、アンモニアと、又は薬学的に許容される有機の第一級、第二級又は第三級アミンと、別途反応させることにより調製してもよい。代表的なアルカリ又はアルカリ土類塩として、リチウム、ナトリウム、カリウム、カルシウム、マグネシウム、及びアンモニウム塩等が挙げられる。塩基付加塩の形成に有用な代表的な有機アミンとして、エチルアミン、ジエチルアミン、エチレンジアミン、エタノールアミン、ジエタノールアミン、ピペラジン等が挙げられる（例えば、前出のBerge等を参照のこと）。

40

【0375】

医薬組成物（調製物）は、例えば、経口（例えば、水溶液若しくは非水溶液又は懸濁液におけるような飲薬、錠剤、カプセル（スプリンクルカプセル及びゼラチンカプセルを含む）、ボーラス、粉末、顆粒、舌に適用するペースト）；口腔粘膜を通しての吸収（例えば、舌下又は頬粘膜）；経肛門、経直腸又は経膣（例えば、ベッサリー、クリーム又はフォ

50

ームとして)；非経口(例えば、滅菌溶液又は懸濁液として、筋肉内、静脈内、皮下又は髄腔内を含む)；経鼻；腹腔内；皮下；経皮(例えば、皮膚に適用されるパッチとして)；並びに局所(例えば、皮膚に適用されるクリーム、軟膏若しくはスプレーとして、又は点眼薬として)を含めた多数の投与経路のいずれかによって、対象に投与することができる。化合物は吸入用に製剤化されてもよい。ある実施形態では、化合物は、滅菌水中に単に溶解又は懸濁され得る。適切な投与経路及びそれに好適な組成物の詳細は、例えば、米国特許第6,110,973号、同第5,763,493号、同第5,731,000号、同第5,541,231号、同第5,427,798号、同第5,358,970号及び同第4,172,896号、並びにこれらにおいて引用されている特許において見ることができる。

10

【0376】

製剤は、単位投与量形態で好都合に提示してよく、薬学の分野において周知の任意の方法によって調製することができる。担体材料と組み合わせて単一投与形態を作成することができる活性成分の量は、処置される宿主及び具体的な投与方法に応じて変動する。担体材料と組み合わせて単一投与形態を作成することができる活性成分の量は、一般に、治療効果を生じる化合物の量である。一般に、この量は、100パーセントのうち、約1パーセント～約99パーセントの活性成分、好ましくは約5パーセント～約70パーセント、最も好ましくは約10パーセント～約30パーセントの範囲である。

【0377】

これらの製剤又は組成物を調製する方法は、活性化合物、例えば、本発明の化合物を、担体、及び任意選択的に1以上の副成分と、会合させる工程を含む。概して、製剤は、本発明の化合物を、液体担体若しくは微細分割された固体担体、又は両方と均一かつ密に会合させ、次いで、必要に応じて生成物を成形することにより調製される。

20

【0378】

経口投与に好適な本発明の製剤は、カプセル(スプリンクルカプセル及びゼラチンカプセルを含む)、カシェ、丸薬、錠剤、ロゼンジ(風味付けされた基体、通常、スクロース及びアカシア若しくはトラガカント)、凍結乾燥物、粉末、顆粒の形態で、又は水溶液、若しくは非水性液体中の溶液若しくは懸濁液として、又は水中油型若しくは油中水型液体エマルジョンとして、又はエリキシル若しくはシロップとして、又はトローチとして(不活性基材、例えば、ゼラチン及びグリセリン、若しくはスクロース及びアカシアを使用する)並びに/又は洗口液としてなどであってよく、各々が、活性成分として所定量の本発明の化合物を含有している。組成物又は化合物は、ボーラス、舐剤又はペーストとして投与してもよい。

30

【0379】

経口投与用の固体剤形(カプセル(スプリンクルカプセル及びゼラチンカプセルを含む)、錠剤、丸薬、糖衣錠、粉末、顆粒など)を調製するために、活性成分を、1以上の薬学的に許容される担体(例えば、クエン酸ナトリウム若しくはリン酸二カルシウム)、及び/又は：(1)充填剤又は増量剤(例えば、デンプン、ラクトース、スクロース、グルコース、マンニトール、及び/又はケイ酸など)；(2)結合剤(例えば、カルボキシメチルセルロース、アルギン酸塩、ゼラチン、ポリビニルピロリドン、スクロース及び/又はアカシアなど)；(3)保湿剤(例えば、グリセロールなど)；(4)崩壊剤(例えば、寒天、炭酸カルシウム、ジャガイモ若しくはタピオカデンプン、アルギン酸、特定のケイ酸塩、及び炭酸ナトリウムなど)；(5)溶解遅延剤(例えば、パラフィン)；(6)吸収促進剤(例えば、第四級アンモニウム化合物など)；(7)湿潤剤(例えば、セチルアルコール及びモノステアリン酸グリセロールなど)；(8)吸収剤(例えば、カオリン及びベントナイトクレイなど)；(9)滑沢剤(例えば、タルク、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウム、固体ポリエチレングリコール、ラウリル硫酸ナトリウム、及びこれらの混合物など)；(10)錯化剤(例えば、修飾及び非修飾シクロデキストリンなど)；並びに(11)着色剤；の何れかと混合する。カプセル(スプリンクルカプセル及びゼラチンカプセルを含む)、錠剤及び丸薬の場合において、医薬組成物は緩衝剤も

40

50

含んでいてよい。同様のタイプの固体組成物は、ラクトース又は乳糖のような賦形剤、並びに高分子量ポリエチレングリコールなどを使用する軟質及び硬質ゼラチンカプセルにおいて、充填剤としても用いることができる。

【0380】

錠剤は、任意選択的に1以上の補助成分と共に、圧縮又は成形によって作製することができる。圧縮錠は、結合剤（例えば、ゼラチン、微結晶セルロース、又はヒドロキシプロピルメチルセルロース）、滑沢剤、不活性希釈剤、保存剤、崩壊剤（例えば、デンプングリコール酸ナトリウム又は架橋カルボキシメチルセルロースナトリウム）、表面活性剤又は分散剤を用いて調製することができる。成形錠は、好適な機械において、不活性液体希釈剤により湿らせた粉末化合物の混合物を成形することにより製造することができる。

10

【0381】

医薬組成物の錠剤、並びに例えば糖衣錠、カプセル（スプリングルカプセル及びゼラチンカプセルを含む）、丸薬及び顆粒などの他の固体剤形は、任意選択的に、刻み目をつけたり、或いは腸溶性コーティング及び医薬製剤分野において周知の他のコーティングなどの、コーティング及びシェルを有するように調製してもよい。例えば、所望の放出プロファイルをもたらすための変動割合のヒドロキシプロピルメチルセルロース、他のポリマーマトリクス、リボソーム及び/又はマイクロスフェアを使用して、活性成分の遅延又は制御放出を提供するようにそれらを製剤化してもよい。また、例えば、細菌保持フィルタを通した濾過によって、或いは、滅菌水又は他の滅菌注射可能な媒体に溶解され得る滅菌固体組成物の形態にある滅菌剤を使用直前に組み込むことによって、それらを滅菌してもよい。また、これら組成物は、任意選択的に、乳白剤を含んでいてよく、また活性成分（複数可）を、消化管のある特定の部分においてのみ又はそこで優先的に、任意選択的に遅延様式で、放出させる組成物であってもよい。使用され得る埋め込み組成物の例として、ポリマー物質及びワックスが挙げられる。活性成分は、適切な場合には、上記賦形剤の1以上を含むマイクロカプセル形態であってもよい。

20

【0382】

経口投与に有用な液体剤形として、薬学的に許容されるエマルジョン、再構成のための凍結乾燥物、マイクロエマルジョン、液剤、懸濁液、シロップ及びエリキシルが挙げられる。活性成分に加えて、液体剤形は、当該分野において一般的に使用されている不活性希釈剤（例えば、水又は他の溶媒）、シクロデキストリン及びその誘導体、可溶化剤及び乳化剤（例えば、エチルアルコール、イソプロピルアルコール、炭酸エチル、酢酸エチル、ベンジルアルコール、安息香酸ベンジル、プロピレングリコール、1,3-ブチレングリコール、油（特に、綿実油、落花生油、トウモロコシ油、胚芽油、オリーブ油、ヒマシ油及びゴマ油）、グリセロール、テトラヒドロフリルアルコール、ポリエチレングリコール及びソルビタンの脂肪酸エステルなど）、並びにこれらの混合物などを含有してよい。

30

【0383】

不活性希釈剤の他に、本発明の組成物は、アジュバント（補助剤）、例えば、湿潤剤、滑沢剤、乳化及び懸濁剤（ラウリル硫酸ナトリウム及びステアリン酸マグネシウムなど）、甘味剤、香味剤、着色剤、香料、保存剤、又は抗酸化剤も含んでいてよい。

【0384】

懸濁液は、活性化合物に加えて、例えば、エトキシ化イソステアリルアルコール、ポリオキシエチレンソルビトール及びソルビタンエステル、微結晶性セルロース、メタ水酸化アルミニウム、ベントナイト、寒天及びトラガカント、並びにそれらの混合物などの、懸濁剤を含んでいてよい。

40

【0385】

直腸、経膣、又は尿道投与のための医薬組成物の製剤は、坐薬として提供されてよく、その坐薬は、1以上の活性化合物を、例えば、ココアバター、ポリエチレングリコール、坐薬ワックス又はサリチレートを含む1以上の好適な非刺激性賦形剤又は担体と混合することによって調製されてよく、室温で固体であるが体温では液体であり、そのため、直腸又は膣腔において溶融して活性化合物を放出する。直腸、膣又は尿道投与のための配合物は

50

座薬として提供してもよく、それは、1つ以上の活性化合物を、例えば、ココアバター、ポリエチレングリコール、座薬ワックス又はサリチル酸塩を含む1つ以上の適切な非刺激性賦形剤又は担体と混合することにより調製することができ、室温で固体であるが体温では液体であり、従って、直腸腔又は腔腔中で溶融し、活性剤を放出する。

【0386】

口腔への投与のための医薬組成物の製剤は、洗口剤、又は経口スプレー、又は口腔用軟膏として提供されてよい。

【0387】

代替又は付加的に、組成物は、カテーテル、ステント、ワイヤ又は他の管腔内デバイスを介しての送達用に製剤化され得る。かかるデバイスを介した送達は、膀胱、尿道、尿管、直腸、又は腸への送達に特に有用となり得る。

【0388】

経腔投与に好適である製剤には、適切であると当該分野において公知である担体を含有する、ペッサリー、タンポン、持続放出用の腔リング（例えば、ポリマー腔リング）、クリーム、ゲル、ペースト、フォーム、又はスプレー製剤も含まれる。

【0389】

局所又は経皮投与のための剤形として、粉末、スプレー、軟膏、ペースト、クリーム、ローション、ゲル、液剤、パッチ及び吸入剤が挙げられる。活性化合物を、滅菌条件下、薬学的に許容される担体、並びに必要とされ得る任意の保存剤、緩衝液、又はプロペラント（噴射剤）と混合してよい。

【0390】

軟膏、ペースト、クリーム及びゲルは、活性化合物に加えて、動物性及び植物性脂質、油、ワックス、パラフィン、デンプン、トラガカント、セルロース誘導体、ポリエチレングリコール、シリコーン、ベントナイト、ケイ酸、タルク及び酸化亜鉛、又はそれらの混合物のような賦形剤を含有してもよい。

【0391】

粉末及びスプレーは、活性化合物に加えて、ラクトース、タルク、ケイ酸、水酸化アルミニウム、ケイ酸カルシウム及びポリアミド粉末、又はこれらの物質の混合物などの、賦形剤を含有してよい。スプレーは、クロロフルオロ炭化水素及び揮発性非置換炭化水素（ブタン及びプロパンなど）の、慣習的な噴射剤をさらに含有してよい。

【0392】

或いは、本明細書に記載の化合物を、エアロゾルにより投与しても差し支えない。これは、組成物を含有する水性エアロゾル、リポソーム調製物又は固体粒子を調製することにより行われる。非水性（例えば、フルオロカーボン噴射剤）懸濁液を用いても差し支えない。音波ネブライザが、化合物の分解をもたらす得る剪断に薬物をさらすのを最小限にするため好ましい。

【0393】

通常は、水性エアロゾルは、従来の薬学的に許容される担体及び安定剤と共に薬物の水溶液又は懸濁液を調合することにより調製される。この担体及び安定剤は、特定の組成物の必要条件により変動するが、典型的には、非イオン性界面活性剤（ツイーン（Tween）、プルロニック（Pluronic）、ソルビタンエステル、レシチン、クレモフォール（Cremophor））、ポリエチレングリコールなどの薬学的に許容される助溶剤、血清アルブミンのような無害性タンパク質、オレイン酸、グリシンなどのアミノ酸、緩衝液、塩、糖又は糖アルコールが含まれる。エアロゾルは一般的に、等張溶液から調製される。

【0394】

経皮パッチは、体への本発明の化合物の制御送達をもたらすという追加の利点を有する。かかる剤形は、活性化合物を適当な媒体に溶解又は分散することによって作製することができる。吸収促進剤も、皮膚を通過する化合物の流れを増加させるために使用してよい。かかる流れの速度は、速度制御膜を提供すること、又は化合物をポリマーマトリクス若し

10

20

30

40

50

くはゲルに分散させることのいずれかによって制御することができる。

【0395】

眼科製剤、眼軟膏剤、粉末、液剤などもまた、本発明の範囲内にあると企図される。例示的な眼科製剤は、米国特許出願公開第2005/0080056号、同第2005/0059744号、同第2005/0031697号、及び同第2005/004074号、並びに米国特許第6,583,124号に記載されており、これらの内容は参照により本明細書に組み込まれる。所望により、液体眼科製剤は、涙液、房水若しくは硝子体液と同様の特性を有し、或いは、かかる流体と相溶性である。眼投与経路には、局所投与（例えば点眼薬などの局所投与、又は埋込物を介した投与など）が含まれる。

【0396】

本明細書において使用される用語「非経口投与」及び「非経口投与される」は、通常は注射による、腸内及び局所投与以外の投与方法を意味し、限定されることなく、静脈内、筋肉内、動脈内、鞘内、嚢内、眼窩内、心腔内、皮内、腹腔内、経気管、皮下、表皮下、関節内、被膜下、くも膜下、髄腔内、硝子体内及び胸骨内注射及び注入が含まれる。非経口投与に好適な医薬組成物は、1以上の活性化化合物を、1以上の薬学的に許容される滅菌等張水溶液又は非水溶液、分散液、懸濁液又はエマルジョン、或いは使用直前に滅菌注射可能液剤若しくは分散液に再構成され得る滅菌粉末と組み合わせて含み、これらは、抗酸化剤、緩衝剤、静菌剤、製剤を目的のレシピエントの血液と等張にする溶質、或いは懸濁剤又は増粘剤を含有してよい。

【0397】

本明細書で用いられる用語「全身投与」、「全身投与される」、「周辺投与」及び「周辺投与される」は、患者の系に進入し、従って代謝及び他の同様のプロセスを受けるように、中枢神経系への直接投与以外の、リガンド、薬物又は他の物質の投与、例えば皮下投与、を意味する。

【0398】

本発明の医薬組成物において用いてもよい適切な水性及び非水性担体の例には、水、エタノール、ポリオール（グリセロール、プロピレングリコール、ポリエチレングリコールなど）、及びそれらの適切な混合物、オリーブ油などの植物油、オレイン酸エチルなどの注射可能な有機エステルが含まれる。例えば、レシチンなどのコーティング材料の使用により、分散液の場合には必要な粒径の維持により、及び界面活性剤の使用により、適切な流動性を維持することができる。

【0399】

これらの組成物は、保存剤、湿潤剤、乳化剤及び分散剤などの補助剤を含んでいてよい。微生物の作用を防ぐには、例えば、パラベン、クロロブタノール、ソルビン酸フェノール、メタクレゾール、安息香酸などの様々な抗菌性物質及び抗真菌性物質を含めることにより確実にすることができる。糖、塩化ナトリウムなどの等張剤を組成物中に含めることも望ましいであろう。加えて、モノリン酸アルミニウム及びゼラチンなどの吸収を遅延させる物質を含めることにより、注射可能な製剤の持続性吸収をもたらしてもよい。

【0400】

ある場合には、薬物の効果を持続させるために、皮下、硝子体内又は筋肉内注射からの薬物の吸収を遅らせることが望ましい。これは、水溶性が乏しい結晶質又は非晶質材料の懸濁液を使用することにより達成することができる。薬物の吸収速度は、結晶サイズ及び結晶質形態によるであろうその溶解速度に依存する。或いは、非経口投与された薬物形態の遅延吸収は、その薬物を油ビヒクル中に溶解又は懸濁させることにより達成される。

【0401】

注射可能なデポー形態は、ポリラクチド-ポリグリコライドなどの生分解性ポリマー中に対象化合物のマイクロカプセル化マトリクスを形成することによって作製される。薬物対ポリマー比、及び用いられる具体的なポリマーの性質に応じて、薬物放出の速度が制御され得る。他の生分解性ポリマーの例には、ポリ（オルトエステル）及びポリ（無水物）が含まれる。デポー注射可能な製剤は、体組織と適合可能なリポソーム又はマイクロエマル

10

20

30

40

50

ジョン中に薬物を封入することによっても調製される。

【0402】

薬物の調製物は、経口で、非経口で、局所的に、又は直腸に与えてもよい。もちろん、それら調製物は、各々の投与経路に適切な形態で与えられる。例えば、それら調製物は、錠剤又はカプセル形態で；注射、吸入、眼用ローション、軟膏、座薬、注入により；ローション又は軟膏により局所に；及び座薬により直腸に、投与される。経口投与が好ましい。

【0403】

本発明の方法で使用するために、活性化合物をそれ自体で与えても、或いは、例えば、0.5～99.5%（より好ましくは、0.5～90%）の活性成分を薬学的に許容される担体と組み合わせて含有する医薬組成物として与えてもよい。

【0404】

導入の方法は、再充填可能な又は生分解性デバイスによって提供してもよい。タンパク質性のバイオ医薬品を含めた薬物の制御送達のための種々の遅延放出ポリマーデバイスが近年開発されて *in vivo* で試験されている。生分解性及び非分解性の両方のポリマーを含めた様々な生体適合性ポリマー（ヒドロゲルを含む）を、特定の標的部位における化合物の除放のための埋込物を形成するのに使用することができる。

【0405】

これらの化合物は、例えば、経口、スプレーによるなど、経鼻、並びに粉末、軟膏又はドロップによるなど、直腸、経腔内、非経口、嚢内及び局所投与（頬粘膜及び舌下を含む）を含む、任意の適切な投与経路により、治療のためにヒト及び他の動物に投与してよい。

