

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表2013-525448

(P2013-525448A)

(43) 公表日 平成25年6月20日 (2013.6.20)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
C07C 233/65 (2006.01)	C07C 233/65	4C022
A61P 43/00 (2006.01)	A61P 43/00 111	4C056
A61P 29/00 (2006.01)	A61P 29/00	4C063
A61P 1/16 (2006.01)	A61P 1/16	4C065
A61P 13/12 (2006.01)	A61P 13/12	4C084
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 193 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号 特願2013-508209 (P2013-508209)
 (86) (22) 出願日 平成23年4月27日 (2011.4.27)
 (85) 翻訳文提出日 平成24年11月29日 (2012.11.29)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2011/034134
 (87) 国際公開番号 W02011/139765
 (87) 国際公開日 平成23年11月10日 (2011.11.10)
 (31) 優先権主張番号 61/377,823
 (32) 優先日 平成22年8月27日 (2010.8.27)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)
 (31) 優先権主張番号 61/407,792
 (32) 優先日 平成22年10月28日 (2010.10.28)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)
 (31) 優先権主張番号 61/328,549
 (32) 優先日 平成22年4月27日 (2010.4.27)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(71) 出願人 510064462
 カルシメディカ, インク.
 アメリカ合衆国 92037 カリフォル
 ニア州 ラ・ホーヤ スイート209 コ
 ースト・ブールバード エス. 505
 (74) 代理人 100082072
 弁理士 清原 義博
 (72) 発明者 ウィッテン, ジェフリー, ピー.
 アメリカ合衆国 92071 カリフォル
 ニア州 サンティエー ジル・ストリート
 9957
 (72) 発明者 ペイ, ヤツォング
 アメリカ合衆国 92130 カリフォル
 ニア州 サンディエゴ シーチェイス・ス
 トリート 5185

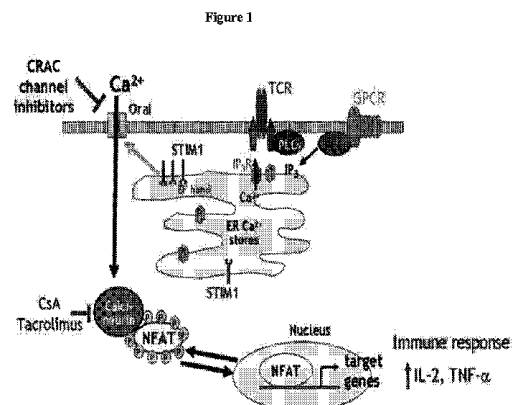
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 細胞内カルシウムを調節する化合物

(57) 【要約】

本明細書には、化合物およびそのような化合物を含む医薬組成物が記載され、これらは、ストア作動性カルシウム (SOC) チャンネルの活性を調節する。本明細書にはまた、SOCチャンネルの活性の阻害から恩恵を受けるであろう疾患または疾病を処置するために、このようなSOCチャンネルのモジュレーターを、単独で及び他の化合物と組み合わせて使用する方法が記載される。

【選択図】 図 1

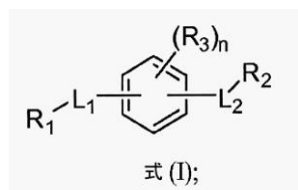


【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (I) の構造を有する化合物、あるいは、その薬学的に許容可能な塩、薬学的に許容可能な溶媒和物、または、薬学的に許容可能なプロドラッグであり、

【化 1】



10

式中、

L_1 は、O、S、または、 NR_{11} であり、ここで、 R_{11} は、H、 $C_1 - C_6$ アルキルまたは $C_2 - C_6$ アルケニルであり、

L_2 は、 $-NH-C(=O)-$ 、または、 $-C(=O)NH-$ であり、

R_1 はアリールまたはヘテロアリールであり、ここで、アリールまたはヘテロアリールは、少なくとも 1 つの R_3 により随意に置換されるか、あるいは、二環系を形成し、

R_2 はアリールまたはヘテロアリールであり、ここで、アリールまたはヘテロアリールは少なくとも 1 つの R_3 により随意に置換され、

R_3 は、H、F、Cl、Br、I、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OH$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OR_5$ 、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_3 - C_8$ シクロアルキル、 $C_1 - C_6$ ヘテロアルキル、 $C_1 - C_6$ ハロアルキル、 $C_2 - C_8$ ヘテロシクロアルキル、随意に置換されたアリール、随意に置換された O - アリール、随意に置換されたヘテロアリール、 $-NHS(=O)_2R_4$ 、 $-S(=O)_2N(R_5)_2$ 、 $-N(R_5)S(=O)_2N(R_5)_2$ 、 $-C(=O)CF_3$ 、 $-C(=O)NHS(=O)_2R_4$ 、 $-S(=O)_2NHC(=O)R_4$ 、 $-N(R_5)_2$ 、 $-N(R_5)C(=O)R_5$ 、 $-N(R_5)C(=O)N(R_5)_2$ 、 $-N(R_5)C(=O)OR_4$ 、 $-CO_2R_5$ 、 $-C(=O)R_5$ 、 $-OC(=O)R_4$ 、 $-OC(=O)N(R_5)_2$ 、 $-CON(R_5)_2$ 、 $-SR_5$ 、 $-S(=O)R_4$ 、および、 $-S(=O)_2R_4$ から独立して選択され、

20

n は、0 ~ 4 から選択される整数であり、

各々の R_4 は、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ ハロアルキル、 $C_3 - C_8$ シクロアルキル、フェニル、および、ベンジルから独立して選択され、

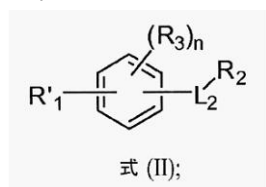
30

各々の R_5 は、H、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ ハロアルキル、 $C_3 - C_8$ シクロアルキル、フェニル、および、ベンジルから独立して選択される、化合物。

【請求項 2】

式 (II) の構造を有する化合物、あるいは、その薬学的に許容可能な塩、薬学的に許容可能な溶媒和物、または、薬学的に許容可能なプロドラッグであり、

【化 2】

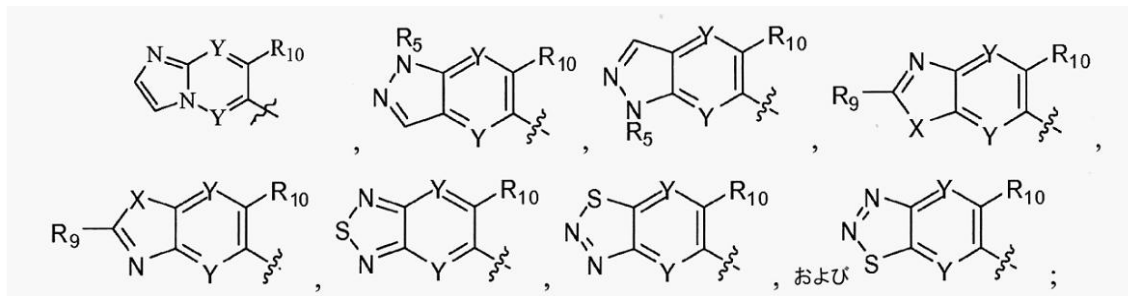


40

式中、

R'_{11} は、

【化 3】



であり、

L_2 は、 $-NH-C(=O)-$ 、または、 $-C(=O)NH-$ であり、

X は S 、 O 、または、 NR_5 であり、

Y は CR_{10} 、 N であり、

R_2 はアリールまたはヘテロアリールであり、ここで、アリールまたはヘテロアリールは、少なくとも 1 つの R_3 により随意に置換され、

R_3 は、 H 、 F 、 Cl 、 Br 、 I 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OH$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OR_5$ 、 C_1-C_6 アルキル、 C_3-C_8 シクロアルキル、 C_1-C_6 ヘテロアルキル、 C_1-C_6 ハロアルキル、 C_2-C_8 ヘテロシクロアルキル、随意に置換されたアリール、随意に置換された O -アリール、および、随意に置換されたヘテロアリールから独立して選択され、

n は、 $0-4$ から選択される整数であり、

R_5 は、 H 、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 ハロアルキル、 C_3-C_8 シクロアルキル、フェニル、および、ベンジルから選択され、

R_9 および R_{10} は各々、 H 、 D 、 C_1-C_6 アルキル、ハロゲン、 C_1-C_6 カルボニルアルキルまたは CF_3 から独立して選択される、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 3】

R_1 はヘテロアリールである、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 4】

ヘテロアリールは、チエニル、チアントレニル、フリル、ピラニル、チアジアゾリル、ベンゾチアジアゾリル、イソベンゾフラニル、クロメニル、キサンテニル、フェノキサチイニル、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、イソチアゾリル、イソキサゾリル、ピリジル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、ピラゾロ-ピリミジニル、トリアゾロ-ピリミジニル、イミダゾ-ピリミジニル、インドリジニル、イソインドリル、 $3H$ -インドリル、インドリル、インダゾリル、プリニル、 $4H$ -キノリジニル、イソキノリル、キノリル、フタラジニル、ナフチリジニル、キノキサリニル、キナゾリニル、オキサゾリル、シンノリニル、プテリジニル、 $4aH$ -カルバゾリル、カルバゾリル、カルボリニル、フェナントリジニル、アクリジニル、ペリミジニル、フェナントロリニル、フェナジニル、フェナルサジニル、フェノチアジニル、フラザニル、および、フェノキサジニルから選択される、請求項 3 に記載の化合物。

【請求項 5】

ヘテロアリールは、チオフェニル、ピラゾリル、チアゾリル、ピラゾロ-ピリミジニル、トリアゾロ-ピリミジニル、および、イミダゾ-ピリミジニルから選択される、請求項 4 に記載の化合物。

【請求項 6】

R_2 がアリールである、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 7】

アリールはフェニルである、請求項 6 に記載の化合物。

【請求項 8】

フェニル基は、 F 、 Cl 、 Br 、 I 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OH$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OR_5$ 、 C_1-C_6 アルキル、 C_3-C_8 シクロアルキル、 C_1-C_6 ヘテロアル

10

20

30

40

50

キル、 $C_1 - C_6$ ハロアルキル、 $C_2 - C_8$ ヘテロシクロアルキル、随意に置換されたアリール、随意に置換された O - アリール、および、随意に置換されたヘテロアリールから選択された少なくとも 1 つの R_3 によって置換される、請求項 7 に記載の化合物。

【請求項 9】

R_3 はフッ素である、請求項 8 に記載の化合物。

【請求項 10】

フェニルは、少なくとも 2 つの置換基によって置換される、請求項 7 に記載の化合物。

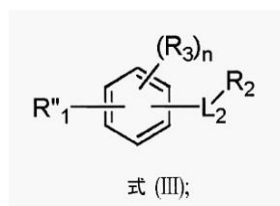
【請求項 11】

フェニルは、少なくとも 3 つの置換基によって置換される、請求項 7 に記載の化合物。

【請求項 12】

以下の構造を有する式 (III) の構造を有する化合物、あるいは、その薬学的に許容可能な塩、薬学的に許容可能な溶媒和物、または、薬学的に許容可能なプロドラッグであり、

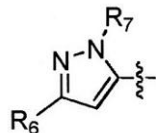
【化 4】



式中、

R''_1 は、

【化 5】



であり、

L_2 は、 $-NH-C(=O)-$ 、または、 $-C(=O)NH-$ であり、

R_2 は、アリール、ヘテロアリール、縮合アリール、または、縮合ヘテロアリールであり、ここで、アリール、ヘテロアリール、縮合アリール、または、縮合ヘテロアリールは、少なくとも 1 つの R_3 により随意に置換され、

R_3 は、 F 、 Cl 、 Br 、 I 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OH$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OR_5$ 、随意に置換されたアリール、随意に置換された O - アリール、随意に置換されたヘテロアリール、 $-NHS(=O)_2R_4$ 、 $-S(=O)_2N(R_5)_2$ 、 $-N(R_5)S(=O)_2N(R_5)_2$ 、 $-C(=O)CF_3$ 、 $-C(=O)NHS(=O)_2R_4$ 、 $-S(=O)_2NHC(=O)R_4$ 、 $-N(R_5)_2$ 、 $-N(R_5)C(=O)R_5$ 、 $-N(R_5)C(=O)N(R_5)_2$ 、 $-N(R_5)C(=O)OR_4$ 、 $-CO_2R_5$ 、 $-C(=O)R_5$ 、 $-OC(=O)R_4$ 、 $-OC(=O)N(R_5)_2$ 、 $-CON(R_5)_2$ 、 $-SR_5$ 、 $-S(=O)R_4$ 、および、 $-S(=O)_2R_4$ から独立して選択され、

n は、0 - 4 から選択される整数であり、

各々の R_4 は、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ ハロアルキル、 $C_3 - C_8$ シクロアルキル、フェニル、および、ベンジルから独立して選択され、

R_5 および R_7 は、各々、 H 、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ ハロアルキル、 $C_3 - C_8$ シクロアルキル、フェニル、および、ベンジルから独立して選択され、

R_6 は、 H 、 F 、 Cl 、 Br 、 I 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OH$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OR_5$ 、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_3 - C_8$ シクロアルキル、 $C_1 - C_6$ ヘテロアルキル、 $C_1 - C_6$ ハロアルキル、 $C_2 - C_4$ ヘテロシクロアルキル、随意に置換されたアリール、随意に置換された O - アリール、随意に置換されたヘテロアリール、 $-NHS(=$

10

20

30

40

50

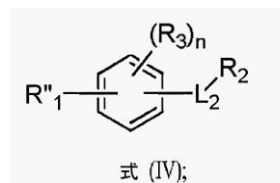
O)₂R₄、-S(=O)₂N(R₅)₂、-N(R₅)S(=O)₂N(R₅)₂、-C(=O)CF₃、-C(=O)NHS(=O)₂R₄、-S(=O)₂NHC(=O)R₄、-N(R₅)₂、-N(R₅)C(=O)R₄、-N(R₅)C(=O)N(R₅)₂、-N(R₅)C(=O)OR₄、-CO₂R₅、-C(=O)R₅、-OC(=O)R₄、-OC(=O)N(R₅)₂、-CON(R₅)₂、-SR₅、-S(=O)R₄、および、-S(=O)₂R₄ から独立して選択される、化合物。

【請求項 13】

以下の構造を有する式 (IV) の構造を有する化合物、あるいは、その薬学的に許容可能な塩、薬学的に許容可能な溶媒和物、または、薬学的に許容可能なプロドラッグであり、

10

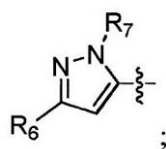
【化 6】



式中、

R''₁ は、

【化 7】



20

であり、

L₂ は、-NH-C(=O)-、または、-C(=O)NH- であり、

R₂ は、アリール、ヘテロアリール、縮合アリール、または、縮合ヘテロアリールであり、ここで、アリール、ヘテロアリール、縮合アリール、または、縮合ヘテロアリールは、少なくとも 1 つの R₃ により随意に置換され、

R₃ は、H、D、F、Cl、Br、I、-CN、-NO₂、-OH、-CF₃、-OCF₃、-OR₅、-NR₅R₅、C₁-C₆ アルキル、C₃-C₈ シクロアルキル、C₁-C₆ ヘテロアルキル、C₁-C₆ ハロアルキル、C₂-C₈ ヘテロシクロアルキル、随意に置換されたアリール、随意に置換された O-アリール、随意に置換されたヘテロアリール、-NHS(=O)₂R₄、-S(=O)₂N(R₅)₂、-N(R₅)S(=O)₂N(R₅)₂、-C(=O)CF₃、-C(=O)NHS(=O)₂R₄、-S(=O)₂NHC(=O)R₄、-N(R₅)₂、-N(R₅)C(=O)R₅、-N(R₅)C(=O)N(R₅)₂、-N(R₅)C(=O)OR₄、-CO₂R₅、-C(=O)R₅、-OC(=O)R₄、-OC(=O)N(R₅)₂、-CON(R₅)₂、-SR₅、-S(=O)R₄、および、-S(=O)₂R₄ から独立して選択され、

30

n は、0 - 3 から選択される整数であり、

40

各々の R₄ は、C₁-C₆ アルキル、C₁-C₆ ハロアルキル、C₃-C₈ シクロアルキル、フェニル、および、ベンジルから独立して選択され、

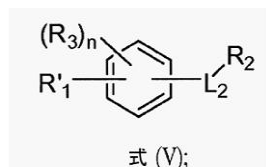
R₅ および R₇ は、各々、H、C₁-C₆ アルキル、C₁-C₆ ハロアルキル、C₃-C₈ シクロアルキル、フェニル、および、ベンジルから独立して選択され、

R₆ は、CN または随意に置換されたアリール、随意に置換された O-アリール、随意に置換されたヘテロアリールから選択される、化合物。

【請求項 14】

以下の構造を有する式 (V) の化合物、あるいは、その薬学的に許容可能な塩、薬学的に許容可能な溶媒和物、または、薬学的に許容可能なプロドラッグであり、

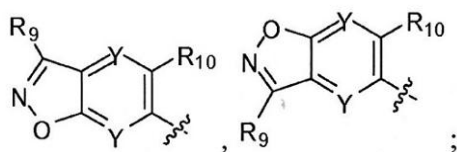
【化 8】



式中、

R'_{1} は、

【化 9】



10

であり、

L_2 は、 $-NH-C(=O)-$ 、または、 $-C(=O)NH-$ であり、

Y は、 CR_9 または N から独立して選択され、

R_2 は、アリール、ヘテロアリール、縮合アリール、または、縮合ヘテロアリールであり、ここで、アリール、ヘテロアリール、縮合アリール、または、縮合ヘテロアリールは、少なくとも 1 つの R_3 により随意に置換され、

20

R_3 は、 H 、 F 、 D 、 Cl 、 Br 、 I 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OH$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OR_5$ 、 C_1-C_6 アルキル、 C_3-C_8 シクロアルキル、 C_1-C_6 ヘテロアルキル、 C_1-C_6 ハロアルキル、 C_2-C_8 ヘテロシクロアルキル、随意に置換されたアリール、随意に置換された O -アリール、随意に置換されたヘテロアリールから独立して選択され、

n は 0 - 3 から選択される整数であり、

R_9 および R_{10} は、各々、 H 、 D 、 C_1-C_6 アルキル、ハロゲン、 C_1-C_6 ハロアルキル、 $-OR_5$ 、 $-OCF_3$ 、 C_1-C_6 カルボニルアルキル、または、 $-CF_3$ から独立して選択され、

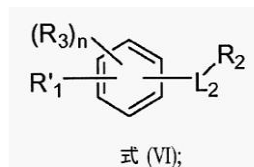
R_5 は、 H 、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 ハロアルキル、 C_3-C_8 シクロアルキル、フェニル、および、ベンジルから独立して選択される、化合物。

30

【請求項 15】

以下の構造を有する式 (VI) の化合物、あるいは、その薬学的に許容可能な塩、薬学的に許容可能な溶媒和物、または、薬学的に許容可能なプロドラッグであり、

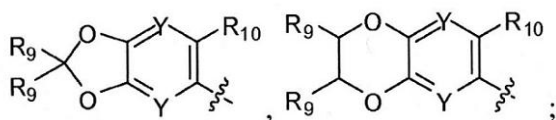
【化 10】



式中、

R'_{1} は、

【化 11】



であり、

L_2 は、 $-NH-C(=O)-$ 、または、 $-C(=O)NH-$ であり、

Y は、 CR_9 または N から独立して選択され、

40

50

R₂ は、アリール、ヘテロアリール、縮合アリール、または、縮合ヘテロアリールであり、ここで、アリール、ヘテロアリール、縮合アリール、または、縮合ヘテロアリールは、少なくとも1つのR₃により随意に置換され、

R₃ は、H、F、D、Cl、Br、I、-CN、-NO₂、-OH、-CF₃、-OCF₃、-OR₅、C₁-C₆アルキル、C₃-C₈シクロアルキル、C₁-C₆ヘテロアルキル、C₁-C₆ハロアルキル、C₂-C₈ヘテロシクロアルキル、随意に置換されたアリール、随意に置換されたO-アリール、随意に置換されたヘテロアリールから独立して選択され、

n は0 - 3から選択される整数であり、

R₉ は、H、D、ハロゲン、C₁-C₆アルキル、C₁-C₆ハロアルキル、-OR₅、-OCF₃、C₁-C₆カルボニルアルキル、または、-CF₃から独立して選択され、

10

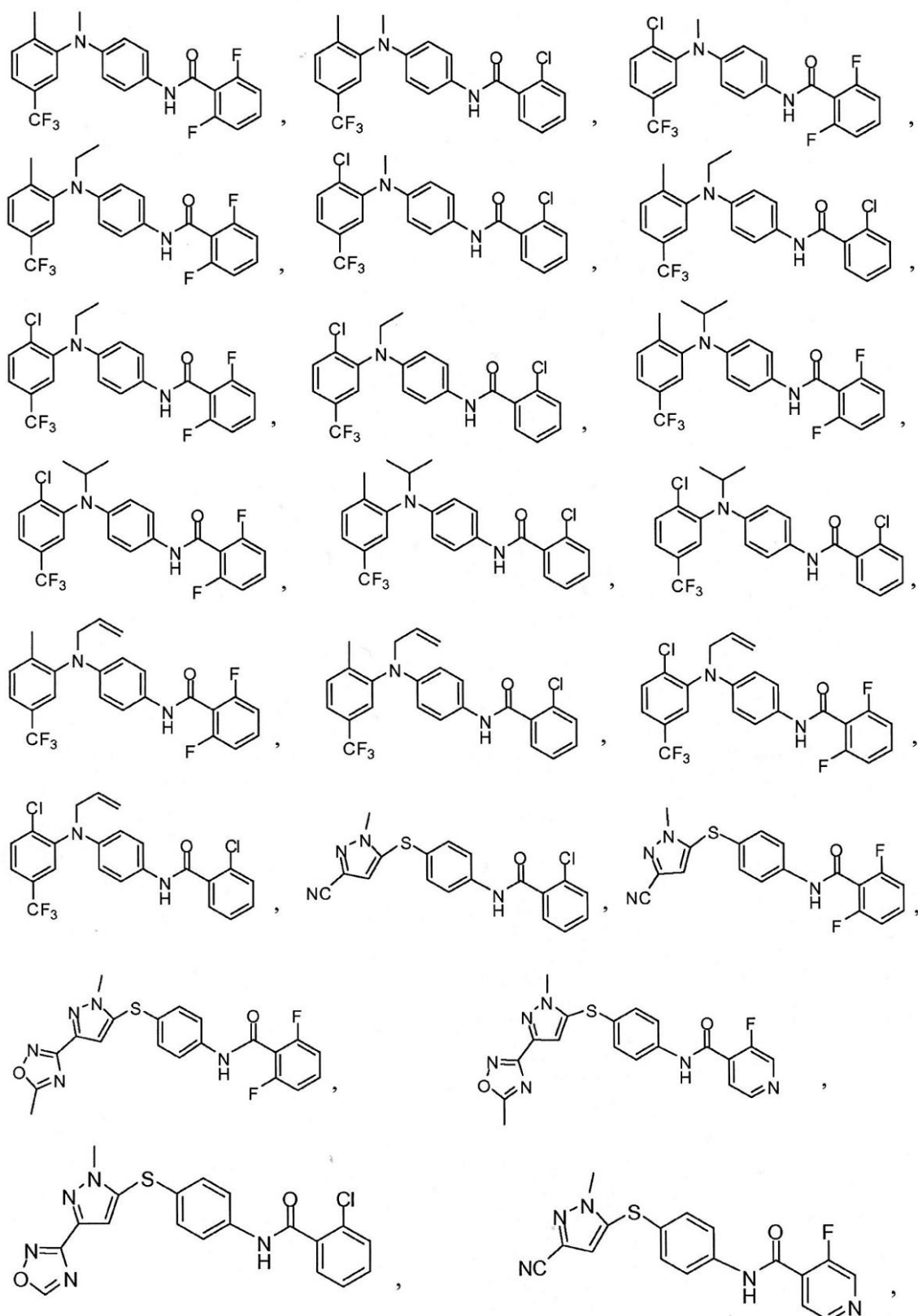
R₁₀ は、ハロゲン、C₁-C₆アルキル、C₁-C₆ハロアルキル、-OR₅、-OCF₃、C₁-C₆カルボニルアルキル、または、-CF₃から選択され、

R₅ は、H、C₁-C₆アルキル、C₁-C₆ハロアルキル、C₃-C₈シクロアルキル、フェニル、および、ベンジルから独立して選択される、化合物。

【請求項16】

以下から選択される化合物、あるいは、その薬学的に許容可能な塩、薬学的に許容可能な溶媒和物、または、薬学的に許容可能なプロドラッグ。

【化 1 2】



10

20

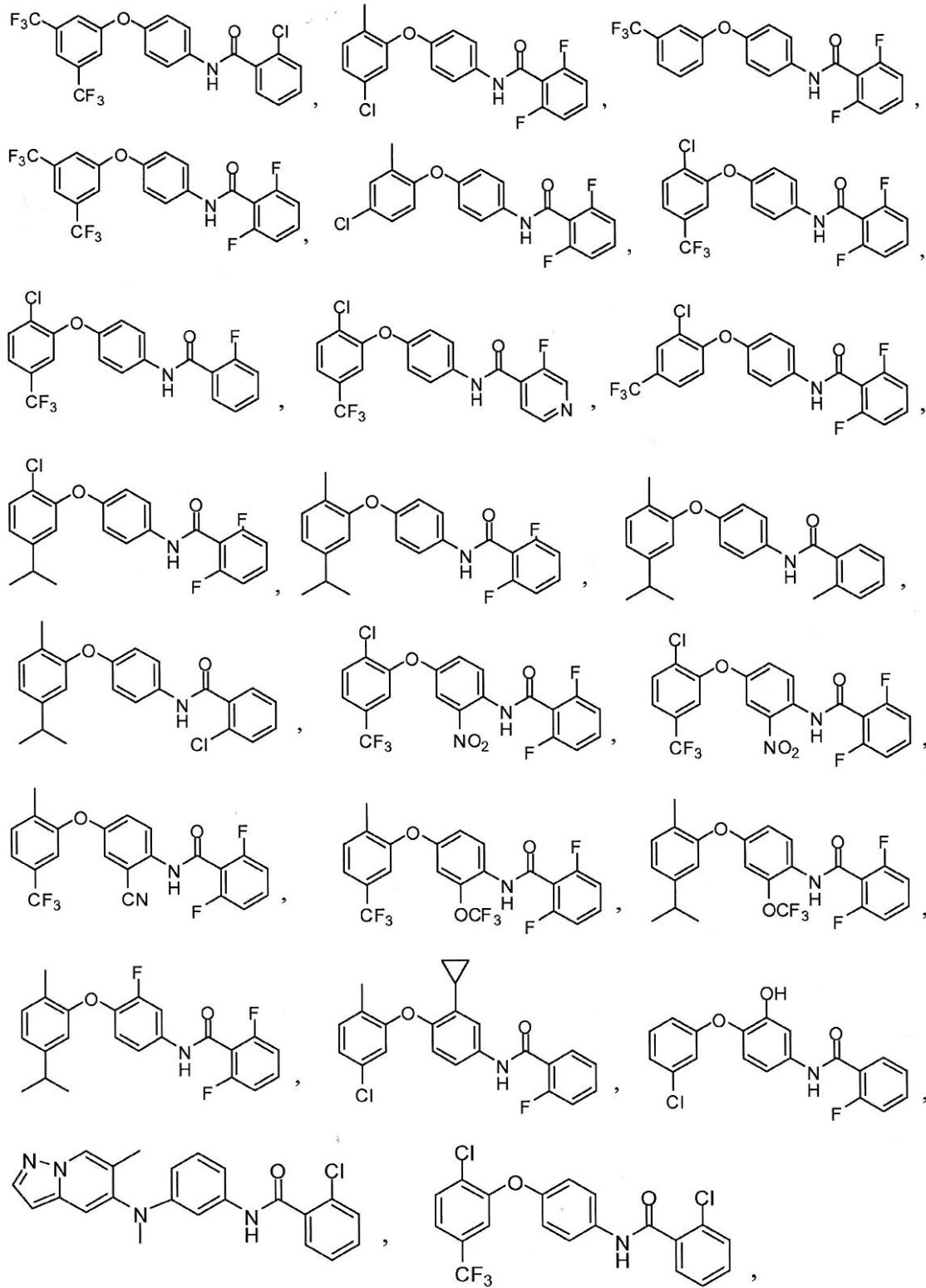
30

40

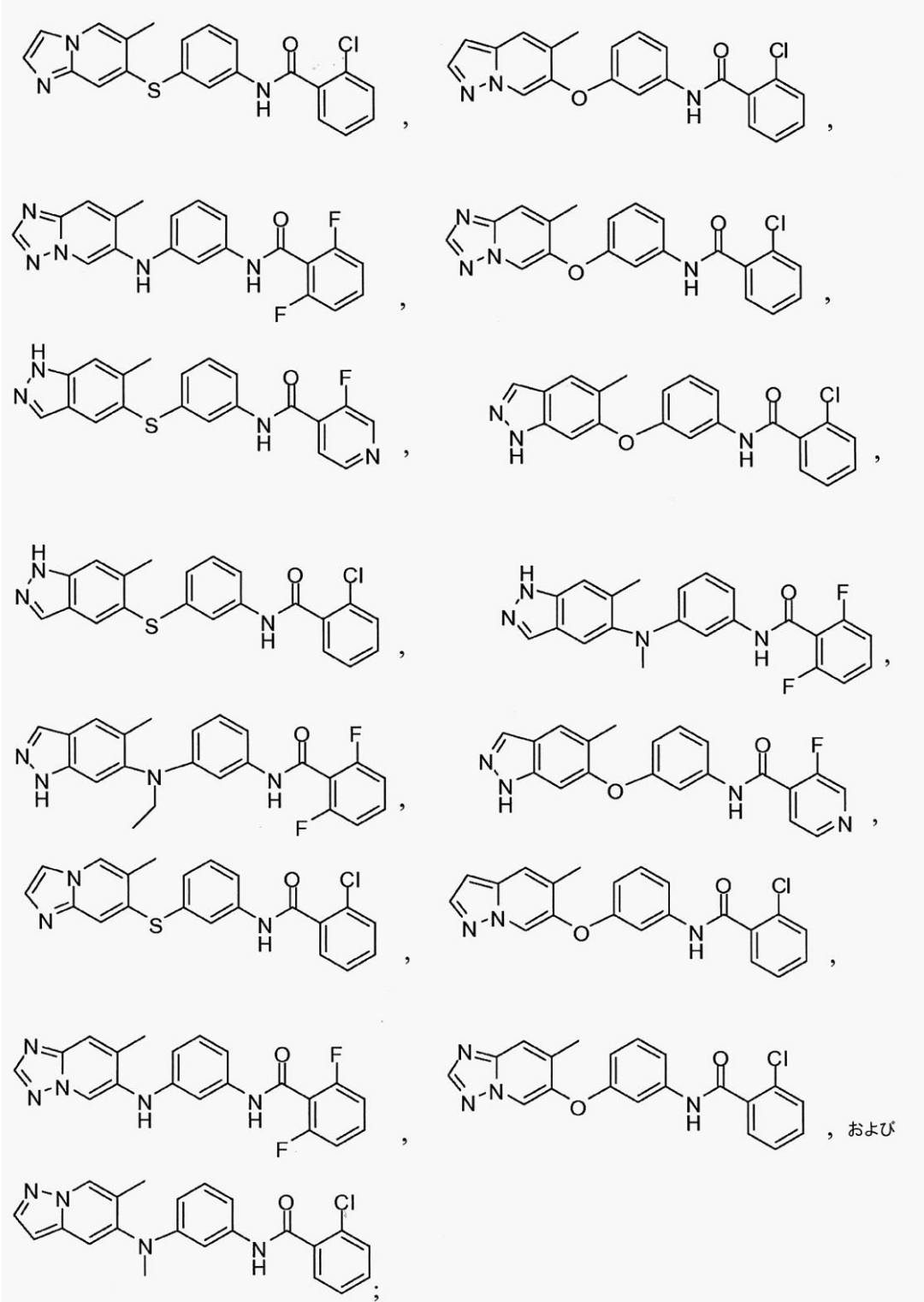
Chemical structures of 15 compounds, numbered 1 to 15, showing various substituted benzene rings, amide groups, and heterocycles.

40

【化 1 4】



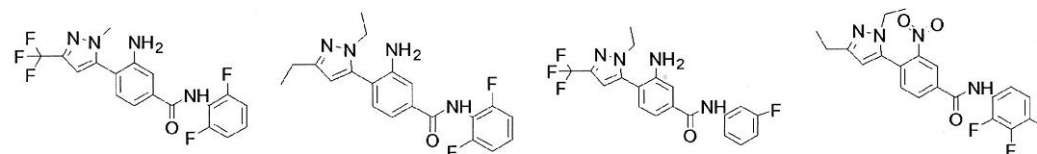
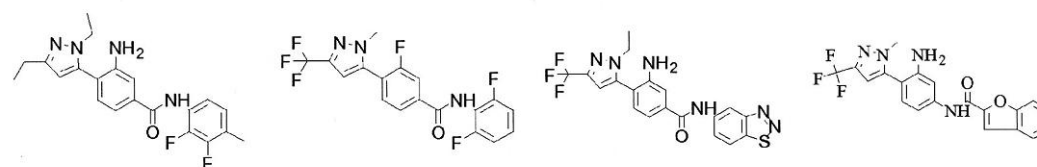
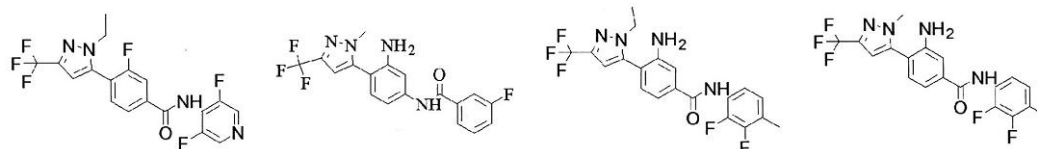
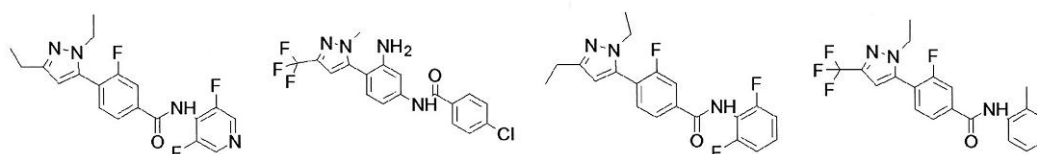
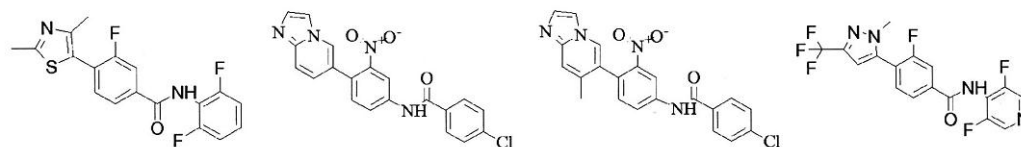
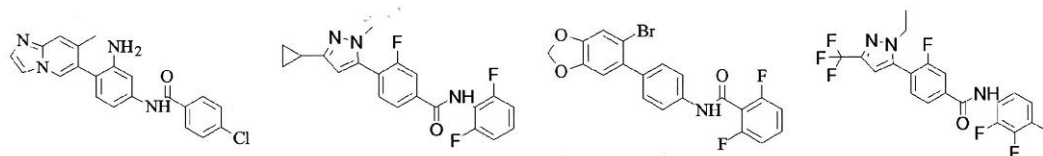
【化 15】



【請求項 17】

以下から選択される化合物、あるいは、その薬学的に許容可能な塩、薬学的に許容可能な溶媒和物、または、薬学的に許容可能なプロドラッグ。

【化 1 6】



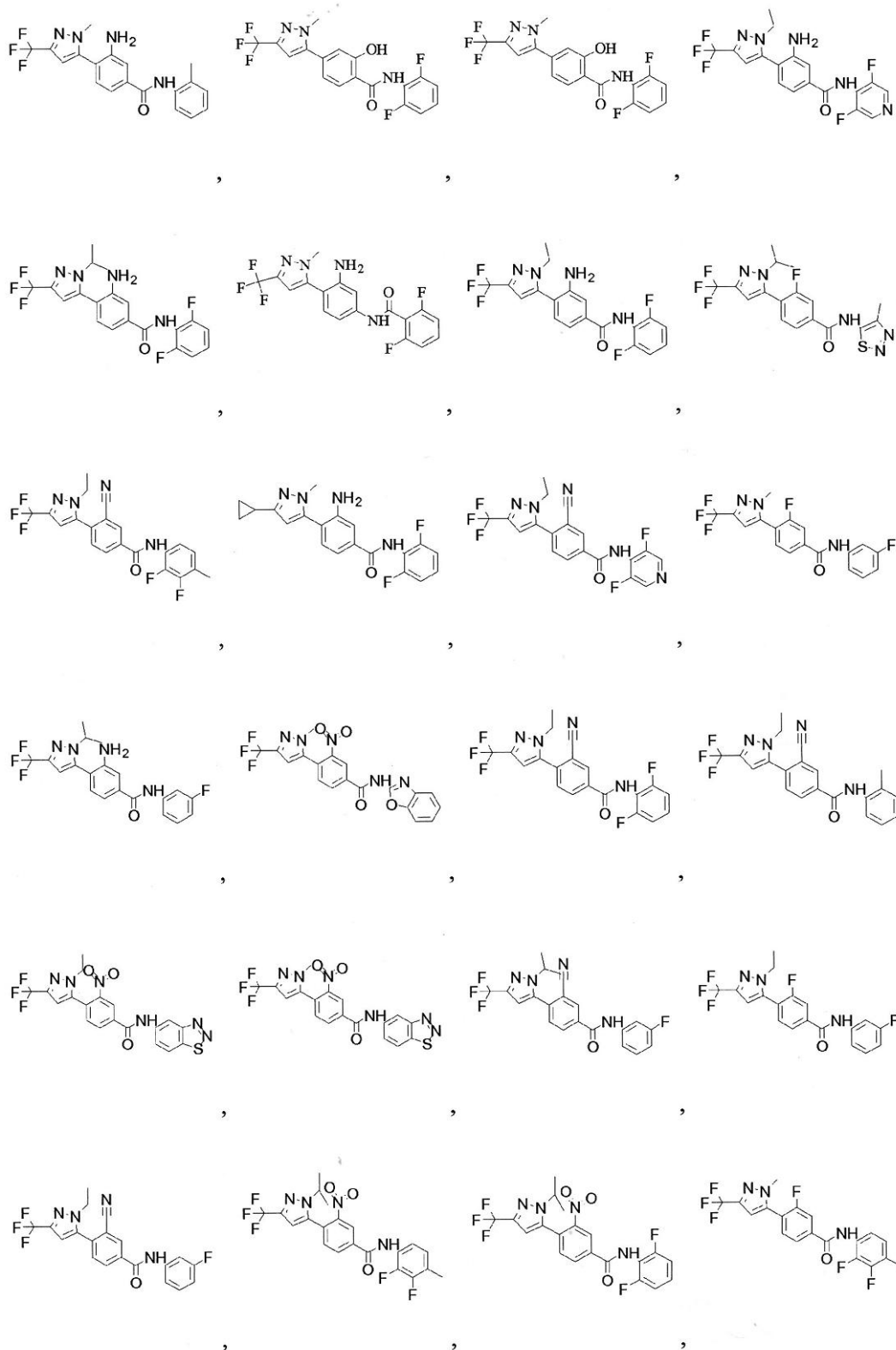
10

20

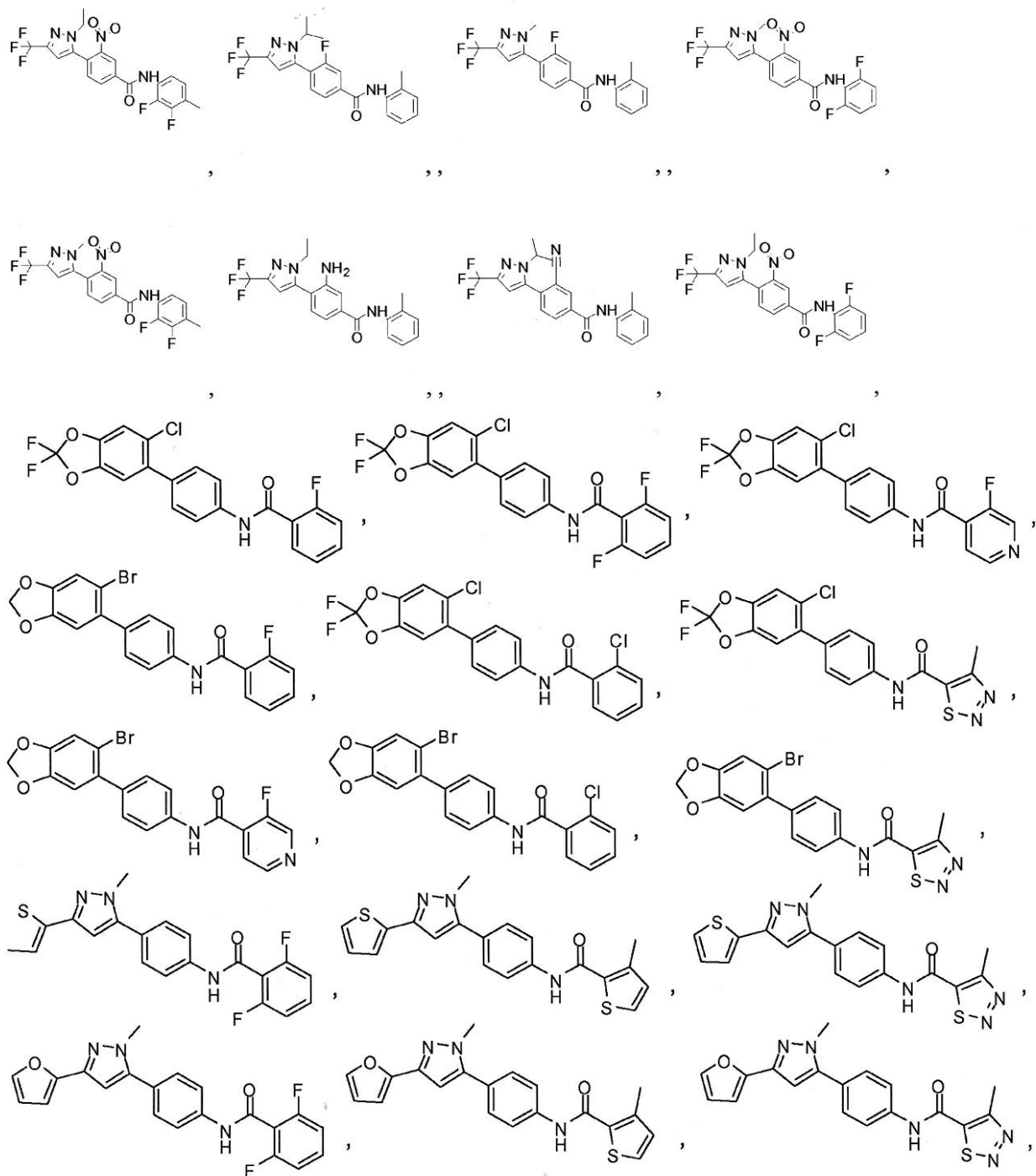
30

40

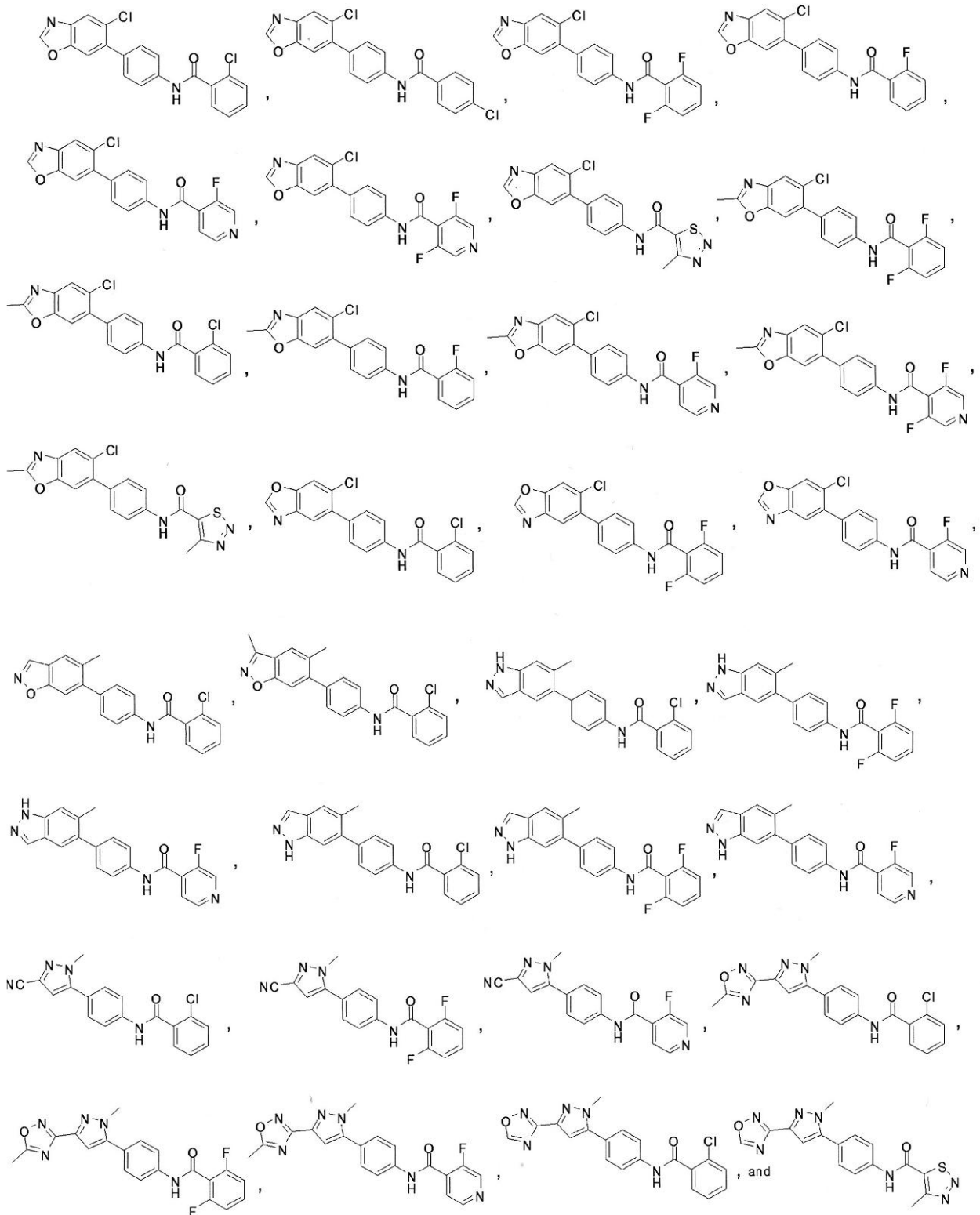
【化 17】



【化 18】



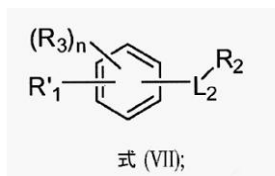
【化 19】



【請求項 18】

以下の構造を有する式(VII)の化合物、あるいは、その薬学的に許容可能な塩、薬学的に許容可能な溶媒和物、または、薬学的に許容可能なプロドラッグであり、

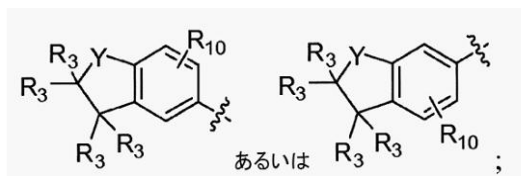
【化 2 0】



式中、

R'_{1} は、

【化 2 1】



10

であり、

L_2 は、 $-NH-C(=O)-$ 、または、 $-C(=O)NH-$ であり、

Y は、 CR_3 、 O 、 NR_5 、または、 S であり、

R_2 は、アリール、ヘテロアリール、縮合アリール、または、縮合ヘテロアリールであり、ここで、アリール、ヘテロアリール、縮合アリール、または、縮合ヘテロアリールは、少なくとも 1 つの R_3 により随意に置換され、

20

R_3 は、 H 、 F 、 D 、 Cl 、 Br 、 I 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OH$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OR_5$ 、 C_1-C_6 アルキル、 C_3-C_8 シクロアルキル、 C_1-C_6 ヘテロアルキル、 C_1-C_6 ハロアルキル、 C_2-C_8 ヘテロシクロアルキル、随意に置換されたアリール、随意に置換された O -アリール、随意に置換されたヘテロアリールから独立して選択され、

n は 0 - 3 から選択される整数であり、

R_9 は、 H 、 D 、ハロゲン、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 ハロアルキル、 $-OR_5$ 、 $-OCF_3$ 、 C_1-C_6 カルボニルアルキル、または、 $-CF_3$ から独立して選択され、

R_{10} は、ハロゲン、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 ハロアルキル、 $-OR_5$ 、 $-OCF_3$ 、 C_1-C_6 カルボニルアルキル、または、 $-CF_3$ から選択され、

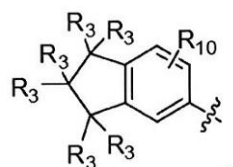
30

R_5 は、 H 、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 ハロアルキル、 C_3-C_8 シクロアルキル、フェニル、および、ベンジルから独立して選択される、化合物。

【請求項 19】

R'_{1} は、

【化 2 2】



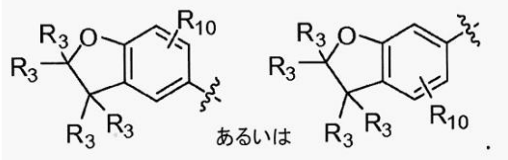
40

である、請求項 18 に記載の化合物。

【請求項 20】

R'_{1} は、

【化 2 3】

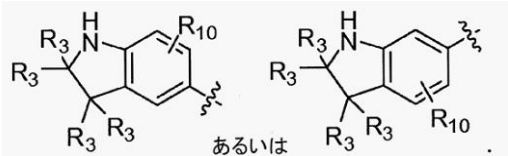


である、請求項 18 に記載の化合物。

【請求項 2 1】

R'1 は、

【化 2 4】

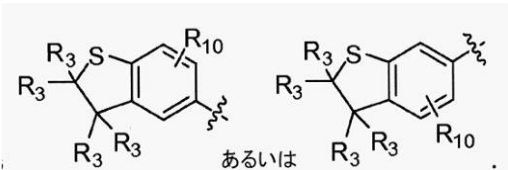


である、請求項 18 に記載の化合物。

【請求項 2 2】

R'1 は、

【化 2 5】



である、請求項 18 に記載の化合物。

【請求項 2 3】

各々の R3 は H である、請求項 18 - 22 のいずれかに記載の化合物。

【請求項 2 4】

各々の R10 はハロゲンである、請求項 18 - 23 のいずれかに記載の化合物。

【請求項 2 5】

ハロゲンは Br である、請求項 24 に記載の化合物。

【請求項 2 6】

ハロゲンは Cl である、請求項 24 に記載の化合物。

【請求項 2 7】

R10 は C1 - C6 アルキルである、請求項 18 - 23 のいずれかに記載の化合物。

【請求項 2 8】

C1 - C6 アルキルは、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、または、tert - ブチルである、請求項 27 に記載の化合物。

【請求項 2 9】

C1 - C6 アルキルはメチルである、請求項 28 に記載の化合物。

【請求項 3 0】

L2 は、- NH - C(=O) である、請求項 18 - 29 のいずれかに記載の化合物。

【請求項 3 1】

R2 はアリールである、請求項 18 - 30 のいずれかに記載の化合物。

【請求項 3 2】

アリールはフェニルである、請求項 31 に記載の化合物。

【請求項 3 3】

フェニルは、少なくとも 1 つの R3 によって置換される、請求項 32 に記載の化合物。

【請求項 3 4】

フェニルは、少なくとも 2 つの R3 によって置換される、請求項 32 に記載の化合物。

10

20

30

40

50

【請求項 35】

R₂ はヘテロアリアルである、請求項 18 - 30 のいずれかに記載の化合物。

【請求項 36】

ヘテロアリアルは、ピリジル、ピリミジル、ピリダジニル、ピラジニル、チエニル、フリル、ピラニル、チアジアゾリル、ピラゾリル、イミダゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、オキサゾリル、イソキサゾリル、インドリル、インダゾリル、ベンゾキサゾリル、ベンゾイソキサゾリル、ベンゾチアジアゾリル、ベンゾイソチアゾリル、ベンズイミダゾリル、キノリル、プテリジニル、ピラゾロピリジニル、ピラゾロピリミジニル、イミダゾロチアゾリル、キノキサジニル、および、インドリジニルから選択される、請求項 35 に記載の化合物。

10

【請求項 37】

ヘテロアリアルは、少なくとも 1 つの R₃ によって置換される、請求項 36 に記載の化合物。

【請求項 38】

ヘテロアリアルは、少なくとも 2 つの R₃ によって置換される、請求項 36 に記載の化合物。

【請求項 39】

各々の R₃ は、F、D、Cl、Br、I、-CN、-NO₂、-OH、-CF₃、-OCF₃、または、-OR₅ から独立して選択される、請求項 18 - 38 のいずれかに記載の化合物。

20

【請求項 40】

各々の R₃ は、C₁ - C₆ アルキル、C₃ - C₈ シクロアルキル、C₁ - C₆ ヘテロアルキル、C₁ - C₆ ハロアルキル、C₂ - C₈ ヘテロシクロアルキル、随意に置換されたアリアル、随意に置換された O - アリアル、または、随意に置換されたヘテロアリアルから独立して選択される、請求項 18 - 38 のいずれかに記載の化合物。

【請求項 41】

各々の R₃ は、F、Cl、Br、または、I から独立して選択される、請求項 39 に記載の化合物。

【請求項 42】

各々の R₃ は、独立して C₁ - C₆ アルキルである、請求項 41 に記載の化合物。

30

【請求項 43】

C₁ - C₆ アルキルは、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、または、tert - ブチルである、請求項 42 に記載の化合物。

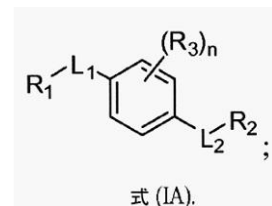
【請求項 44】

C₁ - C₆ アルキルはメチルである、請求項 43 に記載の化合物。

【請求項 45】

式 (IA) の構造を有する、請求項 1 に記載の化合物。

【化 26】

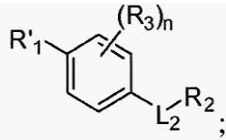


40

【請求項 46】

式 (IIA) の構造を有する、請求項 2 に記載の化合物。

【化 2 7】

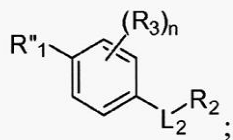


式 (IIA).

【請求項 4 7】

式 (I I I A) の構造を有する、請求項 1 2 に記載の化合物。

【化 2 8】



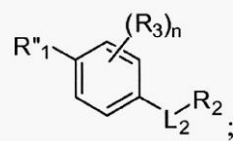
式 (IIIA).

10

【請求項 4 8】

式 (I V A) の構造を有する、請求項 1 3 に記載の化合物。

【化 2 9】



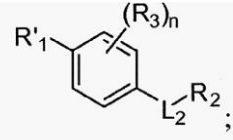
式 (IVA).

20

【請求項 4 9】

式 (V A) の構造を有する、請求項 1 4 に記載の化合物。

【化 3 0】



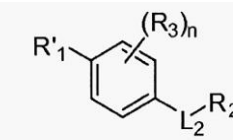
式 (VA).

30

【請求項 5 0】

式 (V I A) の構造を有する、請求項 1 5 に記載の化合物。

【化 3 1】



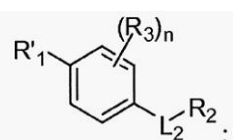
式 (VIA).

40

【請求項 5 1】

式 (V I I A) の構造を有する、請求項 1 8 に記載の化合物。

【化 3 2】



式 (VIIA).

【請求項 5 2】

薬学的に許容可能な希釈剤、賦形剤、または、結合剤と、請求項 1 - 5 1 のいずれかに

50

記載の化合物、あるいは、その薬学的に許容可能な塩、薬学的に許容可能なプロドラッグ、または、薬学的に許容可能な溶媒和物とを含む、医薬組成物。

【請求項 5 3】

請求項 1 - 5 1 のいずれかに記載の化合物、あるいは、その薬学的に許容可能な塩、薬学的に許容可能な溶媒和物、または、薬学的に許容可能なプロドラッグ、もしくは、請求項 5 2 に記載の医薬組成物を、哺乳動物に投与する工程を含む、ストア作動性カルシウムチャネル活性の阻害から利益を得る、哺乳動物の疾患、障害、または、疾病を処置する方法。

【請求項 5 4】

哺乳動物の疾患、障害、または、疾病は、炎症、糸球体腎炎、ぶどう膜炎、肝疾患または障害、腎疾患または障害、慢性閉塞性肺疾患、関節リウマチ、炎症性腸疾患、血管炎、皮膚炎、変形性関節症、炎症性の筋肉疾患、アレルギー性鼻炎、膣炎、間質性膀胱炎、強皮症、骨粗鬆症、湿疹、臓器移植拒絶反応、同種間または異種間移植、移植片拒絶反応、移植片対宿主病、エリテマトーデス、I 形糖尿病、肺線維症、皮膚筋炎、甲状腺炎、重症筋無力症、自己免疫性溶血性貧血、嚢胞性線維症、慢性的な再発性肝炎、原発性胆汁性肝硬変、アレルギー性結膜炎、肝炎およびアトピー性皮膚炎、喘息、乾癬、多発性硬化症、シェーグレン症候群、および、自己免疫性の疾患または障害を含む疾患 / 障害から選択される、請求項 5 3 に記載の方法。

10

【請求項 5 5】

請求項 1 - 5 1 に記載の化合物、あるいは、その薬学的に許容可能な塩、薬学的に許容可能な溶媒和物、または、薬学的に許容可能なプロドラッグ、もしくは、請求項 5 2 に記載の医薬組成物に、ストア作動性カルシウム (SOC) チャネル複合体、または、その一部を接触させる工程を含む、ストア作動性カルシウム (SOC) チャネル活性を調節する方法。

20

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

この特許は、2010 年 10 月 28 日に出願された米国仮出願番号第 61 / 407, 792 号、2010 年 8 月 27 日に出願された第 61 / 377, 823 号、2010 年 4 月 27 日に出願された第 61 / 328, 549 号の利益を主張するものであり、それらはすべてが全体として参照によって組み込まれる。

30

【0002】

本明細書には、化合物、このような化合物を含む医薬組成物および薬剤、ならびに、ストア作動性カルシウム (store-operated calcium) (SOC) チャネル活性を調節するためのこのような化合物を使用する方法が記載されている。

【背景技術】

【0003】

カルシウムは、細胞の機能と生存に極めて重要な役割を果たす。例えば、カルシウムは、細胞内部のおよび細胞内へのシグナルの伝達において重要な要素である。成長因子、神経伝達物質、ホルモンおよび様々なその他のシグナル分子への細胞反応は、カルシウム依存的なプロセスを介して開始される。

40

【0004】

事実上、全ての細胞型は細胞質の Ca^{2+} シグナルの発生にある程度依存して、細胞機能を調整 (regulate) するか、または、特定の反応を誘発する。細胞質 Ca^{2+} シグナルは、収縮および分泌等の短期的応答から、細胞の成長と増殖という長期的な制御に至るまで、幅広い細胞機能を制御する。通常、これらのシグナルは、例えば、小胞体 (ER) 等の細胞内ストアからの Ca^{2+} 放出と、細胞膜への Ca^{2+} 流入の任意の組み合わせを含む。1 つの実施例では、細胞活性化は、表面膜受容体に結合するアゴニストによって開始され、アゴニストは、G タンパク質のメカニズムを介してホスホリパーゼ C (PLC) に結合する。PLC 活性化は、イノシトール 1, 4, 5 - 三リン酸 (IP₃) の産

50

生をもたらす、これは、次にERからの Ca^{2+} の放出を引き起こす IP_3 受容体を活性化する。ER Ca^{2+} の減少は、その後、細胞膜ストア作動性カルシウム(SOC)チャネルを活性化するために、シグナル伝達を行う。

【0005】

ストア作動性カルシウム(SOC)流入は、限定されないが、例えば、細胞内 Ca^{2+} ストアの再充填(Putney et al., Cell, 75, 199-201, 1993)、酵素活性の活性化(Fagan et al., J. Biol. Chem. 275:26530-26537, 2000)、遺伝子転写Lewis, Annu. Rev. Immunol. 19:497-521, 2001)、細胞増殖(Nunez et al., J. Physiol. 571.1, 57-73, 2006)、および、サイトカインの放出(Winslow et al., Curr. Opin. Immunol. 15:299-307, 2003)などの多様な機能を制御する、細胞生理におけるプロセスである。幾つかの非興奮性細胞、例えば、血液細胞、免疫細胞、造血細胞、Tリンパ球およびマスト細胞において、SOC流入は、SOCチャネルの一種である、カルシウム放出による活性化カルシウム(CRAC)チャネルを介して起こる。

10

【0006】

カルシウム流入メカニズムは、ストア作動性カルシウム流入(SOCE)を指すとされてきた。間質相互作用分子(STIM)タンパク質は、SOCチャネル機能の不可欠な成分であり、細胞内ストアからのカルシウム枯渇を検知するための、および、SOCチャネルを活性化するための、センサとして機能する。

20

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

【0007】

本明細書には、式(I)、(IA)、(II)、(IIA)、(III)、(IIIA)、(IV)、(IVA)、(V)、(VA)、(VI)、(VIA)、(VII)、または、(VIIA)の化合物、このような化合物を含む組成物、および、細胞内カルシウムを調節するためのそのような化合物の使用方法が記載されている。1つの態様において、式(I)、(IA)、(II)、(IIA)、(III)、(IIIA)、(IV)、(IVA)、(V)、(VA)、(VI)、(VIA)、(VII)、または、(VIIA)の化合物は、ストア作動性カルシウムチャネル活性の阻害によって細胞内カルシウムを調節する。1つの態様において、式(I)、(IA)、(II)、(IIA)、(III)、(IIIA)、(IV)、(IVA)、(V)、(VA)、(VI)、(VIA)、(VII)、または、(VIIA)の化合物は、活性化されたストア作動性カルシウムチャネル複合体の活性の予防により、細胞内カルシウムを調節する。1つの態様において、式(I)、(IA)、(II)、(IIA)、(III)、(IIIA)、(IV)、(IVA)、(V)、(VA)、(VI)、(VIA)、(VII)、または、(VIIA)の化合物は、ストア作動性のチャネルの活性化を阻害する。1つの態様において、式(I)、(IA)、(II)、(IIA)、(III)、(IIIA)、(IV)、(IVA)、(V)、(VA)、(VI)、(VIA)、(VII)、または、(VIIA)の化合物は、カルシウム放出による活性化カルシウムチャネルの活性化を阻害する。1つの態様において、式(I)、(IA)、(II)、(IIA)、(III)、(IIIA)、(IV)、(IVA)、(V)、(VA)、(VI)、(VIA)、(VII)、または、(VIIA)の化合物は、SOCチャネル複合体の少なくとも1つのタンパク質の、活性を調節し、相互作用を調節し、あるいは、そのレベル、または、分布、または、結合、または、それとの相互作用を調節する。1つの態様において、式(I)、(IA)、(II)、(IIA)、(III)、(IIIA)、(IV)、(IVA)、(V)、(VA)、(VI)、(VIA)、(VII)、または、(VIIA)の化合物は、CRACチャネル複合体の少なくとも1つのタンパク質の、活性を調節し、相互作用を調節し、あるいは、そのレベル、または、分布、または、結合、または、それとの相互作用を調節する。

30

40

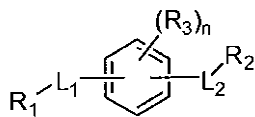
50

【 0 0 0 8 】

1つの態様において、本明細書に記載されているのは、式 (I) の構造を有する化合物、あるいは、その薬学的に許容可能な塩、その薬学的に許容可能な溶媒和物、または、薬学的に許容可能なプロドラッグであり、

【 0 0 0 9 】

【 化 1 】



式 (I);

10

【 0 0 1 0 】

式中、

L_1 は、O、S、または、 NR_{11} であり、ここで、 R_{11} は、H、 $C_1 - C_6$ アルキルまたは $C_2 - C_6$ アルケニルであり、

L_2 は、 $-NH-C(=O)-$ 、または、 $-C(=O)NH-$ であり、

R_1 はアリールまたはヘテロアリールであり、ここで、アリールまたはヘテロアリールは、少なくとも1つの R_3 により随意に置換されるか、あるいは、二環系を形成し、

R_2 はアリールまたはヘテロアリールであり、ここで、アリールまたはヘテロアリールは少なくとも1つの R_3 により随意に置換され、

20

R_3 は、H、F、Cl、Br、I、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OH$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OR_5$ 、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_3 - C_8$ シクロアルキル、 $C_1 - C_6$ ヘテロアルキル、 $C_1 - C_6$ ハロアルキル、 $C_2 - C_8$ ヘテロシクロアルキル、随意に置換されたアリール、随意に置換されたO-アリール、随意に置換されたヘテロアリール、 $-NHS(=O)_2R_4$ 、 $-S(=O)_2N(R_5)_2$ 、 $-N(R_5)S(=O)_2N(R_5)_2$ 、 $-C(=O)CF_3$ 、 $-C(=O)NHS(=O)_2R_4$ 、 $-S(=O)_2NHC(=O)R_4$ 、 $-N(R_5)_2$ 、 $-N(R_5)C(=O)R_5$ 、 $-N(R_5)C(=O)N(R_5)_2$ 、 $-N(R_5)C(=O)OR_4$ 、 $-CO_2R_5$ 、 $-C(=O)R_5$ 、 $-OC(=O)R_4$ 、 $-OC(=O)N(R_5)_2$ 、 $-CON(R_5)_2$ 、 $-SR_5$ 、 $-S(=O)R_4$ 、および、 $-S(=O)_2R_4$ から独立して選択され、

30

n は、0 ~ 4 から選択される整数であり、

各々の R_4 は、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ ハロアルキル、 $C_3 - C_8$ シクロアルキル、フェニル、および、ベンジルから独立的に選択され、

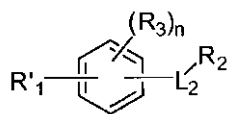
各々の R_5 は、H、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ ハロアルキル、 $C_3 - C_8$ シクロアルキル、フェニル、および、ベンジルから独立的に選択される。

【 0 0 1 1 】

別の態様において、式 (II) の構造を有する化合物、あるいは、その薬学的に許容可能な塩、その薬学的に許容可能な溶媒和物、または、薬学的に許容可能なプロドラッグであり、

【 0 0 1 2 】

【 化 2 】



式 (II);

40

【 0 0 1 3 】

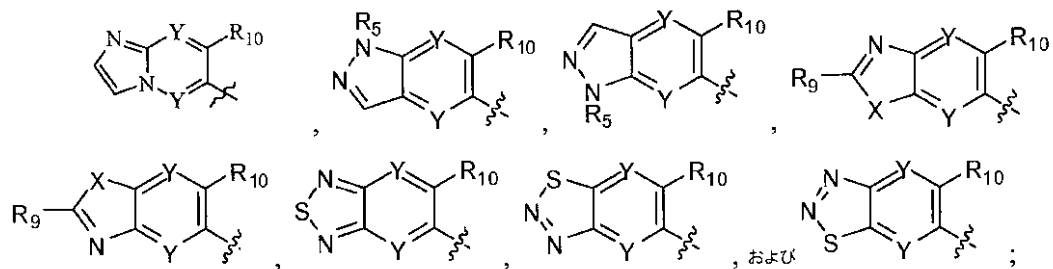
式中、

R'_{11} は、

【 0 0 1 4 】

50

【化 3】



【 0 0 1 5 】

10

であり、

L_2 は、 $-NH-C(=O)-$ 、または、 $-C(=O)NH-$ 、であり、

X は S 、 S 、 O 、または、 NR_5 であり、

Y は CR_{10} 、 N であり、

R_2 はアリールまたはヘテロアリールであり、ここで、アリールまたはヘテロアリールは、少なくとも 1 つの R_3 により随意に置換され、

R_3 は、 H 、 F 、 Cl 、 Br 、 I 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OH$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OR_5$ 、 C_1-C_6 アルキル、 C_3-C_8 シクロアルキル、 C_1-C_6 ヘテロアルキル、 C_1-C_6 ハロアルキル、 C_2-C_8 ヘテロシクロアルキル、随意に置換されたアリールを含み、随意に置換された O -アリールおよび随意に置換されたヘテロアリールから独立して選択され、

20

n は、 $0-4$ から選択される整数であり、

R_5 は、 H 、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 ハロアルキル、 C_3-C_8 シクロアルキル、フェニル、および、ベンジルから選択され、

R_9 および R_{10} は各々、 H 、 D 、 C_1-C_6 アルキル、ハロゲン、 C_1-C_6 カルボニルアルキルまたは CF_3 から独立して選択される。

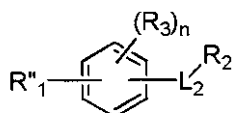
【 0 0 1 6 】

1 つの態様において、以下の構造を有する式 (III) の構造を有する化合物、あるいは、その薬学的に許容可能な塩、薬学的に許容可能な溶媒和物、または、薬学的に許容可能なプロドラッグであり、

30

【 0 0 1 7 】

【化 4】



式 (III);

【 0 0 1 8 】

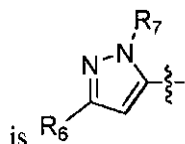
40

式中、

R'_{11} は、

【 0 0 1 9 】

【化 5】



【 0 0 2 0 】

50

であり、

L_2 は、 $-NH-C(=O)-$ 、または、 $-C(=O)NH-$ であり、

R_2 は、アリール、ヘテロアリール、縮合アリール、または、縮合ヘテロアリールであり、ここで、アリール、ヘテロアリール、縮合アリール、または、縮合ヘテロアリールは、少なくとも1つの R_3 により随意に置換され、

R_3 は、F、Cl、Br、I、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OH$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OR_5$ 、随意に置換されたアリール、随意に置換されたO-アリール、随意に置換されたヘテロアリール、 $-NHS(=O)_2R_4$ 、 $-S(=O)_2N(R_5)_2$ 、 $-N(R_5)S(=O)_2N(R_5)_2$ 、 $-C(=O)CF_3$ 、 $-C(=O)NHS(=O)_2R_4$ 、 $-S(=O)_2NHC(=O)R_4$ 、 $-N(R_5)_2$ 、 $-N(R_5)C(=O)R_5$ 、 $-N(R_5)C(=O)N(R_5)_2$ 、 $-N(R_5)C(=O)OR_4$ 、 $-CO_2R_5$ 、 $-C(=O)R_5$ 、 $-OC(=O)R_4$ 、 $-OC(=O)N(R_5)_2$ 、 $-CON(R_5)_2$ 、 $-SR_5$ 、 $-S(=O)R_4$ 、および、 $-S(=O)_2R_4$ から独立して選択され、

n は、0 - 4 から選択される整数であり、

各々の R_4 は、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ ハロアルキル、 $C_3 - C_8$ シクロアルキル、フェニル、および、ベンジルから独立的に選択され、

R_5 および R_7 は、各々、H、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ ハロアルキル、 $C_3 - C_8$ シクロアルキル、フェニル、および、ベンジルから独立して選択され、

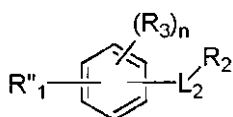
R_6 は、H、F、Cl、Br、I、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OH$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OR_5$ 、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_3 - C_8$ シクロアルキル、 $C_1 - C_6$ ヘテロアルキル、 $C_1 - C_6$ ハロアルキル、 $C_2 - C_4$ ヘテロシクロアルキル、随意に置換されたアリールを含み、随意に置換されたO-アリール、随意に置換されたヘテロアリール、 $-NHS(=O)_2R_4$ 、 $-S(=O)_2N(R_5)_2$ 、 $-N(R_5)S(=O)_2N(R_5)_2$ 、 $-C(=O)CF_3$ 、 $-C(=O)NHS(=O)_2R_4$ 、 $-S(=O)_2NHC(=O)R_4$ 、 $-N(R_5)_2$ 、 $-N(R_5)C(=O)R_4$ 、 $-N(R_5)C(=O)N(R_5)_2$ 、 $-N(R_5)C(=O)OR_4$ 、 $-CO_2R_5$ 、 $-C(=O)R_5$ 、 $-OC(=O)R_4$ 、 $-OC(=O)N(R_5)_2$ 、 $-CON(R_5)_2$ 、 $-SR_5$ 、 $-S(=O)R_4$ 、および、 $-S(=O)_2R_4$ から独立して選択される。

【0021】

別の態様において、以下の構造を有する式(IV)の構造を有する化合物、あるいは、その薬学的に許容可能な塩、薬学的に許容可能な溶媒和物、または、薬学的に許容可能なプロドラッグであり、

【0022】

【化6】



式(IV);

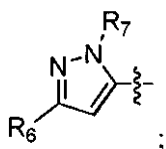
【0023】

式中、

R'_1 は、

【0024】

【化7】



【0025】

10

20

30

40

50

であり、

L_2 は、 $-NH-C(=O)-$ 、または、 $-C(=O)NH-$ であり、

R_2 は、アリール、ヘテロアリール、縮合アリール、または、縮合ヘテロアリールであり、ここで、アリール、ヘテロアリール、縮合アリール、または、縮合ヘテロアリールは、少なくとも1つの R_3 により随意に置換され、

R_3 は、H、D、F、Cl、Br、I、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OH$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OR_5$ 、 $-NR_5R_5$ 、 C_1-C_6 アルキル、 C_3-C_8 シクロアルキル、 C_1-C_6 ヘテロアルキル、 C_1-C_6 ハロアルキル、 C_2-C_8 ヘテロシクロアルキル、随意に置換されたアリール、随意に置換されたO-アリール、随意に置換されたヘテロアリール、 $-NHS(=O)_2R_4$ 、 $-S(=O)_2N(R_5)_2$ 、 $-N(R_5)S(=O)_2N(R_5)_2$ 、 $-C(=O)CF_3$ 、 $-C(=O)NHS(=O)_2R_4$ 、 $-S(=O)_2NHC(=O)R_4$ 、 $-N(R_5)_2$ 、 $-N(R_5)C(=O)R_5$ 、 $-N(R_5)C(=O)N(R_5)_2$ 、 $-N(R_5)C(=O)OR_4$ 、 $-CO_2R_5$ 、 $-C(=O)R_5$ 、 $-OC(=O)R_4$ 、 $-OC(=O)N(R_5)_2$ 、 $-CON(R_5)_2$ 、 $-SR_5$ 、 $-S(=O)R_4$ 、および、 $-S(=O)_2R_4$ から独立して選択され、

n は、0 - 3 から選択される整数であり、

各々の R_4 は、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 ハロアルキル、 C_3-C_8 シクロアルキル、フェニル、および、ベンジルから独立的に選択され、

R_5 および R_7 は、各々、H、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 ハロアルキル、 C_3-C_8 シクロアルキル、フェニル、および、ベンジルから独立して選択され、

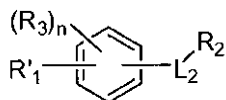
R_6 は、CNまたは随意に置換されたアリール、随意に置換されたO-アリール、随意に置換されたヘテロアリールから選択される。

【0026】

別の態様において、以下の構造を有する式(V)の化合物、あるいは、その薬学的に許容可能な塩、薬学的に許容可能な溶媒和物、または、薬学的に許容可能なプロドラッグであり、

【0027】

【化8】



式(V);

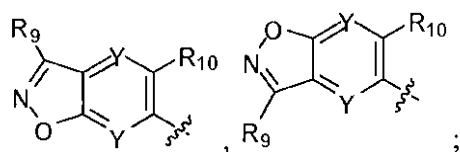
【0028】

式中、

R'_1 は、

【0029】

【化9】



【0030】

であり、

L_2 は、 $-NH-C(=O)-$ 、または、 $-C(=O)NH-$ であり、

Y は、 CR_9 または N から独立して選択され、

R_2 は、アリール、ヘテロアリール、縮合アリール、または、縮合ヘテロアリールであり、ここで、アリール、ヘテロアリール、縮合アリール、または、縮合ヘテロアリールは、少なくとも1つの R_3 により随意に置換され、

R_3 は、H、F、D、Cl、Br、I、-CN、-NO₂、-OH、-CF₃、-OCF₃、-OR₅、C₁-C₆アルキル、C₃-C₈シクロアルキル、C₁-C₆ヘテロアルキル、C₁-C₆ハロアルキル、C₂-C₈ヘテロシクロアルキル、随意に置換されたアリール、随意に置換されたO-アリール、随意に置換されたヘテロアリールから独立して選択され、

n は0 - 3 から選択される整数であり、

R_9 および R_{10} は、各々、H、D、C₁-C₆アルキル、ハロゲン、C₁-C₆ハロアルキル、-OR₅、-OCF₃、C₁-C₆カルボニルアルキル、または、-CF₃ から独立して選択され、

R_5 は、H、C₁-C₆アルキル、C₁-C₆ハロアルキル、C₃-C₈シクロアルキル、フェニル、および、ベンジルから独立的に選択される。

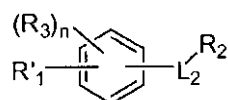
10

【0031】

別の態様において、以下の構造を有する式(VI)の化合物、あるいは、その薬学的に許容可能な塩、薬学的に許容可能な溶媒和物、または、薬学的に許容可能なプロドラッグであり、

【0032】

【化10】



式(VI);

20

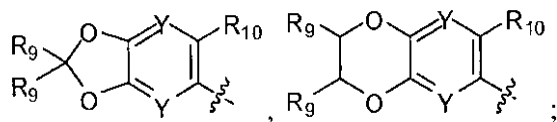
【0033】

式中、

R'_{10} は、

【0034】

【化11】



30

【0035】

であり、

L_2 は、-NH-C(=O)-、または、-C(=O)NH-であり、

Y は、CR₉ またはNから独立して選択され、

R_2 は、アリール、ヘテロアリール、縮合アリール、または、縮合ヘテロアリールであり、ここで、アリール、ヘテロアリール、縮合アリール、または、縮合ヘテロアリールは、少なくとも1つの R_3 により随意に置換され、

R_3 は、H、F、D、Cl、Br、I、-CN、-NO₂、-OH、-CF₃、-OCF₃、-OR₅、C₁-C₆アルキル、C₃-C₈シクロアルキル、C₁-C₆ヘテロアルキル、C₁-C₆ハロアルキル、C₂-C₈ヘテロシクロアルキル、随意に置換されたアリール、随意に置換されたO-アリール、随意に置換されたヘテロアリールから独立して選択され、

40

n は0 - 3 から選択される整数であり、

R_9 は、H、D、ハロゲン、C₁-C₆アルキル、C₁-C₆ハロアルキル、-OR₅、-OCF₃、C₁-C₆カルボニルアルキル、または、-CF₃ から独立して選択され、

R_{10} は、ハロゲン、C₁-C₆アルキル、C₁-C₆ハロアルキル、-OR₅、-OCF₃、C₁-C₆カルボニルアルキル、または、-CF₃ から選択され、

R_5 は、H、C₁-C₆アルキル、C₁-C₆ハロアルキル、C₃-C₈シクロアルキ

50

ル、フェニル、および、ベンジルから独立的に選択される。

【 0 0 3 6 】

1つの実施形態では、 R_{10} が CF_3 、 $C_1 - C_6$ アルキルから選択される、式(I I)の化合物がある。別の実施形態では、 R_{10} は、 C_2H_5 である。さらなる実施形態では、 R_{10} は、 $C_1 - C_6$ アルキルである。またさらなる実施形態では、 R_{10} は CH_3 である。

