

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第4641796号
(P4641796)

(45) 発行日 平成23年3月2日 (2011.3.2)

(24) 登録日 平成22年12月10日 (2010.12.10)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 F 9/117 (2006.01)

C O 7 F 9/117 C S P

A 6 1 K 31/683 (2006.01)

A 6 1 K 31/683

A 6 1 P 9/00 (2006.01)

A 6 1 P 9/00

A 6 1 P 11/00 (2006.01)

A 6 1 P 11/00

A 6 1 P 11/08 (2006.01)

A 6 1 P 11/08

請求項の数 10 (全 23 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2004-534522 (P2004-534522)
 (86) (22) 出願日 平成15年9月3日 (2003.9.3)
 (65) 公表番号 特表2005-537329 (P2005-537329A)
 (43) 公表日 平成17年12月8日 (2005.12.8)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2003/027607
 (87) 国際公開番号 W02004/022569
 (87) 国際公開日 平成16年3月18日 (2004.3.18)
 審査請求日 平成18年8月28日 (2006.8.28)
 (31) 優先権主張番号 60/407, 239
 (32) 優先日 平成14年9月3日 (2002.9.3)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(73) 特許権者 504309999
 ジョージタウン ユニヴァーシティ
 アメリカ合衆国、ワシントン、ディーン
 ー 20057、ノース ウェスト、サー
 ティセヴンス アンド オウ ストリーツ
 (番地なし)
 (73) 特許権者 502354111
 アメリカ合衆国
 アメリカ合衆国、メリーランド州 208
 52、ロックヴィル、スウィート 325
 、エグゼクティブ ブルヴァード 60
 11、ナショナル インスティテューツ
 オヴ ヘルス、オフィス オヴ テクノロ
 ジー トランスファー

最終頁に続く

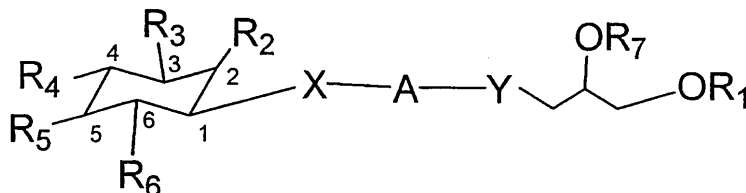
(54) 【発明の名称】 AKT阻害剤、医薬組成物、及びその用途

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 I :

【化 1】



(I)

(式中、X 及び Y は独立して、O、CF₂、CH₂ 及び CHF からなる群から選択される ;

A は P(O)OH ;

R₂ は、H、OH、OH の等配電子体 (F、Cl、SH)、C₁-C₂₅ アルキルオキシ、C₆-C₁₀ アリールオキシ、C₃-C₈ シクロアルキルオキシ、C₃-C₈ シクロアルキル C₁-C₆ アルコキシ、C₂-C₂₂ アルケニルオキシ、及び C₃-C₈ シクロアルケニルオキシ からなる群から選択される ;

$R_3 - R_6$ は独立して、H、OH、OHの等配電子体 (F、Cl、SH) からなる群から選択される；及び

R_1 及び R_7 は独立に、 $C_1 - C_{25}$ アルキル、 $C_6 - C_{10}$ アリール、 $C_3 - C_8$ シクロアルキル、 $C_2 - C_{22}$ アルケニル、及び $C_3 - C_8$ シクロアルケニルからなる群から選択される；

但し、(i) XがO、YがO又は CH_2 、 R_3 がHのとき、 R_2 及び $R_4 - R_6$ の少なくとも1つはOHではない；(ii) $R_2 - R_6$ の全てが同時にHではない；(iii) R_2 、 R_3 、 R_4 及び R_6 の全てがOHの場合、 R_5 はHのみであり；(iv) X及びYがOであり、 R_1 が $C_{18}H_{37}$ であり、かつ R_2 及び R_6 のどちらか一方のみが OCH_3 であるとき、 R_3 及び R_5 は同時にOHではない；(v) R_2 、 R_5 及び R_6 がOHであるとき、 R_3 及び R_4 は同時にHではない；及び(vi) R_4 がOHであるとき、 R_6 はHではない)

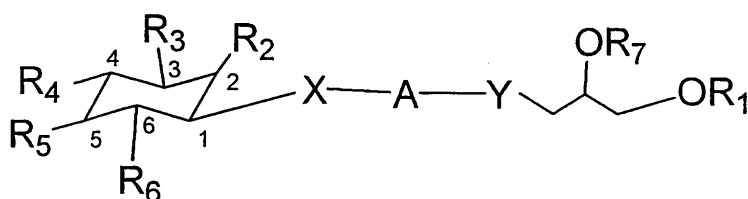
10

の化合物又はその医薬上許容され得る塩。

【請求項2】

式I：

【化2】



20

(I)

(式中、X及びYは独立して、O、 CF_2 、 CH_2 及び CHF からなる群から選択される；

AはP(O)OH；

R_2 は、H、OH、OHの等配電子体 (F、Cl、SH)、 $C_1 - C_{25}$ アルキルオキシ、 $C_6 - C_{10}$ アリールオキシ、 $C_3 - C_8$ シクロアルキルオキシ、 $C_3 - C_8$ シクロアルキル $C_1 - C_6$ アルコキシ、 $C_2 - C_{22}$ アルケニルオキシ、及び $C_3 - C_8$ シクロアルケニルオキシからなる群から選択される；

30

R_3 はH；

$R_4 - R_5$ は独立して、H、OH、OHの等配電子体 (F、Cl、SH) からなる群から選択される；

R_6 はOH、又はOHの等配電子体 (F、Cl、SH)；及び

R_1 及び R_7 は独立に、 $C_1 - C_{25}$ アルキル、 $C_6 - C_{10}$ アリール、 $C_3 - C_8$ シクロアルキル、 $C_2 - C_{22}$ アルケニル、及び $C_3 - C_8$ シクロアルケニルからなる群から選択される；

但し、(i) XがO、YがO又は CH_2 のとき、 R_2 及び $R_4 - R_6$ の少なくとも1つはOHではない；(ii) $R_2 - R_5$ の全てが同時にHではない；(iii) R_2 、 R_5 及び R_6 がOHの場合、 R_4 はHではない)

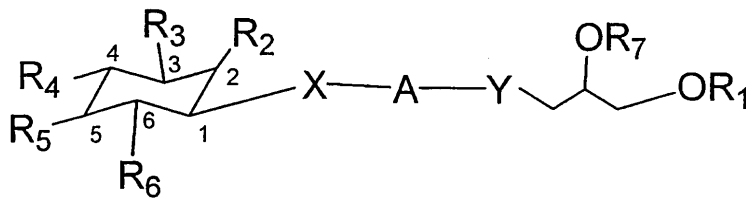
40

の化合物又はその医薬上許容され得る塩。

【請求項3】

式I：

【化 3】



(I)

(式中、X及びYは独立して、O、CF₂、CH₂及びCHFからなる群から選択される；

AはP(O)OH；

R₂は、H、C₆-C₁₀アリールオキシ、C₃-C₈シクロアルキルオキシ、C₃-C₈シクロアルキルC₁-C₆アルコキシ、C₂-C₂₂アルケニルオキシ、及びC₃-C₈シクロアルケニルオキシからなる群から選択される；

R₃-R₆は独立して、H、OH、OHの等配電子体(F、Cl、SH)からなる群から選択される；及び

R₁及びR₇は独立に、C₁-C₂₅アルキル、C₆-C₁₀アリール、C₃-C₈シクロアルキル、C₂-C₂₂アルケニル、及びC₃-C₈シクロアルケニルからなる群から

選択される；
但し、(i) XがO、YがO又はCH₂、R₃がHのとき、R₄-R₆の少なくとも1つはOHではない；及び(ii) R₂-R₆の全てが同時にHではない)

の化合物又はその医薬上許容され得る塩。

【請求項 4】

式 I 中、

(i) R₂がOCH₃、R₃がH、及びR₄-R₆がOHである；

(ii) R₂及びR₃がH、並びにR₄-R₆がOHである；

(iii) R₅がH、並びにR₂-R₄及びR₆がOHである；

(iv) R₂、R₄及びR₆がOH、並びにR₃及びR₅がHである；

(v) R₂がイソブトキシ、R₃がH、及びR₄-R₆がOHである；又は

(vi) R₂がシクロヘキシルメチルオキシ、R₃がH、及びR₄-R₆がOHである、
請求項 1 又は 2 記載の化合物。

【請求項 5】

請求項 1 ~ 4 のいずれか 1 項に記載の化合物及び医薬上許容され得る担体を含有する医薬組成物。

【請求項 6】

動物でのセリン/スレオニンキナーゼAktの活性化によって特徴付けられる疾患、もしくはその疾患にかかりやすい状態の予防又は治療のための医薬組成物であって、請求項 1 ~ 4 のいずれか 1 項に記載の化合物を含む、医薬組成物。

【請求項 7】

細胞のアポトーシスを増大させるための医薬組成物であって、請求項 1 ~ 4 のいずれか 1 項に記載の化合物を含む、医薬組成物。

【請求項 8】

PHドメイン結合を阻害するための医薬組成物であって、請求項 1 ~ 4 のいずれか 1 項に記載の化合物を含む、医薬組成物。

【請求項 9】

物質におけるPHドメインの存在の決定方法であって、

(a) 物質のサンプルを、PHドメイン結合化合物に曝し、第 1 の結合結果を得ること；

(b) 物質の別のサンプルを、請求項 1 ~ 4 のいずれか 1 項に記載の化合物に曝し、第 2

10

20

30

40

50

の結合結果を得ること；及び

(c) 第1と第2の結合結果を比較し、物質中にPHドメインが存在するかを決定すること；

を含む方法。

【請求項10】

癌治療用である、請求項5記載の医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連出願の相互参照

10

本出願は、2002年9月3日に出願の米国仮出願No. 60/407,239の利益を主張し、該仮出願の開示は引用により本明細書に含まれるものとする。

【0002】

発明の分野

本発明は、セリン/スレオニンキナーゼAktの阻害剤、医薬組成物、及びAktによって活性化される疾患の予防又は治療方法に関する。

【背景技術】

【0003】

発明の背景

Akt(即ちプロテインキナーゼB(PKB))は、細胞生存を促進する良くキャラクタライズされたセリン/スレオニンキナーゼである。Aktは、IGF-I、EGF、bFGF、インスリン、インターロイキン-3、インターロイキン-6、ヘレグリン、及びVEGFを含む多数の異なる増殖因子に応答して活性化される(1)。Aktはv-akt癌遺伝子の産物の細胞相同体であり(2-4)、3つのアイソフォームAkt1、2、3(即ちPKB、及び)を有する。3つ全てのアイソフォームの活性化は、2つの部位(活性化ドメイン中の1つ、及びC末端疎水性モチーフ中の1つ)のリン酸化が完全な活性のために必要であるという点で同様である。