【0406】

選択した投与経路にかかわらず、本発明の化合物（それは適切な水和形態で用いてもよい）及び/又は医薬組成物は、当業者に知られた従来の方法により薬学的に許容される剤形に製剤化される。

【0407】

医薬組成物中の活性成分の実際の投薬レベルは、患者にとって毒性でなく、特定の患者、組成物及び投与方法に関して所望の治療応答を達成するのに有効な活性成分の量を得るように変動され得る。

【0408】

選択される投薬レベルは、用いられる特定の化合物若しくは化合物の組み合わせ、又はそのエステル、塩若しくはアミドの活性、投与経路、投与時間、用いられている特定の化合物（複数可）の代謝又は排泄速度、処置の継続期間、用いられる特定の化合物（複数可）と併用される他の薬物、化合物及び/又は材料、処置される患者の年齢、性別、体重、状態、全体的な健康及び以前の病歴、並びに医療分野において周知の同様の因子を含めた様々な因子に依存するであろう。

【0409】

当該分野において通常の技能を有する医師又は獣医は、必要とされる医薬組成物の治療有効量を容易に決定及び処方することができる。例えば、医師又は獣医は、所望の治療効果を達成するのに必要とされるよりも低いレベルで医薬組成物又は化合物の投与を開始し、所望の効果が達成されるまで投薬量を徐々に高めることができる。対象の治療方法に関して化合物の「治療有効量」は、（哺乳動物、好ましくはヒトへの）所望の投薬レジメンの一部として投与されたときに、例えば、あらゆる医学的治療に適用可能な妥当なりスク/ベネフィット比で、治療すべき障害又は状態或いは美容目的にとって臨床的に許容される基準に従い、症状を軽減する、状態を改善する、又は疾患状態の発症を遅らせる調製物中の化合物の量を意味する。化合物の治療有効量は、対象の体重、性別、年齢及び病歴によって変動することが一般に理解される。有効量に影響する他の因子には、限定されないが、患者の状態の重篤度、治療される障害、化合物の安定性、並びに、所望により、本発明の化合物と共に投与される別のタイプの治療剤が含まれ得る。薬物を複数回投与することによって、より多くの総投与量を送達することができる。有効性及び投薬量を決定する方法は、当業者に公知である（Isselbacher et al. (1996) Harrison's Principles of Int

10

20

30

40

50

ernal Medicine 13 ed., 1814-1882、参照により組み込まれる)。

【0410】

概して、本発明の組成物及び方法において使用される活性化化合物の好適な1日用量は、治療効果を生じるのに有用な最低用量であるか又は最大耐量である、化合物の量である。かかる有効用量は一般的に上述した因子に依存する。

【0411】

所望により、活性化化合物の有効な1日用量は、任意選択的に単位剤形において、その日を通して適切な間隔で別々に投与される、1、2、3、4、5、6又はこれより多くの細分用量として投与してよい。本発明のある実施形態では、活性化化合物は、1日に2回又は3回投与され得る。好ましい実施形態では、活性化化合物は、1日1回投与される。

10

【0412】

この処置を受ける対象又は患者は、必要とするあらゆる動物であり、そのような動物には、霊長類、特にヒト、例えばウマ、ウシ、ブタ及びヒツジなどの他の哺乳動物；並びに、概して鳥類及び愛玩動物が含まれる。

【0413】

ある実施形態では、本発明は、化合物が慢性的に哺乳動物に投与される、上記方法の何れか1つに関する。ある実施形態では、慢性投与又は慢性投薬は、ある期間にわたり行われる。ある実施形態では、その期間は、約2週間超、約3週間超、約4週間超、約5週間超、約6週間超、約7週間超、約8週間超、約9週間超、又は約10週間超である。ある実施形態では、慢性用量は、ある期間にわたり、約0.1mg/kg/日、約0.2mg/kg/日、約0.3mg/kg/日、約0.4mg/kg/日、約0.5mg/kg/日、約0.6mg/kg/日、約0.7mg/kg/日、約0.8mg/kg/日、約0.9mg/kg/日、約1mg/kg/日、約1.5mg/kg/日、約2mg/kg/日、約2.5mg/kg/日、約3mg/kg/日、約3.5mg/kg/日、約4mg/kg/日、約4.5mg/kg/日、又は約5mg/kg/日である。ある実施形態では、慢性用量は、ある期間にわたり、約0.5μmol/kg/日、約1μmol/kg/日、約1.5μmol/kg/日、約2μmol/kg/日、約2.5μmol/kg/日、約3μmol/kg/日、約3.5μmol/kg/日、約4μmol/kg/日、約4.5μmol/kg/日、約5μmol/kg/日、約5.5μmol/kg/日、約6μmol/kg/日、約6.5μmol/kg/日、約7μmol/kg/日、約7.5μmol/kg/日、約8μmol/kg/日、約8.5μmol/kg/日、約9μmol/kg/日、約9.5μmol/kg/日、約10μmol/kg/日、約11μmol/kg/日、約12μmol/kg/日、約13μmol/kg/日、約14μmol/kg/日、又は約15μmol/kg/日である。

20

30

【0414】

ある実施形態では、本発明の化合物は、単独で、或いは別のタイプの治療剤と共に共同的に投与される。本明細書で用いられる用語「共同投与 (conjoint administration)」は、先に投与された治療化合物が体内で依然として有効である間に第2化合物が投与される(例えば、2つの化合物が患者において同時に有効であり、それは2つの化合物の相乗効果を含み得る)ように2つ以上の異なる治療化合物を投与するあらゆる投与の形態を意味する。例えば、異なる治療化合物は、同じ製剤中又は別個の製剤中、同時に又は別々に投与され得る。ある実施形態では、異なる治療化合物は、互いの投与の1時間、12時間、24時間、36時間、48時間、72時間、又は1週間以内に投与され得る。従って、かかる処置を受ける個体は、異なる治療化合物の併用効果から利益を享受することができる。

40

【0415】

本発明は、本発明の組成物及び方法における、本発明の化合物の薬学的に許容される塩の使用を包含する。ある実施形態では、企図される本発明の塩として、アルキル、ジアルキル、トリアルキル又はテトラアルキルアンモニウム塩が挙げられるが、これらに限定されない。ある実施形態では、企図される本発明の塩として、L-アルギニン、ベネタミン、ベンザチン、ペタイン、水酸化カルシウム、塩素、デアノール、ジエタノールアミン、ジ

50

エチルアミン、2 - (ジエチルアミノ) エタノール、エタノールアミン、エチレンジアミン、N - メチルグルカミン、ヒドラバミン、1 H - イミダゾール、リチウム、L - リジン、マグネシウム、4 - (2 - ヒドロキシエチル) モルホリン、ピペラジン、カリウム、1 - (2 - ヒドロキシエチル) ピロリジン、ナトリウム、トリエタノールアミン、トロメタミン及び亜鉛の塩が挙げられるが、これらに限定されない。ある実施形態では、企図される本発明の塩として、Na、Ca、K、Mg、Zn、Cu、Fe 又は他の金属の塩が挙げられるが、これらに限定されない。

【0416】

薬学的に許容される酸付加塩は、例えば水、メタノール、エタノール、ジメチルホルムアミド、ジクロロメタン、アセトニトリル、アセトン、酢酸エチル、シクロペンチルメチルエーテル等との溶媒和物などの、様々な溶媒和物として存在していてもよい。そのような溶媒和物の混合物も調製することができる。そのような溶媒和物の供給源は、結晶化の溶媒に由来する、調製又は結晶化の溶媒に内在的なもの、或いはそのような溶媒に付随的なもののいずれであってもよい。

10

【0417】

湿潤剤、乳化剤及び滑沢剤（例えば、ラウリル硫酸ナトリウム及びステアリン酸マグネシウムなど）、並びに着色剤、離型剤、コーティング剤、甘味、香味及び香料剤、保存剤及び抗酸化剤も組成物中に存在してよい。

【0418】

薬学的に許容される抗酸化剤の例として：（１）水溶性抗酸化剤（例えば、アスコルビン酸、システイン塩酸塩、重硫酸ナトリウム、メタ重硫酸ナトリウム、亜硫酸ナトリウムなど）；（２）油溶性抗酸化剤（例えば、パルミチン酸アスコルビル、ブチル化ヒドロキシアニソール（BHA）、ブチル化ヒドロキシトルエン（BHT）、レシチン、没食子酸プロピル、 α -トコフェロールなど）；並びに（３）金属 - キレート剤（例えば、クエン酸、エチレンジアミン四酢酸（EDTA）、ソルビトール、酒石酸、リン酸など）が挙げられる。

20

【0419】

ここまで本発明を概略的に説明し、以下の実施例を参照することによってより容易に理解されるが、それら実施例は、本発明の特定の態様及び実施形態の単なる例示の目的のために含まれており、本発明を限定することは意図されていない。

30

【実施例】

【0420】

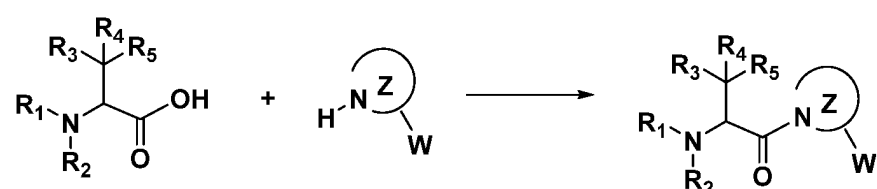
実施例 1 . 合成スキーム

本発明の化合物の合成は、HATUなどのカップリング試薬を用いるカップリング反応、続いて、必要な場合は、例えばBCl₃などの試薬又は必要な場合はHCl - PhB(OH)₂法を用いる、脱保護を含む。目的化合物のいくつかを、Discovery C18 569226 - U RP - HPLCカラムを用いるバリアン（Varian）セミ分取システムを用いてRP - HPLCにより精製した。移動相は、典型的には、水（0.1% TFA）とアセトニトリル（0.08% TFA）とを勾配濃度で混合することにより作製した。化合物の番号、構造及び特徴を表 1 に示す。

40

【化 116】

スキーム 1 . 一般合成方法



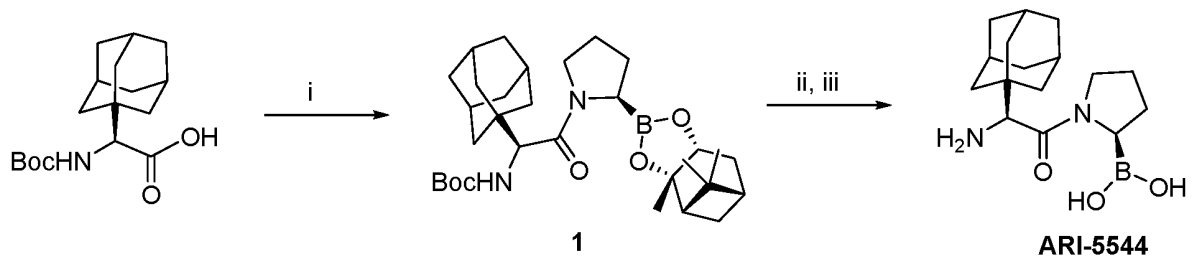
【0421】

50

Gly(1-アダマンチル)-boroPro(ARI-5544又は3102A-2C)の例示の合成法

【化117】

スキーム2. ARI-5544の合成方法^a



^a試薬及び条件:i. L-boroPro-pn, HATU, DIEA, DMF, 0°Cから室温, 93%; ii. ジオキサン中の4N HCl(g), 0°Cから室温; iii. PhB(OH)₂, MTBE-H₂O, 2工程にわたり67%

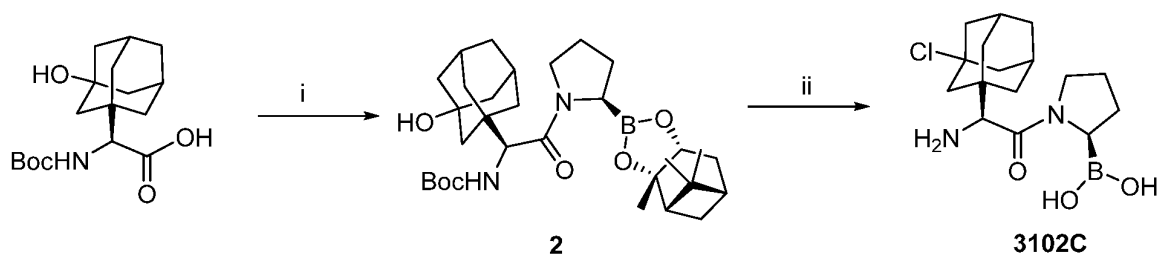
Gly(1-アダマンチル)-boroPro(ARI-5544)の合成: ドライアイス/アセトン冷却下に、ジオキサン(5 mL、20 mmol)中の4N HCl(g)の溶液を化合物1(0.86 g、1.6 mmol)に添加し、その後、室温で3時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、その後、エチルエーテル(3 × 15 mL)と共蒸発させて、(+)-ピナンジオール保護ARI-5544を生成し、それを予め冷却した0.08 N HCl(10 mL)で溶解させた。次いで、tert-ブチルメチルエーテル(MTBE)(10 mL)及びフェニルボロン酸(0.22 g、1.7 mmol)を添加した。その混合物を室温で3時間撹拌し、水相を分離した。MTBE相を0.08 N HCl(5 mL)で抽出し、合わせた水抽出物をエーテル(3 × 10 mL)で洗浄した。ロータリーエバポレータ(< 30 °C)で水相を濃縮し、粗生成物を分取HPLC(溶出液: 溶媒A: 水中の0.1% TFA; 溶媒B: アセトニトリル中の0.08% TFA)により精製した。所望の画分を回収し、およそ10 mLに濃縮し、さらに凍結乾燥して化合物ARI-5544をTFA塩として与えた(0.45 g、2工程にわたり67%)。¹H NMR(D₂O): 1.60 - 1.75 (m, 14 H), 1.85 - 2.15 (m, 6 H), 3.07 (dd, J = 11.1, 6.9 Hz, 1 H), 3.46 - 3.52 (m, 1 H), 3.76 (t, J = 9.4 Hz, 1 H), 3.91 (s, 1 H)。C₁₆H₂₇BN₂O₃に関してMS(ESI+) m/z(相対強度): 577.5([2 × (M - H₂O) + H]⁺, 76), 307.42([M + H]⁺, 100), 289.4([M - H₂O + H]⁺, 24)。

【0422】

ARI-3102Cの例示の合成法

【化118】

スキーム3. 3102Cの合成方法^a



^a試薬及び条件:i. L-boroPro-pn, HATU, DIEA, DMF, 0°Cから室温, 90%; ii. CH₂Cl₂中のBCl₃, 78°Cから室温, 55%

3102Cの合成: 1の調製に関して上述したのと同様のカップリング反応を用いて、N

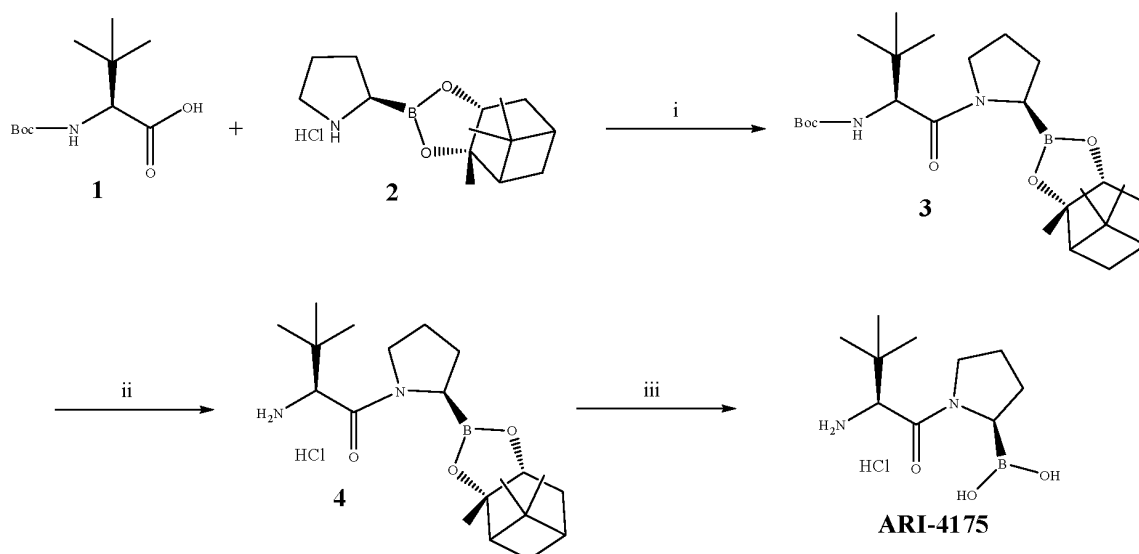
- B o c - L - 3 - ヒドロキシ - 1 - アダマンチル - グリシンから開始して化合物 2 を調製した。この生成物 (0 . 2 8 g、0 . 5 m m o l) を乾燥ジクロロメタン (5 . 0 m L) 中に溶解し、B C l₃ (ジクロロメタン中 1 M、5 . 0 m L) を滴下しながら - 7 8 まで冷却した。その混合物を - 7 8 で 1 時間攪拌し、室温にし、さらにその後、減圧下で濃縮した。残渣をエーテル (5 m L) と水 (5 m L) との間で分配させた。水相をさらにエーテル (2 x 5 m L) で 2 回洗浄し、減圧下で濃縮し、さらにセミ分取 R P - H P L C により精製して、3 1 0 2 C を T F A 塩として与えた (0 . 1 3 g、5 5 %)。

【 0 4 2 3 】

A R I - 4 1 7 5 の例示の合成法

A R I - 4 1 7 5 の調製のための合成スキームを以下に要約する。簡単に説明すると、H A T U を使用して、市販の N - B o c 保護非天然アミノ酸 N - B o c - L - t e r t - ロイシン 1 (C A S 番号 6 2 9 6 5 - 3 5 - 9) を L - b o r o P r o - p n 2 ((R) - B o r o P r o - (+) - ピナンジオール - H C l、C A S 番号 1 4 7 2 0 8 - 6 9 - 3) にカップリングさせて、保護されたジペプチドボロン酸塩 B o c - T l e - b o r o P r o - p n 3 を生成した。2 工程プロセスを介して (+) - ピナンジオール及び N - B o c 保護基を除去した後、粗生成物を逆相 H P L C により精製して、目的化合物 A R I - 4 1 7 5 を H C l 塩として得た。

【 化 1 1 9 】



^a試薬及び条件: (i) HATU, DIPEA, DMF; (ii) 1, 4-ジオキサン中の 4N HCl; (iii) PhB(OH)₂, tert-ブチルメチルエーテル (MTBE), 0.01N HCl