【 0 0 3 7 】

さらに別の実施形態において、 R_2 はアリールである。さらなる実施形態では、アリールはフェニルである。またさらなる実施形態では、フェニル基は、D、F、Cl、Br、I、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OH$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OR_5$ 、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_3 - C_8$ シクロアルキル、 $C_1 - C_6$ ヘテロアルキル、 $C_1 - C_6$ ハロアルキル、 $C_2 - C_8$ ヘテロシクロアルキル、随意に置換されたアリール、随意に置換されたO-アリール、および、随意に置換されたヘテロアリールから選択される少なくとも1つの置換基によって置換される。1つの実施形態では、置換基はフッ素である。1つの実施形態では、フェニルは、少なくとも2つの置換基により置換される。別の実施形態では、フェニルは、少なくとも3つの置換基により置換される。

10

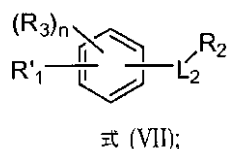
【 0 0 3 8 】

またさらなる実施形態では、以下の構造を有する式(V I I)の化合物、あるいは、その薬学的に許容可能な塩、薬学的に許容可能な溶媒和物、または、薬学的に許容可能なプロドラッグであり、

20

【 0 0 3 9 】

【化 1 2】



【 0 0 4 0 】

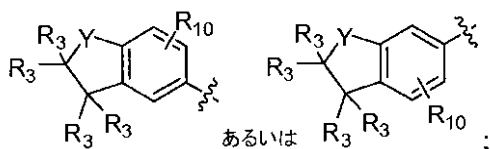
式中、

R'_{10} は、

30

【 0 0 4 1 】

【化 1 3】



【 0 0 4 2 】

であり、

L_2 は、 $-NH-C(=O)-$ 、または、 $-C(=O)NH-$ であり、

40

Yは、 CR_3 、O、 NR_5 、または、Sであり、

R_2 は、アリール、ヘテロアリール、縮合アリール、または、縮合ヘテロアリールであり、ここで、アリール、ヘテロアリール、縮合アリール、または、縮合ヘテロアリールは、少なくとも1つの R_3 により随意に置換され、

R_3 は、H、F、D、Cl、Br、I、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OH$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OR_5$ 、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_3 - C_8$ シクロアルキル、 $C_1 - C_6$ ヘテロアルキル、 $C_1 - C_6$ ハロアルキル、 $C_2 - C_8$ ヘテロシクロアルキル、随意に置換されたアリール、随意に置換されたO-アリール、随意に置換されたヘテロアリールから独立して選択され、nは0 - 3から選択される整数であり、

R_9 は、H、D、ハロゲン、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ ハロアルキル、 $-OR_5$

50

、 $-OCF_3$ 、 $C_1 - C_6$ カルボニルアルキル、または、 $-CF_3$ から独立して選択され、

R_{10} は、ハロゲン、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ ハロアルキル、 $-OR_5$ 、 $-OCF_3$ 、 $C_1 - C_6$ カルボニルアルキル、または、 $-CF_3$ から選択され、

R_5 は、H、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ ハロアルキル、 $C_3 - C_8$ シクロアルキル、フェニル、および、ベンジルから独立的に選択される。

【0043】

別の態様では、薬学的に許容可能な希釈剤、賦形剤または結合剤、および、式(I)、(IA)、(II)、(IIA)、(III)、(IIIA)、(IV)、(IVA)、(V)、(VA)、(VI)、(VIA)、(VII)、または、(VIIA)の構造を有する化合物、あるいは、その薬学的に許容可能な塩、薬学的に許容可能なプロドラッグ、または、薬学的に許容可能な溶媒和物を含む医薬組成物がある。

10

【0044】

別の態様では、式(I)、(IA)、(II)、(IIA)、(III)、(IIIA)、(IV)、(IVA)、(V)、(VA)、(VI)、(VIA)、(VII)、または、(VIIA)の構造を有する化合物、あるいは、その薬学的に許容可能な塩、薬学的に許容可能な溶媒和物、または、薬学的に許容可能なプロドラッグ、もしくは、薬学的に許容可能な希釈剤、賦形剤または結合剤とともに、同じものを含む医薬組成物を、哺乳動物に投与する工程を含む、ストア作動性カルシウムチャネル活性の阻害から利益を得る、哺乳動物の疾患、障害、または疾病を処置する方法である。

20

【0045】

別の態様では、式(I)、(IA)、(II)、(IIA)、(III)、(IIIA)、(IV)、(IVA)、(V)、(VA)、(VI)、(VIA)、(VII)、または、(VIIA)の構造の化合物、あるいは、その薬学的に許容可能な塩、薬学的に許容可能な溶媒和物、または、薬学的に許容可能なプロドラッグ、もしくは、薬学的に許容可能な希釈剤、賦形剤または結合剤とともに、同じものを含む医薬組成物に、SOCチャネル複合体、またはその一部を接触させる工程を含む、ストア作動性カルシウム(SOC)チャネル活性を調節するための方法である。

【0046】

別の態様では、式(I)、(IA)、(II)、(IIA)、(III)、(IIIA)、(IV)、(IVA)、(V)、(VA)、(VI)、(VIA)、(VII)、または、(VIIA)の化合物を、哺乳動物に投与する工程を含む、哺乳動物中のカルシウム放出による活性化カルシウムチャネル(CRAC)活性を調節する方法であり、式(I)、(IA)、(II)、(IIA)、(III)、(IIIA)、(IV)、(IVA)、(V)、(VA)、(VI)、(VIA)、(VII)、または、(VIIA)の化合物は、哺乳動物中のCRAC活性を調節する。

30

【0047】

別の態様では、式(I)、(IA)、(II)、(IIA)、(III)、(IIIA)、(IV)、(IVA)、(V)、(VA)、(VI)、(VIA)、(VII)、または、(VIIA)の化合物を、哺乳動物に投与する工程を含む、哺乳動物における活性化T細胞(NFAT)の核内因子のストア作動性カルシウム流入(SOCE)活性化を阻害する方法であり、ここで、式(I)、(IA)、(II)、(IIA)、(III)、(IIIA)、(IV)、(IVA)、(V)、(VA)、(VI)、(VIA)、(VII)、または、(VIIA)の化合物は、哺乳動物中のNFATのSOCE活性化を阻害する。

40

【0048】

また別の態様では、式(I)、(IA)、(II)、(IIA)、(III)、(IIIA)、(IV)、(IVA)、(V)、(VA)、(VI)、(VIA)、(VII)、または、(VIIA)の化合物を哺乳動物に投与する工程を含む、哺乳動物中のNFATのSOCE活性化を阻害することによって、サイトカイン放出を減少させる方法であっ

50

て、式 (I)、(IA)、(II)、(IIA)、(III)、(IIIA)、(IV)、(IVA)、(V)、(VA)、(VI)、(VIA)、(VII)、または、(VIIA) の化合物は、哺乳動物中のサイトカインの放出を減少させる。

【0049】

さらなる態様では、式 (I)、(IA)、(II)、(IIA)、(III)、(IIIA)、(IV)、(IVA)、(V)、(VA)、(VI)、(VIA)、(VII)、または、(VIIA) の化合物を哺乳動物に投与する工程を含む、ストア作動性カルシウムチャネル活性の阻害から利益を得る、哺乳動物における疾患、障害、疾病を処置する方法である。

【0050】

1つの態様では、式 (I)、(IA)、(II)、(IIA)、(III)、(IIIA)、(IV)、(IVA)、(V)、(VA)、(VI)、(VIA)、(VII)、または、(VIIA) の化合物、あるいは、その薬学的に許容可能な塩、または、薬学的に許容可能なプロドラッグを、哺乳動物に投与する工程を含む、哺乳動物における自己免疫疾患、異種免疫の疾患または疾病、あるいは、炎症性疾患を処置するための方法である。

【0051】

1つの実施形態では、自己免疫性疾患は、炎症性腸疾患、関節リウマチ、重症筋無力症、多発性硬化症、シェーグレン症候群、I型糖尿病、紅斑性狼瘡、乾癬、変形性関節症、強皮症、および、自己免疫性溶血性貧血である。

【0052】

別の実施形態では、異種免疫疾患または疾病は、移植片対宿主疾患、移植片拒絶反応、アトピー性皮膚炎、アレルギー性結膜炎、臓器移植拒否反応、同種または異種の移植、および、アレルギー性鼻炎である。

【0053】

さらなる実施形態では、炎症性疾患は、ブドウ膜炎、血管炎、膣炎、喘息、炎症性の筋肉疾患、皮膚炎、間質性膀胱炎、大腸炎、クローン病、皮膚筋炎、肝炎および慢性的な再発性肝炎である。

【0054】

別の態様では、式 (I)、(IA)、(II)、(IIA)、(III)、(IIIA)、(IV)、(IVA)、(V)、(VA)、(VI)、(VIA)、(VII)、または、(VIIA) の化合物、あるいは、その薬学的に許容可能な塩、N-オキシド、または、プロドラッグを、哺乳動物に投与する工程を含む、ストア作動性カルシウムチャネル活性の阻害から利益を得る、哺乳動物の疾患、傷害、疾病を処置する方法である。

【0055】

1つの実施形態では、哺乳動物における疾患、障害または疾病は、糸球体腎炎、肝疾患または障害、腎疾患または障害、慢性閉塞性肺疾患、骨粗しょう症、湿疹、肺線維症、甲状腺炎、嚢胞性繊維症、および、原発性胆汁性肝硬変から選択される。

【0056】

本明細書で提供される化合物は、細胞内カルシウムを調節するために使用される。1つの態様では、本明細書で提供される化合物は、SOCチャネル活性を調節する。1つの態様では、本明細書で提供される化合物は、CRACチャネル活性を調節する。別の態様では、本明細書で提供される化合物は、STIMタンパク質活性を調節する。別の態様では、本明細書で提供される化合物は、Oraiタンパク質活性を調節する。別の態様では、本明細書で提供される化合物は、Oraiタンパク質とのSTIMタンパク質の機能的な相互作用を調節する。別の態様では、本明細書で提供される化合物は、機能的SOCチャネルの数を減少させる。別の態様では、本明細書で提供される化合物は、機能的CRACチャネルの数を減少させる。1つの態様では、本明細書に記載されている化合物は、SOCチャネル遮断薬である。1つの態様では、本明細書に記載されている化合物は、CRACチャネル遮断薬またはCRACチャネル修飾物質である。

10

20

30

40

50

【0057】

1つの態様では、式(I)、(IA)、(II)、(IIA)、(III)、(III A)、(IV)、(IVA)、(V)、(VA)、(VI)、(VIA)、(VII)、または、(VIIA)の化合物は、CRACチャネル活性の選択的インヒビターである。

【0058】

本明細書に記載の、化合物、組成物、方法、および、使用の、他の目的、特徴、ならびに、利点は、以下の詳細な説明から明らかになる。しかし、詳細な説明と特定の例は、特定の実施形態を示しているが、本開示の精神および範囲内での様々な変化および改変がこの詳細な説明から明白となるので、単なる例示目的として与えられていることを理解されたい。

10

【図面の簡単な説明】

【0059】

【図1】図1は、ICRACチャネル経路を概説する。

【図2】図2は、侵入直後の、ICRACが活性化される前の、および、細胞内カルシウムストアの枯渇によってICRACが完全に活性化された5分後の電圧刺激に応答して、ヒトOrailおよびSTIM1を安定して過剰発現する細胞における典型的なICRAC線を示す。

【発明を実施するための形態】

【0060】

細胞内カルシウムの恒常性は、細胞内カルシウム濃度および移動の制御に關与する制御システムの総和の結果である。細胞内カルシウムの恒常性は、カルシウム結合と、細胞膜を横切る細胞へのおよび細胞からのカルシウムの移動とによって、および、例えば、小胞体、筋小胞体、ミトコンドリアおよびエンドサイトーシスオルガネラ（エンドソームおよびリソソームを含む）を含む細胞内オルガネラの膜を横切る、細胞内部でのカルシウムの移動によって、少なくとも部分的に達成される。

20

【0061】

細胞膜を横切るカルシウムの移動は、特殊なタンパク質によって行われる。例えば、細胞外空間からのカルシウムは、様々なカルシウムチャネルおよびナトリウム/カルシウム交換体を介して細胞に流入可能であるとともに、カルシウムポンプおよびナトリウム/カルシウム交換体によって細胞から活発に押し出される。カルシウムは、内部ストアからイノシトール三リン酸またはリアノジン受容体を通して放出されることも可能であり、カルシウムポンプを用いてこれらのオルガネラによって取り込まれ得る。

30

【0062】

カルシウムは、複数の一般的なクラスのチャネルのいずれかによって細胞に流入可能であり、この一般的なクラスのチャネルには、電位作動性カルシウム(VOC: voltage-operated calcium)チャネル、ストア作動性カルシウム(SOC)チャネル、および、逆転モードで作動するナトリウム/カルシウム交換体が含まれるが、これらに限定されない。VOCチャネルは、膜脱分極によって活性化され、神経および筋肉のような興奮性細胞で見られ、非興奮性細胞ではほとんど見られない。いくつかの条件下で、 Ca^{2+} は、逆転モードで作動する $Na^{+}-Ca^{2+}$ 交換体を介して細胞に流入し得る。

40

【0063】

エンドサイトーシスは、細胞がエンドソームを介して細胞外培地からカルシウムを取り込むことを可能にする、別のプロセスを提供する。加えて、いくつかの細胞、例えば、外分泌細胞は、エキソサイトーシスを介してカルシウムを放出可能である。

【0064】

細胞質カルシウム濃度は、哺乳動物の細胞において、通常約 $0.1 \mu M$ と推定される安定したレベルで厳重に調節され、一方で、細胞外カルシウム濃度は典型的に約 $2 mM$ である。この厳重な調節は、細胞膜および細胞内オルガネラの膜を横切る一過性のカルシウム流を介して、細胞内への、または、細胞内での、シグナルの伝達を促進する。細胞には、

50

非常に多数の細胞内カルシウム輸送および緩衝系が存在し、これらの系は、細胞内カルシウムシグナリングの形成と細胞質カルシウム濃度を低い静止状態に維持する役割を果たす。静止状態の細胞において、基底カルシウム濃度の維持に関与する主な要素は、小胞体および細胞膜の両方における、カルシウムポンプと漏れ経路である。細胞質カルシウム濃度の静止状態の妨害は、カルシウム依存シグナル伝達に影響を与え、多数の細胞内プロセスで異常を生じさせかねない。例えば、細胞増殖は、延長されたカルシウムシグナリングの配列に関与する。カルシウムシグナリングを含む他の細胞プロセスは、分泌、転写因子シグナリング、および、受精を含むが、これらに限定されない。

【0065】

ホスホリパーゼC (PLC) を活性化する細胞表面受容体は、細胞内および細胞外の供給源からの細胞質 Ca^{2+} シグナルを生成する。[Ca^{2+}]_i (細胞内カルシウム濃度) の最初の一時的な増加は、 Ca^{2+} を小胞体 (ER) から放出した結果生じるもので、これは、PLC 製品、イノシトール 1, 4, 5 - 三リン酸 (IP₃) によって誘発され、ER 内の IP₃ 受容体を開く (Strebb 等による論文、Nature, 306, 67 - 69, 1983)。細胞膜を越える持続性 Ca^{2+} 流入の次の段階が、細胞膜内の特殊なストア作動性カルシウム (SOC) チャネル (免疫細胞の場合、SOC チャネルはカルシウム放出による活性化カルシウム (CRAC) チャネルである) を介して、結果として生じる。ストア作動性 Ca^{2+} 流入 (SOCE) は、 Ca^{2+} ストア自体を空にすることによって細胞膜内の Ca^{2+} チャネルを活性化して、ストアを再充填しやすくするプロセスである (Putney, Cell Calcium, 7, 1 - 12, 1986; Parekh et al., Physiol. Rev. 757 - 810; 2005)。SOCE は、ストアを再充填するために Ca^{2+} を単に提供するだけでなく、遺伝子発現、細胞代謝およびエキソサイトーシス等のこのような必要不可欠な機能を制御する持続性 Ca^{2+} シグナルを、それ自体で生成し得る (Parekh and Putney, Physiol. Rev. 85, 757 - 810 (2005))。

【0066】

リンパ球およびマスト細胞において、抗原またはFc受容体のそれぞれの活性化により、 Ca^{2+} は細胞内ストアから放出され、これは、次に、細胞膜内のCRACチャネルを通る Ca^{2+} 流入を導く。細胞内 Ca^{2+} がその後増加することにより、転写因子NFATを抑制するホスファターゼであるカルシニューリンが活性化される。静止細胞において、NFATはリン酸化されて細胞質内に存在しているが、カルシニューリンによって脱リン酸化されると、NFATは細胞核へ移行し、刺激条件および細胞型に依存して異なる遺伝的プログラムを活性化する。感染への反応時および移植拒絶反応の間、NFATは、「エフェクター」T細胞の細胞核内で転写因子AP-1 (Fos - Jun) と組になり、これにより、サイトカイン遺伝子、T細胞増殖を制御する遺伝子、および、活発な免疫反応を組織化するその他の遺伝子を、トランス活性化する (Rao 等による論文、Annu Rev Immunol., 1997; 15: 707 - 47)。これとは対照的に、自己抗原を認識するT細胞において、NFATは、AP-1の不在で活性化され、自己免疫反応を抑制する「アネルギー」として知られる転写プログラムを活性化する (Macián 等による論文、Transcriptional mechanisms underlying lymphocyte tolerance. Cell. 2002 Jun 14; 109 (6): 719 - 31)。自己反応性のエフェクターT細胞によって媒介される自己免疫を抑止する制御性T細胞として知られているT細胞のサブクラスでは、NFATは、サプレッサー機能の原因である遺伝子を活性化するために、転写因子FOX P3と組になる (Wu et al., Cell, 2006 Jul 28; 126 (2): 375 - 87; Rudensky AY, Gavin M, Zheng Y. Cell. 2006 Jul 28; 126 (2): 253 - 256)。

【0067】

小胞体 (ER) は、様々なプロセスを実行する。ERは、 Ca^{2+} シンクおよびアゴニスト感受性 Ca^{2+} ストアの役割を果たし、タンパク質の折り畳み / プロセッシングはその

内腔で行われる。後者の場合、多数の Ca^{2+} 依存性シャペロンタンパク質は、新たな合成タンパク質が正しく折り畳まれ、その適切な目的地へ送られることを保証する。ERは、小胞輸送、ストレスシグナルの放出、コレステロール代謝の調整、および、アポトーシスにも関与している。これらのプロセスの多くは腔内 Ca^{2+} を必要とし、タンパク質の誤った折り畳み、ERのストレス応答、および、アポトーシスはすべて、ERの Ca^{2+} が長時間にわたって枯渇することによって誘発され得る。有限量の Ca^{2+} を含んでいるため、ERの Ca^{2+} 含有量は、刺激中の Ca^{2+} の放出後に減少しなければならないことは明らかである。しかし、ERの機能的統合性を保存するためには、 Ca^{2+} 含有量は低下し過ぎないか、あるいは、少なくとも低いレベルで維持されることが大切である。したがって、ERの Ca^{2+} との交換は、全ての真核細胞にとって重要なプロセスである。ERの Ca^{2+} 含有量の減少により細胞膜内のストア作動性 Ca^{2+} チャンネルが活性化されるので、この Ca^{2+} の流入経路の主な機能は、適切なタンパク質の合成と折り畳みに必要なERの Ca^{2+} レベルを維持することであると考えられている。しかし、ストア作動性 Ca^{2+} チャンネルは、他の重要な役割を有している。

10

20

30

40

50

【0068】

ストア作動性カルシウム流入についての理解は、ストアを空にする工程が、 Ca^{2+} 放出 活性化 Ca^{2+} 電流または I_{CRAC} と呼ばれるマスト細胞中の Ca^{2+} 電流を活性化したことを実証した、電気生理学的研究によって与えられる。 I_{CRAC} は、非電位活性化型、内向き整流性であり、 Ca^{2+} には非常に選択的なものである。これは、主に造血性 (hemapoietic) 由来のいくつかの細胞型において見られる。 I_{CRAC} は唯一のストア作動性電流でなく、ストア作動性流入は、異なる細胞型において異なる特性を有する Ca^{2+} 透過性チャンネルのファミリーを包囲することが今では明らかになっている。 I_{CRAC} は、記載される最初のストア作動性 Ca^{2+} 電流であったが、依然としてストア作動性流入を研究するための一般的なモデルである。

【0069】

ストア作動性カルシウムチャンネルは、ERの Ca^{2+} ストアを空にする任意の手順によって、活性化され得る。ここで、ストアがどのようにして空になるかは重要なことでなく、正味の効果は、ストア作動性 Ca^{2+} 流入の活性化である。生理学的に、ストアを空にすることは、 IP_3 またはその他の Ca^{2+} 放出シグナルのレベルの増加と、その後のストアからの Ca^{2+} 放出によって、誘発される。しかし、ストアを空にする方法は他にもいくつかある。これらの方法は、以下を含む。

(1) (受容体刺激の後、または、 IP_3 自体または非代謝アナログ $\text{Ins}(2,4,5)\text{P}_3$ 等の関連する同類物などでサイトゾルを透析した後の) サイトゾル内の IP_3 を増加させる工程

(2) ER膜を透過処理するために、 Ca^{2+} イオノフォア (例えば、イオノマイシン) を適用する工程

(3) ストアから漏出して、したがって、ストアの再充填を妨げる Ca^{2+} をキレート化 する高濃度の Ca^{2+} キレート剤 (例えば、EGTAまたはBAPTA) で、細胞質を透析する工程

(4) タブシガルジン、シクロピアゾン酸、および、ジ tert ブチルヒドロキノ ンのような、筋小胞体/小胞体の Ca^{2+} ATPアーゼ (SERCA) インヒビターに曝露 する工程

(5) チメロサールのような薬剤を用いて、 IP_3 受容体を InsP_3 の静止レベルにま で感作する工程、および、

(6) N, N, N', N' - テトラキス (2 - ピリジルメチル) エチレンジアミン (TP EN) のような膜透過性金属 Ca^{2+} キレート剤を、ストア内に直接充填する工程

【0070】

質量作用を介して、TP ENは、ストア枯渇依存性シグナルが生成されるように、ストア Ca^{2+} の総量を変えることなく、遊離型の腔内 Ca^{2+} 濃度を低下させる。

【0071】

ストアを空にするこれらの方法は、潜在的な問題を有している。ストア作動性 Ca^{2+} 流入の重要な特徴は、チャンネルを活性化するのはストア内部の Ca^{2+} 含有量の減少であって、その後の細胞質 Ca^{2+} 濃度の増加ではない。しかし、イオノマイシンおよび SERCA ポンプ遮断薬は、一般的に、ストア枯渇の結果として細胞質 Ca^{2+} 濃度の増加を引き起こし、 Ca^{2+} のこのような増加は、 Ca^{2+} に対して透過性を有する Ca^{2+} 活性化カチオンチャンネルを開きかねない。このような問題を避けるための一つの方法は、EGTA または BAPTA 等の高濃度の Ca^{2+} キレート剤を用いて、細胞質 Ca^{2+} が強力に緩衝された条件下で、薬剤を使用することである。

【0072】

<ストア作動性カルシウム流入>

カルシウムの放出に由来する小胞体などの細胞内カルシウムストアのカルシウム濃度が減少することにより、細胞外培地から細胞へのカルシウム流入のシグナルがもたらされる。細胞質カルシウム濃度の持続的な「プラトー」上昇をもたらすこのカルシウム流入は、一般的に、電位依存細胞膜チャンネルには依存せず、かつ、カルシウムによるカルシウムチャンネルの活性化に関与しない。このカルシウム流入のメカニズムは、容量性カルシウム流入 (CCE)、カルシウム放出によって活性化されたストア作動性または枯渇作動性のカルシウム流入を指す。ストア作動性カルシウム流入は、特徴的な性質を有するイオン電流として記録され得る。この電流は、ISOC (ストア作動性電流) または ICRA (カルシウム放出により活性化された電流) と呼ばれる。

【0073】

ストア作動性またはカルシウム放出により活性化された電流の電気生理学的分析は、特徴的な生物物理学的性質を明らかにする (例えば、Parekh and Penner (1997) Physiol. Rev. 77: 901-930 を参照)。例えば、電流は、細胞内カルシウムストア (例えば、タブシガルジン、CPA、イオノマイシン、および、BAPTA 等の非生理学的活性化因子、ならびに、 IP_3 等の生理学的活性化因子) の枯渇によって活性化され得るものであり、かつ、生理溶液または生理条件中の一価イオンを越える、カルシウム等の二価カチオンに対して選択的であり、細胞質カルシウム濃度の変化による影響を受け、および、低い細胞外濃度の二価カチオンの存在下で変化する選択性および伝導率を示し得る。電流は、2-APB (濃度依存的) によって遮断または増強され、SKF 96365 および Gd^{3+} によって遮断され、一般的に厳密には電位依存性でないカルシウム電流として記載され得る。

【0074】

マスト細胞およびジャーカット白血病 T 細胞におけるパッチクランプ研究は、非常に低いコンダクタンスと対になる Ca^{2+} への高い選択性を含む、特徴的な生物物理学的特性を有するイオンチャンネルとして、CRA 流入メカニズムを確立した。さらに、CRA チャンネルは、ストア作動性であるための厳密な基準を満たすことが示された。この基準とは、PLC によって生成された細胞質 Ca^{2+} またはその他のメッセンジャーよりもむしろ単に ER 内の Ca^{2+} の減少による活性化である (Prakriya 等による論文、In Molecular and Cellular Insights into Ion Channel Biology (ed. Robert Maue) 121-140 (Elsevier Science, Amsterdam, 2004))。

【0075】

<細胞内カルシウムストアによるストア作動性カルシウム流入の調整>

ストア作動性カルシウム流入は、細胞内カルシウムストア内のカルシウムレベルによって調整される。細胞内カルシウムストアは、ストアからのカルシウムの放出を活性化するか、あるいは、ストアへのカルシウムの取り込みを抑制する薬剤 (生理学的または薬理的でもよい) に対する感受性によって、特徴付けられ得る。細胞内カルシウムストアの特徴について異なる細胞が研究され、ストアは、種々の薬剤 (タブシガルジン、イオノマイシンおよび / またはサイクリック ADP リボースに作用する化合物を含むが、限定されない

10

20

30

40

50

、 IP_3 および IP_3 受容体) に対して感受性を有するものとして特徴付けられた (例えば、Berridge による論文、(1993) Nature 361: 315 - 325; Churchill と Louis による論文 (1999) Am. J. Physiol. 276: C426 - C434; Dargie 等による論文 (1990) Cell Regul. 1: 279 - 290; Gerasimenko 等による論文 (1996) Cell 84: 473 - 480; Gromoda 等による論文 (1995) FEBS Lett. 360: 303 - 306; Guse 等による論文 (1999) Nature 398: 70 - 73 を参照)。

【0076】

小胞体および筋小胞体 (SR: 横紋筋における小胞体の特殊なもの) の貯蔵オルガネラ内部でのカルシウムの蓄積は、一般的にカルシウムポンプと呼ばれる筋小胞体 - 小胞体カルシウム ATPアーゼ (SERCA) を介して達成される。シグナリングの間 (すなわち、小胞体チャネルが活性化されて小胞体から細胞質内へとカルシウム放出を行う時)、小胞体カルシウムは、細胞外培地から細胞に流入した細胞質カルシウムを有する SERCA ポンプによって補充される (Yu と Hinkle による論文、(2000) J. Biol. Chem. 275: 23648 - 23653; Hofer 等による論文 (1998) EMBO J. 17: 1986 - 1995)。

【0077】

IP_3 およびリアノジン受容体に関連付けられるカルシウム放出チャネルは、小胞体および筋小胞体から細胞質へのカルシウムの制御放出を与え、結果として、細胞質カルシウム濃度の一時的な増加をもたらす。 IP_3 受容体介在性カルシウム放出は、細胞膜 Gタンパク質共役型受容体またはチロシンキナーゼにアゴニストを結合させることによって活性化されるホスホリパーゼ C の作用を介した細胞膜ホスホイノシチドの分解によって形成される IP_3 によって誘発される。リアノジン受容体仲介性カルシウム放出は、細胞質カルシウムにおける増加によって誘発され、カルシウム誘発カルシウム放出 (CICR) と呼ばれる。(リアノジンおよびカフェインに対する親和性を有する) リアノジン受容体の活性は、サイクリック ADP リボースによっても調整されてもよい。

【0078】

したがって、ストア内および細胞質内のカルシウムレベルは変動する。例えば、HeLa 細胞が、PLC に結合するヒスタミン受容体のアゴニストである、ヒスタミンによって処理される場合、ER 遊離カルシウム濃度は、約 60 乃至 400 μM から約 1 乃至 50 μM の範囲にまで低下され得る (Miyawaki 等による論文 (1997) Nature 388: 882 - 887)。ストア作動性カルシウム流入は、細胞内ストアの遊離カルシウム濃度が減少すると活性化される。したがって、ストアカルシウムの枯渇、および、同時に起こる細胞膜カルシウム濃度の増加は、細胞へのストア作動性カルシウム流入を調整可能である。

【0079】

< 細胞質カルシウム緩衝作用 >

細胞におけるシグナル伝達過程のアゴニスト活性化は、例えば、 IP_3 受容体チャネルの開口を介した小胞体の、および、ストア作動性カルシウム流入を介した細胞膜の、カルシウム透過性の著しい増加に関与し得る。カルシウム透過性のこれらの増加は、2つの構成要素、すなわち、 IP_3 受容体の活性化中に小胞体から放出されるカルシウムの「スパイク」と、細胞外培地から細胞質へのカルシウムの流入に由来する持続的なカルシウム濃度の上昇であるプラトー相とに分離可能な、細胞質カルシウム濃度の増加と関連する。刺激をされると、約 100 nM の静止している細胞内の遊離カルシウム濃度は、全体で 1 μM 以上に上昇し、細胞の微小領域でさらに高い値にまで上昇する。細胞は、これらのカルシウムシグナルを、ミトコンドリア、小胞体、および、ゴルジ等のオルガネラによる生理的緩衝作用を含む内在性カルシウム緩衝剤で調節する。ミトコンドリアによる内膜内の単輸送体を介したカルシウムの取り込みは、大量の負のミトコンドリア膜電位によってなされ、蓄積したカルシウムは、ナトリウム依存性および非依存性の交換体を介して、いくつ

10

20

30

40

50

かの状況下においては、透過性遷移孔 (PTP: permeability transition pore)、を介してゆっくりと放出される。したがって、ミトコンドリアは、細胞活性化の期間中にカルシウムを取り込むことによってカルシウム緩衝剤としての機能を果たすと共に、その後、カルシウムをゆっくりと放出することができる。カルシウムの小胞体への取り込みは、筋小胞体および小胞体のカルシウム ATPアーゼ (SERCA) によって調整される。カルシウムのゴルジへの取り込みは、P型カルシウム輸送 ATPアーゼ (PMR1 / ATP2C1) によって媒介される。さらに、 IP_3 受容体の活性化後に放出される相当量のカルシウムは、細胞膜カルシウム ATPアーゼの作用を介して細胞から押し出されることが証明されている。例えば、ナトリウム / カルシウム交換体は、ヒト T 細胞内のカルシウムクリアランスにも寄与しているが、細胞膜カルシウム ATPアーゼは、ヒト T 細胞およびジャーカット細胞内のカルシウムクリアランスに対して支配的なメカニズムを与える。カルシウム貯蔵オルガネラ内部において、カルシウムイオンは、例えば、カルセケストリン、カルレティキュリン、カルネキシンなどの特殊なカルシウム緩衝化タンパク質に結合可能である。さらに、カルシウム緩衝化タンパク質は、カルシウムスパイクを調節するとともにカルシウムイオンの再分配を補助する、サイトゾル中に存在する。したがって、細胞質カルシウムレベルを減少可能な任意のこれらおよび他のメカニズムに関係するタンパク質およびその他の分子は、細胞質カルシウム緩衝作用に關与する、関係する、および / または、該細胞質カルシウム緩衝作用を提供するタンパク質である。したがって、細胞質カルシウム緩衝作用は、SOCチャネルを介した持続性のカルシウム流入の間、または、突発性の Ca^{2+} 放出の間、細胞質 Ca^{2+} レベルを調整するのに役立つ。細胞質 Ca^{2+} レベルのまたはストア再充填の大幅な増加は、SOCEを非活性化する。

【0080】

< 下流のカルシウム流入を媒介とする事象 >

カルシウムストアでの細胞内変化に加え、ストア作動性カルシウム流入は、ストア作動性の変化の結果生じた、あるいは、ストア作動性の変化に加えられる、多数の事象に影響を及ぼす。例えば、 Ca^{2+} 流入は、結果として、セリンホスファターゼカルシニューリンを含む、多数のカルモジュリン依存性酵素の活性化をもたらす。細胞内カルシウムの増加によるカルシニューリンの活性化は、結果として、マスト細胞脱顆粒などの急性の分泌プロセスをもたらす。活性化されたマスト細胞は、ヒスタミン、ヘパリン、TNF、および、 α -ヘキソサミニダーゼなどの酵素を含む、予め形成された顆粒を放出する。いくつかの細胞的事象、例えば、BおよびT細胞の増殖は、細胞内カルシウムの持続的な増加を必要とする、持続的なカルシニューリンシグナリングを必要とする。多くの転写因子は、NFAT (活性化T細胞の核内因子)、MEF2、および、NF- κ Bを含む、カルシニューリンによって調整される。NFAT転写因子は、免疫細胞を含む多くの細胞型において重要な役割を果たす。免疫細胞において、NFATは、サイトカイン、ケモカイン、および、細胞膜受容体を含む、多数の分子の転写を媒介する。NFATの転写要素は、例えば、IL-2、IL-3、IL-4、IL-5、IL-8、IL-13、および、腫瘍壊死因子 (TNF)、顆粒球コロニー刺激因子 (G-CSF)、および、 α -インターフェロン (α -IFN) といったサイトカインのプロモータ内部で発見されている。

【0081】

NFATのタンパク質の活性は、そのリン酸化レベルによって調整され、次にカルシニューリンおよびNFATキナーゼの両方によって調整される。細胞内カルシウムレベルの増加によるカルシニューリンの活性化は、結果として、NFATの脱リン酸化および核への流入をもたらす。NFATの再リン酸化は、NFATの核局在化配列をマスクし、核への流入を防止する。局在化と活性化に関するカルシニューリン媒介性の脱リン酸化に強く依存しているため、NFATは、細胞内遊離カルシウムレベルの感受性指標である。

【0082】

< 疾患、障害、または、疾病 >

臨床研究は、CRACチャネルが、抗原に対するT細胞応答の基礎となる遺伝子の活性

10

20

30

40

50

化に絶対的に必要とされることを示す。持続的なカルシウム流入は、リンパ球活性化および適応免疫反応に必要とされる。リンパ球へのカルシウム流入は、まずC R A Cチャネルを介して生じる。増加したカルシウムは、免疫反応に必要とされるN F A T活性化およびサイトカイン発現を引き起こす。ストア作動性カルシウム流入を阻害することは、T細胞活性を防止するのに有効な方法である。

【0083】

式(I)、(I A)、(I I)、(I I A)、(I I I)、(I I I A)、(I V)、(I V A)、(V)、(V A)、(V I)、(V I A)(V I I)、または、(V I I A)の化合物のように、本明細書に記載の化合物によるC R A Cチャネル活性の阻害は、重症複合免疫不全症(S C I D)の患者において注目される、ストア作動性カルシウム流入の除去によって実証されるような、免疫抑制(immunosuppressive)療法を提供するための手段を提供する。T細胞活性の主たる欠損を有するT細胞免疫不全またはS C I Dの患者のT細胞、繊維芽細胞、および、時としてB細胞は、ストア作動性カルシウム流入において強い異常を示す(Feske等による論文(2001)Nature Immunol. 2:316-324; Paratise ti等による論文(1994)J. Biol. Chem. 269:32327-32335; および Le De ist等による論文(1995)Blood 85:1053-1062)。S C I D患者は、適応免疫反応が欠けているが、主な臓器においていかなる機能障害または毒性も示していない。S C I D患者の表現型は、C R A Cチャネルの阻害が免疫抑制に対する効果的な方法(strategy)であることを示唆する。

【0084】

<炎症を含む疾患/障害、および、免疫系に関連する疾患/障害>

本明細書に記載の化合物、組成物および方法によって処置または予防が可能な疾患または障害には、炎症を含むおよび/または免疫系に関連する疾患および障害が含まれている。これらの疾患は、ぜんそく、慢性閉塞性肺疾患、リウマチ性関節炎、炎症性腸疾患、糸球体腎炎、多発性硬化症などの神経炎症疾患、および、免疫系の障害を含むが、これらに限定されない。

【0085】

炎症性メディエータによる好中球(P M N)の活性化は、細胞質カルシウム濃度を増加させることによって部分的に達成される。ストア作動性カルシウム流入は、とりわけ、P M N活性化において重要な役割を果たすものと考えられる。外傷は、P M Nストア作動性カルシウム流入を増加させることがわかっており(Hauser(2000)J. Trauma Injury Infection and Critical Care 48(4):592-598)、ストア作動性カルシウム流入の増強に起因する細胞質カルシウム濃度の長期的な上昇は、ケモタキシンに対する刺激応答結合を変化させるとともに、傷を負った後のP M N機能障害の一因となる。それ故、ストア作動性カルシウムチャネルを介したP M N細胞質カルシウム濃度の調節は、P M N媒介性炎症の抑制と、外傷、ショック、または、敗血症後の予備的な心血管の機能に有用である(Hauser等による論文、(2001)J. Leukocyte Biology 69(1):63-68)。

【0086】

カルシウムは、リンパ球活性化において重要な役割を果たす。例えば、抗原刺激によるリンパ球の活性化は、結果として、細胞内遊離カルシウム濃度の急速な増加と、活性化T細胞(N F A T)、N F - B、J N K 1、M E F 2およびC R E Bの核内因子を含む転写因子の活性化をもたらす。N F A Tは、I L - 2(および、他のサイトカイン)遺伝子の主要な転写制御因子である(例えば、Lewisによる論文(2001)Annu. Rev. Immunol 19:497-521を参照)。細胞内カルシウムレベルの持続的な上昇は、N F A Tを転写的に活性な状態で保つために必要とされ、ストア作動性カルシウム流入に依存する。リンパ球におけるストア作動性カルシウム流入の減少または遮断は、カルシウム依存性リンパ球活性化を遮断する。したがって、細胞内カルシウムの調節、

および、とりわけ、リンパ球におけるストア作動性カルシウム流入（例えば、ストア作動性カルシウム流入の減少または除去）は、免疫および免疫に関連する障害（例えば、慢性免疫疾患／障害、急性免疫疾患／障害、自己免疫および免疫不全疾患／障害、炎症、臓器移植片拒絶反応、および、移植片対宿主病ならびに異常な（例えば、活動亢進の）免疫反応に關与する疾患／障害を含む）の治療方法であり得る。例えば、自己免疫疾患／障害の処置は、リンパ球内のストア作動性カルシウム流入の減少、遮断、または、除去に關与する。

【 0 0 8 7 】

免疫障害の例は、乾癬、関節リウマチ、血管炎、炎症性腸疾患、皮膚炎、変形性関節症、喘息、炎症性筋肉疾患、アレルギー性鼻炎、膣炎、間質性膀胱炎、強皮症、骨粗鬆症、湿疹、同種または異種間移植（臓器、骨髄、幹細胞、および、他の細胞ならびに組織）の移植片拒絶反応、移植片対宿主病、紅斑性狼瘡、炎症性疾患、I形糖尿病、肺線維症、皮膚筋炎、シェーグレン症候群、甲状腺炎（例えば、橋本甲状腺炎および自己免疫性甲状腺炎）、重症筋無力症、自己免疫性溶血性貧血、多発性硬化症、嚢胞性線維症、慢性的な再発性肝炎、原発性胆汁性肝硬変、アレルギー性結膜炎、および、アトピー性皮膚炎を含んでいる。

10

【 0 0 8 8 】

< 癌およびその他の増殖性疾患 >

本明細書で提供される式（I）、（IA）、（II）、（IIA）、（III）、（IIIA）、（IV）、（IVA）、（V）、（VA）、（VI）、（VIA）、（VII）、または、（VIIA）の化合物、その組成物、および、方法は、限定されないが、リンパ網内系組織由来の悪性腫瘍、膀胱癌、乳癌、結腸癌、子宮内膜癌、頭頸部癌、肺癌、メラノーマ、卵巣癌、前立腺癌、および、直腸癌を含む、悪性腫瘍の治療に関連して使用されてもよい。ストア作動性カルシウム流入は、癌細胞内の細胞増殖において重要な役割を果たしてもよい（Weiss等による論文、（2001）International Journal of Cancer 92（6）：877-882）。

20

【 0 0 8 9 】

SOC Eの阻害は、腫瘍細胞増殖の予防に十分である。直接的なICRAC遮断薬であるピラゾール誘導体BTP-2は、ジャーカット細胞内のSOC Eおよび増殖を阻害し（Zitt et等による論文 J. Biol. Chem., 279, 12427-12437, 2004）、結腸癌細胞のSOC E増殖および増殖を阻害する。持続的なSOC Eには、ミトコンドリアのCa²⁺取り込みが必要であること（Nunez等による論文 J. Physiol. 571, 1, 57-73, 2006）、および、ミトコンドリアのCa²⁺取り込みの防止がSOC E阻害につながる（Hoth等による論文 P. N. A. S., 97, 10607-10612, 2000； Hoth等による論文 J. Cell. Biol. 137, 633-648, 1997； Glitsch等による論文 EMBO J., 21, 6744-6754, 2002）が提案されている。ジャーカット細胞の刺激は、持続的なSOC Eと、NFATを脱リン酸化するCa²⁺依存性ホスファターゼカルシニューリンの活性化とを誘発して、インターロイキン2の発現および増殖を促進する。式（I）、（IA）、（II）、（IIA）、（III）、（IIIA）、（IV）、（IVA）、（V）、（VA）、（VI）、（VIA）、（VII）、または、（VIIA）の化合物は、SOC Eを阻害し、癌または他の増殖性の疾患または疾病の処置に使用されてもよい。

30

40

【 0 0 9 0 】

< 肝疾患および障害 >

本明細書で提供される式（I）、（IA）、（II）、（IIA）、（III）、（IIIA）、（IV）、（IVA）、（V）、（VA）、（VI）、（VIA）、（VII）、または、（VIIA）の化合物、その組成物、および、方法を用いて処置または予防が可能な疾患または障害は、肝臓の疾患または障害を含む。これらの疾患および障害は、例えば、移植、肝炎、および、硬変に起因する肝損傷を含むが、これらに限定されない。

50

【0091】

ストア作動性カルシウム流入は、慢性的な腎疾患に関連する (Tao 等による論文 (1999) J. Biol. Chem., 274 (34): 23761 - 23769) と同時に、低温保存 - 暖温再酸素負荷 (warm reoxygenation) 後の移植損傷に関連している (Elmadfa 等による論文、(2001) Am J. Physiology, 281 (3 Part 1): G809 - G815)。

【0092】

<腎臓の疾患および障害>

本明細書で提供される方法を用いて処置または予防可能な疾患または障害は、腎臓の疾患および障害を含む。メサングウム細胞過形成は、しばしば、このような疾患および障害の主要な特徴である。このような疾患および障害は、IgAN、膜性増殖性糸球体腎炎、または、ループス腎炎を含む、傷の免疫学的メカニズムまたは他のメカニズムによって引き起こされることもある。メサングウム細胞複製の制御における不均衡も、進行性腎不全の病変形成において主要な役割を果たすことが明らかとなっている。

【0093】

通常の成人の腎臓内のメサングウム細胞の代謝回転は、非常に低く、再生率は1%未満である。糸球体/腎疾患の顕著な特徴は、メサングウム細胞の増殖率の上昇または細胞消失の減少に起因する、メサングウム過形成である。

メサングウム細胞増殖が細胞消失を伴わずに誘発される場合、例えば、細胞分裂刺激に起因して誘発される場合、メサングウム増殖性糸球体腎炎が結果として生じる。データによると、メサングウム細胞成長の制御因子、特に成長因子は、ストア作動性カルシウムチャネルを調整することによって作用してもよいことが示されている (Ma 等による論文 (2001) J. Am. Soc. of Nephrology, 12: (1) 47 - 53)。ストア作動性カルシウム流入の調節因子は、メサングウム細胞増殖を阻害することにより、糸球体疾患の処置に役立つこともある。

【0094】

<ストア作動性カルシウムチャネル>

臨床研究によると、SOCチャネルの一種であるCRACチャネルは、抗原に対するT細胞応答の基礎となる遺伝子の活性化に絶対的に必要とされることが示されている (Partiseti 等による論文 J. Biol. Chem., 269, 32327 - 32335, 1994; Feske 等による論文 Curr. Biol. 15, 1235 - 1241, 2005)。CRACチャネルが抗原によるT細胞活性化の基礎となる遺伝子発現を操作するのに必要な持続的 Ca^{2+} シグナルを生成するTリンパ球と同様に、SOCEは、細胞質 Ca^{2+} レベル ($[Ca^{2+}]_i$) の上昇の直接的な要因となり得る。持続的なカルシウム流入は、リンパ球活性化と適応免疫反応に必要とされる。リンパ球へのカルシウム流入は、まずCRACチャネルを介して生じる。増加したカルシウムレベルは、免疫反応に必要とされるNFAT活性およびサイトカインの発現を誘発する。

【0095】

CRACチャネルは、特有の生物物理学的な指紋、定量化可能なストア依存性、および、T細胞に不可欠な機能を有する。研究によると、CRACチャネルは、相互作用してCRACチャネルを形成する二つの構成タンパク質から形成されることが分かっている。CRACチャネルは、二つの機能性成分、STIM1およびOrai1で構築されている。STIM1 (間質相互作用分子1) は、哺乳動物のERの Ca^{2+} センサーとして同定された (Liou, J. 等による論文 Curr. Biol. 15, 1235 - 1241 (2005); Roos, J. 等による論文 J. Cell Biol. 169, 435 - 445 (2005); WO20041078995; US2007/0031814)。Orai1/CRACM1は、哺乳動物のCRACチャネルの成分として同定された (Feske, S. 等による論文 Nature 441, 179 - 185 2006; Vig, M. 等による論文 Science 312, 1220 - 1223 2006; Zhang, S. L. 等による論文 Proc. Natl Acad. Sci. USA 103, 1220 - 1223 2006)。

10

20

30

40

50

Sci. USA 103, 9357-9362 (2006)。

【0096】

STIM1は、ERのCa²⁺ストア内部のCa²⁺センサであって、ストア枯渇に反応して細胞膜に近接するERの点に移動する。Orai1は、細胞膜内にCRACチャネルのサブユニットを形成する孔である。二つの膜のタンパク質STIM1およびOrai1は、各々、CRACチャネルの活性化に不可欠であることが示されている。

【0097】

ヒト胎児腎臓293細胞(HEK293細胞)内におけるSTIM1とOrai1の両方の発現によって、機能性CRACチャネルは再構築される。Orai1のみの発現は、HEK293細胞内のストア作動性Ca²⁺流入と、ラット好塩基球性白血病細胞内のCa²⁺放出依存性Ca²⁺電流(ICRAC)を著しく減少させる。しかし、ストア感知STIM1タンパク質と共に発現するため、Orai1は、SOCEの大幅な増加をもたらし、Ca²⁺流入率を103倍にまで高める。このCa²⁺流入が完全にストア依存性であるのは、同じ同時発現によって測定可能なストア依存性Ca²⁺流入が引き起こされないためである。流入は、ストア作動性チャネル遮断薬である2-アミノエトキシジフェニルボラートによって完全に遮断される。STIMタンパク質は、内因性チャネル特性とは結びつかない、媒介性のCa²⁺ストア感知および小胞体の細胞膜である。Orai1は、Ca²⁺流入の原因である細胞膜チャネル成分に寄与する。Orai1の過剰発現によるCRACチャネル機能の抑制は、STIM1およびOrai1間の必要とされる化学量論を反映する(Soboloff等による論文、J. Biol. Chem. Vol. 281, no. 30, 20661-20665, 2006)。

【0098】

<間質相互作用分子(STIM)タンパク質>

ストア作動性チャネルのマーカーとしてタブシガルジン活性化Ca²⁺流入を用いるショウジョウバエS2細胞におけるRNAiスクリーンにおいて、1つの遺伝子が実質的にCa²⁺流入の減少を示し、その遺伝子は、タンパク質の間質相互作用分子(Stim)のためにコード化された(Roos, J. 等による論文、J. Cell Biol. 169, 4354-45, 2005)。哺乳動物の細胞にはStimの二つの相同体、STIM1とSTIM2が存在し、両方とも普遍的に分布すると思われる(Williams et al., Biochem J. 2001 Aug 1; 3): 357 (Pt 3): 673-85)。STIM1は、ストア作動性Ca²⁺流入に対するERのCa²⁺センサである。STIM1は、複数の予測されるタンパク質相互作用またはシグナル伝達ドメインを有する、77 kDaのI型膜タンパク質であり、ER内で支配的に配されているが、限定的ではあるものの細胞膜内にもある。

【0099】

RNAiによるSTIM1のノックダウンは、ジャーカットT細胞内のICRACと、HEK293上皮細胞およびSH-SY5Y神経芽腫細胞内のストア作動性Ca²⁺流入をかなり減少させた。しかし、密接に関連するSTIM2のノックダウンは、なんの効果も有していなかった。これらの結果は、ストア作動性チャネルの活性化のメカニズムにおける、STIM(ショウジョウバエ)とSTIM1(哺乳動物)の重要な役割を示している。STIM1は、ストア作動性チャネルそのものであるとは考えにくい。STIM1はチャネル様配列を有しておらず、タンパク質の過剰発現は、Ca²⁺流入をわずかに向上させるだけである。STIM1は、小胞体のような原形質膜および細胞内の細胞膜の両方に置かれる(Manji et al., Biochim Biophys Acta. 2000 Aug 31; 1481(1): 147-55, 2000)。タンパク質配列は、該タンパク質配列が一度膜の内外にまたがり、そのNH2の末端がERの内腔または細胞外空間に向けられることを示唆している。NH2の末端は、EFハンドドメインを含み、ER内でCa²⁺センサとして機能する。タンパク質は、タンパク質間相互作用ドメイン、特に、細胞質内にコイルドコイルドメイン(coiled-coiled domains)を、かつ、ER(または細胞外空間)内に無菌性モチーフ(SAM)を

含有しており、両方ともに予測される膜貫通ドメインの近傍にある。STIM1は、オリゴマー形成され、これによりERおよび細胞膜内のタンパク質は、その二つを架橋するように相互作用することが可能となる(Roos, J. 等による論文、J. Cell Biol. 169, 435 - 445 (2005))。

【0100】

全反射照明蛍光(TIRF)および共焦点顕微鏡法によって、STIM1は、 Ca^{2+} ストアが満たされている際にはER全体に分布されるが、ストアが枯渇した際には細胞膜近傍で散在する斑点へと再分布されることが明らかとなっている。ジャンクションの小胞体領域へのSTIM1の再分布は緩慢である(Liou, J. et al. Curr. Biol. 15, 1235 - 1241 (2005); Zhang, S.L. et al. Nature 437, 902 - 905 (2005))が、それはCRACチャネルの開口に数秒先行する(Wu et al., J. Cell Biol. 174, 803 - 813 (2006))ため、CRACチャネルの活性化において必須な工程となるのに十分に迅速なものである。

10

【0101】

ストアの枯渇は、CRACチャネルを介したストア作動性カルシウム流入を制御することもある、細胞膜へのSTIM1の挿入を引き起こすことが示唆されている(Zhang, S.L. et al. Nature 437, 902 - 905 (2005); Spassova, M.A. et al. Proc. Natl Acad. Sci. USA 103, 4040 - 4045 (2006))。

20

【0102】

SOC Eのための Ca^{2+} センサとしてのSTIM1の決定的証拠は、 Ca^{2+} に対するその親和性を減少させ、したがって、ストア枯渇状態を模倣すると予想される、EFの手構造モチーフの予測される Ca^{2+} 結合残基の変異は、ストアが満たされている時でも、STIM1を斑点へと自発的に再分布させるとともに、SOCを介した構成的 Ca^{2+} 流入を誘発する、ということである(Spassova, M.A. et al. Proc. Natl Acad. Sci. USA 103, 4040 - 4045 (2006); Liou, J. et al. Curr. Biol. 15, 1235 - 1241 (2005))。

30

【0103】

<Oraiタンパク質>

Orai1(CRACM1としても知られる)は、広範囲に発現した、4つの膜貫通ドメインを備える33 kDaの細胞膜タンパク質であり、他のイオンチャネルへの重要な配列相同性を欠いている(Vig, M. et al. Science 312, 1220 - 1223 (2006); Zhang, S.L. et al. Proc. Natl Acad. Sci. USA 103, 9357 - 9362 (2006))。

【0104】

T細胞受容体連結またはストア枯渇により Ca^{2+} 流入が活性化できない、重症複合免疫不全(SCID)症のヒトの患者のT細胞の研究において、これは、Orai1における単一点突然変異に起因することが示された(Feske, S. et al. Nature 441, 179 - 185 (2006))。

40

【0105】

他の哺乳類のOrai同族体(Orai homologues)、例えば、Orai2およびOrai3は存在するが、それらの機能は明らかには定義されない。Orai2およびOrai3は、HEK細胞内でSTIM1が過剰発現した場合にSOCチャネル活性を示し得る(Mercer, J.C. 等による論文、J. Biol. Chem. 281, 24979 - 24990 (2006))。

【0106】

Orai1がCRACチャネルポアの一因となるという証拠は、Orai1変異原性試

50

験によって得られた。 Ca^{2+} イオンに対するCRACチャネルの選択性は、(電位開口型 Ca^{2+} チャネルについて記載されたメカニズムと同様に) Ca^{2+} 結合能力を弱めて一価カチオンの透過性を遮断する、Glu106またはGlu190のいずれかの変異によって示された。(Yeromin, A. V. et al. Nature 443, 226-229 (2006); Vig, M. et al. Curr. Biol. 16, 2073-2079 (2006); Prakriya, M. et al. Nature 443, 230-233 (2006))。

【0107】

I-Iのループ(Asp110およびAsp112)中の1組のアスパラギン酸への電荷を中和することは、 Gd^{3+} による阻害と、細胞外の Ca^{2+} による外向き電流の阻害とを減少させ、これらの負に荷電した部位が孔の口の近くでの多価カチオンの蓄積を促進することもあることを示している。

【0108】

Orai1の過剰発現を介して観察された電流はICRACによく似ており、Orai1が多量体を形成可能である(Yeromin, A. V. et al. Nature 443, 226-229 (2006); Vig, M. et al. Curr. Biol. 16, 2073-2079 (2006); Prakriya, M. et al. Nature 443, 230-233 (2006))という事実は、前記の観察が、天然のCRACチャネルがOrai1のみの多量体であるか、あるいは、密接に関連するサブユニットOrai2および/またはOrai3との組み合わせである、となる可能性を強める。

【0109】

<機能性ストア作動性カルシウムチャネル>

SOCチャネルの特徴付けは、SOCチャネルの一種であるCRACチャネルにより大部分が得られる。CRACチャネル活性は、STIM1およびOrai1の作用にわたって細胞膜内のCRACチャネルの開口に連動する、ER内腔からの Ca^{2+} の損失によって誘発される。 Ca^{2+} の枯渇は、STIM1によって検知され、細胞膜に隣接する接合部ERに Ca^{2+} を蓄積させる。開いたCRACチャネルの位置をマップするためのTIRF-に基づく Ca^{2+} 撮像研究において、STIM1の点を共局在化するために $[\text{Ca}^{2+}]_i$ の上昇が見られ、このことは、CRACチャネルがこれらの部位に非常に接近した際にのみ開かれるということを直接的に示している(Luik, et al., J. Cell Biol. 174, 815-825 (2006))。

【0110】

STIM1およびOrai1両方を同時発現する細胞において、ストア枯渇は、Orai1自体を分散型の分布から移動させることで、STIM1と正反対の細胞膜内に蓄積させ、これにより、STIM1がチャネルを活性化させることを可能にする(Luik, et al., J. Cell Biol. 174, 815-825 (2006); Xu, P. et al. Biochem. Biophys. Res. Commun. 350, 969-976 (2006))。したがって、CRACチャネルは、細胞膜内のERおよびOrai1における、STIM1の併置されたクラスターによって形成される。Orai1/STIM1クラスターが(約10-25nm)である、ERおよび細胞膜の間の接合間隙(junctional gap)は、STIM1とOrai1の間のタンパク質間相互作用を可能にするほど十分に小さくてもよい。このことは、過剰発現したSTIM1とOrai1が免疫共沈降され得るという事実によって支持される(Yeromin, A. V. et al. Nature 443, 226-229 (2006); Vig, M. et al. Curr. Biol. 16, 2073-2079 (2006))。

【0111】

したがって、STIM1とOrai1は、直接、または、多タンパク質複合体のメンバーとして、相互作用する。このことに対する支持は、STIM1自体によるその細胞質部

分の発現が、ある研究では、C R A Cチャネルを活性化するのに十分である際に観察され (Huang, G. N. et al. Nature Cell Biol. 8, 1003-1010 (2006))、E R M / コイルド・コイルおよびその他のC末端ドメインを除去する効果は、S T I M 1のクラスター化およびS O Cチャネル活性化における役割を示唆する (Baba, Y. et al. Proc. Natl Acad. Sci. USA 103, 16704-16709 (2006))。S T I M 1の腔側において、単離されたE F - S A M領域は、インビトロでのCa²⁺の除去の際に、二量体および高次多量体を形成し、S T I M 1のオリゴマー形成がストア作動性カルシウム活性化における初期の工程であることを示している (Stathopoulos, et al., J. Biol. Chem. 281, 35855-35862 (2006))。 10

【0112】

幾つかの実施形態では、本明細書に記載される、式 (I)、(I A)、(I I)、(I I A)、(I I I)、(I I I A)、(I V)、(I V A)、(V)、(V A)、(V I)、(V I A)、(V I I)、または、(V I I A)の化合物は、S O C Eおよび/またはI C R A Cの阻害または減少のように、細胞内カルシウムを調節する。他の実施形態において、式 (I)、(I A)、(I I)、(I I A)、(I I I)、(I I I A)、(I V)、(I V A)、(V)、(V A)、(V I)、(V I A)、(V I I)、または、(V I I A)の化合物による調節は、限定されないが、タンパク質、タンパク質との相互作用、あるいは、細胞内カルシウムの調節に關与するタンパク質 (例えば、S T I Mタンパク質および/またはO r a iタンパク質)の相互作用、活性、レベル、もしくは、物理的、構造的、または、その他の特性の調節などの様々な作用に由来する。 20

【0113】

例えば、細胞内カルシウムの調節に關与するタンパク質と試験薬との結合または相互作用を評価する方法は、N M R、質量分析、蛍光分光法、シンチレーション近接アッセイ、表面プラズモン共鳴アッセイなどを含む。細胞内カルシウムの調節に關与するタンパク質の相互作用、活性、レベル、または、任意の物理的、構造的または他の特性の調節を評価する方法の例は、限定されないが、タンパク質の相互作用への効果を評価するためのF R E Tアッセイと、タンパク質相互作用とタンパク質の物理的かつ構造的な特性への効果を評価するためのN M R、X線結晶解析、および、円偏光二色性と、タンパク質の特定の活性を評価するために適した活性アッセイとを含む。 30

【0114】

<細胞内カルシウム上の効果の監視または評価>

幾つかの実施形態では、本明細書に記載されているスクリーニング/特定の方法、細胞内 (細胞基質および細胞内のオルガネラまたは区画を含む)カルシウムの直接的または間接的な評価または測定、および/または、細胞内外での、細胞、オルガネラ、カルシウムストア、または、その一部へのイオンの移動に対する、式 (I)、(I A)、(I I)、(I I A)、(I I I)、(I I I A)、(I V)、(I V A)、(V)、(V A)、(V I)、(V I A)、(V I I)、または、(V I I A)の化合物の効果を監視または評価が行われる。様々な方法が、カルシウムレベルと、イオン動作または流入とを評価するために、本明細書に記載されている。使用する特定の方法と用いられる条件は、細胞内カルシウムの特定の態様をモニターするのが評価するのに依存する。例えば、本明細書に記載される幾つかの実施形態において、試薬と条件は既知のものであり、とりわけ、ストア作動性カルシウム流入、静止した細胞質カルシウム濃度、カルシウム緩衝およびカルシウムレベル、および、細胞内オルガネラならびにカルシウムストアへの取り込みまたはこれらからの放出のために使用される。他の実施形態では、式 (I)、(I A)、(I I)、(I I A)、(I I I)、(I I I A)、(I V)、(I V A)、(V)、(V A)、(V I)、(V I A)、(V I I)、または、(V I I A)の化合物の細胞内カルシウムへの効果は、例えば、細胞、細胞内オルガネラまたはカルシウム貯蔵区画、(例えば、分離してある膜パッチまたは脂質二重層を含む)膜、あるいは、無細胞のアッセイシステム 40 50

(例えばアウトサイドアウト膜小胞)を用いて、モニタリングまたは評価される。
一般に、細胞内カルシウムの幾つかの態様は、検査薬の存在下でモニターまたは評価され、対照物(例えば、検査薬の不在下での細胞内カルシウム)と比較される。

【0115】

<細胞内カルシウムを調節する方法>

いくつかの実施形態では、細胞内カルシウムの調節は、限定されないが、例えば、小胞体などの細胞質および/または細胞内カルシウム貯蔵オルガネラでのカルシウム濃度またはレベルの変化、細胞または細胞内カルシウムストアまたはオルガネラへの、からの、内での、カルシウムの移動の変化、細胞内のカルシウムの位置の変化、および、細胞への、からの、内での、カルシウム流入の、動力学または他の特性の変化を含む、細胞内カルシウムの任意の変化または調節である。いくつかの実施形態では、細胞内カルシウム調節は、ストア作動性カルシウム流入、細胞質カルシウム緩衝、細胞内カルシウムストアまたはオルガネラへの、からの、内での、カルシウムレベル、または、該カルシウムカルシウムの移動、および/または、基底のあるいは静止した細胞質カルシウムレベルの、減少または阻害といった変化または調整を含む。幾つかの実施形態では、細胞内カルシウムの調節は、受容体媒介性のイオン(例えば、カルシウム)移動、セカンドメッセンジャー作動性イオン(例えば、カルシウム)移動、細胞へのカルシウム流入または細胞からのカルシウム流出、および/または、例えば、エンドソームとリゾソームを含む、細胞内区画へのイオン(例えば、カルシウム)の取り込み、または、細胞内区画からのイオンの放出を含む。

10

20

【0116】

1つの態様では、本明細書に記載の化合物は、免疫細胞(例えば、リンパ球、白血球、T細胞、B細胞)、繊維芽細胞(または、繊維芽細胞に由来する細胞)、あるいは、表皮、経皮または皮膚細胞(例えば、角化細胞)における、C R A Cチャネル活性(例えば、I C R A Cの阻害、S O C Eの阻害)の抑制などの、S O Cチャネル活性の調節(例えば、減少または阻害)といった(ただし、これらに限定されない)細胞内カルシウムの調節を行う。いくつかの実施形態において、細胞内カルシウムの調節に關与する1またはそれ以上のタンパク質(例えば、S T I Mタンパク質および/またはO r a iタンパク質)を調節する工程は、例えば、タンパク質の、レベル、発現、機能活性、および/または、分子間相互作用を減少することを含む。例えば、細胞が、カルシウムレベルの増加、または、例えば、ストア作動性カルシウム流入などの細胞内カルシウム調節の態様の制御の欠如を示す場合、他の実施形態では、調節は、タンパク質(例えば、S T I Mタンパク質および/またはO r a iタンパク質)のレベル、発現、活性、機能、または分子間相互作用を減少させることを含む。

30

【0117】

<化合物>

本明細書に記載の化合物は、細胞内カルシウムを調節し、細胞内カルシウムの調節が有益な効果を有する疾患または疾病の処置に使用されてもよい。1つの実施形態では、本明細書に記載の化合物は、ストア作動性カルシウム流入を阻害する。1つの実施形態において、式(I)、(I A)、(I I)、(I I A)、(I I I)、(I I I A)、(I V)、(I V A)、(V)、(V A)、(V I)、(V I A)、(V I I)、または、(V I I A)の化合物は、S O C E単位の組み立てを妨げる。別の実施形態において、式(I)、(I A)、(I I)、(I I A)、(I I I)、(I I I A)、(I V)、(I V A)、(V)、(V A)、(V I)、(V I A)、(V I I)、または、(V I I A)の化合物は、ストア作動性カルシウムチャネル複合体を形成するタンパク質の機能的相互作用を変更する。1つの実施形態において、式(I)、(I A)、(I I)、(I I A)、(I I I)、(I I I A)、(I V)、(I V A)、(V)、(V A)、(V I)、(V I A)、(V I I)、または、(V I I A)の化合物は、O r a i 1とのS T I M 1の機能的相互作用を変更する。他の実施形態では、式(I)、(I A)、(I I)、(I I A)、(I I I)、(I I I A)、(I V)、(I V A)、(V)、(V A)、(V I)、(V

40

50

I A)、(V I I)、または、(V I I A)の化合物は、S O Cチャネル孔遮断薬である。他の実施形態では、式(I)、(I A)、(I I)、(I I A)、(I I I)、(I I I A)、(I V)、(I V A)、(V)、(V A)、(V I)、(V I A)、(V I I)、または、(V I I A)の化合物は、C R A Cチャネルポア遮断薬である。

【0118】

1つの態様では、本明細書に記載の化合物は、活性化されたS O Cチャネルに直接関連付けられる電気生理学的電流(I_{S O C})を阻害する。別の態様では、本明細書に記載の化合物は、活性化されたC R A Cチャネルに直接関連付けられる電気生理学的な電流(I_{C R A C})を阻害する。

【0119】

細胞内カルシウムの調節の恩恵を受ける疾患または障害は、免疫系関連の疾患(例えば、自己免疫疾患)、炎症に関連する疾患または障害(例えば、ぜんそく、慢性閉塞性肺疾患、関節リウマチ、炎症性腸疾患、糸球体腎炎、神経炎症疾患、多発性硬化症、および、免疫系の障害)、癌、またはその他の増殖性疾患、腎疾患および肝疾患を含むが、これらに限定されない。1つの態様において、本明細書に記載の化合物は、移植片拒絶反応、同種または異種の移植片拒絶反応(臓器、骨髄、幹細胞、その他細胞および組織)、移植片対宿主疾患を予防するために、免疫抑制剤として用いられてもよい。移植片拒絶反応は、組織または臓器移植に由来し得る。移植片対宿主疾患は、骨髄または幹細胞の移植に由来し得る。

【0120】

本明細書に記載の化合物は、ストア作動性カルシウムチャネル複合体中の少なくとも一部のタンパク質の活性を調節し、該タンパク質の相互作用を調節し、あるいは、該タンパク質と結合または相互作用する。1つの実施形態では、本明細書に記載の化合物は、カルシウム放出により活性化されるカルシウムチャネル複合体中の少なくとも一部のタンパク質の活性を調節し、該タンパク質の相互作用を調節し、あるいは、該タンパク質の結合または相互作用する。1つの態様では、本明細書に記載の化合物は、機能性のストア作動性カルシウムチャネル複合体のレベルを減少させる。1つの態様では、本明細書に記載の化合物は、活性化ストア作動性カルシウムチャネル複合体のレベルを低下させる。1つの態様では、ストア作動性カルシウムチャネル複合体は、カルシウム放出により活性化されたカルシウムチャネル複合体である。

【0121】

疾患または障害を処置するための本明細書に記載の化合物は、疾患または障害を有する被検体に投与されると、疾患または障害の兆候または所見を効果的に減少させ、改善し、または、除去する。本明細書に記載の化合物は、依然として疾患または障害の兆候が明らかになっていない疾患または障害にかかりやすい患者にも投与可能であり、兆候の進行を防ぐか、または、遅らせる。薬剤は、このような効果を単体で、または、その他の薬剤と組み合わせて、有することができ、あるいは、他の薬剤の治療効果を増強させるように機能してもよい。

【0122】

本明細書に記載の化合物、その薬学的に許容可能な塩、薬学的に許容可能なプロドラッグ、または、薬学的に許容可能な溶媒和物は、細胞内カルシウムを調節し、細胞内カルシウムの調節の恩恵を受ける患者を処置するために使用されてもよい。

【0123】

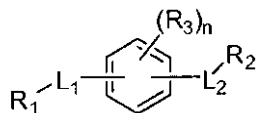
1つの態様では、本明細書に記載されている化合物は、C R A Cチャネル活性の選択的インヒビターである。

【0124】

別の態様において、本明細書に記載されているのは、式(I)の構造を有する化合物、あるいは、その薬学的に許容可能な塩、薬学的に許容可能な溶媒和物、または、薬学的に許容可能なプロドラッグであり、

【0125】

【化 1 4】



式 (I);

【 0 1 2 6】

式中、

L_1 は、O、S または NR_{11} であり、ここで、 R_{11} は H、 $C_1 - C_6$ アルキル、または、 $C_2 - C_6$ アルケニルであり、

L_2 は、 $-NH-C(=O)-$ 、または、 $-C(=O)NH-$ であり、

R_1 はアリールまたはヘテロアリールであり、ここで、アリールまたはヘテロアリールは、少なくとも 1 つの R_3 により随意に置換されるか、または、二環系を形成し、

R_2 はアリールまたはヘテロアリールであり、ここで、アリールまたはヘテロアリールは、少なくとも 1 つの R_3 により随意に置換され、

R_3 は、H、F、Cl、Br、I、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OH$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OR_5$ 、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_3 - C_8$ シクロアルキル、 $C_1 - C_6$ ヘテロアルキル、 $C_1 - C_6$ ハロアルキル、 $C_2 - C_8$ ヘテロシクロアルキル、随意に置換されたアリール、随意に置換された O - アリール、随意に置換されたヘテロアリール、 $-NHS(=O)_2R_4$ 、 $-S(=O)_2N(R_5)_2$ 、 $-N(R_5)S(=O)_2N(R_5)_2$ 、 $-C(=O)CF_3$ 、 $-C(=O)NHS(=O)_2R_4$ 、 $-S(=O)_2NHC(=O)R_4$ 、 $-N(R_5)_2$ 、 $-N(R_5)C(=O)R_5$ 、 $-N(R_5)C(=O)N(R_5)_2$ 、 $-N(R_5)C(=O)OR_4$ 、 $-CO_2R_5$ 、 $-C(=O)R_5$ 、 $-OC(=O)R_4$ 、 $-OC(=O)N(R_5)_2$ 、 $-CON(R_5)_2$ 、 $-SR_5$ 、 $-S(=O)R_4$ 、および、 $-S(=O)_2R_4$ から独立して選択され、

n は、0 ~ 4 から選択される整数であり、

各々の R_4 は、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ ハロアルキル、 $C_3 - C_8$ シクロアルキル、フェニル、および、ベンジルから独立的に選択され、

各々の R_5 は、H、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ ハロアルキル、 $C_3 - C_8$ シクロアルキル、フェニル、および、ベンジルから独立的に選択される。

【 0 1 2 7】

任意のおよびすべての実施形態に関して、置換基は、挙げられる代替物のサブセットの中から選択される。例えば、幾つかの実施形態において、 R_1 は、ヘテロアリールである。他の実施形態では、ヘテロアリールは、チエニル、チアントレニル(thianthrenyl)、フリル、ピラニル、チアジアゾリル(thiadiazolyl)、ベンゾチアジアゾリル(benzothiadiazolyl)、イソベンゾフラニル、クロメニル(chromenyl)、キサントニル(xanthenyl)、フェノキサチイニル(phenoxyathiinyl)、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、イソチアゾリル、イソキサゾリル、ピリジル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、インドリジニル(indolizinylyl)、イソインドリル(isoindolyl)、3H - インドリル、インドリル、インダゾリル(indazolyl)、プリニル(purinylyl)、4H - キノリジニル、イソキノリル、キノリル、フタラジニル(phthalazinylyl)、ナフチリジニル(naphthyridinylyl)、キノキサリニル、キナゾリニル、オキサゾリル、シンノリニル(cinnolinyl)、プテリジニル(pteridinylyl)、4aH - カルバゾリル、カルバゾリル、カルボリニル(carbolinylyl)、フェナントリジニル(phenanthridinylyl)、アクリジニル、ペリミジニル(perimidinylyl)、フェナントロリニル(phenanthrolinyl)、フェナジニル(phenazinylyl)、フェナルサジニル(phenarsazinylyl)、フェノチアジニル(phenothiazinylyl)、フラザニル、および、フェノキサジニル(phenoxyzazinylyl) から選択される。1

10

20

30

40

50

つの実施形態では、 R_1 は、チオフェニル (thiophenyl) である。また別の実施形態では、 R_1 は、イソチアゾリル (isothiazolyl) である。さらなる実施形態では、 R_1 は、チアゾリル (thiazolyl) である。1つの実施形態では、 R_1 は、ピラゾリル (pyrazolyl) である。幾つかの実施形態では、 R_1 は、少なくとも2つの置換基または少なくとも3つの置換基により置換される。さらに別の実施形態では、 R_1 は、F、Cl、Br、I、-CN、-NO₂、-OH、-CF₃、-OCF₃、-OR₅、C₁-C₆アルキル、および、C₃-C₈シクロアルキルから選択された少なくとも1つの R_3 により置換される。

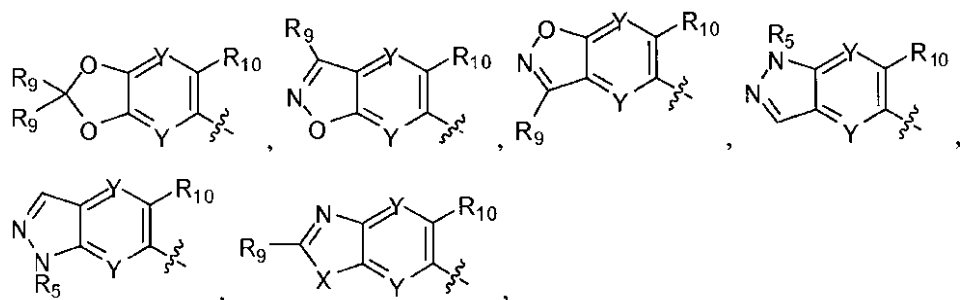
【0128】

幾つかの実施形態では、ヘテロアリールまたは二環系は、以下から選択され、

10

【0129】

【化15】



20

【0130】

ここで、 R_9 と R_{10} は、独立して、H、C₁-C₆アルキル、ハロゲン、C₁-C₆カルボニルアルキル、または、CF₃である。

【0131】

他の実施形態では、ヘテロアリールまたは二環系は、随意に置換されたベンゾイミダゾリル (benzoimidazolyl)、随意に置換された、5,6,7,8-テトラヒドロインドリジニル (tetrahydroindolizinylyl)、随意に置換されたイミダゾ[4,5-a]ピリジル、随意に置換されたイミダゾ[1,2-a]ピリジル、随意に置換されたイミダゾ[4,5-b]ピリジル、および、随意に置換されたイミダゾ[4,5-c]ピリジルから選択される。

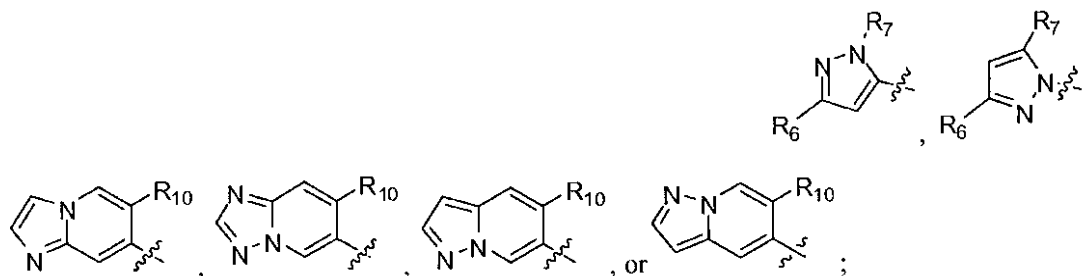
30

【0132】

1つの実施形態では、 R_1 は以下から選択されるヘテロアリールであり、

【0133】

【化16】



40

【0134】

ここで、 R_{10} はH、D、C₁-C₆アルキルから選択される。1つの実施形態では、 R_{10} は、CF₃である。さらなる実施形態では、 R_{10} は、C₁-C₆アルキルである。1つの実施形態では、 R_{10} は、C₂H₅である。またさらなる実施形態では、 R_{10} はCH₃である。

【0135】

また別の実施形態では、 R_3 は、F、Cl、BrおよびIから選択される。またさらな

50

る実施形態では、 R_3 は F である。別の実施形態では、 R_3 は、Br である。さらなる実施形態では、 R_3 は Cl である。別の実施形態では、 R_3 は、 $C_2 - C_8$ ヘテロシクロアルキル、随意に置換されたアリール、随意に置換された O - アリール、または、随意に置換されたヘテロアリールである。1つの実施形態では、 R_3 は、チエニル、チアントレニル、フリル、ピラニル、チアジアゾリル、ベンゾチアジアゾリル、イソベンゾフラニル、クロメニル、キサンテニル、フェノキサチイニル、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、イソチアゾリル、イソキサゾリル、ピリジル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、インドリジニル、イソインドリル、3H - インドリル、インドリル、インダゾリル、プリニル、4H - キノリジニル、イソキノリル、キノリル、フタラジニル、ナフチリジニル、キノキサリニル、キナゾリニル、オキサゾリル、シンノリニル、プテリジニル、4aH - カルバゾリル、カルバゾリル、カルボリニル、フェナントリジニル、アクリジニル、ペリミジニル、フェナントロリニル、フェナジニル、フェナルサジニル、フェノチアジニル、フラザニル、および、フェノキサジニルから選択される。さらなる実施形態では、 R_3 は、オキサジアゾリルである。

【0136】

幾つかの実施形態において、 R_2 はアリールである。他の実施形態では、 R_2 はフェニルである。特定の実施形態では、フェニル基は、F、Cl、Br、I、-CN、-NO₂、-OH、-CF₃、-OCF₃、-OR₅、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_3 - C_8$ シクロアルキル、 $C_1 - C_6$ ヘテロアルキル、 $C_1 - C_6$ ハロアルキル、 $C_2 - C_8$ ヘテロシクロアルキル、随意に置換されたアリール、随意に置換された O - アリール、および、随意に置換されたヘテロアリールから選択された少なくとも1つの R_3 により置換される。幾つかの実施形態では、フェニルは少なくとも2つの置換基または少なくとも3つの置換基により置換される。特定の実施形態では、 R_3 はフッ素である。他の実施形態では、 R_3 は塩素である。

【0137】

別の実施形態では、式(I)の化合物では、 R_3 は、CF₃、 $C_1 - C_6$ アルキル、および、 $C_3 - C_8$ シクロアルキルから選択される。特定の実施形態では、 R_3 はCF₃である。特定の実施形態では、 R_3 はシクロプロピルである。他の実施形態では、 R_3 は $C_1 - C_6$ アルキルである。特定の実施形態では、 R_3 はCH₃である。特定の実施形態では、 R_3 はC₂H₅である。特定の実施形態では、 R_3 はイソプロピルである。

【0138】

1つの実施形態では、 L_1 はOである。1つの実施形態では、 L_1 は、Sである。1つの実施形態では、 L_1 は、 R_{11} がHである、NR₁₁である。別の実施形態では、 L_1 は、 R_{11} がメチル、エチル、n - プロピル、イソプロピル、n - ブチル、イソブチル、または、tert - ブチルである、NR₁₁である。また別の実施形態では、 R_{11} はメチルである。別の実施形態において、 R_{11} は、イソ - プロピルである。さらなる実施形態では、 R_{11} は、 $C_2 - C_6$ アルケニルである。別の実施形態では、 $C_2 - C_6$ アルケニルは、エチレンまたはプロピレンである。