20

【0004】

Akt1に関し、PDK1による活性化ドメイン中のT308のリン酸化は、ホスファチジルイノシトール(PI)3-キナーゼ(PI3-K)の産物であるホスファチジルイノシトール3,4ビスホスフェート(PIP₂)とホスファチジルイノシトール3,4,5トリホスフェート(PIP₃)に依存している。PIP₂とPIP₃の細胞レベルは、腫瘍サプレッサーであるデュアルホスファターゼPTEN(3'位置でPIP₂とPIP₃を脱リン酸化する)によって制御される。S473リン酸化の機構はより不明瞭である。S473リン酸化を潜在的に担うキナーゼとして、PDK1(5)、ILK又はILK-結合キナーゼ(6,7)、Akt自体(8)、又は未だキャラクタライズされていないPDK2が挙げられる。Akt活性化はまた、PI3-K非依存性手段により、PKA(9)又はCAMKK(10)などのキナーゼによるAktのリン酸化によって達成される。活性化されると、Aktは、Bad(11,12)又はカスパーゼ-9(13)などのアポトーシス機構を直接的に制御する基質のリン酸化により、あるいは、ヒトテロメレース逆転写酵素サブユニット(hTERT)(14)、フォークヘッド転写ファミリーメンバー(15,16)又はIBキナーゼ(17,18)などの間接的にアポトーシスを阻害する基質のリン酸化により抗アポトーシス効果を発揮する。

30

40

【0005】

細胞が、GF撤去、UV照射、マトリックス脱着、細胞周期不調和、DNAダメージ、並びに抗Fas抗体、TGF-、グルタメート、又は胆汁酸の投与などの異なるアポトーシス刺激に曝されるとき、機能的に、Aktは、インビトロで生存を促進する(19-33)。インビボで、PI3K/Akt経路の活性化は、乳、卵巣、脳、前立腺、及びリンパ組織を含む多数の型の組織で腫瘍発生に寄与する(34)。Aktは、NSCLC細胞系の90%超で構成的に活性であり、化学療法抵抗性と放射線抵抗性の両方に寄与する

50

ことが示された(35)。更に、Aktは、多数の乳癌細胞系で構成的に活性であり、細胞生存と化学療法抵抗性の促進に同様に機能することが示された(36)。

【0006】

Aktの阻害剤は、多くの疾患、特に癌などの疾患の予防又は治療に望ましいであろうことを上記は示す。

【0007】

本発明の利点並びに更なる本発明の性質は、本明細書記載の本発明の説明から明白となる。

【発明の開示】

【課題を解決するための手段】

10

【0008】

発明の簡単な要旨

本発明は、Aktの阻害剤である化合物、このような阻害剤と医薬上許容され得る担体を含む医薬組成物、並びにこのような阻害剤の使用による疾患の予防又は治療の方法を提供する。阻害剤として、ホスホイノシトールエーテル脂質アナログ及びそのバイオイソステア(bioisostere)が挙げられる。

【発明を実施するための最良の形態】

【0009】

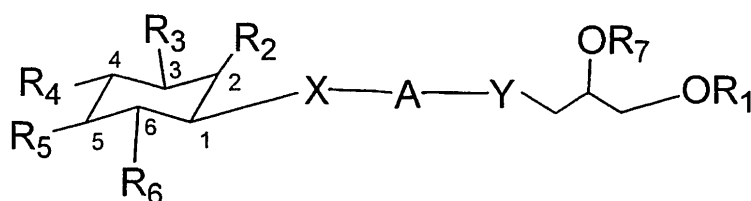
発明の詳細な説明

本発明は、式I：

20

【0010】

【化1】



(I)

30

【0011】

(式中、X及びYは独立に、O、CF₂、CH₂及びCHFからなる群から選択される；Aは独立に、P(O)OH、CH₂COOH、及びCH(COOH)₂からなる群から選択される；

R₂は、H、OH、OHの等配電子体、C₁-C₂₅アルキルオキシ、C₆-C₁₀アリールオキシ、C₃-C₈シクロアルキルオキシ、C₃-C₈シクロアルキルC₁-C₆アルコキシ、C₂-C₂₂アルケニルオキシ、C₃-C₈シクロアルケニルオキシ、C₇-C₃₂アラルキルオキシ、C₇-C₃₂アルキルアリールオキシ、C₉-C₃₂アラルケニルオキシ、及びC₉-C₃₂アルケニルアリールオキシからなる群から選択される；

40

R₃-R₆は独立に、H、OH、OHの等配電子体からなる群から選択される；及び

R₁及びR₇は独立に、C₁-C₂₅アルキル、C₆-C₁₀アリール、C₃-C₈シクロアルキル、C₂-C₂₂アルケニル、C₃-C₈シクロアルケニル、C₇-C₃₂アラルキル、C₇-C₃₂アルキルアリール、C₈-C₃₂アラルケニル、及びC₈-C₃₂アルケニルアリールからなる群から選択される；

但し、(i) XがO、YがO又はCH₂、及びR₃がHのとき、R₂及びR₄-R₆の少なくとも1つはOHではない；(ii) AがCH₂COOH又はCH(COOH)₂のとき、XとYは同時にOであることはできない；及び(iii) R₂-R₆の全てが同時にHではない)

の化合物又はその医薬上許容され得る塩を提供する。

50

【 0 0 1 2 】

$R_1 - R_7$ のアルキル及びアルケニル部は、分岐又は好ましくは直鎖でありうる。 $R_1 - R_7$ のアリール部は、1つ以上の、6 - 14 個の炭素原子の芳香族環、例えば、フェニル、ナフチル、又はアントラシル環を有しうる。OH の等配電子体として、F、Cl、S H などが挙げられる。

【 0 0 1 3 】

好適態様で、A は $P(O)OH$ である。更なる好適態様では、A は $P(O)OH$ であり、X と Y の両方が O である。

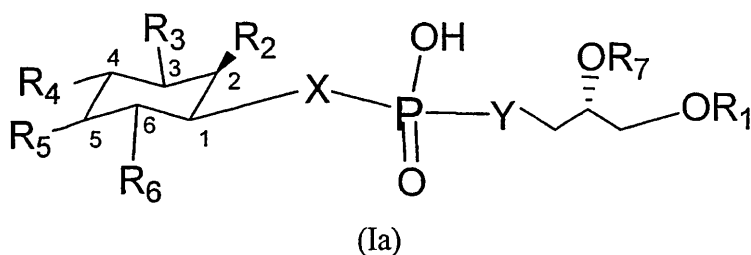
【 0 0 1 4 】

R_2 と OR_7 のそれぞれの炭素原子への結合の立体化学は、任意の適切な形態でありうる。即ち、各々は R、S、又は R と S 形態の混合物でありうる。従って、例えば、本発明の化合物は、式 I a :

10

【 0 0 1 5 】

【 化 2 】



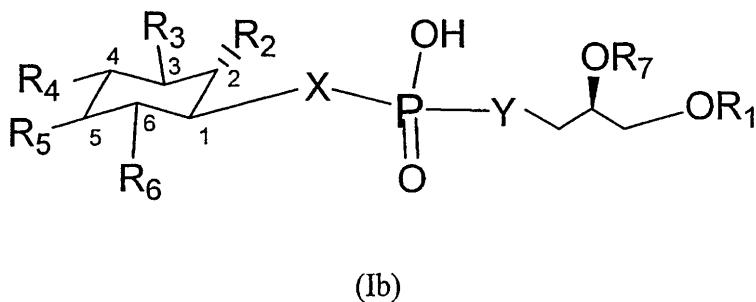
20

【 0 0 1 6 】

又は式 I b :

【 0 0 1 7 】

【 化 3 】



30

【 0 0 1 8 】

を有しうるが、式 I a がより好適である。

【 0 0 1 9 】

幾つかの態様で、本発明の化合物、特に式 I a と I b の化合物は、 R_1 として、 $C_1 - C_{25}$ アルキル、好ましくは $C_{10} - C_{25}$ アルキル、より好ましくは $C_{15} - C_{20}$ アルキルを有する。従って、例えば特定の R_1 は C_{18} アルキル (例えば $n - C_{18}H_{37}$) である。ある態様で、本発明の化合物は、 R_7 として、 $C_1 - C_{25}$ アルキル、好ましくは $C_1 - C_{15}$ アルキル、より好ましくは $C_1 - C_5$ アルキルを有する。従って、例えば特定の R_7 はメチルである。特に好適な態様では、 R_1 は C_{18} アルキル (例えば $n - C_{18}H_{37}$) 及び R_7 はメチルである。

40

【 0 0 2 0 】

ある態様では、本発明の化合物、特に式 I a と I b の化合物は、 R_2 として、 $C_1 - C_{25}$ アルキルオキシ、好ましくは $C_1 - C_{15}$ アルキルオキシ、より好ましくは $C_1 - C_5$ アルキルオキシを有する。特定の R_2 はメトキシである。ある別の態様では、 R_2 は C

50

$_7 - C_{32}$ アラルキルオキシであり、幾つかの別の態様では、 R_2 は、 $C_3 - C_8$ シクロアルキルオキシ、又は $C_3 - C_8$ シクロアルキル $C_1 - C_6$ アルコキシ、例えばシクロヘキシルメチルオキシである。

【0021】

本発明の態様で、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 又は R_6 の少なくとも1つ、例えば R_2 と R_3 は H、 R_3 と R_4 は H、又は R_5 と R_6 は H である。

【0022】

好適態様で、A は $P(O)OH$ 、X と Y の両方は O、 R_1 は $C_{18}H_{37}$ 、 R_7 はメチルである。例えば、本発明の態様で、A は $P(O)OH$ 、X と Y の両方は O、 R_1 は $C_{18}H_{37}$ 、 R_7 はメチルであり、(i) R_2 はメトキシ、 R_3 は H、 $R_4 - R_6$ は OH；
(ii) $R_2 - R_3$ は H、 $R_4 - R_6$ は OH；(iii) $R_2 - R_3$ 及び $R_5 - R_6$ は OH、 R_4 は H；(iv) R_2 は i-ブチル、 R_3 は H、 $R_4 - R_6$ は OH；(v) R_2 はシクロヘキシルメトキシ、 R_3 は H、 $R_4 - R_6$ は OH；(vi) $R_2 - R_3$ 及び R_6 は OH、 $R_4 - R_5$ は H；(vii) $R_2 - R_4$ 及び R_6 は OH、 R_5 は H；又は (viii) R_2 、 R_4 、 R_6 は OH、 R_3 と R_5 は H である。本発明の化合物の幾つかを図 1A - 1C に示す。