【 0 4 2 4 】

実験セクション

化合物 3 の合成

無水 DMF (2 0 m L) 中の N - B o c - L - t e r t - ロイシン (9 2 5 m g、4 m m o l) の攪拌溶液に、窒素下において 0 で N , N - ジイソプロピルエチルアミン (D I P E A、1 . 5 m L、8 . 5 m m o l)、H A T U (1 . 6 g、4 . 2 m m o l)、及び L - b o r o P r o - p n . H C l (1 . 2 g、4 . 2 m m o l) を順次に添加した。冷却浴を取り除き、得られた混合物を室温で 2 時間攪拌した。次いで、3 0 未満で減圧下において溶媒を除去した。残渣を酢酸エチル (2 0 0 m L) 中に溶解し、K H S O₄ (0 . 1 N、3 x 4 0 m L)、N a H C O₃ 水溶液 (5 %、3 x 4 0 m L)、ブライン (2 x 2 0 m L) で連続して洗浄し、M g S O₄ を用いて乾燥し、ろ過した。減圧下で溶媒を除去し、得られた粗生成物を次の工程で直接使用した。

【 0 4 2 5 】

化合物 4 の合成

0 ~ 5 で冷却しながら、無水ジオキサン (5 m L) 中の上記で得られた化合物 3 の懸濁液に、ジオキサン (1 0 m L 、 1 0 当量) 中の 4 M 塩化水素溶液を添加した。添加後、反応混合物を周囲温度で 3 時間攪拌し、その後、減圧下で濃縮した。得られた固体をエチルエーテル (1 0 m L) 中に懸濁し、さらに濾過した。固体をエーテルで洗浄し、減圧下で乾燥して化合物 4 を与え、それを次の工程で直接使用した。

【 0 4 2 6 】

A R I - 4 1 7 5 の合成

上記で得られた化合物 4 を、*tert* - ブチルメチルエーテル (M T B E 、 2 0 m L) と 0 . 0 1 N H C l (2 0 m L) との混合物中に溶解した。P h B (O H) ₂ (0 . 6 1 g 、 5 m m o l) を添加し、周囲温度で 2 ~ 4 時間混合物を激しく攪拌した。H P L C / M S 分析により反応完了を工程内試験した後、水相 (生成物相) を保持し、有機相を水 (1 0 m L) で抽出する。得られた水相をエチルエーテル (2 x 1 0 m L) で洗浄し、水相を減圧下で濃縮し、次いで分取 H P L C (移動相 A : 水中の 5 m M H C l ; 移動相 B : アセトニトリル中の 4 m M H C l) により精製し、さらに凍結乾燥して、A R I - 4 1 7 5 を白い粉末として得た (6 2 0 m g 、全収率は 3 工程にわたり 5 8 % であった) 。

【 0 4 2 7 】

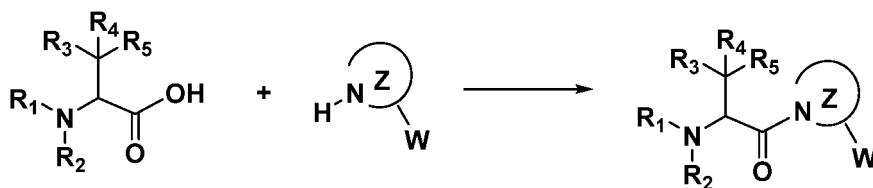
他の例示的な合成スキーム

実施例 . 一般合成スキーム

本発明の化合物の合成は、H A T U などのカップリング試薬を用いるカップリング反応、続いて、必要な場合には、例えば B C l ₃ などの試薬又は必要な場合は H C l - P h B (O H) ₂ 法を用いる、脱保護を含む。目的化合物のいくつかを、D i s c o v e r y C 1 8 5 6 9 2 2 6 - U R P - H P L C カラムを用いるバリアン (V a r i a n) セミ分取システムを用いて R P - H P L C により精製した。移動相は、典型的には、水 (0 . 1 % T F A) とアセトニトリル (0 . 0 8 % T F A) とを勾配濃度で混合することにより作製した。化合物の番号、構造及び特徴を表 1 に示す。

【化 1 2 0 】

スキーム 1. 一般合成方法



【 0 4 2 8 】

G l y (1 - アダマンチル) - b o r o P r o (A R I - 5 5 4 4 又は 3 1 0 2 A - 2 C) の例示の合成法

10

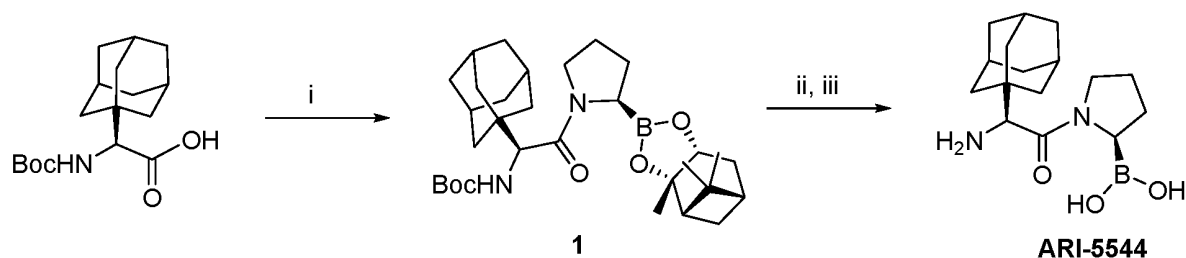
20

30

40

50

【化 1 2 1】

スキーム 2. ARI-5544の合成方法^a

10

^a試薬及び条件: i. L-boroPro-pn, HATU, DIEA, DMF, 0°Cから室温, 93%; ii. ジオキサン中の4N HCl(g), 0°Cから室温; iii. PhB(OH)₂, MTBE-H₂O, 2工程にわたり67%

Gly(1-アダマンチル)-boroPro(ARI-5544)の合成: ドライアイス/アセトン冷却下で、化合物1(0.86 g、1.6 mmol)にジオキサン(5 mL、20 mmol)中の4N HCl(g)の溶液を添加し、次いで、室温で3時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、その後、エチルエーテル(3 × 15 mL)と共蒸発させて、(+)-ピナンジオール保護ARI-5544を生成し、それを予め冷却した0.08 N HCl(10 mL)で溶解させた。次いで、t-ブチルメチルエーテル(MTBE)(10 mL)及びフェニルボロン酸(0.22 g、1.7 mmol)を添加した。その混合物を室温で3時間撹拌し、水相を分離した。MTBE相を0.08 N HCl(5 mL)で抽出し、合わせた水抽出物をエーテル(3 × 10 mL)で洗浄した。ロータリーエバポレータ(< 30 °C)で水相を濃縮し、粗生成物を分取HPLC(溶出液: 溶媒A: 水中の0.1% TFA; 溶媒B: アセトニトリル中の0.08% TFA)により精製した。所望の画分を回収し、およそ10 mLに濃縮し、さらに凍結乾燥して化合物ARI-5544をTFA塩として与えた(0.45 g、2工程にわたり67%)。¹H NMR(D₂O): 1.60 - 1.75 (m, 14H), 1.85 - 2.15 (m, 6H), 3.07 (dd, J = 11.1, 6.9 Hz, 1H), 3.46 - 3.52 (m, 1H), 3.76 (t, J = 9.4 Hz, 1H), 3.91 (s, 1H)。C₁₆H₂₇BN₂O₃に関してMS(ESI+) m/z(相対強度): 577.5([2 × (M - H₂O) + H]⁺, 76), 307.42([M + H]⁺, 100), 289.4([M - H₂O + H]⁺, 24)。

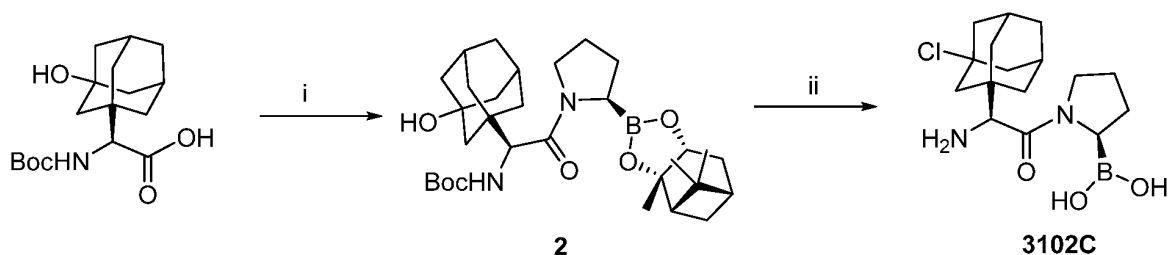
20

30

【0429】

ARI-3102Cの例示の合成法

【化 1 2 2】

スキーム 3. 3102Cの合成方法^a

40

^a試薬及び条件: i. L-boroPro-pn, HATU, DIEA, DMF, 0°Cから室温, 90%; ii. CH₂Cl₂中のBCl₃, 78°Cから室温, 55%

3102Cの合成: 1の調製に関して上述したのと同様のカップリング反応を用いて、N-Boc-L-3-ヒドロキシ-1-アダマンチル-グリシンから開始して化合物2を調製した。この生成物(0.28 g、0.5 mmol)を乾燥ジクロロメタン(5.0 mL

50

）中に溶解し、 BCl_3 （ジクロロメタン中 1 M、5.0 mL）を滴下しながら -78°C まで冷却した。その混合物を -78°C で 1 時間攪拌し、室温にし、さらにその後、減圧下で濃縮した。残渣をエーテル（5 mL）と水（5 mL）との間で分配させた。水相をさらにエーテル（ 2×5 mL）で 2 回洗浄し、減圧下で濃縮し、さらにセミ分取 RP-HPLC により精製して、 3102C （0.13 g、55%）を TFA 塩として与えた。

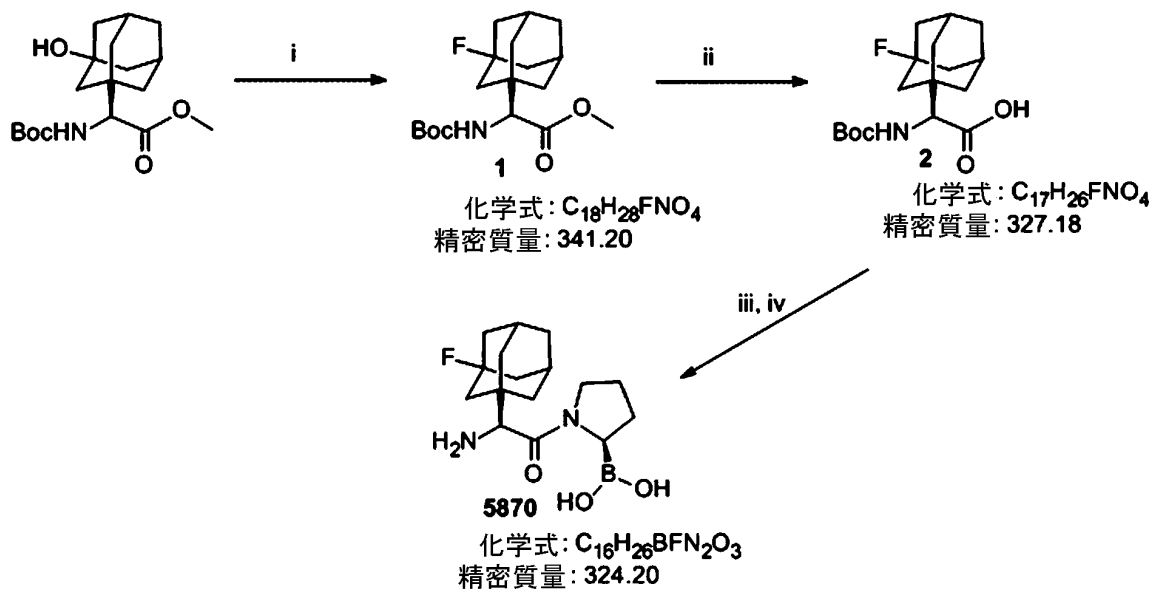
【0430】

5870 の合成

【化123】

合成スキーム：i. DAST；ii. LiOH；iii. L-boroPro-pn, HATU, DIEA；iv. BCl_3

10



20

【0431】

5871 の合成

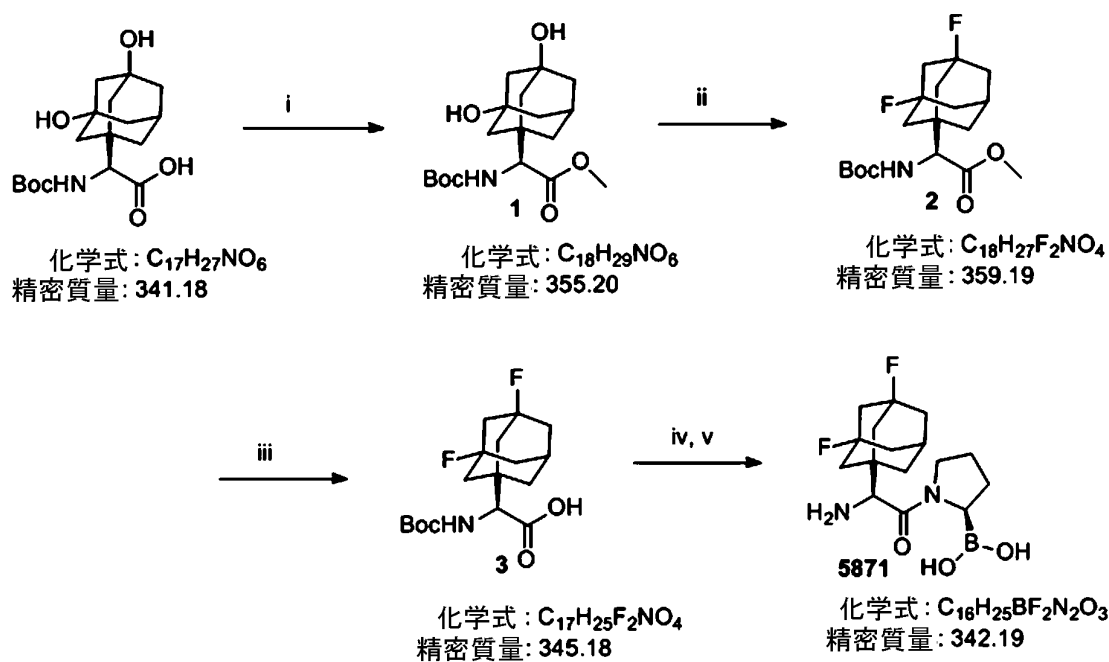
30

40

50

【化 1 2 4】

合成スキーム : i. MeI, K₂CO₃, DMF; ii. 4当量のDAST及び高温; iii. LiOH; iv. L-boroPro-pn, HATU, DIEA; v. HCl, 次いでPhB(OH)₂

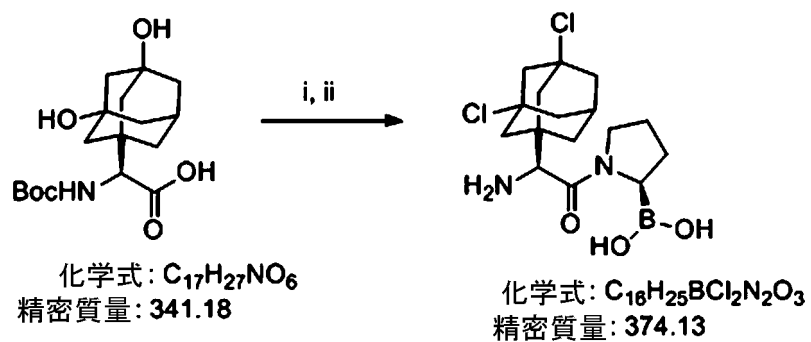


【 0 4 3 2】

5 8 7 3 の合成

【化 1 2 5】

合成スキーム : i. L-boroPro-pn, HATU, DIEA; ii. BCl₃



【 0 4 3 3】

5 8 7 4 の合成

10

20

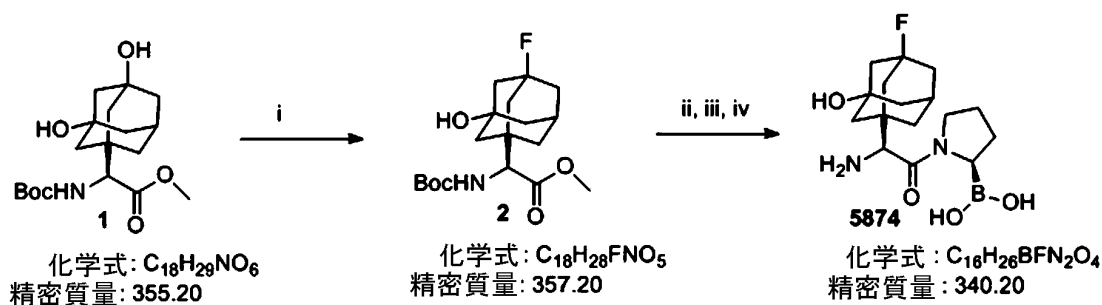
30

40

50

【化 1 2 6】

合成スキーム : i. 低温で1当量のDAST; ii. LiOH; iii. L-boroPro-pn, HATU, DIEA; iv. HCl, 次いでPhB(OH)₂