【0139】

さらに別の実施形態において、 R_1 はアリールである。さらなる実施形態では、 R_1 は、フェニルまたはナフチルである。さらに別の実施形態では、フェニル基は、F、Cl、Br、I、-CN、-NO₂、-OH、-CF₃、-OCF₃、-OR₅、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_3 - C_8$ シクロアルキル、 $C_1 - C_6$ ヘテロアルキル、 $C_1 - C_6$ ハロアルキル、 $C_2 - C_8$ ヘテロシクロアルキル、随意に置換されたアリール、随意に置換された O - アリール、および、随意に置換されたヘテロアリールから選択された少なくとも1つの R_3 により置換される。他の実施形態では、 R_3 は塩素である。特定の実施形態では、 R_3 はフッ素である。幾つかの実施形態では、フェニルは、少なくとも2つの置換基または少なくとも3つの置換基によって置換される。別の実施形態では、 R_2 は、チエニル、チアントレニル、フリル、ピラニル、チアジアゾリル、ベンゾチアジアゾリル、イソベンゾフラニル、クロメニル、キサンテニル、フェノキサチイニル、ピロリル、イミダゾリル、

10

20

30

40

50

ピラゾリル、イソチアゾリル、イソキサゾリル、ピリジル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、インドリジニル、イソインドリル、3H-インドリル、インドリル、インダゾリル、プリニル、4H-キノリジニル、イソキノリル、キノリル、フタラジニル、ナフチリジニル、キノキサリニル、キナゾリニル、オキサゾリル、シンノリニル、プテリジニル、4aH-カルバゾリル、カルバゾリル、カルボリニル、フェナントリジニル、アクリジニル、ペリミジニル、フェナントロリニル、フェナジニル、フェナルサジニル、フェノチアジニル、フラザニル、および、フェノキサジニルから選択される。

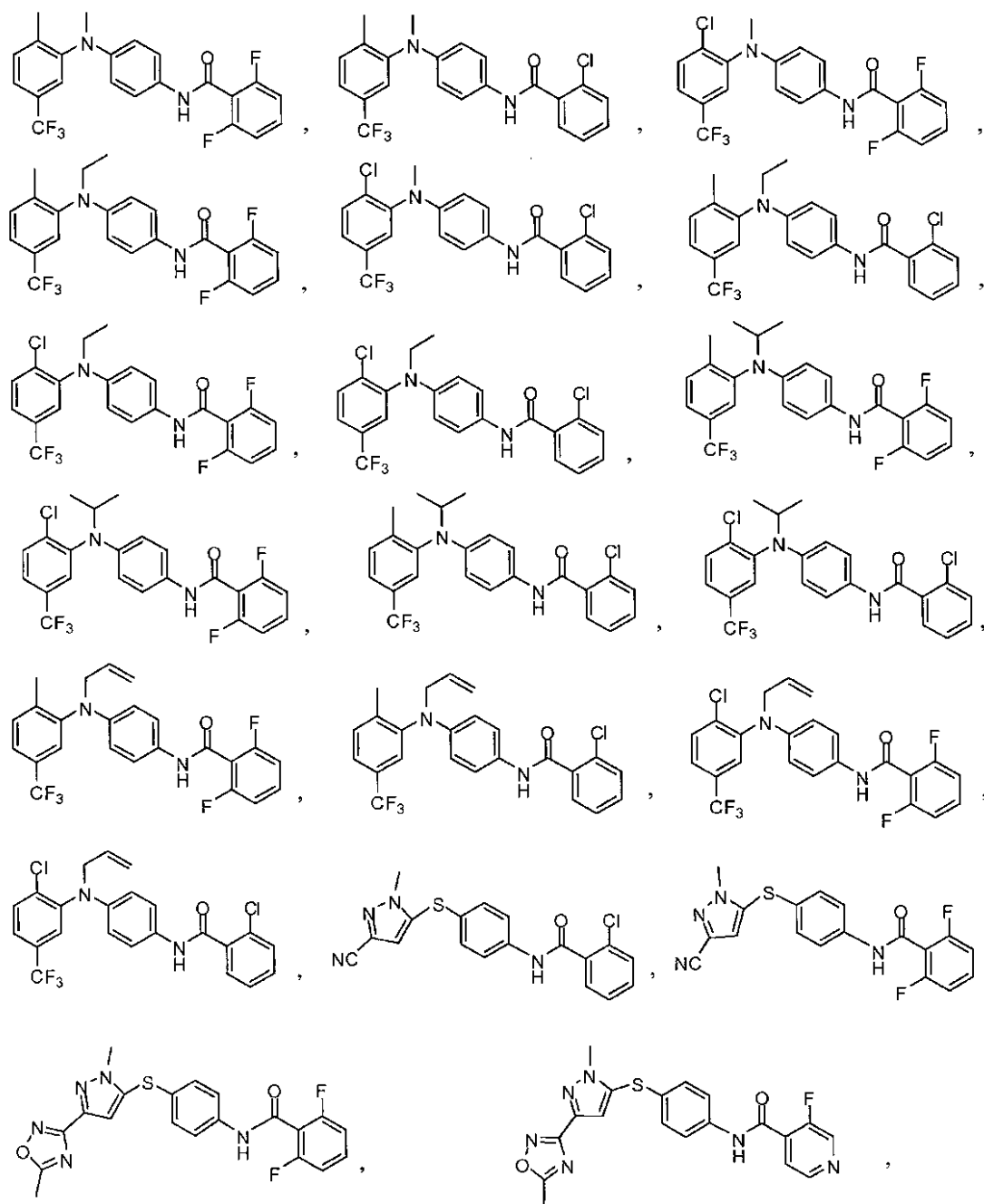
【0140】

またさらなる態様では、以下から選択される化合物、あるいは、その薬学的に許容可能な塩、薬学的に許容可能な溶媒和物、または、薬学的に許容可能なプロドラッグである。

10

【0141】

【化17】



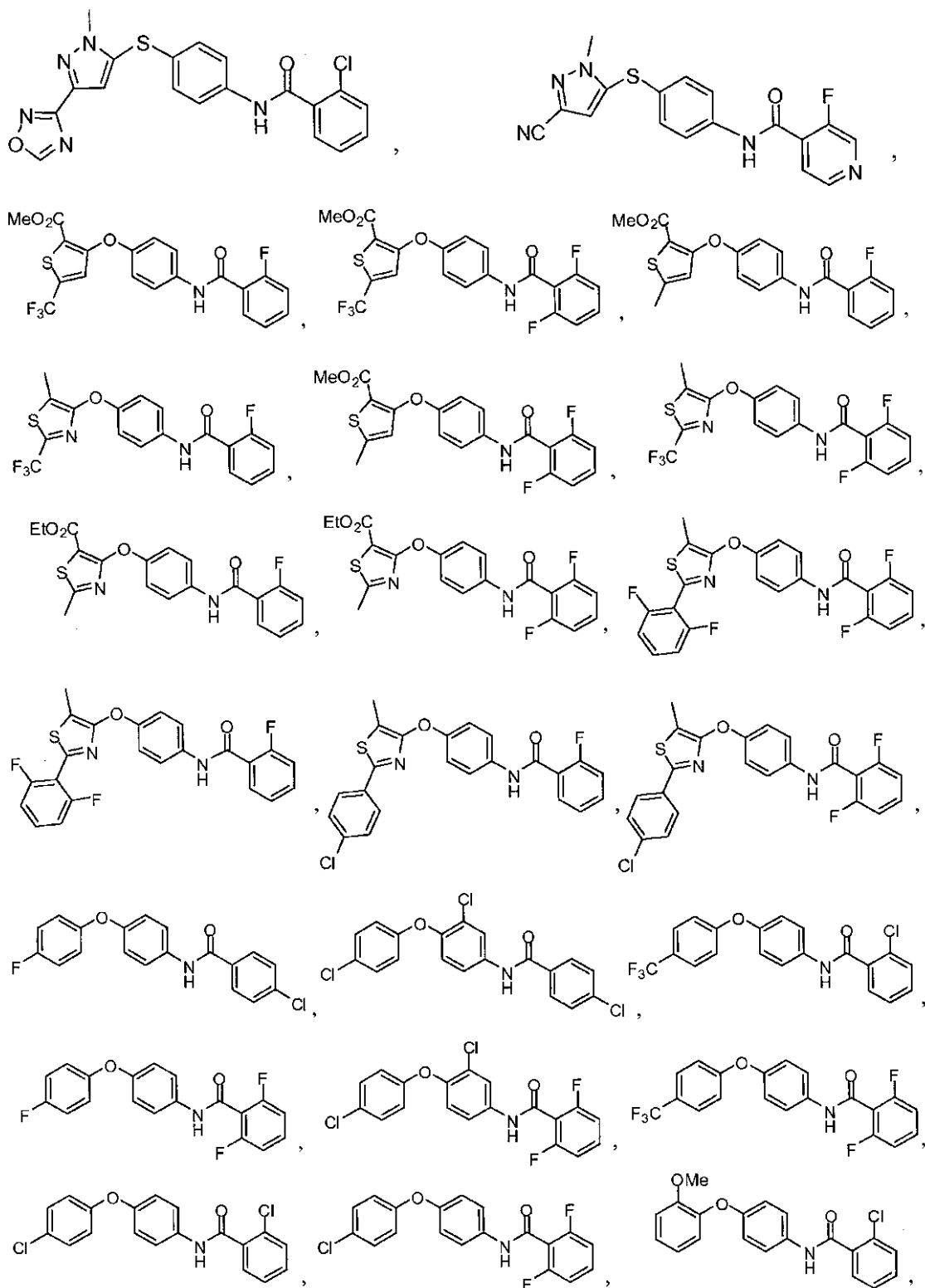
20

30

40

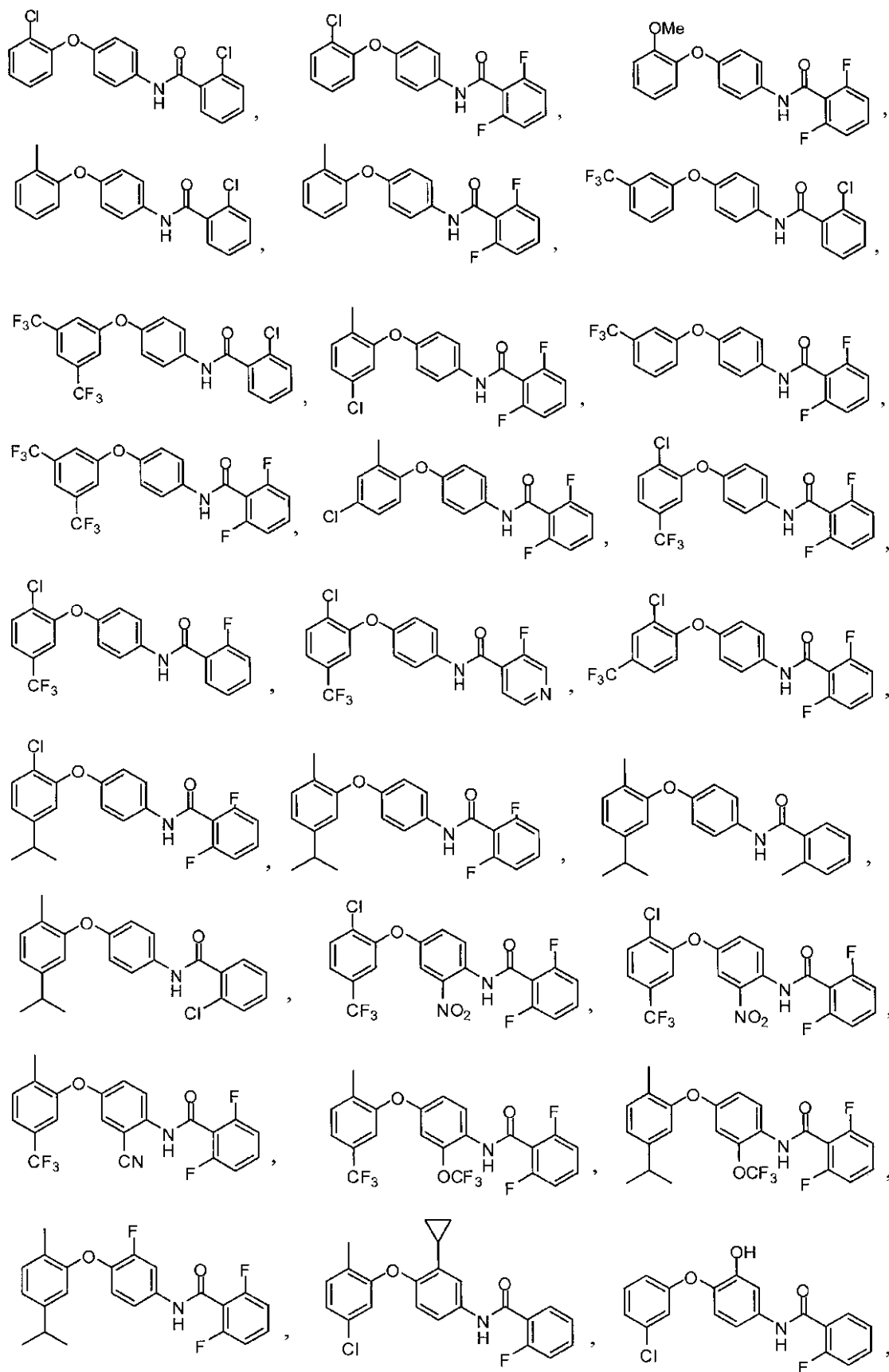
【0142】

【化 18】



【 0 1 4 3 】

【化 19】



10

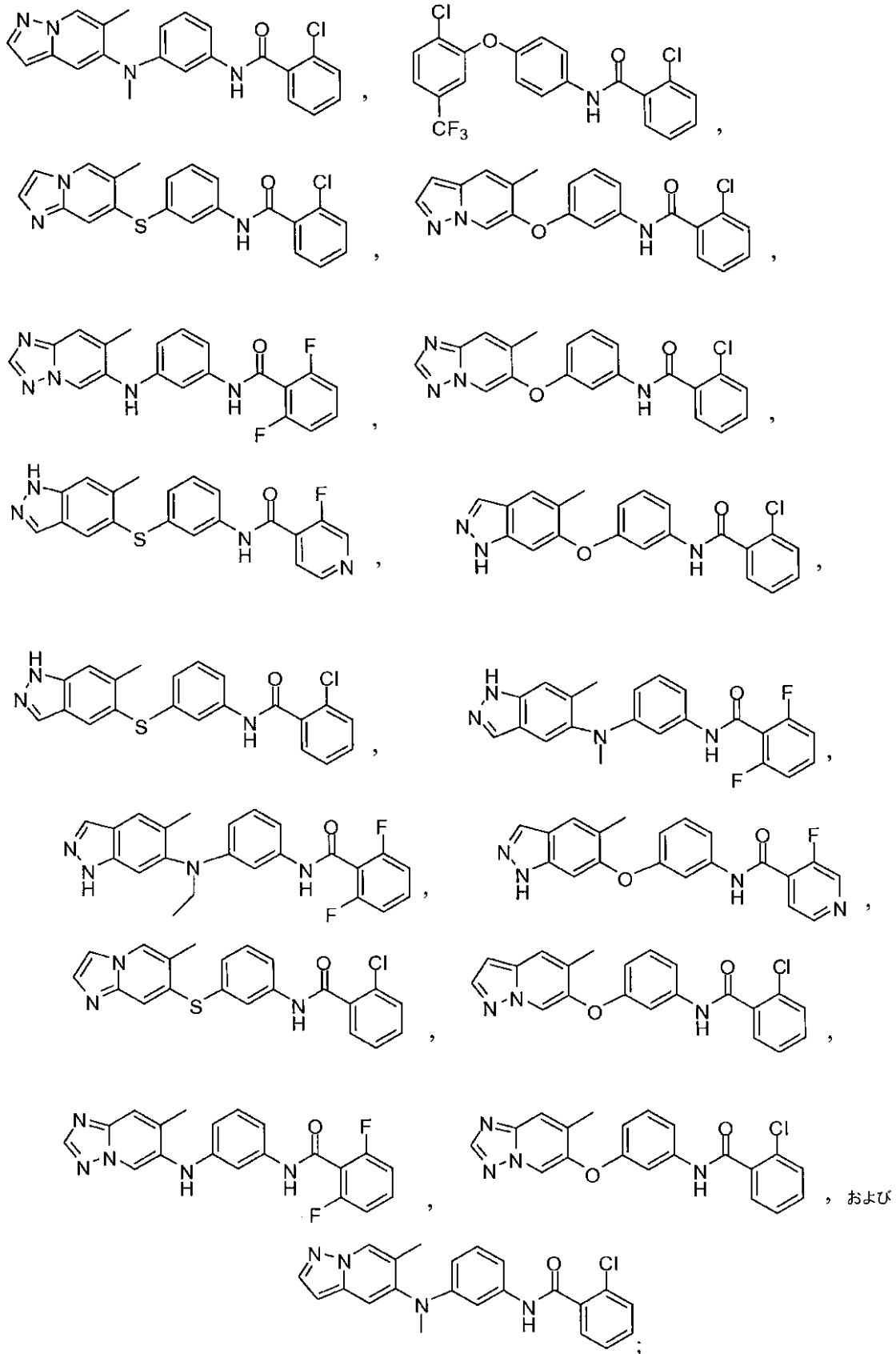
20

30

40

【 0 1 4 4 】

【化 20】

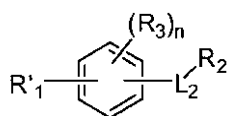


【0145】

別の態様において、式(II)の構造を有する化合物、あるいは、その薬学的に許容可能な塩、薬学的に許容可能な溶媒和物、または、薬学的に許容可能なプロドラッグであり

【 0 1 4 6 】

【 化 2 1 】



式 (II);

【 0 1 4 7 】

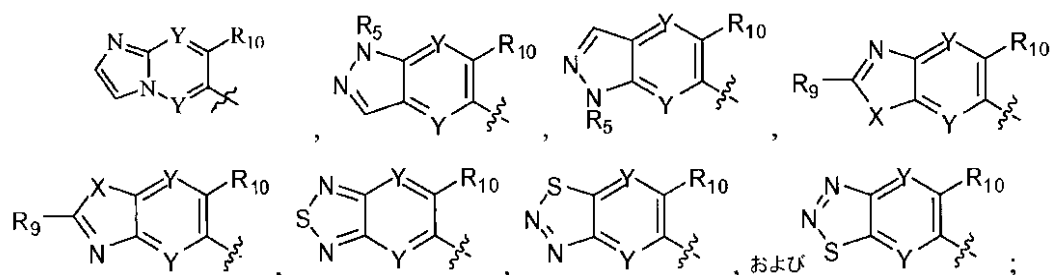
ここで、

R'1 は、

10

【 0 1 4 8 】

【 化 2 2 】



20

【 0 1 4 9 】

であり、

L2 は、-NH-C(=O)-、または、-C(=O)NH-であり、

X は S、O、または、NR5 であり、

Y は CR10、N であり、

R2 はアリールまたはヘテロアリールであり、ここで、アリールまたはヘテロアリールは、少なくとも 1 つの R3 により随意に置換され、

R3 は、H、F、Cl、Br、I、-CN、-NO2、-OH、-CF3、-OCF3、-OR5、C1-C6 アルキル、C3-C8 シクロアルキル、C1-C6 ヘテロアルキル、C1-C6 ハロアルキル、C2-C8 ヘテロシクロアルキル、随意に置換されたアリール、随意に置換された O-アリール、随意に置換されたヘテロアリールから独立して選択され、

30

n は、0 - 4 から選択される整数であり、

R5 は、H、C1-C6 アルキル、C1-C6 ハロアルキル、C3-C8 シクロアルキル、フェニル、および、ベンジルから選択され、

R9 および R10 は、各々、H、D、C1-C6 アルキル、ハロゲン、C1-C6 カルボニルアルキル、または、CF3 から独立して選択される。

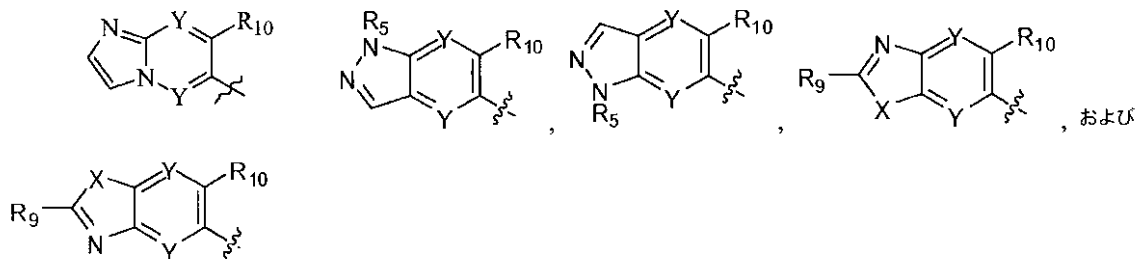
【 0 1 5 0 】

1 つの実施形態では、L2 は -NH-C(=O)- である。またさらなる実施形態において、L2 は、-C(=O)NH- である。1 つの実施形態において、式 (II) の化合物では、R'1 は以下から選択され、

40

【 0 1 5 1 】

【化 2 3】



【 0 1 5 2 】

10

ここで、YはCR₉であり、R₉は、H、C₁ - C₆ アルキル、ハロゲン、C₁ - C₆ カルボニルアルキル、または、CF₃である。1つの実施形態では、R₉はHである。1つの実施形態では、XはOである。別の実施形態では、XはSである。さらなる実施形態では、Xは、R₅がHまたはC₁ - C₆ アルキルである、NR₅である。別の実施形態では、R₉は、C₁ - C₆ アルキルである。さらなる実施形態では、R₉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、および、tert - ブチルである。1つの実施形態では、R₁₀は、メチル、エチル、n - プロピル、イソ - プロピルである。さらなる実施形態では、R₁₀は、F、Cl、Br および I から選択されるハロゲンである。別の実施形態では、R₁₀はFである。1つの実施形態では、R₁₀はClである。別の実施形態では、R₁₀はBrである。別の実施形態では、R₁₀はCF₃である。

20

【 0 1 5 3 】

別の実施形態では、式 (I I) の化合物では、R₂は少なくとも1つのR₃で随意に置換されたアリールである。別の実施形態では、アリールはフェニルである。さらなる実施形態では、フェニルは、F、Cl、Br、および、I から選択された少なくとも1つのR₃により置換される。別の実施形態では、フェニルは、- OH、- CN、CF₃、または、C₁ - C₆ アルキルにより置換される。別の実施形態では、C₁ - C₆ アルキルは、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、または、tert - ブチルから選択される。1つの実施形態では、C₁ - C₆ アルキルはメチルである。別の実施形態では、C₁ - C₆ アルキルはエチルである。別の実施形態では、R₃は、C₃ - C₈ シクロアルキルである。さらなる実施形態では、R₃は、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、または、シクロヘキシルである。さらに別の実施形態では、R₂は、少なくとも2つの置換基により置換されたフェニルである。さらなる実施形態では、nは、少なくとも3つの置換基である。

30

【 0 1 5 4 】

さらに別の実施形態において、式 (I I I) の構造を有する化合物では、R₂は、チエニル、チアントレニル、フリル、ピラニル、チアジアゾリル、ベンゾチアジアゾリル、イソベンゾフラニル、クロメニル、キサンテニル、フェノキサチエニル、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、イソチアジアゾリル、イソキサゾリル、ピリジル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、インドリジニル、イソインドリル、3H - インドリル、インドリル、インダゾリル、プリニル、4H - キノリジニル、イソキノリル、キノリル、フタラジニル、ナフチリジニル、キノキサリニル、キナゾリニル、オキサゾリル、シンノリニル、プテリジニル、4aH - カルバゾリル、カルバゾリル、カルボリニル、フェナントリジニル、アクリジニル、ペリミジニル、フェナントロリニル、フェナジニル、フェナルサジニル、フェノチアジニル、フラザニル、および、フェノキサジニルから選択されるヘテロアリールである。別の実施形態では、ヘテロアリールはフランである。さらに別の実施形態では、ヘテロアリールはピラゾールである。別の実施形態では、ヘテロアリールはチオフェンである。また別の実施形態では、ヘテロアリールは、F、Cl、Br、I、- OH、- CN、NO₂、および、C₁ - C₆ アルキルから選択された少なくとも1つのR₃により置換される。1つの実施形態では、ヘテロアリールは、少なくとも1つのFにより置換

40

50

される。別の実施形態では、少なくとも1つのC1により置換され、別の実施形態では少なくとも1つのBrにより置換される。さらなる実施形態では、少なくとも1つのC₁-C₆アルキルは、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、および、tert-ブチルである。さらに別の実施形態では、ヘテロアリールは、少なくとも1つのメチルによって置換される。さらに別の実施形態では、ヘテロアリールは、少なくとも2つのR₃基によって置換される。別の実施形態では、少なくとも3つの置換基によって置換される。

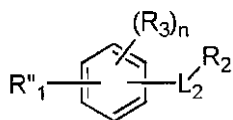
【0155】

1つの態様において、以下の構造を有する式(III)の化合物、あるいは、その薬学的に許容可能な塩、薬学的に許容可能な溶媒和物、または、薬学的に許容可能なプロドラッグであり、

10

【0156】

【化24】



式(III);

【0157】

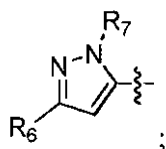
式中、

R', '1は、

20

【0158】

【化25】



【0159】

であり、

30

L₂は、-NH-C(=O)-、または、-C(=O)NH-であり、

R₂は、アリール、ヘテロアリール、縮合アリール、または、縮合ヘテロアリールであり、ここで、アリール、ヘテロアリール、縮合アリール、または、縮合ヘテロアリールは、少なくとも1つのR₃により随意に置換され、

R₃は、F、Cl、Br、I、-CN、-NO₂、-OH、-OCF₃、-OR₅、随意に置換されたアリール、随意に置換されたO-アリール、随意に置換されたヘテロアリール、-NHS(=O)₂R₄、-S(=O)₂N(R₅)₂、-N(R₅)S(=O)₂N(R₅)₂、-C(=O)CF₃、

-C(=O)NHS(=O)₂R₄、-S(=O)₂NHC(=O)R₄、-N(R₅)₂、-N(R₅)C(=O)R₅、-N(R₅)C(=O)N(R₅)₂、-N(R₅)C(=O)OR₄、-CO₂R₅、-C(=O)R₅、-OC(=O)R₄、-OC(=O)N(R₅)₂、-CON(R₅)₂、-SR₅、-S(=O)R₄、および、-S(=O)₂R₄から独立して選択され、

40

nは、0-4から選択される整数であり、

各々のR₄は、C₁-C₆アルキル、C₁-C₆ハロアルキル、C₃-C₈シクロアルキル、フェニル、および、ベンジルから独立して選択され、

R₅およびR₇は各々、H、C₁-C₆アルキル、C₁-C₆ハロアルキル、C₃-C₈シクロアルキル、フェニル、および、ベンジルから独立して選択され、

R₆は、H、F、Cl、Br、I、-CN、-NO₂、-OH、-CF₃、-OCF₃、-OR₅、C₁-C₆アルキル、C₃-C₈シクロアルキル、C₁-C₆ヘテロアルキ

50

ル、 $C_1 - C_6$ ハロアルキル、 $C_2 - C_4$ ヘテロシクロアルキル、随意に置換されたアリール、随意に置換された O - アリール、随意に置換されたヘテロアリール、 $-NH S(=O)_2 R_4$ 、 $-S(=O)_2 N(R_5)_2$ 、 $-N(R_5) S(=O)_2 N(R_5)_2$ 、 $-C(=O) C F_3$ 、 $-C(=O) N H S(=O)_2 R_4$ 、 $-S(=O)_2 N H C(=O) R_4$ 、 $-N(R_5)_2$ 、 $-N(R_5) C(=O) R_4$ 、 $-N(R_5) C(=O) N(R_5)_2$ 、 $-N(R_5) C(=O) O R_4$ 、 $-C O_2 R_5$ 、 $-C(=O) R_5$ 、 $-O C(=O) R_4$ 、 $-O C(=O) N(R_5)_2$ 、 $-C O N(R_5)_2$ 、 $-S R_5$ 、 $-S(=O) R_4$ 、および、 $-S(=O)_2 R_4$ から独立して選択される。

【0160】

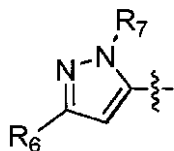
1つの実施形態ではここで式 (III) の化合物である L_2 は $-N H C(=O)-$ である。別の実施形態では、式 (III) の化合物では、 L_2 は、 $-C(=O) N H-$ である。さらなる実施形態では、 R_2 は、 F 、 Cl 、 Br 、および、 I から選択される少なくとも1つの R_3 により随意に置換されたアリールである。別の実施形態では、 R_3 は、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OH$ 、 $-O C F_3$ 、および、 $-O R_5$ から選択され、ここで、 R_5 は、 $C_1 - C_6$ アルキルである。別の実施形態では、 R_3 は $-OH$ である。さらなる実施形態では、 R_3 は $-CN$ である。別の実施形態では、式 (III) の化合物では、 R_6 は、 H 、 F 、 Cl 、 Br 、および、 I から選択される。別の実施形態では、 R_6 は $C_1 - C_6$ アルキルである。さらなる実施形態では、 $C_1 - C_6$ アルキルは、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、または、 $tert$ -ブチルである。いくつかの実施形態において、 R_7 は、 H または $C_1 - C_6$ アルキルである。別の実施形態では、 R_7 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、または、 $tert$ -ブチルである。さらなる実施形態では、 R_7 は H である。またさらなる実施形態では、 R_7 はメチルである。別の実施形態では、式 (III) の化合物では、 R_2 は、チエニル、チアントレニル、フリル、ピラニル、チアジアゾリル、ベンゾチアジアゾリル、イソベンゾフラニル、クロメニル、キサントニル、フェノキサチイニル、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、イソチアゾリル、イソキサゾリル、ビリジル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、インドリジニル、イソインドリル、 $3H$ -インドリル、インドリル、インダゾリル、プリニル、 $4H$ -キノリジニル、イソキノリル、キノリル、フタラジニル、ナフチリジニル、キノキサリニル、キナゾリニル、オキサゾリル、シンノリニル、プテリジニル、 $4aH$ -カルバゾリル、カルバゾリル、カルボリニル、フェナントリジニル、アクリジニル、ペリミジニル、フェナントロリニル、フェナジニル、フェナルサジニル、フェノチアジニル、フラザニル、および、フェノキサジニルから選択されるヘテロアリールである。さらなる実施形態では、 R_2 はビリジンである。別の実施形態では、 R_2 はフリルである。さらなる実施形態では、 R_2 はピラニルである。1つの実施形態では、式 (III) の化合物では、 R_2 は、 F 、 Cl 、 Br 、および、 I から選択される少なくとも1つの R_3 によって置換されたヘテロアリールである。別の実施形態において、 R_2 は、 H 、 F 、 Cl 、 Br 、 I 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OH$ 、 $-C F_3$ 、 $-O C F_3$ 、 $-O R_5$ 、 $C_1 - C_6$ アルキル、および、 $C_3 - C_8$ シクロアルキルから選択された少なくとも2つの R_3 または少なくとも3つの R_3 によって置換されたヘテロアリールである。

【0161】

本明細書に記載されているのは、式 (III) の化合物では、 R' は

【0162】

【化26】



【0163】

10

20

30

40

50

であり、 R_6 は、 H 、 D 、 F 、 Cl 、 Br 、 I 、 $-CN$ 、 NO_2 、 OH 、 CF_3 、 OCF_3 、 OR_5 、 $C_1 - C_6$ アルキル、および、 $C_3 - C_8$ シクロアルキルから選択される。1つの実施形態において、 R_6 は $-CN$ である。別の実施形態では、 R_6 は OH である。さらに別の実施形態では、 R_6 は、 $C_1 - C_6$ アルキルである。さらなる実施形態では、 R_6 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、および、 $tert$ -ブチルから選択される。1つの実施形態では、 R_6 はメチルである。別の実施形態では、 R_6 はエチルである。

【0164】

別の実施形態では、 R_6 が CF_3 、 $C_1 - C_6$ アルキル、および、 $C_3 - C_8$ シクロアルキルから選択される、式(III)の化合物がある。特定の実施形態において、 R_6 は CF_3 である。他の実施形態では、 R_6 はシクロプロピルである。他の実施形態では、 R_7 は $C_1 - C_6$ アルキルである。特定の実施形態では、 R_7 は CH_3 である。特定の実施形態では、 R_7 は C_2H_5 である。特定の実施形態では、 R_7 はイソプロピルである。

10

【0165】

1つの実施形態では、 L_2 が $-NH-C(=O)-$ である、式(III)の化合物である。1つの実施形態では、 L_2 は $-C(=O)NH-$ である。1つの実施形態では、 R_2 はアリールである。別の実施形態では、 R_2 はフェニルである。さらなる実施形態では、フェニルは、 F 、 Cl 、 Br 、または、 I から選択された少なくとも1つのハロゲンにより置換される。別の実施形態において、フェニルは Cl により置換され、さらに別の実施形態において、フェニルは F により置換される。さらなる実施形態では、フェニルは Br により置換される。またさらなる実施形態において、フェニルは、 OH 、 $-CN$ 、 OR_5 、 $C_1 - C_6$ アルキル、または、 $N(R_5)_2$ により置換される。さらに別の実施形態において、フェニルは、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、および、 $tert$ -ブチルから選択される $C_1 - C_6$ アルキルによって置換される。また別の実施形態では、 R_2 はヘテロアリールである。1つの実施形態において、式(III)の化合物では、ヘテロアリールは、チエニル、チアントレニル、フリル、ピラニル、チアジアゾリル、ベンゾチアジアゾリル、イソベンゾフラニル、クロメニル、キサンテニル、フェノキサチイニル、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、イソチアゾリル、イソキサゾリル、ピリジル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、インドリジニル、イソインドリル、3H-インドリル、インドリル、インダゾリル、プリニル、4H-キノリジニル、イソキノリル、キノリル、フタラジニル、ナフチリジニル、キノキサリニル、キナゾリニル、オキサゾリル、シンノリニル、プテリジニル、4aH-カルバゾリル、カルバゾリル、カルボリニル、フェナントリジニル、アクリジニル、ペリミジニル、フェナントロリニル、フェナジニル、フェナルサジニル、フェノチアジニル、フラザニル、および、フェノキサジニルから選択される。別の実施形態では、ヘテロアリールはピリジンである。さらなる実施形態において、ヘテロアリールは、ハロゲン、 OH 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 CF_3 、 OCF_3 、 OR_5 、 $-N(R_5)_2$ 、 $C_1 - C_6$ アルキル、または、 $C_3 - C_8$ シクロアルキルから選択された少なくとも1つの R_3 により置換される。式(III)のピリジン環に付けられたチオフエン部分が、 F 、 Cl 、 Br 、 I 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OH$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OR_5$ 、 $-NR_5R_5$ 、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_3 - C_8$ シクロアルキル、 $C_1 - C_6$ ヘテロアルキルから選択された少なくとも1つの R_3 により置換される、式(III)の化合物が、本明細書に記載されている。1つの実施形態では、 R_3 は、 F 、 Cl 、 Br 、または、 I である。1つの実施形態では、 R_3 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、または、 $tert$ -ブチルから選択される $C_1 - C_6$ アルキルによって置換される。別の実施形態では、 R_3 はメチルである。さらに別の実施形態では、 R_3 はエチルである。さらなる実施形態では、 R_3 はイソプロピルである。別の実施形態では、式(III)の化合物のピリジン環に付けられたチオフエン部分は、少なくとも2つの R_3 により置換される。別の実施形態では、 n が1である式(III)の化合物がある。さらなる実施形態では、 n は2である。またさらなる実施形態では、 n は3である。

20

30

40

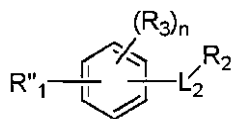
50

【 0 1 6 6 】

別の態様において、以下の構造を有する式 (IV) の化合物、あるいは、その薬学的に許容可能な塩、薬学的に許容可能な溶媒和物、または、薬学的に許容可能なプロドラッグであり、

【 0 1 6 7 】

【 化 2 7 】



式 (IV);

10

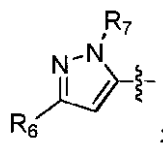
【 0 1 6 8 】

式中、

R''_1 は、

【 0 1 6 9 】

【 化 2 8 】



20

【 0 1 7 0 】

であり、

L_2 は、 $-NH-C(=O)-$ 、または、 $-C(=O)NH-$ であり、

R_2 はアリール、ヘテロアリール、縮合アリール、または、縮合ヘテロアリールであり、ここで、アリール、ヘテロアリール、縮合アリール、または、縮合ヘテロアリールは、少なくとも1つの R_3 により随意に置換され、

R_3 は、H、D、F、Cl、Br、I、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OH$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OR_5$ 、 $-NR_5R_5$ 、 C_1-C_6 アルキル、 C_3-C_8 シクロアルキル、 C_1-C_6 ヘテロアルキル、 C_1-C_6 ハロアルキル、 C_2-C_8 ヘテロシクロアルキル、随意に置換されたアリール、随意に置換されたO-アリール、随意に置換されたヘテロアリール、 $-NHS(=O)_2R_4$ 、 $-S(=O)_2N(R_5)_2$ 、 $-N(R_5)S(=O)_2N(R_5)_2$ 、 $-C(=O)CF_3$ 、 $-C(=O)NHS(=O)_2R_4$ 、 $-S(=O)_2NHC(=O)R_4$ 、 $-N(R_5)_2$ 、 $-N(R_5)C(=O)R_5$ 、 $-N(R_5)C(=O)N(R_5)_2$ 、 $-N(R_5)C(=O)OR_4$ 、 $-CO_2R_5$ 、 $-C(=O)R_5$ 、 $-OC(=O)R_4$ 、 $-OC(=O)N(R_5)_2$ 、 $-CON(R_5)_2$ 、 $-SR_5$ 、 $-S(=O)R_4$ 、および、 $-S(=O)_2R_4$ から独立して選択され、

30

n は、0 - 3 から選択される整数であり、

各々の R_4 は、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 ハロアルキル、 C_3-C_8 シクロアルキル、フェニル、および、ベンジルから独立的に選択され、

40

R_5 および R_7 は各々、H、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 ハロアルキル、 C_3-C_8 シクロアルキル、フェニル、および、ベンジルから独立して選択され、

R_6 は、 CN または随意に置換されたアリール、随意に置換されたO-アリール、随意に置換されたヘテロアリールから選択される。

【 0 1 7 1 】

1つの実施形態では、式 (IV) の化合物では、 L_2 は $-NH-C(=O)-$ である。別の実施形態では、式 (IV) の化合物は、 L_2 が $-C(=O)NH-$ である。さらなる実施形態では、 R_2 は、F、Cl、Br、および、I から選択された少なくとも1つの R_3 によって随意に置換されたアリールである。別の実施形態では、 R_3 は、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OH$ 、 $-OCF_3$ 、および、 $-OR_5$ から選択され、ここで、 R_5 は C_1-C_6

50

アルキルである。さらなる実施形態では、 R_3 は - OH である。さらなる実施形態では、 R_3 は - CN である。別の実施形態において、式 (I V) の化合物では、 R_6 が CN または随意に置換されたアリール、随意に置換された O - アリールである。別の実施形態では、 R_6 は、随意に置換されたヘテロアリールである。別の実施形態において、 R_7 は H または $C_1 - C_6$ アルキルである。別の実施形態では、 R_7 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、または、*tert* - ブチルである。さらなる実施形態では、 R_7 は H である。またさらなる実施形態では、 R_7 はメチルである。別の実施形態において、式 (I V) の化合物では、 R_2 は、チエニル、チアントレニル、フリル、ピラニル、チアジアゾリル、ベンゾチアジアゾリル、イソベンゾフラニル、クロメニル、キサンテニル、フェノキサチイニル、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、イソチアゾリル、イソキサゾリル、ピリジル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、インドリジニル、イソインドリル、3 H - インドリル、インドリル、インダゾリル、プリニル、4 H - キノリジニル、イソキノリル、キノリル、フタラジニル、ナフチリジニル、キノキサリニル、キナゾリニル、オキサゾリル、シンノリニル、プテリジニル、4 a H - カルバゾリル、カルバゾリル、カルボリニル、フェナントリジニル、アクリジニル、ペリミジニル、フェナントロリニル、フェナジニル、フェナルサジニル、フェノチアジニル、フラザニル、および、フェノキサジニルから選択されるヘテロアリールである。さらなる実施形態では、 R_2 はピリジンである。別の実施形態では、 R_2 はフリルである。さらなる実施形態では、 R_2 はピラニルである。1つの実施形態において、式 (I V) の化合物では、 R_2 は、F、Cl、Br、および、I から選択される少なくとも1つの R_3 により置換される。別の実施形態において、 R_2 は、F、Cl、Br、I、- CN、- NO₂、- OH、- CF₃、- OCF₃、- OR₅、 $C_1 - C_6$ アルキル、および、 $C_3 - C_8$ シクロアルキルから選択される、少なくとも2つの R_3 または少なくとも3つの R_3 によって置換されるヘテロアリールである。

10

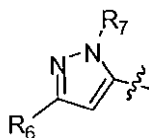
20

【0172】

1つの実施形態において、式 (I V) の化合物では、 R'_1 は

【0173】

【化29】



30

【0174】

であり、 R_6 が随意に置換されたアリール、または、随意に置換されたヘテロアリールである、がある。1つの実施形態では、 R_6 は随意に置換されたアリールである。別の実施形態では、アリールはフェニル基である。別の実施形態では、フェニル基は、少なくとも1つのハロゲンにより置換される。別の実施形態では、少なくとも1つのハロゲンは、F、Cl、Br、および、I から選択される。別の実施形態では、ハロゲンは F である。別の実施形態では、ハロゲンは Cl であり、さらなる実施形態では、ハロゲンは Br である。1つの実施形態では、 R_6 が CN である、式 (I V) の化合物がある。さらに別の実施形態では、 R_6 が随意に置換されたヘテロアリールである、式 (I V) の化合物がある。1つの実施形態において、ヘテロアリールは、チエニル、チアントレニル、フリル、ピラニル、チアジアゾリル、ベンゾチアジアゾリル、イソベンゾフラニル、クロメニル、キサンテニル、フェノキサチイニル、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、イソチアゾリル、イソキサゾリル、ピリジル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、インドリジニル、イソインドリル、3 H - インドリル、インドリル、インダゾリル、プリニル、4 H - キノリジニル、イソキノリル、キノリル、フタラジニル、ナフチリジニル、キノキサリニル、キナゾリニル、オキサゾリル、シンノリニル、プテリジニル、4 a H - カルバゾリル、カルバゾリル、カルボリニル、フェナントリジニル、アクリジニル、ペリミジニル、フェナントロリニル、フェナジニル、フェナルサジニル、フェノチアジニル、フラザニル、

40

50

および、フェノキサジニルから選択される。別の実施形態では、ヘテロアリールはフランである。さらに別の実施形態では、ヘテロアリールはピラゾールである。別の実施形態では、ヘテロアリールはチオフェンである。さらなる実施形態では、ヘテロアリールはオキサジアゾールである。他の実施形態では、 R_7 は $C_1 - C_6$ アルキルである。特定の実施形態では、 R_7 は CH_3 である。特定の実施形態では、 R_7 は C_2H_5 である。特定の実施形態では、 R_7 はイソプロピルである。

【0175】

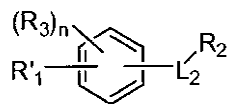
1つの実施形態では、 L_2 が $-NH-C(=O)-$ である、式 (IV) の化合物がある。1つの実施形態では、 L_2 は $-C(=O)NH-$ である。1つの実施形態では、 R_2 はアリールである。別の実施形態では、 R_2 はフェニルである。さらなる実施形態では、フェニルは、F、Cl、Br、または、I から選択された少なくとも1つのハロゲンにより置換される。別の実施形態において、フェニルは、Cl により置換され、さらに別の実施形態では、フェニルは F により置換される。さらなる実施形態では、フェニルは Br により置換される。またさらなる実施形態において、フェニルは、OH、 $-CN$ 、 OR_5 、 $C_1 - C_6$ アルキル、または、 $N(R_5)_2$ により置換される。さらに別の実施形態では、フェニルは、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、および、*tert*-ブチルから選択される $C_1 - C_6$ アルキルによって置換される。また別の実施形態では、 R_2 はヘテロアリールである。1つの実施形態において、式 (IV) の化合物では、ヘテロアリールは、チエニル、チアントレニル、フリル、ピラニル、チアジアゾリル、ベンゾチアジアゾリル、イソベンゾフラニル、クロメニル、キサンテニル、フェノキサチエニル、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、イソチアジアゾリル、イソキサゾリル、ピリジル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、インドリジニル、イソインドリル、3H-インドリル、インドリル、インダゾリル、プリニル、4H-キノリジニル、イソキノリル、キノリル、フタラジニル、ナフチリジニル、キノキサリニル、キナゾリニル、オキサゾリル、シンノリニル、プテリジニル、4aH-カルバゾリル、カルバゾリル、カルボリニル、フェナントリジニル、アクリジニル、ペリミジニル、フェナントロリニル、フェナジニル、フェナルサジニル、フェノチアジニル、フラザニル、および、フェノキサジニルから選択される。別の実施形態では、ヘテロアリールはピリジンである。さらなる実施形態では、ヘテロアリールは、ハロゲン、OH、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 CF_3 、 OCF_3 、 OR_5 、 $-N(R_5)_2$ 、 $C_1 - C_6$ アルキル、または、 $C_3 - C_8$ シクロアルキルから選択された少なくとも1つの R_3 により置換される。式 (IV) のピリジン環に付けられたチオフェン部分が、F、Cl、Br、I、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OH$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OR_5$ 、 $-NR_5R_5$ 、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_3 - C_8$ シクロアルキル、 $C_1 - C_6$ ヘテロアルキルから選択された少なくとも1つの R_3 により置換される、式 (IV) の化合物も、本明細書に記載される。1つの実施形態では、 R_3 は、F、Cl、Br、または、I である。1つの実施形態では、 R_3 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、または、*tert*-ブチルから選択される $C_1 - C_6$ アルキルによって置換される。別の実施形態では、 R_3 はメチルである。また別の実施形態では、 R_3 はエチルである。さらなる実施形態では、 R_3 はイソプロピルである。別の実施形態では、式 (IV) の化合物のピリジン環へ付けられたチオフェン部分は、少なくとも2つの R_3 により置換される。別の実施形態では、 n が1である、式 (IV) の化合物がある。他の実施形態において、 n は2である。他の実施形態において、 n は3である。

【0176】

別の態様において、以下の構造を有する式 (V) の化合物、あるいは、それらの薬学的に許容可能な塩、薬学的に許容可能な溶媒和物、または、薬学的に許容可能なプロドラッグであり、

【0177】

【化 3 0】



式 (V);

【 0 1 7 8】

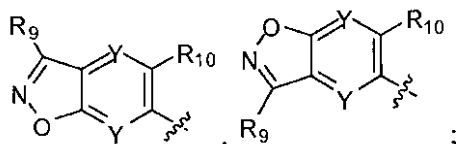
式中、

R'_1 は

【 0 1 7 9】

10

【化 3 1】



【 0 1 8 0】

であり、

L_2 は、 $-NH-C(=O)-$ 、または、 $-C(=O)NH-$ であり、

Y は、 CR_9 または N から独立して選択され、

20

R_2 はアリール、ヘテロアリール、縮合アリール、または、縮合ヘテロアリールであり、ここで、アリール、ヘテロアリール、縮合アリール、または、縮合ヘテロアリールは、少なくとも 1 つの R_3 により随意に置換され、

R_3 は、 H 、 F 、 D 、 Cl 、 Br 、 I 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OH$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OR_5$ 、 C_1-C_6 アルキル、 C_3-C_8 シクロアルキル、 C_1-C_6 ヘテロアルキル、 C_1-C_6 ハロアルキル、 C_2-C_8 ヘテロシクロアルキル、随意に置換されたアリール、随意に置換された O -アリール、随意に置換されたヘテロアリールから独立して選択され、 n は 0 - 3 から選択される整数であり、

R_9 および R_{10} は、各々、 H 、 D 、 C_1-C_6 アルキル、ハロゲン、 C_1-C_6 ハロアルキル、 $-OR_5$ 、 $-OCF_3$ 、 C_1-C_6 カルボニルアルキル、または、 $-CF_3$ から独立して選択され、

30

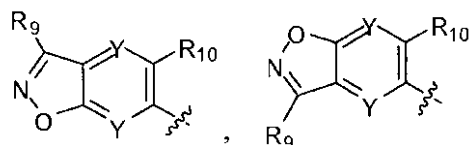
R_5 は、 H 、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 ハロアルキル、 C_3-C_8 シクロアルキル、フェニル、および、ベンジルから独立的に選択される。

【 0 1 8 1】

1 つの実施形態では、 L_2 は $-NH-C(=O)-$ である。またさらなる実施形態において、 L_2 は、 $-C(=O)NH-$ である。1 つの実施形態において、式 (V) の化合物では、 R'_1 は以下から選択され、

【 0 1 8 2】

【化 3 2】



40

【 0 1 8 3】

R_9 は、 H 、 C_1-C_6 アルキル、ハロゲン、 C_1-C_6 カルボニルアルキル、または、 CF_3 である。1 つの実施形態では、 R_9 は H である。別の実施形態では、 R_9 は C_1-C_6 アルキルである。さらなる実施形態では、 R_9 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、および、 $tert$ -ブチルである。1 つの実施形態では、 R_{10} はメチル、エチル、 n -プロピル、イソ-プロピルである。さらな

50

る実施形態では、 R_{10} は、F、Cl、Br、および、I から選択されるハロゲンである。1つの実施形態では、 R_{10} は、Cl である。別の実施形態では、 R_{10} は、Br である。別の実施形態では、 R_{10} は、 CF_3 である。

【0184】

別の実施形態では、式(V)の化合物では、 R_2 が少なくとも1つの R_3 で随意に置換されるアリールである。別の実施形態では、アリールはフェニルである。さらなる実施形態では、フェニルは、F、Cl、Br、および、I から選択された少なくとも1つの R_3 により置換される。別の実施形態では、フェニルは、-OH、-CN、 CF_3 、または、 $C_1 - C_6$ アルキルにより置換される。別の実施形態では、 $C_1 - C_6$ アルキルは、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、または、*tert*-ブチルから選択される。1つの実施形態では、 $C_1 - C_6$ アルキルは、メチルである。別の実施形態では、 $C_1 - C_6$ アルキルはエチルである。別の実施形態では、 R_3 は、 $C_3 - C_8$ シクロアルキルである。さらなる実施形態では、 R_3 は、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、または、シクロヘキシルである。さらに別の実施形態では、 R_2 は、少なくとも2つの置換基によって置換されたフェニルである。さらなる実施形態では、少なくとも3つの置換基である。

10

【0185】

さらに別の実施形態において、式(V)の化合物では、 R_2 は、チエニル、チアントレニル、フリル、ピラニル、チアジアゾリル、ベンゾチアジアゾリル、イソベンゾフラニル、クロメニル、キサントニル、フェノキサチイニル、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、イソチアゾリル、イソキサゾリル、ピリジル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、インドリジニル、イソインドリル、3H-インドリル、インドリル、インダゾリル、プリニル、4H-キノリジニル、イソキノリル、キノリル、フタラジニル、ナフチリジニル、キノキサリニル、キナゾリニル、オキサゾリル、シンノリニル、プテリジニル、4aH-カルバゾリル、カルバゾリル、カルボリニル、フェナントリジニル、アクリジニル、ペリミジニル、フェナントロリニル、フェナジニル、フェナルサジニル、フェノチアジニル、フラザニル、および、フェノキサジニルから選択されるヘテロアリールである。別の実施形態では、ヘテロアリールはフランである。さらに別の実施形態では、ヘテロアリールはピラゾールである。別の実施形態では、ヘテロアリールはチオフェンである。さらに別の実施形態において、ヘテロアリールは、F、Cl、Br、I、-OH、-CN、 NO_2 、および、 $C_1 - C_6$ アルキルから選択された少なくとも1つの R_3 によって置換される。1つの実施形態では、ヘテロアリールは、少なくとも1つのFにより置換される。さらなる実施形態では、少なくとも1つのClによって置換される。さらなる実施形態では、少なくとも1つのBrによって置換される。さらなる実施形態では、少なくとも1つの $C_1 - C_6$ アルキルは、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、および、*tert*-ブチルである。さらに別の実施形態では、ヘテロアリールは、少なくとも1つのメチルによって置換される。さらに別の実施形態では、ヘテロアリールは、少なくとも2つの R_3 基によって置換される。別の実施形態では、少なくとも3つの置換基によって置換される。

20

30

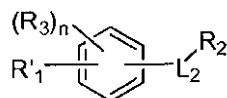
【0186】

別の態様において、以下の構造を有する式(VI)の化合物、あるいは、その薬学的に許容可能な塩、薬学的に許容可能な溶媒和物、または、薬学的に許容可能なプロドラッグであり、

40

【0187】

【化33】



式(VI);

50

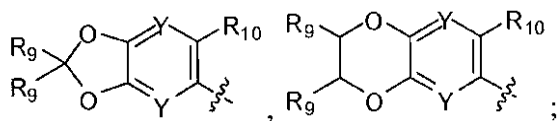
【 0 1 8 8 】

式中、

 R'_{1} は、

【 0 1 8 9 】

【 化 3 4 】



【 0 1 9 0 】

10

であり、

 L_2 は、 $-NH-C(=O)-$ 、または、 $-C(=O)NH-$ であり、 Y は、 CR_9 または N から独立して選択され、

R_2 はアリール、ヘテロアリール、縮合アリール、または、縮合ヘテロアリールであり、ここで、アリール、ヘテロアリール、縮合アリール、または、縮合ヘテロアリールは、少なくとも1つの R_3 により随意に置換され、

R_3 は、 H 、 F 、 D 、 Cl 、 Br 、 I 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OH$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OR_5$ 、 C_1-C_6 アルキル、 C_3-C_8 シクロアルキル、 C_1-C_6 ヘテロアルキル、 C_1-C_6 ハロアルキル、 C_2-C_8 ヘテロシクロアルキル、随意に置換されたアリール、随意に置換された O -アリール、随意に置換されたヘテロアリールから独立して選択され、

20

 n は $0-3$ から選択される整数であり、

R_9 は、 H 、 D 、ハロゲン、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 ハロアルキル、 $-OR_5$ 、 $-OCF_3$ 、 C_1-C_6 カルボニルアルキル、または、 $-CF_3$ から独立して選択され、

R_{10} は、ハロゲン、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 ハロアルキル、 $-OR_5$ 、 $-OCF_3$ 、 C_1-C_6 カルボニルアルキル、または、 $-CF_3$ から選択され、

R_5 は、 H 、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 ハロアルキル、 C_3-C_8 シクロアルキル、フェニル、および、ベンジルから独立的に選択される。

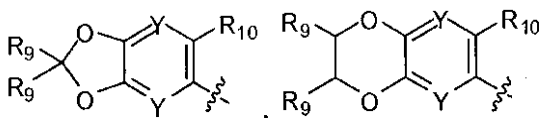
【 0 1 9 1 】

30

1つの実施形態では、 L_2 は $-NH-C(=O)-$ である。またさらなる実施形態において、 L_1 は、 $-C(=O)NH-$ である。1つの実施形態において、式 (VI) の化合物では、 R'_{1} は以下から選択され、

【 0 1 9 2 】

【 化 3 5 】



【 0 1 9 3 】

40

R_9 は、 H 、 D 、 C_1-C_6 アルキル、ハロゲン、 C_1-C_6 カルボニルアルキル、または、 CF_3 である。1つの実施形態では、 R_9 は、 H である。別の実施形態では、 R_9 は、 C_1-C_6 アルキルである。別の実施形態では、 R_9 は、 F である。さらなる実施形態では、 R_9 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、および、 $tert$ -ブチルである。1つの実施形態では、 R_{10} はメチル、エチル、 n -プロピル、イソ-プロピルである。さらなる実施形態では、 R_{10} は、 F 、 Cl 、 Br 、および、 I から選択されるハロゲンである。1つの実施形態では、 R_{10} は Cl である。別の実施形態では、 R_{10} は、 Br である。別の実施形態では、 R_{10} は、 CF_3 である。

【 0 1 9 4 】

50

1つの実施形態では、式(VI)の化合物では、各々のR₉がDである。別の実施形態では、式(VI)の化合物では、各々のR₉がハロゲンである。さらなる実施形態では、式(VI)の化合物では、各々のR₉がFである。またさらなる実施形態では、各々のR₉はBrである。またさらなる実施形態では、各々のR₉はClである。

【0195】

別の実施形態では、式(VI)の化合物では、R₂は少なくとも1つのR₃で随意に置換されるアリールである。別の実施形態では、アリールはフェニルである。さらなる実施形態では、フェニルは、F、Cl、Br、および、Iから選択された少なくとも1つのR₃により置換される。別の実施形態では、フェニルは、-OH、-CN、CF₃、または、C₁-C₆アルキルによって置換される。別の実施形態では、C₁-C₆アルキルは、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、および、tert-ブチルから選択される。1つの実施形態では、C₁-C₆アルキルは、メチルである。別の実施形態では、C₁-C₆アルキルは、エチルである。別の実施形態では、R₃は、C₃-C₈シクロアルキルである。さらなる実施形態では、R₃は、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、または、シクロヘキシルである。さらに別の実施形態では、R₂は、少なくとも2つの置換基によって置換されたフェニルである。さらなる実施形態では、少なくとも3つの置換基によって置換される。

【0196】

さらに別の実施形態において、式(VI)の化合物では、R₂は、チエニル、チアントレニル、フリル、ピラニル、チアジアゾリル、ベンゾチアジアゾリル、イソベンゾフラニル、クロメニル、キサンテニル、フェノキサチニル、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、イソチアゾリル、イソキサゾリル、ピリジル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、インドリジニル、イソインドリル、3H-インドリル、インドリル、インダゾリル、プリニル、4H-キノリジニル、イソキノリル、キノリル、フタラジニル、ナフチリジニル、キノキサリニル、キナゾリニル、オキサゾリル、シンノリニル、プテリジニル、4aH-カルバゾリル、カルバゾリル、カルボリニル、フェナントリジニル、アクリジニル、ペリミジニル、フェナントロリニル、フェナジニル、フェナルサジニル、フェノチアジニル、フラザニル、および、フェノキサジニルから選択されるヘテロアリールである。別の実施形態では、ヘテロアリールはフランである。1つの実施形態では、ヘテロアリールは、ベンゾチアジアゾールである。さらに別の実施形態では、ヘテロアリールはピラゾールである。別の実施形態では、ヘテロアリールはチオフェンである。さらに別の実施形態では、ヘテロアリールは、F、Cl、Br、I、-OH、-CN、NO₂、および、C₁-C₆アルキルから選択された少なくとも1つのR₃によって置換される。1つの実施形態では、ヘテロアリールは、少なくとも1つのFによって置換される。さらなる実施形態では、少なくとも1つのClによって置換される。さらなる実施形態では、少なくとも1つのBrによって置換される。またさらなる実施形態では、少なくとも1つのC₁-C₆アルキルは、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、および、tert-ブチルから選択される。さらに別の実施形態では、ヘテロアリールは、少なくとも1つのメチルによって置換される。別の実施形態において、ヘテロアリールは、随意に置換されたアリールまたは随意に置換されたヘテロアリールから選択された少なくとも1つのR₃によって置換される。1つの実施形態では、R₃はフェニルである。別つ実施形態では、フェニルは、少なくとも1つのハロゲンまたはC₁-C₆アルキルによって置換される。別の実施形態では、フェニルはメチルによって置換される。さらに別の実施形態では、R₃は、チエニル、チアントレニル、フリル、ピラニル、チアジアゾリル、ベンゾチアジアゾリル、イソベンゾフラニル、クロメニル、キサンテニル、フェノキサチニル、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、イソチアゾリル、イソキサゾリル、ピリジル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、インドリジニル、イソインドリル、3H-インドリル、インドリル、インダゾリル、プリニル、4H-キノリジニル、イソキノリル、キノリル、フタラジニル、ナフチリジニル、キノキサリニル、キナゾリニル、オキサゾリル、シンノリニル、プテリジニル、4aH-カルバゾリル、カルバゾリ

ル、カルボリニル、フェナントリジニル、アクリジニル、ペリミジニル、フェナントロリニル、フェナジニル、フェナルサジニル、フェノチアジニル、フラザニル、および、フェノキサジニルから選択されるヘテロアリールである。別の実施形態では、 R_3 はチオフェンである。さらに別の実施形態では、 R_3 はフランである。またさらなる実施形態では、 R_3 はチアゾールである。さらに別の実施形態では、ヘテロアリールは、少なくとも2つの R_3 基によって置換される。別の実施形態では、少なくとも3つの R_3 基によって置換される。

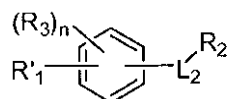
【0197】

本明細書にはまた、1つの態様において、以下の構造を有する式(VII)の化合物、または、その薬学的に許容可能な塩、薬学的に許容可能な溶媒和物又は薬学的に許容可能なプロドラッグが記載され：

10

【0198】

【化36】



式(VII);

【0199】

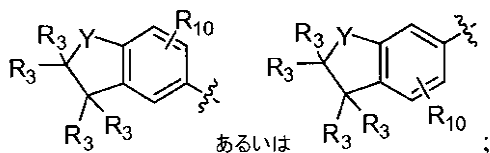
式中、

20

$R'1$ は、

【0200】

【化37】



【0201】

30

であり；

$L2$ は、 $-NH-C(=O)-$ 、または $-C(=O)NH-$ であり；

Y は、 $CR3$ 、 O 、 $NR5$ 、または S であり；

$R2$ は、アリール、ヘテロアリール、縮合アリールまたは縮合ヘテロアリールであり；ここで、アリール、ヘテロアリール、縮合アリールまたは縮合ヘテロアリールは、少なくとも1つの $R3$ によって随意に置換され；

$R3$ は、 H 、 F 、 D 、 Cl 、 Br 、 I 、 $-CN$ 、 $-NO2$ 、 $-OH$ 、 $-CF3$ 、 $-OCF3$ 、 $-OR5$ 、 $C1-C6$ アルキル、 $C3-C8$ シクロアルキル、 $C1-C6$ ヘテロアルキル、 $C1-C6$ ハロアルキル、 $C2-C8$ ヘテロシクロアルキル、随意に置換されたアリール、随意に置換された O -アリール、随意に置換されたヘテロアリールから独立して選択され、 n は、 $0-3$ から選択される整数であり；

40

$R9$ は、 H 、 D 、ハロゲン、 $C1-C6$ アルキル、 $C1-C6$ ハロアルキル、 $-OR5$ 、 $-OCF3$ 、 $C1-C6$ カルボニルアルキルまたは $-CF3$ から独立して選択され；

$R10$ は、ハロゲン、 $C1-C6$ アルキル、 $C1-C6$ ハロアルキル、 $-OR5$ 、 $-OCF3$ 、 $C1-C6$ カルボニルアルキル、または $-CF3$ から選択され；

$R5$ は、 H 、 $C1-C6$ アルキル、 $C1-C6$ ハロアルキル、 $C3-C8$ シクロアルキル、フェニル、およびベンジルから独立して選択される。

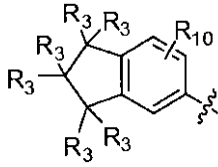
【0202】

1つの実施形態において、式(VII)の化合物があり、式中、 $R'1$ は以下の構造である。

50

【 0 2 0 3 】

【 化 3 8 】

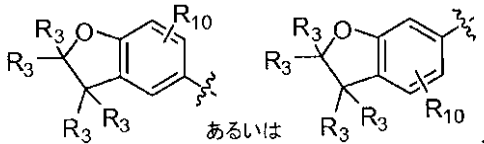


【 0 2 0 4 】

別の実施形態において、式 (V I I) の化合物があり、式中、 R'_1 は以下の構造である。 10

【 0 2 0 5 】

【 化 3 9 】

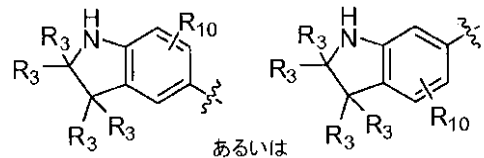


【 0 2 0 6 】

また別の実施形態において、式 (V I I) の化合物があり、式中、 R'_1 は以下の構造である。 20

【 0 2 0 7 】

【 化 4 0 】

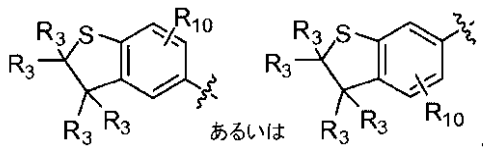


【 0 2 0 8 】

さらなる実施形態において、式 (V I I) の化合物があり、式中、 R'_1 は以下の構造である。 30

【 0 2 0 9 】

【 化 4 1 】

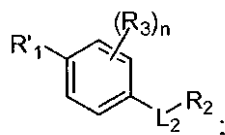


【 0 2 1 0 】

またさらなる実施形態において、以下の式 (V I I A) の構造を有する式 (V I I) 化合物がある。 40

【 0 2 1 1 】

【 化 4 2 】



式 (VIIA).

【0212】

1つの実施形態において、式(VII)または(VIIA)があり、式中、 R_3 はHである。1つの実施形態において、式(VII)または(VIIA)の化合物があり、式中、 R_{10} はハロゲンである。別の実施形態において、式(VII)または(VIIA)の化合物があり、式中、ハロゲンはBrである。また別の実施形態において、式(VII)または(VIIA)の化合物があり、式中、ハロゲンはClである。さらなる実施形態において、式(VII)または(VIIA)の化合物があり、式中、 R_{10} は $C_1 - C_6$ アルキルである。1つの実施形態において、式(VII)または(VIIA)の化合物があり、式中、 $C_1 - C_6$ アルキルは、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソ-プロピル、*n*-ブチル、イソ-ブチルまたはtert-ブチルである。1つの実施形態において、式(VII)または(VIIA)の化合物があり、式中、 $C_1 - C_6$ アルキルは、メチルである。またさらなる実施形態において、式(VII)または(VIIA)の化合物があり、式中、 L_2 は、 $-NH-C(C=O)-$ である。1つの実施形態において、式(VII)または(VIIA)の化合物があり、式中、 L_2 は、 $-C(=O)NH-$ である。1つの実施形態において、式(VII)または(VIIA)の化合物であり、式中、 R_2 はアリールである。別の実施形態において、式(VII)または(VIIA)の化合物があり、式中、アリールはフェニルである。また別の実施形態において、式(VII)または(VIIA)の化合物があり、式中、フェニルは少なくとも1つの R_3 で置換される。さらなる実施形態において、式(VII)または(VIIA)の化合物があり、式中、フェニルは、少なくとも2つの R_3 で置換される。

10

20

【0213】

またさらなる実施形態において、式(VII)または(VIIA)の化合物があり、式中、 R_2 はヘテロアリールである。

【0214】

1つの実施形態において、式(VII)または(VIIA)の化合物があり、式中、ヘテロアリールは、ピリジル、ピリミジニル、ピリダジニル、ピラジニル、チエニル、フリル、ピラニル、チアジアゾリル、ピラゾリル、イミダゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、オキサゾリル、イソキサゾリル、インドリル、インダゾリル、ベンゾキサゾリル、ベンゾイソオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾイソチアゾリル、ベンズイミダゾリル、キノリル、プテリジニル、ピラゾロピリジニル、ピラゾロピリミジニル、イミダゾロチアゾリル、キノキサジニル、およびインドリジニルから選択される。また別の実施形態において、ヘテロアリールはピリジンである。さらなる実施形態において、ヘテロアリールはオキサゾールである。

30

【0215】

1つの実施形態において、式(VII)または(VIIA)の化合物があり、式中、ヘテロアリールは、少なくとも1つの R_3 で置換される。別の実施形態において、式(VII)または(VIIA)の化合物があり、式中、ヘテロアリールは、少なくとも2つの R_3 で置換される。また別の実施形態において、式(VII)または(VIIA)の化合物があり、式中、各 R_3 は、F、D、Cl、Br、I、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OH$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ または $-OR_5$ から独立して選択される。さらなる実施形態において、式(VII)または(VIIA)の化合物があり、式中、各 R_3 は、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_3 - C_8$ シクロアルキル、 $C_1 - C_6$ ヘテロアルキル、 $C_1 - C_6$ ハロアルキル、 $C_2 - C_8$ ヘテロシクロアルキル、随意に置換されたアリール、随意に置換されたO-アリール、または随意に置換されたヘテロアリールから独立して選択される。

40

【0216】

またさらなる実施形態において、式(VII)または(VIIA)の化合物があり、式中、各 R_3 は、F、Cl、BrまたはIから独立して選択される。

【0217】

1つの実施形態において、式(VII)または(VIIA)の化合物があり、式中、各 R_3 は、独立した $C_1 - C_6$ アルキルである。別の実施形態において、式(VII)また

50

は (V I I A) の化合物があり、式中、 $C_1 - C_6$ アルキルは、メチル、エチル、 n - プロピル、イソ - プロピル、 n - ブチル、イソ - ブチルまたは *tert* - ブチルである。

【0218】

また別の実施形態において、式 (V I I) または (V I I A) の化合物があり、式中、 $C_1 - C_6$ アルキルはメチルである。

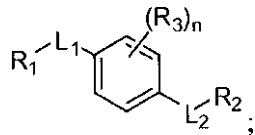
【0219】

さらなる実施形態において、以下の式 (I A) の構造を有する式 (I) の化合物がある：

【0220】

【化43】

10



式 (IA).

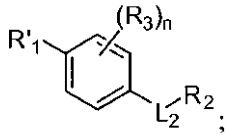
【0221】

またさらなる実施形態において、以下の式 (I I A) の構造を有する式 (I I) の化合物がある：

20

【0222】

【化44】



式 (IIA).

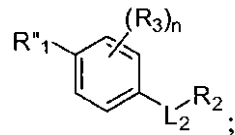
【0223】

1つの実施形態において、式 (I I I A) の構造を有する式 (I I I) の化合物がある：

30

【0224】

【化45】



式 (IIIA).

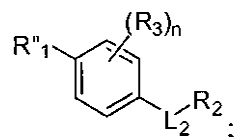
【0225】

40

別の実施形態において、式 (I V A) の構造を有する式 (I V) の化合物がある：

【0226】

【化46】



式 (IVA).

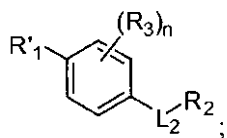
【0227】

50

また別の実施形態において、式(VA)の構造を有する式(V)の化合物がある：

【0228】

【化47】



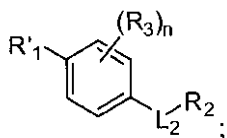
式(VA).

【0229】

さらなる実施形態において、式(VIA)の構造を有する式(VI)の化合物がある：

【0230】

【化48】



式(VIA).