【0023】

本発明の化合物は、医薬上許容され得る塩、例えばアルカリ金属（例えばナトリウム又はカリウム）、アルカリ土類金属（例えばカルシウム）の塩、又はアンモニウム塩の形態でありうる。

【0024】

本発明は、上記化合物と医薬上許容され得る担体とを含有する医薬組成物をさらに提供する。医薬上許容され得る（例えば薬理的に許容できる）担体として、例えば、ベヒクル、アジュバント、賦形剤又は希釈剤が挙げられ、当業者に周知であり、公衆に容易に入手できる。医薬上許容され得る担体は、活性化合物に化学的に不活性なもので、使用条件下、有害な副作用又は毒性を殆ど有さないか又は全く有さないものであるのが好ましい。

【0025】

担体の選択は部分的には、特定の活性化合物、並びに組成物を投与するのに使用される特定の方法によって決定されよう。従って、本発明の医薬組成物の多様な適切な製剤がある。組成物は、任意の適切な製剤で、例えば経口、エアロゾル、非経口、皮下、静脈内、動脈内、筋肉内、腹腔内、クモ膜下、直腸、又は腔投与用製剤として投与できる。

【0026】

経口投与に適切な製剤は、(a) 水、生理食塩水、又はオレンジジュースなどの希釈剤中に溶解した有効量の化合物などの液体溶剤；(b) カプセル、サッシェ、錠剤、ロゼンジ、及びトローチ（各々は、固体又は顆粒として、所定量の活性成分（化合物）を含有する）；(c) 散剤；(d) 適切な液体中の懸濁剤；及び(e) 適切なエマルション；を含み得る。液体製剤は、医薬上許容され得る界面活性剤、懸濁剤又は乳化剤の添加のある場合とない場合で、水やアルコール（例えば、エタノール、ベンジルアルコール、及びポリエチレンアルコール）などの希釈剤を含有しうる。カプセル形態は、例えば、界面活性剤、潤滑剤、及び不活性充填剤（ラクトース、シュクロース、リン酸カルシウム、コーンスターチなど）を含有する、通常のハードもしくはソフトな殻のゼラチンタイプでありうる。錠剤形態は、ラクトース、シュクロース、マンニトール、コーンスターチ、ポテトスターチ、アルギン酸、微結晶セルロース、アカシア、ゼラチン、グアルゴム、コロイド性二酸化ケイ素、クロスカルメロースナトリウム、タルク、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸亜鉛、ステアリン酸、並びに、他の賦形剤、着色剤、希釈剤、緩衝剤、崩壊剤、湿潤剤、保存剤、フレーバー剤、及び薬理的に適合性のある担体の1つ以上を含有しうる。ロゼンジ形態は、フレーバー（通常、シュクロース及びアカシアもしくはトラガカント）中に活性成分を含有しうるし、並びに、香錠は、ゼラチンやグリセリン、又はシュクロースやアカシアなどの不活性基剤中に活性成分を含有し、エマルション、ゲルなどは、活性成分の他に、当業界公知のような担体を含有する。

10

20

30

40

50

【 0 0 2 7 】

本発明の化合物は単独で、又は他の適切な成分と組合せて、吸入で投与するためのエアロゾル製剤に製造できる。これらのエアロゾル製剤は、ジクロロジフルオロメタン、プロパン、窒素などの加圧可能な噴射剤中に入れることができる。それらはまた、ネブライザー又はアトマイザー中のような非加圧製剤のための医薬として製剤化できる。非経口投与に適切な製剤としては、抗酸化剤、緩衝剤、静菌剤、及び、製剤を、意図した受容者の血液と等張にする溶質を含有しうる、水性及び非水性の、等張滅菌注射用溶剤、並びに、懸濁剤、可溶化剤、増粘剤、安定化剤、及び保存剤を含有しうる、水性及び非水性の滅菌懸濁剤が挙げられる。化合物は、医薬上許容され得る界面活性剤（石鹼又は洗剤など）、懸濁剤（ペクチン、カルボマー、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、又はカルボキシメチルセルロースなど）、又は乳化剤及び他の医薬アジュバントの添加のある場合とない場合で、水、生理食塩水、デキストロース水溶液や関連糖溶液、アルコール（エタノール、イソプロパノール、又はヘキサデシルアルコールなど）、グリコール（プロピレングリコール又はポリエチレングリコールなど）、グリセロールケタール（2, 2 - ジメチル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - メタノールなど）、エーテル（ポリ（エチレングリコール）400など）、油、脂肪酸、脂肪酸エステルもしくはグリセリド、又はアセチル化脂肪酸グリセリドを含む滅菌液体又は液体混合物などの医薬担体中の生理学的に許容できる希釈剤中で投与できる。

10

【 0 0 2 8 】

非経口製剤で使用できる油として、石油、動物油、植物油、又は合成油が挙げられる。油の特定の例として、ピーナッツ、ダイズ、ゴマ、綿実、トウモロコシ、オリーブ、ワセリン、及び鉱物が挙げられる。非経口製剤で使用に適切な脂肪酸として、オレイン酸、ステアリン酸、及びイソステアリン酸が挙げられる。オレイン酸エチル及びミリスチン酸イソプロピルは、適切な脂肪酸エステルの例である。非経口製剤での使用に適した石鹼として、脂肪アルカリ金属塩、アンモニウム塩、及びトリエタノールアミン塩が挙げられ、適切な洗剤として、（a）例えば、ジメチルジアルキルアンモニウムハライド、及びアルキルピリジニウムハライドなどのカチオン性洗剤、（b）例えば、アルキル、アリール、及びオレフィンスルホネート、アルキル、オレフィン、エーテル、及びモノグリセリドサルフェート、及びスルホスクシネートなどのアニオン性洗剤、（c）例えば、脂肪アミノオキシド、脂肪酸アルカノールアミド、及びポリオキシエチレンポリプロピレンコポリマーなどの非イオン性洗剤、（d）例えば、アルキル - アミノプロピオネート、及び2 - アルキル - イミダゾリン4級アンモニウム塩などの両性洗剤、及び（e）それらの混合物が挙げられる。

20

30

【 0 0 2 9 】

非経口製剤は典型的には、溶液中に活性成分を約0.5～約25重量%含有するであろう。適切な保存剤や緩衝剤もこのような製剤で使用できる。注射部位での刺激を最小限にする、又は排除するためには、このような組成物は、1つ以上の非イオン性界面活性剤を含有してもよい。このような製剤中の界面活性剤の量は典型的には、約5～約15重量%の範囲であろう。適切な界面活性剤として、ポリエチレン又はポリエチレングリコールソルビタン脂肪酸エステル（ソルビタンモノオレートなど）、及び、エチレンオキシドの、プロピレンオキシドとプロピレングリコールとの縮合によって形成される疎水性ベースとの高分子量付加物が挙げられる。非経口製剤は、アンプルやバイアルなどの、単位投与量又は多重投与量の密封容器で提供されることができ、使用直前に注射用の滅菌液体担体、例えば、水の添加のみを必要とする凍結乾燥状態で保存できる。即時調製注射溶剤及び懸濁剤は、上記種類の滅菌散剤、顆粒、及び錠剤から調製できる。

40

【 0 0 3 0 】

本発明の化合物は、注射用製剤に製造されてもよい。注射用組成物の有効な医薬担体のために要求されることは当業者にはよく知られている。Pharmaceutics and Pharmacy Practice, J. B. Lippincott Co., Philadelphia, PA, Banker and Chalmers, eds., pages 238-250 (1982)、及びASHP Handbook on Injectable Drugs, Toissel, 4th ed., pages 6

50

22-630 (1986) 参照。

【 0 0 3 1 】

更に、本発明の化合物は、乳化基剤や水溶性基剤などの種々の基剤と混合することによって、座薬に製造されてもよい。膣投与に適した製剤は、活性成分の他に、適切であると当業界で知られているような担体を含むベッサリー、タンポン、クリーム、ゲル、ペースト、泡状物、又はスプレー製剤として提供されてもよい。

【 0 0 3 2 】

本発明は更に、動物でのセリン/スレオニンキナーゼ A k t の活性化によって特徴付けられる、あるいは活性化によって引き起こされる疾患、あるいはその疾患にかかわりやすい状態の予防又は治療の方法であって、予防又は治療に有効な量の上記化合物を動物に投与することを含む方法を提供する。疾患又は状態の例は癌である。癌の特定の例として、乳癌、肺癌、卵巣癌、子宮癌、脳癌、肉腫、メラノーマ、白血病、リンパ腫、結腸直腸癌、前立腺癌、又は肝癌が挙げられる。別の疾患又は状態は、リウマチ性疾患、例えば、慢性関節リウマチ又は変形性関節症である。疾患又は状態の更なる例は、肺疾患、例えば、慢性閉塞性肺疾患 (C O P D) である。本発明は更に、細胞、例えば癌細胞のアポトーシスの増大方法であって、細胞を上記化合物と接触させる、又は細胞を上記化合物で処理することを含む方法を提供する。本発明の化合物は、A k t 活性化を特徴とする疾患又は状態の存在を決定する科学的道具として使用できる。

10

【 0 0 3 3 】

本発明の化合物は、疾患を治療するために、単独で、又は他の型の治療法と組合せて使用できよう。化合物の投与で利益となりうる A k t 活性化を特徴とする疾患として、癌、前癌病巣、心臓血管疾患、リウマチ性疾患、肺疾患、皮膚疾患、婦人疾患、血管疾患、神経疾患、並びに、細菌、ウイルス、レトロウイルス、寄生虫疾患を含む感染疾患の全ての形態が挙げられる。更に、これらの化合物は、上記疾患を予防するために使用できよう。これらの化合物を組み込むアッセイは、上記疾患又は状態を有する患者に予測値又は予後値 (p r o g n o s t i c v a l u e) を提供できよう。