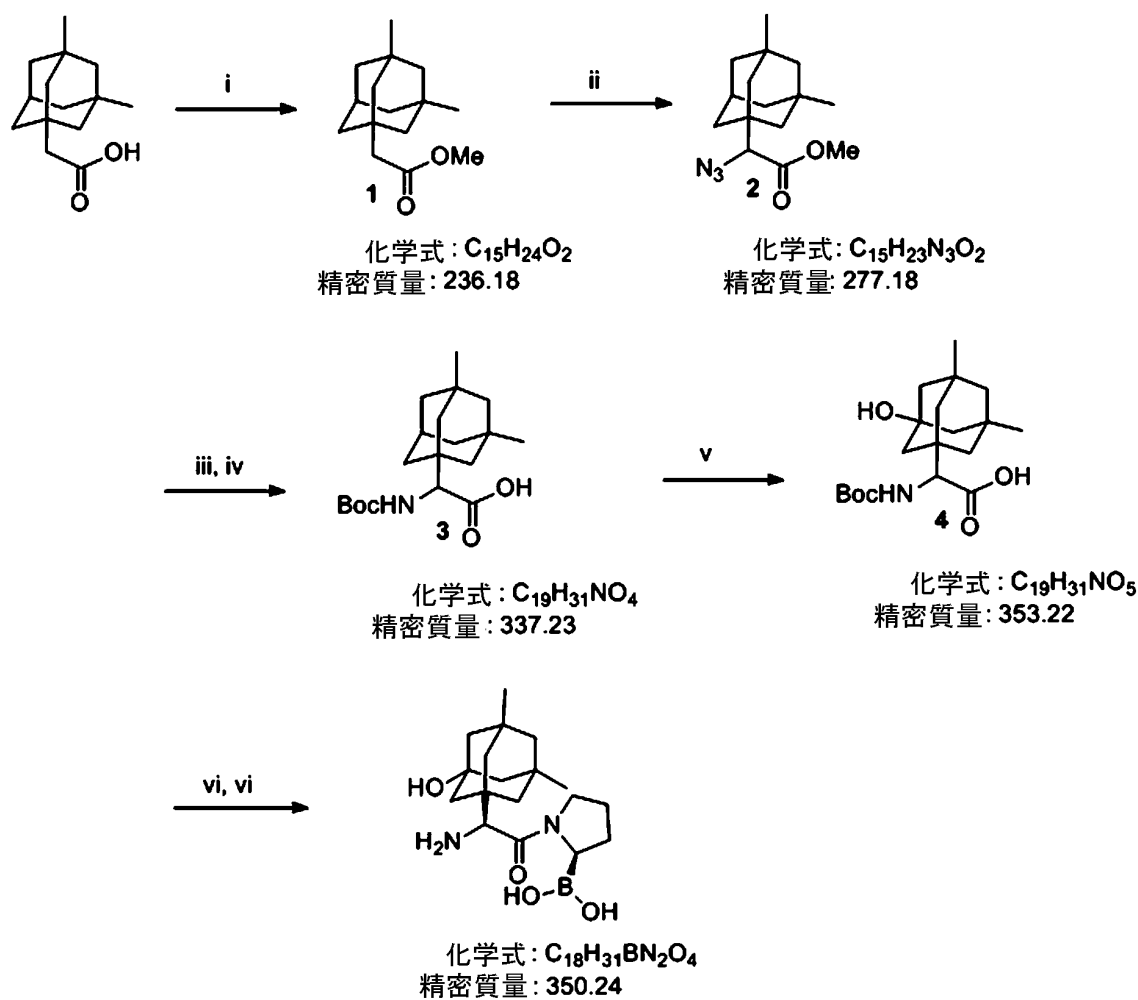
10

【0 4 3 4】

Gly (3 - ヒドロキシ 1 - 5 , 7 , - ジメチルーアダマンチル) - b o r o P r o の合成

【化 1 2 7】

合成スキーム : i. MeI, K₂CO₃; ii. トリシルN₃, KHMDS; iii. H₂/Pd-C, Boc₂O; iv. KOH; v. KMnO₄; vi. L-boroPro-pn, HATU, DIEA; vii. HCl, 次いでPhB(OH)₂



20

30

40

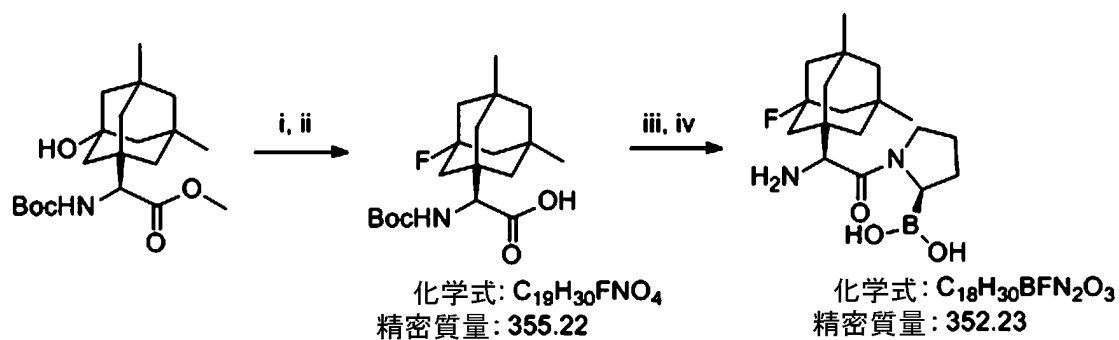
【0 4 3 5】

5 8 7 9 の合成

50

【化 1 2 8】

合成スキーム : i. DAST; ii. LiOH; iii. L-boroPro-pn, HATU, DIEA; iv. BCl₃



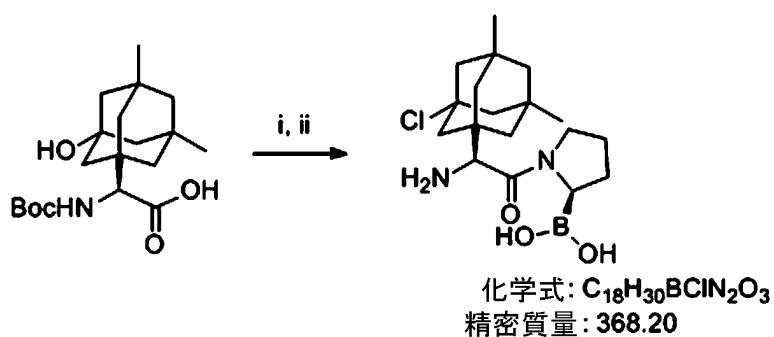
10

【 0 4 3 6】

5 8 8 0 の合成

【化 1 2 9】

合成スキーム : i. L-boroPro-pn, HATU, DIEA; ii. BCl₃



20

【 0 4 3 7】

6 0 6 7 の合成

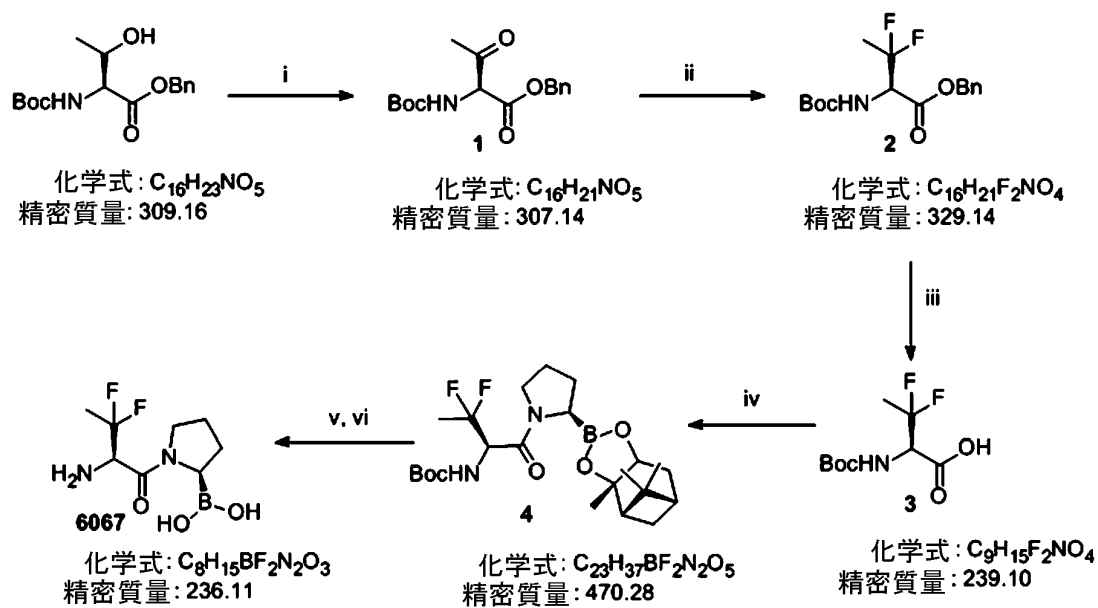
30

40

50

【化 1 3 0】

合成スキーム: i. 酸化; ii. DAST; iii. $H_2/Pd-C$; iv. L-boroPro-pn, HATU, DIEA; v. HCl; vi. $PhB(OH)_2$



10

20

【 0 4 3 8】

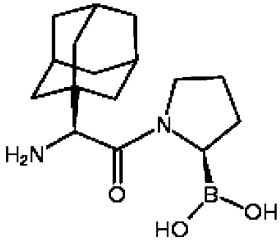
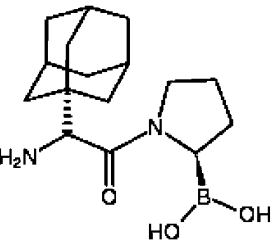
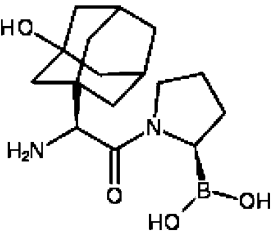
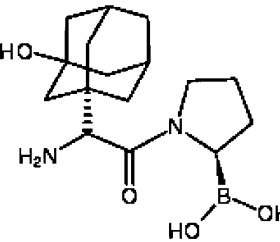
30

40

50

【表 1 - 1】

表 1. 化合物の番号、構造、及び化学的特徴づけ

化合物	構造	特徴づけ
ARI-5544 (3102A-2C)		$^1\text{H NMR (D}_2\text{O)}$: δ 1.60 - 1.75 (m, 13H), 1.85 - 2.15 (m, 6H), 3.07 (dd, $J = 11.1, 6.9$ Hz, 1H), 3.46 - 3.52 (m, 1H), 3.76 (t, $J = 9.4$ Hz, 1H), 3.91 (s, 1H). MS (ESI+) for $\text{C}_{16}\text{H}_{27}\text{BN}_2\text{O}_3$ m/z (相対強度): 577.5 ($[2 \times (\text{M} - \text{H}_2\text{O}) + \text{H}]^+$, 76), 307.4 ($[\text{M} + \text{H}]^+$, 100), 289.4 ($[\text{M} - \text{H}_2\text{O} + \text{H}]^+$, 24).
3102A-2D		$^1\text{H NMR (D}_2\text{O)}$: δ 1.56 - 1.75 (m, 13H), 1.95 - 2.10 (m, 6H), 3.05 - 3.10 (m, 1H), 3.50 - 3.60 (m, 1H), 3.65 - 3.75 (m, 1H), 3.89 (s, 1H). MS (ESI+) for $\text{C}_{16}\text{H}_{27}\text{BN}_2\text{O}_3$ m/z (相対強度): 577.1 ($[2 \times (\text{M} - \text{H}_2\text{O}) + \text{H}]^+$, 65), 289.1 ($[\text{M} - \text{H}_2\text{O} + \text{H}]^+$, 100).
3102A		$^1\text{H NMR (D}_2\text{O)}$: δ 1.43 - 1.80 (m, 13H), 1.83 - 1.92 (m, 1H), 2.08 - 2.16 (m, 2H), 2.27 (s, 2H), 3.08 (dd, $J = 11.2, 6.9$ Hz, 1H), 3.44 - 3.56 (m, 1H), 3.76 (t, $J = 8.5$ Hz, 1H), 4.03 (s, 1H). MS (ESI+) for $\text{C}_{16}\text{H}_{27}\text{BN}_2\text{O}_4$ m/z (相対強度): 609.4 ($[2 \times (\text{M} - \text{H}_2\text{O}) + \text{H}]^+$, 15), 323.2 ($[\text{M} + \text{H}]^+$, 50), 305.2 ($[\text{M} - \text{H}_2\text{O} + \text{H}]^+$, 100).
3102A-2B		$^1\text{H NMR (D}_2\text{O)}$: δ 1.30 - 1.80 (m, 13H), 1.85 - 2.10 (m, 3H), 2.24 (s, 2H), 3.04 - 3.08 (m, 1H), 3.50 - 3.60 (m, 1H), 3.65 - 3.75 (m, 1H), 4.02 (s, 1H). MS (ESI+) for $\text{C}_{16}\text{H}_{27}\text{BN}_2\text{O}_4$ m/z (相対強度): 609.3 ($[2 \times (\text{M} - \text{H}_2\text{O}) + \text{H}]^+$, 21), 323.2 ($[\text{M} + \text{H}]^+$, 7), 305.1 ($[\text{M} - \text{H}_2\text{O} + \text{H}]^+$, 100).

10

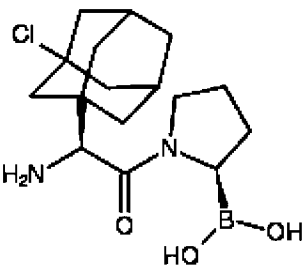
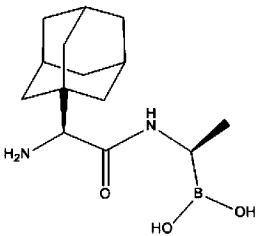
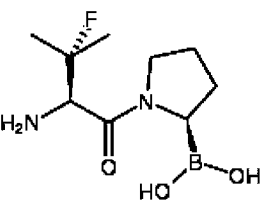
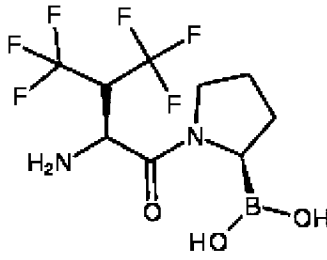
20

30

40

50

【表 1 - 2】

3102C		$^1\text{H NMR (D}_2\text{O)}$: δ 1.54 - 1.80 (m, 7H), 1.85 - 1.95 (m, 1H), 2.00 - 2.21 (m, 8H), 2.27 (s, 2H), 3.09 (dd, $J = 11.2, 7.0$ Hz, 1H), 3.40 - 3.55 (m, 1H), 3.77 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H), 4.03 (s, 1H). MS (ESI+) for $\text{C}_{16}\text{H}_{26}\text{BClN}_2\text{O}_3$ m/z (相対強度): 341.2 ($[\text{M} + \text{H}]^+$, 50), 323.3 ($[\text{M} - \text{H}_2\text{O} + \text{H}]^+$, 100).
8596-1		$^1\text{H NMR (D}_2\text{O)}$ δ 1.18 (d, $J = 7.4$ Hz, 3H), 1.61 - 1.76 (m, 12H), 2.04 (s, 3H), 2.88 (q, $J = 7.3$ Hz, 1H), 3.57 (s, 1H). MS (ESI+) for $\text{C}_{14}\text{H}_{25}\text{BN}_2\text{O}_3$ m/z (相対強度): 525.4 ($[2 \times (\text{M} - \text{H}_2\text{O}) + \text{H}]^+$, 20), 263.2 ($[\text{M} - \text{H}_2\text{O} + \text{H}]^+$, 100).
4268		$^1\text{H NMR (D}_2\text{O)}$: δ 1.29 - 2.09 (m, 10H), 3.05 - 3.15 (m, 1H), 3.45 - 3.60 (m, 1H), 3.70 - 3.80 (m, 1H), 4.49 (d, $J = 11.5$ Hz, 1H). MS (ESI+) for $\text{C}_9\text{H}_{18}\text{BFN}_2\text{O}_3$ m/z (相対強度): 429.1 ($[2 \times (\text{M} - \text{H}_2\text{O}) + \text{H}]^+$, 100), 214.9 ($[\text{M} - \text{H}_2\text{O} + \text{H}]^+$, 80).
3150		$^1\text{H NMR (D}_2\text{O plus CD}_3\text{CN)}$: δ 1.80 - 2.30 (m, 8H), 2.90 - 3.00 (m, 1H), 3.70 - 3.85 (m, 2H), 5.00 - 5.10 (m, 1H). MS (ESI+) for $\text{C}_9\text{H}_{13}\text{BF}_6\text{N}_2\text{O}_3$ m/z (相対強度): 608.1 ($[2 \times (\text{M} - \text{H}_2\text{O}) + \text{H}]^+$, 100), 305.1 ($[\text{M} - \text{H}_2\text{O} + \text{H}]^+$, 80).

10

20

30

40

50

【表 1 - 3】

4175CH		$^1\text{H NMR (D}_2\text{O)}$: δ 1.09 (s, 3H), 1.40 - 1.75 (m, 11H), 1.80 - 1.95 (m, 1H), 2.00 - 2.15 (m, 2H), 3.06 (dd, $J = 11.5, 7.0$ Hz, 1H), 3.47 - 3.56 (m, 1H), 3.76 - 3.82 (m, 1H), 4.04 (s, 1H). MS (ESI+) for $\text{C}_{13}\text{H}_{25}\text{BN}_2\text{O}_3$ m/z (相対強度): 501.5 ($[2 \times (\text{M} - \text{H}_2\text{O}) + \text{H}]^+$, 100), 269.3 ($[\text{M} - \text{H}_2\text{O} + \text{H}]^+$, 50).
4175CP		$^1\text{H NMR (D}_2\text{O)}$: δ 0.95 (s, 3H), 1.30 - 1.80 (m, 10H), 1.95 - 2.05 (m, 2H), 2.95 - 3.05 (m, 1H), 3.35 - 3.70 (m, 2H), 4.08 (s, 1H). MS (ESI+) for $\text{C}_{12}\text{H}_{23}\text{BN}_2\text{O}_3$ m/z (相対強度): 473.2 ($[2 \times (\text{M} - \text{H}_2\text{O}) + \text{H}]^+$, 34), 237.1 ($[\text{M} - \text{H}_2\text{O} + \text{H}]^+$, 100).
4175CP-DL		$^1\text{H NMR (D}_2\text{O)}$: δ 0.97 (s, 3H), 1.30 - 1.60 (m, 9H), 1.90 - 2.00 (m, 3H), 2.95 - 3.05 (m, 1H), 3.30 - 3.60 (m, 2H), 4.06 (s, 1H). MS (ESI+) for $\text{C}_{12}\text{H}_{23}\text{BN}_2\text{O}_3$ m/z (相対強度): 473.2 ($[2 \times (\text{M} - \text{H}_2\text{O}) + \text{H}]^+$, 66), 237.1 ($[\text{M} - \text{H}_2\text{O} + \text{H}]^+$, 100).
4271		$^1\text{H NMR (D}_2\text{O)}$: δ 1.25 - 1.50 (m, 6H), 1.25 - 1.50 (m, 6H), 1.65 - 1.95 (m, 2H), 2.00 - 2.10 (m, 2H), 3.00 - 3.10 (m, 1H), 3.40 - 3.55 (m, 1H), 3.85 - 3.95 (m, 1H), 4.17 (s, 1H). MS (ESI+) for $\text{C}_9\text{H}_{19}\text{BN}_2\text{O}_4$ m/z (相対強度): 425.1 ($[2 \times (\text{M} - \text{H}_2\text{O}) + \text{H}]^+$, 100), 212.8 ($[\text{M} - \text{H}_2\text{O} + \text{H}]^+$, 94).