【0231】

10

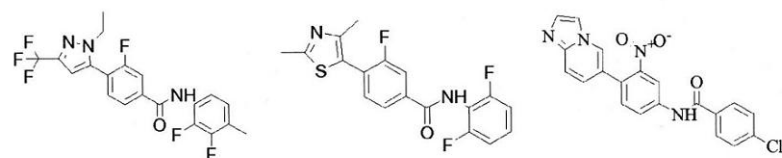
別の態様において、以下から選択される化合物、またはそれらの薬学的に許容可能な塩、薬学的に許容可能な溶媒和物又は薬学的に許容可能なプロドラッグがある：

【0232】

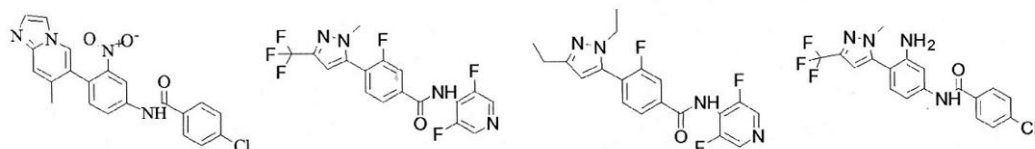
【化49】



20



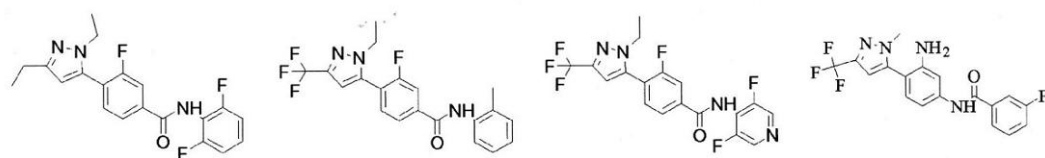
30



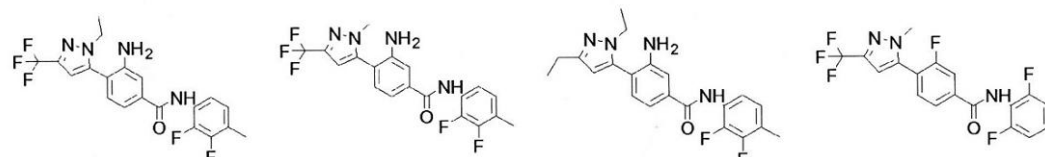
40

【0233】

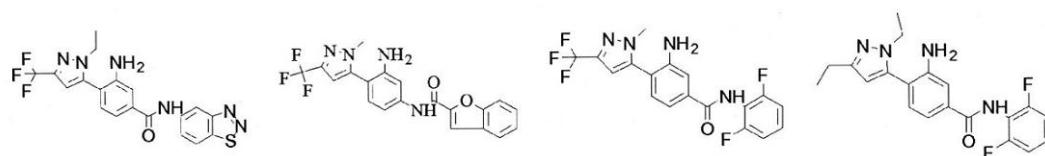
【化 5 0】



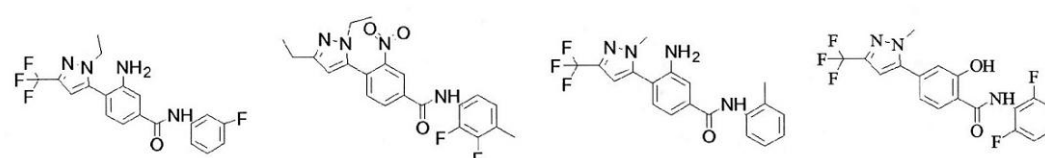
,



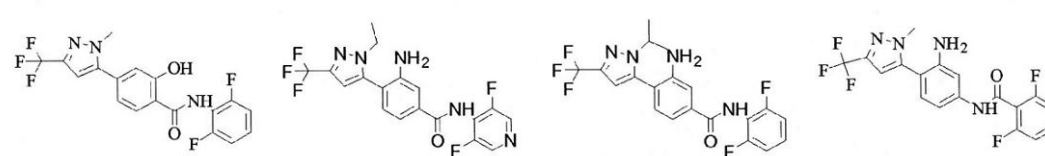
,



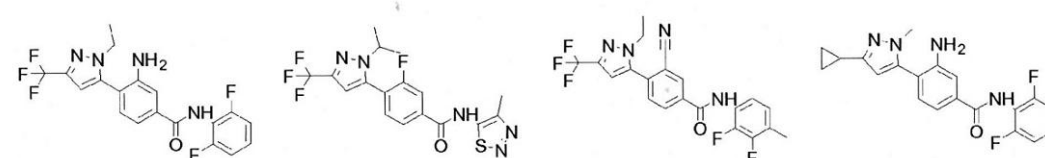
,



,



,



,

10

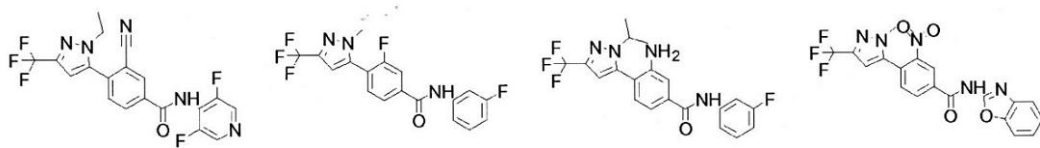
20

30

40

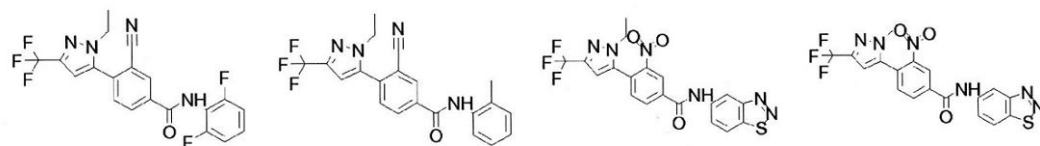
【 0 2 3 4】

【化 5 1】



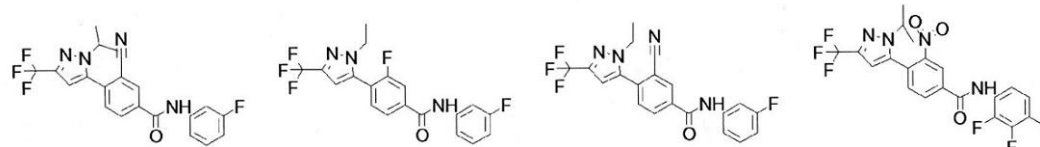
,

10



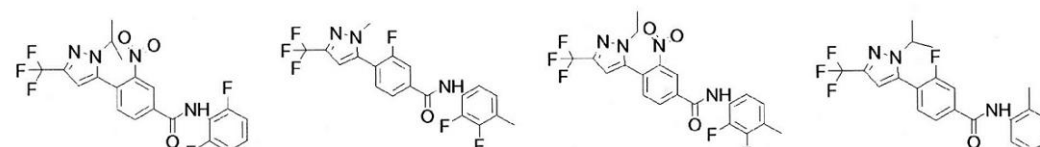
,

20

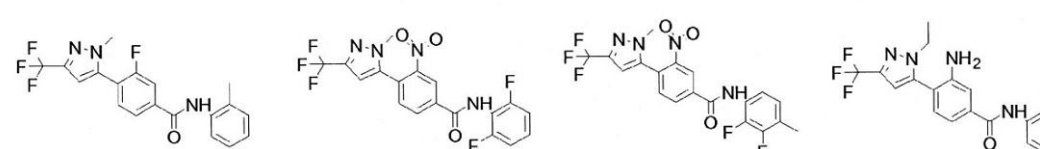


,

30

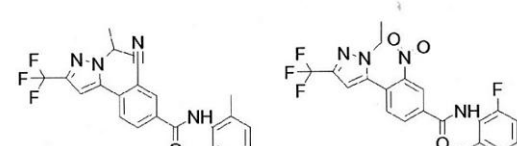


,



,

40



,

【 0 2 3 5 】

10

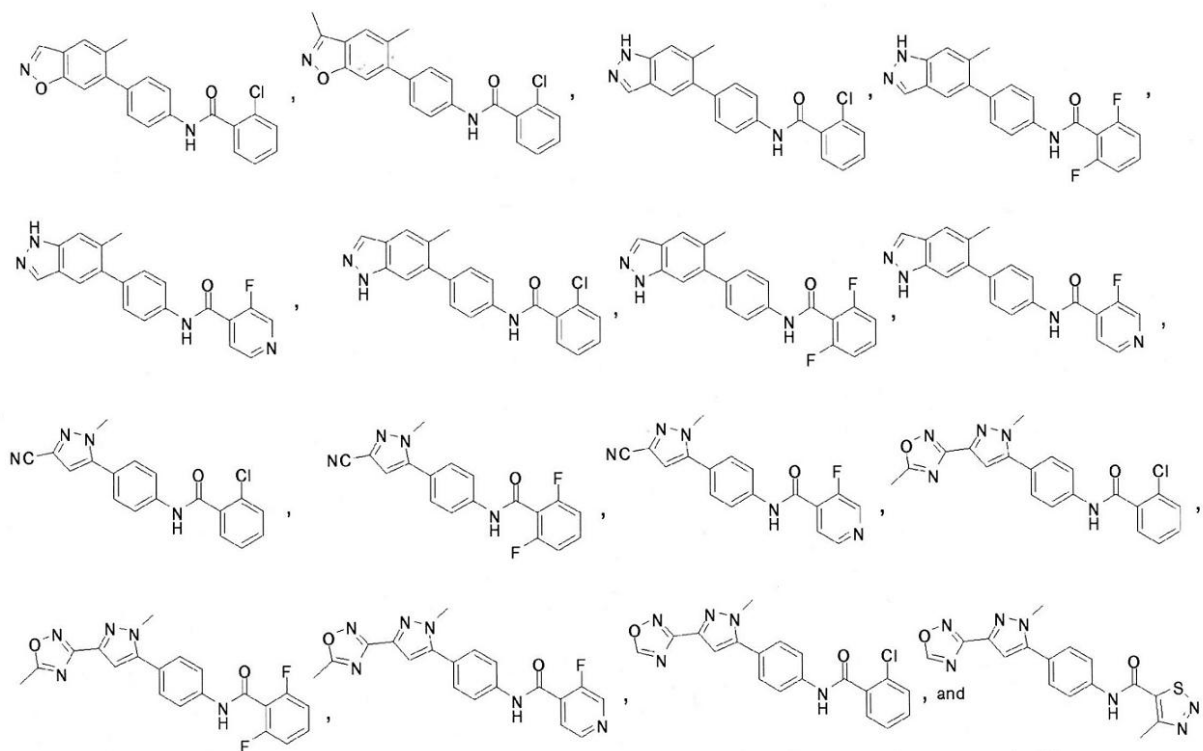


30

40

【 0 2 3 6 】

【化 5 3】



10

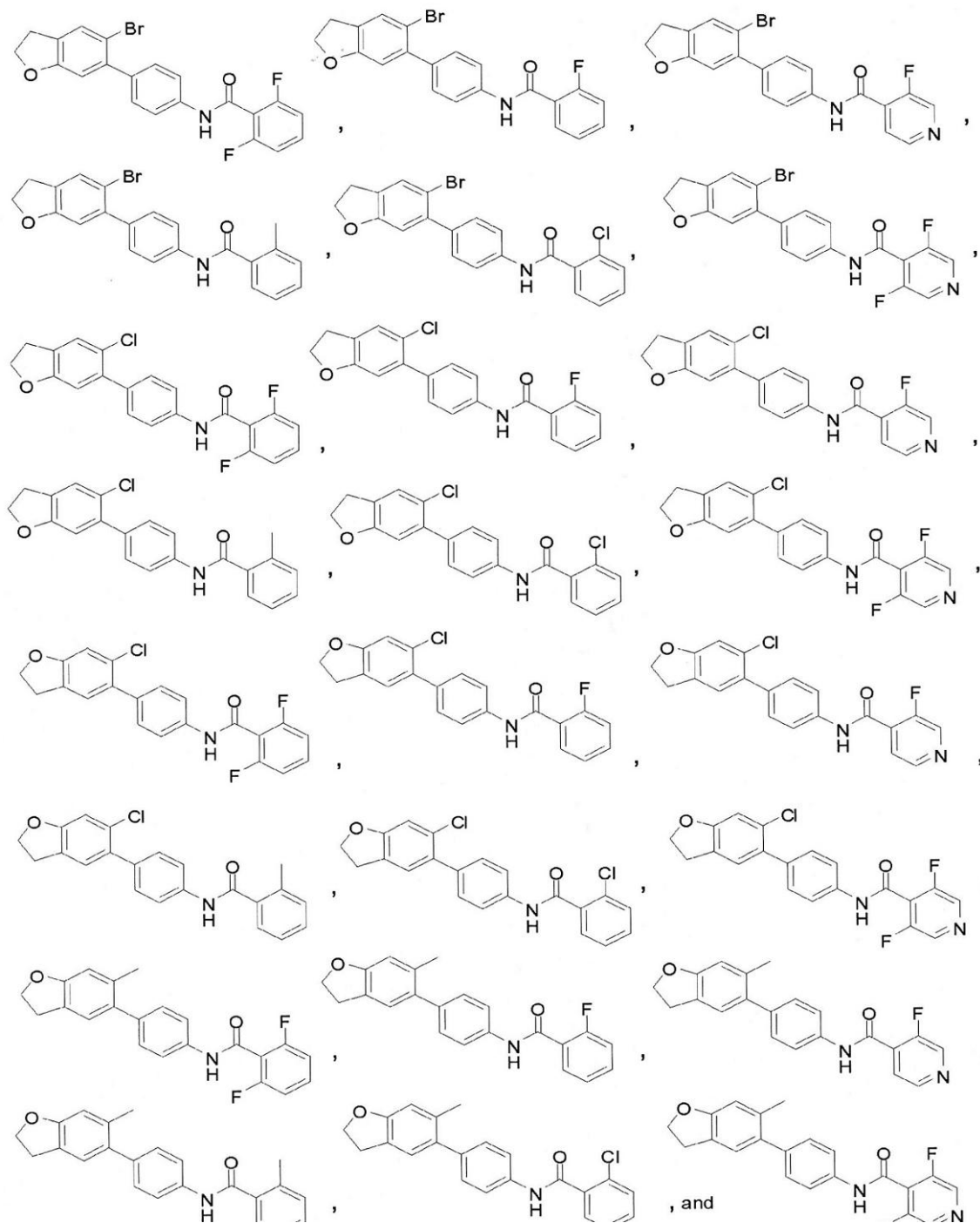
20

【0 2 3 7】

さらなる実施形態において、以下の構造を有する化合物、またはそれらの薬学的に許容可能な塩、薬学的に許容可能な溶媒和物又は薬学的に許容可能なプロドラッグがある：

【0 2 3 8】

【化 5 4】



10

20

30

【 0 2 3 9】

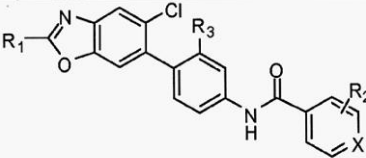
また本明細書には、表 A に開示される構造を有する化合物が提示される：

40

【 0 2 4 0】

【表 1 - 1】

表A:

				
化合物	R ₁	R ₂	R ₃	X
1	H	2- クロロ	H	C
2	H	4- クロロ	H	C
3	H	2,6- ジフロロ (difluoro)	H	C
4	H	6- フルオロ	H	C
5	Me	2- クロロ	H	C
6	Me	4- クロロ	H	C
7	Me	2,6-ジフロロ (difluoro)	H	C
8	Me	6-フルオロ	H	C
9	CF ₃	2-クロロ	H	C
10	CF ₃	4- クロロ	H	C
11	CF ₃	2,6-ジフロロ (difluoro)	H	C
12	CF ₃	6-フルオロ	H	C
13	H	2- クロロ	NH ₂	C
14	H	4- クロロ	NH ₂	C
15	H	2,6-ジフロロ (difluoro)	NH ₂	C
16	H	6-フルオロ	NH ₂	C
17	Me	2- クロロ	NH ₂	C
18	Me	4- クロロ	NH ₂	C
19	Me	2,6-ジフロロ (difluoro)	NH ₂	C
20	Me	6-フルオロ	NH ₂	C
21	CF ₃	2-クロロ	NH ₂	C
22	CF ₃	4-クロロ	NH ₂	C
23	CF ₃	2,6-ジフロロ (difluoro)	NH ₂	C
24	CF ₃	6- フルオロ	NH ₂	C
25	H	2- フルオロ	H	N
26	Me	2- フルオロ	H	N
27	CF ₃	2- フルオロ	H	N
28	H	2- フルオロ	NH ₂	N
29	Me	2- フルオロ	NH ₂	N

【表 1 - 2】

30	CF ₃	2-フルオロ	NH ₂	N
----	-----------------	--------	-----------------	---

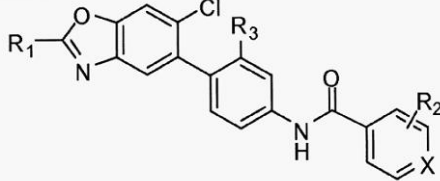
【 0 2 4 2 】

本明細書には、表 B に開示される構造を有する化合物が提示される：

【 0 2 4 3 】

【表 2 - 1】

表B:

				
化合物	R ₁	R ₂	R ₃	X
31	H	2-クロロ	H	C
32	H	4-クロロ	H	C
33	H	2,6-ジフロロ(difluoro)	H	C
34	H	6-フルオロ	H	C
35	Me	2-クロロ	H	C
36	Me	4-クロロ	H	C
37	Me	2,6-ジフロロ(difluoro)	H	C
38	Me	6-フルオロ	H	C
39	CF ₃	2-クロロ	H	C
40	CF ₃	4-クロロ	H	C
41	CF ₃	2,6-ジフロロ(difluoro)	H	C
42	CF ₃	6-フルオロ	H	C
43	H	2-クロロ	NH ₂	C
44	H	4-クロロ	NH ₂	C
45	H	2,6-ジフロロ(difluoro)	NH ₂	C
46	H	6-フルオロ	NH ₂	C
47	Me	2-クロロ	NH ₂	C
48	Me	4-クロロ	NH ₂	C
49	Me	2,6-ジフロロ(difluoro)	NH ₂	C
50	Me	6-フルオロ	NH ₂	C
51	CF ₃	2-クロロ	NH ₂	C
52	CF ₃	4-クロロ	NH ₂	C
53	CF ₃	2,6-ジフロロ(difluoro)	NH ₂	C
54	CF ₃	6-フルオロ	NH ₂	C
55	H	2-フルオロ	H	N

【 0 2 4 4 】

【表 2 - 2】

56	Me	2-フルオロ	H	N
57	CF ₃	2-フルオロ	H	N
58	H	2-フルオロ	NH ₂	N
59	Me	2-フルオロ	NH ₂	N
60	CF ₃	2-フルオロ	NH ₂	N

10

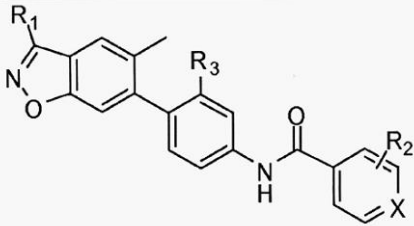
【 0 2 4 5 】

本明細書には、表 C に開示される構造を有する化合物が記載される：

【 0 2 4 6 】

【表 3】

表 C：

				
化合物	R ₁	R ₂	R ₃	X
61	H	2-クロロ	H	C
62	H	4-クロロ	H	C
63	H	2,6-ジフロロ(difluoro)	H	C
64	H	6-フルオロ	H	C
65	Me	2-クロロ	H	C
66	Me	4-クロロ	H	C
67	Me	2,6-ジフロロ(difluoro)	H	C
68	Me	6-フルオロ	H	C
69	H	2-クロロ	NH ₂	C
70	H	4-クロロ	NH ₂	C
71	H	2,6-ジフロロ(difluoro)	NH ₂	C
72	H	6-フルオロ	NH ₂	C
73	Me	2-クロロ	NH ₂	C
74	Me	4-クロロ	NH ₂	C
75	Me	2,6-ジフロロ(difluoro)	NH ₂	C
76	Me	6-フルオロ	NH ₂	C
77	H	2-フルオロ	H	N
78	Me	2-フルオロ	H	N
79	H	2-フルオロ	NH ₂	N
80	Me	2-フルオロ	NH ₂	N

20

30

40

50

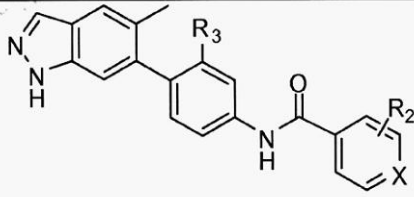
【 0 2 4 7 】

本明細書には、表 D に開示される構造を有する化合物が記載される：

【 0 2 4 8 】

【 表 4 】

表D：

				
化合物	R ₁	R ₂	R ₃	X
81	--	2-クロロ	H	C
82	--	4-クロロ	H	C
83	--	2,6-ジフロロ(difluoro)	H	C
84	--	6-フルオロ	H	C
85	--	2-クロロ	H	C
86	--	4-クロロ	H	C
87	--	2,6-ジフロロ(difluoro)	H	C
88	--	6-フルオロ	H	C
89	--	2-クロロ	NH ₂	C
90	--	4-クロロ	NH ₂	C
91	--	2,6-ジフロロ(difluoro)	NH ₂	C
92	--	6-フルオロ	NH ₂	C
93	--	2-クロロ	NH ₂	C
94	--	4-クロロ	NH ₂	C
95	--	2,6-ジフロロ(difluoro)	NH ₂	C
96	--	6-フルオロ	NH ₂	C
97	--	2-フルオロ	H	N
98	--	2-フルオロ	H	N
99	--	2-フルオロ	NH ₂	N
100	--	2-フルオロ	NH ₂	N

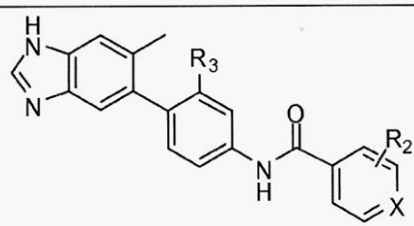
【 0 2 4 9 】

また本明細書には、表 E に開示される構造を有する化合物が提示される：

【 0 2 5 0 】

【表 5 - 1】

表E:

				
化合物	R ₁	R ₂	R ₃	X

10

【 0 2 5 1 】

【表 5 - 2】

101	--	2-クロロ	H	C
102	--	4-クロロ	H	C
103	--	2,6-ジフロロ(difluoro)	H	C
104	--	6-フルオロ	H	C
105	--	2-クロロ	H	C
106	--	4-クロロ	H	C
107	--	2,6-ジフロロ(difluoro)	H	C
108	--	6-フルオロ	H	C
109	--	2-クロロ	NH ₂	C
110	--	4-クロロ	NH ₂	C
111	--	2,6-ジフロロ(difluoro)	NH ₂	C
112	--	6-フルオロ	NH ₂	C
113	--	2-クロロ	NH ₂	C
114	--	4-クロロ	NH ₂	C
115	--	2,6-ジフロロ(difluoro)	NH ₂	C
116	--	6-フルオロ	NH ₂	C
117	--	2-フルオロ	H	N
118	--	2-フルオロ	H	N
119	--	2-フルオロ	NH ₂	N
120	--	2-フルオロ	NH ₂	N

20

30

40

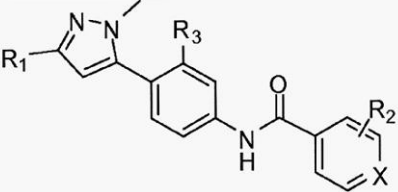

【 0 2 5 2 】

本明細書には、表 F に開示される構造を有する化合物が提示される：

【 0 2 5 3 】

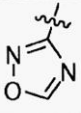
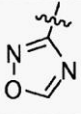
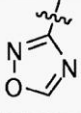
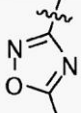
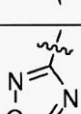
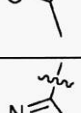
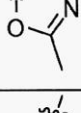
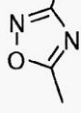
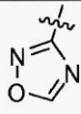
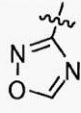
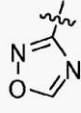
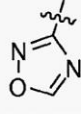
【表 6 - 1】

表F:

				
化合物	R ₁	R ₂	R ₃	X
121	CN	2-クロロ	H	C
122	CN	4-クロロ	H	C
123	CN	2,6-ジフロロ(difluoro)	H	C
124	CN	6-フルオロ	H	C
125		2-クロロ	H	C

【 0 2 5 4 】

【表 6 - 2】

126		4-クロロ	H	C
127		2,6-ジフロロ(difluro)	H	C
128		6-フルオロ	H	C
129		2-クロロ	H	C
130		4-クロロ	H	C
131		2,6-ジフロロ(difluro)	H	C
132		6-フルオロ	H	C
133		2-クロロ	NH ₂	C
134		4-クロロ	NH ₂	C
135		2,6-ジフロロ(difluro)	NH ₂	C
136		6-フルオロ	NH ₂	C
137		2-クロロ	NH ₂	C

【 0 2 5 5 】

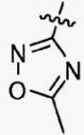
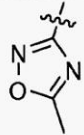
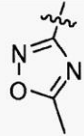
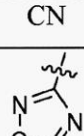
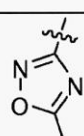
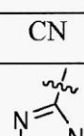
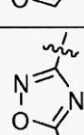
10

20

30

40

【表 6 - 3】

138		4-クロロ	NH ₂	C
139		2,6-ジフロロ(difluoro)	NH ₂	C
140		6-フルオロ	NH ₂	C
141	CN	2-フルオロ	H	N
142		2-フルオロ	H	N
143		2-フルオロ	H	N
144	CN	2-フルオロ	NH ₂	N
145		2-フルオロ	NH ₂	N
146		2-フルオロ	NH ₂	N

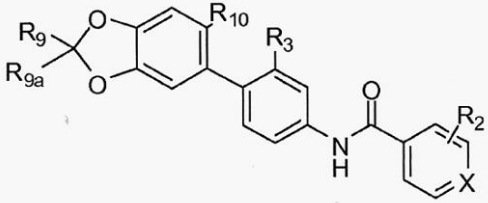
【 0 2 5 6 】

本明細書には、表 G に開示される構造を有する化合物が提示される：

【 0 2 5 7 】

【表 7 - 1】

表 G:

						
化合物	R ₃	R ₂	R ₁₀	R ₉	R _{9a}	X
147	H	2-クロロ	H	F	F	C
148	H	4-クロロ	H	F	F	C
149	H	2,6-ジフロロ(difluoro)	H	F	F	C
150	H	6-フルオロ	H	F	F	C

10

20

30

40

50

【 0 2 5 8 】

【 表 7 - 2 】

151	H	2-クロロ	H	F	F	C
152	H	4-クロロ	H	F	F	C
153	H	2,6-ジフロロ(difluro)	H	F	F	C
154	H	6-フルオロ	H	F	F	C
155	H	2-クロロ	Br	H	H	C
156	H	4-クロロ	Br	H	H	C
157	H	2,6-ジフロロ(difluro)	Br	H	H	C
158	H	6-フルオロ	Br	H	H	C
159	H	2-クロロ	Br	H	H	C
160	H	4-クロロ	Br	H	H	C
161	H	2,6-ジフロロ(difluro)	Br	H	H	C
162	H	6-フルオロ	Br	H	H	C
163	H	2-クロロ	Cl	F	F	C
164	H	4-クロロ	Cl	F	F	C
165	H	2,6-ジフロロ(difluro)	Cl	F	F	C
166	H	6-フルオロ	Cl	F	F	C
167	H	2-クロロ	Cl	F	F	C
168	H	4-クロロ	Cl	F	F	C
169	H	2,6-ジフロロ(difluro)	Cl	F	F	C
170	H	6-フルオロ	Cl	F	F	C
171	H	2-クロロ	H	F	F	N
172	H	4-クロロ	H	F	F	N
173	H	2,6-ジフロロ(difluro)	H	F	F	N
174	H	6-フルオロ	H	F	F	N
175	H	2-クロロ	H	F	F	N
176	H	4-クロロ	H	F	F	N
177	H	2,6-ジフロロ(difluro)	H	F	F	N
178	H	6-フルオロ	H	F	F	N
179	H	2-クロロ	Br	H	H	N
180	H	4-クロロ	Br	H	H	N
181	H	2,6-ジフロロ(difluro)	Br	H	H	N
182	H	6-フルオロ	Br	H	H	N
183	H	2-クロロ	Br	H	H	N
184	H	4-クロロ	Br	H	H	N
185	H	2,6-ジフロロ(difluro)	Br	H	H	N

【 0 2 5 9 】

【表 7 - 3】

186	H	6-フルオロ	Br	H	H	N
187	H	2-クロロ	Cl	F	F	N
188	H	4-クロロ	Cl	F	F	N
189	H	2,6-ジフロロ(difluoro)	Cl	F	F	N
190	H	6-フルオロ	Cl	F	F	N
191	H	2-クロロ	Cl	F	F	N
192	H	4-クロロ	Cl	F	F	N
193	H	2,6-ジフロロ(difluoro)	Cl	F	F	N
194	H	6-フルオロ	Cl	F	F	N

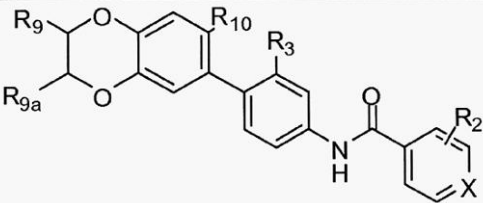
【 0 2 6 0 】

本明細書には、表 H に開示される構造を有する化合物が提示される：

【 0 2 6 1 】

【表 8 - 1】

表H:

						
化合物	R ₃	R ₂	R ₁₀	R ₉	R _{9a}	X
195	H	2-クロロ	H	F	F	C
196	H	4-クロロ	H	F	F	C
197	H	2,6-ジフロロ(difluoro)	H	F	F	C
198	H	6-フルオロ	H	F	F	C
199	H	2-クロロ	H	F	F	C
200	H	4-クロロ	H	F	F	C
201	H	2,6-ジフロロ(difluoro)	H	F	F	C
202	H	6-フルオロ	H	F	F	C
203	H	2-クロロ	Br	H	H	C
204	H	4-クロロ	Br	H	H	C
205	H	2,6-ジフロロ(difluoro)	Br	H	H	C
206	H	6-フルオロ	Br	H	H	C
207	H	2-クロロ	Br	H	H	C
208	H	4-クロロ	Br	H	H	C
209	H	2,6-ジフロロ(difluoro)	Br	H	H	C
210	H	6-フルオロ	Br	H	H	C
211	H	2-クロロ	Cl	F	F	C

【 0 2 6 2 】

【表 8 - 2】

212	H	4-クロロ	Cl	F	F	C
213	H	2,6-ジフロロ(difluro)	Cl	F	F	C
214	H	6-フルオロ	Cl	F	F	C
215	H	2-クロロ	Cl	F	F	C
216	H	4-クロロ	Cl	F	F	C
217	H	2,6-ジフロロ(difluro)	Cl	F	F	C
218	H	6-フルオロ	Cl	F	F	C
219	H	2-クロロ	H	F	F	N
220	H	4-クロロ	H	F	F	N
221	H	2,6-ジフロロ(difluro)	H	F	F	N
222	H	6-フルオロ	H	F	F	N
223	H	2-クロロ	H	F	F	N
224	H	4-クロロ	H	F	F	N
225	H	2,6-ジフロロ(difluro)	H	F	F	N
226	H	6-フルオロ	H	F	F	N
227	H	2-クロロ	Br	H	H	N
228	H	4-クロロ	Br	H	H	N
229	H	2,6-ジフロロ(difluro)	Br	H	H	N
230	H	6-フルオロ	Br	H	H	N
231	H	2-クロロ	Br	H	H	N
232	H	4-クロロ	Br	H	H	N
233	H	2,6-ジフロロ(difluro)	Br	H	H	N
234	H	6-フルオロ	Br	H	H	N
235	H	2-クロロ	Cl	F	F	N
236	H	4-クロロ	Cl	F	F	N
237	H	2,6-ジフロロ(difluro)	Cl	F	F	N
238	H	6-フルオロ	Cl	F	F	N
239	H	2-クロロ	Cl	F	F	N
240	H	4-クロロ	Cl	F	F	N
241	H	2,6-ジフロロ(difluro)	Cl	F	F	N
242	H	6-フルオロ	Cl	F	F	N

【0263】

別の態様において、薬学的に許容可能な希釈剤、賦形剤または結合剤を含む医薬組成物、および式(I)、(IA)、(II)、(IIA)、(III)、(IIIA)、(IV)、(IVA)、(V)、(VA)、(VI)、(VIA)、(VII)、または(VIIA)を有する化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、薬学的に許容可能なプロドラッグ、または薬学的に許容可能な溶媒和物がある。

【0264】

10

20

30

40

50

別の態様において、式 (I)、(IA)、(II)、(IIA)、(III)、(IIIA)、(IV)、(IVA)、(V)、(VA)、(VI)、(VIA)、(VII)、または(VIIA)を有する化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、薬学的に許容可能な溶媒和物、または薬学的に許容可能なプロドラッグ、または薬学的に許容可能な希釈剤、賦形剤または結合剤を同様に含む医薬組成物を、哺乳動物に投与する工程を含む、ストア作動性カルシウムチャンネルの活性の阻害から恩恵を受けるであろう、哺乳動物における疾患、障害または疾病を処置する方法がある。

【0265】

特定の実施形態において、哺乳動物における疾患、障害または疾病は、炎症に関する疾患/障害、糸球体腎炎、ブドウ膜炎、肝臓の疾患または障害、腎臓の疾患または障害、慢性閉塞性肺疾患、関節リウマチ、炎症性腸疾患、血管炎、皮膚炎、変形性関節症、炎症性の筋肉疾患、アレルギー性鼻炎、膣炎、間質性膀胱炎、強皮症、骨粗鬆症、湿疹、移植臓器拒絶、同種移植または異種移植、移植片拒絶、移植片対宿主病、紅斑性狼瘡、I型糖尿病、肺線維症、皮膚筋炎、甲状腺炎、重症筋無力症、自己免疫性溶血性貧血、嚢胞性線維症、慢性再発肝炎、原発性胆汁性肝硬変、アレルギー性結膜炎、肝炎およびアトピー性皮膚炎、喘息、乾癬、多発性硬化症、シェーグレン症候群、および自己免疫性の疾患または障害から選択される。

10

【0266】

別の態様において、SOCチャンネルの複合体、またはその一部を、式 (I)、(IA)、(II)、(IIA)、(III)、(IIIA)、(IV)、(IVA)、(V)、(VA)、(VI)、(VIA)、(VII)、または(VIIA)の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、薬学的に許容可能な溶媒和物、または薬学的に許容可能なプロドラッグ、または薬学的に許容可能な希釈剤、賦形剤または結合剤を同様に含む医薬組成物と接触させる工程を含む、ストア作動性カルシウム(SOC)チャンネルの活性を調製する方法がある。

20

【0267】

また本明細書には、式 (I)、(IA)、(II)、(IIA)、(III)、(IIIA)、(IV)、(IVA)、(V)、(VA)、(VI)、(VIA)、(VII)、または(VIIA)の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、薬学的に許容可能な溶媒和物、または薬学的に許容可能なプロドラッグを投与する工程を含む、哺乳動物においてカルシウム放出を活性化したカルシウムチャンネル(CRAC)の活性を調節する方法が提示される。

30

【0268】

1つの実施形態において、式 (I)、(IA)、(II)、(IIA)、(III)、(IIIA)、(IV)、(IVA)、(V)、(VA)、(VI)、(VIA)、(VII)、または(VIIA)の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、薬学的に許容可能な溶媒和物、または薬学的に許容可能なプロドラッグを投与する工程を含む、哺乳動物においてカルシウム放出を活性化したカルシウムチャンネル(CRAC)の活性を調節する方法があり、ここで、式 (I)、(IA)、(II)、(IIA)、(III)、(IIIA)、(IV)、(IVA)、(V)、(VA)、(VI)、(VIA)、(VII)、または(VIIA)の化合物は、タンパク質の間質相互作用分子(STIM)のファミリーから選択される、カルシウム放出を活性化した(CRAC)チャンネルの複合体の少なくとも1つの成分の、活性を調節する、相互作用を調節する、またはレベルを調節する、またはそれに結合する、またはそれと相互作用する。

40

【0269】

別の実施形態において、式 (I)、(IA)、(II)、(IIA)、(III)、(IIIA)、(IV)、(IVA)、(V)、(VA)、(VI)、(VIA)、(VII)、または(VIIA)の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、薬学的に許容可能な溶媒和物、または薬学的に許容可能なプロドラッグを投与する工程を含む、哺乳動物においてカルシウム放出を活性化したカルシウムチャンネル(CRAC)の活性を調節する

50

方法があり、ここで、式 (I)、(IA)、(II)、(IIA)、(III)、(IIIA)、(IV)、(IVA)、(V)、(VA)、(VI)、(VIA)、(VII)、または(VIIA)の化合物は、STIM1またはSTIM2の、活性を調節する、相互作用を調節する、またはレベルを調節する、またはそれに結合する、またはそれと相互作用する。

【0270】

また別の実施形態において、式 (I)、(IA)、(II)、(IIA)、(III)、(IIIA)、(IV)、(IVA)、(V)、(VA)、(VI)、(VIA)、(VII)、または(VIIA)の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、薬学的に許容可能な溶媒和物、または薬学的に許容可能なプロドラッグを投与する工程を含む、哺乳動物においてカルシウム放出を活性化したカルシウムチャネル(CRAC)の活性を調節する方法があり、ここで、式 (I)、(IA)、(II)、(IIA)、(III)、(IIIA)、(IV)、(IVA)、(V)、(VA)、(VI)、(VIA)、(VII)、または(VIIA)の化合物によってカルシウム放出を活性化したカルシウムチャネル(CRAC)の活性を調節することで、ストア作動性カルシウム流入(SOCE)を阻害する。

10

【0271】

さらなる実施形態において、式 (I)、(IA)、(II)、(IIA)、(III)、(IIIA)、(IV)、(IVA)、(V)、(VA)、(VI)、(VIA)、(VII)、または(VIIA)の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、薬学的に許容可能な溶媒和物、または薬学的に許容可能なプロドラッグを投与する工程を含む、哺乳動物においてカルシウム放出を活性化したカルシウムチャネル(CRAC)の活性を調節する方法があり、ここで、式 (I)、(IA)、(II)、(IIA)、(III)、(IIIA)、(IV)、(IVA)、(V)、(VA)、(VI)、(VIA)、(VII)、または(VIIA)の化合物によってカルシウム放出を活性化したカルシウムチャネル(CRAC)の活性を調節することで、活性化したCRACチャネルに直接関係する電気生理学的電流(I_{CRAC})を阻害する。

20

【0272】

またさらなる実施形態において、式 (I)、(IA)、(II)、(IIA)、(III)、(IIIA)、(IV)、(IVA)、(V)、(VA)、(VI)、(VIA)、(VII)、または(VIIA)の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、薬学的に許容可能な溶媒和物、または薬学的に許容可能なプロドラッグを投与する工程を含む、哺乳動物においてカルシウム放出を活性化したカルシウムチャネル(CRAC)の活性を調節する方法があり、ここで、式 (I)、(IA)、(II)、(IIA)、(III)、(IIIA)、(IV)、(IVA)、(V)、(VA)、(VI)、(VIA)、(VII)、または(VIIA)の化合物は、 $10\text{ }\mu\text{M}$ 以下の IC_{50} でSOCEを阻害する。

30

【0273】

別の実施形態において、式 (I)、(IA)、(II)、(IIA)、(III)、(IIIA)、(IV)、(IVA)、(V)、(VA)、(VI)、(VIA)、(VII)、または(VIIA)の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、薬学的に許容可能な溶媒和物、または薬学的に許容可能なプロドラッグを投与する工程を含む、哺乳動物においてカルシウム放出を活性化したカルシウムチャネル(CRAC)の活性を調節する方法があり、ここで、式 (I)、(IA)、(II)、(IIA)、(III)、(IIIA)、(IV)、(IVA)、(V)、(VA)、(VI)、(VIA)、(VII)、または(VIIA)の化合物は、 $10\text{ }\mu\text{M}$ 以下の濃度で活性化したCRACチャネルに直接関係する電気生理学的電流(I_{CRAC})を阻害する。

40

【0274】

1つの態様において、式 (I)、(IA)、(II)、(IIA)、(III)、(IIIA)、(IV)、(IVA)、(V)、(VA)、(VI)、(VIA)、(VII)

50

)、または(V I I A)の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、薬学的に許容可能な溶媒和物、または薬学的に許容可能なプロドラッグを哺乳動物に投与する工程を含む、ストア作動性カルシウムチャネルの活性の阻害から恩恵を受けるであろう、哺乳動物における疾患、障害または疾病を処置する方法がある。

【0275】

1つの実施形態において、式(I)、(IA)、(II)、(IIA)、(III)、(IIIA)、(IV)、(IVA)、(V)、(VA)、(VI)、(VIA)、(VII)、または(VIIA)の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、薬学的に許容可能な溶媒和物、または薬学的に許容可能なプロドラッグを哺乳動物に投与する工程を含む、ストア作動性カルシウムチャネルの活性の阻害から恩恵を受けるであろう、哺乳動物における疾患、障害または疾病を処置する方法があり、ここで、vの化合物は、哺乳動物のSTIM1タンパク質、または哺乳動物のSTIM2タンパク質の、活性を調節する、相互作用を調節する、またはそれに結合する、またはそれと相互作用する。

10

【0276】

また別の実施形態において、式(I)、(IA)、(II)、(IIA)、(III)、(IIIA)、(IV)、(IVA)、(V)、(VA)、(VI)、(VIA)、(VII)、または(VIIA)の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、薬学的に許容可能な溶媒和物、または薬学的に許容可能なプロドラッグを哺乳動物に投与する工程を含む、ストア作動性カルシウムチャネルの活性の阻害から恩恵を受けるであろう、哺乳動物における疾患、障害または疾病を処置する方法があり、ここで、該疾患、障害または疾病は、関節リウマチである。

20

【0277】

さらなる実施形態において、式(I)、(IA)、(II)、(IIA)、(III)、(IIIA)、(IV)、(IVA)、(V)、(VA)、(VI)、(VIA)、(VII)、または(VIIA)の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、薬学的に許容可能な溶媒和物、または薬学的に許容可能なプロドラッグを哺乳動物に投与する工程を含む、ストア作動性カルシウムチャネルの活性の阻害から恩恵を受けるであろう、哺乳動物における疾患、障害または疾病を処置する方法があり、ここで、該疾患、障害または疾病は、乾癬である。

30

【0278】

1つの実施形態において、式(I)、(IA)、(II)、(IIA)、(III)、(IIIA)、(IV)、(IVA)、(V)、(VA)、(VI)、(VIA)、(VII)、または(VIIA)の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、薬学的に許容可能な溶媒和物、または薬学的に許容可能なプロドラッグを哺乳動物に投与する工程を含む、ストア作動性カルシウムチャネルの活性の阻害から恩恵を受けるであろう、哺乳動物における疾患、障害または疾病を処置する方法があり、ここで、該疾患、障害または疾病は、炎症性の腸疾患である。

40

【0279】

さらなる実施形態において、炎症性の腸疾患は、潰瘍性大腸炎である。

【0280】

さらなる実施形態において、式(I)、(IA)、(II)、(IIA)、(III)、(IIIA)、(IV)、(IVA)、(V)、(VA)、(VI)、(VIA)、(VII)、または(VIIA)の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、薬学的に許容可能な溶媒和物、または薬学的に許容可能なプロドラッグを哺乳動物に投与する工程を含む、ストア作動性カルシウムチャネルの活性の阻害から恩恵を受けるであろう、哺乳動物における疾患、障害または疾病を処置する方法があり、ここで、該疾患、障害または疾病は、移植臓器拒絶である。

50

【0281】

さらなる実施形態において、式(I)、(IA)、(II)、(IIA)、(III)、(IIIA)、(IV)、(IVA)、(V)、(VA)、(VI)、(VIA)、(VII)、または(VIIA)の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、薬学的に許容可能な溶媒和物、または薬学的に許容可能なプロドラッグを哺乳動物に投与する工程を含む、ストア作動性カルシウムチャネルの活性の阻害から恩恵を受けるであろう、哺乳動物における疾患、障害または疾病を処置する方法があり、ここで、該疾患、障害または疾病は、移植臓器拒絶である。

V I I)、または (V I I A) の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、薬学的に許容可能な溶媒和物、または薬学的に許容可能なプロドラッグを哺乳動物に投与する工程を含む、ストア作動性カルシウムチャネルの活性の阻害から恩恵を受けるであろう、哺乳動物における疾患、障害または疾病を処置する方法があり、ここで、該疾患、障害または疾病は、多発性硬化症である。

【 0 2 8 2 】

またさらなる実施形態において、第 2 の治療薬を哺乳動物に投与する工程をさらに含む、式 (I)、(I A)、(I I)、(I I A)、(I I I)、(I I I A)、(I V)、(I V A)、(V)、(V A)、(V I)、(V I A)、(V I I)、または (V I I A) の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、薬学的に許容可能な溶媒和物、または薬学的に許容可能なプロドラッグを哺乳動物に投与する工程を含む、ストア作動性カルシウムチャネルの活性の阻害から恩恵を受けるであろう、哺乳動物における疾患、障害または疾病を処置する方法がある。

10

【 0 2 8 3 】

別の実施形態において、式 (I)、(I A)、(I I)、(I I A)、(I I I)、(I I I A)、(I V)、(I V A)、(V)、(V A)、(V I)、(V I A)、(V I I)、または (V I I A) の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、薬学的に許容可能な溶媒和物、または薬学的に許容可能なプロドラッグを哺乳動物に投与する工程を含む、ストア作動性カルシウムチャネルの活性の阻害から恩恵を受けるであろう、哺乳動物における疾患、障害または疾病を処置する方法があり、ここで、第 2 の治療薬は、免疫抑制剤、グルココルチコイド、非ステロイド性抗炎症薬、C o x - 2 - 特定インヒビター (s p e c i f i c i n h i b i t o r s)、レフルノミド、金チオグルコース、金チオマレート、アウロフィン (a u r o f i n)、スルファサラジン、ヒドロキシクロロキン (h y d r o x y c h l o r o q u i n i n e)、ミノサイクリン、抗 T N F - 剤、アバタセプト、アナキンラ、インターフェロン - 、インターフェロン - 、インターロイキン - 2、アレルギーワクチン、抗ヒスタミン剤、抗ロイコトリエン、ベータ - アゴニスト、テオフィリン、及び抗コリン薬から選択される。

20

【 0 2 8 4 】

また別の実施形態において、式 (I)、(I A)、(I I)、(I I A)、(I I I)、(I I I A)、(I V)、(I V A)、(V)、(V A)、(V I)、(V I A)、(V I I)、または (V I I A) の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、薬学的に許容可能な溶媒和物、または薬学的に許容可能なプロドラッグを哺乳動物に投与する工程を含む、ストア作動性カルシウムチャネルの活性の阻害から恩恵を受けるであろう、哺乳動物における疾患、障害または疾病を処置する方法があり、ここで、第 2 の治療薬は、タクロリムス、シクロスポリン、ラパマイシン、メトトレキサート、シクロホスファミド、アザチオプリン、メルカプトプリン、マイコフェノレート、または F T Y 7 2 0、プレドニゾン、酢酸コルチゾン、プレドニゾロン、メチルプレドニゾロン、デキサメタゾン、ベタメタゾン、トリアムシノロン、ベクロメタゾン、酢酸フルドロコルチゾン、酢酸デオキシコルチコステロン、アルドステロン、アスピリン、サリチル酸、ゲンチシン酸、サリチル酸コリンマグネシウム、サリチル酸コリン、サリチル酸コリンマグネシウム、サリチル酸コリン、サリチル酸マグネシウム、サリチル酸ナトリウム、ジフルニサル、カルプロフェン、フェノプロフェン、フェノプロフェンカルシウム、フルオロビプロフェン、イブプロフェン、ケトプロフェン、ナブトン (n a b u t o n e)、ケトロラク、ケトロラクトロメタミン、ナプロキセン、オキサプロジン、ジクロフェナク、エトドラク、インドメタシン、スリンダク、トルメチン、メクロフェナム酸、メクロフェナム酸ナトリウム、メフェナム酸、ピロキシカム、メロキシカム、セレコキシブ、ロフェコキシブ、バルデコキシブ、パレコキシブ、エトリコキシブ、ルミラコキシブ、C S - 5 0 2、J T E - 5 2 2、L - 7 4 5、3 3 7 および N S 3 9 8、レフルノミド、金チオグルコース、金チオマリニン酸塩、アウロフィン、スルファサラジン、ヒドロキシクロロキン、ミノサイクリン、インフリキシマブ、エタネルセプト、アダリムマブ、アバタセプト、アナキンラ、インターフェ

30

40

50

ロン - 、インターフェロン - 、インターロイキン - 2、アレルギーワクチン、抗ヒスタミン剤、抗ロイコトリエン、ベータ - アゴニスト、テオフィリン、及び抗コリン薬から選択される。

【0285】

また本明細書には、式 (I)、(IA)、(II)、(IIA)、(III)、(IIIA)、(IV)、(IVA)、(V)、(VA)、(VI)、(VIA)、(VII)、または(VIIA)の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、薬学的に許容可能な溶媒和物、または薬学的に許容可能なプロドラッグを投与する工程を含む、哺乳動物において活性化T細胞(NFAT)の核因子のストア作動性カルシウム流入(SOCE)の活性を阻害する方法が記載される。

10

【0286】

1つの実施形態において、式(I)、(IA)、(II)、(IIA)、(III)、(IIIA)、(IV)、(IVA)、(V)、(VA)、(VI)、(VIA)、(VII)、または(VIIA)の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、薬学的に許容可能な溶媒和物、または薬学的に許容可能なプロドラッグを投与する工程を含む、哺乳動物において活性化T細胞(NFAT)の核因子のストア作動性カルシウム流入(SOCE)の活性を阻害する方法があり、ここで、式(I)、(IA)、(II)、(IIA)、(III)、(IIIA)、(IV)、(IVA)、(V)、(VA)、(VI)、(VIA)、(VII)、または(VIIA)の化合物は、哺乳動物のSTIM1タンパク質、または哺乳動物のSTIM2タンパク質の、相互作用を調節する、またはレベルを調節する、またはそれに結合する、またはそれと相互作用する。

20

【0287】

別の態様において、式(I)、(IA)、(II)、(IIA)、(III)、(IIIA)、(IV)、(IVA)、(V)、(VA)、(VI)、(VIA)、(VII)、または(VIIA)の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、薬学的に許容可能な溶媒和物、または薬学的に許容可能なプロドラッグを投与する工程を含む、哺乳動物においてNFATのストア作動性カルシウム流入の活性を阻害することによって、サイトカイン発現を減少させる方法がある。

【0288】

別の実施形態において、式(I)、(IA)、(II)、(IIA)、(III)、(IIIA)、(IV)、(IVA)、(V)、(VA)、(VI)、(VIA)、(VII)、または(VIIA)の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、薬学的に許容可能な溶媒和物、または薬学的に許容可能なプロドラッグを投与する工程を含む、哺乳動物においてNFATのストア作動性カルシウム流入の活性を阻害することによって、サイトカイン発現を減少させる方法があり、ここで、式(I)、(IA)、(II)、(IIA)、(III)、(IIIA)、(IV)、(IVA)、(V)、(VA)、(VI)、(VIA)、(VII)、または(VIIA)の化合物は、哺乳動物のSTIM1タンパク質、または哺乳動物のSTIM2タンパク質の、相互作用を調節する、またはレベルを調節する、またはそれに結合する、またはそれと相互作用する。

30

【0289】

また別の実施形態において、式(I)、(IA)、(II)、(IIA)、(III)、(IIIA)、(IV)、(IVA)、(V)、(VA)、(VI)、(VIA)、(VII)、または(VIIA)の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、薬学的に許容可能な溶媒和物、または薬学的に許容可能なプロドラッグを投与する工程を含む、哺乳動物においてNFATのストア作動性カルシウム流入の活性を阻害することによって、サイトカイン発現を減少させる方法があり、ここで、サイトカインは、IL2、IL-3、IL-4、IL-5、IL-6、IL-7、IL-8、IL-9、IL-10、IL-11、IL-12、IL-13、IL-15、IL-16、IL-17、IL-18、IL-1、IL-1、IL-1RA、顆粒球コロニー刺激因子(G-CSF)、顆粒球マクロファージコロニー刺激因子(GM-CSF)、オンコスタチンM、エリスロポイエチ

40

50

ン、白血病抑制因子 (L I F)、インターフェロン、ガンマ - インターフェロン (γ - I F N)、B 7 . 1 (C D 8 0)、B 7 . 2 (B 7 0、C D 8 6)、T N F - α 、T N F - β 、L T - α 、C D 4 0 リガンド、F a s リガンド、C D 2 7 リガンド、C D 3 0 リガンド、4 - 1 B B L、T r a i l、及び遊走抑制因子 (M I F) から選択される。

【 0 2 9 0 】

(化合物のさらなる形態)

本明細書に記載される化合物は、いくつかの場合において、ジアステレオマー、エナンチオマー、又は他の立体異性の形態として存在し得る。本明細書に提示される化合物は、全てのジアステレオマー、エナンチオマー、及びエピマーの形態の他に、それらの適切な混合物も含む。立体異性体の分離は、クロマトグラフィーによって又は形成するジアステレオマー及び再結晶による分離、またはクロマトグラフィー、またはそれらの任意の組み合わせによって実行され得る。(J e a n J a c q u e s , A n d r e C o l l e t , S a m u e l H . W i l e n , " E n a n t i o m e r s , R a c e m a t e s a n d R e s o l u t i o n s " , J o h n W i l e y A n d S o n s , I n c . , 1 9 8 1)、本開示のための引用によって本明細書に組み込まれる)。立体異性体はまた、立体選択的な合成によって得られ得る。

10

【 0 2 9 1 】

幾つかの状況において、化合物は、互変異性体として存在し得る。全ての互変異性体は、本明細書に記載される式内に含まれる。

20

【 0 2 9 2 】

本明細書に記載される方法及び組成物は、非晶質形態と同様に結晶形態 (多形体としても知られる) の使用を含む。本明細書に記載される化合物は、薬学的に許容可能な塩の形態であり得る。同様に、同じタイプの活性を有するこれらの化合物の活性代謝物は、本開示の範囲内に含まれる。さらに、本明細書に記載される化合物は、水、エタノールなどの薬学的に許容可能な溶媒を用いた溶媒和形態並びに非溶媒和形態で存在することができる。本明細書に提示される化合物の溶媒和形態はまた、本明細書に開示されるべきと考えられる。

【 0 2 9 3 】

幾つかの実施形態において、本明細書に記載される化合物は、プロドラッグとして調製され得る。「プロドラッグ」は、インビボで親薬物へと転換される薬剤を指す。幾つかの状況において、プロドラッグは親薬物よりも投与が容易であり得るため、しばしば有用である。それらは、例えば、経口投与によって生物学的に利用可能であり得るが、親薬物とはそうではない。プロドラッグはまた、親薬物以上に医薬組成物において改善された溶解度を有し得る。制限のない、プロドラッグの例は、本明細書に記載の化合物であり、該化合物は、エステル (「プロドラッグ」) として投与されることで、溶解度が移動に悪影響を与える細胞膜にわたる伝達を促進するが、その後、該化合物は、一旦水溶性が有益な細胞内にあると、活性実体であるカルボン酸に代謝的に加水分解される。プロドラッグの更なる例は、ペプチドが代謝され、活性部分を明らかにする酸基に結合された短鎖ペプチド (ポリアミノ酸) であり得る。特定の実施形態において、インビボでの投与で、プロドラッグは、化合物の、生物学的、薬学的又は治療的に活性な形態へと化学的に転換される。特定の実施形態において、プロドラッグは、1 以上の工程又はプロセスによって、化合物の、生物学的、薬学的又は治療的に活性な形態へと酵素的に代謝される。

30

40

【 0 2 9 4 】

プロドラッグを生成するために、薬学的に活性な化合物は、インビボで投与されると再生されるように、調節される。プロドラッグは、薬物の代謝的安定性又は輸送特性を変更するように、副作用又は毒性を遮蔽するように、薬物の香味を改善するように、または薬物の他の特徴又は特性を変更するように設計され得る。幾つかの実施形態において、インビボでの薬力学的プロセスおよび薬物代謝の知識によって、一旦薬学的に活性な化合物が決定されると、化合物のプロドラッグが設計される。(例えば、N o g r a d y (1 9 8 5) M e d i c i n a l C h e m i s t r y A B i o c h e m i c a l A p

50

proach, Oxford University Press, New York, pages 388 - 392; Silverman (1992), The Organic Chemistry of Drug Design and Drug Action, Academic Press, Inc., San Diego, pages 352 - 401, Saulnier et al., (1994), Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters, Vol. 4, p. 1985; Rooseboom et al., Pharmacological Reviews, 56:53 - 102, 2004; Miller et al., J. Med. Chem. Vol. 46, no. 24, 5097 - 5116, 2003; Aesop Cho, "Recent Advances in Oral Prodrug Discovery", Annual Reports in Medicinal Chemistry, Vol. 41, 395 - 407, 2006を参照)。

10

【0295】

プロドラッグが、本明細書に述べられるような式(I)、(IA)、(II)、(IIA)、(III)、(IIIA)、(IV)、(IVA)、(V)、(VA)、(VI)、(VIA)、(VII)、または(VIIA)の構造を有する化合物を生成するためにインビボで代謝される、本明細書に記載される化合物のプロドラッグ形態は、請求項の範囲内に含まれる。幾つかの場合において、本明細書に記載される化合物の幾つかは、別の誘導体又は活性化合物のためのプロドラッグであり得る。

20

【0296】

幾つかの状況において、プロドラッグは、親薬物よりも投与が容易であり得るため、しばしば有用である。それらは、例えば、経口投与によって生物学的に利用可能であり得るが、親薬物はそうではない。プロドラッグはまた、親薬物以上に医薬組成物において改善された溶解度を有し得る。プロドラッグは、部位特異的な組織への薬物輸送を増強する修飾因子として使用するための、可逆的な薬物誘導体として設計され得る。幾つかの実施形態において、プロドラッグの設計は、効果的な溶解度を増加させる。例えば、Fedora et al., Am. J. Physiol., 269:G210 - 218 (1995); McLoed et al., Gastroenterol, 106:405 - 413 (1994); Hochhaus et al., Biomed. Chrom., 6:283 - 286 (1992); J. Larsen and H. Bundgaard, Int. J. Pharmaceutics, 37, 87 (1987); J. Larsen et al., Int. J. Pharmaceutics, 47, 103 (1988); Sinkula et al., J. Pharm. Sci., 64:181 - 210 (1975); T. Higuchi and V. Stella, Pro-drugs as Novel Delivery Systems, Vol. 14 of the A.C.S. Symposium Series; および Edward B. Roche, Bioreversible Carriers in Drug Design, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987を参照し、これらすべては、このような開示のために本明細書に組み込まれる。

30

40

【0297】

本明細書に記載される化合物の芳香環部分の部位は、様々な代謝反応を起こしやすく、それ故、ほんの一例として、ハロゲンのような、芳香環構造上の適切な置換基の取り込みは、この代謝経路を減少、最小化又は除去し得る。

【0298】

本明細書に記載される化合物は、(例えば、放射性同位体で)同位体的に、または限定されないが、発色団または蛍光部分、生物発光ラベル、比活性化ラベルまたは化学発光ラベルの使用を含む、他の手段によって標識化され得る。

50

【0299】

本明細書に記載される化合物は、同位体的に標識化された化合物を含み、これは、1以上の原子が、通常自然に見出される原子質量又は質量数とは異なる原子質量又は質量数を有する原子によって置換されるという事実を除けば、本明細書に示される様々な式及び構造において列挙されるものと同一である。本明細書の化合物内に組み込まれ得る同位体の例は、水素、炭素、窒素、酸素、フッ素及び塩素の同位元素、例えば、それぞれ、 ^2H 、 ^3H 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{15}N 、 ^{18}O 、 ^{17}O 、 ^{35}S 、 ^{18}F 、 ^{36}Cl を含む。本明細書に記載される特定の同位体的に標識化された化合物、例えば、 ^3H 及び ^{14}C などの放射性同位体が組み込まれる化合物は、薬物及び/又は基質の組織分布アッセイに有用である。さらに、重水素、すなわち ^2H 等の同位元素で置換することによって、より大きな代謝安定性の結果生じる、特定の治療上の利点、例えば、増加したインビボの半減期または減少した必要用量等が得られる。

10

【0300】

追加の又はさらなる実施形態において、本明細書に記載される化合物は、必要である有機体への投与によって代謝されることで、所望の治療効果を含む、所望の効果を生み出すためにその後使用される、代謝物質を生成する。

【0301】

本明細書に記載される化合物は、薬学的に許容可能な塩として、形成され得る及び/又は使用され得る。薬学的に許容可能な塩の種類は、限定されないが、(1)化合物の遊離塩基を、薬学的に許容可能な、例えば、塩酸、臭化水素酸、硫酸、リン酸、メタリン酸などの無機酸と；または、例えば、酢酸、プロピオン酸、ヘキサン酸、シクロペンチルプロピオン酸、グリコール酸、ピルビン酸、乳酸、マロン酸、コハク酸、リンゴ酸、マレイン酸、フマル酸、トリフルオロ酢酸、酒石酸、クエン酸、安息香酸、3-(4-ヒドロキシベンゾイル)安息香酸、珪皮酸、マンデル酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、1,2-エタンジスルホン酸、2-ヒドロキシエタンスルホン酸、トルエンスルホン酸、2-ナフタリンスルホン酸、4-メチルピシクロ-[2.2.2]オクタ-2-エン-1-カルボン酸、グルコペプトン酸、4,4-メチレンビス-(3-ヒドロキシ-2-エン-1-カルボン酸、トリメチル酢酸、ベンゼンスルホン酸、ヒドロ桂皮酸、三級ブチル酢酸、ラウリル硫酸、グルコン酸、グルタミン酸、ヒドロキシナフトエ酸、サリチル酸、ステアリン酸、ムコン酸、酪酸、フェニル酢酸、フェニル酪酸、バルプロ酸などの有機酸と反応させることによって形成される、酸付加塩；(2)親化合物中に存在する酸性プロトンが、金属イオン、例えば、アルカリ金属イオン(例えばリチウム、ナトリウム、カリウム)、アルカリ土類イオン(例えばマグネシウム、又はカルシウム)、またはアルミニウムイオンによって置換される時に形成される、塩を含む。幾つかの場合において、本明細書に記載される化合物は、限定されないが、エタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン、トロメタミン、N-メチルグルカミン、ジシクロヘキシルアミン、トリス(ヒドロキシメチル)メチルアミンなどの、有機塩基と調和し得る。他の場合において、本明細書に記載される化合物は、限定されないが、アルギニン、リジンなどの、アミノ酸で塩を形成し得る。酸性プロトンを含む化合物で塩を形成するために使用される、許容可能な無機塩基は、限定されないが、水酸化アルミニウム、水酸化カルシウム、水酸化カリウム、炭酸ナトリウム、水酸化ナトリウムなどを含む。

20

30

40

【0302】

薬学的に許容可能な塩に対する言及が、溶媒付加形態又は結晶形態、特に溶媒和物又は多形体を含むことを理解されたい。溶媒和物は、定比又は不定比量の溶媒のいずれかを含み、水、エタノールなどの薬学的に許容可能な溶媒での結晶化のプロセスの間に形成され得る。水和物は、溶媒が水である時に形成され、あるいはアルコールは、溶媒がアルコールの時に形成される。本明細書に記載される化合物の溶媒和物は、本明細書に記載されるプロセスの間に、都合よく調製または形成され得る。さらに、本明細書に提供される化合物は、溶媒和形態と同様、非溶媒和形態でも存在し得る。一般的に、溶媒和形態は、本明細書に提供される化合物および方法の目的のために、非溶媒和形態と同等であると考え

50

られる。

【0303】

幾つかの実施形態において、式 (I)、(IA)、(II)、(IIA)、(III)、(IIIA)、(IV)、(IVA)、(V)、(VA)、(VI)、(VIA)、(VII)、または(VIIA)の化合物などの、本明細書に記載される化合物は、限定されないが、非晶形、ミルにかけられた形態 (milled forms) およびナノ粒子の形態を含む、様々な形態である。さらに、本明細書に記載される化合物は、多形体としても知られる、結晶形態を含む。多形体は、化合物の同じ元素組成の異なる結晶充填配置を含む。多形体は、通常、異なるX線回折パターン、融点、密度、硬度、結晶形、光学的性質、安定性及び溶解性を有する。再結晶溶媒、結晶化の速度、及び保管温度などの様々な要因は、支配的な (to dominate) 単結晶形態を引き起こし得る。

10

【0304】

薬学的に許容可能な塩、多形体、及び/又は溶媒和物のスクリーニング及び特徴付けは、限定されないが、熱分析、X線回折、分光法、蒸気収着、及び顕微鏡検査を含む、様々な技術を使用して達成され得る。熱分析方法は、限定されないが、多形転移を含む熱化学分解又は熱物理過程を扱い、このような方法は、多形形態間の関係性を分析し、体重損失を測定して、ガラス転移温度を見出すために、又は賦形剤の適合性研究のために使用される。このような方法は、限定されないが、示差走査熱量測定 (DSC)、変調示差走査熱量測定 (MDSC)、熱重量分析 (TGA)、および熱重量及び赤外分析 (TG/IR) を含む。X線回折法は、限定されないが、単結晶および粉末回折計およびシンクロトロン放射源を含む。使用される様々な分光技術は、限定されないが、Raman、FTIR、UV-VIS、及びNMRを含む (液体及び固体の状態)。様々な顕微鏡検査技術は、限定されないが、偏光顕微鏡法、エネルギー分散X線分析 (EDX) での走査型電子顕微鏡法 (SEM)、(ガスまたは水蒸気の雰囲気における) EDXでの走査型電子顕微鏡法、IR顕微鏡検査法、及びRaman顕微鏡検査法を含む。

20

【0305】

本明細書を通じて、基及びその置換基は、安定した部分及び化合物を提供するため選択され得る。

【0306】

(化合物の合成)

幾つかの実施形態において、本明細書に記載される化合物の合成は、化学文献に記載される手段を使用して、本明細書に記載される方法を使用して、またはそれらの組み合わせによって達成される。さらに、本明細書に提示される溶媒、温度、およびその他の反応条件は異なり得る。

30

【0307】

他の実施形態において、本明細書に記載される化合物の合成のために使用される出発物質及び試薬は、限定されないが、Sigma-Aldrich、Fischer Scientific (Fischer Chemicals)、およびAcros Organicsなどの商業的供給源から合成又は得られる。

【0308】

さらなる実施形態において、本明細書に記載される化合物、及び異なる置換基を有する他の関連する化合物は、本明細書に記載の技術及び物質の他に、例えば、Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis, Volumes 1-17 (John Wiley and Sons, 1991); Rodd's Chemistry of Carbon Compounds, Volumes 1-5 and Supplementals (Elsevier Science Publishers, 1989); Organic Reactions, Volumes 1-40 (John Wiley and Sons, 1991), Larock's Comprehensive Organic Transformations (VCH Publishers Inc., 198

40

50

9), March, Advanced Organic Chemistry 4th Ed., (Wiley 1992); Carey and Sundberg, ADVANCED ORGANIC CHEMISTRY 4th Ed., Vols. A and B (Plenum 2000, 2001), および Green and Wuts, PROTECTIVE GROUPS IN ORGANIC SYNTHESIS 3rd Ed., (Wiley 1999) (これら全ては、このような開示のための引用によって組み込まれる)などに記載される、当該技術分野で認識される技術及び物質を使用して合成される。本明細書に開示されるような化合物の一般的な調製の方法は、反応から得られ得、該反応は、本明細書に提供されるような式中に見られる様々な部分の導入のために、適切な試薬及び条件を使用することによって変更され得る。参考として、以下の合成方法が利用され得る。

10

【0309】

(求核試薬を用いた求電子試薬の反応による共有結合の形成)

本明細書に記載される化合物は、様々な求電子試薬及び/又は求核試薬を使用して変更され得ることで、新たな官能基又は置換基を形成する。「共有結合及びその前駆体の例 (Examples of Covalent Linkages and Precursors Thereof)」という題の表1には、共有結合及び共有結合をもたらす前駆体の官能基の選択された限定されない例がリストされる。表1は、共有結合を提供する利用可能な様々な求電子試薬と求核試薬の組み合わせに対する指針として使用され得る。前駆体の官能基は、求電子試薬基および求核試薬基として示される。

20

【0310】

【表 9】

表 1: 共有結合およびその前駆体の例

共有結合生成物	求電子剤	求核剤
カルボキサミド	活性エステル	アミン/アニリン
カルボキサミド	ハロゲン化アシル	アミン/アニリン
カルボキサミド	ハロゲン化アシル	アミン/アニリン
エステル	ハロゲン化アシル	アルコール/フェノール
エステル	アシルニトリル	アルコール/フェノール
カルボキサミド	アシルニトリル	アミン/アニリン
イミン	アルデヒド	アミン/アニリン
アルキルアミン	ハロゲン化アルキル	アミン/アニリン
エステル	ハロゲン化アルキル	カルボン酸
チオエーテル	ハロゲン化アルキル	チオール
エステル	ハロゲン化アルキル	アルコール/フェノール
チオエーテル	スルホン酸アルキル	チオール
エステル	無水物	アルコール/フェノール
カルボキサミド	無水物	アミン/アニリン
チオフェノール	ハロゲン化アリール	チオール
アリールアミン	ハロゲン化アリール	アミン
チオエーテル	アジリジン (Azindines)	チオール
カルボキサミド	カルボン酸	アミン/アニリン
エステル	カルボン酸	アルコール
ヒドラジン	ヒドラジッド	カルボン酸
N-アシル尿素または無水物	カルボジイミド	カルボン酸
エステル	ジアゾアルカン	カルボン酸
チオエーテル	エボキシド	チオール
チオエーテル	ハロアセトアミド	チオール
尿素	イソシアナート	アミン/アニリン
ウレタン	イソシアナート	アルコール/フェノール
チオ尿素	イソチオシアナート	アミン/アニリン
チオエーテル	マレイミド	チオール
アルキルアミン	スルホン酸エステル	アミン/アニリン
チオエーテル	スルホン酸エステル	チオール
スルホンアミド	ハロゲン化スルホニル	アミン/アニリン
スルホン酸エステル	ハロゲン化スルホニル	フェノール/アルコール

10

20

30

40

【0311】

(保護基の使用)

記載される反応において、例えば、ヒドロキシ、アミノ、イミノ、チオまたはカルボキシ基などの反応性官能基の、反応における不必要に関与を避けるために、最終産物におい

50

て所望されるこれらを保護する必要がある。保護基は、いくつか又は全ての反応性を遮断するため、および保護基が除去されるまでこのような基が化学反応に関与することを避けるために使用される。各保護基は異なる手段によって除去可能であることが好ましい。総合的に異なる反応条件下で開裂される保護基は、差別的除去 (differential removal) の要件を満たす。

【0312】

保護基は、酸、塩基、還元条件 (例えば、水素化分解等)、及び / 又は酸化条件によって除去され得る。トリチル、ジメトキシトリチル、アセタールおよび *t*-ブチルジメチルシリルなどの基は、酸解離性であり、水素化分解により除去可能である、Cbz基、および塩基解離性である、Fmoc基で保護されたアミノ基の存在下において、カルボキシ及びヒドロキシの反応性部分を保護するために使用される。カルボン酸及びヒドロキシの反応性部分は、*t*-ブチルカルバメートなどの酸解離性基で、または安定した酸又は塩基の両方であるが加水分解で除去可能なカルバメートで遮断される、アミンの存在下で、限定されないが、メチル、エチルおよびアセチルなどの塩基解離性基で遮断され得る。

10

【0313】

カルボン酸及びヒドロキシの反応性部分はまた、ベンジル基などの加水分解的に除去可能な保護基で遮断され得るが、一方で、酸と水素結合できるアミン基は、Fmocなどの塩基解離性基で遮断され得る。カルボン酸反応性部分は、アルキルエステルへの変換を含む、本明細書で例示されるような単純エステルの化合物への変換によって保護され得、または、2,4-ジメトキシベンジルなどの酸化的に除去可能な保護基で遮断され得る一方で、共存するアミノ基は、フッ化物解離性 (fluoride labile) のシリルカルバメートで遮断され得る。

20

【0314】

アリル遮断基は、酸保護基及び塩基保護基の存在下において有用であり、これは前者が、安定的であり、金属又は酸の触媒によって後に除去可能であるためである。例えば、アリルで遮断されたカルボン酸は、酸解離性の *t*-ブチルカルバメート又は塩基解離性の酢酸アミン保護基の存在下で、Pd⁰-触媒反応によって脱保護され得る。保護基のまた別の形態は、化合物または中間物が付けられ得る樹脂である。残基が樹脂に付けられる限り、その官能基は、遮断され、反応できない。一旦樹脂から解放されると、官能基は反応することができる。

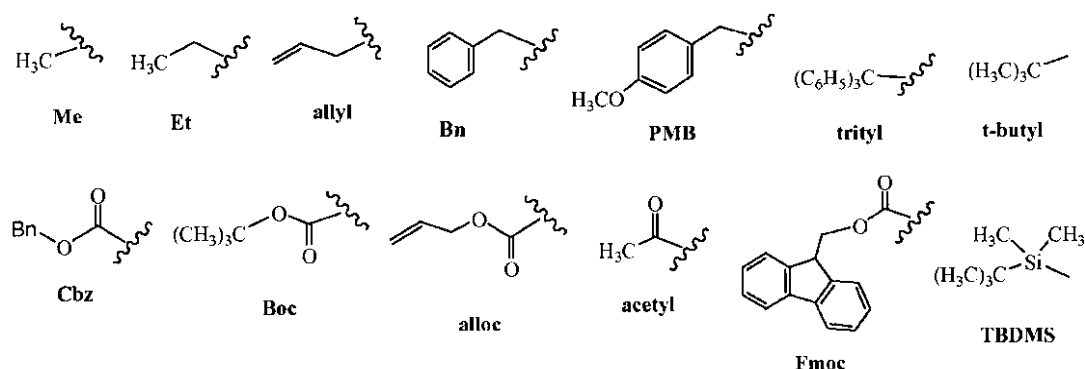
30

【0315】

典型的に、遮断基 / 保護基は、下記のものから選択され得る：

【0316】

【化55】



40

【0317】

他の保護基、加えて保護基の生成及びその除去に適用可能な技術の詳細な説明は、Greene and Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3rd Ed., John Wiley & Sons, New York, NY, 1999, および Kocienski, *Prot*

50

ective Groups, Thieme Verlag, New York, NY, 1994 に記載され、これらはこのような開示のための引用によって本明細書に組み込まれる。

【0318】

(特定の専門用語)

他に定義されない限り、本明細書で使用される全ての技術的及び科学的用語は、請求の範囲の主題が属すると一般に理解されるものと同じ意味を有する。本明細書の利用に関して複数の定義がある場合、このセクションの定義が優先される。本明細書に参照される全ての特許、特許出願、公報及び公開されたヌクレオチド及びアミノ酸配列(例えば、GenBank または他のデータベースで利用可能な配列)は、引用によって組み込まれる。URL 又は他のこのような識別子又はアドレスに対して言及がなされる場合、このような識別子は変更し得、インターネット上の特定の情報が現れたり消えたりし得るが、同等の情報がインターネットを検索することにより発見され得ることが理解される。これらに対する引用によって、このような情報の利用可能性及び一般的な普及が確証される。

10

20

【0319】

前述の一般的な説明及び以下の詳細な説明は、例示的及び説明的なだけであり、請求される任意の主題を限定するものではないことを理解されたい。本出願において、単数形の使用は、特に別記されない限り、複数形を含む。明細書及び添付の請求項に使用されるように、単数形「a」、「an」及び「the」は、文脈がはっきりと特に指示していない限り、複数の指示対象を含む。本出願において、「又は」の使用は、特に明記しない限り「及び/又は」を意味する。さらに、用語「含むこと(including)」と同様に、「含む(include)」、及び「含まれる(included)」などの他の形態の使用は限定されない。

【0320】

本明細書で使用されるセクションの見出しは、組織的な目的のみのためであり、記載される主題を限定するものとして解釈されるべきではない。

【0321】

標準化学用語の定義は、限定されないが、Carey and Sundberg "ADVANCED ORGANIC CHEMISTRY 4TH ED." Vols. A (2000) and B (2001), Plenum Press, New York を含み、参考資料において見られ得る。特に指示がない限り、質量分析、NMR、HPLC、タンパク質化学、生化学、組換えDNA技術、及び薬理学の従来の方法。

30

【0322】

具体的な定義が提供されない限り、本明細書に記載される、分析化学、有機合成化学、および医薬品化学及び薬化学に関連して利用される命名法、およびそれらの検査法及び技術は、当該技術分野において認識されるものである。標準的な技術は、化学合成、化学分析、医薬の調整、製剤、及び送達、及び患者の処置に使用され得る。標準的な技術は、組換えDNA、オリゴヌクレオチド合成、及び組織培養及び形質転換(例えば、エレクトロポレーション、リポフェクション)に使用され得る。反応及び精製技術は、例えば、製造者の仕様書のキットを使用して、または当該技術分野において通常達成されるように、または本明細書に記載されるように実行され得る。前述の技術及び手順は、従来の方法で、および本明細書中で引用され考察される様々な一般的でより具体的な参考文献に記載されるように一般に実行され得る。

40

【0323】

本明細書に記載される方法及び組成物は、特定の方法論、プロトコル、細胞株、構成物、及び試薬に限定されず、このようなものは変更し得ることを理解されたい。また、本明細書で利用される用語は、特定の実施形態を記載する目的のみのためであり、本明細書に記載される方法、化合物、組成物の範囲を限定するように意図されないことも理解されたい。

【0324】

50

本明細書で使用されるように、 $C_1 - C_x$ は、 $C_1 - C_2$ 、 $C_1 - C_3 \dots C_1 - C_x$ を含む。 $C_1 - C_x$ は、それが指定する（随意の置換基以外の）部分を構築する炭素原子の数を指す。

【0325】

「アルキル」基は、脂肪族炭化水素基を指す。アルキル基は、不飽和のユニットを含む、あるいは含まない。アルキル部分は「飽和アルキル」基であって、これは任意の不飽和のユニットを含まないということの意味する（すなわち、炭素 - 炭素二重結合または炭素 - 炭素三重結合）。アルキル基はまた、「不飽和アルキル」部分であって、これは不飽和のユニットを少なくとも1つ含むということの意味する。アルキル部分は、飽和又は不飽和であっても、分枝鎖、直鎖、又は環状であり得る。

10

【0326】

「アルキル」基は、1乃至6の炭素原子を有し得る（本明細書に現れる場合はいつも、「1乃至6」などの数字の範囲は、所定の範囲内の各整数を指し、例えば、「1乃至6の炭素原子」は、アルキル基が、6つの炭素原子までの、1つの炭素原子、2つの炭素原子、3つの炭素原子など、および6つの炭素原子を含むものから成り得ることを意味するが、本定義はまた、数字の範囲が指定されない用語「アルキル」の出現も含む）。本明細書に記載される化合物のアルキル基は、「 $C_1 - C_6$ アルキル」または同様の名称として指定され得る。ほんの一例として、「 $C_1 - C_6$ アルキル」は、アルキル鎖中に1乃至6の炭素原子があることを示し、すなわち、アルキル鎖は、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、*t*-ブチル、*n*-ペンチル、イソ-ペンチル、ネオ-ペンチル、ヘキシル、プロペン-3-イル（アリル）、シクロプロピルメチル、シクロブチルメチル、シクロペンチルメチル、シクロヘキシルメチルから成る群から選択される。アルキル基は、置換され得る又は置換され得ない。構造によって、アルキル基は、モノラジカル又はジラジカル（即ち、アルキレン基）であり得る。

20

【0327】

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

【0328】

用語「アルケニル」は、アルキル基の最初の2つの原子が、芳香族基の一部でない二重結合を形成する、一種のアルキル基を指す。つまり、アルケニル基は、原子 - $C(R) = CR_2$ で開始し、ここでRは、同じ又は異なり得る、アルケニル基の残りの部分を指す。アルケニル基の限定されない例は、 $-CH = CH_2$ 、 $-C(CH_3) = CH_2$ 、 $-CH = CHCH_3$ 、 $-CH = C(CH_3)_2$ および $-C(CH_3) = CHCH_3$ を含む。アルケニル部分は、分枝鎖、直鎖、又は環状であり得る（この場合、「シクロアルケニル」基としても知られるであろう）。アルケニル基は、2乃至6の炭素を有し得る。アルケニル基は、置換され得る又は置換され得ない。構造によって、アルケニル基は、モノラジカル又はジラジカル（即ち、アルケニレン基）であり得る。

30

【0329】

用語「アルキニル」は、アルキル基の最初の2つの原子が三重結合を形成する、一種のアルキル基を指す。つまり、アルキニル基は、原子 - $C \equiv C - R$ で開始し、ここでRは、アルキニル基の残りの部分を指す。アルキニル基の限定されない例は、 $-C \equiv CH$ 、 $-C \equiv CCH_3$ 、 $-C \equiv CCH_2CH_3$ および $-C \equiv CCH_2CH_2CH_3$ を含む。アルキニル部分の「R」部分は、分枝鎖、直鎖、または環式であり得る。アルキニル基は、2乃至6の炭素を有し得る。アルキニル基は、置換され得る又は置換され得ない。構造によって、アルキニル基は、モノラジカル又はジラジカル（即ち、アルキニレン基）であり得る。

40

【0330】

「アミノ」は $-NH_2$ 基を指す。

【0331】

用語「アルキルアミン」または「アルキルアミノ」は、 $-N(アルキル)_x H_y$ 基を指

50

し、ここでアルキルは、本明細書で定義される通りであり、 x および y は、 $x = 1$ 、 $y = 1$ および $x = 2$ 、 $y = 0$ の群から選択される。 $x = 2$ の場合、付けられる窒素と一緒に取られるアルキル基は、環式環系を随意に形成し得る。「ジアルキルアミノ」は、 $-N(\text{アルキル})_2$ 基を指し、ここでアルキルは、本明細書で定義される通りである。

【0332】

用語「芳香族」は、 n は整数である、 $4n + 2$ エレクトロンを含む、非局在化された電子系を有する平面環を指す。芳香環は、5、6、7、8、9、または9より多い原子から形成され得る。芳香族は、随意に置換され得る。用語「芳香族」は、アリール基（例えば、フェニル、ナフタレニル）およびヘテロアリール基（例えば、ピリジニル、キノリニル）の両方を含む。

10

【0333】

本明細書に使用されように、用語「アリール」は、環を形成する原子の各々が炭素原子である、芳香環を指す。アリール環は、5、6、7、8、9、または9より多い炭素原子によって形成され得る。アリール基は、随意に置換され得る。アリール基の例は、限定されないが、フェニル、およびナフタレニルを含む。構造によって、アリール基は、モノラジカル又はジラジカル（即ち、アリーレン基）であり得る。

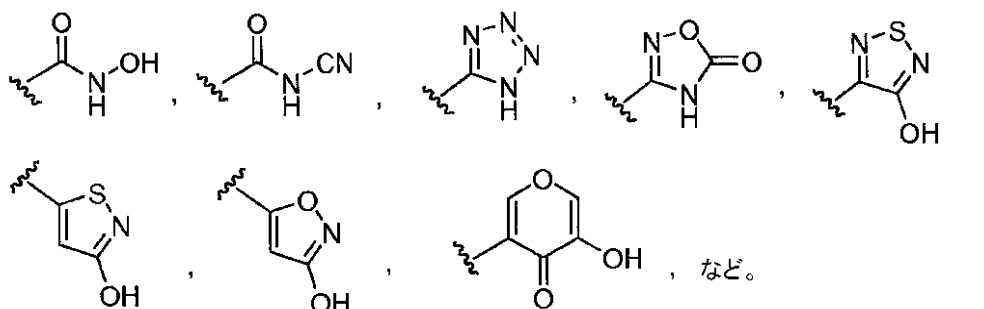
【0334】

「カルボキシ」は、 $-CO_2H$ を指す。幾つかの実施形態において、カルボキシ部分は「カルボン酸バイオアイソスター」と置換することができ、これはカルボン酸部分と同様の物理的及び/又は化学的な特性を示す官能基または部分を指す。カルボン酸バイオアイソスターは、カルボン酸基と同様の生物学的特性を有する。カルボン酸部分を備える化合物は、カルボン酸バイオアイソスターと交換されたカルボン酸部分を有し得、カルボン酸含有化合物と比較したときと同様の物理的及び/又は生物学的な特性を有し得る。例えば、1つの実施形態において、カルボン酸バイオアイソスターは、カルボン酸基と略同じ程度まで生理学的 pH でイオン化する。カルボン酸のバイオアイソスターの例は、限定されないが、以下を含む：

20

【0335】

【化56】



30

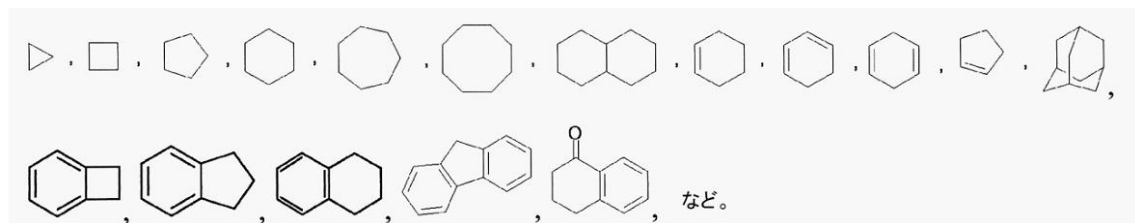
【0336】

用語「シクロアルキル」は、単環式又は多環式の新芳香族ラジカルを指し、ここで、環を形成する原子の各々（即ち骨格原子）は、炭素原子である。シクロアルキルは、飽和又は部分的に不飽和であり得る。シクロアルキルは、芳香環と縮合し得る（この場合、シクロアルキルは非芳香環炭素原子を介して結合する）。シクロアルキル基は、3乃至10の環状原子を有する基を含む。シクロアルキル基の実例は、限定されないが、以下の部分を含む：

40

【0337】

【化 5 7】



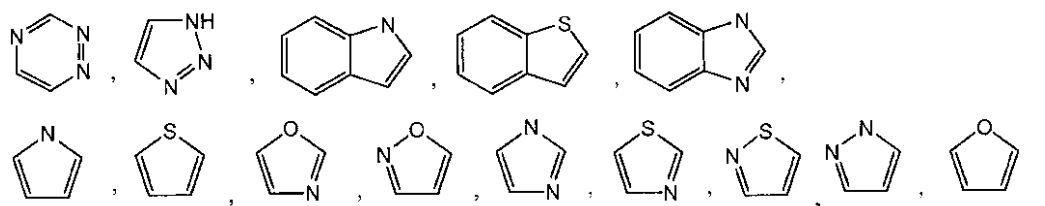
【 0 3 3 8 】

用語「ヘテロアリール」または、代替的に、「ヘテロ芳香族」は、窒素、酸素および硫黄から選択される 1 以上の環ヘテロ原子を含むアリール基を指す。N 含有「ヘテロ芳香族」又は「ヘテロアリール」の部分は、環の骨格原子の少なくとも 1 つが窒素原子である、芳香族基を指す。多環式ヘテロアリール基は、縮合され得る又は縮合され得ない。ヘテロアリール基の実例は、以下の部分を含む：