20

【 0 0 3 4 】

適切な投与量及び投与計画は、当業者公知の通常範囲決定技術によって決定できる。一般的には、治療は小投与量で開始されるが、それは、化合物の最適投与量よりも小さい。その後、状況下で最適な効果に到達するまで、投与量は小さな増加ずつ増加させる。便利さのために、所望ならば、1日全投与量は分割し、1日に何回かで投与してもよい。ある化合物の適切な投与量と適切な投与によって、本発明は、広範囲の応答を提供する。典型的には、投与量は、1日につき処理動物体重 1 k g 当り約 0 . 0 0 1 ~ 約 1 0 0 0 m g の範囲である。好適投与量は、1日につき体重 1 k g 当り約 0 . 0 1 ~ 約 1 0 m g の範囲であり、更に好適投与量は、1日につき体重 1 k g 当り約 0 . 0 1 ~ 約 1 m g の範囲である。

30

【 0 0 3 5 】

本発明は、P H ドメイン結合の阻害方法であって、P H ドメインを含む物質を上記化合物に曝すことを含む方法をさらに提供する。本発明は更に、物質における P H ドメインの存在の決定方法であって、

40

- (a) 物質のサンプルを、P H ドメイン結合化合物に曝し、第 1 の結合結果を得ること；
- (b) 物質の別のサンプルを、本発明の化合物に曝し、第 2 の結合結果を得ること；及び
- (c) 第 1 と第 2 の結合結果を比較し、物質中に P H ドメインが存在するかを決定すること；

を含む方法を提供する。

【 0 0 3 6 】

以下の実施例により更に本発明を説明するが、勿論、本発明の範囲を限定するものとは決して解釈すべきではない。

【 実施例 】

【 0 0 3 7 】

50

実施例 1

本実施例は、2 - 修飾アナログの前駆体の製造方法を示す。

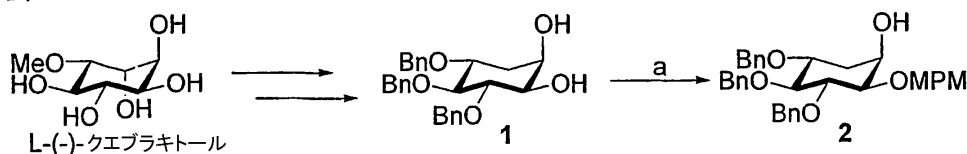
【0038】

これは、3 - デオキシ 2 - 修飾アナログの前駆体の製造方法を示す。化合物 1 は、既報の方法(Tetrahedron, 53, 14903-14914 (1997))に従って L - (-) - クエブラキトールから製造された。1, 2 - O - スタニレン中間体を介する、1 での 1 - OH の選択的 p - メトキシベンジル化は化合物 2 を与えた(スキーム 1)。

【0039】

【化 4】

スキーム 1



【0040】

試薬及び条件: Bu_2SnO 、トルエン、還流、次いで $p\text{-MeOC}_6\text{H}_4\text{CH}_2\text{Cl}$ 、 CsF 、DMF、室温、92%。

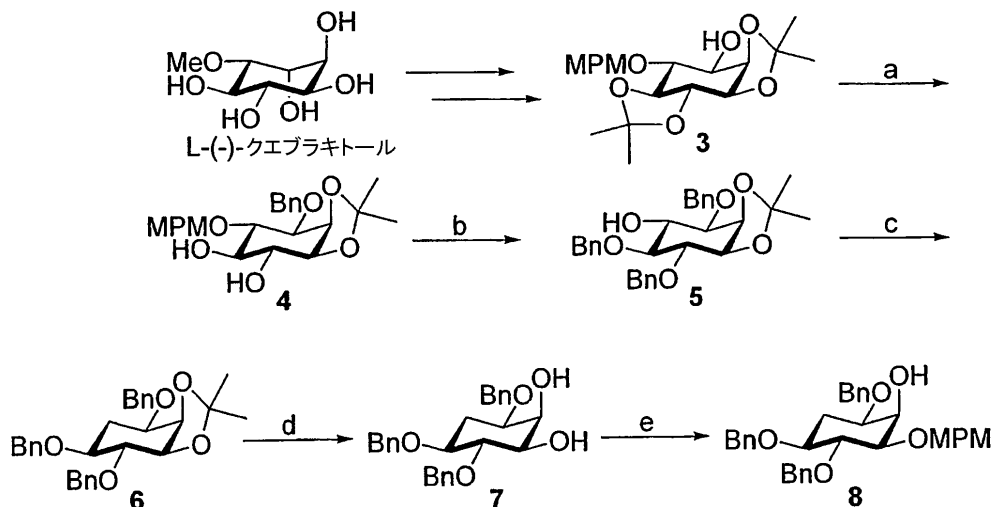
【0041】

これは、4 - デオキシ 2 - 修飾アナログの前駆体の製造方法を示す。化合物 3 は、L - クエブラキトールから製造された(Org. Lett. 2,115-117 (2000))。3 - OH 基のベンジル保護後、トランス - アセトニドは選択的に除去され、ジオール 4 を与えた。3 の 2 つのヒドロキシル基はベンジル化によって保護され、位置 4 での MPM 基は、セリック・アンモニウム・ナイトレート(CAN)での酸化によって除去され、アルコール 5 を得た。C - 4 での Barton - McCombie 脱酸素化により化合物 6 を得た。6 での残りのアセトニドの切断はジオール 7 を与えた。2 と同じ方法での 7 の 1 - OH の選択的 p - メトキシベンジル化は化合物 8 を与えた(スキーム 2)。

【0042】

【化 5】

スキーム 2



【0043】

試薬及び条件: (a) (i) NaH 、 BnBr 、DMF、0 - 室温; (ii) AcCl 、 CH_2Cl_2 - MeOH 4 : 1 (v/v)、室温、2 工程で 86%; (b) (i) NaH 、 BnBr 、0 - 室温、DMF; (ii) CAN 、 CH_3CN - H_2O 4 : 1 (v/v)、0 - 室温、2 工程で 84%; (c) (i) NaH 、 CS_2 、0、DMF、次いで MeI ; (ii) Bu_3SnH 、 AIBN 、トルエン、還流、2 工程で 95%; (

10

20

30

40

50

d) AcCl 、 MeOH 、室温、98%；(e) Bu_2SnO 、トルエン、還流、次いで $p\text{-MeOC}_6\text{H}_4\text{CH}_2\text{Cl}$ 、 CsF 、 DMF 、室温、93%。

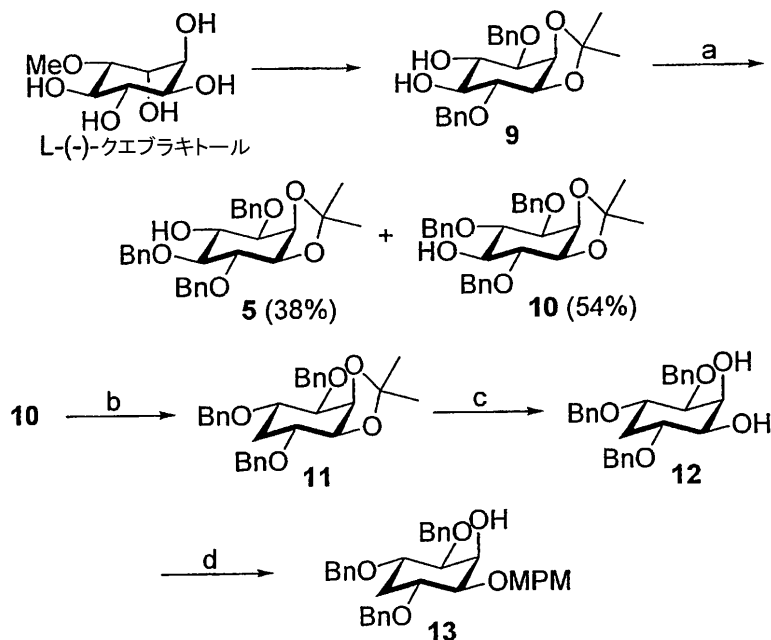
【0044】

これは、5 - デオキシ - 2 - 修飾アナログの前駆体の製造方法を示す。化合物 9 は、文献方法に従って製造された (Org. Lett. 2, 115-117 (2000))。4, 5 - スタンニレン中間体を介する、9 のジオール部位のモノベンジル化により、比 1 : 1.5 で 2 つの化合物 5 と 10 を得、それを、シリカゲル上での注意深いクロマトグラフィーで分離した。化合物 10 の C - 5 での Barton - McCombie 脱酸素化により化合物 11 を得た。トランス - アセトニドの切断により、ジオール 12 を得た。2 と同じ方法での 12 の 1 - OH の選択的 p - メトキシベンジル化により化合物 13 を得た (スキーム 3)。

【0045】

【化 6】

スキーム 3



【0046】

試薬及び条件：(a) Bu_2SnO 、トルエン、還流、次いで BnBr 、 CsF 、 DMF 、室温；(b) (i) NaH 、 CS_2 、0、 DMF 、次いで MeI ；(ii) Bu_3SnH 、 AIBN 、トルエン、還流、2工程で92%；(c) AcCl 、 MeOH 、室温、98%；(d) Bu_2SnO 、トルエン、還流、次いで $p\text{-MeOC}_6\text{H}_4\text{CH}_2\text{Cl}$ 、 CsF 、 DMF 、室温、92%。

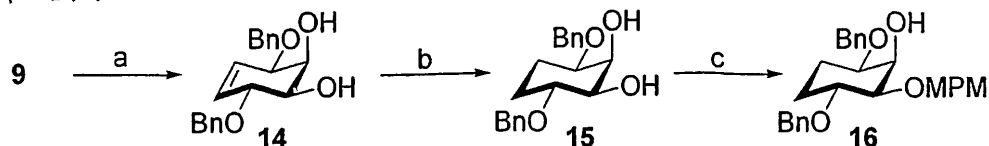
【0047】

これは、4, 5 - ジデオキシ - 2 - 修飾アナログの製造方法を示す。Barton - McCombie 脱酸素化による 9 での 2 つのヒドロキシル基の除去、次いでトランス - アセトニドの除去によりオレフィン性ジオール 14 を得た。酢酸エチル中、5% Pd-C によって触媒される $\text{C}=\text{C}$ 二重結合の選択的水素化によりジオール 15 を得た。2 と同じ方法での 15 の 1 - OH の選択的 p - メトキシベンジル化により化合物 16 を得た (スキーム 4)。