10

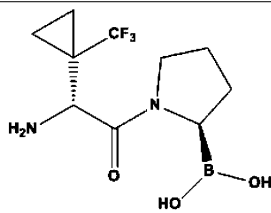
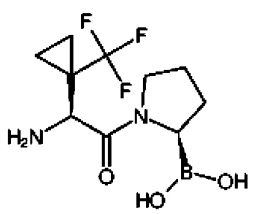
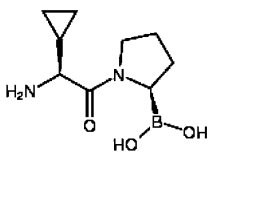
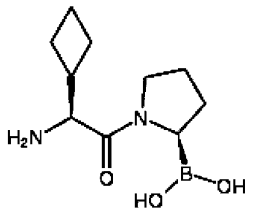
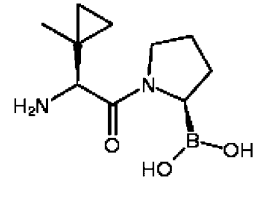
20

30

40

50

【表 1 - 4】

4949-1		$^1\text{H NMR (D}_2\text{O)}$: δ 0.76 - 0.84 (m, 1H), 1.15 - 1.25 (m, 1H), 1.36 - 1.45 (m, 2H), 1.75 - 1.81 (m, 1H), 1.98 - 2.18 (m, 3H), 3.12 (t, $J = 8.3$ Hz, 1H), 3.50 - 3.70 (m, 2H). MS (ESI+) for $\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{BF}_3\text{N}_2\text{O}_3$ m/z (相対強度): 525.2 ($[2 \times (\text{M} - \text{H}_2\text{O}) + \text{H}]^+$, 56), 263.1 ($[\text{M} - \text{H}_2\text{O} + \text{H}]^+$, 100).
4949-2		$^1\text{H NMR (D}_2\text{O)}$: δ 1.15 - 1.23 (m, 1H), 1.36 (s, 3H), 1.68 - 2.03 (m, 2H), 2.12 - 2.15 (m, 2H), 3.13 (t, $J = 9.3$ Hz, 1H), 3.47 - 3.56 (m, 1H), 3.72 - 3.78 (m, 1H), 4.86 (s, 1H). MS (ESI+) for $\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{BF}_3\text{N}_2\text{O}_3$ m/z (相対強度): 525.2 ($[2 \times (\text{M} - \text{H}_2\text{O}) + \text{H}]^+$, 50), 281.1 ($[\text{M} + \text{H}]^+$, 100), 263.1 ($[\text{M} - \text{H}_2\text{O} + \text{H}]^+$, 26).
4266		$^1\text{H NMR (D}_2\text{O)}$: δ 0.52 - 0.69 (m, 1H), 0.70 - 0.85 (m, 3H), 1.15 - 1.25 (m, 1H), 1.69 - 1.75 (m, 1H), 1.90 - 2.00 (m, 1H), 2.05 - 2.15 (m, 2H), 3.06 (dd, $J = 10.9, 6.9$ Hz, 1H), 3.50 - 3.60 (m, 1H), 3.65 - 3.75 (m, 1H), 3.84 (d, $J = 9.5$ Hz, 1H). MS (ESI+) for $\text{C}_9\text{H}_{17}\text{BN}_2\text{O}_3$ m/z (相対強度): 389.2 ($[2 \times (\text{M} - \text{H}_2\text{O}) + \text{H}]^+$, 100), 195.1 ($[\text{M} - \text{H}_2\text{O} + \text{H}]^+$, 89).
4365		$^1\text{H NMR (D}_2\text{O)}$: δ 1.70 - 2.10 (m, 10H), 2.75 - 2.85 (m, 1H), 2.90 - 3.05 (m, 1H), 3.45 - 3.55 (m, 1H), 3.65 - 3.75 (m, 1H), 4.15 - 4.25 (m, 1H). MS (ESI+) for $\text{C}_{10}\text{H}_{19}\text{BN}_2\text{O}_3$ m/z (相対強度): 417.2 ($[2 \times (\text{M} - \text{H}_2\text{O}) + \text{H}]^+$, 58), 209.0 ($[\text{M} - \text{H}_2\text{O} + \text{H}]^+$, 100).
4367		$^1\text{H NMR (D}_2\text{O)}$: δ 0.50 - 0.95 (m, 4H), 1.05 (s, 3H), 1.65 - 1.75 (m, 1H), 1.80 - 1.95 (m, 1H), 2.00 - 2.10 (m, 2H), 3.00 - 3.10 (m, 1H), 3.40 - 3.55 (m, 1H), 3.60 - 3.70 (m, 2H), 3.81 (s, 1H). MS (ESI+) for $\text{C}_{10}\text{H}_{19}\text{BN}_2\text{O}_3$ m/z (相対強度): 417.2 ($[2 \times (\text{M} - \text{H}_2\text{O}) + \text{H}]^+$, 87), 227.1 ($[\text{M} + \text{H}]^+$, 45), 209.0 ($[\text{M} - \text{H}_2\text{O} + \text{H}]^+$, 89).

10

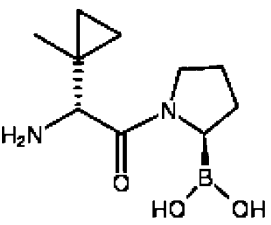
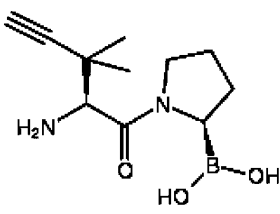
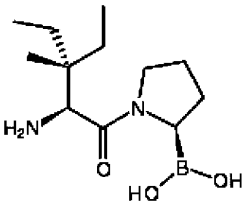
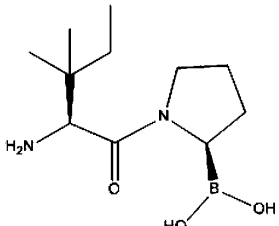
20

30

40

50

【表 1 - 5】

4367DL		$^1\text{H NMR (D}_2\text{O)}$: δ 0.35 - 0.65 (m, 3H), 0.70 - 0.85 (m, 1H), 0.99 (s, 1H), 1.09 (s, 3H), 1.65 - 1.75 (m, 1H), 1.80 - 2.10 (m, 3H), 3.00 - 3.10 (m, 1H), 3.40 - 3.55 (m, 1H), 3.60 - 3.75 (m, 1H), 4.01 (s, 1H). MS (ESI+) for $\text{C}_{10}\text{H}_{19}\text{BN}_2\text{O}_3$ m/z (相対強度): 417.2 ($[2 \times (\text{M} - \text{H}_2\text{O}) + \text{H}]^+$, 70), 209.0 ($[\text{M} - \text{H}_2\text{O} + \text{H}]^+$, 100).
4614C		$^1\text{H NMR (D}_2\text{O)}$: δ 1.40 (s, 3H), 1.49 (s, 3H), 1.71 - 1.79 (m, 1H), 1.93 - 2.00 (m, 1H), 2.10 - 2.17 (m, 2H), 2.82 (s, 1H), 3.05 - 3.15 (m, 1H), 3.53 - 3.85 (m, 2H), 4.31 (s, 1H). MS (ESI+) for $\text{C}_{11}\text{H}_{19}\text{BN}_2\text{O}_3$ m/z (相対強度): 441.4 ($[2 \times (\text{M} - \text{H}_2\text{O}) + \text{H}]^+$, 46), 221.2 ($[\text{M} - \text{H}_2\text{O} + \text{H}]^+$, 100).
9678		$^1\text{H NMR (D}_2\text{O)}$: δ 0.70 - 0.85 (m, 6H), 0.90 (s, 3H), 1.20 - 1.50 (m, 4H), 1.55 - 1.70 (m, 1H), 1.85 - 2.10 (m, 3H), 2.95 - 3.05 (m, 1H), 3.40 - 3.50 (m, 1H), 3.70 - 3.80 (m, 1H), 4.05 (s, 1H). MS (ESI+) for $\text{C}_{12}\text{H}_{25}\text{BN}_2\text{O}_3$ m/z (相対強度): 477.4 ($[2 \times (\text{M} - \text{H}_2\text{O}) + \text{H}]^+$, 100), 257.2 ($[\text{M} + \text{H}]^+$, 50), 239.3 ($[\text{M} - \text{H}_2\text{O} + \text{H}]^+$, 91).
8684-1		$^1\text{H NMR (D}_2\text{O)}$: δ 0.85 - 1.05 (m, 9H), 1.35 - 1.45 (m, 2H), 1.60 - 1.80 (m, 1H), 1.80 - 2.00 (m, 1H), 2.05 - 2.15 (m, 2H), 3.05 - 3.10 (m, 1H), 3.45 - 3.55 (m, 1H), 3.75 - 3.85 (m, 1H), 4.10 (s, 1H). MS (ESI+) for $\text{C}_{11}\text{H}_{23}\text{BN}_2\text{O}_3$ m/z (相対強度): 449.2 ($[2 \times (\text{M} - \text{H}_2\text{O}) + \text{H}]^+$, 69), 243.2 ($[\text{M} + \text{H}]^+$, 30), 225.2 ($[\text{M} - \text{H}_2\text{O} + \text{H}]^+$, 100).

10

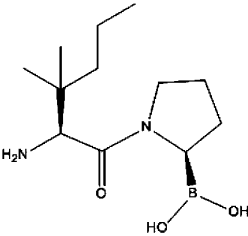
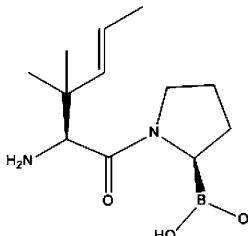
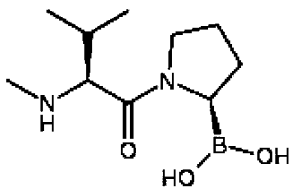
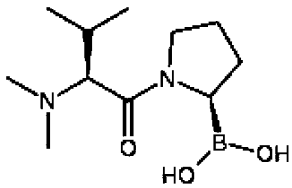
20

30

40

50

【表 1 - 6】

8684-2		$^1\text{H NMR (D}_2\text{O): } \delta$ 0.80 - 1.10 (m, 9H), 1.20 - 1.40 (m, 4H), 1.65 - 1.80 (m, 1H), 1.90 - 2.10 (m, 3H), 3.05 - 3.15 (m, 1H), 3.50 - 3.70 (m, 2H), 4.05 (s, 1H). MS (ESI+) for $\text{C}_{12}\text{H}_{25}\text{BN}_2\text{O}_3$ m/z (相对强度): 477.4 ($[2 \times (\text{M} - \text{H}_2\text{O}) + \text{H}]^+$, 33), 257.2 ($[\text{M} + \text{H}]^+$, 23), 239.2 ($[\text{M} - \text{H}_2\text{O} + \text{H}]^+$, 100).
8684-3		$^1\text{H NMR (D}_2\text{O): } \delta$ 1.30 (s, 3H), 1.35 (s, 3H), 1.80 - 1.95 (m, 4H), 1.95 - 2.10 (m, 1H), 2.15 - 2.25 (m, 2H), 3.15 - 3.25 (m, 1H), 3.60 - 3.70 (m, 1H), 3.85 - 3.95 (m, 1H), 4.20 (s, 1H), 5.55 - 5.70 (m, 1H), 5.75 - 5.90 (m, 1H). MS (ESI+) for $\text{C}_{12}\text{H}_{23}\text{BN}_2\text{O}_3$ m/z (相对强度): 473.3 ($[2 \times (\text{M} - \text{H}_2\text{O}) + \text{H}]^+$, 84), 255.2 ($[\text{M} + \text{H}]^+$, 100), 237.2 ($[\text{M} - \text{H}_2\text{O} + \text{H}]^+$, 58).
2054B		$^1\text{H NMR (D}_2\text{O): } \delta$ 0.94 - 1.05 (m, 6H), 1.65 - 2.00 (m, 2H), 2.00 - 2.25 (m, 3H), 2.59 (s, 3H), 3.00 - 3.10 (m, 1H), 3.35 - 3.55 (m, 1H), 3.65 - 3.75 (m, 1H), 4.00 - 4.05 (m, 1H). MS (ESI+) for $\text{C}_{10}\text{H}_{21}\text{BN}_2\text{O}_3$ m/z (相对强度): 228.6 ($[\text{M} + \text{H}]^+$, 33), 210.6 ($[\text{M} - \text{H}_2\text{O} + \text{H}]^+$, 100).
2504C		$^1\text{H NMR (D}_2\text{O): } \delta$ 0.94 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H), 1.03 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 1.64 - 1.70 (m, 1H), 1.73 - 1.95 (m, 1H), 2.00 - 2.05 (m, 2H), 2.33 - 2.40 (m, 1H), 2.80 (s, 3H), 2.83 (s, 3H), 3.01 - 3.10 (m, 1H), 3.39 - 3.50 (m, 1H), 3.71 - 3.90 (m, 1H), 4.09 (d, $J = 6.2$ Hz, 1H). MS (ESI+) for $\text{C}_{11}\text{H}_{23}\text{BN}_2\text{O}_3$ m/z (相对强度): 243.2 ($[\text{M} + \text{H}]^+$, 100).

10

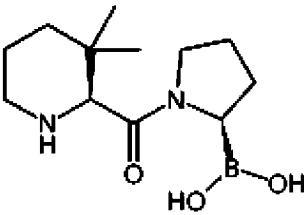
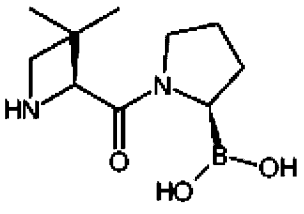
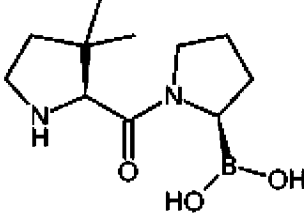
20

30

40

50

【表 1 - 7】

5349		$^1\text{H NMR (D}_2\text{O)}$: δ 0.60 - 1.20 (m, 8H), 1.60 - 2.15 (m, 6H), 3.00 - 3.11 (m, 2H), 3.40 - 3.55 (m, 2H), 3.75 - 3.85 (m, 1H), 4.05 - 4.30 (m, 1H). MS (ESI+) for $\text{C}_{12}\text{H}_{23}\text{BN}_2\text{O}_3$ m/z (相対強度): 255.2 ($[\text{M} + \text{H}]^+$, 100).
5362		$^1\text{H NMR (D}_2\text{O)}$: δ 0.90 - 1.52 (m, 6H), 1.70 - 1.80 (m, 1H), 1.90 - 2.15 (m, 3H), 3.07 - 3.14 (m, 1H), 3.27 - 3.31 (m, 1H), 3.50 - 3.72 (m, 2H), 3.90 - 3.95 (m, 1H), 5.32 (s, 1H). MS (ESI+) for $\text{C}_{10}\text{H}_{19}\text{BN}_2\text{O}_3$ m/z (相対強度): 227.2 ($[\text{M} + \text{H}]^+$, 100).
5363		$^1\text{H NMR (D}_2\text{O)}$: δ 1.05 - 1.10 (m, 3H), 1.25 - 1.35 (m, 3H), 1.70 - 2.15 (m, 6H), 3.10 (dd, $J = 11.0, 6.9$ Hz, 1H), 3.43 - 3.80 (m, 4H), 4.29 (s, 1H). MS (ESI+) for $\text{C}_{11}\text{H}_{21}\text{BN}_2\text{O}_3$ m/z (相対強度): 241.2 ($[\text{M} + \text{H}]^+$, 100).

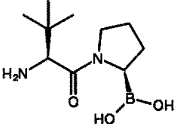
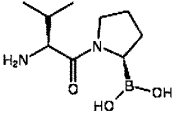
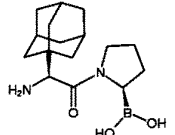
10

20

【0 4 3 9】

実施例 2. 例示の D A S H 阻害剤

【表 2 - 1】

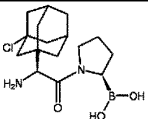
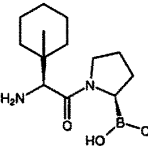
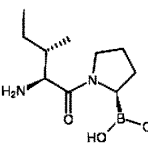
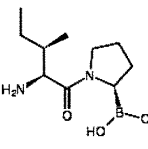
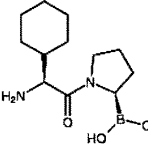
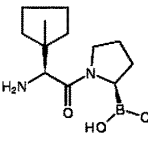
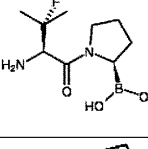
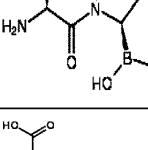
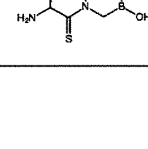
名前	構造	DPP8	DPP9	DPP4	DPP2	FAP	PREP	IC50 DPP8/9	ピロトー シス
4175		5.1	1.9	1.6	88	32	24	12	14
2054 Val- boroPro		3.6	1.7	0.7	8.2	17	35	80	49
5544 (以前 3102A-2 C)		7.8	6.1	6.4	27	31	42	4.7	1.7

30

40

50

【表 2 - 2】

3102C		5	4	6	21	20	15	2.7	NA
4175CH		5.4	2.7	2.8	54	76	34	5.8	6.0
4316		3.7	2	1.2	7.8	16	58	32	21
4317		6	3	2	12	26	160	12	13
1797		2.7	1.1	1.2	2.1	10	30	19	23
4175CP		5.3	5.6	2.9	9.2	88	68	27	33
4268		10	14	12	68	75	23	28	87
1129		6.5	3.1	0.5	1.4	43	240	>10,000	>10,000
2408		12,000	8,400	0.9	1700	11,000	100,000	>20,000	>10,000

10

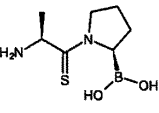
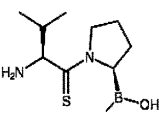
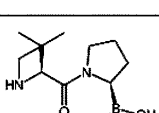
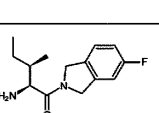
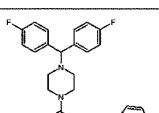
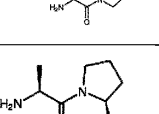
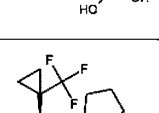
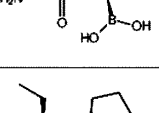
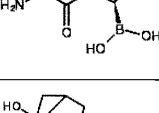
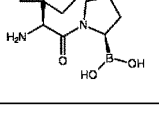
20

30

40

50

【表 2 - 3】

2243		4.9	2.8	0.2	0.2	130	440	135	11,000
2401		4.3	3	0.8	NA	100	1300	3.9	>20,000
5362		4.5	2.4	0.5	67	58	1200	110	NA
5291 ("8J")		5.1	4.7	7900	30000	>100000	>100000	58	NA
4160 ("1G244")		400	490	1000	NA	2200	10000	1400	NA
1129		7	3	0.5	1	43	240	NA	NA
4949		24	19	22	39	1200	58	NA	1900
5466		23	6	0.9	2.9	42	380	440	NA
3102A		10	7	7.2	81	9	49	1200	NA
5533		NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA

10

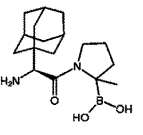
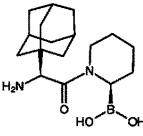
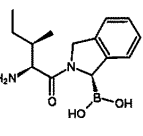
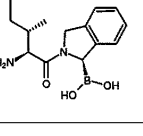
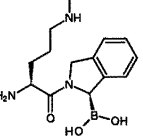
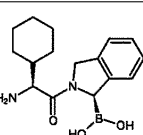
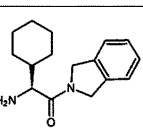
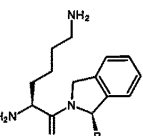
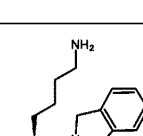
20

30

40

50

【表 2 - 4】

5534		NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
5535		NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
1049C		94	56	830	95	>100,000	>100,000	NA	NA
1049D		6	10	22	NA	640	NA	NA	NA
1049E		NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
3356		NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
3360C		5.0	4.6	1375	NA	NA	NA	130	NA
3365		NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
3366		NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA

10

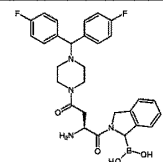
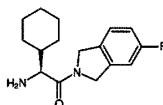
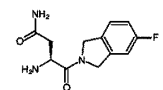
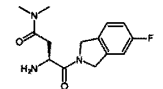
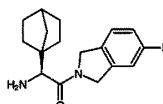
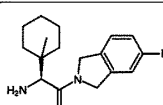
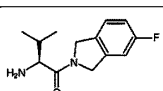
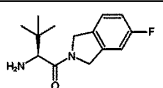
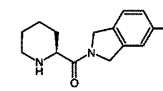
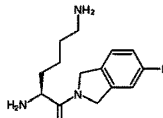
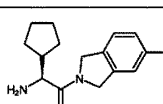
20

30

40

50

【表 2 - 5】

4160		400	490	1000	NA	2200	10000	1400	NA
5311		80,990	5786	>100,000	63,820	>100,000	>100,000	NA	NA
5316		4112	468	>100,000	92,160	>100,000	>100,000	NA	NA
5317		127.5	53.2	54,760	22,060	>100,000	>100,000	NA	NA
5319		NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
5320		1.9	7.9	2070	53,940	>100,000	89,450	280	NA
5321		39	112	20,270	44,850	>100,000	>100,000	NA	NA
5322		3.0	6.6	9818	36,840	>100,000	>100,000	2000	
5323		862	305	60,270	>100,000	>100,000	>100,000	NA	NA
5325		123	62	>100,000	842	>100,000	>100,000	NA	NA
5333		6.8	5.2	4426	26480	>100,000	87,440	200	NA

10

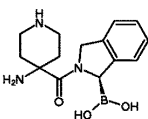
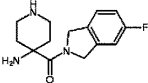
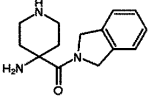
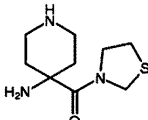
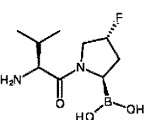
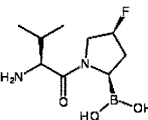
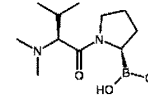
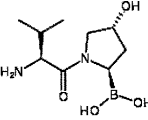
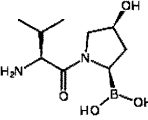
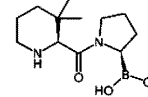
20

30

40

50

【表 2 - 6】

5551		NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
5552		>100,000	>100,000	472	>100,000	41,070	5569	NA	NA
5553		>100,000	2465	>100,000	978	>100,000	441	NA	NA
5554		>100,000	>100,000	>100,000	36,490	>100,000	25,120	NA	NA
4313		NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
4313S		NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
2504C		5200	16,000	21,000	10,000	>100,000	28,000	NA	NA
4312		29	13	2	6400	13,000	>100,000	NA	NA
4312S		24	11	9	610	75	1000	NA	NA
5349		250	3100	92	610	14,000	730	NA	NA

10

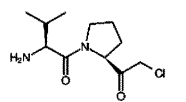
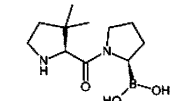
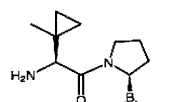
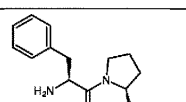
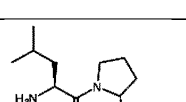
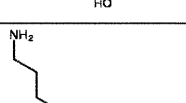
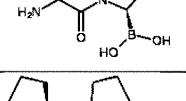
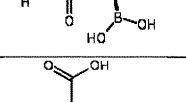
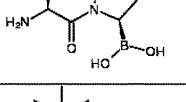
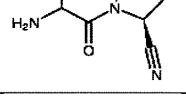
20

30

40

50

【表 2 - 7】

5298		79	79	4.5	4180	>100,000	>100,000	NA	NA
5363		5.5	5.2	1.4	110	32	1400	270	NA
4367		5.6	1.5	1.4	34	350	200	55	NA
1336		5.3	3.1	2	0.8	17	71	92	NA
1454		12	8.5	1.6	1	150	1100	160	NA
1700		14	1.6	1.3	0.2	82	420	14000	NA
1181		13	3.5	1.3	54	29	420	11000	NA
8120		26	13	1.1	12	4.1	340	33000	NA
9987		42	19	1.3	>100,000	700	>100,000	120	NA
5870		9.7	8.4	9.3	58	33		9.1	

【 0 4 4 0 】

実施例 3 . 2 9 3 T 細胞において D P P 活性に対する細胞内 I C ₅₀ を決定するプロトコル

2 9 3 T 細胞は低レベルの内因性 D P P 8 / 9 を発現するが、D P P I V、D P P I I、又は F A P を発現せず、それによって他のバックグラウンド D P P 活性からの干渉なしに細胞内 D P P 8 / 9 阻害を評価することを可能にする (Danilova, O. et al. (2007) B ioorg. Med. Chem. Lett. 17, 507-510; Wang, X.M. et al. (2005) Hepatology 42, 935-945)。この情報は、化合物の細胞浸透性 (cell penetrability) の評価を可能にする。

【 0 4 4 1 】

10

20

30

40

50

材料

- 293T細胞 (ATCC、Cat. No. CRL - 11268)
- RPMI 1640細胞培地 (フェノールレッドなし) (VWR、Cat. No. 45000 - 410)、2mM L - グルタミン (VWR、Cat. No. 45000 - 676)、10mM HEPES (VWR、Cat. No. 45000 - 690)、1mM ビルビン酸ナトリウム (VWR、Cat. No. 45000 - 710)、4500mg / L グルコース (VWR、Cat. No. 45001 - 116)、1x ペニシリン - ストレプトマイシン (VWR、Cat. No. 45000 - 652) を捕捉

- 阻害剤又はプロドラッグ

- 4000x 基質溶液 (DMSO中の100mM Ala - Pro - AFC (Bachem、Cat. No. I - 1680))

- 96ウェルクリアボトムプレート黒 (BD Biosciences、Cat. No. 353948)

【0442】

計測器

- プレートシェーカー

- Molecular Devices Spectra Max (登録商標) M2eマイクロプレートリーダー

【0443】

プロトコル

アッセイセットアップ

75cm²又はそれより大きなフラスコから細胞をトリプシン処理及び遠沈し、PBSで洗浄し、RPMI 1640中に再懸濁させる。得られた懸濁液中の細胞をカウントし、100,000細胞/75μLになるように容積を調整した。100μLのRPMI 1640のみを96ウェルクリアボトムプレート黒の列1の行A～Cに添加した。列2～10の残りのウェルに75μLの細胞懸濁液を添加した。37℃で1晩プレートを平衡化させた。

【0444】

サンプル調製

1. アッセイ用の化合物を調製し、それをDMSO、或いは環化が推測される場合にはpH2.0の水(0.01N HCl)に溶解して、100mMの最終濃度にする。pH2.0のストックに関して、最低でも4時間であつ一晚までの時間、室温でインキュベートする。これから、RPMI 1640中の4mMストックを調製する。阻害剤がこの濃度で不溶性である場合には、100mMストックを1:10に希釈して10mMにする。このストックを用いて、上記のように0.4mMストックを調製する。各希釈試料のpHが細胞培地のpH(pH7～8)であることを確認すべきである。

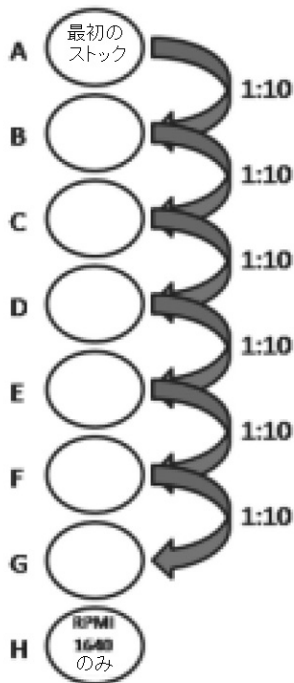
2. 工程3で調製した化合物のための希釈プレートを調製する。そうするために、既に調製した4又は0.4mMのストックを96ウェルプレートの行Aに添加する。下記に示すように、行Aから行GまでRPMI 1640中に1:10段階希釈を行う。行HはRPMI 1640培地のみを有するべきである。

10

20

30

40



10

20

3. 工程4で調製した希釈プレートからの化合物 $25 \mu\text{L}$ を、適切な場合はアッセイプレート の列 2 ~ 10 に添加しする。各試料を3重で試験すべきである。プレートを簡単に振とうさせ、さらにそれを37 で2時間インキュベートする。

4. この時間の間に基質を調製すべきである。そのために、 100 mM のストックを1 : 400でRPMI 1640中に希釈して、 $250 \mu\text{M}$ の最終作業濃度にする。

5. 37でのインキュベートが完了した後、 $10 \mu\text{L}$ の工程5で調製した基質を各ウェルに添加する。プレートを簡単に振とうさせ、さらにそれを37で10分間インキュベートする。完了するとすぐに、 $\text{ex} : 400$ 、 $\text{em} : 505$ で蛍光を読み取る。

【0445】

データ解析

30

1. 蛍光値をy値としてPrismに直接取り込む。x値である阻害剤の濃度に関して、アッセイ中のその希釈を計算するために、希釈プレート中の濃度を4で必ず割ること。そのx値はPrismに取り込む前にlog値に変換する必要がある。阻害剤無しのウェル(行H)の濃度は -14 (10^{-14} M に等しい)として入力すべきである。

2. 値を入力すると、「解析」で「非線形回帰(カーブフィット)」を選択する。その後のプロンプトで、「log(阻害剤) vs. 応答」を選択する。これは、 IC_{50} 値を計算し、その IC_{50} 値は「結果」の欄に見ることができる。

【0446】

実施例4. ジペプチジルペプチダーゼIV、ジペプチジルペプチダーゼ8、ジペプチジルペプチダーゼ9、ジペプチジルペプチダーゼII、線維芽細胞活性化タンパク質又はプロピルオリゴペプチダーゼのIn Vitro阻害アッセイのためのプロトコル

40

このアッセイを用いて、組換えヒトジペプチジルペプチダーゼIV(DPPIV)、ジペプチジルペプチダーゼ8(DPP8)、ジペプチジルペプチダーゼ9(DPP9)、ジペプチジルペプチダーゼII、線維芽細胞活性化タンパク質(FAP)又はプロピルオリゴペプチダーゼ(PREP)に対する様々な阻害剤の IC_{50} を決定することができる。

【0447】

材料

酵素

- 組換えヒトDPPIV(R&D Systems、Cat. No. 1180-SE)

- 組換えヒトDPP8(Enzo Life Sciences、Cat. No. BML -

50

S E 5 2 7)

- 組換えヒトDPP9 (R & D S y s t e m s 、 C a t . N o . 5 4 1 9 - S E)
- 組換えヒトDPPII (R & D S y s t e m s 、 C a t . N o . 3 4 3 8 - S E)
- 組換えヒトFAP (R & D S y s t e m s 、 C a t . N o . 3 7 1 5 - S E)
- 組換えヒトPREP (R & D S y s t e m s 、 C a t . N o . 4 3 0 8 - S E)

アッセイ緩衝液

- 25 mM T r i s 、 p H 8 . 0 (D P P I V 及び D P P 9)
- 50 mM T r i s 、 p H 7 . 5 (D P P 8)
- 25 mM M E S 、 p H 6 . 0 (D P P I I)
- 50 mM T r i s 、 140 mM N a C l 、 p H 7 . 5 (F A P)
- 25 mM T r i s 、 0 . 25 M N a C l 、 p H 7 . 5 (P R E P)

10

基質

- 4000 x 基質溶液 (D M S O 中の 100 mM G l y - P r o - A M C (V W R 、 C a t . N o . 1 0 0 0 4 2 - 6 4 6) 、 D P P I V 、 D P P 8 及び D P P 9)
- 4000 x 基質溶液 (D M S O 中の 100 mM L y s - P r o - A M C (B a c h e m 、 C a t . N o . I - 1 7 4 5) 、 D P P I I)
- 100 x 基質溶液 (D M S O 中の 2 . 5 mM Z - G l y - P r o - A M C (V W R 、 C a t . N o . I - 1 1 4 5 . 0 0 5 0 B A) 、 F A P 及び P R E P)

一般的材料

- 化合物
- 96 ウェルクリアボトムプレート黒 (C o s t a r 、 C a t . N o . 3 6 0 3)

20

計測器

- プレートシェーカー
- M o l e c u l a r D e v i c e s S p e c t r a M a x (登録商標) M 2 e マイクロプレートリーダー

【 0 4 4 8 】

プロトコル

1 . アッセイ用の化合物を調製し、それを D M S O 、或いは環化が推測される場合には p H 2 . 0 の水 (0 . 0 1 N H C l) に溶解して、100 mM の最終濃度にする。p H 2 . 0 のストックに関して、最低でも4時間がかつ一晚までの時間、室温でインキュベートする。これから、50 mM T r i s 中の p H 7 . 4 での1 mM ストックを調製する。阻害剤がこの濃度で不溶性である場合には、100 mM ストックを1 : 10 で希釈して10 mM にする。このストックを用いて、上記のように0 . 1 mM ストックを調製する。

30

2 . 試験すべき化合物ストックのための希釈プレートを調製する。既に調製した1又は0 . 1 mM のストックを96ウェルプレートの行Aに添加する。これから下記に示す行まで適切なアッセイ緩衝液中に1 : 10 段階希釈を行う。

3 . D M S O ストックを適切なアッセイ緩衝液中に希釈することにより20 x 基質溶液を調製する。

4 . 酵素をその適切なアッセイ緩衝液中に希釈する。希釈係数はロット依存的であり、アッセイを実施する前に決定すべきである。最終酵素濃度は、D P P I V 、 8 、 9 、 I I 、 F A P 及び P R E P に関してそれぞれ、0 . 1 、 0 . 8 、 0 . 4 、 0 . 2 、 1 . 2 、 及び 0 . 6 n M であるべきである。列2 ~ 10 の必要な各ウェルに180 µ L を添加する。列1 は以下に示すように調製すべきである：

40

5 . 工程2で調製した希釈プレートからの20 µ L の関心化合物を、適切な場合はアッセイプレートの列2 ~ 10 に添加する。各試料を3重で試験すべきである。プレートを最初の2分間振とうさせ、それを室温で10分間インキュベートする。

6 . 各ウェルに工程3で調製した20 x 基質を10 µ L 添加し、プレートを最初の2分間振とうさせ、それを室温で15分間インキュベートする。

7 . e x : 380 、 e m : 460 で蛍光を読み取る。

【 0 4 4 9 】

50

データ解析

1. ウェル A 1、B 1 及び C 1 のブランクの値を平均し、これを残りのウェルの値から差し引く。得られた蛍光値を y 値として P r i s m に取り込む。x 値である化合物の濃度に関して、アッセイプレートでのそれらの希釈を計算するために、希釈プレート中の濃度を 10.5 で必ず割ること。これらの値は P r i s m に取り込む前に l o g 値に変換する必要がある。

2. 値を入力すると、「解析」で「非線形回帰（カーブフィット）」を選択する。その後のプロンプトで、「l o g（阻害剤）v s . 応答」を選択する。これは、I C 5 0 値を計算し、その I C 5 0 値は「結果」の欄に見ることができる。

【0450】

10

実施例 5. マウスにおける血清サイトカイン誘導の評価

方法：

動物

一般的スクリーニングの目的で、およそ 8 週令の雄 B A L B / c マウスを用いるが、特定の系統に関心がある場合には、それらのサイトカインプロファイルが異なり得ることに留意して、他に置き換えてよい。

【0451】

材料

- 化合物

- ビヒクル

・ p H 2.0 水 (0.01 N H C l、経口)

・ P B S (M e d i a t e c h、C a t . N o . 21-030-CV、I P 又は S C)

- C y t o k i n e Q u a n t i k i n e E L I S A キット

・ G - C S F (R & D S y s t e m s、C a t . N o . M C S 00)

・ C X C L 1 (R & D S y s t e m s、C a t . N o . M K C 00B)

・ I L - 18 (R & D S y s t e m s、C a t . N o . 7625)

・ I L - 1 (R & D S y s t e m s、C a t . N o . M L B 00C)

・ I F N - (R & D S y s t e m s、C a t . N o . M I F 00)

・ I L - 6 (R & D S y s t e m s、C a t . N o . M 6000B)

【0452】

30

計測器

- M o l e c u l a r D e v i c e s S p e c t r a M a x (登録商標) M 2 e マイクロプレートリーダー

【0453】

プロトコル

1. マウス (n = 5) を投与前 1 週間順化させる。

2. マウスを経口で処置すべき場合、少なくとも 2 時間で、1 晩までの (15 時間を超えない) 間、絶食させる。

3. 関心化合物を、経口 (P O) 用に p H 2.0 の水又は腹腔内 (I P) 又は皮下 (S C) 投与用に P B S 中に調製する。I P 及び S C 試料は、0.22 μ m P V D F フィルタを通した濾過により滅菌しなければならない。濃度は、適当な用量が 200 μ L / 動物の容積で投与されるように調製すべきである。

40

4. B A L B / c マウスに関して、R x 後 3 又は 6 時間に心臓穿刺により血液試料を採取する。血液試料をエプンドルフチューブに集め、室温で 30 分間インキュベートし、その後、血清分離及び回収のために 4 で 15 分間 14,000 r p m にて遠心分離する。