10

【 0 3 3 9 】

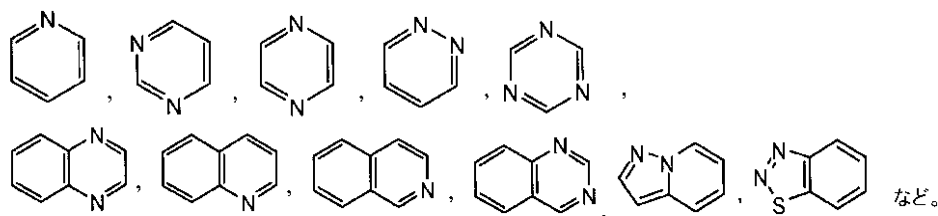
【化 5 8】



20

【 0 3 4 0 】

【化 5 9】



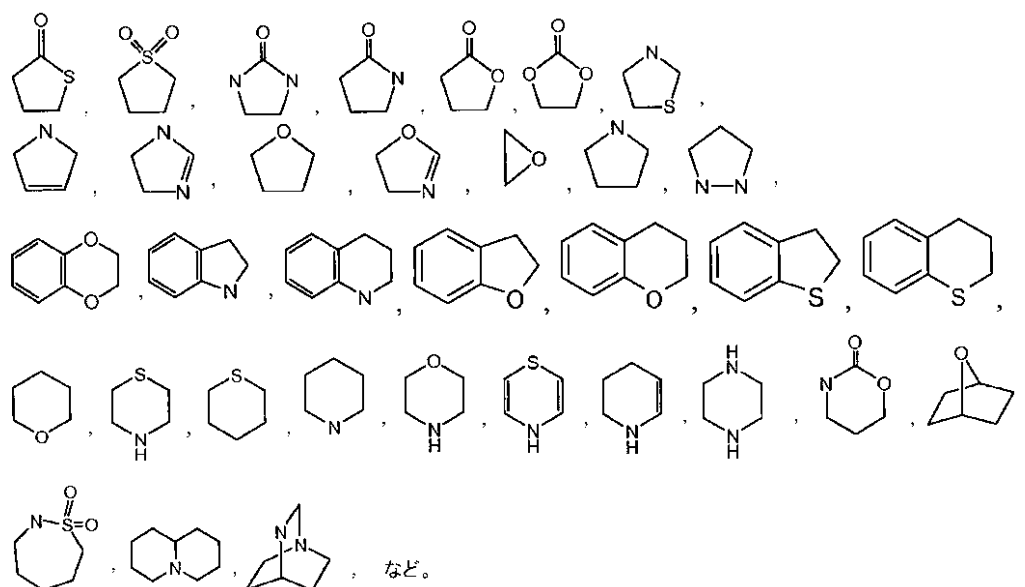
30

【 0 3 4 1 】

「ヘテロシクロアルキル」基または「ヘテロ脂環式」の基は、シクロアルキル基を指し、ここで、少なくとも 1 つの骨格環原子は、窒素、酸素及び硫黄から選択されるヘテロ原子である。ラジカルは、アリールまたはヘテロアリールと縮合され得る。非芳香族複素環としても呼ばれる、ヘテロシクロアルキル基の実例は、以下を含む：

【 0 3 4 2 】

【化 6 0】



10

【 0 3 4 3】

用語「ヘテロ脂環式」はまた、限定されないが、単糖類、二糖類およびオリゴ糖類を含む、炭水化物の全ての環形状を含む。他に留意のない限り、ヘテロシクロアルキルは、環内に 2 乃至 10 の炭素を有する。ヘテロシクロアルキル内の炭素原子の数に言及するとき、ヘテロシクロアルキル内の炭素原子の数は、ヘテロシクロアルキル（すなわちヘテロシクロアルキル環の骨格原子）を作り上げる（ヘテロ原子を含む）原子の総数と同じではない。

20

【 0 3 4 4】

用語「ハロ」又は「ハロゲン」は、フルオロ、クロロ、ブロモ及びヨードを意味する。

【 0 3 4 5】

用語「ハロアルキル」は、1 以上のハロゲンで置換されるアルキル基を指す。ハロゲンは、同じであり得るか、または異なり得る。ハロアルキルの限定されない例は、 $-CH_2Cl$ 、 $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CH_2CF_3$ 、 $-CF_2CF_3$ 、 $-CF(CH_3)_3$ などを含む。

30

【 0 3 4 6】

用語「フルオロアルキル」および「フルオロアルコキシ」は、それぞれ、1 以上のフッ素原子で置換される、アルキル基およびアルコキシ基を含む。フルオロアルキルの限定されない例は、 $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CH_2CF_3$ 、 $-CF_2CF_3$ 、 $-CF_2CF_2CF_3$ 、 $-CF(CH_3)_3$ などを含む。フルオロアルコキシの限定されない例は、 $-OCF_3$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-OCH_2F$ 、 $-OCH_2CF_3$ 、 $-OCF_2CF_3$ 、 $-OCF_2CF_2CF_3$ 、 $-OCF(CH_3)_2$ などを含む。

【 0 3 4 7】

用語「ヘテロアルキル」は、1 以上の骨格鎖原子が、炭素以外の原子、例えば、酸素、窒素、硫黄、リン、珪素またはそれらの組み合わせ等の中から選択される、アルキルラジカルを指す。ヘテロ原子（複数可）は、ヘテロアルキル基の任意の内部の位置に置かれ得る。例は、限定されないが、 $-CH_2-O-CH_3$ 、 $-CH_2-CH_2-O-CH_3$ 、 $-CH_2-NH-CH_3$ 、 $-CH_2-CH_2-NH-CH_3$ 、 $-CH_2-N(CH_3)-CH_3$ 、 $-CH_2-CH_2-NH-CH_3$ 、 $-CH_2-CH_2-N(CH_3)-CH_3$ 、 $-CH_2-S-CH_2-CH_3$ 、 $-CH_2-CH_2-S(O)-CH_3$ 、 $-CH_2-CH_2-S(O)_2-CH_3$ 、 $-CH_2-NH-OCH_3$ 、 $-CH_2-O-Si(CH_3)_3$ 、 $-CH_2-CH=CH-N(CH_3)-CH_3$ 、および $-CH=CH-N(CH_3)-CH_3$ を含む。さらに、2 つまでのヘテロ原子は、例として、 $-CH_2-NH-OCH_3$ 及び $-CH_2-O-Si(CH_3)_3$ など、連続し得る。ヘテロ原子の数を除いて、「ヘテロアリール」は 1

40

50

乃至 6 の炭素原子を有し得る。

【0348】

用語「結合」又は「単結合」は、結合によって連結された原子が、より大きな下部構造の一部であると考えられる時の、2つの原子、または2つの部分の間の化学結合を指す。

【0349】

用語「部分 (moiety)」は、分子の具体的な区域又は官能基を指す。化学部分は、しばしば、分子に埋め込まれた又は付加された化学成分と認識される。

【0350】

本明細書で使用されるように、数の指定がなく単独で出現する置換基「R」は、アルキル、ハロアルキル、ヘテロアルキル、アルケニル、シクロアルキル、アリール、(環炭素を介して結合される)ヘテロアリール、及びヘテロシクロアルキルの中から選択される置換基を指す。

【0351】

用語「随意に置換された」又は「置換された」は、参照の基が、アルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクロアルキル、-OH、アルコキシ、アリーロキシ、アルキルチオ、アリールチオ、アルキルスルホキシド、アリールスルホキシド、アルキルスホン、アリールスルホン、-CN、アルキン、 $C_1 - C_6$ アルキルアルキン、ハロ、アシル、アシルオキシ、-CO₂H、-CO₂、-アルキル、ニトロ、ハロアルキル、フルオロアルキル、および一置換および二置換のアミノ基(例えば-NH₂、-NHR、-N(R)₂)を含む、アミノ、およびそれらの保護誘導体から個々におよび独立的选择される1以上の追加の基で置換され得ることを意味する。一例として、随意的置換基は、L^sR^sであり得、ここで、各L^sは、-O-、-C(=O)-、-S-、-S(=O)-、-S(=O)₂-、-NH-、-NHC(O)-、-C(O)NH-、S(=O)₂NH-、-NHS(=O)₂、の結合から独立して選ばれる。-OC(O)NH-、-NHC(O)O-、-(C₁-C₆アルキル)-、または-(C₂-C₆アルケニル)-から独立して選択され、および各R^sは、H、(C₁-C₆アルキル)、(C₃-C₈シクロアルキル)、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクロアルキル、およびC₁-C₆ヘテロアルキルの中から独立して選択される。上記の置換基の保護誘導体を形成し得る保護基は、上記のGreene and Wutsなどのソースにおいて見られる。

【0352】

本明細書に記載される方法および製剤は、(多形体としても知られる)結晶形態の使用、または式(I)、(IA)、(II)、(IIA)、(III)、(IIIA)、(IV)、(IVA)、(V)、(VA)、(VI)、(VIA)、(VII)、または(VIIA)の構造を有する薬学的に許容可能な塩の他に、同じタイプの活性を有するこれらの化合物の活性代謝物も含む。幾つかの状況において、化合物は、互変異性体として存在し得る。全ての互変異性体は、本明細書に提示される化合物の範囲内に含まれる。さらに、本明細書に記載される化合物は、水、エタノールなどの薬学的に許容可能な溶媒を用いた溶媒和形態並びに非溶媒和形態で存在することができる。本明細書に提示される化合物の溶媒和形態はまた、本明細書に開示されるべきと考えられる。

【0353】

用語「キット」及び「製品」は、同義語として使用される。

【0354】

用語「被験体」又は「患者」は、哺乳動物及び非哺乳動物を含む。哺乳動物の例は、限定されないが、哺乳動物のクラスの任意のメンバー：ヒト、チンパンジーのようなヒト以外の霊長類、および他の類人猿およびサル類、ウシ、ウマ、ヒツジ、ヤギ、ブタなどの家畜、ウサギ、イヌ、および、ネコなどの飼育動物、ラット、マウスおよびモルモットなどの、げっ歯類を含む実験動物を含む。非哺乳動物の例は、限定されないが、鳥類、魚類などを含む。本明細書に提供される方法および組成物の1つの実施形態において、哺乳動物はヒトである。

【0355】

用語「処置する (treat)」、「処置すること (treating)」または「処置 (treatment)」は、本明細書に使用されるように、予防的及び/又は治療的にかのいずれかで、疾患又は疾病の症状を軽減、緩和、又は改善すること、更なる症状を予防すること、症状の根底にある原因を改善または予防すること、疾患又は疾病を阻害する、例えば疾患又は疾病の進行を阻止すること、疾患又は疾病を和らげること、疾患又は疾病を退行させること、疾患又は疾病により生じる状態を和らげること、または疾患又は疾病の症状を止めることを含む。

【0356】

本明細書で使用されるように、用語「標的タンパク質」は、式 (I)、(IA)、(II)、(IIA)、(III)、(IIIA)、(IV)、(IVA)、(V)、(VA)、(VI)、(VIA)、(VII)、または(VIIA)の化合物などの、本明細書に記載される化合物によって結合される、またはそれと相互作用することができる、タンパク質またはタンパク質の部分を目指す。特定の実施形態において、標的タンパク質は、STIMタンパク質である。特定の実施形態において、標的タンパク質は、Oraiタンパク質である。

【0357】

本明細書で使用されるように、「STIMタンパク質」は、限定されないが、ヒトおよびげっ歯類 (例えば、マウス) のSTIM-1などの、哺乳動物のSTIM-1、キイロショウジョウバエのD-STIM、C. elegans C-STIM、アノフェレスガンビエノSTIM、およびヒトおよびげっ歯類 (例えば、マウス) noSTIM-2などの、哺乳動物のSTIM-2を含む。(US2007/0031814の段落番号[0211]から[0270]の他に、US2007/0031814の表3を参照し、これらは、引用によって本明細書に組み込まれる) 本明細書に記載されるように、このようなタンパク質は、ストア作動性カルシウム流入またはその調節、細胞質カルシウムの緩衝化、及び/又はカルシウムの、細胞内カルシウムストア (例えば、小胞体) への、その内部の、またはそこからのカルシウムレベルの調節又はその移動に関連、関与する、及び/又はそれらをもたらすと確認されている。

【0358】

本明細書で使用されるように、「Oraiタンパク質」は、Orai1 (WO07/081804に記載されるような配列番号1)、Orai2 (WO07/081804に記載されるような配列番号2)、またはOrai3 (WO07/081804に記載されるような配列番号3)を含む。Orai1核酸配列は、GenBankの受入番号NM_032790に対応し、Orai2核酸配列は、GenBankの受入番号BC069270に対応し、およびOrai3核酸配列は、GenBankの受入番号NM_152288に対応する。本明細書で使用されるように、Oraiは、Orai遺伝子、例えば、Orai1、Orai2、Orai3のいずれか1つを指す (WO07/081804の表1を参照)。本明細書に記載されるように、このようなタンパク質は、ストア作動性カルシウム流入またはその調節、細胞質カルシウムの緩衝化、及び/又はカルシウムの、細胞内カルシウムストア (例えば、小胞体) への、その内部の、またはそこからのカルシウムレベルの調節またはその移動に関連、関与する、及び/又はそれらをもたらすと確認されている。

【0359】

タンパク質 (例えば、STIM、Orai) に言及するときの用語「フラグメント」または「誘導体」は、未変性タンパク質 (複数可) と本質的に同じ生物学的機能または活性を少なくとも1つのアッセイ中に保持するタンパク質またはポリペプチドを意味する。例えば、カルシウム流入アッセイによって測定されるように、言及されるタンパク質のフラグメント又は誘導体は、少なくとも約50%の未変性タンパク質の活性、少なくとも約75%、少なくとも約95%の未変性タンパク質の活性を維持する。

【0360】

本明細書に使用されるように、特定の化合物または医薬組成物の投与による、特定の疾患、障害又は疾病の症状の改善は、化合物または組成物の投与に起因又は関連し得る、永続的又は一時的、持続的又は一過的にかかわらない、任意の重症度の軽減、発症の遅延、進行の遅れ、または持続期間の短縮を指す。

【0361】

用語「調節する」は、本明細書で使用されるように、直接的または非直接的のいずれかで標的タンパク質と相互に作用し、これによって、ほんの一例として、標的の活性を阻害する、または標的の活性を制限する又は減少することを含む、標的タンパク質の活性を変化させることを意味する。

【0362】

本明細書に使用されるように、用語「モジュレーター」は、標的の活性を変化させる化合物を指す。例えば、モジュレーターは、モジュレーターのない活性の規模と比較して、標的の特定の活性の規模を増大又は減少させ得る。特定の実施形態において、モジュレーターは、インヒビターであり、これは1以上の標的の活性の規模を減少させる。特定の実施形態において、インヒビターは、1以上の標的の活性を完全に防ぐ。

【0363】

本明細書で使用されるように、細胞内カルシウムに関連する「調節(modulation)」は、限定されないが、細胞質及び/又は細胞内カルシウムの貯蔵オルガネラ(例えば、小胞体)内のカルシウム濃度の変化、およびカルシウム流入の細胞への、細胞からの、および細胞内部での動態(kinetics)の変化を含む、細胞内カルシウムにおける任意の変化または調整を指す。態様において、調節は、減少(reduction)を指す。

【0364】

本明細書に使用されるように、用語「標的活性」は、モジュレーターによって調節することができる生物活性を指す。特定の例示的な標的活性は、限定されないが、結合親和性、シグナル変換、酵素活性、腫瘍増殖、炎症又は炎症に関連するプロセス、および疾患または疾病に関連する1以上の症状の改善を含む。

【0365】

SOCチャネル活性またはCRACチャネル活性の用語「抑制する(inhibits)」、「抑制すること(inhibiting)」、または「インヒビター(inhibitor)」は、本明細書で使用されるように、ストア作動性カルシウムチャネルの活性またはカルシウム放出を活性化したカルシウムチャネル活性の阻害を指す。

【0366】

製剤、組成物または成分に関連する用語「許容可能な」は、本明細書で使用されるように、処置されている被験体の一般的な健康に対する持続的な悪影響がないことを意味する。

【0367】

「薬学的に許容可能な」は、本明細書に使用されるように、化合物の生物学的活性又は特性を抑止せず、比較的無毒である、担体又は希釈剤などの物質に言及され、即ち、該物質は、所望されない生物学的効果を引き起こさずに、または該物質が含まれる組成物のいかなる成分とも有害な方法で相互作用せずに、個体に投与され得る。

【0368】

本明細書で使用されるような用語「薬学的な組み合わせ」は、1以上の活性成分の混合または組み合わせに由来する生成物を意味し、活性成分の固定されたおよび固定されない組み合わせの両方を含む。用語「固定された組み合わせ」は、1つの活性成分、例えば式(I)、(IA)、(II)、(IIA)、(III)、(IIIA)、(IV)、(IVA)、(V)、(VA)、(VI)、(VIA)、(VII)、または(VIIA)の化合物、および助剤が、単一の実体または用量の形態で同時に患者投与されることを意味する。用語「固定されない組み合わせ」は、1つの活性成分、例えば式(I)、(IA)、(II)、(IIA)、(III)、(IIIA)、(IV)、(IVA)、(V)、

(V A)、(V I)、(V I A)、(V I I)、または(V I I A)の化合物、および助剤が、特定の介在する時間制限なしで、同時に、一斉にまたは連続してかのいずれかで、別個の実体として患者に投与され、ここで、このような投与によって、患者の体内で2つの化合物の効果的なレベルがもたらされる。後者は、カクテル療法、例えば、3以上の活性成分の投与にも当てはまる。

【0369】

用語「医薬組成物」は、本明細書に記載される式(I)、(I A)、(I I)、(I I A)、(I I I)、(I I I A)、(I V)、(I V A)、(V)、(V A)、(V I)、(V I A)、(V I I)、または(V I I A)の化合物と、担体、安定剤、希釈剤、分散剤、懸濁化剤、増粘剤、及び/又は賦形剤などの、他の化学成分との混合物を指す。医薬組成物は、有機体への化合物の投与を促進する。化合物を投与する多様な技術は、限定されないが、静脈内、経口、エアロゾル、非経口、眼、肺および、局所への投与を含む、当該技術分野に存在する。

10

【0370】

用語「有効な量」または「治療上有効な量」は、本明細書で使用されるように、処置されている疾患または疾病の1以上の症状をある程度和らげる、投与されている十分な量の薬剤または化合物を指す。その結果、疾患の徴候、症状、または原因を、減少及び/又は軽減し、あるいは、生物系の任意の他の所望の変化をもたらし得る。例えば、治療上の使用のための「有効な量」は、病徴の臨床的に有意な減少をもたらすのに必要な本明細書に記載される式(I)、(I A)、(I I)、(I I A)、(I I I)、(I I I A)、(I V)、(I V A)、(V)、(V A)、(V I)、(V I A)、(V I I)、または(V I I A)の化合物を含む組成物の量である。任意の個々の場合における適切な「有効な」量は、用量漸増試験などの技術を使用して決定され得る。

20

【0371】

用語「増強する(enhance)」または「増強すること(enhancing)」は、本明細書で使用されるように、効力または持続時間のいずれかにおいて、所望の効果を増加させるか、または延長することを意味する。従って、治療薬の効果を増強することに関して、用語「増強すること」は、効力または持続時間のいずれかにおいて、系に対する他の治療薬の効果を増加させるか、または延長する能力を指す。「増強する有効な量(enhancing-effective amount)」は、本明細書で使用されるように、所望の系において別の治療薬の効果を増強するのに十分な量を指す。

30

【0372】

用語「同時投与」などは、本明細書で使用されるように、1人の患者に対する選択された治療薬の投与を包含することを意味し、治療薬が同じまたは異なる投与の経路によって、あるいは同じまたは異なる時間に投与される、処置レジメンを含むように意図される。

【0373】

用語「担体」は、本明細書で使用されるように、細胞または組織への化合物の組み込みを促進する、相対的に無毒な化学化合物または薬剤を指す。

【0374】

用語「希釈剤」は、送達前に対象の化合物を希釈するために使用される化学化合物を指す。希釈剤は、より安定した環境を提供できるため、化合物を安定させるためにも使用され得る。緩衝液中に溶解される塩(これは、pHの制御または維持を提供も提供し得る)は、限定されないが、リン酸緩衝生理食塩溶液を含む、当該技術分野における希釈剤として利用される。

40

【0375】

本明細書に開示される化合物の「代謝物質」は、化合物が代謝されるときに形成される、その化合物の誘導体である。用語「活性代謝物」は、化合物が代謝されるときに形成される、化合物の生物学的に活性な誘導体を指す。用語「代謝される(metabolized)」は、本明細書で使用されるように、特定の物質が有機体によって変化されることによる(限定されないが、加水分解反応および酵素によって触媒される反応を含む)プロ

50

セスの全体を指す。従って、酵素は、化合物への特定の構造的変化をもたらし得る。例えば、シトクローム P 450 は、様々な酸化反応および還元反応を触媒する一方で、ウリジンニリン酸グルクロニルトランスフェラーゼは、芳香族アルコール、脂肪族アルコール、カルボン酸、アミン、および、遊離スルフィヒドリル基への活性化グルクロン酸分子の転移を触媒する。代謝に関するさらなる情報は、The Pharmacological Basis of Therapeutics, 9th Edition, McGraw-Hill (1996) から得られ得る。本明細書に開示される化合物の代謝物質は、宿主への化合物の投与および宿主からの組織サンプルの分析、またはインビトロでの肝細胞による化合物のインキュベーション、および結果として生じる化合物の分析のいずれかによって確認され得る。

10

【0376】

「バイオアベイラビリティ」は、本明細書に開示される化合物の重量のパーセンテージを指し（例えば式 (I)、(IA)、(II)、(IIA)、(III)、(IIIA)、(IV)、(IVA)、(V)、(VA)、(VI)、(VIA)、(VII)、または(VIIA)の化合物)、該化合物は、研究されている動物またはヒトの体循環に送達される。静脈内に投与されるときは、薬物の総曝露 (AUC (0 -)) は、100% バイオアベイラブル (F%) であると通常定義される。「経口バイオアベイラビリティ」は、医薬組成物が静脈内注射と比較して経口で摂取されるときに、本明細書で開示される化合物が体循環へ吸収される程度を指す。

20

【0377】

血漿濃度は、被験体の血液の血漿成分における、本明細書に開示される式 (I)、(IA)、(II)、(IIA)、(III)、(IIIA)、(IV)、(IVA)、(V)、(VA)、(VI)、(VIA)、(VII)、または(VIIA)の化合物の濃度を指す。本明細書に記載される化合物の血漿濃度は、代謝及び/又は他の治療薬との起こり得る相互作用に関連する多様性に起因して、被験体間で有意に変化し得る。本明細書で開示される1つの実施形態によると、本明細書で開示される化合物の血漿濃度は、被験体間で変化し得る。同様に、最大血漿濃度 (Cmax) または最大血漿濃度に達する時間 (Tmax) などの値、または血漿濃度時間曲線 (AUC (0 -)) 下の合計領域は、被験体間で変化し得る。この多様性のために、化合物の「治療上有効な量」を確立するのに必要な量は被験体間で変化し得る。

30

【0378】

本明細書で使用するように、「カルシウム恒常性」は、細胞内の、カルシウムシグナリングを含む、シグナル伝達、細胞内カルシウムのレベル及び移動における全体的なバランスの維持を指す。

【0379】

本明細書で使用するように、「細胞内カルシウム」は、具体的な細胞位置を特定せずに細胞内に位置付けられるカルシウムを指す。対照的に、カルシウムに関連する「細胞質の (cytosolic)」又は「細胞質の (cytoplasmic)」は、細胞質内に位置付けられるカルシウムを指す。

40

【0380】

本明細書で使用するように、細胞内カルシウムの効果は、限定されないが、細胞又は細胞内カルシウムストア又はオルガネラへの、それからの、またはその内部での、細胞内カルシウムレベルおよびカルシウムの位置付けおよび移動の変化を含む、細胞内カルシウムの任意の態様の任意の変更である。例えば、細胞内カルシウムの効果は、細胞またはその一部において生じるカルシウムの流入又は移動の、動態、感受性、比率、振幅、および電気生理学的な特性などの特徴の変更であり得る。細胞内カルシウムの効果は、ストア作動性カルシウム流入、細胞質カルシウム緩衝化、およびカルシウムの細胞内カルシウムストアへの、その内部の、またはそこからのカルシウムレベルの調節または移動を含む、任意の細胞内カルシウム調節プロセスの変更であり得る。任意のこれらの態様は、限定されないが、カルシウムまたは他のイオン（特にカチオン）のレベルの評価、カルシウムまたは

50

他のイオン（特にカチオン）の移動、カルシウムまたは他のイオン（特にカチオン）レベルの増減、カルシウムまたは他のイオン（特にカチオン）の流入の動態、及び／又はカルシウムまたは他のイオン（特にカチオン）の膜を介する送達を含む、様々な方法で評価される。変更は、統計的に有意である、任意のこのような変化であり得る。したがって、例えば、テスト細胞および対照細胞における細胞内カルシウムが異なるとされる場合、このような差異は、統計的に有意に差異であり得る。

【0381】

本明細書で使用されるように、タンパク質と細胞内カルシウムまたは細胞内カルシウム制御の態様との関係に関連して「関与する（involved in）」ことは、細胞内のタンパク質の発現または活性が減少、変更または除去されるときに、細胞内カルシウムまたは細胞内カルシウム制御の1以上の態様の付随する又は関連する減少、変更または除去があることを意味する。発現または活性におけるこのような変更または減少は、タンパク質をコード化する遺伝子の発現の変更によって、またはタンパク質のレベルを変更することによって生じ得る。故に、例えば、ストア作動性カルシウム流入などの、細胞内カルシウムの態様に関与するタンパク質は、細胞内カルシウムまたは細胞内カルシウム制御の態様をもたらす、またはその態様に関係するものであり得る。例えば、ストア作動性カルシウム流入をもたらすタンパク質は、STIMタンパク質及び／又はOraiタンパク質であり得る。

10

【0382】

本明細書で使用されるように、カルシウムチャネルの成分であるタンパク質は、チャネルを形成する多くのタンパク質複合体に関係するタンパク質である。

20

【0383】

本明細書で使用されるように、細胞質カルシウムレベルに関連する「基礎の（basal）」又は「安静時の（resting）」は、例えば、結果としてのカルシウムの細胞への又は細胞からの又は細胞内部で移動をもたらす状態にさらされていない細胞、例えば、刺激されない細胞などの細胞質内のカルシウムの濃度を指す。基礎の又は安静時の細胞質カルシウムレベルは、例えば、結果としてカルシウムの細胞への又は細胞からの移動をもたらす状態にさらされていない細胞、例えば、刺激されない細胞などの細胞質内における遊離カルシウム（すなわち、細胞内カルシウム結合物質と結合していないカルシウム）の濃度であり得る。

30

【0384】

本明細書で使用されるように、カチオン、例えば、カルシウムを含むイオンに関連する「移動」は、イオンの、細胞への、細胞からの、または細胞内部での、例えば、流入などの移動又は再配置を指す。したがって、イオンの移動は、例えば、細胞外培地から細胞へのイオン、細胞内部から細胞外培地への、細胞内のオルガネラまたは貯蔵部位から細胞基質への、細胞基質から細胞内のオルガネラまたは貯蔵部位への、1つの細胞内のオルガネラまたは貯蔵部位から他の細胞内のオルガネラまたは貯蔵部位への、細胞外培地から細胞内のオルガネラまたは貯蔵部位への、細胞内のオルガネラまたは貯蔵部位から細胞外培地への、および1つの位置から別の細胞質への移動であり得る。

40

【0385】

本明細書で使用されるように、細胞への「カチオン流入」または「カルシウム流入」は、カルシウムなどのカチオンの、細胞の細胞質などの細胞内の位置への、または細胞内のオルガネラまたは貯蔵部位の腔内への流入を指す。したがって、カチオン流入は、例えば、細胞外培地から又は細胞内のオルガネラまたは貯蔵部位から細胞質へのカチオンの移動、または細胞質又は細胞外培地から細胞内のオルガネラ又は貯蔵部位へのカチオンの移動であり得る。細胞内のオルガネラまたは貯蔵部位から細胞質へのカルシウムの移動はまた、オルガネラまたは貯蔵部位からの「カルシウム放出」としても言及される。

【0386】

本明細書で使用されるように、「細胞内カルシウムを調節するタンパク質」は、細胞内カルシウムの調節、制御及び／又は変更に関与する任意の細胞内タンパク質を指す。例え

50

ば、このようなタンパク質は、多くの方法における細胞内カルシウムの変更又は調整に関与し得、前記方法は、限定されないが、静止又は基底の細胞質カルシウムレベルの維持、又は静止又は基底状態からの細胞内カルシウムにおける偏差を含むメカニズムを介して細胞に伝達されるシグナルへの細胞反応への関与によるものである。「細胞内カルシウムを調節するタンパク質」に関連して、「細胞内」タンパク質は、例えば細胞質タンパク質、細胞膜に関連したタンパク質、又は細胞内膜タンパク質等の細胞に関連するものである。細胞内カルシウムを調節するタンパク質は、イオン輸送タンパク質、カルシウム結合タンパク質、及びイオン輸送タンパク質を調節する調節タンパク質を含むが、これらに限定されない。

【0387】

本明細書で使用されるように、「回復」は、疾患又は疾病の改善、又は疾患又は疾病に関連する症状を少なくとも部分的に緩和することを指す。

【0388】

本明細書で使用されるように、「細胞反応」は、細胞への、又は細胞外への、又は細胞内でのイオン移動の結果から生じる、任意の細胞反応を指す。細胞反応は、例えばカルシウム等のイオンに、少なくとも部分的に依存する、任意の細胞活性に関連し得る。このような活性は、例えば、細胞活性、遺伝子発現、エンドサイトーシス、エキソサイトーシス、細胞輸送、及びアポトーシス細胞死を含み得る。

【0389】

本明細書で使用されるように、「免疫細胞」は、限定されないが、T細胞、B細胞、リンパ球、マクロファージ、樹状細胞、好中球、好酸球、好塩基球、マスト細胞、形質細胞、白血球細胞、抗原提示細胞及びナチュラルキラー細胞等の、免疫系の細胞、及び免疫反応における機能又は活性を行う細胞を含む。

【0390】

本明細書で使用されるように、「サイトカイン」は、分泌細胞又はその他の細胞の性質又は特性を変化させることが可能な細胞によって分泌される、小さな水溶性タンパク質である。サイトカインは、サイトカイン受容体に結合し、例えば、細胞増殖、細胞死又は細胞分化等の細胞内部の性質又は特性を誘発する。例示のサイトカインは、限定されないが、インターロイキン（例えば、IL-2、IL-3、IL-4、IL-5、IL-6、IL-7、IL-8、IL-9、IL-10、IL-11、IL-12、IL-13、IL-15、IL-16、IL-17、IL-18、IL-19、IL-20、IL-21、IL-22、IL-23、IL-24、IL-25、IL-26、IL-27、IL-28、IL-29、IL-30、IL-31、IL-32、IL-33、IL-34、IL-35、IL-36、IL-37、IL-38、IL-39、IL-40、IL-41、IL-42、IL-43、IL-44、IL-45、IL-46、IL-47、IL-48、IL-49、IL-50、IL-51、IL-52、IL-53、IL-54、IL-55、IL-56、IL-57、IL-58、IL-59、IL-60、IL-61、IL-62、IL-63、IL-64、IL-65、IL-66、IL-67、IL-68、IL-69、IL-70、IL-71、IL-72、IL-73、IL-74、IL-75、IL-76、IL-77、IL-78、IL-79、IL-80、IL-81、IL-82、IL-83、IL-84、IL-85、IL-86、IL-87、IL-88、IL-89、IL-90、IL-91、IL-92、IL-93、IL-94、IL-95、IL-96、IL-97、IL-98、IL-99、IL-100、IL-101、IL-102、IL-103、IL-104、IL-105、IL-106、IL-107、IL-108、IL-109、IL-110、IL-111、IL-112、IL-113、IL-114、IL-115、IL-116、IL-117、IL-118、IL-119、IL-120、IL-121、IL-122、IL-123、IL-124、IL-125、IL-126、IL-127、IL-128、IL-129、IL-130、IL-131、IL-132、IL-133、IL-134、IL-135、IL-136、IL-137、IL-138、IL-139、IL-140、IL-141、IL-142、IL-143、IL-144、IL-145、IL-146、IL-147、IL-148、IL-149、IL-150、IL-151、IL-152、IL-153、IL-154、IL-155、IL-156、IL-157、IL-158、IL-159、IL-160、IL-161、IL-162、IL-163、IL-164、IL-165、IL-166、IL-167、IL-168、IL-169、IL-170、IL-171、IL-172、IL-173、IL-174、IL-175、IL-176、IL-177、IL-178、IL-179、IL-180、IL-181、IL-182、IL-183、IL-184、IL-185、IL-186、IL-187、IL-188、IL-189、IL-190、IL-191、IL-192、IL-193、IL-194、IL-195、IL-196、IL-197、IL-198、IL-199、IL-200、IL-201、IL-202、IL-203、IL-204、IL-205、IL-206、IL-207、IL-208、IL-209、IL-210、IL-211、IL-212、IL-213、IL-214、IL-215、IL-216、IL-217、IL-218、IL-219、IL-220、IL-221、IL-222、IL-223、IL-224、IL-225、IL-226、IL-227、IL-228、IL-229、IL-230、IL-231、IL-232、IL-233、IL-234、IL-235、IL-236、IL-237、IL-238、IL-239、IL-240、IL-241、IL-242、IL-243、IL-244、IL-245、IL-246、IL-247、IL-248、IL-249、IL-250、IL-251、IL-252、IL-253、IL-254、IL-255、IL-256、IL-257、IL-258、IL-259、IL-260、IL-261、IL-262、IL-263、IL-264、IL-265、IL-266、IL-267、IL-268、IL-269、IL-270、IL-271、IL-272、IL-273、IL-274、IL-275、IL-276、IL-277、IL-278、IL-279、IL-280、IL-281、IL-282、IL-283、IL-284、IL-285、IL-286、IL-287、IL-288、IL-289、IL-290、IL-291、IL-292、IL-293、IL-294、IL-295、IL-296、IL-297、IL-298、IL-299、IL-300、IL-301、IL-302、IL-303、IL-304、IL-305、IL-306、IL-307、IL-308、IL-309、IL-310、IL-311、IL-312、IL-313、IL-314、IL-315、IL-316、IL-317、IL-318、IL-319、IL-320、IL-321、IL-322、IL-323、IL-324、IL-325、IL-326、IL-327、IL-328、IL-329、IL-330、IL-331、IL-332、IL-333、IL-334、IL-335、IL-336、IL-337、IL-338、IL-339、IL-340、IL-341、IL-342、IL-343、IL-344、IL-345、IL-346、IL-347、IL-348、IL-349、IL-350、IL-351、IL-352、IL-353、IL-354、IL-355、IL-356、IL-357、IL-358、IL-359、IL-360、IL-361、IL-362、IL-363、IL-364、IL-365、IL-366、IL-367、IL-368、IL-369、IL-370、IL-371、IL-372、IL-373、IL-374、IL-375、IL-376、IL-377、IL-378、IL-379、IL-380、IL-381、IL-382、IL-383、IL-384、IL-385、IL-386、IL-387、IL-388、IL-389、IL-390、IL-391、IL-392、IL-393、IL-394、IL-395、IL-396、IL-397、IL-398、IL-399、IL-400、IL-401、IL-402、IL-403、IL-404、IL-405、IL-406、IL-407、IL-408、IL-409、IL-410、IL-411、IL-412、IL-413、IL-414、IL-415、IL-416、IL-417、IL-418、IL-419、IL-420、IL-421、IL-422、IL-423、IL-424、IL-425、IL-426、IL-427、IL-428、IL-429、IL-430、IL-431、IL-432、IL-433、IL-434、IL-435、IL-436、IL-437、IL-438、IL-439、IL-440、IL-441、IL-442、IL-443、IL-444、IL-445、IL-446、IL-447、IL-448、IL-449、IL-450、IL-451、IL-452、IL-453、IL-454、IL-455、IL-456、IL-457、IL-458、IL-459、IL-460、IL-461、IL-462、IL-463、IL-464、IL-465、IL-466、IL-467、IL-468、IL-469、IL-470、IL-471、IL-472、IL-473、IL-474、IL-475、IL-476、IL-477、IL-478、IL-479、IL-480、IL-481、IL-482、IL-483、IL-484、IL-485、IL-486、IL-487、IL-488、IL-489、IL-490、IL-491、IL-492、IL-493、IL-494、IL-495、IL-496、IL-497、IL-498、IL-499、IL-500、IL-501、IL-502、IL-503、IL-504、IL-505、IL-506、IL-507、IL-508、IL-509、IL-510、IL-511、IL-512、IL-513、IL-514、IL-515、IL-516、IL-517、IL-518、IL-519、IL-520、IL-521、IL-522、IL-523、IL-524、IL-525、IL-526、IL-527、IL-528、IL-529、IL-530、IL-531、IL-532、IL-533、IL-534、IL-535、IL-536、IL-537、IL-538、IL-539、IL-540、IL-541、IL-542、IL-543、IL-544、IL-545、IL-546、IL-547、IL-548、IL-549、IL-550、IL-551、IL-552、IL-553、IL-554、IL-555、IL-556、IL-557、IL-558、IL-559、IL-560、IL-561、IL-562、IL-563、IL-564、IL-565、IL-566、IL-567、IL-568、IL-569、IL-570、IL-571、IL-572、IL-573、IL-574、IL-575、IL-576、IL-577、IL-578、IL-579、IL-580、IL-581、IL-582、IL-583、IL-584、IL-585、IL-586、IL-587、IL-588、IL-589、IL-590、IL-591、IL-592、IL-593、IL-594、IL-595、IL-596、IL-597、IL-598、IL-599、IL-600、IL-601、IL-602、IL-603、IL-604、IL-605、IL-606、IL-607、IL-608、IL-609、IL-610、IL-611、IL-612、IL-613、IL-614、IL-615、IL-616、IL-617、IL-618、IL-619、IL-620、IL-621、IL-622、IL-623、IL-624、IL-625、IL-626、IL-627、IL-628、IL-629、IL-630、IL-631、IL-632、IL-633、IL-634、IL-635、IL-636、IL-637、IL-638、IL-639、IL-640、IL-641、IL-642、IL-643、IL-644、IL-645、IL-646、IL-647、IL-648、IL-649、IL-650、IL-651、IL-652、IL-653、IL-654、IL-655、IL-656、IL-657、IL-658、IL-659、IL-660、IL-661、IL-662、IL-663、IL-664、IL-665、IL-666、IL-667、IL-668、IL-669、IL-670、IL-671、IL-672、IL-673、IL-674、IL-675、IL-676、IL-677、IL-678、IL-679、IL-680、IL-681、IL-682、IL-683、IL-684、IL-685、IL-686、IL-687、IL-688、IL-689、IL-690、IL-691、IL-692、IL-693、IL-694、IL-695、IL-696、IL-697、IL-698、IL-699、IL-700、IL-701、IL-702、IL-703、IL-704、IL-705、IL-706、IL-707、IL-708、IL-709、IL-710、IL-711、IL-712、IL-713、IL-714、IL-715、IL-716、IL-717、IL-718、IL-719、IL-720、IL-721、IL-722、IL-723、IL-724、IL-725、IL-726、IL-727、IL-728、IL-729、IL-730、IL-731、IL-732、IL-733、IL-734、IL-735、IL-736、IL-737、IL-738、IL-739、IL-740、IL-741、IL-742、IL-743、IL-744、IL-745、IL-746、IL-747、IL-748、IL-749、IL-750、IL-751、IL-752、IL-753、IL-754、IL-755、IL-756、IL-757、IL-758、IL-759、IL-760、IL-761、IL-762、IL-763、IL-764、IL-765、IL-766、IL-767、IL-768、IL-769、IL-770、IL-771、IL-772、IL-773、IL-774、IL-775、IL-776、IL-777、IL-778、IL-779、IL-780、IL-781、IL-782、IL-783、IL-784、IL-785、IL-786、IL-787、IL-788、IL-789、IL-790、IL-791、IL-792、IL-793、IL-794、IL-795、IL-796、IL-797、IL-798、IL-799、IL-800、IL-801、IL-802、IL-803、IL-804、IL-805、IL-806、IL-807、IL-808、IL-809、IL-810、IL-811、IL-812、IL-813、IL-814、IL-815、IL-816、IL-817、IL-818、IL-819、IL-820、IL-821、IL-822、IL-823、IL-824、IL-825、IL-826、IL-827、IL-828、IL-829、IL-830、IL-831、IL-832、IL-833、IL-834、IL-835、IL-836、IL-837、IL-838、IL-839、IL-840、IL-841、IL-842、IL-843、IL-844、IL-845、IL-846、IL-847、IL-848、IL-849、IL-850、IL-851、IL-852、IL-853、IL-854、IL-855、IL-856、IL-857、IL-858、IL-859、IL-860、IL-861、IL-862、IL-863、IL-864、IL-865、IL-866、IL-867、IL-868、IL-869、IL-870、IL-871、IL-872、IL-873、IL-874、IL-875、IL-876、IL-877、IL-878、IL-879、IL-880、IL-881、IL-882、IL-883、IL-884、IL-885、IL-886、IL-887、IL-888、IL-889、IL-890、IL-891、IL-892、IL-893、IL-894、IL-895、IL-896、IL-897、IL-898、IL-899、IL-900、IL-901、IL-902、IL-903、IL-904、IL-905、IL-906、IL-907、IL-908、IL-909、IL-910、IL-911、IL-912、IL-913、IL-914、IL-915、IL-916、IL-917、IL-918、IL-919、IL-920、IL-921、IL-922、IL-923、IL-924、IL-925、IL-926、IL-927、IL-928、IL-929、IL-930、IL-931、IL-932、IL-933、IL-934、IL-935、IL-936、IL-937、IL-938、IL-939、IL-940、IL-941、IL-942、IL-943、IL-944、IL-945、IL-946、IL-947、IL-948、IL-949、IL-950、IL-951、IL-952、IL-953、IL-954、IL-955、IL-956、IL-957、IL-958、IL-959、IL-960、IL-961、IL-962、IL-963、IL-964、IL-965、IL-966、IL-967、IL-968、IL-969、IL-970、IL-971、IL-972、IL-973、IL-974、IL-975、IL-976、IL-977、IL-978、IL-979、IL-980、IL-981、IL-982、IL-983、IL-984、IL-985、IL-986、IL-987、IL-988、IL-989、IL-990、IL-991、IL-992、IL-993、IL-994、IL-995、IL-996、IL-997、IL-998、IL-999、IL-1000、IL-1001、IL-1002、IL-1003、IL-1004、IL-1005、IL-1006、IL-1007、IL-1008、IL-1009、IL-1010、IL-1011、IL-1012、IL-1013、IL-1014、IL-1015、IL-1016、IL-1017、IL-1018、IL-1019、IL-1020、IL-1021、IL-1022、IL-1023、IL-1024、IL-1025、IL-1026、IL-1027、IL-1028、IL-1029、IL-1030、IL-1031、IL-1032、IL-1033、IL-1034、IL-1035、IL-1036、IL-1037、IL-1038、IL-1039、IL-1040、IL-1041、IL-1042、IL-1043、IL-1044、IL-1045、IL-1046、IL-1047、IL-1048、IL-1049、IL-1050、IL-1051、IL-1052、IL-1053、IL-1054、IL-1055、IL-1056、IL-1057、IL-1058、IL-1059、IL-1060、IL-1061、IL-1062、IL-1063、IL-1064、IL-1065、IL-1066、IL-1067、IL-1068、IL-1069、IL-1070、IL-1071、IL-1072、IL-1073、IL-1074、IL-1075、IL-1076、IL-1077、IL-1078、IL-1079、IL-1080、IL-1081、IL-1082、IL-1083、IL-1084、IL-1085、IL-1086、IL-1087、IL-1088、IL-1089、IL-1090、IL-1091、IL-1092、IL-1093、IL-1094、IL-1095、IL-1096、IL-1097、IL-1098、IL-1099、IL-1100、IL-1101、IL-1102、IL-1103、IL-1104、IL-1105、IL-1106、IL-1107、IL-1108、IL-1109、IL-1110、IL-1111、IL-1112、IL-1113、IL-1114、IL-1115、IL-1116、IL-1117、IL-1118、IL-1119、IL-1120、IL-1121、IL-1122、IL-1123、IL-1124、IL-1125、IL-1126、IL-1127、IL-1128、IL-1129、IL-1130、IL-1131、IL-1132、IL-1133、IL-1134、IL-1135、IL-1136、IL-1137、IL-1138、IL-1139、IL-1140、IL-1141、IL-1142、IL-1143、IL-1144、IL-1145、IL-1146、IL-1147、IL-1148、IL-1149、IL-1150、IL-1151、IL-1152、IL-1153、IL-1154、IL-1155、IL-1156、IL-1157、IL-1158、IL-1159、IL-1160、IL-1161、IL-1162、IL-1163、IL-1164、IL-1165、IL-1166、IL-1167、IL-1168、IL-1169、IL-1170、IL-1171、IL-1172、IL-1173、IL-1174、IL-1175、IL-1176、IL-1177、IL-1178、IL-1179、IL-1180、IL-1181、IL-1182、IL-1183、IL-1184、IL-1185、IL-1186、IL-1187、IL-1188、IL-1189、IL-1190、IL-1191、IL-1192、IL-1193、IL-1194、IL-1195、IL-1196、IL-1197、IL-1198、IL-1199、IL-1200、IL-1201、IL-1202、IL-1203、IL-1204、IL-1205、IL-1206、IL-1207、IL-1208、IL-1209、IL-1210、IL-1211、IL-1212、IL-1213、IL-1214、IL-1215、IL-1216、IL-1217、IL-1218、IL-1219、IL-1220、IL-1221、IL-1222、IL-1223、IL-1224、IL-1225、IL-1226、IL-1227、IL-1228、IL-1229、IL-1230、IL-1231、IL-1232、IL-1233、IL-1234、IL-1235、IL-1236、IL-1237、IL-1238、IL-1239、IL-1240、IL-1241、IL-1242、IL-1243、IL-1244、IL-1245、IL-1246、IL-1247、IL-1248、IL-1249、IL-1250、IL-1251、IL-1252、IL-1253、IL-1254、IL-1255、IL-1256、IL-1257、IL-1258、IL-1259、IL-1260、IL-1261、IL-1262、IL-1263、IL-1264、IL-1265、IL-1266、IL-1267、IL-1268、IL-1269、IL-1270、IL-1271、IL-1272、IL-1273、IL-1274、IL-1275、IL-1276、IL-1277、IL-1278、IL-1279、IL-1280、IL-1281、IL-1282、IL-1283、IL-1284、IL-1285、IL-1286、IL-1287、IL-1288、IL-1289、IL-1290、IL-1291、IL-1292、IL-1293、IL-1294、IL-1295、IL-1296、IL-1297、IL-1298、IL-1299、IL-1300、IL-1301、IL-1302、IL-1303、IL-1304、IL-1305、IL-1306、IL-1307、IL-1308、IL-1309、IL-1310、IL-1311、IL-1312、IL-1313、IL-1314、IL-1315、IL-1316、IL-1317、IL-1318、IL-1319、IL-1320、IL-1321、IL-1322、IL-1323、IL-1324、IL-1325、IL-1326、IL-1327、IL-1328、IL-1329、IL-1330、IL-1331、IL-1332、IL-1333、IL-1334、IL-1335、IL-1336、IL-1337、IL-1338、IL-1339、IL-1340、IL-1341、IL-1342、IL-1343、IL-1344、IL-1345、IL-1346、IL-1347、IL-1348、IL-1349、IL-1350、IL-1351、IL-1352、IL-1353、IL-1354、IL-1355、IL-1356、IL-1357、IL-1358、IL-1359、IL-1360、IL-1361、IL-1362、IL-1363、IL-1364、IL-1365、IL-1366、IL-1367、IL-1368、IL-1369、IL-1370、IL-1371、IL-1372、IL-1373、IL-1374、IL-1375、IL-1376、IL-1377、IL-1378、IL-1379、IL-1380、IL-1381、IL-1382、IL-1383、IL-1384、IL-1385、IL-1386、IL-1387、IL-1388、IL-1389、IL-1390、IL-1391、IL-1392、IL-1393、IL-1394、IL-1395、IL-1396、IL-1397、IL-1398、IL-1399、IL-1400、IL-1401、IL-1402、IL-1403、IL-1404、IL-1405、IL-1406、IL-1407、IL-1408、IL-1409、IL-1410、IL-1411、IL-1412、IL-1413、IL-1414、IL-1415、IL-1416、IL-1417、IL-1418、IL-1419、IL-1420、IL-1421、IL-1422、IL-1423、IL-1424、IL-1425、IL-1426、IL-1427、IL-1428、IL-1429、IL-1430、IL-1431、IL-1432、IL-1433、IL-1434、IL-1435、IL-1436、IL-1437、IL-1438、IL-1439、IL-1440、IL-1441、IL-1442、IL-1443、IL-1444、IL-1445、IL-1446、IL-1447、IL-1448、IL-1449、IL-1450、IL-1451、IL-1452、IL-1453、IL-1454、IL-1455、IL-1456、IL-1457、IL-1458、IL-1459、IL-1460、IL-1461、IL-1462、IL-1463、IL-1464、IL-1465、IL-1466、IL-1467、IL-1468、IL-1469、IL-1470、IL-1471、IL-1472、IL-1473、IL-1474、IL-1475、IL-1476、IL-1477、IL-1478、IL-1479、IL-1480、IL-1481、IL-1482、IL-1483、IL-1484、IL-1485、IL-1486、IL-1487、IL-1488、IL-1489、IL-1490、IL-1491、IL-1492、IL-1493、IL-1494、IL-1495、IL-1496、IL-1497、IL-1498、IL-1499、IL-1500、IL-1501、IL-1502、IL-1503、IL-1504、IL-1505、IL-1506、IL-1507、IL-1508、IL-1509、IL-1510、IL-1511、IL-1512、IL-1513、IL-1514、IL-1515、IL-1516、IL-1517、IL-1518、IL-1519、IL-1520、IL-1521、IL-1522、IL-1523、IL-1524、IL-1525、IL-1526、IL-1527、IL-1528、IL-1529、IL-1530、IL-1531、IL-1532、IL-1533、IL-1534、IL-1535、IL-1536、IL-1537、IL-1538、IL-1539、IL-1540、IL-1541、IL-1542、IL-1543、IL-1544、IL-1545、IL-1546、IL-1547、IL-1548、IL-1549、IL-1550、IL-1551、IL-1552、IL-1553、IL-1554、IL-1555、IL-1556、IL-1557、IL-1558、IL-1559、IL-1560、IL-1561、IL-1562、IL-1563、IL-1564、IL-1565、IL-1566、IL-1567、IL-1568、IL-1569、IL-1570、IL-1571、IL-1572、IL-1573、IL-1574、IL-1575、IL-1576、IL-1577、IL-1578、IL-1579、IL-1580、IL-1581、IL-1582、IL-1583、IL-1584、IL-1585、IL-1586、IL-1587、IL-1588、IL-1589、IL-1590、IL-1591、IL-1592、IL-1593、IL-1594、IL-1595、IL-1596、IL-1597、IL-1598、IL-1599、IL-1600、IL-1601、IL-1602、IL-1603、IL-1604、IL-1605、IL-1606、IL-1607、IL-1608、IL-1609、IL-1610、IL-1611、IL-1612、IL-1613、IL-1614、IL-1615、IL-1616、IL-1617、IL-1618、IL-1619、IL-1620、IL-1621、IL-1622、IL-1623、IL-1624、IL-1625、IL-1626、IL-1627、IL-1628、IL-1629、IL-1630、IL-1631、IL-1632、IL-1633、IL-1634、IL-1635、IL-1636、IL-1637、IL-1638、IL-1639、IL-1640、IL-1641、IL-1642、IL-1643、IL-1644、IL-1645、IL-1646、IL-1647、IL-1648、IL-1649、IL-1650、IL-1651、IL-1652、IL-1653、IL-1654、IL-1655、IL-1656、IL-1657、IL-1658、IL-1659、IL-1660、IL-1661、IL-1662、IL-1663、IL-1664、IL-1665、IL-1666、IL-1667、IL-1668、IL-1669、IL-1670、IL-1671、IL-1672、IL-1673、IL-1674、IL-1675、IL-1676、IL-1677、IL-1678、IL-1679、IL-1680、IL-1681、IL-1682、IL-1683、IL-1684、IL-1685、IL-1686、IL-1687、IL-1688、IL-1689、IL-1690、IL-1691、IL-1692、IL-1693、IL-1694、IL-1695、IL-1696、IL-1697、IL-1698、IL-1699、IL-1700、IL-1701、IL-1702、IL-1703、IL-1704、IL-1705、IL-1706、IL-1707、IL-1708、IL-1709、IL-1710、IL-1711、IL-1712、IL-1713、IL-1714、IL-1715、IL-1716、IL-1717、IL-1718、IL-1719、IL-1720、IL-1721、IL-1722、IL-1723、IL-1724、IL-1725、IL-1726、IL-1727、IL-1728、IL-1729、IL-1730、IL-1731、IL-1732、IL-1733、IL-1734、IL-1735、IL-1736、IL-1737、IL-1738、IL-1739、IL-1740、IL-1741、IL-1742、IL-1743、IL-1744、IL-1745、IL-1746、IL-1747、IL-1748、IL-1749、IL-1750、IL-1751、IL-1752、IL-1753、IL-1754、IL-1755、IL-1756、IL-1757、IL-1758、IL-1759、IL-1760、IL-1761、IL-1762、IL-1763、IL-1764、IL-1765、IL-1766、IL-1767、IL-1768、IL-1769、IL-1770、IL-1771、IL-1772、IL-1773、IL-1774、IL-1775、IL-1776、IL-1777、IL-1778、IL-1779、IL-1780、IL-1781、IL-1782、IL-1783、IL-1784、IL-1785、IL-1786、IL-1787、IL-1788、IL-1789、IL-1790、IL-1791、IL-179

本明細書に記載の又は当該技術分野において認識される、スクリーニング/同定の方法の何れかにおける細胞内カルシウムに対する、式(I)、(IA)、(II)、(IIA)、(III)、(IIIA)、(IV)、(IVA)、(V)、(VA)、(VI)、(VIA)、(VII)、又は(VIIA)の化合物の効果の監視又は評価において、細胞(細胞基質及び細胞内のオルガネラ又はコンパートメントを含む)カルシウムの直接又は間接的な評価又は測定、及び/又は、細胞、オルガネラ、カルシウムストア又はその部分(例えば膜)への、それらの内部での、又はそれらの外へのイオンの移動が、実行され得る。様々な方法は、カルシウムレベル、イオン移動又は流入を評価するために、本明細書に記載及び/又は当該技術分野において認識される。使用される特定の方法及び利用される条件は、細胞内カルシウムの特定の態様を監視又は評価するかどうかに依存し得る。例えば、幾つかの実施形態において本明細書に記載されるように、試薬と条件が使用され、ストア作動性カルシウム流入、残りの細胞質カルシウムレベル、カルシウム緩衝、及び細胞内オルガネラとカルシウムストアによる取り込み又はそれらからの放出を具体的に評価するために使用される。細胞内カルシウムに対する、式(I)、(IA)、(II)、(IIA)、(III)、(IIIA)、(IV)、(IVA)、(V)、(VA)、(VI)、(VIA)、(VII)、又は(VIIA)の化合物の効果は、例えば、細胞、細胞内オルガネラ又はカルシウム貯蔵区画、膜(例えば、剥離した膜パッチ又は脂質二重層を含む)又は無細胞のアッセイ系(例えばアウトサイドアウトの膜小胞)を使用して監視又は評価され得る。一般に、細胞内カルシウムの幾つかの態様は、試験薬の存在下で監視又は評価され、対照、例えば試験薬の不在下での細胞内カルシウムと比較される。

10

20

【0395】

細胞内カルシウムを調節する方法

細胞内カルシウムの調節は、限定されないが、細胞質及び/又は細胞内カルシウム貯蔵オルガネラ、例えば小胞体のカルシウム濃度又はレベルの変更、細胞又は細胞内カルシウムストア又はオルガネラへの、それらの外への、及びそれらの内部でのカルシウムの移動の変更、細胞内でのカルシウムの位置の変更、及び細胞への、細胞外への、細胞内でのカルシウム流入の、動力学又は他の特性の変化を含む、細胞内カルシウムにおける任意の変更又は調整であり得る。特定の実施形態において、細胞内カルシウム調節は、例えば、ストア作動性カルシウム流入、細胞質カルシウム緩衝、細胞内カルシウムストア又はオルガネラ内のカルシウムレベル、又は、それへの、それから外への、又はその中でのカルシウムの移動、及び/又は細胞基質カルシウムレベルの基底又は静止の減少又は阻害といった、変更又は調整に関与し得る。幾つかの実施形態において、細胞内カルシウムの調節は、受容体媒介のイオン(例えばカルシウム)移動、セカンドメッセンジャー作動イオン(例えばカルシウム)移動、細胞へのカルシウム流入又は細胞外へのカルシウム流出、及び/又は例えばエンドソームとリゾソームを含む細胞内コンパートメントへのイオン(例えばカルシウム)の取り込み又はそこからの放出に関与し得る。

30

【0396】

1つの態様において、本明細書に記載の化合物は、限定されないが、免疫系細胞(例えばリンパ球、白血球、T細胞、B細胞)、繊維芽細胞(又は繊維芽細胞由来の細胞)、又は表皮、真皮又は皮膚の細胞(例えば、角化細胞)におけるCRACチャネル活性の阻害(例えば、ICRACの阻害、SOCEの阻害)などの、SOCチャネル活性の調節(例えば減少又は阻害)のような、細胞内カルシウムの調節を行う。細胞内カルシウムの調節に関与する1以上のタンパク質(例えば、STMタンパク質及び/又はOraiタンパク質)を調節する工程は、例えば、タンパク質のレベル、発現、活性、機能、及び/又は分子間相互作用を減少することに関与し得る。例えば、細胞が、カルシウムレベルの増加又は細胞内カルシウム調節、例えば、ストア作動性カルシウム流入の態様の調整の欠如を示す場合、その後、調節は、タンパク質、例えば、STMタンパク質及び/又はOraiタンパク質のレベル、発現、活性、機能、又は分子間相互作用を減少することに関与し得る。

40

【0397】

50

医薬組成物の例及び投与方法

医薬組成物は、活性化合物を薬学的に使用され得る製剤へと処理する工程を促進する賦形剤及び佐剤を含む、1以上の生理学的に許容可能な担体を使用する、従来の方法で調剤され得る。適切な製剤は、選択される投与の経路に依存する。本明細書に記載の医薬組成物に適切な賦形剤に関する追加の詳細は、例えば、Remington: The Science and Practice of Pharmacy, Nineteenth Ed (Easton, Pa.: Mack Publishing Company, 1995); Hoover, John E., Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., Easton, Pennsylvania 1975; Liberman, H. A. and Lachman, L., Eds., Pharmaceutical Dosage Forms, Marcel Dekker, New York, N.Y., 1980; 及び Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, Seventh Ed. (Lippincott Williams & Wilkins 1999) に見出され、それらは、そのような開示のための引用により本明細書に組み込まれる。

10

20

30

40

50

【0398】

本明細書に使用されるように、医薬組成物は、式(I)、(IA)、(II)、(IIA)、(III)、(IIIA)、(IV)、(IVA)、(V)、(VA)、(VI)、(VIA)、(VII)、又は(VIIA)の化合物と、担体、安定剤、賦形剤、分散剤、懸濁化剤、増粘剤、及び/又は賦形剤のような、他の化学成分との混合物を指す。医薬組成物は、有機体への化合物の投与を促進する。本明細書で提供される処置又は使用の方法の実施において、本明細書記載の治療上効果的な量の化合物は、医薬組成物の状態で、処置されるべき疾患、障害又は疾病を患う哺乳動物に投与される。幾つかの実施形態において、哺乳動物は、ヒトである。治療上効果的な量は、疾患の重症度、被験体の年齢及び相対的な健康、使用される化合物の効力及び他の要因に依存して、幅広く異なり得る。式(I)、(IA)、(II)、(IIA)、(III)、(IIIA)、(IV)、(IVA)、(V)、(VA)、(VI)、(VIA)、(VII)、又は(VIIA)の化合物は、単独で、又は(併用療法におけるような)混合物の成分として1以上の治療薬と組み合わせて使用され得る。

【0399】

本明細書に記載の医薬製剤は、限定されないが、経口、非経口(例えば、静脈内、皮下、筋肉内)、経鼻、口腔、局所、直腸、又は経皮投与経路を含む、複数の投与経路によって被験体に投与され得る。さらに、本明細書に記載の式(I)、(IA)、(II)、(IIA)、(III)、(IIIA)、(IV)、(IVA)、(V)、(VA)、(VI)、(VIA)、(VII)、又は(VIIA)の化合物を含む、本明細書に記載の医薬組成物は、限定されないが、水溶性の経口分散、液体、ゲル、シロップ、エリキシル剤、スラリー、懸濁液、噴霧剤、放出制御製剤、速溶製剤、発泡製剤、凍結乾燥製剤、錠剤、粉末、丸剤、糖衣錠、カプセル、遅延放出製剤、持続放出製剤、パルス放出製剤、多微粒子製剤、並びに混合された即時放出及び制御放出製剤を含む、任意の適切な剤形に製剤され得る。

【0400】

化合物及び/又は組成物は、全身的よりも局所的な様式、例えば、化合物を、しばしばデポー製剤又は徐放製剤の状態で、臓器又は組織への直接の注入を介して投与可能である。

このような長時間作用する製剤は、(例えば皮下又は筋肉内の)移植又は筋肉内注入によって投与され得る。さらに、薬物は、標的薬物送達システム、例えば、臓器特異的抗体でコーティングされたりリボソームで投与され得る。リボソームは、臓器の標的とされ、臓器によって選択的に取り込まれる。さらに、薬物は、急速放出製剤の形態、持続放出製剤の形態、或いは中間放出製剤の形態で提供され得る。

【0401】

本明細書に記載の化合物を含む医薬組成物は、ほんの一例として、従来の混合、溶解、造粒、ドラジェー製法、微粒子化、乳化、カプセル化、封入、又は圧縮プロセスなどの手段によるものなどの、従来の様式で製造され得る。

【0402】

医薬組成物は、遊離酸又は遊離塩基形態、又は薬学的に許容可能な塩の形態における活性成分として、本明細書に記載の式(I)、(IA)、(II)、(IIA)、(III)、(IIIA)、(IV)、(IVA)、(V)、(VA)、(VI)、(VIA)、(VII)、又は(VIIA)の少なくとも1つの化合物を含む。さらに、本明細書に記載の方法及び医薬組成物は、結晶形状(多形態としても知られる)、同様に同じ種類の活性を有するこれら化合物の活性代謝物の使用を含む。幾つかの状況において、化合物は、互変異性体として存在し得る。全ての互変異性体は、本明細書に示される化合物の範囲内に含まれる。さらに、本明細書に記載の化合物は、非溶媒和形態、同様に水、エタノールなどの、薬学的に許容可能な溶媒を有する溶媒和形態で存在し得る。本明細書に示される化合物の溶媒和形態はまた、本明細書に開示されるべきと考えられる。

10

【0403】

特定の実施形態において、本明細書に提供される組成物はまた、微生物活性を阻害する1以上の防腐剤を含む。適切な防腐剤は、塩化ベンザルコニウム、臭化セチルトリメチルアンモニウム及び塩化セチルピリジニウムなどの四級アンモニウム化合物を含む。

【0404】

経口使用のための医薬組成物は、所望の場合、錠剤、丸剤又はカプセルを得るために適切な佐剤を加えた後、1以上の固形賦形剤と、本明細書に記載の1以上の化合物(例えば、式(I)、(IA)、(II)、(IIA)、(III)、(IIIA)、(IV)、(IVA)、(V)、(VA)、(VI)、(VIA)、(VII)、又は(VIIA)の化合物)とを混合し、結果として生じた混合物を随意に粉碎し、及び顆粒の混合物を処理することによって得られ得る。

20

適切な賦形剤は、例えば、ラクトース、スクロース、マンニトール、又はソルビトールを含む砂糖などの充填剤;例えば、トウモロコシデンプン、コムギデンプン、コメデンプン、イモデンプン、ゼラチン、トラガカントゴム、メチルセルロース、微結晶性セルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウムなどのセルロース製剤;又は、ポリビニルピロリドン(PVP又はポビドン)又はリン酸カルシウムなどの他のものを含む。所望の場合、架橋結合クロスカルメロースナトリウム、ポリビニルピロリドン、寒天、又はアルギン酸、又はアルギン酸ナトリウム等のそれらの塩等の、崩壊剤が加えられる。

30

【0405】

糖衣錠コアは、適切なコーティングによって提供される。この目的のために、濃縮された糖溶液が使用され得、これは、アラビアゴム、タルク、ポリビニルピロリドン、カルボポールゲル、ポリエチレングリコール、及び/又は二酸化チタン、ラッカー溶液、及び適切な有機溶媒又は溶媒混合物を随意に含み得る。色素又はピグメントは、活性化合物の用量の異なる組み合わせの識別又は特徴付けのために、錠剤又は糖衣錠のコーティングに加えられる。

40

【0406】

経口で使用され得る医薬製剤は、ゼラチンで作られた押し込み型カプセル剤の他に、グリセロール又はソルビトールなどの、ゼラチン及び可塑剤で作られた軟らかい、密閉されたカプセル剤も含む。押し込み型カプセル剤は、ラクトースなどの充填剤、デンプンなどの結合剤、及び/又はタルク又はステアリン酸マグネシウムなどの潤滑剤、及び随意に安定剤との混合で、活性成分を含み得る。軟カプセル剤において、活性化合物は、脂肪油、液体パラフィン、又は液体ポリエチレングリコールなどの適切な液体において溶解又は懸濁され得る。さらに、安定剤が加えられる。

【0407】

50

幾つかの実施形態において、本明細書に記載の固形剤形は、錠剤（懸濁錠剤、速溶性錠剤、咬傷粉碎錠剤（bite-disintegration tablet）、急速粉碎錠剤、発泡錠、又はカプレットを含む）、丸剤、粉末（無菌のパッケージ化された粉末、分配可能な粉末、又は発泡粉末を含む）、カプセル剤（柔らかい又は硬いカプセル剤の両方、例えば、動物由来のゼラチン又は植物由来のHPMCから作られたカプセル剤、又は「スプリンクルカプセル剤（sprinkle capsule）」）、固形分散剤、固溶体、生体内分解性の剤形、制御放出剤、パルス放出剤、多微粒子の剤形、ペレット剤、果粒剤、又はエアロゾルの形態であり得る。他の実施形態において、医薬製剤は粉末形態である。さらに他の実施形態において、医薬製剤は、限定されないが、即溶錠剤を含む錠剤の形態である。さらに、本明細書に記載の化合物の医薬製剤は、単一のカプセル又は複数のカプセルの剤形として投与され得る。幾つかの実施形態において、医薬製剤は、2、又は3、又は4つのカプセル又は錠剤で投与される。

10

【0408】

幾つかの実施形態において、固形剤形、例えば、錠剤、発泡錠、及びカプセル剤は、本明細書に記載の式（I）、（IA）、（II）、（IIA）、（III）、（IIIA）、（IV）、（IVA）、（V）、（VA）、（VI）、（VIA）、（VII）、又は（VIIA）の化合物の粒子状物質と、大量の混合組成物を形成する1以上の製薬の賦形剤とを混合することにより調製される。均質なものとしてこれら大量の混合組成物を指すとき、本明細書に記載の式（I）、（IA）、（II）、（IIA）、（III）、（IIIA）、（IV）、（IVA）、（V）、（VA）、（VI）、（VIA）、（VII）、又は（VIIA）の化合物の粒子状物質は組成物の全体にわたって均一に分散し、その結果、組成物が錠剤、丸剤、及びカプセル剤などの等しく効果的な単位剤形へ細分されることになる。個々の単位用量はまたフィルムコーティングを含み得、それは経口摂取され、又は希釈剤と接触すると崩壊する。これら製剤は従来の薬理的技術により製造され得る。

20

【0409】

本明細書に記載の薬学的な固形剤形は、本明細書に記載の式（I）、（IA）、（II）、（IIA）、（III）、（IIIA）、（IV）、（IVA）、（V）、（VA）、（VI）、（VIA）、（VII）、又は（VIIA）の化合物、及び適合性担体、結合剤、充填剤、懸濁剤、香味料、甘味料、崩壊剤、分散剤、界面活性剤、潤滑剤、着色料、希釈剤、可溶化剤、保湿剤、可塑剤、安定剤、浸透促進剤、湿潤剤、消泡剤、抗酸化物質、防腐剤、又は1以上のそれらの組み合わせなどの、1以上の薬学的に許容可能な添加剤を含み得る。さらに他の態様において、例えば「Remington's Pharmaceutical Sciences, 20th Edition (2000)」に記載されるような、標準的なコーティング手順を使用して、フィルムコーティングが本明細書に記載の化合物の製剤の周囲に提供される。1つの実施形態において、本明細書に記載の化合物の幾つか又は全ての粒子はコーティングされる。別の実施形態において、本明細書に記載の化合物の幾つか又は全ての粒子はマイクロカプセル化される。さらに別の実施形態において、本明細書に記載の化合物の粒子はマイクロカプセル化されず、コーティングされない。

30

40

【0410】

本明細書に記載の固形剤形に使用するのに適切な担体は、アカシア、ゼラチン、コロイド状二酸化ケイ素、グリセロリン酸カルシウム、乳酸カルシウム、マルトデキストリン、グリセリン、ケイ酸マグネシウム、カゼイン酸ナトリウム、大豆レシチン、塩化ナトリウム、リン酸三カルシウム、リン酸二カリウム、ステアロイル乳酸ナトリウム、カラギーナン、モノグリセリド、ジグリセリド、化デンプン、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、酢酸ステアリン酸ヒドロキシプロピルメチルセルロース、スクロース、微結晶性セルロース、ラクトース、マンニトール等を含むが、これらに限定されない。

【0411】

本明細書に記載の固形剤形に使用するのに適切な充填剤は、ラクトース、炭酸カルシウ

50

ム、リン酸カルシウム、第二リン酸水素カルシウム、硫酸カルシウム、微結晶性セルロース、セルロース粉末、デキストロース、デキストレート (dextrates)、デキストラン、デンプン、化デンプン、ヒドロキシプロピルメチルセルロース (HPMC)、フタル酸ヒドロキシプロピルメチルセルロース、酢酸ステアリン酸ヒドロキシプロピルメチルセルロース (HPMCAS)、スクロース、キシリトール、ラクチトール、マンニトール、ソルビトール、塩化ナトリウム、ポリエチレングリコール等を含むが、これらに限定されない。

【0412】

できるだけ効率的に固形剤形マトリクスから、式 (I)、(IA)、(II)、(IIA)、(III)、(IIIA)、(IV)、(IVA)、(V)、(VA)、(VI)、(VIA)、(VII)、又は (VIIA) の化合物を放出するため、崩壊剤は、特に剤形が結合剤により圧縮されるとき、製剤にしばしば使用される。水分が剤形に吸収されるとき、崩壊剤は、膨張又は毛管運動によって剤形マトリクスの断裂を助ける。本明細書に記載の固形剤形で使用される適切な崩壊剤は、限定されないが、トウモロコシデンプン又はジャガイモデンプンなどの天然のデンプン、National 1551 又は Amijel (登録商標) などの化デンプン、又は Promogel (登録商標) 又は ExploTAB (登録商標) などのグリコール酸デンプンナトリウム、木製品 (wood product) などのセルロース、メチル結晶性セルロース (例えば、Avicel (登録商標)、Avicel (登録商標) PH101、Avicel (登録商標) PH102、Avicel (登録商標) PH105、Elcema (登録商標) P100、Emcocel (登録商標)、Vivacel (登録商標)、Ming Tia (登録商標)、及び Solka-Floc (登録商標))、メチルセルロース、クロスカルメロース、架橋されたセルロース (架橋されたカルボキシメチルセルロースナトリウム (Ac-Di-Sol (登録商標))、架橋されたカルボキシメチルセルロース、又は架橋されたクロスカルメロースなど)、グリコール酸デンプンナトリウム等の架橋されたデンプン、クロスポビドンなどの架橋されたポリマー、架橋されたポリビニルピロリドン、アルギネート (アルギン酸又はアルギン酸ナトリウムなどのアルギン酸の塩など)、Veegum (登録商標) HV (ケイ酸アルミニウムマグネシウム) などの粘土、ガム (寒天、グアー、ローカストビーン、カラヤ、ペクチン、又はトラガントなど)、グリコール酸デンプンナトリウム、ベントナイト、天然のスポンジ、界面活性剤、カチオン交換レジンなどのレジン、柑橘類のパルプ、ラウリル硫酸ナトリウム、デンプンと組み合わせたラウリル硫酸ナトリウムなどを含む。

【0413】

結合剤は、固形の経口剤形の製剤に粘着性を与える：粉末充填カプセルの製剤に関して、それらは柔らかい又は硬い殻のカプセルに充填され得る栓の形成に役立ち、錠剤の製剤に関して、それらは圧縮後に錠剤が損傷を受けないようにし、圧縮又は充填の工程の前に、混合の均一性を確実にする手助けをする。本明細書に記載の固形剤形における結合剤として使用するのに適切な材料は、限定されないが、カルボキシメチルセルロース、メチルセルロース (例えば Methocel (登録商標))、ヒドロキシプロピルメチルセルロース (例えば Hypromellose USP Pharmaccoat-603)、酢酸ステアリン酸ヒドロキシプロピルメチルセルロース (Aquate HS-LF 及び HS)、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース (例えば Klucel (登録商標))、エチルセルロース (例えば Ethocel (登録商標))、及び微結晶性セルロース (例えば Avicel (登録商標))、微結晶性グルコース、アミロース、ケイ酸アルミニウムマグネシウム、ポリサッカリド酸 (polysaccharide acid)、ベントナイト、ゼラチン、ポリビニルピロリドン/ビニル酢酸コポリマー、クロスポビドン、ポビドン、デンプン、化デンプン、トラガント、デキストリン、糖 (サッカロース (例えば Dipac (登録商標))、グルコース、デキストロース、糖蜜、マンニトール、ソルビトール、キシリトール (例えば Xylitab (登録商標))、ラクトース)、天然又は合成のゴム (アカシア、トラガント、ガッチゴムなど)、イサバ

10

20

30

40

50

ール (isapol) 殻の粘液、デンプン、ポリビニルピロリドン (例えば Povidine (登録商標) CL、Kollidon (登録商標) CL、Polyp lasdone (登録商標) XL-10、及びポビドン (登録商標) K-12)、カラマツアラボガラクトン (larch arabogalactan)、Veegum (登録商標)、ポリエチレングリコール、ワックス、アルギン酸ナトリウムなどを含む。

【0414】

一般に、結合剤レベルの20乃至70%は、粉末充填ゼラチンカプセル製剤に使用される。錠剤の製剤における結合剤の利用のレベルは、直接圧縮、湿式造粒法、ローラ圧縮、或いは単独で適度な結合剤として作用できる充填剤等の他の賦形剤の利用のいずれかで変化する。幾つかの実施形態において、考案者は、製剤に関する結合剤のレベルを決定するが、錠剤の製剤における70%までの結合剤の利用レベルは一般的である。

10

【0415】

本明細書に記載の固形剤形の使用に適切な滑沢剤又は滑剤は、限定されないが、ステアリン酸、水酸化カルシウム、タルク、トウモロコシデンプン、フマル酸ステアリルナトリウム (sodium stearyl fumarate)、アルカリ金属及びアルカリ土類金属塩 (アルミニウム、カルシウム、マグネシウム、亜鉛、ステアリン酸、ステアリン酸ナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸亜鉛など)、ワックス、Stearowet (登録商標)、ホウ酸、安息香酸ナトリウム、酢酸ナトリウム、塩化ナトリウム、ロイシン、ポリエチレングリコール又はメトキシポリエチレングリコール (Carbowax (商標)、PEG 4000、PEG 5000、PEG 6000)、プロピレングリコール、オレイン酸ナトリウム、ベヘン酸グリセリル、グリセリルパルミトステアレート、グリセリルベンゾアート、マグネシウム又はラウリル硫酸ナトリウム、などを含む。

20

【0416】

本明細書に記載の固形剤形で使用するのに適切な希釈剤は、糖 (ラクトース、スクロース、及びデキストロースを含む)、多糖 (デキストレート及びマルトデキストリンを含む)、ポリオール (マンニトール、キシリトール及びソルビトールを含む)、シクロデキストリン等を含むが、これらに限定されない。

【0417】

本明細書に記載の固形剤形で使用するのに適切な湿潤剤は、例えば、オレイン酸、モノステアリン酸グリセリル、ソルビタンモノオレアート、ソルビタンモノラウレート、オレイン酸トリエタノールアミン、モノオレイン酸ポリオキシエチレンソルビタン、モノラウリル酸ポリオキシエチレンソルビタン、第四級アンモニウム化合物 (例えば、Polyquat 10 (登録商標))、オレイン酸ナトリウム、ラウリル硫酸ナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、ナトリウムドクセート、トリアセチン、ビタミンE、TPGSを含む。

30

【0418】

本明細書に記載の固形剤形で使用するのに適切な界面活性剤は、例えば、ラウリル硫酸ナトリウム、ソルビタンモノオレアート、ポリオキシエチレンソルビタンモノオレアート、ポリソルベート、ポロキサマー (polaxomer)、胆汁酸塩、モノステアリン酸グリセリル、酸化エチレン及びプロピレンのコポリマー、例えば、Pluronic (登録商標) (BASF) を含む。

40

【0419】

本明細書に記載の固形剤形で使用するのに適切な懸濁化剤は、限定されないが、ポリビニルピロリドン (例えば、ポリビニルピロリドン K12、ポリビニルピロリドン K17、ポリビニルピロリドン K25、又はポリビニルピロリドン K30)、ポリエチレングリコール (例えば、約300乃至約6000、又は約3350乃至約4000、又は約5400乃至約7000の分子量を有し得るポリエチレングリコール)、ビニルピロリドン/ビニル酢酸コポリマー (S630)、カルボキシメチルセルロースナトリウム、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、ポリソルベート80、ヒドロキシエチ

50

ルセルロース、アルギン酸ナトリウム、ガム（トラガカントガム及びアカシアガム、グアーガム、キサンタンガムを含むキサンタンなど）、糖、セルロース誘導体（cellulose）（例えば、カルボキシメチルセルロースナトリウム、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース）、ポリソルベート 80、アルギン酸ナトリウム、ポリエトキシレート化モノラウリン酸ソルビタン、ポリエトキシレート化モノラウリン酸ソルビタン、ポビドンなどを含む。

【0420】

本明細書に記載の固形剤形で使用するのに適切な抗酸化物質は、例えば、ブチル化ヒドロキシトルエン（BHT）、アスコルビン酸ナトリウム、及びトコフェノールを含む。

10

【0421】

本明細書に記載の固形剤形で用いられる添加剤の間には、相当量の重複が存在する。したがって、上に挙げた添加剤は、本明細書に記載の医薬組成物の固形剤形に含まれ得る添加剤の種類の単なる例示であって、これらを制限するものではない。

【0422】

他の実施形態において、医薬製剤の 1 以上の層は可塑化される。実例として、可塑剤は一般に高沸点の固体又は液体である。適切な可塑剤は、コーティング用組成物の約 0.01 から約 50 重量%（w/w）までを加えられ得る。可塑剤は、フタル酸ジエチル、クエン酸エステル、ポリエチレングリコール、グリセロール、アセチル化グリセリド、トリアセチン、ポリプロピレングリコール、ポリエチレングリコール、クエン酸トリエチル、セバシン酸ジブチル、ステアリン酸、ステアロール（stearyl）、ステアレート、及びヒマシ油を含むが、これらに限定されない。

20

【0423】

圧縮された錠剤は、上記の製剤の大量の混合を圧縮することにより調合された固形剤形である。様々な実施形態において、口内で溶解するよう設計された圧縮錠剤は、1 以上の香味剤を有するであろう。他の実施形態において、圧縮錠剤は、最終圧縮錠剤を包囲するフィルムを含むであろう。幾つかの実施形態において、フィルムコーティングは、製剤からの、式（I）、（IA）、（II）、（IIA）、（III）、（IIIA）、（IV）、（IVA）、（V）、（VA）、（VI）、（VIA）、（VII）、又は（VIIA）の化合物の遅くされた放出を提供し得る。他の実施形態において、フィルムコーティングは患者の薬剤服用順守に役立つ（例えば、Opadry（登録商標）コーティング又は糖衣）。Opadry（登録商標）を含むフィルムコーティングは、典型的に錠剤の約 1 から約 3 重量%までの範囲である。他の実施形態において、圧縮錠剤は、1 以上の賦形剤を含む。

30

【0424】

カプセル剤は、例えば、上記の化合物の製剤の大量の混合をカプセル内に配することにより調合され得る。幾つかの実施形態において、製剤（非水溶性懸濁液及び溶液）はソフトゼラチンカプセル内に配される。他の実施形態において、製剤は、標準的なゼラチンカプセル内、又は HPMC を含むカプセル等の非ゼラチンカプセルに配される。他の実施形態において、製剤はスプリンクルカプセルに配され、ここで、カプセル全体が飲み込まれる、又はカプセルを開けて食事前に食べ物の上に中身を拡散する。幾つかの実施形態において、治療上の用量は複数（例えば、2、3、又は 4）のカプセルに分割される。幾つかの実施形態において、製剤の全用量はカプセル形状で伝達される。