【0048】

【化 7】

スキーム 4



【0049】

試薬及び条件：(a) (i) NaH、CS₂、0℃、DMF、次いでMeI；(ii) Bu₃SnH、AIBN、トルエン、還流；(iii) AcCl、MeOH、室温、3工程で64%；(b) H₂、5% Pd-C、酢酸エチル、室温、1気圧、95%；(c) Bu₂SnO、トルエン、還流、次いでp-MeOC₆H₄CH₂Cl、CsF、DMF、室温、92%。

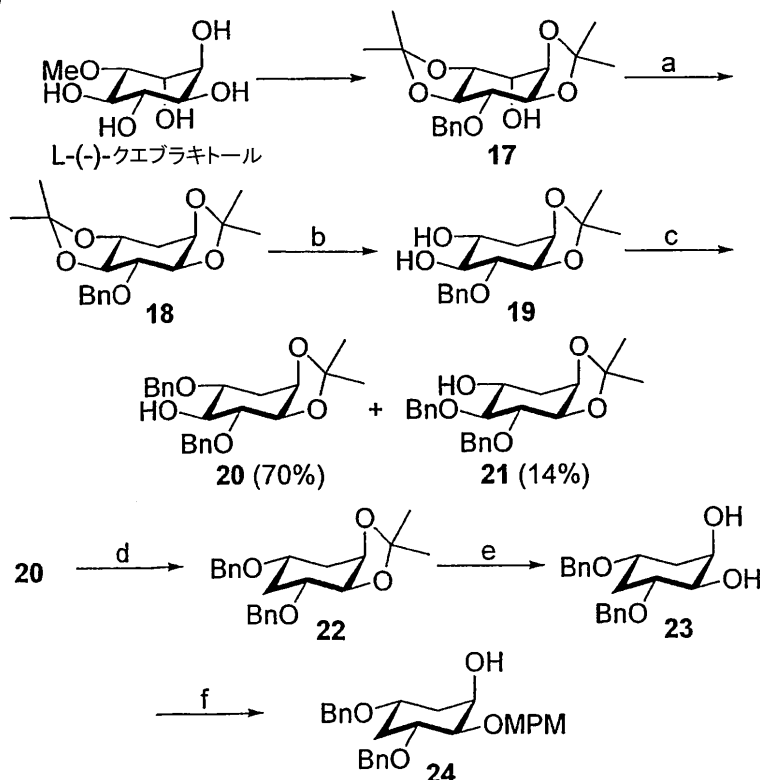
【0050】

これは、3, 5-ジデオキシ-2-修飾アナログの前駆体の製造方法を示す。化合物17は、既報の方法(Org. Lett. 2, 115-117 (2000))に従って合成された。C-3でのBarton-McCombie脱酸素化により化合物18を得た。トランス-アセトニドの選択的切断によりジオール19を得た。ジオール部位のモノベンジル化により、5:1の割合で2つの化合物20と21を得た。化合物21の構造は、3, 4-ジデオキシPIアナログの合成で公知の中間体への変換により確認した(Tetrahedron Lett., 41, 7415-7418 (2000))。中間体20のC-5でのBarton-McCombie脱酸素化により化合物22を得た。第2のアセトニドの切断によりジオール23を得た。2と同じ方法での23の1-OHの選択的p-メトキシベンジル化により化合物24を得た(スキーム5)。

【0051】

【化 8】

スキーム 5



【0052】

試薬及び条件：(a) (i) NaH、CS₂、0℃、DMF、次いでMeI；(ii) B

Bu_3SnH 、 AIBN 、トルエン、還流、2工程で94%；(b) AcCl 、 CH_2Cl_2 - MeOH 4:1 (v/v)、室温、86%；(c) Bu_2SnO 、トルエン、還流、次いで BnBr 、 CsF 、DMF、室温；(d) (i) NaH 、 CS_2 、0、DMF、次いで MeI ；(ii) Bu_3SnH 、 AIBN 、トルエン、還流、2工程で93%；(e) AcCl 、 MeOH 、室温、96%；(f) Bu_2SnO 、トルエン、還流、次いで $p\text{-MeOC}_6\text{H}_4\text{CH}_2\text{Cl}$ 、 CsF 、DMF、室温、93%。

【0053】

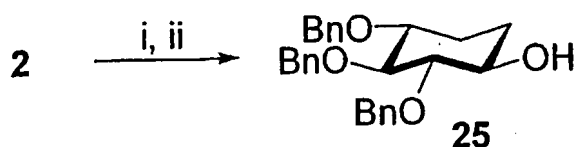
化合物2のC-2でのBarton-McCombie脱酸素化、次いで1-OH上でのMPM基の除去により化合物25を得た(スキーム6)。

【0054】

10

【化9】

スキーム6



【0055】

試薬及び条件：(i) NaH 、 CS_2 、次いで MeI 、0、DMF；(ii) Bu_3SnH 、 AIBN 、トルエン、還流；(iii) CAN 、 $\text{CH}_3\text{CN}-\text{H}_2\text{O}$ 4:1 (v/v)、0 - 室温、2工程で81%。

20

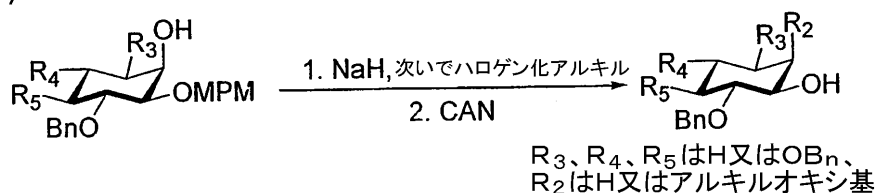
【0056】

これは、位置2の修飾方法を示す。上記前駆体は、適切なハロゲン化アルキルでアルキル化され、一連の2-修飾化合物を得た。これらの化合物のMPM基は、 CAN による酸化で切断され、リン酸化のための一連の前駆体を得た(スキーム7)。

【0057】

【化10】

スキーム7



30

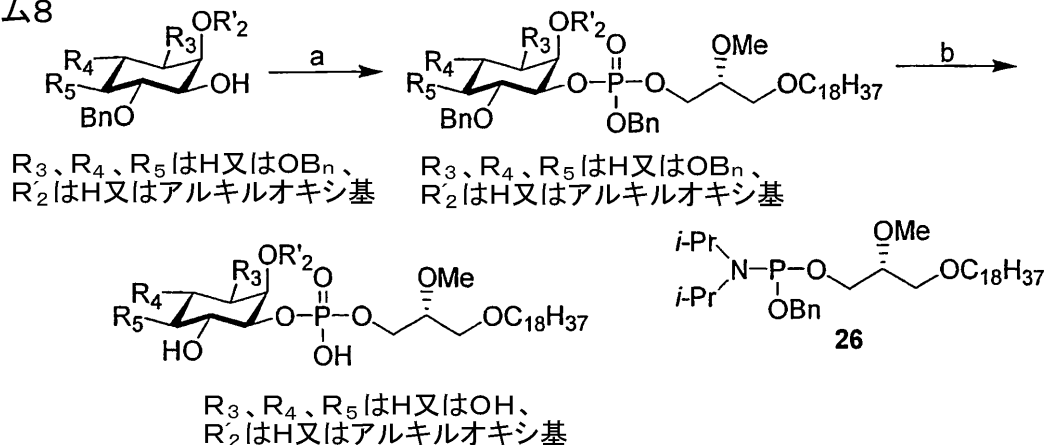
【0058】

上記前駆体は、1H-テトラゾールによって触媒されるエーテル脂質ホスホルアミダイト26との反応、次いで、 $m\text{-CPBA}$ によるホスファイト中間体の酸化によってリン酸化され、一連のホスフェートを得た。最後に、これらのホスフェートは接触水素化によって完全に脱保護され、所望のアナログを得た(スキーム8)。

40

【0059】

【化 1 1】
スキーム 8



10

【0060】

試薬及び条件：(a) (i) 26、1H-テトラゾール、室温、 CH_2Cl_2 、(ii) m-CPBA、0 - 室温、 CH_2Cl_2 ；(b) H_2 、20% Pd(OH) $_2$ -C、t-BuOH、室温、1 気圧。

【0061】

実施例 2

20

本実施例は、本発明の化合物の性質の幾つかを示す。図 1 D は、癌細胞系への化合物の個々の投与後、S473 でのリン酸化 Akt と天然 Akt に対する抗体で行った免疫プロットティング実験の結果を示す。ホスホ特異的抗体のみが、活性状態のキナーゼを認識する。高レベルの構成的活性の Akt を有する 2 つの細胞系、H1703 と H157 を用いた。H1703 は野生型 PTEN を有し、H157 は変異 PTEN を有する。化合物 SH5、6、13、16、23、24、25 は、天然 Akt レベルに影響を与えず、Akt リン酸化を減少させた。

【0062】

SH16 を除いて全て、H157 細胞で Akt リン酸化を減少させた。SH7 で観察されたリン酸化減少の欠如は重要である。SH7 は、これらのアナログのエーテル脂質部分のみからなっており、従ってネガティブ対照として役立つ。このデータは以下を示す：SH 化合物の幾つかによる Akt リン酸化の阻害は細胞系特異的であり、SH5、6、13、23 - 25 による阻害は PTEN に依存していない。図 1 E は、SH5、6、23 - 25 は Akt キナーゼ活性を阻害し、Akt リン酸化も阻害することを示す。

30

【0063】

図 1 F は、化合物の幾つかに対する結果を示す。SH5、6、23、24、25 は、全ての 3 つの細胞系で Akt リン酸化を完全に阻害し、さらなる解析に選択された。

【0064】

図 2 A は、SH5、6、24 の投与量を増加させた、代表的免疫プロットティング実験の 1 セットである。各セットの免疫プロットティング実験に関し、デンシトメトリーを行い、S473 抗体によって観察されるバンドの強度の減少を定量化した。これらの化合物の異なる投与量による S473 リン酸化の定量的阻害を図 2 B に示す。これらの化合物 (SH23 と 25 を含む (データは示さず)) の IC50 値は、2 - 4 μ M で同様であった。

40

【0065】

SH 化合物は、Akt 及び、Akt の上流 (PDK-1)、Akt の下流 (c-Raf、4EBP-1、p70S6K、FKHR、GSK-3 及び / 又はAFX)、又はRasの下流 (ERK、p38) である他のキナーゼに対し試験された。免疫プロットティングは、キナーゼの活性状態を評価するためにホスホ特異的抗体を用いて行い、蛋白質レベルの変化を評価するために天然抗体を用いた。同様の結果が、H1703 細胞 (図 3 A) 又は H157 細胞 (図 3 B) で得られた。SH5、6、10 は、天然 Akt レベルに影響を与