5. 血清試料は、分析を待つ間 - 80 で保存すべきである。

6. 市販のキットに同封されている指示書に従いサイトカインレベルを測定する。

【0454】

結果：

50

【表 3】

BALB/cマウスにおけるG-CSF誘導に関する選択阻害剤の一般スクリーニング

阻害剤	MD	用量 (μ g/動物)	投与経路 (200 μ L/動物)	6時間での平均 [G-CSF](pg/mL)
ビヒクル	N/A	N/A	PO	330
			SC	210
PT-100	2034	20	PO	30000
			SC	97000
ARI-4175	4175	20	PO	19000
			SC	63000
ARI-3344	3344	3	PO	630
		20		30000
			SC	73000
ARI-4175Ox	4175Ox	3	PO	1300
		20		31000
			SC	60000
Arg-boroPro	8203	20	PO	320
		200		930
		2000		3300
		20	SC	160
		200		670
		2000		31000
Glu-boroPro	8120	20	PO	340
		200		160
		2000		2300
		200	SC	210
		2000		16000
ARI-2243	2243	20	PO	330
		30	IF	2300
		300		2400
		300		4400
シタグリプチン	MMD431	1000	PO	340
		200	SC	100
		2000		930
Cng-boroPro	1797	20	PO	20000
threo-thr-boroPro	4316	20	PO	3000
重水素化PT-100	20340	20	PO	37000

【 0 4 5 5 】

結論：

バリン - b o r o プロリン及びA R I - 4 1 7 5 はいずれも、マウスにおいて強いサイトカイン応答をもたらし、さらには抗ガン活性も示し、従って、サイトカイン応答がこの現象に関連し得ると考えられる。G - C S F は、総合効果のための代表的サイトカインとしての機能を果たすことが分かっている。バリン - b o r o プロリン及びA R I - 4 1 7 5 と、同様でなくとも、それに近いG - C S F 誘導プロファイルをもたらすいくつかの阻害剤が今日までにスクリーニングされており、それらも同様に強力な抗ガン剤となり得ることを示唆する。

【0456】

ARI-4175も選択サイトカインのパネル、具体的にはG-CSF、CXCL1、IL-18、IL-1、IFN- γ 及びIL-6に対してスクリーニングした。応答の程度は様々なサイトカイン間で異なっていたが、ARI-4175は、ビヒクルのみと比較して、それぞれより高いレベルをもたらした。これは、このクラスの化合物において阻害剤を選択するために応答レベル決定する際に追跡するのに利用可能な多くのバイオマーカーの可能性あることを示唆する。

【0457】

最後に、バリン-boropロリン及びARI-4175を、カスパーゼ-1 KOマウス及びC57BL/6NJ野生型マウスの両方で比較した。これは、これらの阻害剤がIL-1を伴う経路を通して作用するという考えに基づくものであった。活性化されるために、IL-1はまず、カスパーゼ-1によりその前駆体形態からプロセッシングされなければならない。カスパーゼ-1の不在はこの工程が生じるのを防ぐため、バリン-boropロリンは野生型マウスではサイトカイン刺激をもたらすが、カスパーゼ-1 KOマウスではもたらさないと仮定された。これは実際にそうであり、それによってこれらの阻害剤がIL-1を伴う経路を介して機能するという結論をさらに強化した。

【0458】

実施例6. MB49での有効性試験(図7~10及び12~16)

要約

これら実験の目的は、免疫応答性マウスモデルにおいて、COX阻害剤又はPD-1阻害剤或いはその両方との併用での様々な小分子阻害剤の有効性を特定することである。全ての動物試験は承認されたIACUCプロトコルに基づき実施した。

【0459】

概要

材料

- 雌BALB/cマウス、理想的には10~12週令($n=10$ /群)
- MB49マウス尿路上皮がん細胞株
- RPMI 1640細胞培地(フェノールレッドなし)(VWR、Cat. No. 45000-410)、2mM L-グルタミン(VWR、Cat. No. 45000-676)、10mM HEPES(VWR、Cat. No. 45000-690)、1mM β -ヒビクル(VWR、Cat. No. 45000-710)、4500mg/L グルコース(VWR、Cat. No. 45001-116)、1xペニシリン-ストレプトマイシン(VWR、Cat. No. 45000-652)を捕捉
- ビヒクル(10% EtOH、2% Tween 80、2% Soluto1 HS-15、pH 2.0)
- ・経口(PO)投薬: pH 2.0水(0.01N HCl)
- ・腹腔内(IP)投薬: 滅菌PBS
- 小分子阻害剤
- チェックポイント抗体

【0460】

プロトコル

接種の1週間前にマウスを注文し、順化させる。理想的には、接種のときにおよそ少なくとも18gの体重であるべきである。1x10⁶のMB49細胞/動物をマウスの右わき腹に皮下接種した。

【0461】

I-DASH阻害剤を+/ - CBXで午前中にPOで同時投与
 ビヒクル又はCBX単独を夕方にPOで投与(投与間は4時間)
 PD-1抗体を7、10、13及び16日目に1日1回(IP)投与
 全ての群で5日投与/2日休みのスケジュール
 個々の動物の実験エンドポイントは以下の通りである:

10

20

30

40

50

- a . 身体状態の不良 (重度の嗜眠、呼吸困難など)
- b . 投薬開始から > 15 % の体重減少
- c . 1 方向で > 14 mm の腫瘍測定値
- d . 1 方向で > 5 mm の腫瘍の潰瘍形成
- e . 死亡

【 0 4 6 2 】

実施例 7 . A R I 化合物の E n P l e x I C₅₀ 値 ; D P P 4、7、8、9 及び F A P の i n v i t r o 阻害

方法

E n P l e x アッセイを前述した通り実施した (Bachovchin et al, Nature Chemical Biology, 2014)。化合物を三重でアッセイした。

【 0 4 6 3 】

結果

A R I - 5544、A R I - 4175CH、A R I - 3102C、A R I - 5836、及び A R I - 4175 は全て、D P P 8 / 9 の非常に強力な阻害剤である (D P P 9 に関して I C₅₀ < 50 pM)。これら化合物は、i n v i t r o で非常に強力なピロトーシス誘導活性を有する (< 10 nM)。D P P 9 に対して > 10 倍の優先傾向を有する A R I - 5836 を除いて、これら化合物は全てに同等であり或いは D P P 4 に対してより強力である。

【 表 4 】

化合物	EnPlex IC ₅₀ (pM)					ピロトーシス IC ₅₀ (nM)		
	DPP4	DPP7	DPP8	DPP9	FAP	RAW 264.7 WT細胞	MV4;11 Luc-Neo	THP-1 sgGFP
ARI-5544	5	100,000	13	6	>100,000	2	<0.1	0.2
ARI-4175CH	5	>100,000	16	12	>100,000	6	0.2	0.9
ARI-3102C	6	7,000	89	3	>100,000	3	1	7
ARI-5836	447	>100,000	190	40	>100,000	-	1	2
ARI-4175	4	>100,000	8	3	>100,000	14	8	7
ARI-3102A	17	>100,000	9	168	484	173	571	376
ARI-2107	79	>100,000	47	67	>100,000	-	165	65
ARI-2054	<0.3	333,000	51	332	>100,000	98	60	168

【 0 4 6 4 】

実施例 8 . マウスにおける A R I - 5544 及び A R I - 4175CH の経口 P K プロファイル

正常マウスにおける A R I - 5544 及び A R I - 4175CH の経口投与後の血漿薬物濃度の測定

方法

マウス :

B A L B / c マウス、雄、C h a r l e s R i v e r L a b o r a t o r i e s、10 週令

製剤 :

薬物を pH 2 の水に 0 . 3 m g / m L で溶解。10 m L / k g の投与で 3 m g / k g の用量を与える。

処置群 :

経口胃管栄養法により 3 m g / k g A R I - 5544、n = 3、用量 = 3 m g / k g

経口胃管栄養法により 3 m g / k g A R I - 4175CH、n = 3、用量 = 3 m g / k g

試料 :

1 . 投薬後 5、10、20、30、40、60、120 及び 240 分に、ヘパリン L i 管に尾静脈から採血

2 . 遠心分離により血漿を調製

3 . L C M S により薬物濃度を測定

【 0 4 6 5 】

結果

血漿薬物濃度：

【表 5】

血漿中の[5544](μM)				血漿中の[4175GH](μM)			
時間(分)	#1	#2	#3	時間(分)	#1	#2	#3
5	0.16	0.11	0.22	5	0.28	0.23	0.42
10	NS	NS	0.27	10	0.25	0.09	NS
20	0.14	0.17	0.18	20	0.23	0.23	0.27
30	0.11	0.22	0.17	30	0.24	0.13	NS
40	0.12	0.13	0.14	40	0.17	0.25	0.19
60	0.08	0.11	0.09	60	0.00	0.09	NS
120	0.03	0.03	0.05	120	0.07	0.07	0.09
240	0.02	0.01	0.02	240	0.01	0.01	NS

NS：試料なし

【0466】

実施例 9 . 酵素アッセイ

SID 53179 : 3102A - 2C rhDPP4 阻害活性

IC₅₀ pH2 = 1.2 nM、pH7.8 = 0.1 μM

【表 6】

酵素	タイプ	活性	
DPP4 (pH2)	IC ₅₀	0.0012	μM
DPP4 (pH7.8)	IC ₅₀	0.1	μM

【0467】

SID 74561 In vitro DPP IV、DPP8、DPP9、DPPII、FAP及びPREP阻害アッセイ

DPP IV IC₅₀ = 4.3 nM (pH2.0)、460 nM (pH7.4)DPP8 IC₅₀ = 2.5 nM (pH2.0)、1.4 μM (pH7.4)DPP9 IC₅₀ = 3.5 nM (pH2.0)、1.5 μM (pH7.4)DPPII IC₅₀ = 21 nM (pH2.0)、630 nM (pH7.4)FAP IC₅₀ = 66 nM (pH2.0)、9.2 μM (pH7.4)PREP IC₅₀ = 62 nM (pH2.0)、5.7 μM (pH7.4)

【表 7】

酵素	タイプ	活性	
DPPIV	IC ₅₀	0.004	μM
DPP8	IC ₅₀	0.003	μM
DPP9	IC ₅₀	0.004	μM
DPPII	IC ₅₀	0.021	μM
FAP	IC ₅₀	0.066	μM
PREP	IC ₅₀	0.062	μM

注記：アッセイを実施する前に、化合物を pH2.0 又は pH7.4 で室温において一晩インキュベートした。

【0468】

293T細胞を用いたSID 75066の細胞内DPP8/9阻害アッセイ

IIIC₅₀ = 3.3 nM

最後に、本発明の好ましい実施態様を項分け記載する。

[実施態様 1]

腫瘍に対する免疫応答を増強する方法であって、それを必要とする対象に治療有効量の I - D A S H 阻害剤及び P G E 2 アンタゴニストを投与することを含み、前記 I - D A S H 阻害剤は、D P P 8、D P P 9 及び D P P - 4 の酵素活性を阻害し、かつイムノ D A S H 阻害剤と P G E 2 アンタゴニストとの併用が、腫瘍に対する細胞性免疫応答を誘導及び / 又は増強する、方法。

[実施態様 2]

腫瘍に対する免疫応答を増強するための医薬製剤であって、(i) 治療有効量の I - D A S H 阻害剤；及び (i i) 前記治療有効量の I - D A S H 阻害剤を用いた患者の安全投薬を可能にするのに有効な量の P G E 2 アンタゴニストを含み、

前記 I - D A S H 阻害剤は、D P P 8、D P P 9 及び D P P - 4 の酵素活性を阻害し、かつイムノ D A S H 阻害剤と P G E 2 アンタゴニストとの併用が、腫瘍に対する細胞性免疫応答を誘導及び / 又は増強する、医薬製剤。

[実施態様 3]

患者への経口投与用の単一経口投与製剤であって、(i) I - D A S H 阻害剤；(i i) P G E 2 アンタゴニスト；及び 1 又は複数の薬学的に許容される賦形剤を含み、前記 I - D A S H 阻害剤は、D P P 8、D P P 9 及び D P P - 4 の酵素活性を治療的に阻害するのに十分な量で提供され、かつ前記 P E G 2 アンタゴニストは、前記 I - D A S H 阻害剤によるエイコサノイド誘導を低減しかつ前記 I - D A S H 阻害剤の最大耐量を少なくとも 5 倍高める量で存在する、製剤。

[実施態様 4]

前記 P E G 2 アンタゴニストはシクロオキシゲナーゼ阻害剤である、実施態様 1 に記載の方法、又は実施態様 2 若しくは 3 に記載の製剤。

[実施態様 5]

前記シクロオキシゲナーゼ阻害剤は、セレコキシブ又はロフェコキシブなどの、シクロオキシゲナーゼ 2 (C O X - 2) の選択的阻害剤である、実施態様 4 に記載の方法又は製剤。

[実施態様 6]

前記 P E G 2 アンタゴニストはホスホリパーゼ 2 阻害剤である、実施態様 1 に記載の方法、又は実施態様 2 若しくは 3 に記載の製剤。

[実施態様 7]

前記 P E G 2 アンタゴニストはホスホリパーゼ 2 阻害剤である、実施態様 1 に記載の方法、又は実施態様 2 若しくは 3 に記載の製剤。

[実施態様 8]

治療有効量において、前記 I - D A S H 阻害剤は、D P P 8 及び D P P 9 阻害に関する 1 0 0 n M 未満の細胞内 I C ₅₀ を有するか、或いは前記 I - D A S H 阻害剤は、D P P 4 阻害に関する 1 0 0 n M 未満の *in vivo* I C ₅₀ を有するか、或いはその両方である、実施態様 1 ~ 7 のいずれかに記載の方法又は製剤。

[実施態様 9]

前記 I - D A S H 阻害剤は、D P P 4 との相互作用に関する 1×10^{-4} / 秒未満の *k_{off}* 速度を有する、実施態様 1 ~ 8 のいずれかに記載の方法又は製剤。

[実施態様 10]

前記 I - D A S H 阻害剤は、D P P 8 及び D P P 9 阻害に関する 1 0 0 n M 未満の細胞内 I C ₅₀、D P P 4 阻害に関する 1 0 0 n M 未満の *in vivo* I C ₅₀、細胞培養でのマクロファージのピロトーシスの誘導に関する 1 0 0 n M 未満の I C ₅₀、及び D P P 4 との相互作用に関する 1×10^{-4} / 秒未満の *k_{off}* 速度を有する、実施態様 1 ~ 9 のいずれかに記載の方法又は製剤。

[実施態様 11]

前記 I - D A S H 阻害剤は、1 5 0 0 a m u 未満の分子量を有する有機分子である、実施態様 1 ~ 10 のいずれかに記載の方法又は製剤。

10

20

30

40

50

〔実施態様 12〕

前記 I - D A S H 阻害剤は、腫瘍増殖の阻害に関する E C₅₀ を有する、実施態様 1 ~ 11 のいずれかに記載の方法又は製剤。

〔実施態様 13〕

治療有効量において、前記 I - D A S H 阻害剤は、C X C L 10 の血清濃度を高める、実施態様 1 ~ 12 のいずれかに記載の方法又は製剤。

〔実施態様 14〕

治療有効量において、前記 I - D A S H 阻害剤は、腫瘍随伴マクロファージの数を減少させる、実施態様 1 ~ 13 のいずれかに記載の方法又は製剤。

〔実施態様 15〕

治療有効量において、前記 I - D A S H 阻害剤は、がんにおける単球系骨髄由来免疫抑制細胞を減少させる、実施態様 1 ~ 14 のいずれかに記載の方法又は製剤。

〔実施態様 16〕

治療有効量において、前記 I - D A S H 阻害剤は、がんにおける顆粒球系骨髄由来免疫抑制細胞の T 細胞抑制活性を低下させる、実施態様 1 ~ 15 のいずれかに記載の方法又は製剤。

〔実施態様 17〕

前記 I - D A S H 阻害剤は、投与の 6 時間以内に、G - C S F、I L - 6、I L - 8 及び / 又は I L - 18 の内の 1 つ以上の平均血漿レベルの少なくとも 100 % の増加をもたらす量、好ましくは G - C S F の平均血漿レベルの少なくとも 100 % の増加をもたらす量で提供される、実施態様 1 ~ 17 のいずれかに記載の方法又は製剤。

〔実施態様 18〕

前記 I - D A S H 阻害剤は、D P P 8、D P P 9 及び / 又は D P P 4 阻害に関する E C₅₀ の 1 ~ 10 倍の血清薬物濃度をもたらす量で提供される、実施態様 1 ~ 17 のいずれかに記載の方法又は製剤。

〔実施態様 19〕

前記 I - D A S H 阻害剤は、I L - 1 の平均血漿レベルの統計的に有意な増加を誘導することに関する E C₅₀ の 1 ~ 10 倍の血清薬物濃度をもたらす量で提供される、実施態様 1 ~ 18 のいずれかに記載の方法又は製剤。

〔実施態様 20〕

前記 I - D A S H 阻害剤は、腫瘍随伴マクロファージのピロトーシスを誘導することに関する E C₅₀ の 1 ~ 10 倍の血清薬物濃度をもたらす量で提供される、実施態様 1 ~ 19 のいずれかに記載の方法又は製剤。

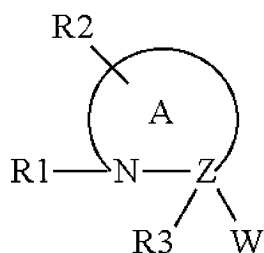
〔実施態様 21〕

治療有効量において、I - D A S H 阻害剤と P E G 2 アンタゴニストとの併用が完全ながん退縮をもたらし、かつその治療有効量はその併用の最大耐量より少なくとも 2 倍少ない、実施態様 1 ~ 20 のいずれかに記載の方法又は製剤。

〔実施態様 22〕

前記 I - D A S H チェックポイント阻害剤は、下記一般式により表される、実施態様 1 ~ 30 のいずれかに記載の方法又は製剤：

【化 131】



式中、

10

20

30

40

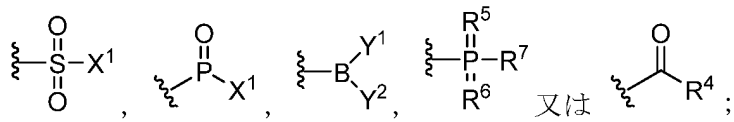
50

Aは、N及びC 炭素を含む4～8員の複素環を表し；

ZはC又はNを表し；

Wは、-CN、-CH=NR⁵、

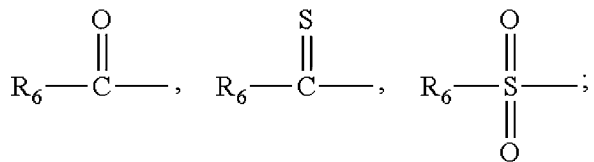
【化132】



を表し；

R¹は、C末端結合アミノ酸残基若しくはアミノ酸類似体、又はC末端結合ペプチド若しくはペプチド類似体、又はアミノ保護基、又は

【化133】



を表し；

R²は、存在しないか、又は環Aに対する1つ以上の置換基を表し、それら置換基はそれぞれ独立して、ハロゲン、低級アルキル、低級アルケニル、低級アルキニル、カルボニル（カルボキシル、エステル、ホルメート、又はケトンなど）、チオカルボニル（チオエステル、チオアセテート、又はチオホルメートなど）、アミノ、アシルアミノ、アミド、シアノ、ニトロ、アジド、スルフェート、スルホネート、スルホンアミド、-(CH₂)_m-R⁷、-(CH₂)_m-OH、-(CH₂)_m-O-低級アルキル、-(CH₂)_m-O-低級アルケニル、-(CH₂)_n-O-(CH₂)_m-R⁷、-(CH₂)_m-SH、-(CH₂)_m-S-低級アルキル、-(CH₂)_m-S-低級アルケニル、-(CH₂)_n-S-(CH₂)_m-R⁷であってよく；