40

【0425】

様々な実施形態において、本明細書に記載の式（I）、（IA）、（II）、（IIA）、（III）、（IIIA）、（IV）、（IVA）、（V）、（VA）、（VI）、（VIA）、（VII）、又は（VIIA）の化合物の粒子及び 1 以上の賦形剤は、乾燥混合され、錠剤等の塊に圧縮され、経口投与後約 30 分未満、約 35 分未満、約 40 分未満、約 45 分未満、約 50 分未満、約 55 分未満、又は約 60 分未満以内に略分解され、それにより、製剤が胃腸液に放出される医薬組成物を提供するに十分な硬さを有する。

50

【0426】

別の態様において、剤形はマイクロカプセル化された製剤を含み得る。幾つかの実施形態において、1以上の他の適合物質は、マイクロカプセル化物質内に存在する。例示の物質は、pH調整剤、腐食促進剤、消泡剤、抗酸化物質、香味剤、及び結合剤、懸濁剤、分解剤、充填剤、界面活性剤、可溶化剤、安定化剤、潤滑剤、湿潤剤、及び希釈剤等の担体物質を含むが、これらに限定されない。

【0427】

本明細書に記載のマイクロカプセル化に有用な物質は、本明細書に記載の化合物と適合する物質を含み、それは、化合物を他の非適合性の賦形剤から効果的に分離する。本明細書に記載の化合物に適合する物質は、インビボでの式(I)、(IA)、(II)、(IIA)、(III)、(IIIA)、(IV)、(IVA)、(V)、(VA)、(VI)、(VIA)、(VII)、又は(VIIA)の化合物の放出を遅らせるものである。

10

【0428】

本明細書に記載の化合物を含む製剤の放出を遅らせるのに役立つ典型的なマイクロカプセル化物質は、限定されないが、ヒドロキシプロピルセルロースエーテル(HPC)(Klucel(登録商標)又はNisso HPCなど)、低置換のヒドロキシプロピルセルロースエーテル(L-HPC)、ヒドロキシプロピルメチルセルロースエーテル(HPMC)(Seppifilm-LC、Pharmacoat(登録商標)、Metolose SR、Methocel(登録商標)-E、Opadry YS、PrimaFlo、Benecel MP824、及びBenecel MP843など)、メチルセルロースポリマー(Methocel(登録商標)-A、酢酸ステアリン酸ヒドロキシプロピルメチルセルロースAcoat(hydroxypropylmethylcellulose acetate stearate Acoat)(HF-LS、HF-LG、HF-MS)及びMetolose(登録商標)など)、エチルセルロース(EC)及びその混合物(E461、Ethocel(登録商標)、Aqualon(登録商標)-EC、Surelease(登録商標)など)、Opadry AMBなどのポリビニルアルコール(PVA)、Nattrosol(登録商標)などのヒドロキシエチルセルロース、Aqualon(登録商標)-CMCなどのカルボキシメチルセルロース及びカルボキシメチルセルロース(CMC)の塩、Kollicoat IR(登録商標)などのポリビニルアルコール及びポリエチレングリコールコポリマー、モノグリセリド(Myverol)、トリグリセリド(KLX)、ポリエチレングリコール、修正された食物デンプン、アクリル酸ポリマー及びアクリル酸ポリマーとセルロースエーテルとの混合物(Eudragit(登録商標)EPO、Eudragit(登録商標)L30D-55、Eudragit(登録商標)FS 30D、Eudragit(登録商標)L100-55、Eudragit(登録商標)L100、Eudragit(登録商標)S100、Eudragit(登録商標)RD100、Eudragit(登録商標)E100、Eudragit(登録商標)L12.5、Eudragit(登録商標)S12.5、Eudragit(登録商標)NE30D、及びEudragit(登録商標)NE 40Dなど)、酢酸フタル酸セルロース、HPMCとステアリン酸の混合物などのセピフィルム(sepi film)、シクロデキストリン、及びこれらの物質の混合物を含む。

20

30

40

【0429】

さらに他の実施形態において、ポリエチレングリコール、例えば、PEG300、PEG400、PEG600、PEG1450、PEG3350、及びPEG800等の可塑剤、ステアリン酸、プロピレングリコール、オレイン酸、及びトリアセチンは、マイクロカプセル化物質に組み込まれる。他の実施形態において、医薬組成物の放出を遅延させるのに有用なマイクロカプセル化物質は、USP又は国民医薬品集(NF)からのものである。さらに他の実施形態において、マイクロカプセル化物質はKlucelである。さらに他の実施形態において、マイクロカプセル化物質はmethocelである。

【0430】

本明細書に記載のマイクロカプセル化された化合物は、例えば、噴霧乾燥プロセス、回

50

転円板溶媒プロセス、熱溶解プロセス、噴霧冷却法、流動床、静電沈着、遠心押出、回転懸濁液分離、液体ガス又は固体ガス面での重合、押出圧力、又は噴霧溶媒抽出浴を含む方法により処方され得る。これらに加え、様々な科学技術、例えば複合コアセルベーション、溶媒蒸発、高分子間不和合性、液体培地内界面重合、インサイツ重合、液中乾燥法、及び液体培地内脱溶媒和等も、使用され得る。さらに、ローラ圧縮、押し出し/球形化、コアセルベーション、又はナノ粒子コーティングも使用され得る。

【0431】

さらに他の実施形態において、発泡粉末も、本開示に従って調製される。発泡塩は経口投与用に薬を水に分散させるため用いられてきた。発泡塩は顆粒又は粗粉末であって、重曹、クエン酸及び/又は酒石酸で通常構成される乾燥混合物内に薬剤を含有する。このような塩が、二酸化炭素ガスを遊離するのに反応する水、酸及び塩基に加えられると、これにより「発泡」が発生する。発泡塩の例は、例えば、以下の成分を含む：重炭酸ナトリウム又は重炭酸ナトリウムと炭酸ナトリウムの混合物、クエン酸及び/又は酒石酸。二酸化炭素の遊離をもたらす任意の酸-塩基の組み合わせは、成分が医薬的使用に適切であり、pHが約6.0又はそれ以上となる限りは、重炭酸ナトリウムとクエン酸と酒石酸の組み合わせに代わって使用され得る。

10

【0432】

他の実施形態において、本明細書に記載の製剤は、本明細書に記載の化合物を含んでおり、固体分散体である。そのような固体分散体を生成する方法は、限定されないが、米国特許第4,343,789号、第5,340,591号、第5,456,923号、第5,700,485号、及び第5,723,269号、及び米国特許公報第2004/0013734号を含む。さらに他の実施形態において、本明細書に記載の製剤は、固溶体である。固溶体は活性薬剤及び他の賦形剤と共に物質を取り込み、その結果、混合物を加熱することにより薬物の溶解をもたらす、カプセルにさらに処方又はカプセルに直接加えられ得、又は錠剤に圧縮され得る固体混合物を提供するため、結果として生じる組成物はその後冷却される。そのような固溶体を生成する方法は、限定されないが、例えば米国特許第4,151,273号、第5,281,420号、及び第6,083,518号を含む。

20

【0433】

本明細書に記載の製剤を含む製薬の固形経口剤形は、本明細書に記載の化合物を含み、式(I)、(IA)、(II)、(IIA)、(III)、(IIIA)、(IV)、(IVA)、(V)、(VA)、(VI)、(VIA)、(VII)、又は(VIIA)の化合物の制御放出を提供するためにさらに処方され得る。制御放出は、長時間にわたって所望の特性に従って組み込まれる剤形からの、本明細書に記載の化合物の放出を指す。制御放出特性は、例えば持続放出、長期放出、パルス放出、及び遅延放出特性を含む。即時放免組成物とは対照的に、制御放出組成物は、予め定められた特性に従い長期間にわたり、薬剤を被験体に送達することを可能にする。このような放出率は、長期間、薬剤の治療上効果的なレベルを提供することができ、それにより、より長い期間の薬理反応を提供し、一方で従来の急速放出投与形態と比較して副作用が最小化される。このようなより長い期間の反応は、対応する短期作用型の、急速放出製剤では達成されない多数の固有の利点を提供する。

30

40

【0434】

幾つかの実施形態において、本明細書に記載の固形剤形は、腸溶コーティングされた遅延放出経口剤形として、すなわち、腸溶コーティングを利用して、消化管の小腸における放出に影響を及ぼす、本明細書に記載されるような医薬組成物の経口剤形として処方され得る。腸溶コーティングされた剤形は、圧縮又は成形又は押出された錠剤/モールド(コーティング又は非コーティング)であり得、活性成分及び/又は他の組成物要素の顆粒、粉末、ペレット、ビーズ、又は粒子を含み、これら自身はコーティング又は非コーティングである。腸溶コーティングされた経口剤形はまた、カプセル(コーティング又は非コーティング)であり得、固形担体又は組成物のペレット、ビーズ、又は顆粒を含有し、これ

50

ら自身はコーティングされる又はコーティングされない。

【0435】

本明細書で使用されるように、用語「遅延放出」は、放出が消化管内のいくつかの一般的に予測可能な位置で達成され得るような送達を指し、この位置は、遅延放出変化がなかった場合に達成される位置よりも遠位である。幾つかの実施形態において、放出を遅延させる方法はコーティングである。いかなるコーティングも、コーティング全体がpH約5未満の消化液内では溶解しないが、pH約5及びそれ以上では溶解するような十分な厚みに適応されるべきである。コーティングは、以下のものから作られ得る。

【0436】

アクリルポリマー。アクリルポリマーの性能（主に生体液におけるその溶解度）は、置換の程度及び種類に基づき、変化し得る。適切なアクリルポリマーの例は、メタクリル酸コポリマー及びメタクリル酸アンモニウムコポリマー体を含む。EudragitシリーズE、L、S、RL、RS及びNE（Roehm Pharma）は、有機溶媒、水分散液、又は乾燥粉末内で可溶化される時に利用可能である。EudragitシリーズRN、NE及びRSは消化管内で不溶性であるが浸透性であり、及び主に結腸標的のために用いられる。EudragitシリーズEは胃で溶解する。EudragitシリーズL、L-30D及びSは胃において溶解せず、腸内で溶解する。

【0437】

セルロース誘導体。適切なセルロース誘導体の例は：エチルセルロース；セルロースの部分的な酢酸エステルと無水フタル酸との反応混合物である。性能は、置換の程度及び種類に基づいて変化し得る。酢酸フタル酸セルロース（CAP）はpH>6で溶解する。Aquateric（FMC）は水性の系であり、1µm未満の分子で噴霧乾燥したCAP偽ラテックス（pseudolatex）である。Aquateric内の他の成分は、pluronic、Tweens、及びアセチル化モノグリセリドを含み得る。他の適切なセルロース誘導体は：トリメリット酸酢酸セルロース（Eastman）；メチルセルロース（Pharmacoat、Methocel）；フタル酸ヒドロキシプロピルメチルセルロース（HPMCP）；コハク酸ヒドロキシプロピルメチルセルロース（HPMCS）；及びコハク酸酢酸ヒドロキシプロピルメチルセルロース（例えばAQOAT（Shin Etsu））を含む。性能は、置換の程度及び種類に基づいて変化し得る。例えば、HP-50、HP-55、HP-55S、HP-55Fの等級などのHPMCPが適切である。性能は、置換の程度及び種類に基づいて変化し得る。例えば、酢酸コハク酸ヒドロキシプロピルメチルセルロースの適切な等級は、pH5で溶解するAS-LG（LF）、pH5.5で溶解するAS-MG（MF）、及びより高いpHで溶解するAS-HG（HF）を含むが、これらに限定されない。ポリマーは水分散液のために顆粒、又は微粉として提供される。ポリビニルアセテートフタレート（PVAP）。

【0438】

PVAPは、pH>5で溶解し、水蒸気及び胃液に対する透過性が非常に少ない。

【0439】

幾つかの実施形態において、コーティングは、可塑剤、及び場合によっては着色剤、タルク、及び/又はステアリン酸マグネシウム等の他のコーティング賦形剤を含むことができ、通常はそれらを含んでいる。適切な可塑剤は、クエン酸トリエチル（Citroflex 2）、トリアセチン（三酢酸グリセリル）、クエン酸アセチルトリエチル（Citroflex A2）、Carbowax 400（ポリエチレングリコール400）、フタル酸ジエチル、クエン酸トリブチル、アセチル化モノグリセリド、グリセロール、脂肪酸エステル、プロピレングリコール、及びフタル酸ジブチルを含む。特に、アニオン性のカルボン酸アクリルポリマーは通常、10乃至25重量%の可塑剤、特にフタル酸ジブチル、ポリエチレングリコール、クエン酸トリエチル及びトリアセチンを含むであろう。噴霧又はパンコーティング等の従来のコーティング技術を用い、コーティングが施される。コーティングの厚みは、消化管における局所送達の所望の部位に到達するまで、経口剤形が確実に傷付かずに残存するのに十分なものでなければならない。

【0440】

着色剤、剥離剤 (detackifiers)、界面活性剤、消泡剤、潤滑剤 (例えば、カルナバロウ又はPEG) は、コーティング材料を可溶化又は分散し、コーティング性能及びコーティングされた製品を改善するため、可塑剤に加えてコーティングに加えられ得る。

【0441】

他の実施形態において、本明細書に記載の式 (I)、(IA)、(II)、(IIA)、(III)、(IIIA)、(IV)、(IVA)、(V)、(VA)、(VI)、(VIA)、(VII)、又は(VIIA)の化合物を含む、本明細書に記載の製剤は、パルス状の剤形を使用して送達される。パルス状の剤形は、遅延時間が制御された後の予め定められた時点、又は特定の部位にて、1以上の即時放免パルスを提供することが可能である。パルス状の剤形は、限定されないが、米国特許第5,011,692号;第5,017,381号;第5,229,135号;第5,840,329号;第4,871,549号;第5,260,068号;第5,260,069号;第5,508,040号;第5,567,441号及び第5,837,284号に記載されるものを含む、様々なパルス状の製剤を使用して投与され得る。

【0442】

多くの他の種類の制御放出系は、本明細書に記載の製剤と共に使用するのに適切である。そのような送達系の例は、例えば、ポリ乳酸及びポリグリコール酸、ポリ酸無水物及びポリカプロラクトンなどのポリマーベースの系;多孔性のマトリクス、コレステロール、コレステロールエステル及び脂肪酸、又は中性脂肪(モノグリセリド、ジグリセリド、及びトリグリセリド)などのステロールを含む脂質である非ポリマーベースの系(non polymer-based systems);ヒドロゲル放出系;サイラストック系(silastic system);ペプチドベースの系;ワックスコーティング、生体内分解性の剤形、従来の結合剤を使用する圧縮錠剤などを含む。Lieberman et al., Pharmaceutical Dosage Forms, 2 Ed., Vol. 1, pp. 209-214 (1990); Singh et al., Encyclopedia of Pharmaceutical Technology, 2nd Ed., pp. 751-753 (2002); 米国特許第4,327,725号;第4,624,848号;第4,968,509号;第5,461,140号;第5,456,923号;第5,516,527号;第5,622,721号;第5,686,105号;第5,700,410号;第5,977,175号;第6,465,014号;及び第6,932,983号に記載される。

【0443】

幾つかの実施形態において、医薬製剤は、本明細書に記載の化合物、例えば、式(I)、(IA)、(II)、(IIA)、(III)、(IIIA)、(IV)、(IVA)、(V)、(VA)、(VI)、(VIA)、(VII)、又は(VIIA)の化合物の粒子状物質、及び被験体への経口投与のための少なくとも1つの分散剤又は懸濁化剤を含むものを提供する。製剤は、懸濁のため粉末及び/又は顆粒であり、水と混合すると、略均一な懸濁液が得られる。

【0444】

経口投与のための液体製剤の剤形は、限定されないが、薬学的に許容可能な水性経口分散剤、エマルジョン、溶液、エリキシル剤、ゲル、及びシロップを含む群から選択される、水性懸濁液であり得る。Singh et al., Encyclopedia of Pharmaceutical Technology, 2nd Ed., pp. 754-757 (2002)を参照のこと。

【0445】

米国薬局方の薬剤師向け薬局方(USP Pharmacists' Pharmacopeia)(2005年版、905章)に定義されるように、本明細書に記載の水性懸濁液及び分散液は、少なくとも4時間、同質の状態で残ることができる。同質性は、全組

10

20

30

40

50

成物の同質性の決定に関して一貫した試料採取法によって決定されるものである。1つの実施形態において、水性懸濁液は、1分未満続く物理的な攪拌によって同質の懸濁液へ再懸濁され得る。別の実施形態において、水性懸濁液は、45秒未満続く物理的な攪拌によって同質の懸濁液へ再懸濁され得る。また別の実施形態において、水性懸濁液は、30秒未満続く物理的な攪拌によって同質の懸濁液へ再懸濁され得る。また別の実施形態において、攪拌は同質の水性分散液を維持するのには必要ではない。

【0446】

本明細書に記載の医薬組成物は、限定されないが、アカシアシロップ、アセスルファムK、アリタム、アニス、リンゴ、アスパルテム、バナナ、ババロア、ベリー類、クロフサスグリ、バタースコッチ、クエン酸カルシウム、カンファー、カラメル、チェリー、チェリークリーム、チョコレート、シナモン、バブルガム、シトラス、シトラスパンチ(citrus punch)、シトラスクリーム、綿菓子、ココア、コーラ、クールチェリー、クールシトラス、シクラマート、シラマート(cylamate)、デキストロース、ユーカリ、オイゲノール、フルクトース、フルーツパンチ、ショウガ、グリチルレチネート(glycyrrhetinate)、カンゾウ(甘草)シロップ、ブドウ、グレープフルーツ、ハチミツ、イソマルト(isomalt)、レモン、ライム、レモンクリーム、グリチルリチン酸モノアンモニウム(monoammonium glycyrrhizinate)(MagnaSweet(登録商標))、マルトール、マンニトール、カエデ、マシュマロ、メントール、ミントクリーム、混合されたベリー、ネオヘスペリジン(neohesperidine)DC、ネオテム、オレンジ、西洋ナシ、モモ、ペパーミント、ペパーミントクリーム、Prosweet(登録商標)粉末、ラズベリー、ルートビア、ラム、サッカリン、サフロール、ソルビトール、スペアミント、スペアミントクリーム、イチゴ、イチゴクリーム、ステビア、スクラロース、スクロース、ナトリウムサッカリン、サッカリン、アスパルテム、アセスルファムカリウム、マンニトール、タリン、スクラロース、ソルビトール、スイスモスリンクリーム、タガトース、タンジェリン、タウマチン、トゥッティフルッティ(tutti fruitti)、バニラ、クルミ、スイカ、アメリカザクラ、ヒメコウジ、キシリトール、又はこれらの香味成分の任意の組み合わせ、例えば、アニス-メントール、チェリー-アニス、シナモン-オレンジ、チェリー-シナモン、チョコレート-ミント、ハチミツ-レモン、レモン-ライム、レモン-ミント、メントール-ユーカリ、オレンジ-クリーム、バニラ-ミント、及びそれらの混合物等の甘味剤を含む。

【0447】

幾つかの実施形態において、本明細書に記載の医薬製剤は、自己乳化型薬物送達系(SEDSS)であり得る。エマルションは、別の形状、通常は液滴の形状における、1つの不混和相の分散液である。一般的に、エマルションは活発な機械的分散によって生成される。エマルション又はマイクロエマルションとは対照的に、SEDSSは、任意の外部の機械的分散又は攪拌が行われていない過度の水を加えられると、自発的にエマルションを形成する。SEDSSの利点は、溶滴を溶液中に行き渡らせるためにそっとかき混ぜるだけですむということである。さらに、水又は水相を投与直前に加えることも可能であり、これによって不安定又は疎水性の活性成分の安定性が確保される。したがって、SEDSSは、疎水性の活性成分の経口及び非経口送達のための、効果的な送達系を提供する。SEDSSは疎水性の活性成分のバイオアベイラビリティを改善し得る。自己乳化型剤形を作り出す方法は、例えば、米国特許第5,858,401号、第6,667,048号、及び第6,960,563号を含むが、これらに限定されない。

【0448】

与えられた添加物が、分野の異なる専門家によってしばしば分類され、又は、複数の異なる機能のいずれかのために一般に使用されるため、本明細書に記載の水分散液及び懸濁液で用いられる、上記の添加物間には重複がある。したがって、上記の添加物は、本明細書に記載の製剤に含まれ得る添加物の種類の単なる一例にすぎず、かつ、これらに限定されるわけでもない。

10

20

30

40

50

【 0 4 4 9 】

鼻腔内の製剤用の潜在的な賦形剤は、例えば、米国特許第 4 , 4 7 6 , 1 1 6 号、第 5 , 1 1 6 , 8 1 7 号及び第 6 , 3 9 1 , 4 5 2 号を含む。ベンジルアルコール又は他の適切な防腐剤、フルオロカーボン、及び / 又は他の可溶化剤又は分散剤を用いて、生理食塩水において製剤は溶ける。例えば、Ansel, H. C. et al., Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, Sixth Ed. (1995) を参照されたい。好ましくは、これらの組成物及び製剤を、適切で毒性のない、薬学的に許容可能な成分を用いて調整する。適切な担体の選択は、所望の鼻腔剤形、例えば、溶液、分散液、軟骨剤、又はゲルの正確な性質に大きく依存している。鼻腔剤形は、一般的に活性成分に加えて、大量の水を含有する。pH 調節剤、乳化剤、又は分散剤、保存料、界面活性剤、ゲル化剤、又は緩衝剤、及び他の安定剤及び可溶化剤などの少量の他の成分も、存在し得る。好ましくは、鼻腔剤形は、鼻からの分泌物と等張である。

10

【 0 4 5 0 】

吸入による投与に関して、本明細書に記載の化合物は、エアロゾル、霧、又は粉末としての形態であり得る。本明細書に記載の医薬組成物は、適切な噴射剤、例えば、ジクロロジフルオロメタン、トリクロロフルオロメタン、ジクロロテトラフルオロエタン、二酸化炭素、又は他の適切な気体を用いて、加圧型パック又は噴霧器から送り出されるエアロゾルの噴霧という形状で、効果的に送達される。加圧したエアロゾルの場合において、投与ユニットは、測定された量を送達するための弁を提供することによって決定され得る。ほんの一例として、インヘラー又は吸入器において使用するためのゼラチンなどのカプセル及び薬包は、本明細書に記載の化合物の粉末混合物及びラクトース又はスターチなどの好適な粉末ベースを含むように処方され得る。

20

【 0 4 5 1 】

本明細書に記載の化合物を含む口腔製剤は、限定されないが、米国特許第 4 , 2 2 9 , 4 4 7 号、第 4 , 5 9 6 , 7 9 5 号、第 4 , 7 5 5 , 3 8 6 号、及び第 5 , 7 3 9 , 1 3 6 号を含む様々な製剤を使用して投与され得る。更に、本明細書に記載の口腔剤形は、生体内分解性（加水分解性）のポリマー担体をさらに含み、該ポリマー担体はまた、剤形を頬粘膜に接着させるよう機能する。口腔剤形は、予め定められた期間を超えると次第に浸食されるように作られ、化合物の送達は本質的にくまなく提供される。口腔薬物の送達は、薬物の経口投与に伴う不利益、例えば、吸収の遅さ、消化管に存在する流体による活性薬剤の分解、及び / 又は肝臓における初回通過時の不活性化を避ける。生体内分解性（加水分解性）のポリマー担体に関して、所望の薬物の放出特性が損なわれない限り、実際にこのような任意の担体を使用され得、この担体は、本明細書に記載の化合物、及び口腔の投与ユニットに存在し得る他の化合物に適合する。一般的に、ポリマー担体は、口腔粘膜の湿潤表面と接着する親水性（水溶性及び水膨潤性）のポリマーを備える。本明細書において役立つポリマー担体の例は、例えば「カルボマー」（B. F. Goodrich から入手可能な Carbo-pol（登録商標）はそのようなポリマーの 1 つである）として知られているアクリル酸ポリマーを含む。他の構成要素も、限定されないが、崩壊剤、希釈剤、結合剤、潤滑剤、香味料、着色料、保存料を含む本明細書に記載の口腔剤形に組み込まれ得る。口腔投与又は舌下投与のために、組成物は錠剤、ロゼンジ、又は従来の手法で処方されたゲルの形状を取ることもある。

30

40

【 0 4 5 2 】

本明細書に記載の経皮製剤は、限定されないが、米国特許第 3 , 5 9 8 , 1 2 2 号、米国特許第 3 , 5 9 8 , 1 2 3 号、米国特許第 3 , 7 1 0 , 7 9 5 号、米国特許第 3 , 7 3 1 , 6 8 3 号、米国特許第 3 , 7 4 2 , 9 5 1 号、米国特許第 3 , 8 1 4 , 0 9 7 号、米国特許第 3 , 9 2 1 , 6 3 6 号、米国特許第 3 , 9 7 2 , 9 9 5 号、米国特許第 3 , 9 9 3 , 0 7 2 号、米国特許第 3 , 9 9 3 , 0 7 3 号、米国特許第 3 , 9 9 6 , 9 3 4 号、米国特許第 4 , 0 3 1 , 8 9 4 号、米国特許第 4 , 0 6 0 , 0 8 4 号、米国特許第 4 , 0 6 9 , 3 0 7 号、米国特許第 4 , 0 7 7 , 4 0 7 号、米国特許第 4 , 2 0 1 , 2 1 1 号、米

50

国特許第4,230,105号、米国特許第4,292,299号、米国特許第4,292,303号、米国特許第5,336,168号、米国特許第5,665,378号、米国特許第5,837,280号、米国特許第5,869,090号、米国特許第6,923,983号、米国特許第6,929,801号、及び米国特許第6,946,144号を含む様々なデバイスを使用して投与され得る。

【0453】

本明細書に記載の経皮剤形は、当該技術分野では従来技術である、特定の薬学的に許容可能な賦形剤を組み込み得る。1つの実施形態において、本明細書に記載の経皮剤は、少なくとも3つの構成要素を含む：(1)式(I)、(IA)、(II)、(IIA)、(III)、(IIIA)、(IV)、(IVA)、(V)、(VA)、(VI)、(VIIA)、(VII)、又は(VIIA)の化合物の製剤；(2)浸透促進剤；及び(3)水性のアジュバント。加えて、経皮剤は、限定されないが、ゲル化剤、クリーム、及び軟膏基剤などの追加の構成要素を含み得る。幾つかの実施形態において、経皮剤は、吸収を促進し、経皮剤の皮膚からの除去を防ぐために、繊維裏地、又は不織布裏地をさらに含み得る。他の実施形態において、本明細書に記載の経皮剤は、肌への拡散を促進するために飽和状態又は過飽和状態を維持できる。

10

【0454】

本明細書に記載の化合物の経皮投与に適した製剤は、経皮送達デバイス及び経皮送達パッチを利用し得、ポリマー又は接着剤中で溶解及び/又は分散される、脂溶性のエマルション又は緩衝水溶液であり得る。このようなパッチは、医薬品の連続的、パルス状、又はオンデマンドの送達のために構築され得る。またさらに、本明細書に記載の化合物の経皮送達は、イオン泳動的なパッチなどの手段によって達成され得る。さらに、経皮パッチは、本明細書に記載の化合物の制御された送達を提供し得る。律速膜を使用することによって、あるいはポリマーマトリクス又はゲル内で化合物を捕捉することによって、吸収の速度が遅くされ得る。逆に、吸収促進剤は、吸収を増やすために使用され得る。吸収促進剤又は担体は、皮膚の通過を補助する吸収性の薬学的に許容可能な溶媒を含み得る。例えば、経皮デバイスは、裏打ち材(backing member)、随意に担体を備える化合物を含み、随意に、長時間にわたって制御された速度及び予め定められた速度で化合物を宿主の皮膚に送達するための律速バリアを含有するリザーバー、及び装置を皮膚に固定するための手段を含む包帯(bandage)の形態である。

20

30

【0455】

筋肉注射、皮下注射、又は静脈注射に適切な製剤は、生理学的に許容可能な滅菌した水溶液又は非水溶液、分散液、懸濁液、又はエマルション、及び滅菌した注入可能な溶液又は分散剤に再構築される滅菌した粉末を含み得る。適切な水溶性及び非水溶性の担体は、希釈剤、溶媒、又はビヒクルは、水、エタノール、ポリオール(プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、グリセロール、クレモホルなど)、それらの適切な混合物、植物油(オリーブオイルなど)、及び、オレイン酸エチルなどの注入可能な有機エステルを含む。適切な流動性は、例えば、レシチンなどのコーティングを用いること、分散の際に必要な粒子の大きさを維持すること、及び界面活性剤を用いることによって、維持され得る。皮下注入に適切な製剤も、防腐剤、湿潤剤、乳化剤、及び分散剤などの添加物を含み得る。微生物の成長の予防は、パラベン、クロロブタノール、フェノール、ソルビン酸などの様々な抗菌剤及び抗真菌薬によって確実にされ得る。砂糖、塩化ナトリウムなどの等張剤を含むことも望ましい。注入可能な医薬品形態の持続的な吸収は、モノステアリン酸アルミニウム及びゼラチンなどの吸収を遅らせる薬剤を用いることによってもたらされ得る。

40

【0456】

静脈注入のため、本明細書に記載の化合物は、水溶液、好ましくは、ハンクス液、リンガー液、又は緩衝生理食塩水などの生理学的に相溶性のある緩衝液中で調剤され得る。経粘膜投与のため、浸透されるべき障壁に適切な浸透剤は、製剤において使用される。このような浸透剤は、一般的に当該技術分野において認識される。他の非経口注入のため、適

50

切な製剤は、好ましくは、生理学的に相溶性のある緩衝液又は賦形剤とともに、水溶液又は非水溶液を含み得る。このような賦形剤は、一般的に当該技術分野において認識される。

【0457】

非経口注入は、ボラス注入又は持続注入に関連し得る。注射のための製剤は、ユニット剤形、例えば、アンプル又は複数用量の容器において、加えられた防腐剤とともに提示され得る。本明細書に記載の医薬組成物は、油性又は水溶性のビヒクル中の滅菌した懸濁液、水溶液、又はエマルションとして、非経口注入に適切な形状であり、及び懸濁剤、安定剤、及び/又は分散剤などの製剤化剤 (formulatory agent) を含み得る。非経口投与用の医薬製剤は、水溶性形状の活性化合物の水溶液を含む。さらに、活性化合物の懸濁液は、適切な油性の注入懸濁液として調製され得る。適切な親油性溶媒又はビヒクルは、胡麻油などの脂肪油、オレイン酸エチル又はトリグリセリドなどの合成脂肪酸エステル、又はリボソームを含む。水溶性の注入懸濁液は、ナトリウムカルボキシメチルセルロース、ソルビトール、又はデキストランなどの、懸濁液の粘性を増加させる物質を含み得る。随意に、懸濁液はまた、高濃縮溶液の調製を可能にするために化合物の溶解度を増加させる、適切な安定剤又は薬剤を含み得る。あるいは、活性成分は、使用前に、適切なビヒクル、例えば、滅菌したピロゲンを含まない水で構成するための粉末形態であり得る。

10

【0458】

特定の実施形態において、例えば、リボソーム又はエマルションなどの医薬化合物の送達システムが利用され得る。特定の実施形態において、本明細書で提供される組成物は、例えば、カルボキシメチルセルロース、カルボマー (アクリル酸ポリマー)、ポリ (メチルメタクリル酸)、ポリアクリルアミド、ポリカルボフィル、アクリル酸/アクリル酸ブチルコポリマー、アルギン酸ナトリウム、及びデキストランの中から選択される粘膜付着性ポリマーも含む。

20

【0459】

幾つかの実施形態において、本明細書に記載の化合物は、局所的に投与され得、溶液、懸濁液、ローション、ゲル、ペースト、薬用スティック、香油、クリーム、又は軟骨剤などの、様々な局所的に投与可能な組成物へと処方される。このような医薬化合物は、可溶化剤、安定剤、等張化促進剤、緩衝液、及び防腐剤を含み得る。

30

【0460】

本明細書に記載の化合物はまた、浣腸剤、直腸ゲル、直腸泡 (rectal foams)、直腸エアロゾル、坐剤、ゼリー状の坐薬、又は停留浣腸剤などの、直腸組成物において処方され、ココアバター又は他のグリセリドなどの従来の坐剤基剤の他に、ポリビニルピロリドン、PEGなどの、合成ポリマーも含有する。組成物の坐剤形態において、限定されないが、脂肪酸グリセリドの混合物などの低融点ワックスは、随意にココアバターと組み合わせられて、最初に融解される。

【0461】

一般に、式 (I)、(IA)、(II)、(IIA)、(III)、(IIIA)、(IV)、(IVA)、(V)、(VA)、(VI)、(VIA)、(VII)、又は(VIIA)の化合物などの薬剤は、疾患又は障害の改善、又はその症状の進行の予防に効果的な量 (すなわち治療上効果的な量) で投与される。したがって、治療上効果的な量は、疾病又は障害を少なくとも部分的に予防する又は回復に向かわせることが可能な量であり得る。効果的な量を獲得するために必要な投与量は、薬剤、製剤、疾患又は障害、及び薬剤が投与される個体次第で変化し得る。効果的な量の決定はまた、インビトロのアッセイに関し、このアッセイにおいて、薬剤の異なる投与量が培養中の細胞に投与され、インビボで必要とされる濃度を計算するために、幾つか又は全ての症状を改善させるのに効果的な薬剤の濃度が決定される。効果的な量はまた、インビボでの動物研究に基づき得る。

40

【0462】

50

薬剤は、疾患又は障害の症状が出現する前、同時、及びその後投与され得る。幾つかの実施形態において、薬剤は、疾患又は障害の家族歴を有する被験体、又は疾患又は障害に対する素因を示し得る表現型を有する被験体、又は疾患又は障害にかかりやすい遺伝子型を有する被験体に投与される。

【0463】

使用される特定の送達システムは、例えば、意図された標的及び投与経路（例えば局所又は全身）を含む、多くの因子に依存し得る。送達の標的は、疾患又は障害の原因又はそれらに寄与している特定の細胞であり得、例えば、細胞内カルシウム又はカルシウムを調節不全又は恒常性調節不全に変質させた細胞、及び、細胞内カルシウムを変質させなかったものの、その細胞の細胞内カルシウムを変質させることによって、少なくとも部分的には補償、相殺、回復、又は緩和或いは除去され得る変質部分、欠損部分、欠乏部分を有する細胞である。特定の細胞は、例えば、免疫細胞（例えば、リンパ球、T細胞、B細胞、白血球細胞）、線維芽細胞（又は線維芽細胞由来の細胞）、表皮細胞、真皮細胞、又は皮膚細胞（例えば、ケラチノサイト）、血液細胞、腎細胞又は腎臓細胞（例えば、メサンギウム細胞）、筋細胞（例えば、気道（気管又は気管支）平滑筋細胞などの平滑筋細胞）、及び外分泌又は分泌（例えば、耳下腺腺房及び顎下腺を含む唾液の）細胞を含む。例えば、標的細胞は、喘息性の病気又は疾患に寄与する肺又は気道中の常在細胞又は浸潤細胞、神経性、神経変性又は脱髄性の疾患又は障害に寄与する神経系の常在細胞又は浸潤細胞、腎移植の拒絶反応に関与する常在細胞又は浸潤細胞、活性化した際に移植片対宿主病の原因となる移植細胞、活性化すると、例えば関節炎などの炎症に寄与する常在細胞又は浸潤細胞、神経障害及び糸球体腎炎に関与する腎又は腎臓のシステム中の常在細胞又は浸潤細胞（例えば、メサンギウム細胞）、及び自己免疫疾患（例えば、シェーグレン症候群）に関与する外分泌腺（例えば、唾液腺及び涙腺）中の常在細胞又は浸潤細胞であってもよい。薬剤の投与は、当該技術分野において認識された方法によって、1以上の細胞型又は細胞型のサブセットに向けられる。例えば、薬剤は、抗体、細胞表面の受容体に対するリガンド、又は毒素と組み合わせられ、又は薬剤は、細胞に選択的に取り込まれる粒子、例えば、リポソーム、又はウイルス受容体が特定の細胞型に特異的に結合するウイルス、又はウイルス核酸を欠くウイルス粒子の中に含まれ、又は薬剤は局所的に投与され得る。

【0464】

投薬方法及び処置レジメンの例

本明細書に記載の化合物は、細胞内カルシウムの調節のため、又は、細胞内カルシウムの調節から少なくとも部分的に利益を得る疾患又は疾病の処置のための薬の調製において使用され得る。加えて、前記処置を必要としている被験体における本明細書に記載の疾患又は疾病のいずれかを処置するための方法は、前記被験体に治療上効果的な量で、本明細書に記載の少なくとも1つの化合物を含有する医薬組成物、又はそれらの薬学的に許容可能な塩、薬学的に許容可能なプロドラッグ、又は薬学的に許容可能な溶媒和物を投与することに関与する。

【0465】

本明細書に記載の化合物を含有する組成物は、予防的及び/又は治療的な処置のために投与され得る。治療用途において、組成物は、疾患又は疾病の症状を治療する又は少なくとも部分的に阻止するのに十分な量で、すでに疾患又は疾病に苦しむ患者に投与される。この使用に効果的な量は、疾患又は疾病の重症度及び経過、以前の治療、被験体の健康状態、体重、薬物への反応、及び処置する医師の判断に依存するであろう。

【0466】

予防上の適用において、本明細書に記載の化合物を含有する組成物は、特定の疾患、障害又は疾病の影響を受け易く、又はその危険に曝されている患者に投与される。このような量は、「予防に効果的な量又は投与量」と定義される。このような使用において、正確な量は、患者の健康状態、体重などにも左右される。患者に使用されると、この使用に効果的な量は、疾患、障害又は疾病の重症度及び経過、以前の治療、患者の健康状態及び薬物への反応、及び処置する医師の判断に依存するであろう。

【 0 4 6 7 】

患者の疾病が改善しない場合、医師の判断で、本明細書に記載の化合物の投与は、患者の疾患又は疾病の症状を改善、又はさもなければ制御又は制限するために、長期間、即ち、患者の寿命が尽きるまでの間を含む、慢性的に投与され得る。

【 0 4 6 8 】

患者の疾病が改善する場合、医師の判断で、本明細書に記載の化合物の投与は、継続的に行われ得る。あるいは、投与される薬物の投与量は特定の期間、一時的に減らされ、又は一時的に中止され得る（即ち、休薬期間）。休薬期間の長さは2日から1年の間で変わり、ほんの一例として、2日、3日、4日、5日、6日、7日、10日、12日、15日、20日、28日、35日、50日、70日、100日、120日、150日、180日、200日、250日、280日、300日、320日、350日、又は365日を含む。休薬期間中の投与量の減少は、約10%から約100%の間であり、ほんの一例として、約10%、約15%、約20%、約25%、約30%、約35%、約40%、約45%、約50%、約55%、約60%、約65%、約70%、約75%、約80%、約85%、約90%、約95%、又は、約100%である。

【 0 4 6 9 】

一旦患者の症状が改善すると、必要ならば維持量が投与される。その後、投与量又は頻度、あるいはその両方は、症状の機能として、改善した疾患、障害又は疾病が維持されるレベルにまで減少され得る。しかしながら、患者は、症状が再発すると、長期的に間欠処置を必要とし得る。

【 0 4 7 0 】

前記量に相当する予め与えられた薬剤の量は、特定の化合物、疾患又は疾病、及びその重症度、処置を必要とする被験体又は宿主の固有性（例えば、体重）などの因子によって変化するが、それにもかかわらず、例えば、投与される特定の薬剤、投与経路、処置される疾病、処置を受ける被験体又は宿主を含む、その事案を取り囲む特定の環境に従って、当該技術分野において公知の様式で決定され得る。しかしながら、一般的に、成人男性の治療に用いられる投与量は、典型的には一日当たり約0.002乃至約5000mgであり、幾つかの実施形態において、一日当たり約1乃至1500mgであろう。所望の用量は、単回投与で、又は同時に（又は短期間にわたって）又は例えば、一日当たり、2、3、4回、又はそれ以上のサブ用量（sub-doses）のように、適切な間隔において投与される分割量として、便宜に与えられ得る。

【 0 4 7 1 】

本明細書に記載の医薬組成物は、正確な投与量の単回投与に適したユニット剤形であり得る。単位剤形において、製剤は、1以上の化合物の適量を含む単位用量に分割される。単位用量は、製剤の別々の量を含むパッケージの形態であり得る。非限定的な例は、包装された錠剤又はカプセル剤、及びバイアル又はアンプル中の粉末である。水溶性懸濁液組成物は、単回投与の再密閉が不可能な容器に包装され得る。あるいは、複数回投与の密閉可能な容器が使用され得、その場合、組成物中に防腐剤を含むことが典型的である。ほんの一例として、非経口注入用の製剤は、単位剤形で提供され、この形態は、防腐剤を加えた、アンプル、又は複数回投与用の容器を含むが、これらに限定されない。

【 0 4 7 2 】

本明細書に記載の化合物に適切な毎日の投与量は、約0.01mg/kgから約20mg/kgまでである。1つの実施形態において、毎日の投与量は約0.01mg/kgから約10mg/kgまでである。ヒトを含むが、これに限定されない大型哺乳動物で用いられる毎日の投与量は、約0.5mgから約1000mgまでの範囲であり、単回投与、又は限定されないが一日に4度の複数回投与、又は持続放出形態で便利に投与される。経口投与に適切な単位剤形は、約1mgから約500mgまでの活性成分を含む。1つの実施形態において、この単位用量は、約1mg、約5mg、約10mg、約20mg、約50mg、約100mg、約200mg、約250mg、約400mg、又は約500mgである。個々の処置レジメンに関する変数の数が大きいいため、前述の範囲は、単に示唆的

なものでしかなく、このような推奨値からのかなりの逸脱はまれではない。このような投与量は、限定されないが、使用される化合物の活性、処置される疾患又は疾病、投与の様式、個々の被験体の要件、処置されている疾患又は疾病の重症度、及び開業医の判断などの、多くの変数に依存して変化し得る。

【0473】

このような治療レジメンの毒性及び治療効果は、限定されないが、LD₅₀（個体群の50%が死に至る用量）及びED₅₀（個体群の50%に治療上効果的な用量）を含む、細胞培養物又は実験動物における標準の薬学的手順によって決定され得る。毒性効果と治療効果の間の用量比は、治療指数であり、LD₅₀とED₅₀間の比率として表され得る。高い治療指数を示す化合物が好ましい。細胞培養アッセイ及び動物研究から得られたデータは、ヒトに使用するための様々な投与量を調剤するのに使用され得る。このような化合物の投与量は、好ましくは、最小の毒性を備えたED₅₀を含む、血中濃度の範囲内にある。投与量は、用いられる剤形及び利用される投与の経路に依存して、この範囲内で変わり得る。

10

【0474】

併用処置

式(I)、(IA)、(II)、(IIA)、(III)、(IIIA)、(IV)、(IVA)、(V)、(VA)、(VI)、(VIA)、(VII)、又は(VIIA)の化合物、及びその組成物も、処置される疾病に関する治療上の値のため選択された他の治療薬と組み合わせた使用され得る。一般的に、本明細書に記載の組成物、及び併用療法が用いられている実施形態において、他の薬剤は、同一の医薬組成物中に投与される必要はなく、物理的及び化学的特徴が異なるために、異なる経路で投与される必要がある。可能であれば、同じ医薬組成物の中で、投与様式及び投与の妥当性を決定することは、臨床医の知識の範囲をもってすれば十分である。初期の投与は、当該技術分野で周知の実証されたプロトコルに従って行われ得、その後、観察された効果に基づいて、投与量、投与様式、及び投与時間は臨床医によって修正され得る。

20

【0475】

特定の例において、別の治療薬剤と併用して、少なくとも一つの本明細書に記載の化合物を投与することが適切であり得る。ほんの一例として、式(I)、(IA)、(II)、(IIA)、(III)、(IIIA)、(IV)、(IVA)、(V)、(VA)、(VI)、(VIA)、(VII)、又は(VIIA)の化合物などの、本明細書に記載の化合物の1つを受ける患者に起こった副作用が吐き気だった場合、その後、初期の治療薬剤と組み合わせて嘔吐抑制剤を投与することが適切であり得る。又は、ほんの一例として、本明細書に記載の化合物の1つの治療効果は、アジュバントの投与によって増強され得る（即ち、アジュバント自体は、最小の治療効果しか有し得ないが、別の治療薬剤と組み合わせると、患者に対する全体的な治療効果が増強される）。又は、ほんの一例として、患者が受ける効果は、本明細書に記載の化合物の1つを、同様に治療効果を有する別の治療薬剤（同様に治療レジメンを含む）とともに投与することで増大され得る。あらゆる場合において、処置されている疾患、障害又は疾病にかかわらず、患者が受ける全体的な効果は、2つの治療薬剤を単に加えたものであり得るか、又は患者が相乗的な効果を受け得る。

30

40

【0476】

使用された化合物の特定の選択は、主治医の診断、及び患者の状態と適切な処置プロトコルの判断に依存するであろう。疾患、障害、又は疾病の性質、患者の状態、及び用いられる化合物の実際の選択に依存して、化合物は共に（例えば、同時に、ほぼ同時に、又は同じ処置プロトコルの範囲で）又は連続して処方され得る。処置プロトコル中に各治療剤を投与する順序及び投与を繰り返す回数の決定は、処置される疾患の評価及び患者の容体を評価した後で、医師がその知識の範囲内で行う。

【0477】

薬物が併用治療で用いられる場合、治療上効果的な投与量が変わり得る。併用処置レジ

50

メンにおいて使用するため、治療上効果的な投与量の薬物及び他の薬剤を試験的に決定するための方法が、文献に記載される。例えば、規則正しい投薬の使用、すなわち、毒性の副作用を最小化するために頻繁に少量の投与を行うことは、文献に広く記載されている。併用療法は、患者の臨床管理に役立たせるために様々な時間に開始及び停止する、定期的な処置を更に含む。

【0478】

本明細書に記載の併用療法のため、同時投与される化合物の投与量は、当然のことながら、用いられる同時投与の薬物の種類、用いられる特定の薬物、処置されている疾患又は疾病などによって変わるであろう。さらに、1以上の生理学的に活性な薬剤とともに同時投与される時に、本明細書で提供される化合物は、生理学的に活性な薬剤と同時に、又は連続してのいずれかで投与され得る。連続して投与される場合、主治医は、生理学的に活性な薬剤と組み合わせてタンパク質を投与する、適切な順序を決定するであろう。

10

【0479】

何れの場合において、複数の治療薬剤（そのうちの1つは、本明細書に記載の式（I）、（IA）、（II）、（IIA）、（III）、（IIIA）、（IV）、（IVA）、（V）、（VA）、（VI）、（VIA）、（VII）、又は（VIIA）の化合物である）は、任意の順に、又は同時に投与され得る。同時の場合、複数の治療薬剤は、単一の、統一された形態で、又は複数回の形態で（ほんの一例として、単一の丸薬又は2つの別々の丸薬のいずれかとして）提供され得る。治療薬の1つは、複数回投与で与えられ得るか、又は両方の治療薬が複数回投与として与えられ得る。同時でない場合、複数回投与の間の期間は、0週間以上から4週間未満までで変わり得る。さらに、併用の方法、組成物及び製剤は、2つのみの薬剤の使用に限定されない。複数回の治療的併用の使用もまた、想定される。

20

【0480】

緩和が求められる疾病を処置、予防、又は改善するための投与レジメンは、様々な要因に従って改変されることが理解される。このような要因は、年齢、体重、性別、食事、及び被験体の健康状態と同様に、被験体が苦しみ障害又は疾病を含む。したがって、実際に用いられる投与レジメンは広く異なり得、それ故、本明細書に明記される投与レジメンから逸脱し得る。

【0481】

本明細書に記載の併用療法を構成する医薬品は、組み合わせた剤形又はほぼ同時の投与を意図した別々の剤形であり得る。併用療法を構成する医薬品は、2段階投与を必要とするレジメンによって投与される、いずれかの治療上の化合物と共に、連続して投与され得る。2段階投与レジメンは、活性薬剤の連続投与又は別の活性薬剤の間隔を開けての投与を必要とし得る。複数の投与工程の間の時間は、医薬品の効能、溶解度、バイオアベイラビリティ、血中濃度半減期、及び動的特性などの、各医薬品の特性に依存して、数分から数時間にまで及ぶ。標的分子濃度の概日変化もまた、最適な投与間隔を決定し得る。

30

【0482】

加えて、本明細書に記載の化合物はまた、患者に付加的又は相乗的な効果を与える手順と組み合わせて使用され得る。ほんの一例ではあるが、患者は、本明細書に記載の方法において、治療的及び/又は予防的な効果を見出すと予測され、この場合、本明細書に記載の化合物の医薬組成物及び/又は他の治療法との併用は、個体が、特定の疾患又は疾病と相互関連することが知られている突然変異遺伝子の担体であるかどうかを決定するため、遺伝子検査と組み合わせられる。

40

【0483】

本明細書に記載の化合物及び併用療法は、疾患又は疾病の発生前、間、又はその後に投与され、化合物を含有する組成物を投与するタイミングは変わり得る。したがって、例えば、疾患又は疾病の発症を予防するために、化合物は、予防薬として使用され得、疾患又は疾病を進行させる傾向のある被験体に、連続的に投与され得る。化合物及び組成物は、症状の発症の間に、又は発症の後できるだけすぐに、被験体に投与され得る。化合物の投

50

与は、症状の発症後の最初の48時間以内に、好ましくは症状の発症後の最初の48時間以内に、より好ましくは症状の発症後の最初の6時間以内に、及び最も好ましくは症状の発症後の3時間以内に開始され得る。最初の投与は、例えば、静脈注入、ボラス注入、5分間乃至5時間にわたる点滴、丸剤、カプセル、経皮パッチ、口腔送達などといった任意の実用的な経路、及びこれらの組み合わせにより実行可能である。化合物は、疾病又は状態の発現が検出又は疑われた後に使用可能になるとすぐに、例えば、1日から約3カ月などの、疾病の処置に必要な期間、投与されるのが好ましい。処置の期間は、各被験体ごとに異なり得、その期間は公知の基準を用いて決定され得る。例えば、化合物又はこの化合物を含む製剤は、少なくとも2週間、好ましくは約1カ月乃至約5年間、投与され得る。

10

【0484】

SOCEのインヒビター

1つの態様において、式(I)、(IA)、(II)、(IIA)、(III)、(IIIA)、(IV)、(IVA)、(V)、(VA)、(VI)、(VIA)、(VII)、又は(VIIA)の化合物は、SOCEの他のインヒビターと併用して投与され得る又は使用され得る。1つの態様において、SOCEのインヒビターは非選択的なインヒビターである。

【0485】

様々なSOCEのインヒビターが記載される。SOCEのインヒビターは、以下のものを含む：

20

- a) 例えば、 Gd^{3+} 、 La^{3+} などのランタニドカチオンを含むカチオン；
- b) エコナゾール、ミコナゾール、クロトリマゾール、ケトコナゾールを含むP-450インヒビター；
- c) ニフルム酸、フルフェナム酸、テニダップを含むシクロオキシゲナーゼインヒビター；
- d) ノルジヒドログアヤレチン酸、エイコサテトライン酸を含むリポキシゲナーゼインヒビター；
- e) SK&F96365、SC38249、LU52396、L-651,582、テトランドリン、2-APBを含む、チャネル遮断薬である化合物；
- f) U73122（ホスホリパーゼCインヒビター）、ウォルトマニン（ホスファチジルイノシトールキナーゼインヒビター）を含む、SOCチャネル自体へ作用することなくSOCCEを阻害する化合物。

30

【0486】

SOCEのこれらのインヒビターのうちのいくつかは、SOCCEの阻害に寄与する、非特異性の作用及び/又は作用の複数の様式を有し、それは、SOCチャネル（チャネル遮断薬）の開口の遮断、SOCCEを支持するために現われるミトコンドリアのATP合成の阻害（Gamberucci et al., J Biol Chem., 269, 23597-23602, 1994; Marriott et al., Am. J. Physiol., 269, C766-C774, 1995）、細胞質のpHの妨害（Muallem et al., Am. J. Physiol., 257, G917-G924, 1989）、同様にSOCチャネルの活性化の阻害を含む。

40

【0487】

免疫抑制剤

1つの実施形態において、免疫系の活性を減少、抑制、又は予防するために、本明細書に記載の化合物は、免疫抑制療法において単一の薬剤として投与される。免疫抑制療法は、以下の目的のため臨床的に使用される：移植臓器及び組織（例えば、骨髄、心臓、腎臓、肝臓）の拒絶反応を予防する；自己免疫性疾患、又は自己免疫性の由来の中で最もありそうな疾患（例えば、関節リウマチ、重症筋無力症、全身性エリテマトーデス、クローン病、及び潰瘍性大腸炎）の処置；及び幾つかの他の非自己免疫の炎症性疾患の処置（例え

50

ば長期アレルギー性喘息の制御)。

【0488】

幾つかの実施形態において、本明細書に記載の化合物は、以下のものの中から選択された、他の免疫抑制剤と共に投与される：カルシニューリンインヒビター（例えば、シクロスポリン、タクロリムスなどであるが、これらに限定されない）；mTORインヒビター（例えば、シロリムス、エベロリムスなどであるが、これらに限定されない）；抗増殖性のもの（*anti-proliferatives*）（例えば、アザチオプリン、ミコフェノール酸などであるが、これらに限定されない）；コルチコステロイド（プレドニゾン、酢酸コルチゾン、プレドニゾロン、メチルプレドニゾロン、デキサメタゾン、ベタメタゾン、トリアムシノロン、ベクロメタゾン、酢酸フルドロコルチゾン、酢酸デオキシコルチコステロン、アルドステロン、ヒドロコルチゾンなどであるが、これらに限定されない）；抗体（モノクローナル抗IL-2R受容体抗体（バシリキシマブ、ダクリズマブ）、ポリクローナル抗T細胞抗体（抗胸腺細胞グロブリン（ATG）、抗リンパ球グロブリン（ALG））などであるが、これらに限定されない）。

【0489】

NSAIDは、限定されないが、グルココルチコイド（アルクロメタゾン、アルドステロン、アムシノニド、ベクロメタゾン、ベタメタゾン、ブデソニド、シクレソニド、クロベタゾール、クロベタゾン、クロコルトロン、クロプレドノール、コルチゾン、コルチバゾール、デフラザコルト、デオキシコルチコステロン、デソニド、デスオキシメタゾン、デスオキシコルトン、デキサメタゾン、ジフロラゾン、ジフルコルトロン、ジフルプレドナート、フルクロロロン、フルドロコルチゾン、フルドロキシコルチド、フルメタゾン、フルニソリド、フルオシノロンアセトニド、フルオシノニド、フルオコルチン、フルオコルトロン、フルオロメトロン、フルペロロン、フルプレドニデン、フルチカゾン、ホルモコートアル、ハルシノニド、ハロメタゾン、ヒドロコルチゾン/コルチゾール、ヒドロコルチゾンアセボネート、ヒドロコルチゾンブテプレート、酪酸ヒドロコルチゾン、ロテプレドノール、メドリゾン、メプレドニゾン、メチルプレドニゾロン、メチルプレドニゾロンアセボネート、フロ酸モメタゾン、パラメタゾン、プレドニカルベート、プレドニゾン、プレドニゾロン、プレドニリデン、リメキシロン、チキソコルトール、トリアムシノロン、ウロベタゾール）、シクロホスファミド、ニトロソ尿素、シスプラチン、カルボプラチン、オキサリプラチン、メトトレキサート、アザチオプリン、メルカプトプリン、ピリミジンアナログ、タンパク質合成インヒビター、メトトレキサート、アザチオプリン、メルカプトプリン、ダクチノマイシン、アントラサイクリン、マイトマイシンC、プレオマイシン、ミトラマイシン、Atgam（登録商標）、Thymoglobuline（登録商標）、OKT3（登録商標）、バシリキシマブ、ダクリズマブ、シクロスポリン、タクロリムス、シロリムス、インターフェロン（IFN- α 、IFN- γ ）、オピオイド、TNF結合タンパク質（インフリキシマブ、エタネルセプト、アダリムマブ、ゴリムマブ）、ミコフェノール酸、ミコフェノール酸モフェチル、FTY720、同様に米国特許第7,060,697号に記載されたものを含む。

【0490】

自己免疫性疾患、炎症性疾患を処置する薬剤

被験体が自己免疫性疾患、障害、又は疾病に苦しんでいる又は苦しむ危険性がある場合、本明細書記載の化合物は、以下の1以上の治療薬剤と組み合わせて投与される：免疫抑制剤（例えば、タクロリムス、シクロスポリン、ラバマイシン、メトトレキサート、シクロホスファミド、アザチオプリン、メルカプトプリン、ミコフェノレート（*mycophenolate*）、又はFTY720）、グルココルチコイド（例えば、プレドニゾン、酢酸コルチゾン、プレドニゾロン、メチルプレドニゾロン、デキサメタゾン、ベタメタゾン、トリアムシノロン、ベクロメタゾン、酢酸フルドロコルチゾン、酢酸デオキシコルチコステロン、アルドステロン）、非ステロイド性抗炎症薬（例えば、サリチル酸、アリールアルカノン酸、2-アリールプロピオン酸、N-アリールアンスラニル酸、オキシカム（*coxibs*）、コキシブ（*coxibs*）、又はスルホンアニリド、Cox-2-

特異的インヒビター（例えば、バルデコキシブ、エトリコキシブ、ルミラコキシブ、セレコキシブ、又はロフェコキシブ）、レフルノミド、金チオグルコース、金チオマリン酸塩、アウロフィン（aurofin）、スルファサラジン、ヒドロキシクロロキニン（hydroxychloroquine）、ミノサイクリン、TNF-結合タンパク質（例えば、インフリキシマブ、エタネルセプト、又はアダリムマブ）、アバタセプト、アナキンラ、インターフェロン- α 、インターフェロン- γ 、インターロイキン-2、抗ロイコトリエンス、テオフィリン、又は抗コリン薬。

【0491】

1つの実施形態において、本明細書に記載の化合物は、NFAT-カルシニューリン経路のインヒビターと組み合わせて投与される。1つの実施形態において、NFAT-カルシニューリン経路のインヒビターは、シクロスポリンA（CsA）及びタクロリムス（FK506）を含むが、これらに限定されない。

10

【0492】

1つの実施形態において、本明細書に記載の化合物、又は式（I）、（IA）、（II）、（IIA）、（III）、（IIIA）、（IV）、（IVA）、（V）、（VA）、（VI）、（VIA）、（VII）、又は（VIIA）の化合物を含む組成物及び薬は、限定されないが、非ステロイド性抗炎症薬（NSAID）及びコルチコステロイド（グルココルチコイド）を含む抗炎症剤と組み合わせて患者に投与される。

【0493】

NSAIDは、限定されないが、アスピリン、サリチル酸、ゲンチシン酸、サリチル酸コリンマグネシウム、サリチル酸コリン、サリチル酸コリンマグネシウム、サリチル酸コリン、サリチル酸マグネシウム、サリチル酸ナトリウム、ジフルニサル、カルプロフェン、フェノプロフェン、フェノプロフェンカルシウム、フルオロビプロフェン、イブプロフェン、ケトプロフェン、ナブトン（nabutone）、ケトロラク、ケトロラクトロメタミン、ナプロキセン、オキサプロジン、ジクロフェナク、エトドラク、インドメタシン、スリンダク、トルメチン、メクロフェナム酸、メクロフェナム酸ナトリウム、メフェナム酸、ピロキシカム、メロキシカム、COX-2特異的インヒビター（セレコキシブ、ロフェコキシブ、バルデコキシブ、パレコキシブ、エトリコキシブ、ルミラコキシブ、CS-502、JTE-522、L-745, 337及びNS398を含むが、これらに限定されない）を含む。

20

30

【0494】

選択的COX-2インヒビターである、NSAIDとの併用は、本明細書で熟慮されている。そのような化合物は、限定されないが、米国特許5,474,995号；米国特許第5,861,419号；米国特許第6,001,843号；米国特許第6,020,343号；米国特許第5,409,944番；米国特許第5,436,265号；米国特許第5,536,752号；米国特許第5,550,142号；米国特許第5,604,260号；米国特許第5,698,584号；米国特許第5,710,104号；WO94/15932；米国特許第5,344,991号；米国特許第5,134,142号；米国特許第5,380,738号；米国特許第5,393,790号；米国特許第5,466,823号；米国特許第5,633,272号；米国特許第5,932,598号及び第6,313,138号に開示されるものを含み、これら全ては、引用により本明細書に組み込まれる。

40

【0495】

選択的COX-2インヒビターとして記載され、ゆえに本明細書に記載の方法又は医薬組成物において有用な化合物は、セレコキシブ、ロフェコキシブ、ルミラコキシブ、エトリコキシブ、バルデコキシブ、及びパレコキシブ、又はそれらの薬学的に許容可能な塩を含むが、これらに限定されない。

【0496】

コルチコステロイドは、限定されないが、ベタメタゾン、プレドニゾン、アルクロメタゾン、アルドステロン、アムシノニド、ベクロメタゾン、ベタメタゾン、ブデソニド、シ

50

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

10

【0497】

抗炎症薬として用いられる他の薬剤は、米国特許公報第2005/0227929号で開示されたものを含み、この公報は、引用により本明細書に組み込まれる。

【0498】

幾つかの市販の抗炎症薬は、限定されないが、Arthrotec（登録商標）（ジクロフェナクとミソプロストール）、Asacol（登録商標）（5-アミノサリチル酸）、Salofalk（登録商標）（5-アミノサリチル酸）、Auralgan（登録商標）（アンチピリンとベンゾカイン）、Azulfidine（登録商標）（スルファサラジン）、Daypro（登録商標）（オキサプロジン）、Lodine（登録商標）（エトドラク）、Ponstan（登録商標）（メフェナム酸）、Solumedrol（登録商標）（メチルプレドニゾロン）、Bayer（登録商標）（アスピリン）、Bufferin（登録商標）（アスピリン）、Indocin（登録商標）（インドメタシン）、Vioxx（登録商標）（ロフェコキシブ）、Celebrex（登録商標）（セレコキシブ）、Bextra（登録商標）（バルデコキシブ）、Arcoxia（登録商標）（エトリコキシブ）、Prexige（登録商標）（ルミラコキシブ）、Advil（登録商標）、Motrin（登録商標）（イブプロフェン）、Voltaren（登録商標）（ジクロフェナク）、Orudis（登録商標）（ケトプロフェン）、Mobic（登録商標）（メロキシカム）、Relafen（登録商標）（ナブメトン）、Aleve（登録商標）、Naprosyn（登録商標）（ナプロキセン）、Feldene（登録商標）（ピロキシカム）を含む。

20

30

【0499】

1つの実施形態において、本明細書に記載の化合物は、BAY u9733（1997年8月27日公開の欧州特許第00791576号を参照）、DUO-LT（Tsujiet al, Org. Biomol. Chem., 1, 3139-3141, 2003）、ザフィルルカスト（Accolate（登録商標））、モンテルカスト（Singulair（登録商標））、ブランルカスト（Onon（商標登録））、及び、その誘導体又はアナログを含むが、これらに限定されないロイコトリエン受容体拮抗薬と併用して投与される。

40

【0500】**キット/製品**

本明細書に記載の治療適用で使用するために、キット及び製品も本明細書に記載される。このようなキットは、運搬体、パッケージ、又はバイアル、チューブ等の1以上の容器を受けけるように区分される容器を含み、容器の各々は本明細書に記載の方法で用いられる別々の要素の1つを含む。適切な容器は、例えば、ボトル、バイアル、注射器、及び試験管を含む。容器はガラスやプラスチックなどの様々な物質から形成され得る。

【0501】

本明細書で提供される製品は、パッケージ材料を含む。医薬品を包装する際に使用するパッケージ材料は、例えば、米国特許第5,323,907号、米国特許第5,052,

50

558号、及び米国特許第5,033,252号を含む。医薬包装材料の例は、プリスターパック、ボトル、チューブ、吸入器、ポンプ、バッグ、バイアル、容器、注射器、ボトル、及び選択された製剤及び意図された様式による投与や処置に適切な任意の包装材料を含むが、これらに限定されない。本明細書で提供される化合物及び組成物の広範な製剤は、CRACチャネル活性の阻害によって効果を得る、任意の疾患、障害、又は疾病に対する様々な処置として考慮される。

【0502】

例えば、容器は、随意に組成物において、又は本明細書で開示した別の薬剤と併用して、本明細書に記載の1以上の化合物を含み得る。容器は無菌の点検ポートを随意に有する（例えば、容器は静脈注射用の溶液バッグ又は皮下注射針で貫通可能なストッパを備えるバイアルであり得る）。このようなキットは、識別についての記載、又はラベル、又は本明細書に記載の方法の使用に関する取扱説明書を備えた化合物を随意に含む。

10

【0503】

キットは、典型的には1以上の付加的な容器を含み、各々の容器は、本明細書に記載の化合物の使用に関する商業的観点及びユーザーの観点から望ましい、1以上の様々な材料（随意に濃縮形状の試薬、及び/又はデバイス）を備える。そのような材料の限定しない例は、限定されないが、緩衝液、希釈剤、フィルター、注射針、シリンジ；運搬体、パッケージ、容器、使用のための内容及び/又は指示を記載するバイアル及び/又はチューブのラベル、及び使用のための説明書を有する添付文書を含む。取扱説明書のセットも典型的には含まれるであろう。

20

【0504】

ラベルは、容器上にあるか、又は容器に付随し得る。ラベルを形成している文字、数字、又は他の字体は、容器本体に取り付けられ、成形され、又はエッチングされる場合、ラベルは容器上にあり得る。ラベルが容器を保持する入れ物又は運搬装置の内部にある場合は、たとえば、添付文書として、ラベルは容器に付随され得る。ラベルは、内容物が具体的な治療適用に使用されることを示すために使用され得る。ラベルは、本明細書に記載の方法などで、内容物を用いる使用の指示を示し得る。

【0505】

特定の実施形態において、医薬組成物は、パック又は本明細書で提供される化合物を含む1以上の単位剤形を含むことができるディスペンサ装置において、提供され得る。パックは、プリスターパックなどの金属又はプラスチックホイルを含み得る。パック又はディスペンサ装置は、投与に関する取扱説明書が付随され得る。パック又はディスペンサ装置は、医薬品の製造、使用、又は販売を規定する政府機関により指示された形状の容器に関連する通知書が付随され得、この通知書は、ヒト又は動物の投与のための薬物の形状の、政府機関の承認が反映される。例えば、このような通知書は、処方薬に関して米国食品医薬品局によって承認されたラベル、又は挿入された承認済み製品であり得る。適合性の薬学の担体において処方された、本明細書で提供される化合物を含む組成物はまた、適切な包装容器において調整され、配され得、示された疾病の処置に関してラベル化され得る。

30

【0506】

アッセイ

様々な技術は、細胞中のストア作動性カルシウム流入及びカルシウムのシグナル伝達を評価するために使用され得る。このような技術は、パッチクランプ電気生理（原形質膜などの、全ての細胞膜にわたるカルシウムイオン又は他のイオンの測定）、静電容量（開口分泌が単一細胞のレベルで続くことを可能にする）、蛍光染料を用いたカルシウム画像（原形質内のカルシウム移動のパターンを追跡可能とする）、蛍光共鳴エネルギー移動（FRET）（タンパク質間相互作用が評価可能となる）、及び分子生物学的方法（対象のタンパク質の発現レベルの操作が可能となる）を含むが、これらに限定されない。

40

【0507】

種々様々なアッセイ方法は、式（I）、（IA）、（II）、（IIA）、（III）、

50

(I I I A)、(I V)、(I V A)、(V)、(V A)、(V I)、(V I A)、(V I I)、又は(V I I A)の化合物による細胞内カルシウムの調節を検査するために使用され得る。このようなアッセイは、インビボ動物モデルと同様に、インビトロ細胞に基づいた分析を含む。任意のアッセイは、カルシウム流入を介した事象が使用可能となる事を含む、細胞内カルシウムへの効果を検出、監視、又は測定する。前記アッセイは、細胞内カルシウムレベル、カルシウムレベルの調節、及び細胞及び細胞内オルガネラへの、その外への、又はその中でのカルシウムの移動を監視、測定、及び/又は検出するアッセイを含むが、これらに限定されない。アッセイはまた、カルシウム流入が介した事象、及びシグナル伝達分子、転写因子、分泌型分子、及び、カルシウムの恒常性の変化によって影響を受ける他の分子を含むが、これらに限定されない、カルシウム流入が介した事象に関与する分子を、監視、測定、及び/又は検出することを含む。アッセイは、本明細書に記載のもの、及び米国特許公報第 2 0 0 7 / 0 0 3 1 8 1 4 号、及び W O 0 7 / 0 8 1 8 0 4 に記載のものを含むが、これらに限定されない。

10

20

30

40

50

【 0 5 0 8 】

細胞及び細胞モデル

式(I)、(I A)、(I I)、(I I A)、(I I I)、(I I I A)、(I V)、(I V A)、(V)、(V A)、(V I)、(V I A)、(V I I)、又は(V I I A)の化合物による細胞内カルシウムの調節のインビトロでの試験のため、そのようなアッセイ用の種々様々な細胞型が利用可能である。特定の実施形態において、細胞は、ストア作動性カルシウム流入が起こる細胞、又はストア作動性カルシウム流入がその細胞内で起こるように操作され得る細胞である。特定の実施形態において、細胞は、本明細書に記載のものなどの、細胞内カルシウムの調節に関与する 1 以上のタンパク質を含有する(特に、ストア作動性カルシウム流入、細胞内のオルガネラ又はカルシウムストアへの、その外への、又はその中でのカルシウム移動、細胞内のオルガネラ又はカルシウムストア(例えば、小胞体)内のカルシウムレベルの調節、及び/又はカルシウム緩衝に関与し、それらに加わり、及びそれらを提供する)。特定の実施形態において、タンパク質は、S T I M タンパク質(S T I M 1、S T I M 2、D S T I M、及び C S T I M タンパク質)、及び/又は O r a i タンパク質(O r a i 1、O r a i 2、O r a i 3)を含む。細胞は、タンパク質を内因的に発現させるか、又はタンパク質を組み換え技術によって発現させ得る。

【 0 5 0 9 】

この方法で用いられる細胞は、任意の種のものでよい。1つの実施形態において、細胞は真核細胞でもよい。1つの実施形態において、細胞は酵母細胞、昆虫(例えば、ショウジョウバエ又はハマダラカ)細胞、哺乳動物細胞でもよい。哺乳動物細胞は、齧歯動物(例えば、マウス、ラット、及びハムスター)、霊長類、サル、イヌ、ウシ、ウサギ、及びヒトの細胞を含むが、これらに限定されない。様々な細胞型が、本明細書の方法に使用され得、例えば、神経細胞、神経系細胞、脳細胞、免疫システム細胞、例えば、T リンパ球細胞及びB 細胞、一次細胞、血球及び造血細胞、間質細胞、骨髄性細胞、リンパ球系細胞、及び様々な腫瘍細胞と癌細胞を含む。特定の細胞は、ショウジョウバエシュナイダー 2 細胞又は S 2 細胞、ヒトの胎児の腎臓(H E K 2 9 3)細胞、ラットの好塩基球性白血病(R B L - 2 H 3)細胞、ジャーカット細胞、上皮細胞、横紋筋肉腫細胞、ラブドイド細胞、網膜芽細胞腫細胞、神経上皮腫細胞、神経芽腫細胞、骨肉腫細胞、線維芽細胞、骨髄間質細胞、赤白血病細胞、及びリンパ芽球細胞を含む。他の細胞株は、H E K 2 9 3 及び 2 9 3 T、C H O (C H O - K 1 を含む)、L T K -、N 2 A、H 6、及び H G B を含む。多くの前記細胞及び細胞株は、例えば、アメリカン・タイプ・カルチャー・コレクション(A T C C、M a n a s s a s、V a)などの細胞の保管所を通じて入手可能である。一次細胞は、組織源(t i s s u e s o u r c e s)から分離させることによって獲得可能である。

【 0 5 1 0 】

既知の細胞株からの細胞が使用され得、該細胞は、神経芽腫 S H - S Y 5 Y 細胞、クロム親和細胞腫 P C 1 2 細胞、神経芽腫 S K - N - B E (2) C 又は S K - N - S H 細胞、

ヒトSK-N-MC神経上皮腫細胞、SMS-KCNR細胞、ヒトLAN-5神経芽腫細胞、ヒトGI-CA-N神経芽腫細胞、ヒトGOTO神経芽腫細胞、マウスNeuro 2a(N2A)神経芽腫細胞及び/又はヒトIMR 32神経芽腫細胞、慢性骨髄性白血病細胞(例えば、ヒトK562細胞)、前骨髄性白血病細胞(例えば、HL60細胞)及び細網肉腫細胞(例えば、U937細胞)、パーキットリンパ腫細胞(例えば、CA46細胞)、B細胞(例えば、NALM6)、急性リンパ性白血病細胞(例えば、MOLT4細胞)、T細胞(例えば、ジャーカット細胞)及び初期のT-ALL(例えば、DU528)細胞などである。

【0511】

1つの実施形態において、本明細書に記載の化合物による細胞内カルシウムの調節を試験するインビトロでのアッセイに用いる細胞の選択は、例えば、本方法で用いられる特定のタンパク質、及び本方法で監視又は分析される細胞内カルシウムの調節の特定の態様又は活性を含む、様々な考慮すべき事柄に関する。

10

【0512】

1つの実施形態において、本明細書に記載の化合物、又は(XIII A)による細胞内カルシウムの調節は、ストア作動性カルシウム流入への効果を監視又は評価することによって検査される。このような方法で典型的に用いられる細胞は、自然に又は細胞の調節を介してのいずれかで、ストア作動性カルシウム流入を提示する。ストア作動性カルシウム流入を内因的に提示する細胞は、いくつかの興奮細胞及びほとんどの非興奮細胞を含み、本明細書に記載の方法、及び/又は当該技術分野において公知の方法を用いて同定され得る。

20

【0513】

1つの実施形態において、細胞内ストアからのカルシウムの放出に影響を与え得るシグナル伝達及びメッセンジャー系を含有する細胞を用いることが望ましい。例えば、受容体媒介性のホスホリパーゼC(PLC)活性化系の構成要素を含む細胞は、ストア枯渇の生理学的活性(IP3の発生を介する)に利用可能であり、ストア感受性カルシウム流入の監視を促進する。受容体媒介性の活性化が、別々のカップリング機構：Gタンパク質結合受容体(GPCR)によるPLC-活性化、及びチロシンキナーゼ受容体及び非受容体チロシンキナーゼによるPLC-活性化によって生じる。したがって、受容体媒介性のPLC活性化システムを含む細胞は、システムに関与すると知られている、1つ以上の受容体のアゴニスト活性化にて、ストア作動性カルシウム流入のために監視又は評価され得る。(例えば、Bouron(2000)FEBS Lett 470:269-272; Millar et al.(1995)J. Exp. Biol. 198:1843-1850; Yagodin et al.(1998)Cell Calcium 23:219-228; Yagodin et al.(1999)Cell Calcium 25:429-438; 及びPatterson et al.(2002)Cell 111:1-20を参照)。

30

【0514】

本明細書に記載の化合物による処置の後の細胞内カルシウムの評価は、様々な条件下にて行われ得る。状態は、細胞内カルシウムの具体的な態様での、試験薬の効果を評価するために選択され得る。例えば、試薬及び状態を用いることによって、ストア作動性カルシウム流入を特異的に評価し、細胞質カルシウムレベル、カルシウム緩衝、及び細胞内オルガネラのカルシウムレベル、及び、該オルガネラによるカルシウムの取り込み又は該オルガネラからのカルシウムの放出をそのままの状態にする。細胞質カルシウムレベル、細胞内オルガネラのカルシウムレベル、及びカチオン移動をそのままの状態にしておくことは、本明細書に記載の方法、又は当該技術分野において公知の方法の何れかをを用いて評価され得る。細胞内カルシウムの調節を評価するためのそのような方法は、fluo-3、magu-fu1a2、及びER標的エクオリンなどの、カルシウム感受性の指示薬に基づいた測定、標識カルシウム($^{45}\text{Ca}^{2+}$ など)に基づいた測定、及び電気生理学的測定を含むが、これらに限定されない。評価され得るイオン流動の特定の態様は、イオン流動

40

50

の量の減少（除去を含む）、イオン電流の生物物理学的特性の変化、及び例えば、ストア作動性カルシウム流入などのカルシウム流動プロセスの活性化剤又はインヒビターに対する流動の感受性の変化を含むが、これらに限定されない。受容体媒介性のカルシウム移動及び第2のメッセンジャー作動性カルシウム移動を特異的に評価する際に用いる試薬及び状態も利用可能である。

【0515】

ストア作動性カルシウム流入の評価

1つの態様において、本明細書に記載の化合物は、ストア作動性カルシウム流入での式（I）-（XIV）の影響を評価するためにストア作動性カルシウム流入が生じることを可能にする状態の下で、細胞に加えられる。このような状態は、本明細書に記載されるとともに、当該技術分野において公知である。例えば、一つの方法において、細胞は、細胞内カルシウムストアのカルシウムレベルを低下させるよう処理され、その後、本明細書に記載の化合物の存在下において、それに応じるイオン（例えば、カルシウム）流入の兆候が分析される。細胞内ストアのカルシウムレベルを低下させ、イオン（例えばカルシウム）流入の兆候のため細胞を分析するための技術は、当該技術分野において公知であり、本明細書に記載されている。

10

【0516】

他の方法において、細胞が分離した原形質膜パッチ又は外部の外膜小胞にわたる電流の電気生理学的解析を用いて、本明細書に記載の化合物の存在下における、ストア作動性チャネル電流（例えば、 I_{SOC} 、 I_{CRAC} ）を検出又は監視する。

20

【0517】

カルシウム流入媒介性の事象の評価

カルシウムで調整された経路に関係する多くの分子が知られている。カルシウム流入媒介性の事象に関与する分子の評価は、細胞内カルシウムを監視するために使用され得、例えば、本明細書で提供される化合物の効果を監視するための、本明細書に記載のスクリーニングアッセイにおいて使用され得る。アッセイの例は、カルシウム流入媒介性の事象に関与する分子の存在、レベル、レベルの変化、生成、修飾（リン酸化反応及び脱リン酸化反応など）、転座、分解、及び活性を、検出又は測定するアッセイを含むが、これらに限定されない（例えば、Trevillyan et al. (2001) J. Biol. Chem. 276:48118-26を参照）。本明細書に記載のアッセイは、本明細書で提供される化合物で処理され、又は該化合物と接触した細胞、又は試験分子（STIMタンパク質、Oraiタンパク質を含む、カルシウムの調整に関与するタンパク質など）の量の変化を発現する細胞と、又は対照細胞と共に使用され得る。アッセイはまた、生理学的な活性剤又は非生理学的な活性剤で刺激された細胞、又は刺激されていない細胞内でも行うことが可能である。以下に示すものは、カルシウム流入媒介性の事象に関与する分子の代表的なアッセイであり、ほんの一例のためのものである。これら分子に関するアッセイ、及びカルシウム流入媒介性の事象に関与する他の分子に関するアッセイは、本明細書に記載のスクリーニング及び/又は調節方法の何れかで使用可能である。

30

【0518】

- ヘキソサミニダーゼ放出

マスト細胞において、 Ca^{2+} の流入は、ヘパリン、ヒスタミン、及び - ヘキソサミニダーゼなどの酵素など、炎症性メディエータの脱顆粒及び放出をもたらす。したがって、このような分子の放出を検出及び/又は測定することは、細胞内カルシウムを監視するために使用され得る。例えば、マスト細胞から培地を採取することができる。その後、- ヘキソサミニダーゼに適切な基質（例えば、p-ニトロフェニル-アセチル-グルコサミド）が加えられ、結果として生じた混合物の吸光度は、サンプルにおける - ヘキソサミニダーゼ活性の相対量を測定するために評価される（Funaba et al. (2003) Cell Biol. International 27:879-85）。