50

えること無しにA k tリン酸化を阻害した。D P I E LとS H 7はA k tリン酸化を減少させなかった。A k tの上流であるP D K - 1のリン酸化は、どんなS H化合物によっても影響されなかった。下流基質のうち、c - R a fリン酸化と4 E B P - 1リン酸化は最も減少した。c - R a fリン酸化の減少は、E R Kとp 3 8リン酸化と相関し、それは、c - R a f活性に対するA k tによるS 2 5 9リン酸化の阻害効果と一致している。p 3 8リン酸化のみがD P I E Lによって減少することが注目されるが、それは、これらの実験で使用したD P I E Lが不活性ではないことを示した。

【 0 0 6 6 】

S H 2 3 - 2 5は、H 1 7 0 3細胞（図3 C）とM B 4 6 8細胞（図3 D）の両方に同様の効果を有した（H 1 5 7データは示さず）。H 1 7 0 3細胞で、A k t、c - R a f及び4 - E B P - 1のリン酸化はS H 2 3 - 2 5で減少したが、P D K - 1リン酸化は影響されなかった。M B 4 6 8細胞では、P D K - 1リン酸化を減少させること無しに、S H 2 3 - 2 5の投与でA k tリン酸化が減少した。S H 2 3 - 2 5の効果の一部はM B 4 6 8細胞に独特であった。M B 4 6 8細胞には、内因的のリン酸化c - R a fが殆ど存在しないので、c - R a fの阻害を我々は評価できなかった。4 E B P - 1のリン酸化はS H 2 3 - 2 5によって影響されなかったが、G S K - 3のリン酸化は減少した。

【 0 0 6 7 】

A k t活性の高い又は低い内因性レベルを含む細胞系を、S H化合物で処理し、細胞アポトーシスを測定した。図4に示すように、高レベルのA k t活性を有する3つの細胞系、H 1 7 0 3、H 1 5 7及びH 1 1 5 5細胞は、S H 5又は6の投与によって10 - 20倍アポトーシスを増大させた。アポトーシスの増大は、M B 4 6 8細胞でS H 5又は6の投与によっても観察された（データは示さず）。S H 7は、D P I E Lと同様に、アポトーシスに効果を有さなかった（データは示さず）。高レベルのA k tを有する細胞とは対照的に、低い内因性A k tレベルを有する細胞（H 1 3 5 5及びA 5 4 9細胞）は、S H 5、6又は7に応答してアポトーシスが起こらなかった。

【 0 0 6 8 】

S H 5、6、2 3、2 4及び2 5は、一連の癌細胞系でのA k tリン酸化を減少させるのに非常に活性であった。これらの化合物はA k tリン酸化及びA k tキナーゼ活性を減少させるが、それらのI C 5 0は低マイクロモル範囲である。これらの化合物はA k tに特異的であるようである。上流キナーゼP D K - 1のリン酸化は、R a sの下流であるE R Kとp 3 8のリン酸化のように、どのS H化合物によっても影響されないからである。c - R a f、4 E B P - 1、G S K - 3、及び/又はF K H R / A F XなどのA k tの下流の基質のリン酸化の細胞系特異的な選択的阻害が観察された。これらの化合物は、生存に関しA k t活性に依存性である癌細胞系で選択的にアポトーシスを増大させた。ツベリン、4 E B P - 1及びP 7 0 S 6 K（蛋白質翻訳を制御する基質）のリン酸化は、S H 2 3、2 4及び2 5によって阻害された；S H 5 - 6は、ツベリンと4 E B P - 1のリン酸化を阻害した。転写を制御するフォークヘッドファミリーメンバーA F XとF K H Rのリン酸化は、S H 2 3又は2 5によって阻害された。G S K - 3とc - R a fのリン酸化は、S H 2 3 - 2 5によって減少した。

【 0 0 6 9 】

参考文献

1. Datta et al., M. E. Cellular survival: a play in three Akts. Genes Dev., 13, 2905-2927 (1999).
2. Bellacosa et al., P. N. A retroviral oncogene, akt, encoding a serine-threonine kinase containing an SH2-like region. Science, 25, 274-277 (1991).
3. Coffey et al., Molecular cloning and characterisation of a novel putative protein-serine kinase related to the cAMP-dependent and protein kinase C families [Eur J Biochem 1992 May 1 ; 205 (3): 1217に誤植が明らかになっている]. Eur J Biochem., 201, 475-481 (1991).
4. Jones et al., Molecular cloning and identification of a serine/threonine prot

10

20

30

40

50

ein kinase of the second-messenger subfamily. *Proc Natl Acad Sci USA*, 88, 4171-4175 (1991).

5. Balendran et al., PDK1 acquires PDK2 activity in the presence of a synthetic peptide derived from the carboxyl terminus of PRK2. *Curr Biol.*, 9, 393-404 (1999).

6. Delcommenne et al., Phosphoinositide-3-OH kinase-dependent regulation of glycogen synthase kinase 3 and protein kinase B/AKT by the integrin-linked kinase. *Proc Natl Acad Sci USA*, 95, 11211-11216 (1998).

7. Lynch et al., Integrin-linked kinase regulates phosphorylation of serine 473 of protein kinase B by an indirect mechanism. *Oncogene*, 18 : 8024-8032 (1999).

8. Toker et al., Akt/protein kinase B is regulated by autophosphorylation at the hypothetical PDK-2 site. *J Biol Chem.*, 275, 8271-8274 (2000).

9. Filippa et al., Mechanism of protein kinase B activation by cyclic AMP-dependent protein kinase. *Mol Cell Biol.*, 19, 4989-5000 (1999).

10. Yano et al., Calcium promotes cell survival through CaM-K kinase activation of the protein-kinase-B pathway. *Nature*, 396, 584-587 (1998).

【 0 0 7 0 】

11. Datta et al., Akt Phosphorylation of BAD Couples Survival Signals to the Cell-Intrinsic Death Machinery. *Cell*, 91, 231-241 (1997).

12. del Peso et al., Interleukin-3-induced phosphorylation of BAD through the protein kinase Akt. *Science*, 278, 687-689 (1997).

13. Cardone et al., Regulation of cell death protease caspase-9 by phosphorylation [コメント参照]. *Science*, 282, 1318-1321 (1998).

14. Kang et al., Akt protein kinase enhances human telomerase activity through phosphorylation of telomerase reverse transcriptase subunit. *J Biol Chem.*, 274, 13085-13090 (1999).

15. Brunet et al., Akt promotes cell survival by phosphorylating and inhibiting a Forkhead transcription factor. *Cell*, 96, 857-868 (1999).

16. Kops et al., Direct control of the Forkhead transcription factor AFX by protein kinase B. *Nature*, 398, 630-634 (1999).

17. Ozes et al., NF-kappaB activation by tumour necrosis factor requires the Akt serine-threonine kinase [コメント参照]. *Nature*, 401, 82-85 (1999).

18. Romashkova et al., NF-kappaB is a target of AKT in anti-apoptotic PDGF signalling [コメント参照]. *Nature*, 401, 86-90 (1999).

19. Dudek et al., Regulation of Neuronal Survival by the Serine-Threonine Protein Kinase Akt. *Science*, 275, 661-665 (1997).

20. Kauffmann-Zeh et al., Suppression of c-Myc-induced apoptosis by Ras signalling through PI(3)K and PKB. *Nature*, 385, 544-548 (1997).

【 0 0 7 1 】

21. Kennedy et al., Akt/Protein kinase B inhibits cell death by preventing the release of cytochrome c from mitochondria. *Mol Cell Biol.*, 19, 5800-5810 (1999).

22. Khwaja et al., Matrix adhesion and ras transformation both activate a phosphoinositide 3-OH kinase and protein kinase B/Akt cellular survival pathway. *The EMBO Journal*, 16, 2783-2793 (1997).

23. Kulik et al., Antiapoptotic Signalling by the Insulin-Like Growth Factor I Receptor, Phosphatidylinositol 3-Kinase, and Akt. *Molecular and Cellular Biology*, 17, 1595-1606 (1997).

24. Chen et al., Suppression of transforming growth factor-beta-induced apoptosis through a phosphatidylinositol 3-kinase/Akt-dependent pathway. *Oncogene*, 17, 1959-1968 (1998).

10

20

30

40

50

25. Crowder et al., Phosphatidylinositol 3-kinase and Akt protein kinase are necessary and sufficient for the survival of nerve growth factor-dependent sympathetic neurons. *J Neurosci*, 18, 2933-2943 (1998).
26. Eves et al., N. Akt, a target of phosphatidylinositol 3-kinase, inhibits apoptosis in a differentiating neuronal cell line. *Mol Cell Biol.*, 18, 2143-2152 (1998).
27. Blair et al., Akt-dependent potentiation of L channels by insulin-like growth factor-1 is required for neuronal survival. *J Neurosci*, 19, 1940-1951 (1999).
28. Gerber et al., Vascular endothelial growth factor regulates endothelial cell survival through the phosphatidylinositol 3'-kinase/Akt signal transduction pathway. Requirement for Flk-1/KDR activation. *J Biol Chem.*, 273, 30336-30343 (1998).
29. Hausler et al., Protection of CD95-mediated apoptosis by activation of phosphatidylinositide 3-kinase and protein kinase B. *Eur J Immunol*, 28, 57-69(1998).
30. Kulik et al. Akt-dependent and-independent survival signaling pathways utilized by insulin-like growth factor I. *Mol Cell Biol.*, 18, 6711-6718 (1998).

【 0 0 7 2 】

31. Rohn et al., The opposing roles of the Akt and c-Myc signalling pathways in survival from CD95-mediated apoptosis. *Oncogene*, 17, 2811-2818 (1998).
32. Chalecka-Franaszek et al., Lithium activates the serine/threonine kinase Akt-1 and suppresses glutamate-induced inhibition of Akt-1 activity in neurons. *Proc Natl Acad Sci USA*, 96, 8745-8750 (1999).
33. Rust et al., The bile acid taurochenodeoxycholate activates a phosphatidylinositol 3-kinase-dependent survival signaling cascade [In Process Citation]. *J Biol Chem.*, 275, 20210-20216 (2000).
34. Testa., AKT plays a central role in tumorigenesis. *Proc Natl Acad Sci USA*, 98, 10983-10985 (2001).
35. Brognard et al., Akt/protein kinase b is constitutively active in non-small cell lung cancer cells and promotes cellular survival and resistance to chemotherapy and radiation. *Cancer Res.*, 61, 3986-3997 (2001).
36. Clark et al., Constitutive and inducible Akt activity promotes resistance to chemotherapy, trastuzumab, and tamoxifen in breast cancer cells. *Molec Canc Ther.*, 1, 707- 717 (2002).