XがNの場合には、R³は水素を表し、XがCの場合には、R³は、水素又はハロゲン、低級アルキル、低級アルケニル、低級アルキニル、カルボニル（カルボキシル、エステル、ホルメート、又はケトンなど）、チオカルボニル（チオエステル、チオアセテート、又はチオホルメートなど）、アミノ、アシルアミノ、アミド、シアノ、ニトロ、アジド、スルフェート、スルホネート、スルホンアミド、-(CH₂)_m-R⁷、-(CH₂)_m-OH、-(CH₂)_m-O-低級アルキル、-(CH₂)_m-O-低級アルケニル、-(CH₂)_n-O-(CH₂)_m-R⁷、-(CH₂)_m-SH、-(CH₂)_m-S-低級アルキル、-(CH₂)_m-S-低級アルケニル、-(CH₂)_n-S-(CH₂)_m-R⁷を表し；

R⁵は、H、アルキル、アルケニル、アルキニル、-C(X¹)(X²)X³、-(CH₂)_m-R⁷、-(CH₂)_n-OH、-(CH₂)_n-O-アルキル、-(CH₂)_n-O-アルケニル、-(CH₂)_n-O-アルキニル、-(CH₂)_n-O-(CH₂)_m-R⁷、-(CH₂)_n-SH、-(CH₂)_n-S-アルキル、-(CH₂)_n-S-アルケニル、-(CH₂)_n-S-アルキニル、-(CH₂)_n-S-(CH₂)_m-R⁷、-C(O)C(O)NH₂、-C(O)C(O)OR⁷を表し；

R⁶は、水素、ハロゲン、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、-(CH₂)_m-R⁷、-(CH₂)_m-OH、-(CH₂)_m-O-低級アルキル、-(CH₂)_m-O-低級アルケニル、-(CH₂)_n-O-(CH₂)_m-R⁷、-(CH₂)_m-SH、-(CH₂)_m-S-低級アルキル、-(CH₂)_m-S-低級アルケニル、-(CH₂)_n-S-(CH₂)_m-R⁷を表し；

R⁷は、出現ごとに、置換又は非置換の、アリール、アラルキル、シクロアルキル、シ

クロアルケニル又はヘテロシクリルを表し；

R' 7 は、出現ごとに、水素、或いは置換又は非置換の、アルキル、アルケニル、アリー
ル、アラルキル、シクロアルキル、シクロアルケニル又はヘテロシクリルを表し；及び

Y 1 及び Y 2 は、独立して又は一緒に、OH であるか、又は Y 1 及び Y 2 が環構造中に
5 ~ 8 原子を有する環（ピナコールなど）により接続された環状誘導体を含めて、ヒドロ
キシル基に加水分解され得る基であってよく；

R 5 0 は O 又は S を表し；

R 5 1 は、N 3、SH 2、NH 2、NO 2 又は OR' 7 を表し；

R 5 2 は、水素、低級アルキル、アミン、OR' 7、又は薬学的に許容される塩を表し、
或いは R 5 1 及び R 5 2 は、それらが結合するリン原子と互いに一緒に、環構造中に 5 ~
8 原子を有する複素環を完成し；

X 1 はハロゲンを表し；

X 2 及び X 3 はそれぞれ水素又はハロゲンを表し；

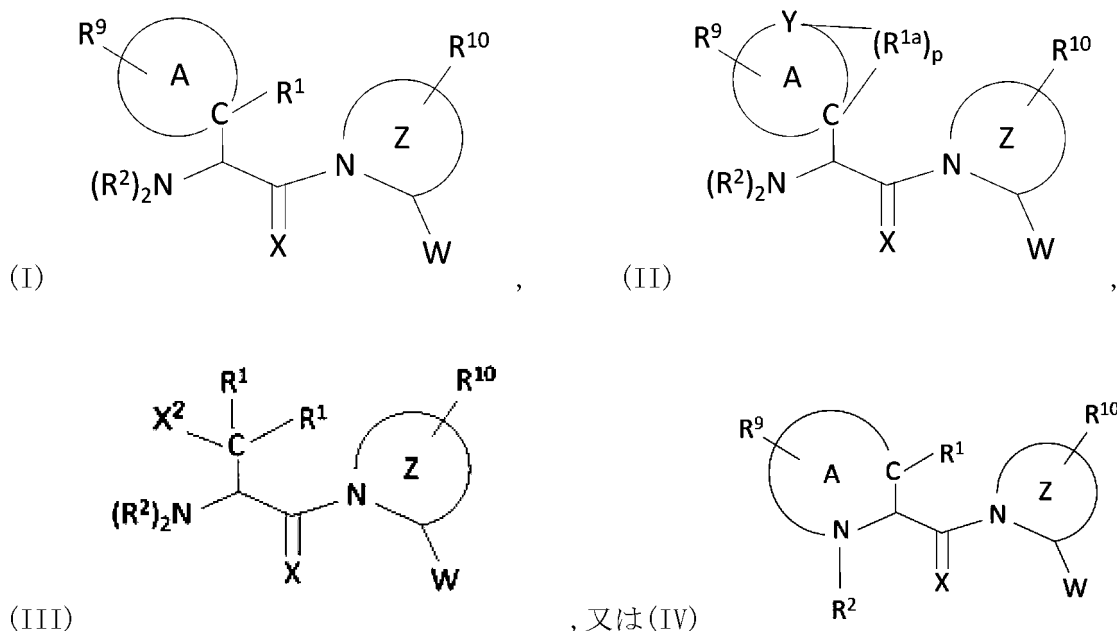
m はゼロ又は 1 ~ 8 の範囲の整数であり；及び

n は 1 ~ 8 の範囲の整数である。

〔実施態様 2 3〕

前記 I - DASH チェックポイント阻害剤は、下記式 I、II 又は III により表され
るか、或いはその薬学的に許容される塩である、実施態様 1 ~ 3 0 のいずれかに記載の方法
又は製剤；

【化 1 3 4】



式中、それぞれの置換基は本明細書に記載されているとおりである。

〔実施態様 2 4〕

前記 I - DASH チェックポイント阻害剤は、DPP 8、DPP 9 及び DPP 4 のジペ
プチドポリプロリン阻害剤であり、かつ前記 PEG 2 アンタゴニストは選択的 COX - 2
阻害剤である、実施態様 1 ~ 2 3 のいずれかに記載の方法又は製剤。

〔実施態様 2 5〕

前記 I - DASH チェックポイント阻害剤及び PEG 2 アンタゴニストは、経口投与用
の合剤にされ、その合剤は、PEG 2 アンタゴニストの即放性部分、並びに I - DASH
チェックポイント阻害剤の遅延、中間及び / 又は持続放出部分 (delayed, intermediate
and/or extended release dose portion)、さらに (任意選択で) 追加の PEG 2 アン
タゴニストの遅延、中間及び / 又は持続放出部分を含む、実施態様 1 ~ 2 4 のいずれかに
記載の方法又は製剤。

[実施態様 26]

一緒に配合された又は別のリザーバ中にある I - D A S H 阻害剤及び P E G 2 アンタゴニスト、並びに I - D A S H 阻害剤及び P E G 2 アンタゴニストの両方を患者に注入するための手段を含む、輸液ポンプ。

[実施態様 27]

前記 I - D A S H 阻害剤及び P E G 2 アンタゴニストが、例えば P D - 1、C T L A - 4、T I M - 3、L A G - 3、C E A C A M、V I S T A、B T L A、T I G I T、L A I R 1、C D 1 6 0、2 B 4、N L R P 1、N R L P 3、S T I N G 又は T G F R の内の 1 つ以上のものの阻害剤などの、1 つ以上の追加のチェックポイント阻害剤と組み合わせて投与される、実施態様 1 ~ 2 5 のいずれかに記載の方法又は製剤。

10

[実施態様 28]

前記 I - D A S H 阻害剤及び P E G 2 アンタゴニストが、例えば O X 4 0、C D 2、C D 2 7、C D S、I C A M - 1、L F A - 1 (C D 1 1 a / C D 1 8)、I C O S (C D 2 7 8)、4 - 1 B B (C D 1 3 7)、G I T R、C D 3 0、C D 4 0、B A F F R、H V E M、C D 7、L I G H T、N K G 2 C、S L A M F 7、N K p 8 0、C D 1 6 0、B 7 - H 3 又は C D 8 3 リガンドの内の 1 つ以上のもののアゴニストなどの、1 つ以上の共刺激分子と組み合わせて投与される、実施態様 1 ~ 2 5 及び 2 7 のいずれかに記載の方法又は製剤。

[実施態様 29]

前記 I - D A S H 阻害剤及び P E G 2 アンタゴニストが、1 つ以上の他の化学療法剤、がん免疫療法剤又は放射線を含む治療プロトコルの一部として用いられる、実施態様 1 ~ 2 5、2 7 及び 2 8 のいずれかに記載の方法又は製剤。

20

[実施態様 30]

前記 I - D A S H 阻害剤及び P E G 2 アンタゴニストが、腫瘍ワクチン、養子細胞療法、遺伝子治療又は腫瘍溶解性ウイルス療法を含む治療プロトコルの一部として用いられる、実施態様 1 ~ 2 5、及び 2 7 ~ 2 9 のいずれかに記載の方法又は製剤。

[実施態様 31]

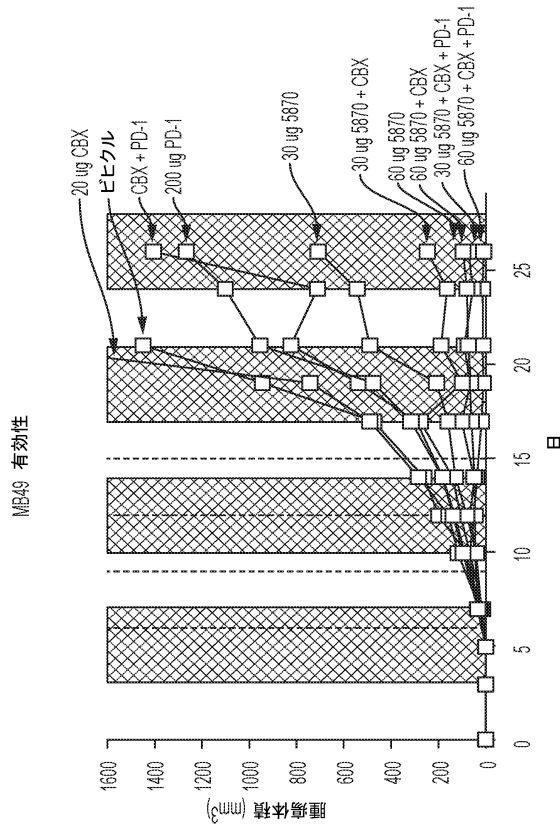
前記 I - D A S H チェックポイント阻害剤がバリニン - b o r o プロリンであり、かつ前記 P E G 2 アンタゴニストが選択的 C O X - 2 阻害剤である、実施態様 1 ~ 3 0 のいずれかに記載の方法又は製剤。

30

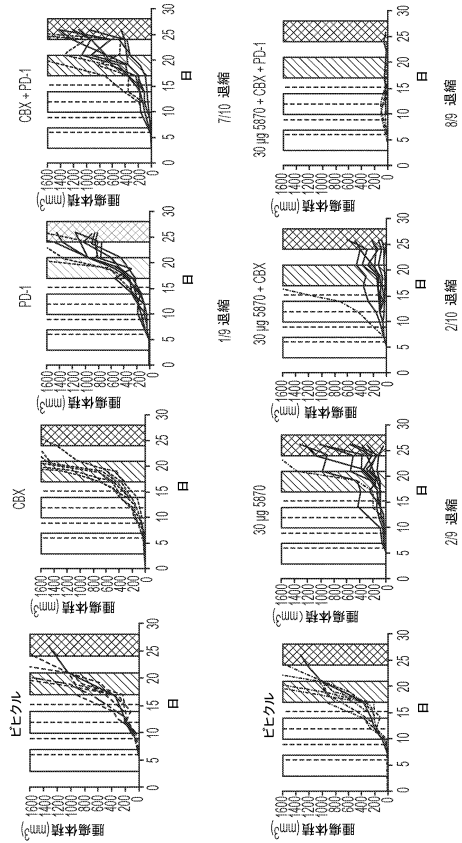
40

50

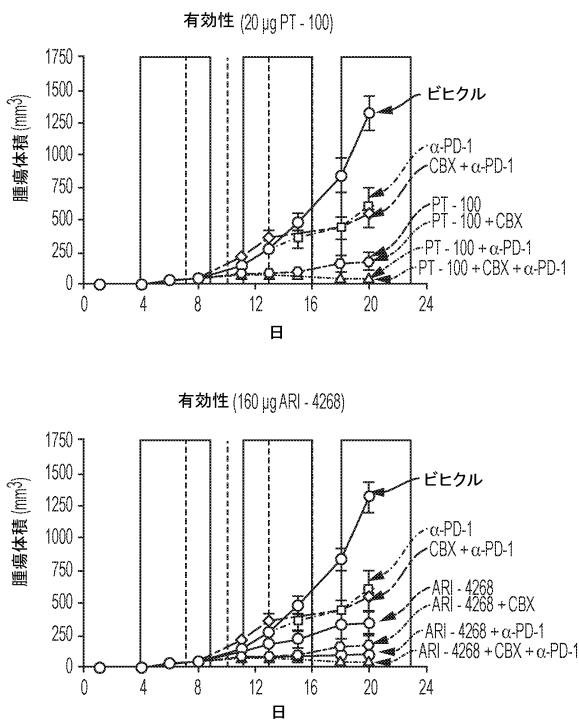
【図 1 3】



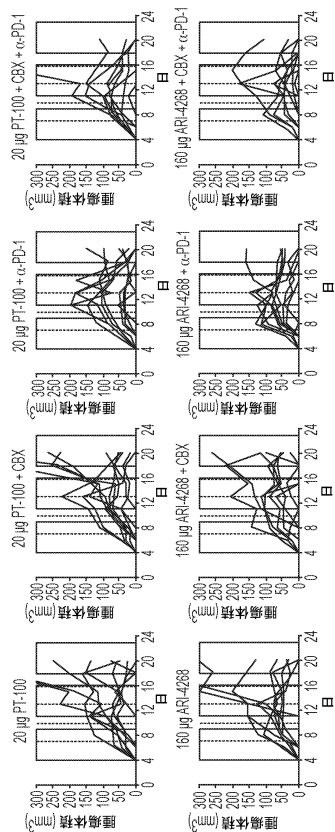
【図 1 4】



【図 1 5】



【図 1 6】



群 (n=10)	PT-100	ARI-4268	退縮
阻害剤のみ	1	3	
阻害剤 + CBX	1	2	
阻害剤 + α-PD-1	5	3	
阻害剤 + CBX + α-PD-1	7	8	

10

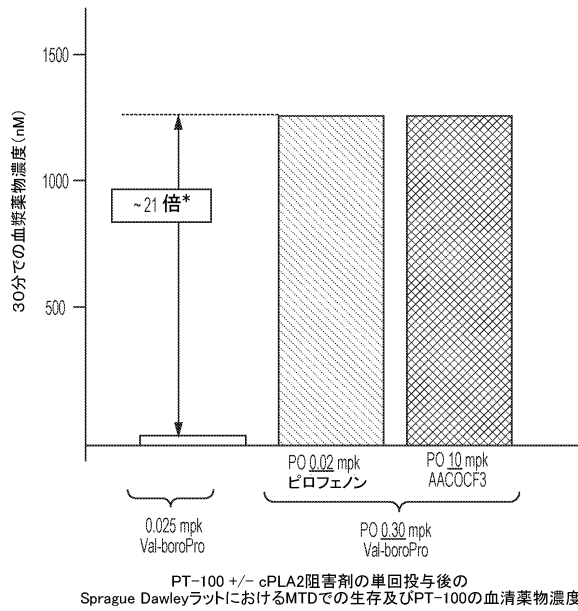
20

30

40

50

【図 17】



10

【配列表】

0007096598000001.app

20

30

40

50

フロントページの続き

(51)国際特許分類

F I

A 6 1 K	31/196(2006.01)	A 6 1 K	31/196
A 6 1 K	31/365(2006.01)	A 6 1 K	31/365
A 6 1 K	31/41 (2006.01)	A 6 1 K	31/41
A 6 1 K	31/415(2006.01)	A 6 1 K	31/415
A 6 1 K	31/444(2006.01)	A 6 1 K	31/444
A 6 1 K	31/5415(2006.01)	A 6 1 K	31/5415

(33)優先権主張国・地域又は機関

米国(US)

(31)優先権主張番号 62/482,750

(32)優先日 平成29年4月7日(2017.4.7)

(33)優先権主張国・地域又は機関

米国(US)

前置審査

アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 0 1 8 1 0 アンドーヴァー セットン サークル 1 1

(72)発明者 ウー, ウェンゲン

アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 0 1 8 9 0 - 1 9 3 0 ウィンチェスター ラッセル ロード
3 1

審査官 小川 知宏

(56)参考文献

特表 2 0 1 4 - 5 3 3 7 2 7 (J P , A)

Cancer Cell International 15 (2015), 106 , 2015年 , 15 , 106

Cell Death and Disease , 2014年 , 5 , e1568

ACS Medicinal Chemistry Letters , 2013年 , 4 , 491-496

Nature Chemical Biology , 2016年12月 , 13 , 46-53

Journal of Cellular Physiology , 2015年 , 230 , 863-874

(58)調査した分野 (Int.Cl. , D B 名)

A 6 1 K 3 1 / 0 0 - 3 1 / 8 0

A 6 1 K 4 5 / 0 0

A 6 1 P 3 5 / 0 0 - 3 7 / 0 8

A 6 1 P 4 3 / 0 0

C A p l u s / R E G I S T R Y / M E D L I N E / E M B A S E / B I O S I S (S T
N)