40

【0519】

50

カルシウム / カルモジュリン依存性 C a N ホスファターゼ活性

ホスファターゼカルシニューリン (C a N) は、様々なタンパク質を脱リン酸化し、その活性及び局在性に影響を与える。C a N 活性は、精製した C a N 及び C a N 基質、例えば、c A M P 依存性キナーゼの R I I サブユニットにおける配列に対応する放射標識ペプチドを、式 (I)、(I A)、(I I)、(I I A)、(I I I)、(I I I A)、(I V)、(I V A)、(V)、(V A)、(V I)、(V I A)、(V I I)、又は (V I I A) の化合物と共に又は該化合物を用いずにインキュベートすることによって、評価され得る (T r e v i l l y a n e t a l . (2 0 0 1) J . B i o l . C h e m 2 7 6 : 4 8 1 1 8 - 2 6 を参照)。放射標識ペプチドのレベル及び / 又は放出された遊離無機リン酸塩 (f r e e i n o r g a n i c p h o s p h a t e) の量は、C a N 脱リン酸化活性を評価するために測定され得る。

10

【 0 5 2 0 】

N F A T 転写活性

N F A T (活性化した T 細胞の核因子) の転写因子は、細胞内カルシウムレベルに反応する多くの遺伝子を調節する。例えば、N F A T タンパク質は免疫反応に関与するサイトカイン遺伝子の転写を調節する。N F A T 調節した遺伝子からのプロモータ、及び / 又は調節領域及び遺伝子からの要素を用いて、N F A T 調節した発現を監視し、それにより細胞内カルシウムを監視する。レポーター遺伝子の融合物は、ルシフェラーゼ、 β -ガラクトシダーゼ、緑色蛍光タンパク質 (G F P)、又は当該技術分野で知られている他のレポーター遺伝子などのレポーター遺伝子と操作可能に結合する、N F A T 調節されたプロモータ又は N F A T 調節された要素で構築され得る (例えば、公開された米国特許出願第 2 0 0 2 - 0 0 3 4 7 2 8 号を参照)。レポータータンパク質及びレポーター活性の量は、N F A T 活性の 1 つの基準である。

20

【 0 5 2 1 】

N F A T のリン酸化

N F A T の活性化は、主にそのリン酸化を通して調節され、次々とその細胞内局在性を調節する。刺激されていない細胞において、N F A T は高リン酸化した細胞質タンパク質である。様々なメカニズムによって誘発された細胞内 $C a^{2+}$ の上昇は、 $C a^{2+}$ - カルモジュリン依存性ホスファターゼ、カルシニューリンの活性を増加させる。活性化したカルシニューリンは、N F A T 分子の調節領域内の多数のセリン残留物を脱リン酸化する。N F A T は $C a^{2+}$ のレベル又は C a N 阻害の減少に応じて再リン酸化される。

30

【 0 5 2 2 】

N F A T のリン酸化状態は、例えば、H i s 6 タグ付けした N F A T などの、細胞中で検知可能なようにタグ付けした N F A T タンパク質を発現させることによって、監視され得る。タグ付けした N F A T は、N i ²⁺ クロマトグラフィを用いて細胞から精製可能であるとともに、ゲル電気泳動法及び染色、又はウェスタンブロット法にさらされることも可能である。N F A T をより高度にリン酸化した形状は、そのより緩やかな泳動によって識別され得る。リン酸化した N F A T の状態は N F A T 活性化の 1 つの基準として用いることが可能である (「 T r e v i l l y a n e t a l (2 0 0 1) J . B i o l . C h e m 2 7 6 : 4 8 1 1 8 - 2 6 」 を参照)。

40

【 0 5 2 3 】

N F A T 核局在化

細胞質と核の間の N F A T の局在性は、N F A T のリン酸化状態によって調節される。N F A T のリン酸化反応は、核局在配列を隠すことによって、核の局在化を防ぐ。N F A T 核局在化は、例えば、細胞中で蛍光色にタグ付けした N F A T、例えば、G F P - N F A T を発現させることによって監視され得る。共焦点顕微鏡法を用いて、タグ付けされた N F A T の核局在化を監視できる (T r e v i l l y a n e t a l (2 0 0 1) J . B i o l . C h e m 2 7 6 : 4 8 1 1 8 - 2 6 を参照)。

【 0 5 2 4 】

サイトカイン分泌

50

IL - 2 分泌などのサイトカイン分泌は、タンパク質検出アッセイを用いて測定され得る。例えば、上清は免疫細胞から採取され得る。ELISA アッセイ又は IL - 2 抗体を有する他の適切なフォーマットを用いて、分泌された IL - 2 の量を対照細胞と比較して検出及び / 又は測定できる。他の適切なサイトカイン、例えば、TNF - の分泌も、同様のアッセイにおいて検出され得る。

【0525】

サイトカイン発現

限定されないが、IL - 2 などのサイトカインの発現は、細胞内で直接的又は間接的のいずれかによって評価され得る。例えば、直接的な方法において、IL - 2 プロモータは、ルシフェラーゼ又は ガラクトシダーゼなどのレポーター遺伝子と使用可能なように結合され得、このレポーターの構築物は細胞内に取り込まれる。レポーター遺伝子の発現は測定可能であるとともに、対照細胞中の遺伝子の発現と比較可能である (Trevislyan et al (2001) J. Biol. Chem 276:48118 - 26 を参照)。あるいは、内因性又は組み換え型の IL - 2 mRNA 又はタンパク質の発見が評価され得る。

10

【0526】

T 細胞増殖

IL - 2 のようなサイトカインは、マイトジェン又は同種抗原の刺激に応じた T 細胞の増殖に必要であり、したがって、T 細胞の増殖は、サイトカインの発現又は分泌の変化によって変わる。T 細胞は、コンカナバリン A 又はアロ反応性リンパ球などを用いて誘発され得、T 細胞増殖は、例えば、³H - チミジンのパルスに細胞をさらし、かつ、³H - チミジンの取り込みを測定することによって測定される (Trevislyan et al (2001) J. Biol. Chem 276:48118 - 26 を参照)。

20

【0527】

幾つかの実施形態において、本明細書に示された化合物による SOCE の調節 (例えば、阻害又は減少) は、以下の基準の何れかの評価によって決定される：

- a. カルシウム指示薬によって測定されたように、増加した $[Ca^{2+}]_i$ が直接的に阻害されている；
- b. パッチクランプによって測定されたように、 I_{SOC} 又は I_{CRAC} が直接的に阻害されている；
- c. カルシニューリンの活性、NFAT の細胞内局在、NFAT のリン酸化、及び / 又はサイトカイン、例えば IL - 2 の生成などの下流シグナル制御機能が阻害されている；又は
- d. 活性化誘発細胞の増殖、分化、及び / 又はアポトーシスシグナル伝達経路で修正が行われている。

30

【0528】

動物モデル

本方法の実施形態で使用され得る動物モデルは、細胞内カルシウムに依存する又は該細胞内カルシウムによって調整される、細胞プロセスの変質又は欠損、あるいは該細胞プロセスの異常な機能を、少なくとも幾つかの細胞内に有する、非ヒト動物を含むが、これらに限定されない動物をさらに含む。細胞内カルシウムに依存する又はこれによって調整される細胞プロセスは、例えば、細胞の活性化、遺伝子の発現、細胞輸送、及び、アポトーシスを含む。細胞内カルシウムの調節によって少なくとも部分的に補われ得る欠陥を含む疾患 / 障害は、限定されないが：リウマチ性関節炎、炎症性腸疾患、シェーグレン症候群 (唾液腺上皮細胞のリンパ球の浸潤に関連するサイトカインが、耳下腺細胞内のカルシウム動員を減少でき；また、T 細胞の活性化は、転写因子の活性化、サイトカイン遺伝子の発現、及び細胞の増殖を含み、ストア作動性カルシウムの流入によって提供される細胞内カルシウムレベルの持続した上昇に依存する)、喘息 (ストア作動性カルシウム流入が、気管支狭窄及び気管支の平滑筋細胞の増殖を媒介するという重要な役割を果たす)、糸球体腎炎及び糸球体炎症 (糸球体炎症の共培養モデルにおける、ストア作動性カルシウム流

40

50

入、シグナル単球接着 (signal monocyte adhesion) などによる、細胞内カルシウムの変化)を含む、自己免疫性障害を含む。

【0529】

動物モデルの種類は、非ヒト無脊椎動物及び脊椎動物、非ヒト哺乳動物、齧歯動物 (例えば、マウス、ラット、及びハムスター)、ウシ、トリ、ブタ、ヤギ、イヌ、ヒツジ、昆虫、ショウジョウバエ、線形動物、蠕虫、線虫、サル、ゴリラ、及び他の霊長類などの、非ヒト動物を含むが、これらに限定されない。

【0530】

動物モデルは、遺伝子導入動物又は非遺伝子導入動物を含む。本方法の特定の実施形態で使用され得る、このような動物モデルの1つの例は、喘息の特徴である気道過敏性 (AHR) の齧歯動物モデルである。このモデルは、例えば、エアロゾル化されたオボアルブミン及びコリン作動性刺激による誘発 (例えば、メタコリン又はアセチルコリンの投与を介して) にさらされた後で、オボアルブミンによる免疫感作を通じた感作によって作られ得る (例えば、「Xu et al. (2002) J. Appl. Physiol. 93:1833-1840」、「Humbles et al (2002) Proc. Natl. Acad. Sci. 99:1479-1484」を参照)。気道過敏性 (例えば、呼吸圧力曲線を記録するために気圧のプレシモグラフィを用いたり、肺コンダクタンス及び肺コンプライアンスなどの肺のパラメーターの測定を介するものなどの、方法を用いて評価され得る) は、本明細書で提供される化合物で処理される及び処理されない動物において評価及び比較され得る。本方法の特定の実施形態で使用され得る動物モデルのさらなる例は、例えば、抗Thy1.1抗体を投与することによって作られるメサングウム増殖性糸球体腎炎の齧歯動物モデルである (例えば、Jefferson and Johnson (1999) J. Nephrol. 12:297-307を参照)。糸球体腎炎又は腎機能障害を示す任意の数のパラメーター (例えば、メサングウム細胞増殖、血圧、尿中タンパク質の排せつ、クレアチンクリアランス、糸球体硬化指数、及び他のパラメーター) は、試薬で処理される又は処理されない動物において評価及び比較され得る。非肥満性糖尿病 (NOD) マウスとは、1型糖尿病と多くの特徴を共有する自己免疫性糖尿病を自然に発症させる近交系マウスであり、本方法の特定の実施形態で使用され得る動物モデルの別の例である。これらのマウスは、外分泌組織の分泌腺機能を衰退させることを含む、自己免疫性外分泌腺症 (シェーグレン症候群など) の多くの特徴も明らかにする (例えば、Humphreys - Beher and Peck (1999) Arch. Oral Biol. 44 Suppl 1:S21-25 and Brayer et al. (2000) J Rheumatol. 27:1896-1904を参照)。シェーグレン症候群に関連する特徴 (例えば、外分泌腺 (例えば、唾液腺及び涙腺) のリンパ球浸潤、顎下腺の樹状細胞及びマクロファージの存在、基礎的な及び刺激性の涙分泌の測定による涙腺の統合、唾液の流量、及びアミラーゼ活性) は、本明細書に記載の化合物で処理された及び処理されない動物において評価及び比較され得る。自己免疫性疾患の動物 (例えば齧歯動物) モデルは、本方法の特定の実施形態でも使用され得る。このような動物は、国立保健研究所 (NIH)、自己免疫ラットモデル博物館及び開発センター (Autoimmune Rat Model Repository and Development Center) (Bethesda, Md.: www.ors.od.nih.gov/dirs/vrp/ratcenter でアクセス可能) を通して入手可能なラットモデルを含む。関節リウマチ (RA) 及び関連する慢性/自己免疫性炎症性疾患の1つのラットモデルは、コラーゲン誘導関節炎 (CIA) モデルである (例えば、Griffiths and Remmers (2001) Immunol. Rev. 184:172-183を参照)。自己免疫性疾患の特徴的な表現型 (例えば、自己抗原に対する免疫反応の変化レベル、自己抗原を発現する標的器官の慢性炎症、臓器障害における単核細胞及び組織線維芽細胞への浸潤の活性化及び関与) は、本明細書で提供される化合物で処理された及び処理されない動物において評価及び比較され得る。神経障害性疼痛又は炎症性疼痛の動物 (例えば、齧歯動物)

モデルはまた、本方法の特定の実施形態において使用され得る。例えば、神経障害性疼痛の1つのラットモデルは、腰椎神経の結紮後の、接触性アロディニア（無害な刺激に対する過剰反応）の進行に関与している（例えば、Chaplan et al. (1994) J. Neurosci. Methods 53:55-63 and Luo et al. (2000) J. Neurosci. 21:1868-1875を参照）。接触性アロディニアは、神経障害性疼痛の1つの特性であり、本明細書に記載の化合物で処理される及び処理されない動物において評価され（例えば、加えられる圧力に応じて脚の引っ込みの閾値（paw withdrawal threshold）を評価することによって）、比較され得る。

【実施例】

10

【0531】

これらの実施例は、例示目的のみに提供され、本明細書で提供される請求項の範囲を制限しない。本明細書に記載の化合物の合成に使用された出発物質と試薬は、限定されないが、Sigma-Aldrich、Acros Organics、Fluka、及びFischer Scientificなどの商業的供給源から合成されるか、得ることができる。

【0532】

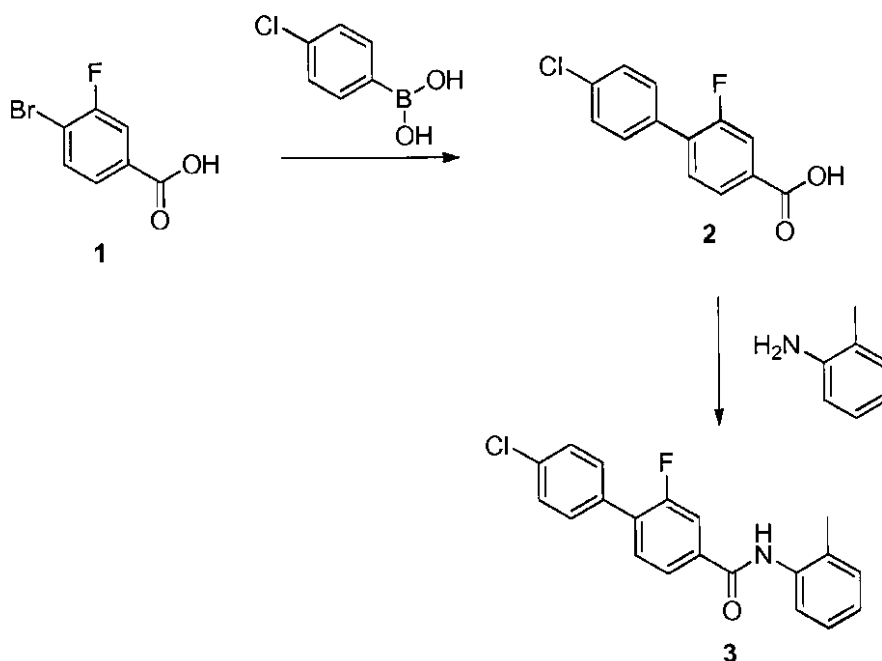
合成例

実施例1：4'-クロロ-2-フルオロ-N-(o-トリル)-[1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド(3)の調製：

20

【0533】

【化61】



30

40

【0534】

水(50 mL)中の1(2 g、9.13 mmol)、2(1.71 g、10.96 mmol)、炭酸ナトリウム(2.9 g、27.2 mmol)、パラジウム酢酸(0.2 g)の攪拌された混合物を、10分間窒素と共に散布する。反応混合物を85℃で12時間加熱し、濾過し、濾液を、HC1(2 M)を有するpH = 3に酸性化し、沈澱物を濾過して水で洗浄し、乾燥して濃縮し、更に精製することなく、白色固形物としての0.6 gの2を得た。

【0535】

3 mLのアセトニトリル中の60 mgの2の溶液、3 eqのEt₃N、1 eqの2-メチルアニリン、及び1.5 eqのBopClを、80℃で15時間攪拌した。反応混合物

50

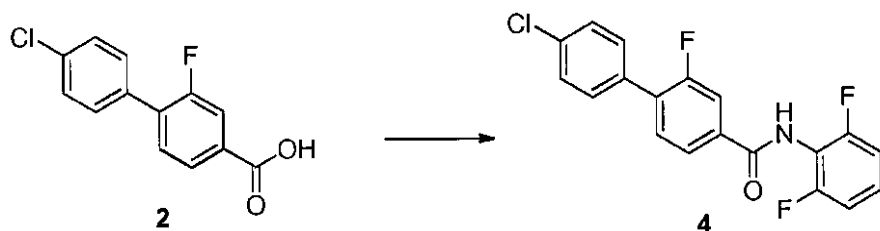
を濃縮し、残留物を予備の H P L C によって精製し、標的化合物 3 を得た。

【 0 5 3 6 】

実施例 2 : 4' - クロロ - N - (2 , 6 - ジフルオロフェニル) - 2 - フルオロ - [1 , 1' - ビフェニル] - 4 - カルボキサミド (4) の調製 :

【 0 5 3 7 】

【 化 6 2 】



10

【 0 5 3 8 】

ジクロロメタン (1 0 m L) 中の 2 (0 . 8 g 、 3 . 2 m m o l) の室温の溶液に、 D M F (2 6 μ L) 、その後塩化オキサリル (0 . 8 1 3 g 、 6 . 4 m m o l) を加えた。一旦泡立が鎮まれば、黄色の溶液を 1 . 5 時間還流にまで加熱した。冷却後、溶液を真空内で蒸発させ、固形残留物を D C M により共沸し (a z e o t r o p e d) 、白色固形物として 0 . 8 g の酸塩化物を得た。

【 0 5 3 9 】

20

2 m l の T H F 中の 2 , 6 - ジフルオロアニリン (2 3 m g 、 0 . 1 8 m m o l) の溶液に、 N a H (2 1 . 6 m g 、 0 . 5 4 m m o l) を加えた。混合物を室温で 1 時間撹拌した。その後、 1 m l の T H F 中の上記の酸塩化物 (5 0 m g 、 0 . 1 8 m m o l) を加えた。混合物を室温で 1 2 時間撹拌した。所望の生成物の 4 5 % を見出し、出発物質の 1 2 % は残存した。反応混合物を水によってクエンチし、残留物を予備の H P L C によって精製し、標的化合物 4 を得た。

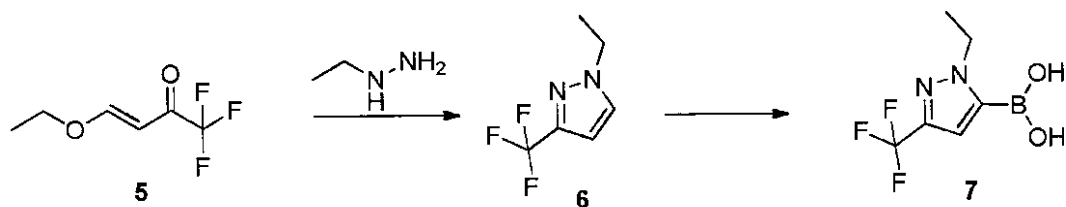
【 0 5 4 0 】

実施例 3 : 3 - フルオロ - 4 - (1 - メチル - 3 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) 安息香酸 (1 0) の調製 :

【 0 5 4 1 】

30

【 化 6 3 】



【 0 5 4 2 】

40

(1 - エチル - 3 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) ボロン酸 (7) の調製 : 化合物 4 (1 0 0 g 、 0 . 5 9 5 m o l) とメタノール (4 0 0 m L) の混合物に、室温でエチルヒドラジン (1 1 3 g 、 1 . 2 m o l) を加えた。混合物を 4 時間撹拌した。混合物を水 (1 L) へ注ぎ、 D C M (6 0 0 m L) で抽出した。有機質層を水 (3 x 4 0 0 m L) 、ブラインで洗浄し、 N a 2 S O 4 上で乾燥し、濃縮した。残留物を蒸留し、淡黄色の液体として化合物 6 (3 5 g 、 3 5 . 8 %) を得た。

【 0 5 4 3 】

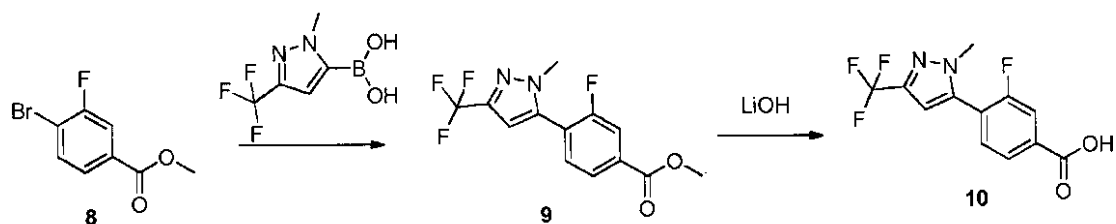
乾燥した T H F (4 0 0 m L) 中の化合物の溶液 6 (3 5 g 、 0 . 2 1 m o l) に、 - 7 8 で n - B u L i (2 5 6 m L 、 0 . 6 4 m o l 、 2 . 5 M) を加えた。混合物を - 7 8 で 2 0 分間撹拌した後、ホウ酸トリイソプロピル (7 9 g 、 0 . 4 2 m o l) を加えた。混合物を室温で一晩撹拌した。混合物を 1 M H C l により p H を 5 に調節した。

50

混合物をEtOAc (500 mL) と水 (500 mL) により分離した。水層を、EtOAc (3 × 500 mL) で抽出した。有機質層を組み合わせ、ブラインで洗浄し、濃縮し、黄色のオイルとして7 (25 g、57%) を得た。

【0544】

【化64】



10

【0545】

1,4-ジオキサン中の8 (1.5 g、7.69 mmol) の溶液に、2 eq の1-メチル-3-トリフルオロメチルピラゾール-5-ボロン酸、Pd(dppf)2Cl2 (0.5 g) 及び3 eq のK3PO4・3H2Oを加えた。反応混合物を10分間窒素で散布した。また、結果として生じる混合物をN2下で、85℃で15時間撹拌した。EA/ブライン処理を行い (EA/brine work)、その後予備のHPLC精製を行い、1.3 g の化合物9を得た。1.1 g の10をaq. LiOHによる加水分解の後に得た。

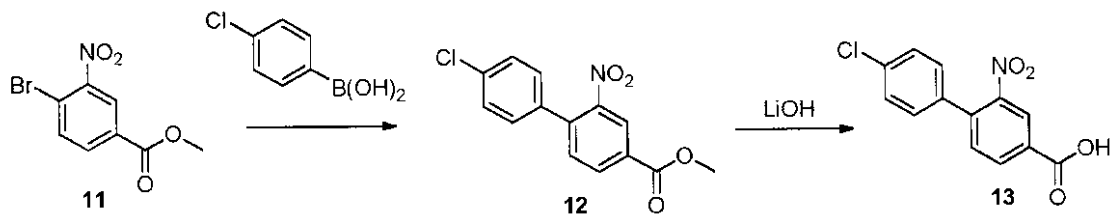
20

【0546】

実施例4：4'-クロロ-2-ニトロ-[1,1'-ビフェニル]-4-カルボキシル酸(13)の調製：

【0547】

【化65】



30

【0548】

1,4-ジオキサン (100 mL) / 水 (20 mL) 中の11 (2 g、7.69 mmol) の溶液に、4-クロロフェニルボロン酸 (1.44 g、9.23 mmol)、Pd(dppf)2Cl2 (0.2 g) 及びK2CO3 (3.19 g、23 mmol) を加えた。反応混合物を10分間窒素で散布した。及び、結果として生じる混合物をN2下で、80℃で15時間撹拌した。EA/ブライン処理を行い、その後予備のHPLC精製を行い、2.1 g の化合物12を得て、それをその後aq. LiOHにより加水分解し、1.7 g の13を得た。

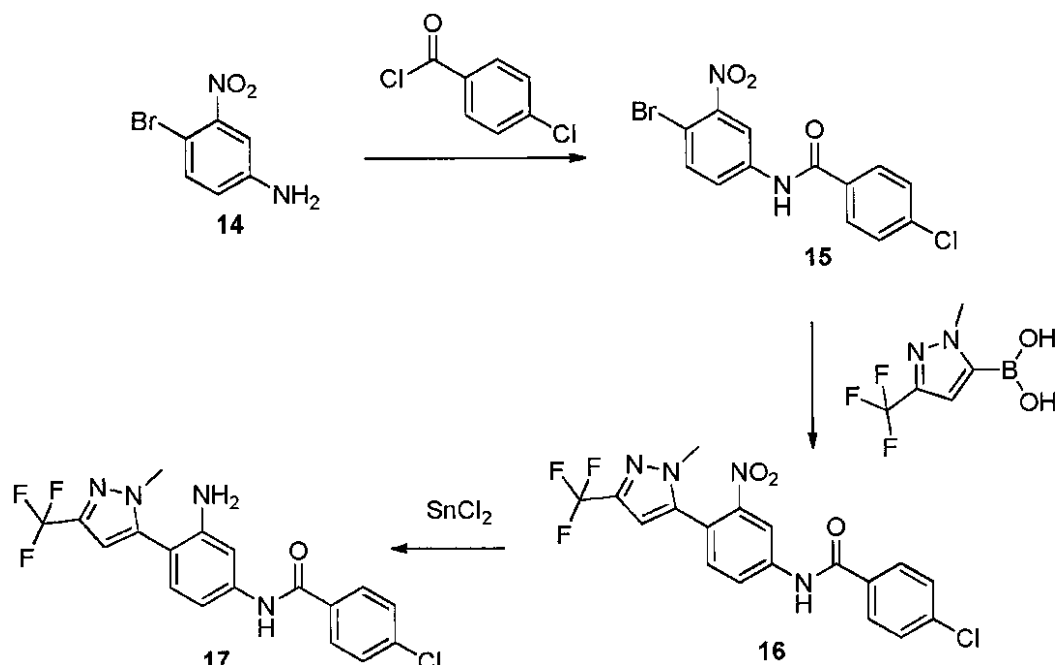
【0549】

40

実施例5：N-(3-アセトアミド-4-(1-メチル-3-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-5-イル)フェニル)-4-クロロベンズアミド(18)の調製：

【0550】

【化 6 6】



10

【0551】

4 - クロロ - N - (4 - (1 - メチル - 3 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) - 3 - ニトロフェニル) ベンズアミド (16) の調製 : 10 ml の DCM 中の 4 - ブロモ - 3 - ニトロアニリンの溶液 (14 , 668 mg , 3 mmol) に、2 mg の DMA P 及び 3 eq の DIE A を加え、その後 1.2 eq の 4 - クロロベンジル塩化物を追加した。室温で一晩撹拌した後、反応混合物を DCM / NaHCO₃ で後処理した。Org 相 (Org . phase) を、Na₂SO₄ 上で乾燥し、濃縮して乾燥した。固形残留物を酢酸エチル / ヘキサンから再結晶化し、更なる精製の無い次の逐次反応に直接使用された未精製の 15 を得た。

20

【0552】

1 ml の DME、1 ml の EtOH 及び 0.5 ml の H₂O 中の、1 - メチル - 3 - トリフルオロメチルピラゾール - 5 - ボロン酸 (58.2 mg、0.3 mmol)、中間物 15 (107 mg、0.3 mmol)、Pd (PPh₃)₄ (17 mg) 及び炭酸ナトリウム (127 mg、1.2 mmol) の反応混合物を、Ar で散布し、その後 80 ° で 3 時間加熱した。EA / ブラインで後処理を行い (EA / brine work - up)、その後フラッシュシリカゲルカラム精製を行い、黄色の固形物として 58 mg の 16 を得た。

30

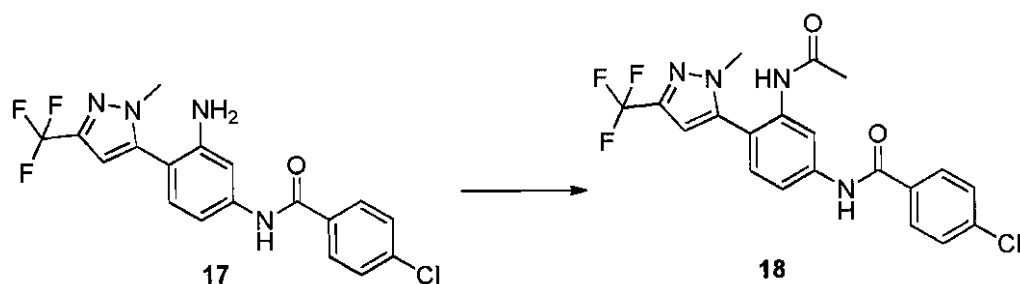
【0553】

N - (3 - アミノ - 4 - (1 - メチル - 3 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) フェニル) - 4 - クロロベンズアミド (17) の調製 : 化合物 16 (42 mg、0.1 mmol) を 10 ml の MeOH に溶かした。塩化スズ (II) 二水和物 (Tin (II) chloride hydrate) (223 mg、1 mmol) を加え、反応混合物を室温で一晩撹拌した。反応混合物を蒸発させて乾燥した。固形残留物を 6 N NaOH 内で溶かし、DCM で抽出した。Org 相をブラインで洗浄した。濃縮して乾燥した後、固形残留物を DMF 内で溶かし、予備の HPLC の上で精製し、化合物 17 を得た。

40

【0554】

【化 6 7】



10

【0555】

N - (3 - アセトアミド - 4 - (1 - メチル - 3 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) フェニル) - 4 - クロロベンズアミドの調製 (18) : 2 m l の D C M 中の 17 の溶液 (20 m g) に、3 e q の D I E A 及び塩化アセチル (20 μ l) を加えた。D C M / N a H C O ₃、水で後処理する前に、反応混合物を室温で 5 時間撹拌した。O r g 相を濃縮し、予備の H P L C 精製にさらし、化合物 18 を得た。

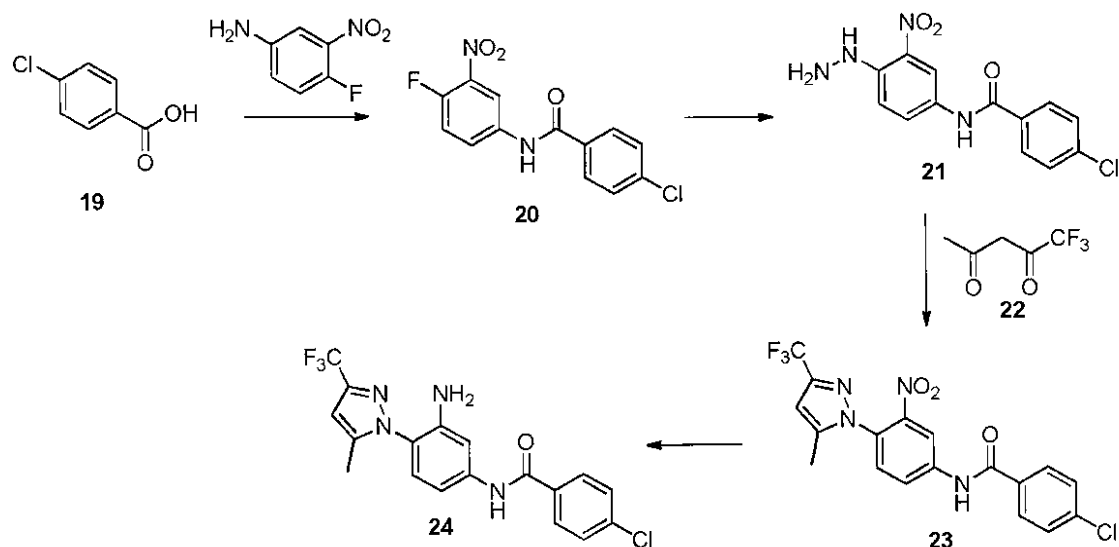
【0556】

実施例 6 : N - { 3 - アミノ - 4 - [5 - メチル - 3 - (トリフルオロメチル) ピラゾリル] フェニル } - (4 - クロロフェニル) カルボキサミド (24) の調製 :

【0557】

20

【化 6 8】



30

【0558】

(4 - クロロフェニル) - N - (4 - フルオロ - 3 - ニトロフェニル) カルボキサミド (20) の調製 : D C M (150 m L) 中の 4 - クロロ安息香酸 (19) (9 . 36 g、0 . 06 m m o l) の溶液に、(C O C l) ₂ (17 . 4 m L、0 . 3 m o l) を液滴で加え、0 で D M F の c a t 量 (c a t . a m o u n t) を加えた。混合物を、室温で 2 時間撹拌し、蒸発させた。残留物を D C M (150 m L) 中で再び溶かし、0 で C H ₂ C l ₂ (100 m L) 中の 4 - フルオロ - 3 - ニトロアニリン (6 . 24 g、0 . 04 m o l) 及び D I E A (20 . 9 m L、0 . 12 m o l) の混合物を加えた。混合物を室温で一晩中撹拌することを可能にした。溶媒を真空下で取り除き、残留物を s a t . N a H C O ₃ a q . (50 m L) 及びブライン (50 m L) で洗浄した。有機質層を分離し、乾燥し、結晶化によって精製して、20 (7 g、60 %) を得た。

40

【0559】

(4 - クロロフェニル) - N - (4 - ヒドラジノ - 3 - ニトロフェニル) カルボキサミド (21) の調製 : 熱いアルコール (150 m L) 内で 20 (6 . 5 g、22 m m o l)

50

を溶解し、100%のヒドラジン水和物(1.6 mL)、濃縮されたアンモニア水(1.7 mL)及びアルコール(5 mL)の混合物をゆっくり加えた。混合物を75℃で2時間撹拌した。反応混合物を濾過し、21(5.68 g、84%の収量)を得た。

【0560】

(4-クロロフェニル)-N-{4-[5-メチル-3-(トリフルオロメチル)ピラゾリル]-3-ニトロフェニル}カルボキサミド(23)の調製：エタノール(50 mL)中の22(2.9 mL、24.27 mmol)を、エタノール(150 mL)及び98%の硫酸(8 mL)中の21(4.96 g、16.18 mmol)の熱溶液に加え、混合物を30分間還流した。反応混合物を飽和したNaHCO₃で中和し、CH₂Cl₂で抽出し、Na₂SO₄上で乾燥し、濃縮し、フラッシュクロマトグラフィーによって精製して、23(790 mg、11%の収量)を得た。

10

【0561】

N-{3-アミノ-4-[5-メチル-3-(トリフルオロメチル)ピラゾリル]フェニル}(4-クロロフェニル)カルボキサミド(24)の調製：EtOH(50 mL)中の23(340 mg、1.24 mmol)、SnCl₂・2H₂O(902 mg、6.22 mmol)、HCl(0.33 mL)の混合物を、1時間N₂雰囲気下の還流にて撹拌した。溶媒は真空下で取り除き、pH=14に対するNaOHにより洗浄し、CH₂Cl₂で抽出し、Na₂SO₄上で乾燥し、カラムクロマトグラフィーによって精製し、24(235 mg、75%の収量)を得た。¹H NMR(CDCl₃, 300 MHz): δ = 2.37(s, 3H)、3.89(s, 2H)、6.59(s, 1H)、6.76-6.79(m, 1H)、7.13(d, 1H)、7.46-7.49(m, 2H)、7.53(d, 1H)、7.73(s, 1H)、7.79-7.81(m, 2H)。LC-MS: 394.9(M+)⁺。

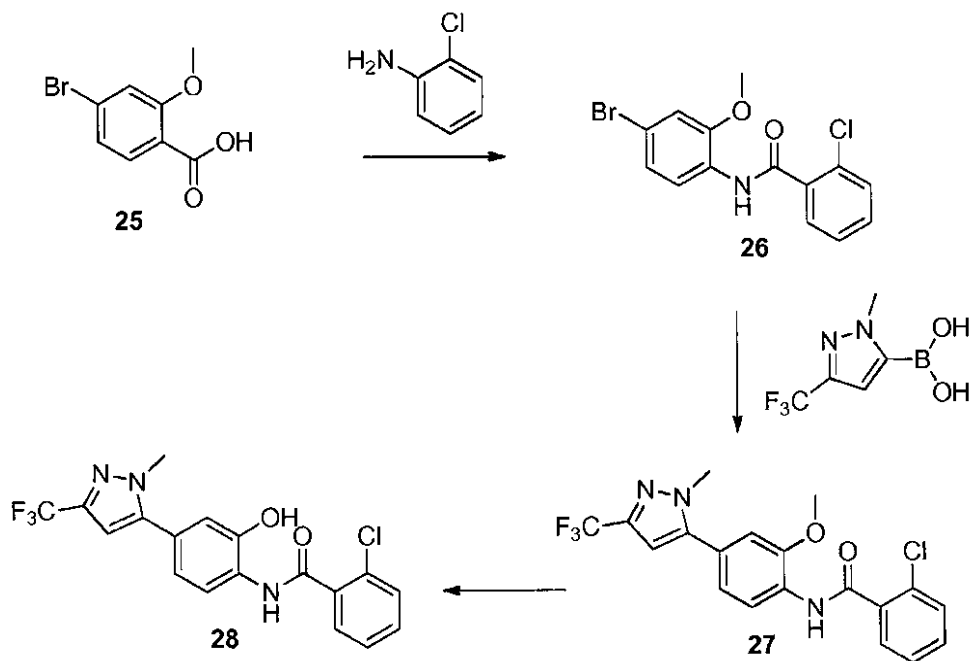
20

【0562】

実施例7：2-クロロ-N-(2-ヒドロキシ-4-(1-メチル-3-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-5-イル)フェニル)ベンズアミド(28)の調製：

【0563】

【化69】



30

40

【0564】

2-クロロ-N-(2-メトキシ-4-(1-メチル-3-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-5-イル)フェニル)ベンズアミド(27)の調製：中間体26を、同様の方法で、4-ブロモ-2-メトキシ安息香酸(25)と2-クロロアニリンを組み

50

合わせるにより、中間体 2 として調製した。2 ml の DME、2 ml の EtOH 及び 1 ml の H₂O 中の、1 - メチル - 3 - トリフルオロメチルピラゾール - 5 - ボロン酸 (100 mg、0.5 mmol)、中間体 26 (170 mg、0.5 mmol)、Pd(PPh₃)₄ (60 mg) 及び炭酸ナトリウム (212 mg、2 mmol) の反応混合物を、Ar で散布し、その後 80 で 3 時間加熱した。EA / ブライン後処理を行い、その後フラッシュシリカゲルカラム精製を行い、白色固形物として 182 mg の 27 を得た。

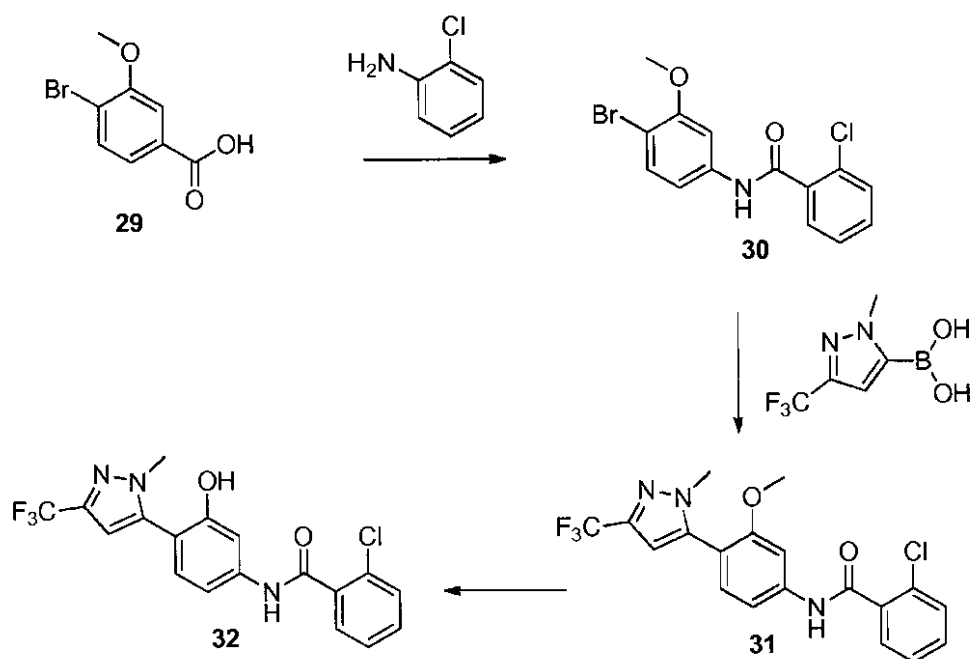
【0565】

2 - クロロ - N - (2 - ヒドロキシ - 4 - (1 - メチル - 3 - (トリフルオロメチル) - 1H - ピラゾール - 5 - イル)フェニル)ベンズアミド (28) の調製：10 ml の DCM 中の 27 (132 mg、0.32 mmol) の溶液に、BBr₃ (DCM 中 1 M、3 ml) の溶液を加えた。室温で 1.5 時間撹拌した後、反応混合物を蒸発させて乾燥した。固形残留物を EA 中で溶かし、aq. NaHCO₃、ブライン及び水で洗浄した。Org 相を硫酸ナトリウム上で乾燥し、蒸発させて乾燥し、黄色の固形物として 28 を得た。

10

【0566】

【化70】



20

30

【0567】

実施例 8：2 - クロロ - N - (3 - ヒドロキシ - 4 - (1 - メチル - 3 - (トリフルオロメチル) - 1H - ピラゾール - 5 - イル)フェニル)ベンズアミド (32) の調製：

【0568】

2 - クロロ - N - (3 - ヒドロキシ - 4 - (1 - メチル - 3 - (トリフルオロメチル) - 1H - ピラゾール - 5 - イル)フェニル)ベンズアミド (32) の調製：上述のような同様の手順において、化合物 32 を、4 - ブロモ - 3 - メトキシ安息香酸 29 から出発して調製した。

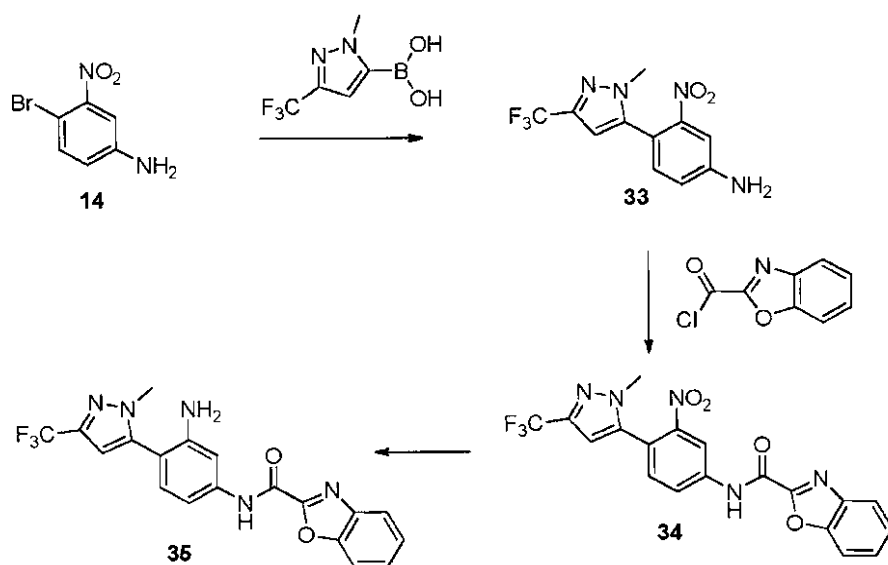
40

【0569】

実施例 9：N - (3 - アミノ - 4 - (1 - メチル - 3 - (トリフルオロメチル) - 1H - ピラゾール - 5 - イル)フェニル)ベンゾ[d]オキサゾール - 2 - カルボキサミド (35) の調製：

【0570】

【化 7 1】



10

【0571】

N - (4 - (1 - メチル - 3 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) - 3 - ニトロフェニル) ベンゾ [d] オキサゾール - 2 - カルボキサミド (3 4) の調製 :

20

10 ml のトルエン、10 ml の EtOH および 5 ml の H₂O 中の 1 - メチル - 3 - トリフルオロメチルピラゾール - 5 - ボロン酸 (560 mg、3 ミリモル)、4 - ブロモ - 3 - ニトロアニリン (14) (720 mg、3.3 ミリモル)、Pd (PPh₃)₄ (173 mg) および炭酸ナトリウム (1.37 g、12 ミリモル) の反応混合物を、Ar でパージし、次に、EA / ブライン混ぜ合わせが、さらなる精製のない次の逐次反応に使用されたクルード (33) を供給し、17 時間 100 °C に加熱した。

【0572】

5 ml の DCM の (33) (38 mg、0.13 ミリモル) の溶液に、DIEA (100 μl)、DMAP (2 mg) および 2 - ベンゾキサゾール酸塩化物 (47 mg、0.26 ミリモル) を加えた。反応混合物を 17 時間撹拌した。冷却後、反応物を DCM 水溶液、NaHCO₃、フラッシュシリカで処理した。クロマトグラフィーは所望の化合物 (34) を与えた。

30

【0573】

N - (3 - アミノ - 4 - (1 - メチル - 3 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) フェニル) ベンゾ [d] オキサゾール - 2 - カルボキサミド (3 5) の調製 :

3 ml EtOH の (34) (27 mg、0.06 ミリモル) の溶液に、塩化第 1 スズ二水和物 (135 mg、0.6 ミリモル) および HCl (3 ml、1 N) 水溶液を加えた。

その混合物を 17 時間室温で撹拌した。

溶媒を蒸発させ、残留物を 4 N の NaOH に溶かし、ついで、ジエチルエーテルで抽出した。

40

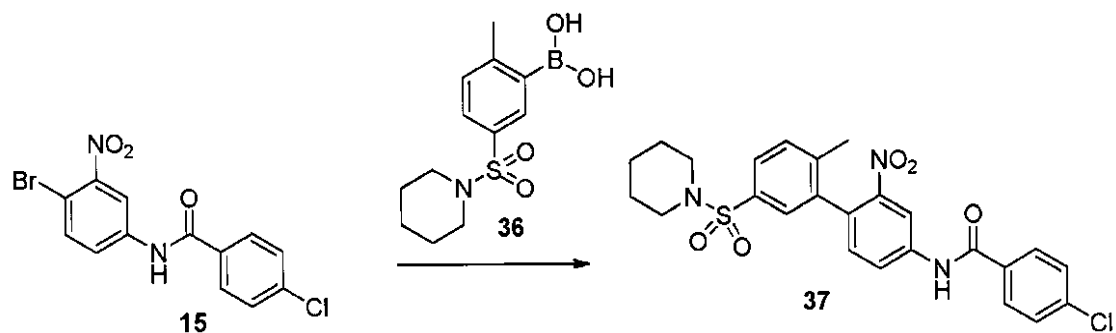
オルグ相を濃縮し、前処理 HPLC 精製を行った。

【0574】

実施例 10 : 4 - クロロ - N - (2' - メチル - 2 - ニトロ - 5' - (ピペリジン - 1 - イルスルホニル) - [1, 1' - ビフェニル] - 4 - yl) ベンズアミド (37) の調製 :

【0575】

【化 7 2】



10

【0576】

(15) の反応混合物 (71 mg、0.2 ミリモル)、中間物 (36) (57 mg、0.2 ミリモル)、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (23 mg)、および 1 ml の DME 中の炭酸ナトリウム (85 mg、0.8 ミリモル)、1 ml の EtOH および 0.5 ml の H_2O での反応混合物は、Ar によりふりかけられ、ついで 80°C で 3 時間加熱された。EA / ブライン後処理およびフラッシュシリカ・ゲル・カラム精製に従って、黄褐色の固形物として (37) を得た。

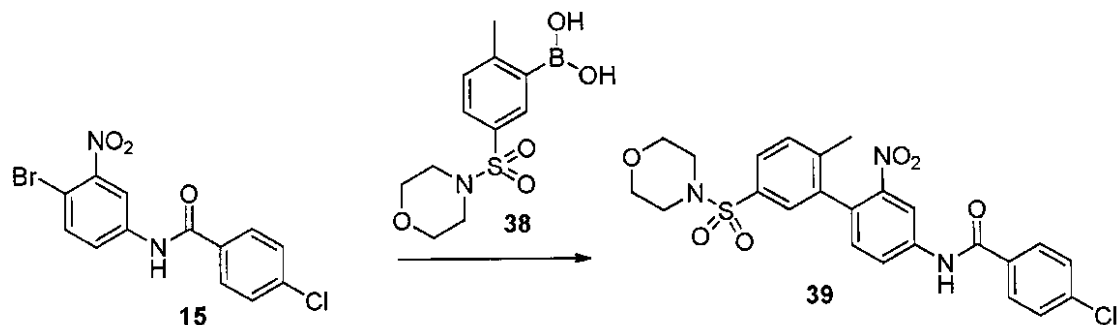
【0577】

実施例 11: 4-クロロ-N-(2'-メチル-5'-(モルホリノスルフォニル)-2-ニトロ-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)ベンズアミド (39) の調製:

20

【0578】

【化 7 3】



30

【0579】

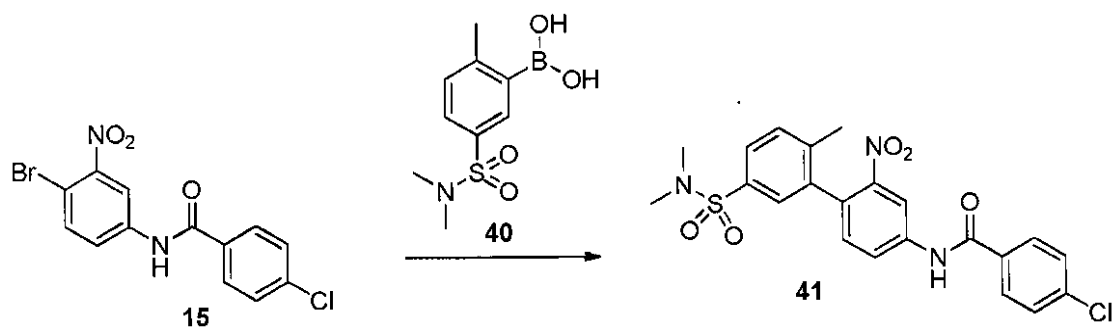
類似した手順では、上述されるように、化合物 (39) は (38) により (15) を反応させることにより調製された。

【0580】

実施例 12: 4-クロロ-N-(5'-(N,N-ジメチルスルファモイル)-2'-メチル-2-ニトロ-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)ベンズアミド (41) の調製:

【0581】

【化 7 4】



40

【0582】

50

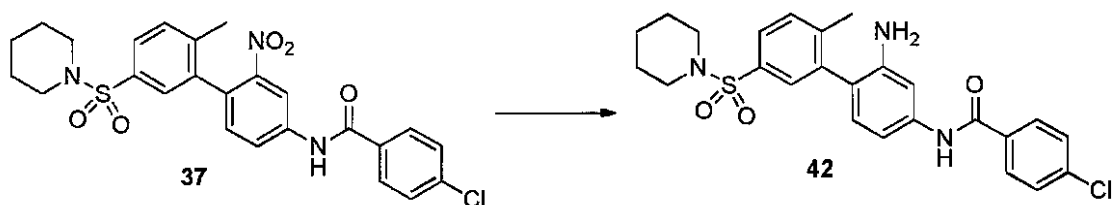
類似した手順では、上述されるように、化合物(41)は(40)により(15)を反応させることにより調製された。

【0583】

実施例13：N-(2-アミノ-2'-メチル-5'-(ピペリジン-1-イルスルホニル)-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)-4-クロロベンズアミド(42)の調製：

【0584】

【化75】



10

【0585】

化合物(35)を製造する類似した手順では、化合物(42)は塩化第1スズニ水和物の化合物(37)の還元によって調製された。

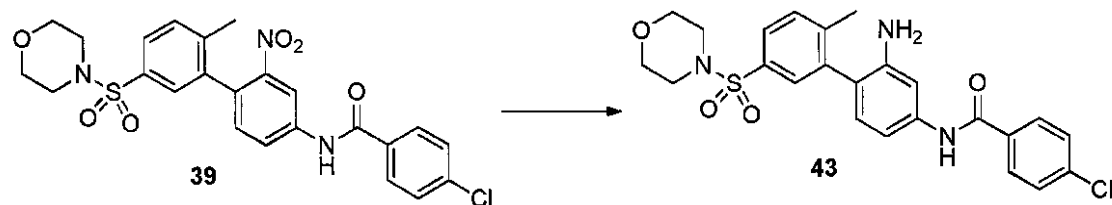
【0586】

実施例14：N-(2-アミノ-2'-メチル-5'-(モルホリノスルフォニル)-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)-4-クロロベンズアミド(43)の調製：

20

【0587】

【化76】



【0588】

同様に、化合物(43)は塩化第1スズニ水和物の化合物(39)の還元によって調製された。

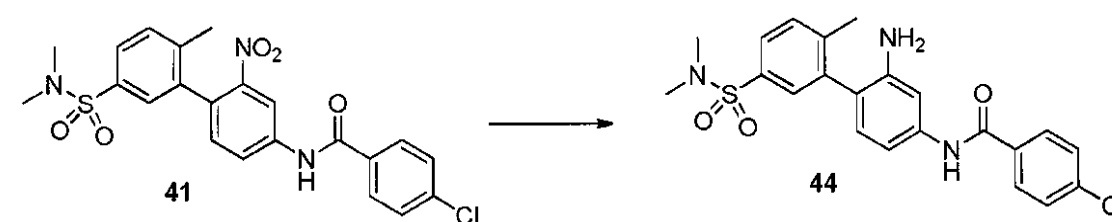
30

【0589】

実施例15：N-(2-アミノ-5'-(N,N-ジメチルスルファモイル)-2'-メチル-[1,1'-ビフェニル]-4-yl)-4-クロロベンズアミド(44)の調製：

【0590】

【化77】



40

【0591】

同様に、化合物(44)は塩化第1スズニ水和物の化合物(41)の還元によって調製された。

【0592】

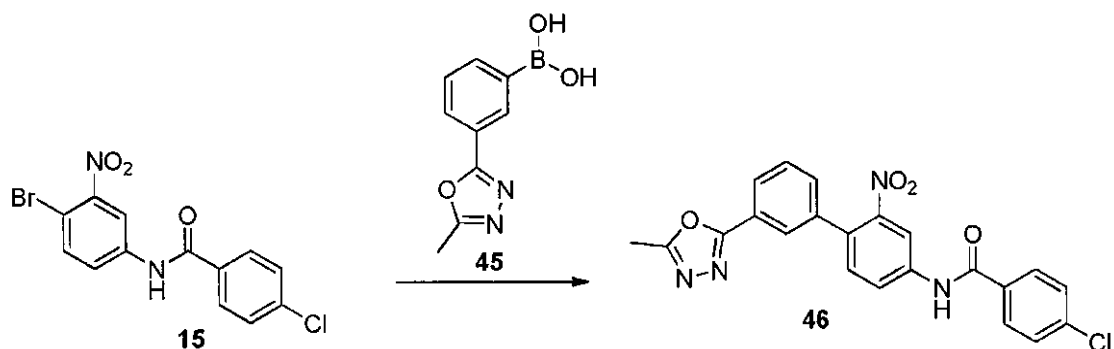
実施例16：4-クロロ-N-(3'-(5-メチル-1,3,4-オキサジアゾル-2-イル)-2-ニトロ-[1,1'-ビフェニル]-4-yl)ベンズアミド(46)

50

の調製：

【 0 5 9 3 】

【 化 7 8 】



10

【 0 5 9 4 】

化合物（ 3 7 ）を製造する類似した手順では、化合物（ 4 6 ）は（ 4 5 ）と結合することにより中間物（ 1 5 ）から調製された。

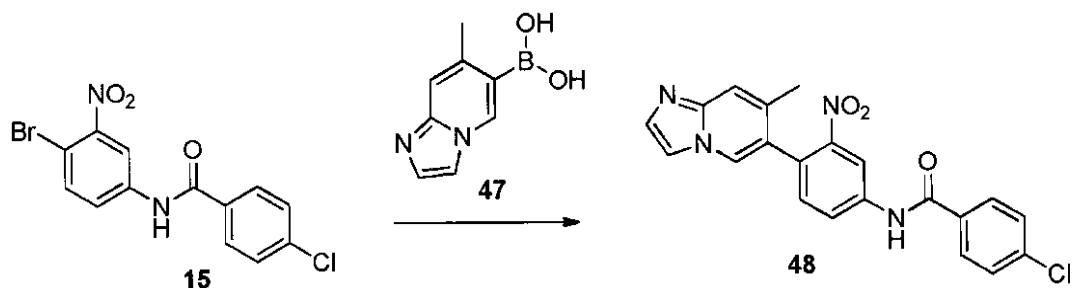
【 0 5 9 5 】

実施例 1 7：4 - クロロ - N - （ 4 - （ 7 - メチルイミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 6 - イル ） - 3 - ニトロフェニル ）ベンズアミド（ 4 8 ）の調製：

20

【 0 5 9 6 】

【 化 7 9 】



30

【 0 5 9 7 】

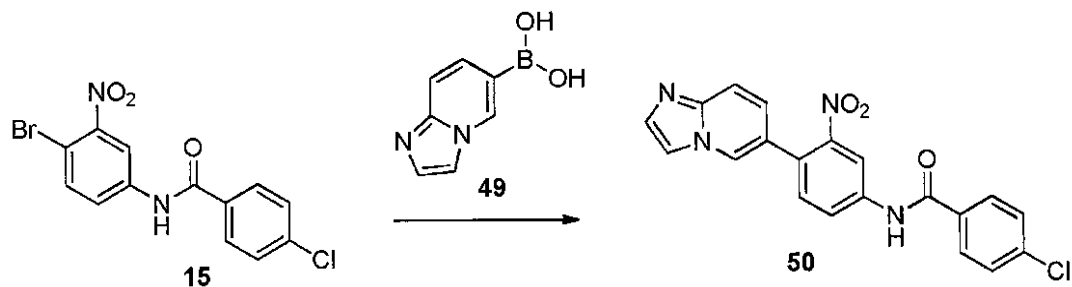
同様に、化合物（ 4 8 ）は中間物（ 1 5 ）および試薬（ 4 7 ）から調製された。

【 0 5 9 8 】

実施例 1 8：4 - クロロ - N - （ 4 - （ イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 6 - イル ） - 3 - ニトロフェニル ）ベンズアミド（ 5 0 ）の調製：

【 0 5 9 9 】

【 化 8 0 】



40

【 0 6 0 0 】

同様に、化合物（ 5 0 ）は中間物（ 1 5 ）および試薬（ 4 9 ）から調製された。

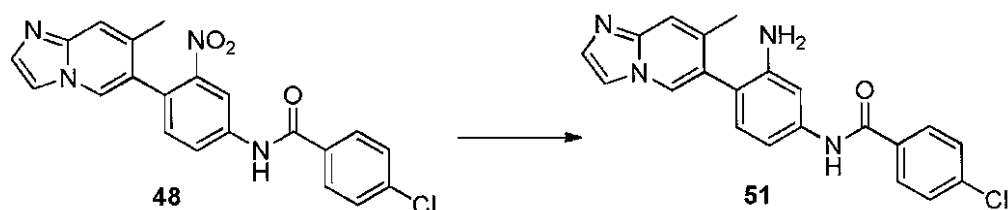
【 0 6 0 1 】

実施例 1 9：N - （ 3 - アミノ - 4 - （ 7 - メチルイミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 6 - イル ）フェニル ） - 4 - クロロベンズアミド（ 5 1 ）の調製：

50

【 0 6 0 2 】

【 化 8 1 】



【 0 6 0 3 】

化合物 (3 5) を製造する類似した手順では、化合物 (5 1) は塩化第 1 スズ二水和物の化合物 (4 8) の還元によって調製された。

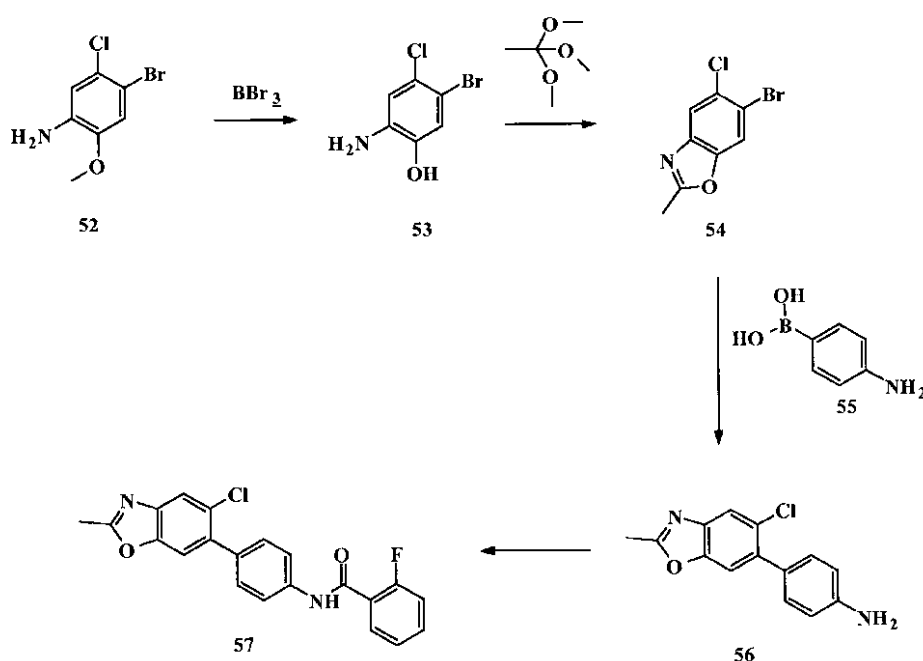
10

【 0 6 0 4 】

実施例 20 : N - [4 - (5 - クロロ - 2 - メチルベンズオキサゾル - 6 - イル) フェニル] (2 - フルオロフェニル) カルボキサミド (5 7) の調製 :

【 0 6 0 5 】

【 化 8 2 】



20

30

【 0 6 0 6 】

2 - アミノ - 5 - ブロモ - 4 - クロロフェノール (5 3) の調製 :
50 ml の D C M 中の 4 - ブロモ - 3 - クロロ - 6 - メトキシアニリン (5 2) (5 g 、
21.1 ミリモル) の懸濁液に、0 ° C の D C M (43 ml 、 43 ミリモル) 内の 1 M の
B B r ₃ を加えた。反応混合物は室温で 3 時間攪拌され、薄茶色の溶液と、薄茶色の懸濁
液に変わった。水溶液炭酸水素ナトリウム溶液に抑制された後、混合物は E A により抽出
された。オルグ相はブラインにより洗浄され、硫酸ナトリウム上で乾燥され、薄茶色の固
形物として 4.746 g (5 3) を得た。収率 : 100 % 、純度 > 95 % 。

40

【 0 6 0 7 】

6 - ブロモ - 5 - クロロ - 2 - メチルベンズオキサゾル (5 4) の調製 : トリフルオロメ
タンスルホン酸 (5 3) (4.746 g 、 21.1 ミリモル) 、 イッテルビウム (I I I)
塩 (130 mg 、 1 % m o l) および 15 ml の E t O H 内でのオルソギ酸メチルエス
テル (4.03 ml 、 1.5 の同等物) の混合物 (2 - アミノ - 5 - ブロモ - 4 - クロロ
フェノール) を、90 ° C で 1 時間加熱した。室温まで冷却後、形成された結晶が濾過さ
れ、M e O H により洗浄され、乾燥されて、蒼白な褐色の微細な針として 4.694 g (

50

54)を得た(収率:90.3%)。

【0608】

4-(5-クロロ-2-メチルベンズオキサゾル-6-イル)フェニルアミン(56)の調製:2mlのACN中の6-ブロモ-5-クロロ-2-メチルベンズオキサゾル(54)(160mg、0.65)、アニリン-5-ボロン酸塩(55)(135mg、1.2eq)、ビス(ジ-tert-ブチル(4-ジメチルアミノフェニル)ホスフィン)ジクロロパラジウム(II)(A-Phos)(46mg、0.1ミリモル)および K_3PO_4 (165mg)と、2mlのジオキサンと、0.5mlの H_2O の混合物を85°Cで加熱する前にアルゴンにより泡立たせた。室温に冷却後、反応混合物は、EAで取り上げられ、水溶液、 $NaHCO_3$ 及びブラインにより洗浄され、 Na_2SO_4 上で乾燥され、濃縮されて乾燥した。結果として生じる赤い固形物はDCMに溶かされ、0-60%のB(A:ヘキサン;B:ヘキサン中の50%のEA)を使用して、シリカゲルカラム精製にさらし、黄色の固形物70.6mg(56)を得た(収率:42%)。

10

【0609】

N-[4-(5-クロロ-2-メチルベンズオキサゾル-6-イル)フェニル](2-フルオロフェニル)カルボキサミド(57)の調製:2mlのDCM中の4-(5-クロロ-2-メチルベンズオキサゾル-6-イル)フェニルアミン(56)(23mg、0.089ミリモル)および2mgのDMAPの溶液に、DIEA(78 μ l)を付加し、ついで2-フルオロベンゾイルクロライド(21 μ l、0.18ミリモル)を加えた。結果として生じた褐色の溶液を室温で3時間撹拌した。反応混合物は $NaHCO_3$ /DCM水溶液により混ぜ合わせた。DCM相がブラインにより洗浄され、濃縮され乾燥した。残留物は2mlのTHF/MeOH/ H_2O (5:4:1)に溶かされ、EA/水溶液 $NaHCO_3$ と混ぜ合わされる前に、室温で2時間の間1NのNaOH(200 μ l)でかき混ぜられた。オフホワイト固形物として19.5mg 57をシリカゲル・フラッシュ・クロマトグラフィーで得た(収率:57.5%)。

20

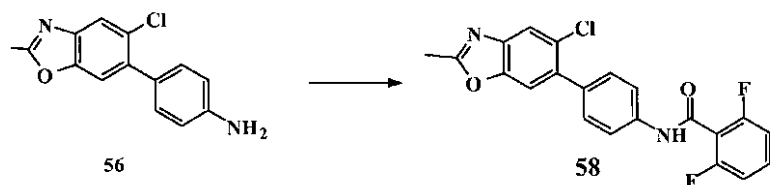
【0610】

実施例21:(2,6-ジフルオロフェニル)-N-[4-(5-クロロ-2-メチルベンズオキサゾル-6-イル)フェニル]カルボキサミド(58)の調製:

【0611】

【化83】

30



【0612】

上述されるような類似した手順で、白色固形物として、4-(5-クロロ-2-メチルベンズオキサゾル-6-イル)フェニルアミン(56)から、2,6-ジフルオロベンゾイルにより反応することによって(塩化物。)、(2,6-ジフルオロフェニル)-N-[4-(5-クロロ-2-メチルベンズオキサゾル-6-イル)フェニル]カルボキサミド(58)を調製した(収率:65.6%)。

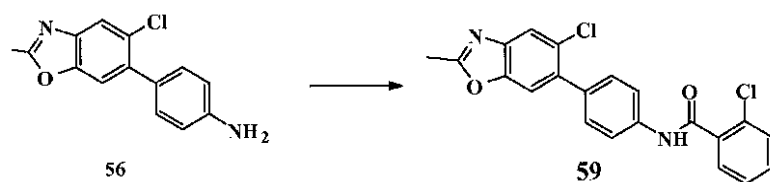
40

【0613】

実施例22:N-[4-(5-クロロ-2-メチルベンズオキサゾル-6-イル)フェニル](2-クロロフェニル)カルボキサミド(59)の調製:

【0614】

【化 8 4】



【 0 6 1 5】

上述されるような類似した手順で、4 - (5 - クロロ - 2 - メチルベンズオキサゾル - 6 - イル) フェニルアミン (5 6) から 2 - クロロベンゾイルクロライドと共に反応することによって白色固形物として N - [4 - (5 - クロロ - 2 - メチルベンズオキサゾル - 6 - イル) フェニル] (2 - クロロフェニル) カルボキサミド (5 9) を調製した (収率 : 6 1 . 4 %) 。

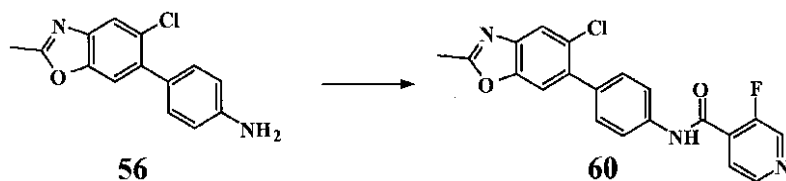
10

【 0 6 1 6】

実施例 2 3 : N - [5 - (5 - クロロ - 2 - メチルベンズオキサゾル - 6 - イル) フェニル] (3 - フルオロ (4 - ピリジル)) カルボキサミド (6 0) の調製 :

【 0 6 1 7】

【化 8 5】



20

【 0 6 1 8】

1 m l の D C M 内の 3 - フルオロイソニコチン酸 (2 0 m g 、 0 . 1 4 ミリモル) 、 2 - クロロ - 4 , 6 - ジメトキシ - 1 , 3 , 5 - トリアジン (C D M T) (2 8 m g 、 0 . 1 6 ミリモル) および 4 0 の μ L の N - メチルモルホリンの懸濁液を (5 6) (2 0 m g 、 0 . 0 7 8 ミリモル) の付加の前に室温で 1 時間撹拌した。結果として生じる反応混合物は室温で一晩撹拌した。反応混合物は N a H C O ₃ / E A 水溶液により混ぜ合わされた。オルグ相はブラインにより洗浄され、濃縮され、シリカ・フラッシュカラム・クロマトグラフィーにさらされ、オフホワイト固形物として 2 8 . 5 の m g の表題化合物 (6 0) を得た (収率 : 9 5 . 7 %) 。

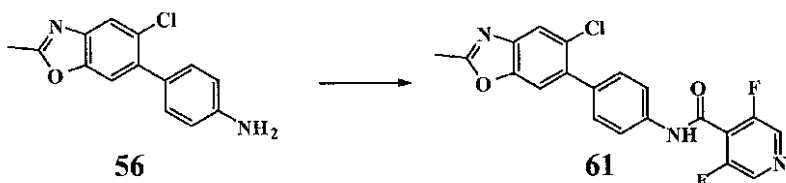
30

【 0 6 1 9】

実施例 2 4 : 3 , 5 - ジフルオロ (4 - ピリジル) - N - [4 - (5 - クロロ - 2 - メチルベンズオキサゾル - 6 - イル) フェニル] カルボキサミド (6 1) の調製 :

【 0 6 2 0】

【化 8 6】



40

【 0 6 2 1】

上述されるような類似した手順で、4 - (5 - クロロ - 2 - メチルベンズオキサゾル - 6 - イル) フェニルアミン (5 6) から、3 , 5 - ジフルオロイソニコチン酸により反応することによって、3 , 5 - ジフルオロ (4 - ピリジル)) - N - [4 - (5 - クロロ - 2 - メチルベンズオキサゾル - 6 - イル) フェニル] カルボキサミド (6 1) を調製した。

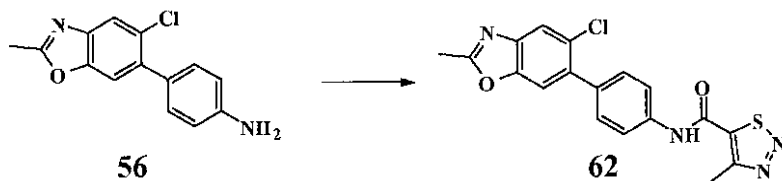
【 0 6 2 2】

50

実施例 25 : N - [4 - (5 - クロロ - 2 - メチルベンズオキサゾール - 6 - イル) フェニル] (4 - メチル (1 , 2 , 3 - チアジアゾール - 5 - イル)) カルボキサミド (62) の調製 :

【 0623 】

【 化 87 】



10

【 0624 】

上述されるような類似した手順で、4 - (5 - クロロ - 2 - メチルベンズオキサゾール - 6 - イル) フェニルアミン (56) から、4 - メチル - 1 , 2 , 3 - チアジアゾール - 5 - カルボン酸により反応することによって、N - [4 - (5 - クロロ - 2 - メチルベンズオキサゾール - 6 - イル) フェニル] (4 - メチル (1 , 2 , 3 - チアジアゾール - 5 - イル)) カルボキサミド (62) を調製した。

【 0625 】

実施例 26 : (2 , 6 - ジフルオロフェニル) - N - [4 - (1 - メチル - 3 - (2 - チエニル) ピラゾール - 5 - イル) フェニル] カルボキサミド (67) の調製 :

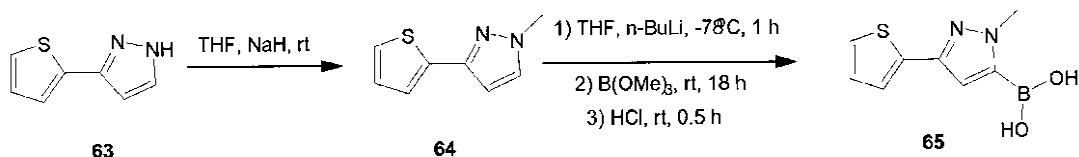
20

【 0626 】

1 - メチル - 3 - チエニルピラゾール - 5 - イル・ボロン酸 (65) の調製 :

【 0627 】

【 化 88 】



30

【 0628 】

THF (50 mL) 内での (63) (1.5 g、10 ミリモル) の溶液に、NaH (1.2 g、50 ミリモル) を追加した。その混合物は 1 時間攪拌し、MeI (2.8 g、20 ミリモル) は 1 つの屯服量に加えられた。反応混合物を、室温で 18 時間攪拌した。反応物を MeOH で抑制し、TFA を真空内で取り除いた。残留物を、水と EtOAc で処理した。有機層を分離し、水を EtOAc で抽出した。結合した有機相は Na₂SO₄ の上で乾燥され、濾過され、濃縮されて粗製生成物を得た。粗製生成物は ISCO カラム上で精製された。純粋の生成物を含むフラクションが組み合わせられ、蒸発した。黄色の油 (64) (1.5 g、91%) が得られた。

【 0629 】

40

THF (5 mL) 内での (64) (395 mg、2.4 ミリモル) の溶液は、2.5 M の n - BuLi (1.4 mL、3.6 ミリモル) を加え、ついで - 78 ° C に冷却された。その混合物は - 78 ° C で 4 時間攪拌された。また、トリメチルボレート (0.4 mL、3.6 ミリモル) が加えられた。反応混合物を、室温まで加温し、一晚攪拌した。その反応は 1 M の HCl により抑制され、0.5 時間の間攪拌された。混合物が EtOAc (20 mL x 2) で抽出した。有機相を 1 M の NaOH で洗浄した。含水性のものは濃塩酸により酸性化され、EtOAc により抽出された。結合した有機相は Na₂SO₄ 上で乾燥され、濾過され、濃縮されて、黄色の固形物としてボロン酸 (65) (316.8 mg、63%) を得た。

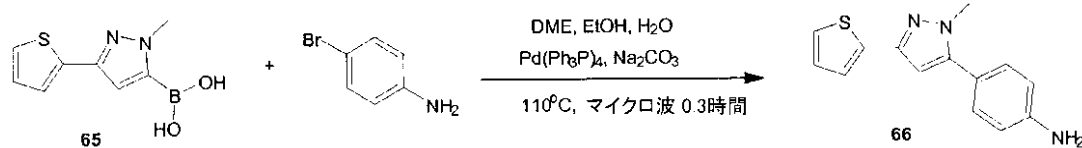
【 0630 】

50

4 - (1 - メチル - 3 - (2 - チエニル) ピラゾール - 5 - イル) フェニルアミン (6 6) の調製 :

【 0 6 3 1 】

【 化 8 9 】



【 0 6 3 2 】

10

ボロン酸 (6 5) (1 6 8 m g 、 0 . 8 ミリモル) および 4 - ブロモアニリン (1 3 8 m g 、 0 . 8 ミリモル) を、 1 m L のジメトキシエタンおよび 1 m L の E t O H に溶解した。 1 M の Na_2CO_3 を 3 m l 加え、その混合物を、 $\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})_4$ (1 0 0 m g 、 0 . 0 8 ミリモル) を加える前に、 1 分間 A r により泡立たせた。その反応はマイクロ波照射下で 1 1 0 ° C で 0 . 5 h 間加熱された。反応混合物は E t O A c 抽出により混ぜ合わせられ、生成物は黄色の固形物としてフラッシュカラムによって精製され、 (6 6) (4 2 m g 、 2 1 %) を得た。

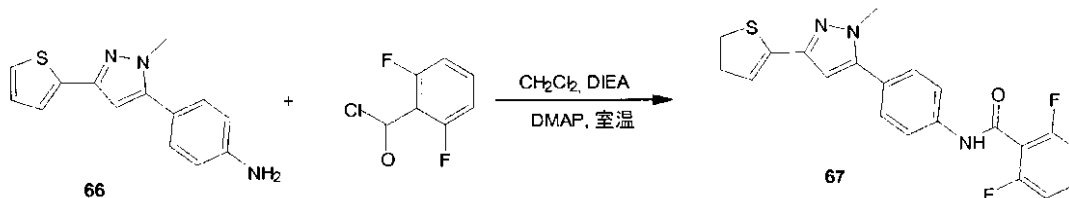
【 0 6 3 3 】

(2 , 6 - ジフルオロフェニル) - N - [4 - (1 - メチル - 3 - (2 - チエニル) ピラゾール - 5 - イル) フェニル] カルボキサミド (6 7) の調製 :

20

【 0 6 3 4 】

【 化 9 0 】



【 0 6 3 5 】

30

CH_2Cl_2 (1 0 m l) 中の (6 6) (2 0 m g 、 0 . 0 8 ミリモル) の溶液に、 N , N - ジイソプロピルエチルアミン (D I E A , 2 6 m g , 3 6 μ l , 0 . 2 ミリモル) および 4 - ジメチルアミノピリジン (D M A P , 0 . 6 m g 、 0 . 0 5 ミリモル) を加えた。 2 , 6 - ジフルオロベンゾイルクロリド (1 5 m g 、 0 . 0 8 ミリモル) を溶液上に滴下した。混合物を、 2 時間室温で撹拌した。反応物を、飽和 NaHCO_3 (2 0 m L) で抑制し、 E t O A c で抽出した。ジカルボキサミドは T H F および M e O H (1 : 1) 内での 1 M の NaOH により加水分解された。生成物は H P L C によって精製され、黄色の固形物として (6 7) (2 0 . 5 m g 、 6 5 %) を得た。 L C - M S : $\text{C}_{21}\text{H}_{15}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_2$: 3 9 6 (M + 1) に対して算出された。 ^1H N M R (D M S O - d_6) : 3 . 8 6 (s , 3 H) 、 6 . 7 7 (s , 1 H) 、 7 . 0 8 - 7 . 1 0 (m , 1 H) 、 7 . 2 6 - 7 . 2 9 (m , 2 H) 、 7 . 4 2 (d d , 1 H , J = 0 . 8 8 , 3 . 5) 、 7 . 4 2 (d d , 1 H , J = 0 . 8 8 , 4 . 9) 、 7 . 5 9 (d , 2 H , J = 8 . 6) 、 7 . 6 2 - 7 . 6 3 (m , 1 H) 、 7 . 8 3 (d , 2 H , J = 8 . 6) 、 1 1 . 0 0 (s , 1 H)

40

【 0 6 3 6 】

実施例 2 7 : (2 , 6 - ジフルオロフェニル) - N - [4 - (1 - メチル (1 - 3 - (2 - フリル) ピラゾール - 5 - イル) フェニル] カルボキサミド (7 2) :

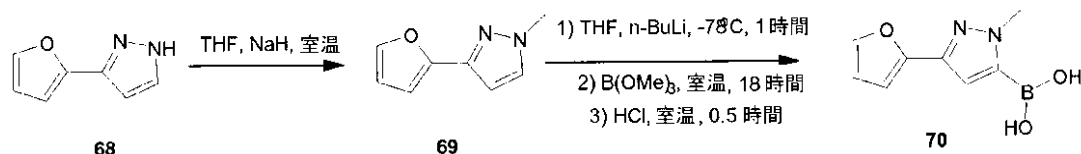
【 0 6 3 7 】

1 - メチル - 3 - フリルピラゾール - 5 - イル・ボロン酸 (7 0) の調製 :