【 0 0 7 3 】

本明細書で引用した刊行物、特許出願、及び特許を含む全ての参考文献は、各参考文献が引用により含まれるように個々に、及び具体的に示され、本明細書にその全体が記載されているかのような程度まで、引用により本明細書に含まれるものである。

【 0 0 7 4 】

本発明の説明の文脈において（特に、以下のクレームの文脈において）、用語“a”及び“an”及び“the”及び同様の指示語の使用は、本明細書で違うように記載されるか、文脈によって明確に否定されなければ、単数と複数の両方を包含するように解釈されるべきである。“含む（comprising）”“有する（having）”“含む（including）”及び“含む（containing）”という用語は、違うように記載されなければ許容範囲が制約のない用語（即ち、「・・・を含むが、・・・に限定されない」ことを意味する）として解釈されるべきである。本明細書で値の範囲の記載は、本明細書で違うように記載されていなければ、その範囲内の各々の分離した値へ個々に言及することの略記方法として役立つことが単に意図され、各々の分離した値は、それが本明細書に個々に記載されているかのように本明細書に含まれるものである。本明細書で記載される方法の全ては、本明細書で違うように記載されるか、文脈によって明確に否定されなければ、任意の適切な順序で行うことができる。本明細書で提供される任意の、及び全

ての例、又は例示的言葉（例えば、“などの”）の使用は、本発明をより良く明瞭にすることが単に意図され、違うように特許請求されていなければ、本発明の範囲の制限を意図するものではない。本明細書の如何なる言葉も、本発明の実施に必須なものとして特許請求されていないどんな要素を示すものとして解釈されるべきではない。

【0075】

本発明を実施するのに本発明者らが知っている最良の形態を含む、本発明の好適な実施態様を本明細書で記載する。上記説明を読むと、それらの好適な実施態様の改変物が当業者に明白となりうる。本発明者らは、当業者が適宜このような改変物を用いることを期待し、本発明者らは、本発明が、本明細書に具体的に記載されたものとは異なるように実施されることを意図する。それ故、本発明は、適用法によって許されるように、本明細書に添えられた特許請求の範囲に記載の主題の全ての改変及び均等物を含むものである。更に、本明細書で違うように記載されていないか、文脈によって違うように明瞭に否定されていないか、その全ての可能な改変物中の上記要素の任意の組み合わせも本発明に包含される。

10

【図面の簡単な説明】

【0076】

【図1A】図1Aは、幾つかのAkt阻害剤の式を示す。

【図1B】図1Bは、幾つかの他のAkt阻害剤の式を示す。

【図1C】図1Cは、更に別のAkt阻害剤の式を示す。

【図1D】図1Dは、S473リン酸化と全AktレベルにおけるAkt阻害剤の幾つかの免疫プロットを示す。

20

【図1E】図1Eは、Aktキナーゼ活性における幾つかのAkt阻害剤の効果を示す。

【図1F】図1Fは、化合物の幾つかに対する結果を示す。

【図2A】図2Aは、幾つかのAkt阻害剤に関する用量反応曲線を示す。

【図2B】図2Bは、Aktリン酸化における幾つかの阻害剤に関する用量反応曲線を示す。

【図3A】図3Aは、H1703細胞における幾つかのAkt阻害剤に関する選択性データを示す。

【図3B】図3Bは、H157細胞における幾つかのAkt阻害剤に関する選択性データを示す。

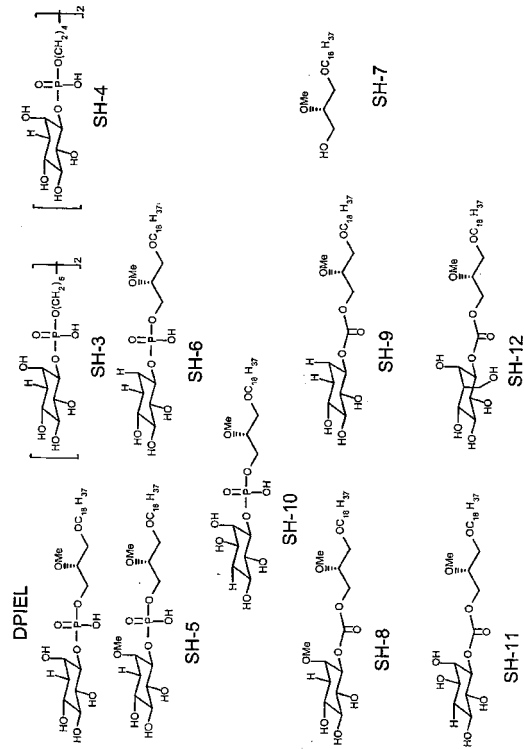
30

【図3C】図3Cは、H1703細胞における幾つかのAkt阻害剤（SH23-25）に関する選択性データを示す。

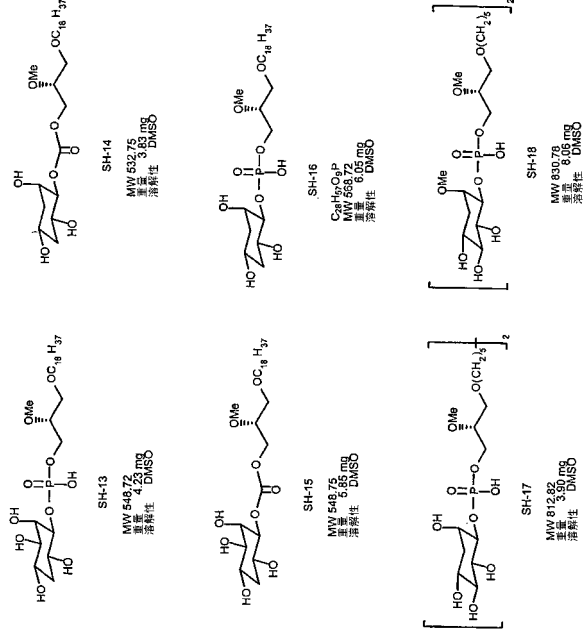
【図3D】図3Dは、MB468細胞における幾つかのAkt阻害剤に関する選択性データを示す。

【図4】図4は、高レベルのAkt活性を有する細胞における、Akt阻害剤によるアポトーシスの増大を示す。

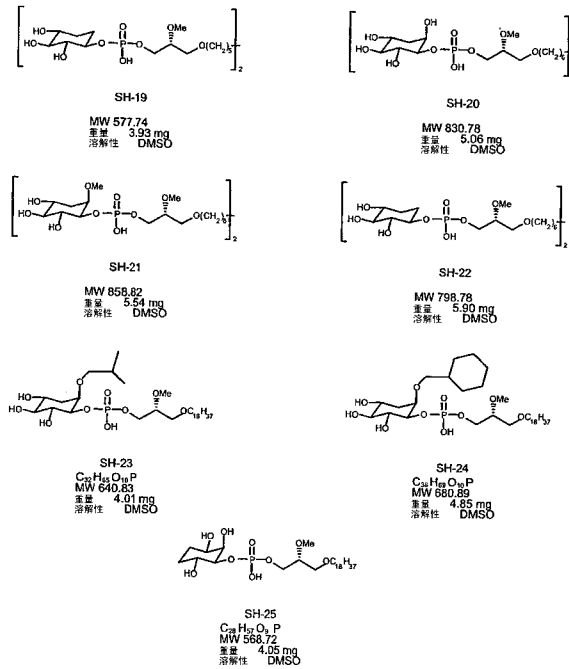
【図 1 A】



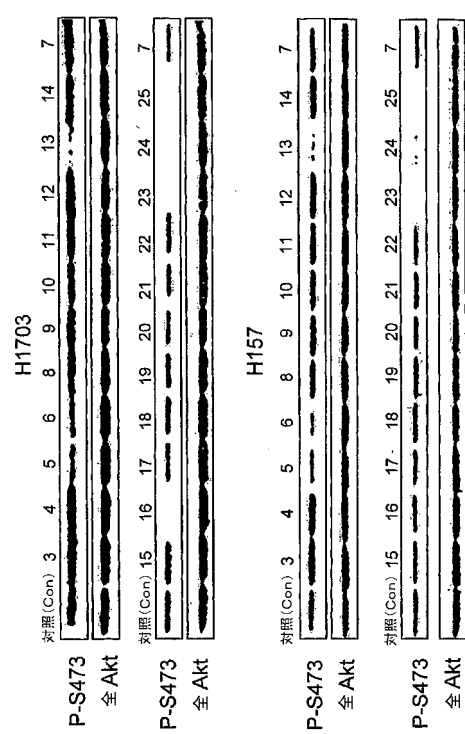
【図 1 B】



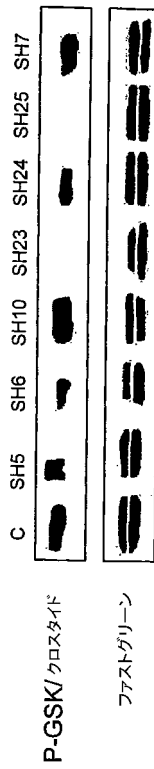
【図 1 C】



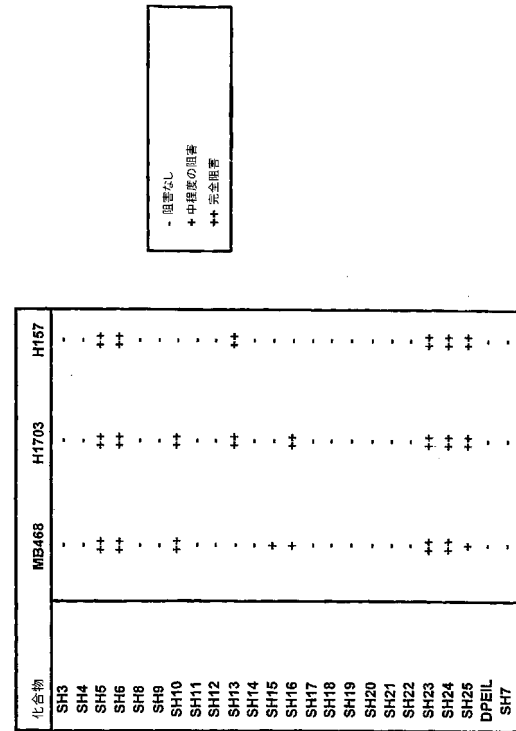
【図 1 D】



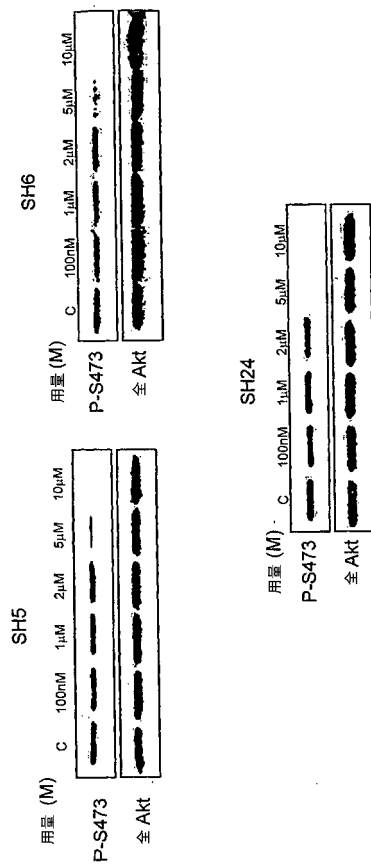
【図 1 E】



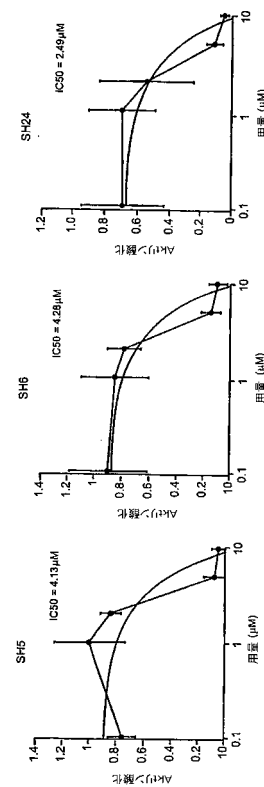
【図 1 F】



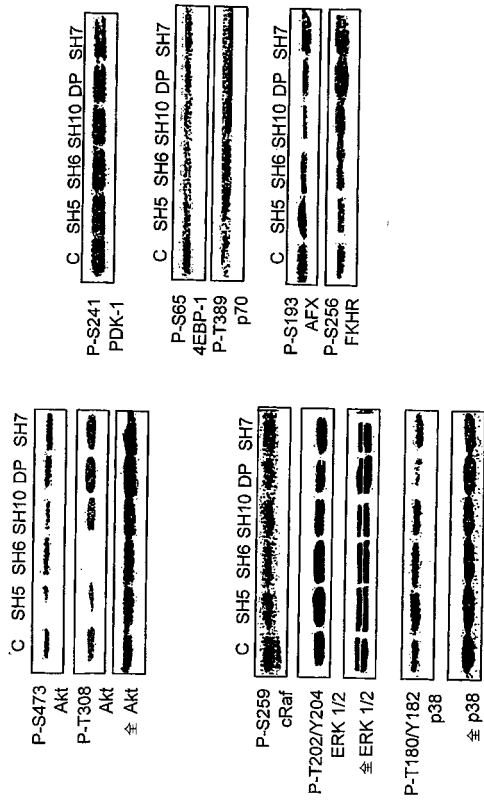
【図 2 A】



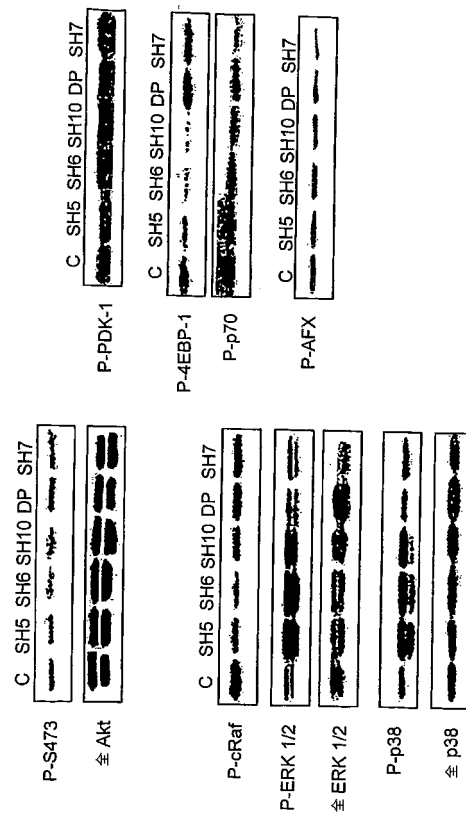
【図 2 B】



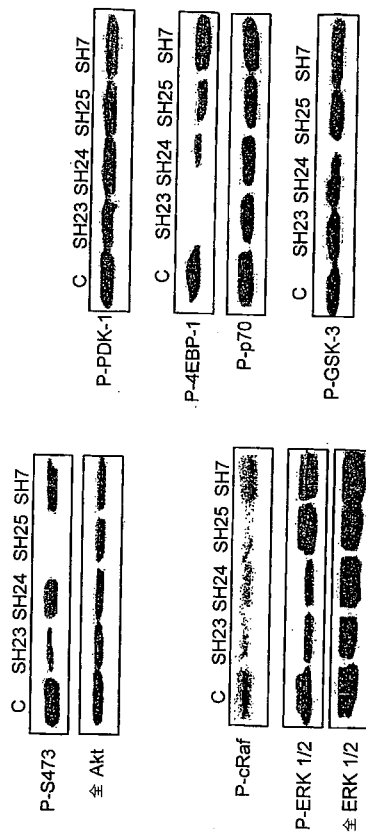
【図 3 A】



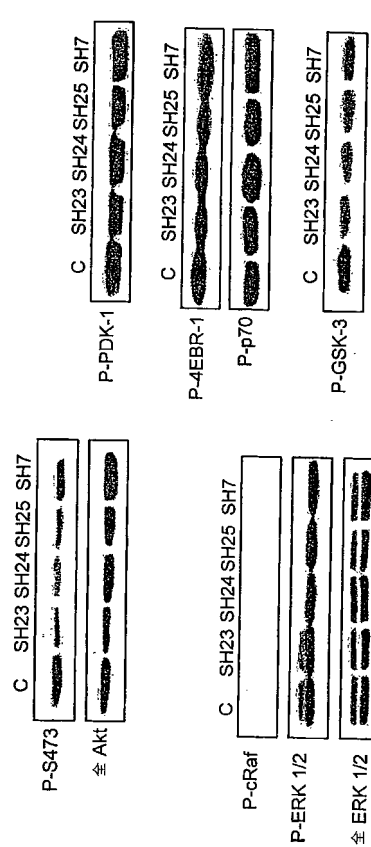
【図 3 B】



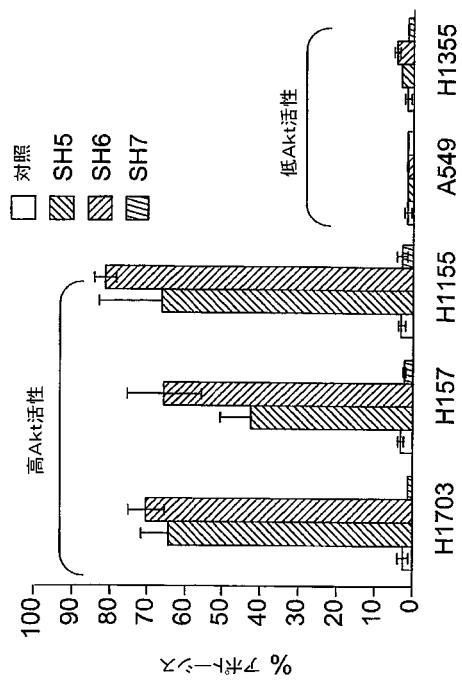
【図 3 C】



【図 3 D】



【図 4】



フロントページの続き

(51)Int.Cl.

F I

| | | | |
|---------------|-----------|---------------|-------|
| A 6 1 P 15/00 | (2006.01) | A 6 1 P 15/00 | |
| A 6 1 P 17/00 | (2006.01) | A 6 1 P 17/00 | |
| A 6 1 P 19/02 | (2006.01) | A 6 1 P 19/02 | |
| A 6 1 P 25/00 | (2006.01) | A 6 1 P 25/00 | |
| A 6 1 P 29/00 | (2006.01) | A 6 1 P 29/00 | 1 0 1 |
| A 6 1 P 31/04 | (2006.01) | A 6 1 P 31/04 | |
| A 6 1 P 31/12 | (2006.01) | A 6 1 P 31/12 | |
| A 6 1 P 31/14 | (2006.01) | A 6 1 P 31/14 | |
| A 6 1 P 33/00 | (2006.01) | A 6 1 P 33/00 | |
| A 6 1 P 35/00 | (2006.01) | A 6 1 P 35/00 | |
| A 6 1 P 35/02 | (2006.01) | A 6 1 P 35/02 | |
| A 6 1 P 43/00 | (2006.01) | A 6 1 P 43/00 | 1 0 5 |
| | | A 6 1 P 43/00 | 1 1 1 |

(74)代理人 100080791

弁理士 高島 一

(72)発明者 コジカウスキー、アラン、ピー、

アメリカ合衆国、ヴァージニア州 2 2 2 0 9、アーリントン、オーク ストリート 1 6 0 0、
ノース アpartment 1 0 2 2

(72)発明者 デニス、フィリップ

アメリカ合衆国、メリーランド州 2 1 0 4 3、エリコット シティ、ダニエルズ ロード 2 3
2 7

(72)発明者 スン、ヘイイン

アメリカ合衆国、ミシガン州 4 8 1 0 5、アン アーバー、ジョーンズ ドライブ 1 5 1 5、
アpartment 1 4

(72)発明者 ブログナード、ジョン

アメリカ合衆国、カリフォルニア州 9 2 0 0 9、カールスバッド、スカイセイル アヴェニュー
8 2 1

審査官 小久保 敦規

(56)参考文献 特開昭59-187786(JP,A)

特開昭59-042394(JP,A)

米国特許第05227508(US,A)

米国特許第06245754(US,B1)

QIAO L, JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, 米国, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY., 1998年
8月27日, V41 N18, P3303-3306HU Y, TETRAHEDRON LETTERS, NL, ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS, 2000年 9月23日, V4
1 N39, P7415-7418

Tetrahedron Letters, Vol.35, No.39, p.7193-7196 (1994).

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C07F 9/09

C07F 9/117

CAplus(STN)

REGISTRY(STN)