【 0 6 3 8 】

50

【化 9 1】



【0639】

THF (50 mL) 内での 68 (1.4 g、10.4 ミリモル) の溶液に、NaH (2.4 g、100 ミリモル) を加えた。その混合物を 1 時間攪拌し、MeI (3 g、21 ミリモル) を 1 つのポーションに加えられた。反応混合物を、室温で 18 時間攪拌した。反応物を MeOH で抑制し、TFA を真空内で取り除いた。残留物を、水と EtOAc で処理した。有機相を分離し、水を EtOAc で抽出した。結合した有機相は、Na₂SO₄ 上で乾燥され、濾過され、濃縮されて粗製生成物を得た。粗製生成物は ISCO カラムで精製された。純粋の生成物を含むフラクションを組み合わされ、蒸発させた。黄色の油 (69) (1.45 g、94%) が得られた。

10

【0640】

THF (20 mL) 内での (69) (670 mg、4.5 ミリモル) の溶液は、2.5 M の n-BuLi (3.6 mL (9 ミリモル)) を加え、-78 °C に冷却した。その混合物は -78 °C で 4 時間攪拌した。また、トリメチルボレート (1 mL、9 ミリモル) が加えられた。反応混合物を、室温まで加温し、一晩中攪拌した。その反応は 1 M の HCl により抑制され、0.5 時間間攪拌された。混合物を EtOAc (20 mL x 2) で抽出した。有機相を 1 M の NaOH で洗浄した。水溶性のものは濃塩酸で酸性化され、EtOAc によって抽出された。組み合わされた有機相は Na₂SO₄ 上で乾燥され、濾過され、濃縮されて、黄色の固形物としてボロン酸 (70) (343 mg、40%) を得た。

20

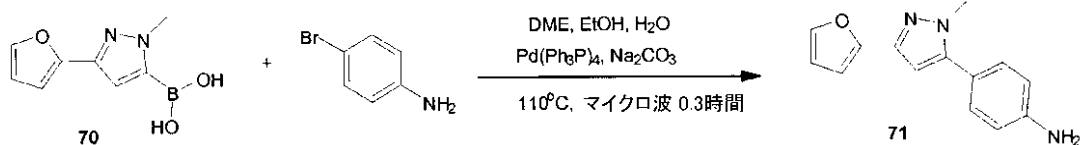
【0641】

4 - (1 - メチル - 3 - (2 - フリル) ピラゾール - 5 - イル) フェニルアミン (71) の調製：

【0642】

30

【化 9 2】



【0643】

ボロン酸 (70) (160 mg、0.83 ミリモル) および 4 - プロモアニリン (143 mg、0.83 ミリモル) は、1 mL のジメトキシエタンとまた 1 mL の EtOH に溶かされた。1 M の Na₂CO₃ を 3 mL 加え、その混合物は、Pd(PPh₃)₄ (100 mg、0.08 ミリモル) を加える前、1 分間 Ar により泡立たせられた。その反応はマイクロ波照射下で 0.5 h 間 110 °C で加熱された。反応混合物は EtOAc 抽出により混ぜ合わされ、生成物はフラッシュカラムにより精製され、黄色の固形物として (71) (21 mg、11%) を得た。

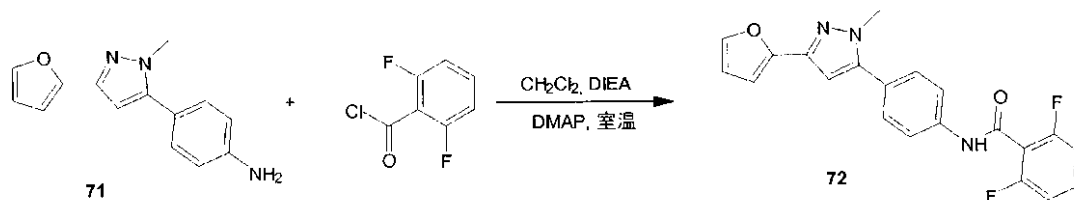
40

【0644】

(2, 6 - ジフルオロフェニル) - N - [4 - (1 - メチル - 3 - (2 - フリル) ピラゾール - 5 - イル) フェニル] カルボキサミドの調製 (72)：

【0645】

【化 9 3】



【 0 6 4 6】

CH₂Cl₂ (10 ml) 中の (71) (11 mg、0.05 ミリモル) の溶液に、N,N-ジイソプロピルエチルアミン (DIEA, 26 mg、360.2 ミリモル) および 4-ジメチルアミノピリジン (DMAP、0.6 mg、0.05 ミリモル) を加えた。2,6-ジフルオロベンゾイルクロリド (15 mg、0.08 ミリモル) は溶液上に滴下した。混合物を、2 時間室温で撹拌した。反応物を、飽和 NaHCO₃ (20 mL) で抑制し、EtOAc で抽出した。ジカルボキサミドは THF および MeOH (1:1) 内での 1 M の NaOH により加水分解された。生成物は HPLC によって精製され、黄色の固形物として (72) (5 mg、28%) を得た。LC-MS: C₂₁H₁₅F₂N₃O₂: 380 (M+1) に対して算出した。

10

【 0 6 4 7】

実施例 28: N-[3-アミノ-4-((1,3,5-トリメチルピラゾール-4-イル)フェニル)](4-クロロフェニル)カルボキサミド (77) の調製:

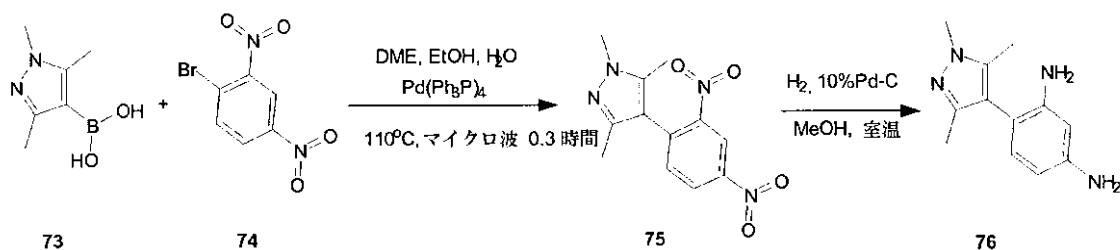
20

【 0 6 4 8】

4-((1,3,5-トリメチルピラゾール-4-イル)ベンゼン-1,3-ジアミン (76) の調製:

【 0 6 4 9】

【化 9 4】



30

【 0 6 5 0】

ボロン酸 (73) (236 mg、1 ミリモル) および (74) (296 mg、1.2 ミリモル) を、5 mL のジメトキシエタンおよび 5 mL の EtOH に溶解した。2 M の Na₂CO₃ を 2 mL 加え、その混合物を、Pd(PPh₃)₄ (116 mg、0.1 ミリモル) を加える前に、1 分間 Ar により泡立たせ。その反応はマイクロ波照射下で 0.5 時間 110 °C で加熱された。反応混合物は EtOAc 抽出により混ぜ合わせられ、生成物はフラッシュカラムによって精製され、黄色の固形物として (75) を得た。化合物 (75) は水素添加を使用して、(76) (119 mg、55%) に転移した。

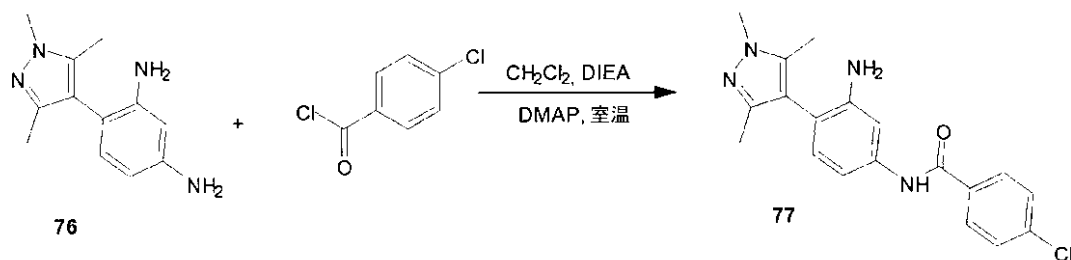
40

【 0 6 5 1】

N-[3-アミノ-4-((1,3,5-トリメチルピラゾール-4-イル)フェニル)](4-クロロフェニル)カルボキサミド (77) の調製:

【 0 6 5 2】

【化 9 5】



【 0 6 5 3】

10

CH₂Cl₂ (20 mL) 中の 76 (119.4 mg、0.55 ミリモル) の溶液に、N, N - ジイソプロピルエチルアミン (DIEA 258 mg、3.482 ミリモル) および 4 - ジメチルアミノピリジン (DMAP、0.6 mg、0.05 ミリモル) を加えた。4 - クロロベンゾイルクロリド (96 mg、0.55 ミリモル) を溶液上に滴下した。混合物を、2 時間室温で撹拌した。反応物を、飽和 NaHCO₃ (40 mL) で抑制し、EtOAc で抽出した。ジカルボキサミドは THF および MeOH (1 : 1) 内での 1 M の NaOH により加水分解された。生成物は HPLC によって精製され、黄色の固形物として (77) (49 mg、25%) を得た。LC - MS : C₁₉H₁₉ClN₄O : 355 (M + 1) に対して算出した。

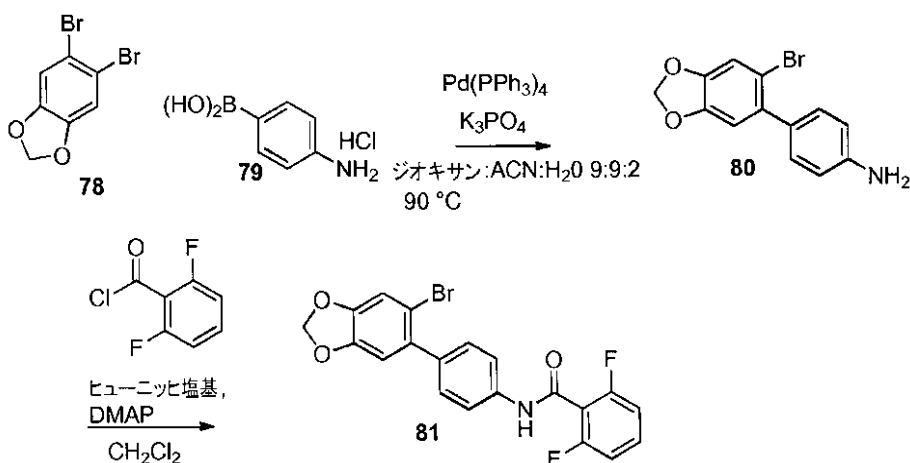
【 0 6 5 4】

20

実施例 29 : N - (4 - (6 - プロモベンゾ [d] [1, 3] ジオキソール - 5 - イル) フェニル) - 2, 6 - ジフルオロベンズアミド (81) の調製 :

【 0 6 5 5】

【化 9 6】



30

【 0 6 5 6】

40

4 - (6 - プロモベンゾ [d] [1, 3] ジオキソール - 5 - イル) アニリン (80) の調製 :

40

パラジウム・テトラキス・トリフェニルフォスフィン (67 mg、58 マイクロモル) が、ジオキサン : アセトニトリル : 水 (9 : 9 : 2、7.6 mL) および炭酸カリウム (679 mg、3.2 ミリモル) に、臭素 78 (323 mg、1.15 ミリモル) および硼酸 79 (200 mg、1.15 ミリモル) のガス抜きされた溶液に加えられた。結果として生じる混合物は 1 時間撹拌して 90 °C でアルゴン下に加熱された。ついで、その混合物は冷却され、ジクロロメタン (9 mL) で希釈され、硫酸ナトリウムにより乾かされ、減圧下で濃縮された。フラッシュ・クロマトグラフィー (ISCO システム、シリカ、ジクロロメタン中の 0 - 2.5 % のメタノール) により、固形物、すなわち LRESIMS m/z 292.1 [M + H]⁺ として (80) (150 mg、45%) を得た。C₁₃H₁₁BrN₁O₂ 292.0 に対して算出した。

50

【0657】

N - (4 - (6 - ブロモベンゾ [d] [1 , 3] ジオキソール - 5 - イル) フェニル) - 2 , 6 - ジフルオロベンズアミド (81) の調製 :

アルゴンの雰囲気下で、2 , 6 - ジフルオロベンゾイル塩化物 (113 mg、640 マイクロモル) が、室温でジクロロメタン (2.1 mL) 中の (80) (125 mg、430 マイクロモル) およびヒューニツヒ塩基 (224 μ L、166 mg、1.28 ミリモル) の攪拌された溶液に加えられた。反応が、0.5 時間攪拌された。その溶液は、テトラヒドロフラン (2 mL)、メタノール (2 mL) および 1.2 M の水酸化リチウム溶液 (1 mL) で希釈された。その混合物が攪拌され、60 °C まで 5 分間加熱され、ついで室温に冷却され、ジクロロメタンで希釈され、硫酸ナトリウムで乾かされた。その混合物は減圧下に濃縮された。フラッシュ・クロマトグラフィー (ISCO システム、シリカ、ヘキサン中の 0 - 50 % の酢酸エチル) により、固形物として、LRESIMS m/z 432.0 [M+H]⁺ (81) (99.2 mg、54 %) を得た。C₂₀H₁₃BrF₂N₁O₃ 432.0 に対して算出した。

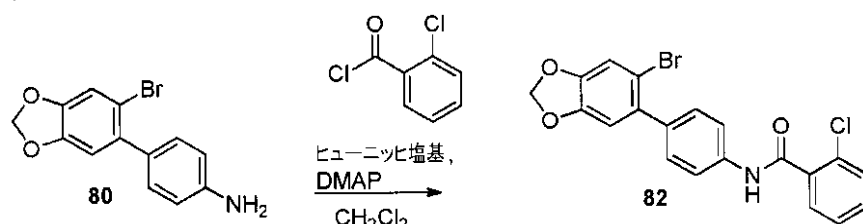
10

【0658】

実施例 30 : N - (4 - (6 - ブロモベンゾ [d] [1 , 3] ジオキソール - 5 - イル) フェニル) - 2 - クロロベンズアミド (82) の調製 :

【0659】

【化 97】



20

【0660】

上述されたものに類似した手順で、4 - (6 - ブロモベンゾ [d] [1 , 3] ジオキソール - 5 - イル) アニン (80) から、2 つの塩化クロロベンゾイルにより反応することによって、N - (4 - (6 - ブロモベンゾ [d] [1 , 3] ジオキソール - 5 - イル) フェニル) - 2 - クロロベンズアミド (82) を調製した。

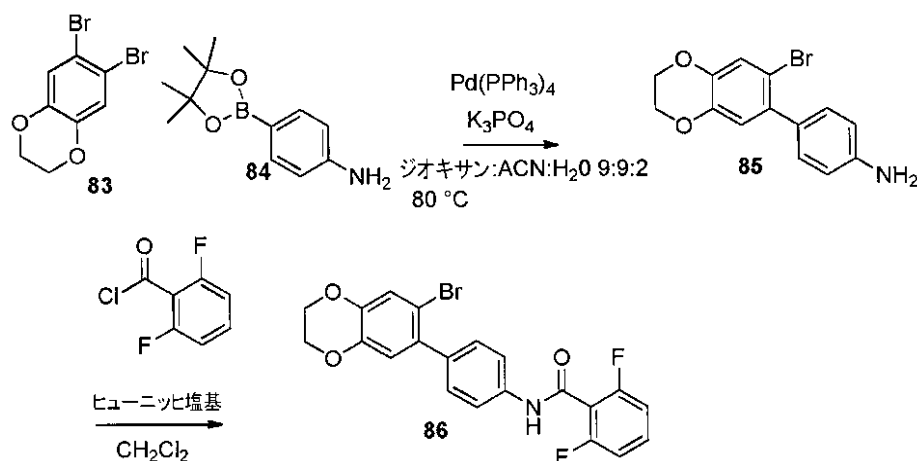
30

【0661】

実施例 31 : N - (4 - (7 - ブロモ - 2 , 3 - ジヒドロベンゾ [b] [1 , 4] ジオキシシン - 6 - イル) フェニル) - 2 , 6 - ジフルオロベンズアミド (86) の調製 :

【0662】

【化 98】



40

【0663】

4 - (7 - ブロモ - 2 , 3 - ジヒドロベンゾ [b] [1 , 4] ジオキシシン - 6 - イル) ア

50

ニリン (8 5) の調製 :

パラジウム・テトラキス・トリフェニルフォスフィン (2 0 m g 、 1 7 マイクロモル) は、ジオキサン : アセトニトリル : 水 (9 : 9 : 2 、 1 . 7 m L) および炭酸カリウム (1 0 8 m g 、 5 1 0 マイクロモル) (8 4) (8 2 m g 、 3 7 4 マイクロモル) 中のガス抜きされた臭化物 (8 3) (1 0 0 m g 、 3 4 0 マイクロモル) の溶液及びボロナートに加えられた。結果として生じる混合物を 2 時間撹拌しながらアルゴン下に 8 0 ° C で加熱した。その後、その混合物は冷却され、ジクロロメタン (1 0 m L) で希釈され、硫酸ナトリウムにより乾かされ、減圧下で濃縮された。フラッシュ・クロマトグラフィー (I S C O システム、シリカ、ヘキサン中の 0 - 5 0 % の酢酸エチル) により、固形物として、L R E S I M S m / z 3 0 6 . 1 [M + H] ⁺ (8 5) (5 0 m g 、 4 8 %) を得た。C₁₄H₁₃Br₁N₁O₂ 3 0 6 . 0 に対して算出した。

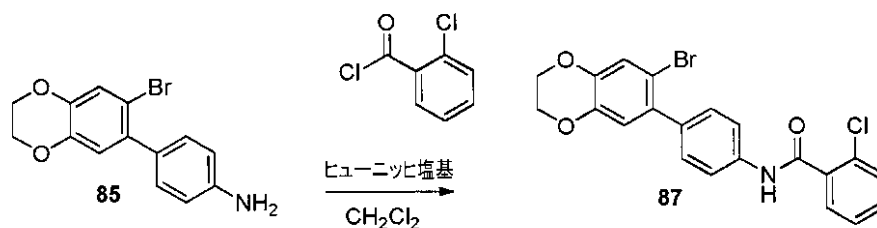
【 0 6 6 4 】

N - (4 - (7 - ブロモ - 2 , 3 - ジヒドロベンゾ [b] [1 , 4] ジオキシシ - 6 - イル) フェニル) - 2 , 6 - ジフルオロベンズアミド (8 6) の調製 :

アルゴンの雰囲気下で、2 , 6 - ジフルオロベンゾイルクロリド (2 2 m g 、 1 2 2 マイクロモル) が、室温におけるジクロロメタン (0 . 4 m L) 中の 8 5 (2 5 m g 、 8 2 マイクロモル) およびヒューニツヒ塩基 (4 3 μ L 、 3 2 m g 、 2 4 5 マイクロモル) の撹拌された溶液に加えられた。その反応は 2 0 分間撹拌された。その溶液は、テトラヒドロフラン (1 m l) 、メタノール (1 m l) および 1 . 2 M の水酸化リチウム溶液 (1 m l) で希釈された。その混合物を撹拌し、6 0 ° C まで 1 0 分間加熱し、ついで室温まで冷却し、ジクロロメタンで希釈し、硫酸ナトリウムにより乾燥した。その混合物は減圧下で濃縮された。フラッシュ・クロマトグラフィー (I S C O システム、シリカ、ヘキサン中の 0 - 2 0 % の酢酸エチル) 、ついで H P L C (C 1 8 、 3 0 × 2 5 0 m m のカラム、水中で 4 0 - 1 0 0 % のアセトニトリル : 0 . 0 3 5 % の C F₃ C O O H : 5 0 m L / m i n) により、固形物として、L R E S I M S m / z 4 4 6 . 1 [M + H] ⁺ (8 6) (1 5 . 9 m g 、 4 4 %) を得た。C₂₁H₁₅Br₁F₂N₁O₃ 4 4 6 . 0 に対して算出した。

【 0 6 6 5 】

【 化 9 9 】



【 0 6 6 6 】

実施例 3 2 : N - (4 - (7 - ブロモ - 2 , 3 - ジヒドロベンゾ [b] [1 , 4] ジオキシシ - 6 - イル) フェニル) - 2 - クロロベンズアミド (8 7) の調製 :

【 0 6 6 7 】

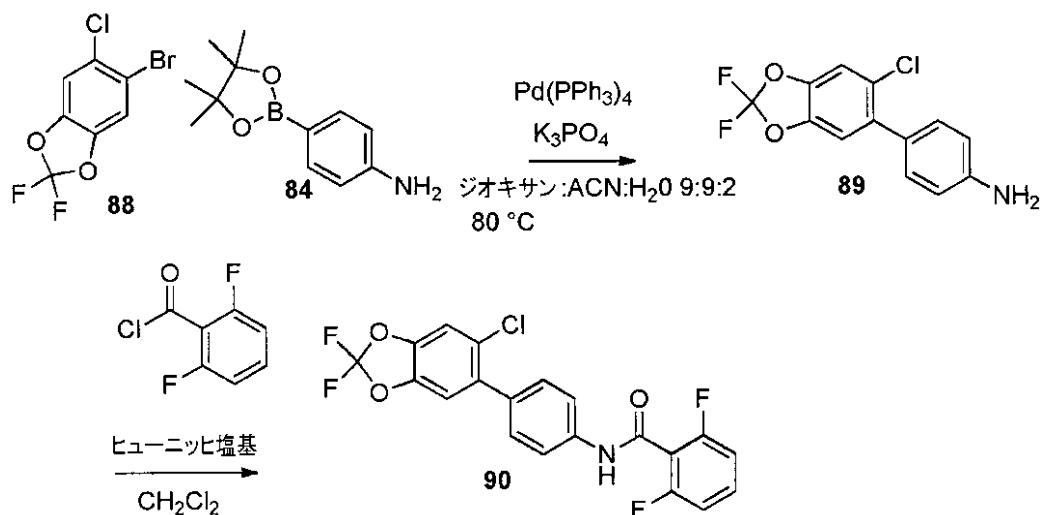
上述されたものと類似した手順で、4 - (7 - ブロモ - 2 , 3 - ジヒドロベンゾ [b] [1 , 4] ジオキシシ - 6 - イル) アニリン (8 5) から、2 - クロロベンゾイルクロリドにより反応することによって、N - (4 - (7 - ブロモ - 2 , 3 - ジヒドロベンゾ [b] [1 , 4] ジオキシシ - 6 - イル) フェニル) - 2 - クロロベンズアミドを調製した。

【 0 6 6 8 】

実施例 3 3 : N - (4 - (6 - クロロ - 2 , 2 - ジフルオロベンゾ [d] [1 , 3] オキサソール - 5 - イル) フェニル) - 2 , 6 - ジフルオロベンズアミド (9 0) の調製 :

【 0 6 6 9 】

【化 1 0 0】



10

【 0 6 7 0】

4 - (6 - クロロ - 2 , 2 - ジフルオロベンゾ [d] [1 , 3] ジオキソール - 5 - イル) アニリン (8 9) の調製 :

パラジウム・テトラキス・トリフェニルフォスフィン (2 1 m g 、 1 8 マイクロモル) を、ジオキサン : アセトニトリル : 水 (9 : 9 : 2 、 1 . 8 m L) および炭酸カリウム (1 1 7 m g 、 5 5 3 マイクロモル) 中の臭化物 (8 8) (1 0 0 m g 、 1 3 6 8 マイクロモル) およびボロナート (8 4) (1 2 1 m g 、 5 5 3 マイクロモル) のガス抜きされた溶液に加えた。結果として生じた混合物を、2 時間攪拌しながらアルゴン下で 8 0 ° C で加熱した。

20

その後、その混合物を冷却し、ジクロロメタン (1 0 m L) で希釈し、硫酸ナトリウムにより乾燥し、減圧下で濃縮した。フラッシュ・クロマトグラフィー (I S C O システム、シリカ、ヘキサン中の 0 - 5 0 % の酢酸エチル) により、固形物として L R E S I M S m/z 2 8 4 . 1 [M + H] ⁺ (8 9) (1 2 9 m g 、 6 1 %) を得た。C₁₃H₉Cl₁F₂N₁O₂ 2 8 4 . 0 に対して算出した。

【 0 6 7 1】

N - (4 - (6 - クロロ - 2 , 2 - ジフルオロベンゾ [d] [1 , 3] ジオキソール - 5 - イル) フェニル) - 2 , 6 - ジフルオロベンズアミド (9 0) の調製 :

アルゴンの雰囲気下で、ジクロロメタン 4 4 0 μ L) 中の 2 , 6 - ジフルオロベンゾイルクロリド (2 3 m g 、 1 3 2 マイクロモル) を、室温で (8 9) (2 5 m g 、 8 8 マイクロモル) およびヒューニツヒ塩基 (4 6 μ L 、 3 4 m g 、 2 6 4 マイクロモル) の攪拌された溶液に加えた。反応物を、0 . 5 時間攪拌した。その溶液を、テトラヒドロフラン (1 m l) 、メタノール (1 m l) および 1 . 2 M の水酸化リチウム溶液 (1 m l) で希釈した。

30

その混合物を攪拌し、1 0 分間 6 0 ° C まで加熱し、ついで室温まで冷却し、ジクロロメタンで希釈し、硫酸ナトリウムにより乾燥した。その混合物は減圧下で濃縮された。フラッシュ・クロマトグラフィー (I S C O システム、シリカ、ヘキサン中の 0 - 2 0 % の酢酸エチル) により、固形物として、L R E S I M S m/z 4 2 4 . 1 [M + H] ⁺ (9 0) (1 2 . 2 m g 、 3 3 %) を得た。C₂₀H₁₁Cl₁F₄N₁O₃ 4 2 4 . 0 に対して算出した。

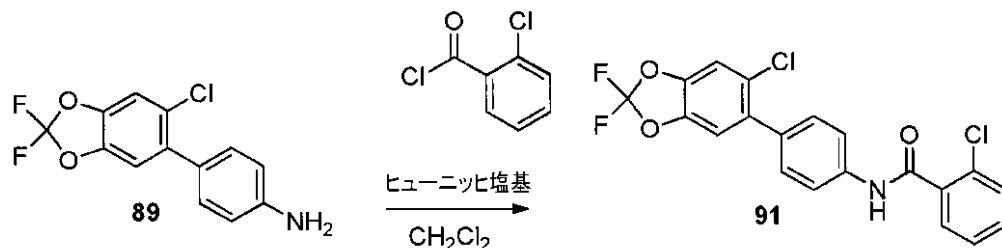
40

【 0 6 7 2】

実施例 3 4 : 2 - クロロ - N - (4 - (6 - クロロ - 2 , 2 - ジフルオロベンゾ [d] [1 , 3] ジオキソール - 5 - イル) フェニル) ベンズアミド (9 1) の調製 :

【 0 6 7 3】

【化 1 0 1】



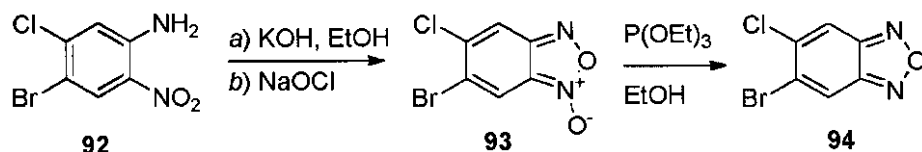
【 0 6 7 4】

10

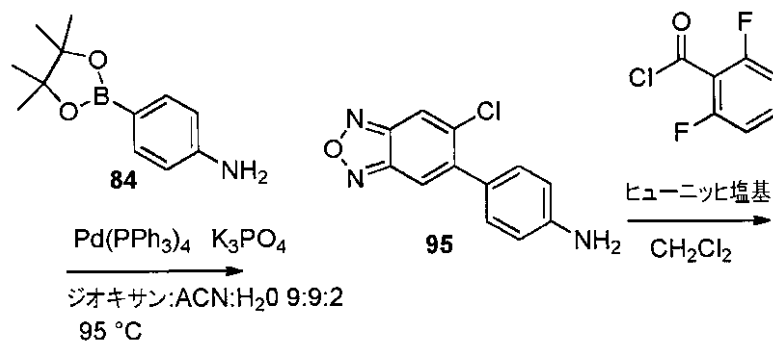
上述されたものに類似した手順で、4 - (6 - クロロ - 2 , 2 - ジフルオロベンゾ [d] [1 , 3] ジオキソール - 5 - イル) アニリンから、2 - クロロベンゾイルクロリドにより反応することによって、2 - クロロ - N - (4 - (6 - クロロ - 2 , 2 - ジフルオロベンゾ [d] [1 , 3] ジオキソール - 5 - イル) フェニル) ベンズアミド (9 1) を調製した。

【 0 6 7 5】

【化 1 0 2】



20



30

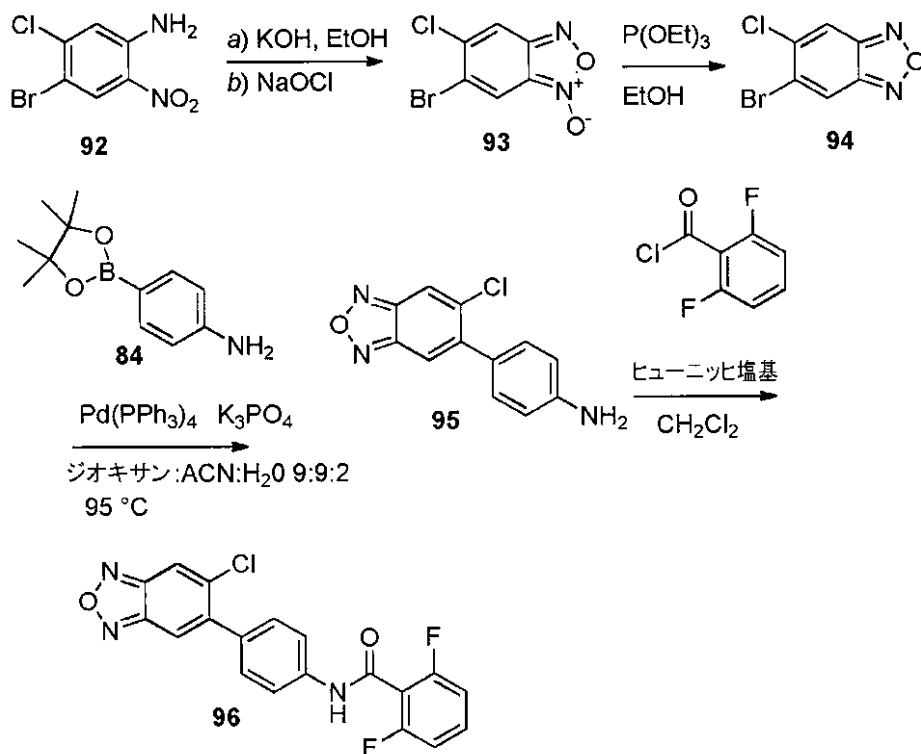
【 0 6 7 6】

40

実施例 35 : N - (4 - (6 - クロロ - 2 , 2 - ジフルオロベンゾ [d] [1 , 3] ジオキソール - 5 - イル) フェニル) - 2 , 6 - ジフルオロベンズアミド (9 6) の調製 :

【 0 6 7 7】

【化 1 0 3】



10

20

【 0 6 7 8】

6 - プロモ - 5 - クロロベンゾ [c] [1 , 2 , 5] オキサジアゾール 1 - オキシド (9 3) の調製 :

水酸化カリウム (6 7 0 m g 、 1 2 ミリモル) を、エタノール (2 0 m L) に臭化物 (9 2) (1 . 0 g 、 4 . 0 ミリモル) の溶液に加えた。結果として生じる混合物を 2 時間攪拌しつつ 6 0 ° C で加熱した。その後、その混合物を氷浴で冷却し、NaOCl (1 0 - 1 5 % のゾル、1 . 2 g 、 1 6 ミリモル、1 9 m L) を加えた。反応物を室温まで昇温し、真空内で濃縮した。その溶液を水 (1 5 0 m L) で希釈し、濾過して、油としての生原料 (9 3) (9 0 4 m g) を得た。

30

【 0 6 7 9】

5 - プロモ - 6 - クロロベンゾ [c] [1 , 2 , 5] オキサジアゾール (9 4) の調製 : P (O E t) ₃ (0 . 9 m L 、 9 0 3 m g 、 5 . 4 ミリモル) を 7 9 ° C のエタノール中の臭化物 (9 3) (9 0 4 m g 、 3 . 6 ミリモル) の溶液に加えた。結果として生じる混合物を、7 9 ° C で 4 時間攪拌した。その後、その混合物を氷浴で冷却した。また、NaOCl (1 0 - 1 5 % のゾル、1 . 2 g 、 1 6 ミリモル、1 9 m L) を加えた。その溶液を冷却し、減圧下で濃縮し、生原料 (9 4) を得た。

【 0 6 8 0】

4 - (6 - クロロベンゾ [c] [1 , 2 , 5] オキサジアゾール - 5 - イル) アニリン (9 5) の調製 :

パラジウム・テトラキス・トリフェニルフォスフィン (3 7 m g 、 3 2 マイクロモル) を、ジオキサン : アセトニトリル : 水 (9 : 9 : 2 、 3 . 2 m L) および炭酸カリウム (2 0 5 m g 、 9 6 4 マイクロモル) 中の臭化物 (9 4) (1 5 0 m g 、 6 4 3 マイクロモル) およびボロナート (8 4) (2 1 1 m g 、 9 6 4 マイクロモル) のガス抜きされた溶液に加えた。結果として生じる混合物は 1 時間攪拌することにより、9 5 ° C でアルゴン下に加熱した。その後、その混合物を冷却し、ジクロロメタン (2 5 m L) で希釈し、硫酸ナトリウムにより乾燥し、減圧下で濃縮した。フラッシュ・クロマトグラフィー (I S C O システム、シリカ、ヘキサン中の 0 - 5 0 % の酢酸エチル) により、固形物として、L R E S I M S m / z 2 4 6 . 0 [M + H] ⁺ (9 5) (3 5 m g 、 2 2 %) を得た。C ₁₂ H ₉ C l ₁ N ₃ O ₁ 2 4 6 . 0 に対して算出した。

40

50

【0681】

N - (4 - (6 - クロロ - 2 , 2 - ジフルオロベンゾ [d] [1 , 3] ジオキソール - 5 - イル) フェニル) - 2 , 6 - ジフルオロベンズアミド (96) の調製 :

アルゴンの雰囲気下で、2 , 6 - ジフルオロベンゾイルクロリド (12 mg、67 マイクロモル) を、室温で、ジクロロメタン (400 μ L) 中の (95) (11 mg、45 マイクロモル) およびヒューニツヒ塩基 (23 μ L、17 mg、134 マイクロモル) の撹拌された溶液を加えた。その反応物を15分間撹拌した。その溶液を、テトラヒドロフラン (1 mL)、メタノール (1 mL) および1 . 2 Mの水酸化リチウム溶液 (0 . 5 mL) で希釈した。その混合物を撹拌し、60 °Cまで20分間加熱し、ついで室温まで冷却し、ジクロロメタンで希釈し、硫酸ナトリウムにより乾燥した。その混合物を減圧下に濃縮した。フラッシュ・クロマトグラフィー (I S C Oシステム、シリカ、ヘキサン中の0 - 50 %の酢酸エチル) により、固形物として、L R E S I M S m / z 386 . 0 [M + H] ⁺ (96) (10 . 9 mg、63 %) を得た。C₁₉H₁₁Cl₁F₂N₃O₂386 . 1に対して算出した。

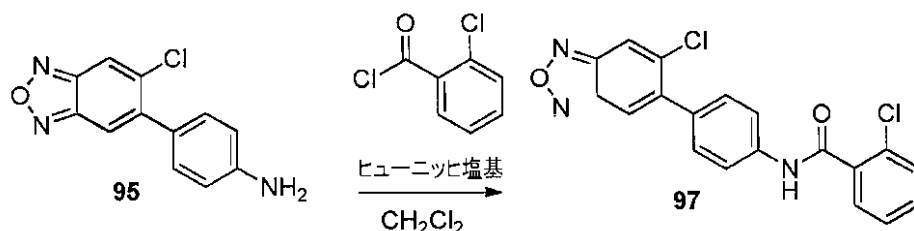
10

【0682】

実施例36 : 2 - クロロ - N - (4 - (6 - クロロベンゾ [c] [1 , 2 , 5] オキサジアゾール - 5 - イル) フェニル) ベンズアミド (97) の調製 :

【0683】

【化104】



20

【0684】

上述されたものに類似した手順で、4 - (6 - クロロベンゾ [c] [1 , 2 , 5] オキサジアゾール - 5 - イル) アニリン (95) から、2 - クロロベンゾイルクロリドにより反応することによって、2 - クロロ - N - (4 - (6 - クロロベンゾ [c] [1 , 2 , 5] オキサジアゾール - 5 - イル) フェニル) ベンズアミド (97) を調製した。

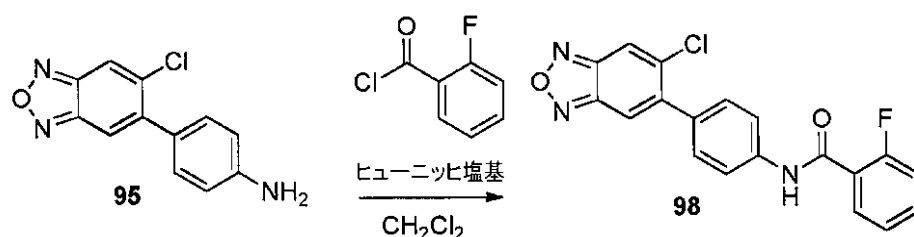
30

【0685】

実施例37 : N - (4 - (6 - クロロベンゾ [c] [1 , 2 , 5] オキサジアゾール - 5 - イル) フェニル) - 2 - フルオロベンズアミド (97) の調製 :

【0686】

【化105】



40

【0687】

上述したものに類似した手順で、4 - (6 - クロロベンゾ [c] [1 , 2 , 5] オキサジアゾール - 5 - イル) アニリン (95) から、2 - フルオロベンゾイルクロリドにより反応することによって、N - (4 - (6 - クロロベンゾ [c] [1 , 2 , 5] オキサジアゾール - 5 - イル) フェニル) - 2 - フルオロベンズアミド (98) を調製した。

<インビトロでの実施例>

【0688】

50

実施例 38 : 細胞内カルシウム濃度を調節する薬剤のためのインビトロでのスクリーニング

蛍光に基づいたアッセイは、細胞内カルシウムを調節する、化学式 (I I A)、(I I I)、(I I I A)、(I V)、(I V A)、(V)、(V A)、(V I)、(V I A)、(V I I) (I) (I A) (I I) あるいは (V I I A) の化合物などの本明細書に記載された化合物をスクリーニングするために使用される。

【 0 6 8 9 】

A . O r a i 1 / S T I M 1 安定細胞 (S t a b l e C e l l) における、カルシウムのストア作動流入の蛍光ベースのアッセイ。

【 0 6 9 0 】

< 細胞 >

組み換え型ヒト S T I M 1 および O r a i 1 を安定して発現する細胞を、ヒト S T I M 1 を安定して過剰発現する H E K - 2 9 3 細胞へと、ヒト O r a i 1 発現プラスミド (p c D N A 3 . 1 - O r a i 1 - c m y c) をトランスフェクトすることにより生成した (R o o s e t a l . , 2 0 0 5 J C B 1 6 9 (3) : 4 3 5 - 4 4 5) 。 S T I M 1 および O r a i 1 タンパク質の両方を安定して発現する細胞の群体を選択し、次に、限界希釈法によってサブクローン化した。細胞は、10%の F B S および適切な選択マーカーを有する完全培地において 37 ° C / 6 % C O ₂ でインキュベートされた。

【 0 6 9 1 】

< アッセイ >

アッセイを行なう前の日に、O r a i 1 / S T I M 1 安定細胞を、384 ウェルプレート内での 90 - 95 % のコンフルエンスの、50 μ L の完全培地においてプレート上に蒔いた。細胞を、37 / 6 % C O ₂ で一晩中成長させた。アッセイの日に、完全培地内での 1 . 5 μ M の F l u o - 4 - A M (I n v i t r o g e n) を細胞に加え、その後、室温で1時間インキュベートした。細胞を、一度 C a ²⁺ 遊離 H B S S (ハンク (H a n k) の緩衝生理食塩水溶液) 中で洗浄し、35 μ l の C a ²⁺ 遊離 H B S S を、各々の容器に加えた。10 μ L の C a ²⁺ 遊離 H B S S 溶液において、試験化合物を容器に加え、4 . 5 X で所望の終末濃度を調製し、室温で30分間インキュベートした。その後、最初のベースライン蛍光信号は F L I P R 3 8 4 (M o l e c u l a r D e v i c e s 社) プレート・リーダと比較される。カルシウム流入を、H B S S に 5 μ l の 10 X C a C l ₂ (10 m M) を加えることにより始め、細胞の蛍光の変化を F L I P R ^{3 8 4} プレートリーダで測定した。各々の容器では、細胞の中へのカルシウム流入の結果として蛍光シグナルの光度を、カルシウムの追加の後に測定された最大蛍光シグナルと、最初の基線蛍光シグナル (指定されたピーク値と基底値) 間の差の計算により測定した。I C 50 値は、ピーク基底の信号の 50 % を阻害した濃度として、典型的には、計算される。

【 0 6 9 2 】

B . R B L - 2 H 3 細胞における、ストア作動性カルシウム流入の B . F l u o r e s c e n c e - ベースのアッセイ。

【 0 6 9 3 】

< 細胞 >

R B L - 2 H 3 細胞を A T C C から得て、37 / 6 % C O ₂ で 10 % の F B S を備えた完全培地内で維持した。

【 0 6 9 4 】

< アッセイ >

アッセイを行なう前の日に、R B L - 2 H 3 細胞を、384 ウェルプレート内での 50 μ L の完全培地においてプレート上に蒔いた。細胞を、37 / 6 % C O ₂ で一晩中成長させ、翌日までに 50 - 60 % のコンフルエンスに成長させる。アッセイの日に、完全培地内での 1 . 5 μ M の F l u o - 4 - A M 色素 (I n v i t r o g e n) を加え、室温で1時間インキュベートした。細胞を、C a ²⁺ 遊離 H B S S バッファの中で2度洗浄し、35 μ l の C a ²⁺ 遊離 H B S S バッファを、各々のウェルに加える。所望の濃度の 4 .

10

20

30

40

50

5 Xで Ca^{2+} 遊離HBSS溶液中で調製されたテスト化合物10 μL をウェルに加え、室温で5分間インキュベートする。所望の濃度(5.5 μM)の5.5 Xで Ca^{2+} 遊離HBSS溶液中で調製された10 μL のタブシガルギンを各々ウェルに加え、室温で25分間インキュベートする。最初のベースライン蛍光信号はFLIPR^{3 8 4}(Molecular Devices社)プレート・リーダーと比較される。HBSS(12 mM)中の5 μL の12 Xカルシウムを加え、細胞の蛍光の変化をFLIPR^{3 8 4}プレートリーダーで測定する。各々の容器では、細胞の中へのカルシウム流入による時間の作用である蛍光シグナルの変更を、カルシウムの追加の後に7秒測定された蛍光シグナルと、0時間($t = 0$)での最初の基線蛍光シグナルとの間の差の計算により測定した。このパラメーターを上昇で示す。IC50値を、50%の上昇が阻害される濃度として計算する。ジャーカット細胞における、ストア作動性カルシウム流入の蛍光ベースのアッセイ。

10

【0695】

<細胞>

ジャーカットE6-1細胞をATCCから得て、37 / 6% CO_2 で10%のFBSを備えた完全培地内で維持した。

【0696】

<アッセイ>

アッセイを行なう前の日、ジャーカットE6-1細胞をT-175フラスコ中の完全培地内での200万の細胞/mLの密度で蒔く。細胞を、37 / 6%の CO_2 で一晩中成長させた。翌日に、完全培地内の1.5 μM のFluo-4-AM色素(Invitrogen)を加え、室温で1時間インキュベートする。細胞を集め、 Ca^{2+} 遊離HBSSバッファで2度洗浄し、384ウェルプレート内の35 μL の Ca^{2+} 遊離HBSSバッファ中でインキュベートする。所望濃度の4.5 Xに Ca^{2+} 遊離のHBSS溶液で調製された10 μL の試験化合物は、ウェルに加えられ、室温で5分間インキュベートされる。所望の濃度(5.5 μM)の5.5 Xで Ca^{2+} 遊離HBSS溶液中で調製された10 μL のタブシガルギンを各々ウェルに加え、室温で25分間インキュベートする。最初のベースライン蛍光信号はFLIPR^{3 8 4}(Molecular Devices社)プレート・リーダーと比較される。HBSS(12 mM)中の5 μL の12 Xカルシウムを加え、細胞の蛍光の変化をFLIPR^{3 8 4}プレートリーダーで測定する。各々のウェルでは、細胞の中へのカルシウム流入による時間の作用である蛍光シグナルの変更を、カルシウムの追加の後に7秒測定された蛍光シグナルと、0時間($t = 0$)での最初の基線蛍光シグナルとの間の差の計算により測定した。このパラメーターを上昇で示す。IC50値を、50%の上昇が阻害される濃度として計算する。

20

30

【0697】

実施例39：インビトロのICRACパッチ・クランプ・アッセイ

[目的]

【0698】

このアッセイの目的は、ICRAC、すなわち、カルシウム放出活性化カルシウムチャネル電流の原因となるクローン化されたCRACチャネル(HEK293細胞で安定して発現したOrai1とSTIM1の遺伝子)上で、化学式(I)、(IA)、(II)、(IIA)、(III)、(IIIA)、(IV)、(IVA)、(V)、(VA)、(VI)、(VIA)、(VII)あるいは(VIIA)の構造を有する化合物のインビトロの効果を検査することである。

40

【0699】

<試験及び対照物質>

製剤：試験物質保存溶液を、ジメチルスルホキシド(DMSO)の中で調合し、冷凍して保存する。

試験物質濃度を、適切な外部のレコーディングバッファ(recording buffer)へ保存溶液を薄めることにより、毎日新規に調合する。必要ならば、試験物質製剤を、溶解を促進する環境の室温で、超音波で処理する(Model 2510, Bra

50

nson Ultrasonics, Danbury, CT)。特定の例では、0.1%のDMSOおよび0.1%のDMSOの存在までを包含する試験液は、チャンネル電流に影響しない。

【0700】

< 試験物質濃度および量 >

典型的に、各試験物質の3つの(3)濃度の効果を評価する(0.1、1および10 μ M)。試験物質を量り、DMSO内の30 mMまたは10 mMの保存溶液として調合する。10 μ Mの試験液(最終のDMSO 0.03%または0.1%)を調合するために、DMSOストックを外部のレコーディングバッファの中で薄める。1 μ Mおよび0.1 μ Mの試験液を調合するために、10 μ Mの試験液を外部のレコーディングバッファの中で薄める。試験液は、より下方の濃度での試験液の中で薄められる、最も高い濃度の0.1%までのDMSOを包含している。

10

【0701】

< 陽性対照物質 >

陽性対照物質の保存溶液をバッチで調製し、個々の使用のために等分し、冷凍保存し、6カ月以内に使用される。陽性対照物質濃度を、外部のレコーディングバッファ(recording buffer)へ保存溶液を希釈することにより、毎日、新規に調合する。

試験陽性対照物での最終のDMSO濃度は溶液の0.1%以内である。

20

【0702】

< 陰性対照物質 >

陰性対照物質は、外部のレコーディングバッファ中の0.1%のDMSOである。クローン化したイオンチャンネル試験システム

【0703】

細胞を、CalciMedica標準プロトコルにつき組織インキュベートインキュベータの中で維持する。ストックは極低温記憶装置で維持される。電気生理学的試験に使用された細胞を、プラスチック組織インキュベート皿の中でプレート上に蒔く。

【0704】

< HEK293細胞 >

HEK293細胞を、適切なイオンチャンネルcDNA(Orai1/STIM1)で、安定してトランスフェクトする。細胞を、10%のウシ胎児血清(Gibco 10082)、100 U/mLのペニシリンGナトリウム、1 mMのピルビン酸ナトリウム(Gibco 11360)、100 μ g/mLの硫酸ストレプトマイシン(Gibco 10378)、0.5 mg/mLのジェネティシン(Gibco 10131-035)および50 μ g/mLのゼオシン(Invitrogen 45-0430)で補われたDMEM(Gibco 11960)においてインキュベートする。細胞を、80-80%のコンフルエンスで維持するべきである。検査の前日、インキュベート皿中の細胞は、カルシウム/マグネシウム-遊離D-PBSと共に一度洗浄され、トリプシン/EDTAにより処理され、培地で再懸濁され、数えられた。その後、細胞を1%のウシ胎児血清を使い培地の中で薄め、24-ウェル組織インキュベート皿中で、ガラス製のカバースリップで覆われたポリ-D-リジン上に低密度(5-10 K)でプレート上に蒔き、湿度95%の空気、6%のCO₂雰囲気において37℃で配置された組織インキュベートインキュベータに置く。

30

40

【0705】

< 試験方法 >

試験物質のレコーディングチャンバおよび灌流

【0706】

細胞を包含しているガラス製のカバースリップを、外部のレコーディングバッファの連続的な灌流で、レコーディングチャンバ(Warner Instruments社)へ移す。ICRACの記録中に、処置はすべてテフロン(登録商標)多様体へ物を食べる使

50

い捨てのポリエチレン管材料によってディスポーザブル注射筒貯蔵所から重力供給式溶液灌流によって送達される。流量を、1分までの完全解への交換を保証する、1.2 - 1.5 ml / 分の間で設定する。実験はすべて周囲温度に行なわれる。

【0707】

< 試験物質処理基 >

試験物質が10分間適用される場合の試験に関して、処理例は表2に要約される。対照レコーディングバッファを、5(5)分間灌流する一方、 $I_{CRA C}$ は発達し、安定した基線が確立される；細胞はそれぞれその同一対照として使用される。各々の試験物質を、10(10)分の時間の間、未感作細胞($n = 2$ 、この場合、 $n = \text{細胞の数} / \text{濃度}$ ；1つの濃度 / 細胞で)に適用する(表2)。効果の可逆性を探するために、試験物質を10(10)分間洗い流す。 $I_{CRA C}$ が欠如でのバックグラウンド電流を測定するために、カルシウムのない外部の記録する食塩水は、2(2)分の間ふりかけられる。カルシウムを包含している対照生理食塩水を、3(3)分間再適用する。

10

【0708】

$I_{CRA C}$ の記録の前に、試験物質が30分間適用される場合の実験については、処理範例は表3に要約される。各実験の開始前に、細胞を室温にて30分間化合物と共にインキュベートされ、化合物は $I_{CRA C}$ レコーディングを通じて残存している。対照細胞をビヒクルのみに暴露する。全体の細胞のパッチクランプ形態のブレイクイン(break-in)および確立後、緩衝液±化合物の記録は10(10)分間ふりかけられる。10分の期間の末端で、 $I_{CRA C}$ の振幅が測定される。化合物の結果は、ビヒクルにより前処理された細胞の信号に対する化合物により前処理された細胞の $I_{CRA C}$ 信号の比較により測定される。

20

【0709】

【表10】

表2:10分間の適用研究に関する被験物質一覧

h	Epoc	溶液	露出時間
1		ベースライン対照 / 安定化	5 分
2		被験物質	10 分
3		洗浄	10 分
4		0 カルシウム	2 分
5		対照	3 分

30

【0710】

【表 1 1】

表 3. 40分間の適用試験に関する被験物質一覧

h	Epoc	溶液	露出時間
		被験物質	30 分
1		被験物質	10 分
2		洗浄	10 分
3		0 カルシウム	2 分
4		対照	3 分

10

【0 7 1 1】

< 対照処理基 >

陰性対照として、0.1%のDMSOは、未完作細胞（ $n = 2$ 、ここに、 $n =$ 細胞の数。）に適用される。これはI_{C R A C}の項目別報告の規模をモニタリングするために使用される。陽性対照として、4-(4-プロモフェニル)-2-(3-フルオロベンズアミド)チオフェン-3-カルボン酸の1 μ Mが未完作細胞（ $n = 2$ 、ここに $n =$ 細胞の数）に適用される。

20

< 全体の細胞パッチクランプ手法 >

【0 7 1 2】

標準の全体の細胞パッチクランプ手法を使用する。細胞外・細胞内の溶液の組成物は表4および5に示される。細胞を、倒立顕微鏡（Olympus IX71）、およびMulticlamp 700B増幅器およびPCLamp software（Axon Instruments）を使用して留められた電圧上で視覚化する。簡潔に言えば、細胞内の溶液（付録1）により充填されたハウケイ酸塩パッチ・ピペットは、細胞膜上に位置を決める。一度Gシールが形成されれば、パッチが破裂するまで吸引を適用し、全体の細胞配置を確立する。構成の性質は測定ためにClampex内での「膜試験」により評価され、細胞静電容量（ C_m ）、入力抵抗（ R_m ）、抵抗（ R_a ）および保持電流を、-50 mV（ I_h ）において測定する。データを、オフライン分析のためにCalcime dicaコンピュータネットワーク上に保存する（及び毎晩バックアップをする）。

30

【0 7 1 3】

[表4] Extracellular 溶液組成物（mMでの濃度）

NaCl 120

TEA-C 110

HEPES 10

CaCl 210（及び0）

MgCl 22（及び12）

グルコース 10

40

【0 7 1 4】

pHをNaOHで7.2に調節し、最終的なモル浸透圧濃度をスクロースで325に調節する。溶液は毎日調製されている。溶液調合において使用される化学物質は、特に断りのない限り、Sigma-Aldrich社（モンタナ州、セントルイス）から購入され、ACS試薬グレード純度（ACS reagent grade purity）のもの、またはより高いものである。

【0 7 1 5】

[表5] 細胞内の溶液組成物（Intracellular Solution Composition）（mM内の濃度）

50

C s - g l u t a m a t e 1 2 0
 H E P E S 1 0
 B A P T A 2 0
 M g C l ₂ 3
 【 0 7 1 6 】

pHをC s O Hで7.2に調節する。溶液はバッチで調製されており、等分され、使用まで冷却される。新規のアリコートを毎日使用し、その日中氷の上に保存する。溶液調合において使用される化学物質は、特に断りのない限り、S i g m a - A l d r i c h (S t . L o u i s , M O) から購入され、A C S 試薬グレード (A C S r e a g e n t g r a d e) のものである。

10

【 0 7 1 7 】

< I _{C R A C} 試験手順 >

O r a i 1 / S T I M 1 チャネル複合体からの I _{C R A C} を、細胞内の溶液において 2 0 m M の B A P T A を使用する細胞内カルシウム貯蔵の受動的な枯渇によって活性化する。電圧固定データは、6秒ごとに加えられた刺激電圧プロトコル (表 6 に示される) を誘発するために C l a m p e x ソフトウェアを使用して得られる。

電流は 1 0 k H z でデジタル化され、2 k H z でろ過される。

全細胞容量性の補償が用いられる。

代表的な I _{C R A C} トレースが図 2 に示される。

20

【 0 7 1 8 】

[表 6] 電圧固定プロトコル

電圧	記載
V _h + 3 0 m V	移動間のカルシウム流入を最小限にする
1 0 m s 間の 0 m V 迄の V s t e p	「ゼロ」電流を評価する
1 0 m s 間の - 1 0 0 m V 迄の V s t e p	高駆動力で I _{C R A C} を評価する
5 0 m s を超え + 1 0 0 m V 迄の V r a m p	I _{C R A C} の内部整流プロファイルを監視する
1 0 m s 間の + 5 0 m V までの V s t e p	漏れ電流の評価

【 0 7 1 9 】

< データ分析 >

30

データ分析を、C l a m p f i t ソフトウェアを使用して行なう。I _{C R A C} は - 1 0 0 m V にて測定される。また、5 分がベースライン対照として使用された後、電流を測定した。1 0 分の適用研究に関して、試験物質の 1 0 分の適用後に測定された電流を、基線電流に標準化し、% 制御として表現する。4 0 分の適用研究に関して、時間を記録する 1 0 分間の I C R A C の終わりに測定された電流を、コンパレータとして使用する。「0 のカルシウム」バッファにおいて測定された電流を、バックグラウンドリーク電流を控除するために使用する。I C 5 0 およびヒルスロープ (H i l l s l o p e) を測定するために、各々の試験物質濃度 (n = 2) のデータポイントを、シグモイド関数 (S i g m a P l o t) に当てはめる。

【 0 7 2 0 】

40

< インビボでの実施例 >

実施例 4 0 マスト細胞脱顆粒細胞のインビトロでのアッセイ

< 細胞 >

R B L - 2 H 3 細胞を A T C C から得て、3 7 % / 6 % の C O ₂ で 1 0 % の F B S を備えた完全培地内で維持した。

【 0 7 2 1 】

< アッセイ >

a) 1 μ M のタブシガルギン / 2 0 n M T P A での刺激

アッセイを行なう前の日に、R B L - 2 H 3 細胞を、9 6 ウェルプレート内でプレート上に蒔く。

50

細胞を、 37°C / 6% の CO_2 で一晩中成長させた。翌日に、細胞を、 1.8 mM の CaCl_2 および 1.75% のウシ胎児血清 (FBS) が備わったHBSSバッファ中で2度洗浄する。 1.8 mM の CaCl_2 + 1.75% のFBSを備えたHBSSバッファ中で調合された、 $70\text{ }\mu\text{L}$ の試験化合物を、 37°C / 6% の CO_2 で10分間インキュベートする。細胞を、 $7\text{ }\mu\text{L}$ の 11 X タブシガルギン / TPA ($11\text{ }\mu\text{M}$ のタブシガルギン / 220 nM のTPA) の追加によって刺激し、120分間、 37°C / 6% の CO_2 でインキュベートする。媒体を集め、細胞溶解産物を、 1.8 mM の CaCl_2 を備えたHBSSにおける $70\text{ }\mu\text{L}$ の 0.05% のトリトンX-100の追加によって調合する。ヘキソサミニダーゼのレベルを、媒体および細胞溶解産物の両方の中で測定する。 $10\text{ }\mu\text{L}$ のサンプル (調整培地または細胞溶解産物) に、 0.05 M のクエン酸ナトリウム ($\text{pH } 4.5$) 中の、 $40\text{ }\mu\text{L}$ の 1 mM のp-ニトロフェニル-アセチル-グルコサミド (glucosamide) 基質を加えて、 37°C で60分間インキュベートし、その後、 $100\text{ }\mu\text{L}$ の 0.05 M の炭酸ナトリウム / 0.05 M の重曹 ($\text{pH } 10.5$) を加え、徹底的に混合し、 405 nm で吸収率を読むことにより、ヘキソサミニダーゼアッセイを行なう。

放出されたヘキソサミニダーゼのパーセンテージを、以下のように計算する：

$A_{405}(\text{媒体}) / [A_{405}(\text{媒体}) + A_{405}(\text{溶解産物})]$ 。

IC50値を、 50% の上昇がされる濃度として計算する。ビヒクル処置細胞で解放されたヘキソサミニダーゼは阻害される。

b) IgE-DNPでの刺激

【0722】

アッセイを行なう前の日に、RBL-2H3細胞を、96ウェルプレート内で1時間、 $200\text{ }\mu\text{L}$ の完全培地においてプレート上に蒔く。 11 X DNP-IgEの $20\text{ }\mu\text{L}$ が加えられる。また、細胞は 37°C / 6% の CO_2 で一晩中成長する。翌日に、細胞を、 1.8 mM の CaCl_2 および 1.75% のウシ胎児血清 (FBS) が備わったHBSSバッファ中で2度洗浄する。 1.8 mM の CaCl_2 と 1.75% のウシ胎児血清 (FBS) を備えたHBSSバッファ中で調合された、 $70\text{ }\mu\text{L}$ の試験化合物を、 37°C / 6% の CO_2 で10分間インキュベートする。細胞を、 $7\text{ }\mu\text{L}$ の 11 X DNP-BSAの追加によって刺激し、30分間、 37°C / 6% の CO_2 でインキュベートする。媒体を集め、細胞溶解産物を、 1.8 mM の CaCl_2 を備えたHBSSにおける、 $70\text{ }\mu\text{L}$ の 0.05% トリトンX-100の追加によって調合する。ヘキソサミニダーゼのレベルを、媒体および細胞溶解産物の両方の中で測定する。 $10\text{ }\mu\text{L}$ のサンプル (調整培地または細胞溶解産物) に、 0.05 M のクエン酸ナトリウム ($\text{pH } 4.5$) 中の、 $40\text{ }\mu\text{L}$ の 1 mM のp-ニトロフェニル-アセチル-グルコサミド (glucosamide) 基質を加えて、 37°C で60分間インキュベートし、その後、 $100\text{ }\mu\text{L}$ の 0.05 M の炭酸ナトリウム / 0.05 M の重曹 ($\text{pH } 10.5$) を加え、徹底的に混合し、 405 nm で吸収率を読むことにより、ヘキソサミニダーゼアッセイを行なう。放出されたヘキソサミニダーゼのパーセンテージを、以下のように計算する：

$A_{405}(\text{媒体}) / [A_{405}(\text{媒体}) + A_{405}(\text{溶解産物})]$ 。IC50値を、 50% の上昇がされる濃度として計算する。ビヒクル処置細胞で解放されたヘキソサミニダーゼは阻害される。

【0723】

実施例41：T細胞からのサイトカイン放出のインビトロでのアッセイ

<細胞>

ジャーカットE6-1細胞をATCCから得て、 37°C / 6% の CO_2 で 10% FBSを備えた完全培地内で維持した。

【0724】

<アッセイ>

アッセイを行なう前の日、ジャーカットT細胞を3時間、 1.5×10^5 細胞 / ウェルの密度の96ウェルプレート中の、 1.8 mM の CaCl_2 および 1.75% のウシ胎児血

10

20

30

40

50

清 (F B S) を備えた $90 \mu\text{L}$ の H B S S バッファにおいてプレート上に蒔く。の CaCl_2 とのウシ胎児血清 (F B S) を備えた H B S S 中で調合された、 $10 \mu\text{L}$ の $10 \times$ 試験化合物を、 37°C / 6% の CO_2 で 10 分間インキュベートする。細胞を、 $10 \mu\text{L}$ の $11 \times$ P H A / T P A ($27.5 \mu\text{g} / \text{mL}$ P H A / 880nM T P A) の追加によって刺激し、 20 時間、 37°C / 6% の CO_2 でインキュベートする。翌日に、上澄み液を集め、製造者のプロトコルによる E L I S A によって、I L - 2 レベルのため分析する。I C 5 0 値を、ビヒクルで処理された、 50% の分泌された I L - 2 が阻害される濃度として計算する。

【 0 7 2 5 】

実施例 4 2 : 化学式 (I)、(I A)、(I I)、(I I A)、(I I I)、(I I I A)、(I V)、(I V A)、(V)、(V A)、(V I)、(V I A)、(V I I) 又は (V I I A) 若しくはマウス・フットパッド D T H (M o u s e F o o t p a d D T H) ラパマイシンにおける化合物の用量作用の効果

目的 : 投薬が誘導期と同様、感作中にも行われる時、脚パッド中に D T H 反応物を誘発した m B S A に対する試験化合物の用量作用の効果を測定する。

【 0 7 2 6 】

獣類 : オスのスイスのウェブスター・マウスは近似である。研究の最初の $20 - 25$ グラム。

【 0 7 2 7 】

物質 : 補足的な M . 結核 H 3 7 R A (D i f c o) を加えた、メチル化された B S A (S i g m a) フロインド完全アジュバント。

【 0 7 2 8 】

< 一般的な研究設計 >

マウスにイソフルランで麻酔をかけ、尾の付け根に 0.1mL の皮内抗原注射を打つ (D 0、D 0 7)。抗原は滅菌水中に $4 \text{mg} / \text{mL}$ 溶液を作ることによって用意する。このビーズ状の物質が水中に配される際にその形状を保つまで、抗原及び $4 \text{mg} / \text{mL}$ M T B が添加されるフロインドの完全アジュバントを等量、手で練ることによって乳状にした。試験化合物を用いる治療は、0 日目に q d (24 時間間隔) で行われ、負荷 (c h a l l e n g e) が行われる 10 日を通じて継続される。

【 0 7 2 9 】

10 日目に、 $10 \text{mg} / \text{mL}$ の m B S A を $20 \mu\text{L}$ 、動物の右後部の足蹠に注射する。 5 の非感作オスに m B S A を足蹠に注射する。 24 時間後 (11 日目)、左右後部の脚を内果および外果で横断し、重量を量り、抗原の注射によって誘発される重量差を測定する。

【 0 7 3 0 】

[統計分析] 各群の脚の重量 (平均 \pm S E) を、ステューデント t - 検定、又はダネット事後検定による A N O V A を用いて、差のために解析する。統計的有意性は $p < 0.05$ で設定される。

【 0 7 3 1 】

10

20

30

【表 1 2】

表 7. 投与群オス

群	N	投与 10 ml/kg 1日4回、経口投与
1	5	正常対照 (非感作) 右足趾にのみmBSA注射
2	8	DTH+ 溶媒 (70% PEG400/30% 水)
3	8	DTH+ 試験化合物 (50 mg/kg, 1日4回、経口投与)
4	8	DTH+ 試験化合物 (100 mg/kg, 1日4回、経口投与)
5	8	DTH+ 試験化合物 (200 mg/kg, 1日4回、経口投与)
6	8	DTH+ 試験化合物 (300 mg/kg, 1日4回、経口投与)
7	8	DTH+ CSA (100 mg/kg 1日4回、腹腔内投与)
8	8	DTH+ ラパマイシン (5 mg/kg 1日4回、腹腔内投与)

10

【0 7 3 2】

式 (I) - (V I I A) の化合物は、このモデルにおいて効果的であると予測される。

【0 7 3 3】

実施例 4 3 : ラットにおける化学式 (I)、(I A)、(I I)、(I I A)、(I I I)、(I I I A)、(I V)、(I V A)、(V)、(V A)、(V I)、(V I A) 又は (V I I) の化合物の薬物動態学のデータ

20

25%のPEG400/20%エタノール/55% H_2O ビヒクルで経口投与されたラットにおける化学式 (I)、(I A)、(I I)、(I I A)、(I I I)、(I I I A)、(I V)、(I V A)、(V)、(V A)、(V I)、(V I A)、(V I I) あるいは (V I I A) の化合物のバイオアベイラビリティ及び血漿薬物動態学の特性。2つの処置群、1) i. v. 2 mg / kg の投与量群；及び、2) 10 mg / kg の経口用量群は、重さおよそ 250 - 300 gm の、オスのスプレーグ・ドローリーネズミ (1群につき3匹のラット) に投与される。10度目の時点までを、各群に関して採取する。典型的な時間点は次のとおりである：投与前、15分、30分、1時間、2、4時間、68時間、及び、24時間である。各時点で、顎静脈カニューレを介して全体の血液を 300 μ M まで採取する。全体の血液は微量遠心管を含む抗凝固剤へと集められ、血漿が無菌の微量遠心管に送られる前に、微量遠心管で5分間、5000 rpm で遠心分離にかける。血漿のサンプルは生化学分析にかけられる。

30

【0 7 3 4】

実施例 4 4 : ラットのコラーゲン誘発関節炎 (C I A) モデルにおける化学式 (I)、(I A)、(I I)、(I I A)、(I I I)、(I I I A)、(I V)、(I V A)、(V)、(V A)、(V I)、(V I A)、(V I I) あるいは (V I I A) の化合物の効果

目的：ラットにおける進行性 I I 型コラーゲン関節炎の炎症、軟骨破壊、骨吸収の阻害において、経口投与量により試験化合物の有効性を測定する。

【0 7 3 5】

40

獣類：メスのルイス (L e w i s) ラット (C h a r l e s R i v e r 7 2 4 6 9 5 0)、重さは研究開始時で 125 - 150 g である。40匹のラットにコラーゲンを注射し、10群のうちのについて、10日目及び11日目に、確かな反応物を得た。4つの非免疫動物は正常な対照として機能する。

【0 7 3 6】

物質：試験化合物、型 I I (T y p e I I) コラーゲン、フロインド不完全アジュバント、酢酸。試験化合物を 50% PEG 400 / 50% 水中で 10 mg / ml に至るまでの濃度で用意する。コラーゲンは 0.01 N 酢酸中に 4 mg / ml 溶液を作ることによって用意される。ビーズ状のこの物質が水に配された際に、その形状を保つまで、等量のコラーゲン及びフロインド不完全アジュバントを手で練ることによって乳化する。

50

【0737】

一般的研究設計：動物（関節炎の10匹のラット/群、正常な対照の4匹のラット/群）

【0738】

関節炎群における動物に、イソフルランで麻酔をかけ、コラーゲン注射（D0）を打つ；各動物は背中の中3つの皮下部位に広がる300 μ lの混合物を得る。6日目（D6）には、この動物に再度麻酔をかけ、以前と同じように2度目の注射を打つ。

【0739】

化学式（I）、（IA）、（II）、（IIA）、（III）、（IIIA）、（IV）、（IVA）、（V）、（VA）、（VI）、（VIA）、（VII）あるいは（VIIA）の化合物の経口服用が、5 ml / kgの投与量を経口の溶液に使用して24時間の間隔（qd）で開始される。関節炎の0日目、3日目、6日目、及び、9 - 17日目に、ラットの重さを量り、9日目から毎日、足首のキャリパー測定を行う。最終的な体重は関節炎にかかって17日目に測定する。17日目には、すべての動物に最後の採血用に麻酔をかけ、その後、安楽死させる。続いて、後ろ足及び膝を除去して、その後ろ足の重さを量り、顕微鏡検査の工程のためにホルマリンに漬ける（膝も一緒に）。肝臓、脾臓、胸腺、及び、腎臓も同様に除去して、無関係な組織も除去し、重さを量る。腎臓は組織病理学のためにホルマリンで保管される。

10

【0740】

サンプリングは1日以上発生し、全群から保管されたサンプルを備えた2 - 5の群に関する。これは同様に処置されたすべての動物にももたらされ、臨床パラメーター及び最終的な肝臓重量のために重要である。

20

【0741】

実施例45：ラットのDNBS誘発大腸炎（Induced Colitis）における化学式（I）、（IA）、（II）、（IIA）、（III）、（IIIA）、（IV）、（IVA）、（V）、（VA）、（VI）、（VIA）、（VII）あるいは（VIIA）の化合物の効果

手順：体重が200 \pm 20 gのオスのWistarラットを、使用前に24時間、絶食させる。遠位大腸炎は、長さ12 cmのカテーテルを用いるDNBS（0.5 mlの30%エタノール中の20 gの2,4 - ジニトロベンゼンスルホン酸）の大腸内液下によって誘発される。その後、溶液が大腸内にとどまるように、カテーテルを通して空気（2 ml）がゆっくりと注入される。動物を、各々5つの群に分ける。試験物質及び賦形剤のどちらかを、毎日又は、DNBS液下の24時間前及び1時間前の一日2度、好適な投与経路によって投与し、その後、6日連続して投与を行う。1つの正常な対照群を、DNBSの抗原を投与せずに、0.9%のNaClのみで処置する。動物は最後の投与から12時間後、及び、24時間後に処分し、大腸を除去し、重さを量る。実験の間、体重、便潜血、及び、便の硬さを毎日モニターする。さらに、大腸の除去の前に腹腔が開いている場合、大腸及び他の臓器の間の接着は、各々の大腸を除去して重さを量った後、大腸潰瘍が存在することを意味している（肉眼で見える損傷のスコアは、確立されているスコア基準に従って記録される）。結腸から体重への比率は化学式に従って計算される：

30

結腸（g）/ BW \times 100 .

40

ビヒクル - 対照群に関連する、ビヒクル - 対照 + DNBS群における比率の「純」増加を、個々に処置された対照群と比較するための基準として使用し、「Dec. (%)」（パーセント低下）として表現する。ビヒクルで処置された対照群に関連して、大腸から身体への体重比率において30%以上（30%）の減少は、著しいとみなされる。

【0742】

スルファサラジンは標準的な試薬として用いられる。

（Hogaboam CM. et al., An orally active non-selective endothelin receptor antagonist, bosenta, markedly reduces injury in a rat model of colitis. Eur J Pharmacol .

50

309:261-269, 1996; Yue G, et al., The 21-aminosteroid tirilazid mesylate can ameliorate inflammatory bowel disease in rats. J Pharmacol Exp Ther. 276:265-270, 1996)

【0743】

式(I)-(VIIA)の化合物は、このモデルにおいて大腸炎を減少すると予測される。

【0744】

実施例46：ネズミ中の皮膚移植の拒絶時の化学式(I)、(IA)、(II)、(IIA)、(III)、(IIIA)、(IV)、(IVA)、(V)、(VA)、(VI)、(VIA)、(VII)あるいは(VIIA)の化合物の効果

処置 特定の病原体に未感染の、10週齢のルイスおよび褐色のノルウェイラットを、Charles River社から購入し、清潔な従来の状態の下で収容する。動物は処理され、2週の期間の間新風土に慣れることを許される。

皮膚ドナー：

メスの褐色のノルウェイラット、10週齢

皮膚レシピエント：

雌のルイスラット、10週齢

【0745】

ドナーの褐色のノルウェイラットを、5つ～8つの皮膚移植のドナーのために死滅させる。直接、褐色のノルウェイラットを死滅させた後、当該ラットの腹部の皮膚は削られる。また、大きさで直径20mmの皮膚移植が得られる。結合組織の除去の後、これらの移植片はルイスラット上に移植される。これは、パンチングにより直径15mmの1個の皮膚を取り除くので、イソフルラン麻酔の下でルイス・ネズミの上部の背側の皮膚を削ることにより行なわれる。また、皮膚移植を有する置換は褐色のノルウェイラットから導き出した。

【0746】

研究中に、各々の移植片を、Safil 6/0 violet (B Braun, Aesculap)を使用する4-6ステッチにより固定し、Paraffin Gauze Dressing BP (3×3cm, Smith & Nephew)、1個のガーゼ、および外科手術用テープによって覆う。この適応は、拒絶と異なる理由で移植を解く見込みを最小限にする。

【0747】

すべての容器では、移植片は包帯で保護する；移植の毎日の検査を可能にするために、これらは6日後に取り除かれる。

【0748】

拒絶反応物を、炎症（発赤）および壊死（移植片の硬化および黒くなること）の第1の兆候の評価によりモニターする。

【0749】

実施例47：活動性関節リウマチ患者における化学式(I)、(IA)、(II)、(IIA)、(III)、(IIIA)、(IV)、(IVA)、(V)、(VA)、(VI)、(VIA)、(VII)あるいは(VIIA)の化合物の安全性および有効性の第II相試験

この第II相試験の目的は、安全性、耐性、電解質解離指数、PDおよび単一のことの有効性を調べて、活動性関節リウマチの患者における化学式(I)、(IA)、(II)、(IIA)、(III)、(IIIA)、(IV)、(IVA)、(V)(VA)(VI)(VIA)、(VII)あるいは(VIIA)の化合物の静脈注射を繰り返されることである。

【0750】

患者：好適な被検体は 18 歳から 75 歳までの男女である。

【0751】

分類基準：

< 包含基準 >

・本研究の工程の間、及び、男性の場合で投与後少なくとも 12 週間、女性の場合で投与後 32 週間、妊娠が決して起こらないように、全ての患者は許容された避妊具を使用しなければならない。

・肥満度指数は $18.5 - 35 \text{ kg/m}^2$ の範囲内でなければならず、体重も $55 - 95 \text{ kg}$ の範囲内でなければならない。

・被検体はインフォームドコンセントを与えることが可能でなければならず、研究の条件及び時間割に従うことができる。

・被検体は、米国リウマチ学会 (ACR) の 1987 年改訂版の基準に従って、RA の診断を受けなければならない。

・被検体はスクリーニング及び投与前段階で、4.2 以上の DAS28 疾患活動性スコアを有していなければならない。

・被検体はスクリーニング及び投与前段階で、CRP 血中濃度 $> 0.5 \text{ mg/dl}$ 、又は ESR 濃度 28 mm/h を有していなければならない。

・被検体はリウマチ関節炎の治療のための生物学的療法を含む、任意の生物学的療法を過去に受けていない。

・被検体は、スクリーニングの段階で、正常の上限の 1.5 倍以内のアラニン・トランスアミナーゼ (ALT) 及びアスパラギン酸トランスアミナーゼ (AST)、かつ、正常の 3 倍以内のアルカリホスファターゼ (ALP) を含む、肝機能検査を受けなければならない。

患者はスクリーニング時に ULN の範囲でビリルビンも全て摂取しなければならない。

・被検体はメトトレキサートを少なくとも 3 ヶ月間接種しなければならず、スクリーニングの前に少なくとも 8 週間、メトトレキサートの安定した容量 (25 mg/週 まで) を服用しなければならない。さらに、本研究の間、その投与量を維持することを厭わない。

・メトトレキサートに加えてスルファサラジンを投与される場合、被検体はスクリーニングの前に少なくとも 4 週間、安定した容量を服用しなければならず、本研究の間、その投与量を維持することを厭わない。

・メトトレキサートに加えて、ヒドロキシクロロキン又はクロロキンを投与する場合、被検体はスクリーニングの前に少なくとも 3 カ月、安定した容量を服用しなければならず、本研究の間、その投薬量を保つことを厭わない。

・非ステロイド系抗炎症薬 (NSAID)、COX-2 インヒビター、経口グルココルチコイド (例えば、プレドニゾロン (10 mg/日 まで)) を含み得る、他の経口抗リウマチ治療を受ける被検体は、スクリーニングの前に少なくとも 4 週間、安定した投薬レジメンに従っていなければならない、本研究の間、その計画に沿うことを厭わない。

筋肉内グルココルチコイド (例えば、メチルプレドニゾロン (120 mg/月 まで)) を服用する被検体は、スクリーニングの前に少なくとも 3 カ月間、安定した投薬レジメンに従っていなければならない、本研究の間、その計画に沿うことを厭わない。

・患者は事前に少なくとも 4 週間、葉酸 (5 mg/週) 補充用の安定した投与量を受けなければならない。

【0752】

< 除外基準 >

・医学的評価、臨床検査 (例えば、正常範囲外の血液学パラメーター)、又は ECG (12 Lead 又は Holter) をスクリーニングすることで同定された、任意の臨床的に関連のある異常。

・スクリーニングの結果、患者が陽性の B 型肝炎表面抗原、又は C 型肝炎抗体を有している。

・被検体が過去 6 ヶ月間で 1 度以上、高肝機能検査を記録した病歴がある (ALT、AS

10

20

30

40

50

T、及び、 $ALP > 3 \times \text{正常上限 (ULN)}$ ；総ビリルビン $> 1.5 \times \text{ULN}$ ）。

- ・結核菌によって引き起こされた以前の暴露又は過去の感染。
- ・被検体が急性感染症にかかっている。
- ・被検体が反復性、慢性、又は日和見性感染症の病歴を有する。研究者及び／又はGSK医療監視要員の意見によれば、これらの感染症は本試験の参加者としての患者たちを容認できない危険にさらすとしている。
- ・外科的に治療した基底細胞癌又は治療した子宮頸癌を有する女性を除外して、被検体が悪性腫瘍の病歴を有する（2年以上前に）。
- ・被検体がヒト免疫不全症ウイルス（HIV）又は他の免疫不全症の病歴を有する。
- ・計算されたクレアチン・クリアランスが 50 ml / 分 未満の被検体。
- ・被検体の心臓、肺、代謝、腎臓、肝臓、又は、胃腸の疾患が著しいこと。研究者及び／又はGSK医療監視要員の意見によれば、このような疾患は本試験の参加者としての患者たちを容認できない危険にさらすとしている。
- ・被検体がスクリーニングの1か月以内に、シクロスポリン、レフルノミド（leflunomide）、シクロホスファミド、又は、アザチオプリンを摂取したことがある。過去、シクロスポリン、レフルノミド、シクロホスファミド、又は、アザチオプリンを摂取したことがある患者は、あらゆる薬物に関連した有害事象から回復していなければならない。

10

- ・被検体がスクリーニング前の1か月以内に、金塩、又はd - ペニシラミンを摂取したことがある。

20

過去、金塩、又はd - ペニシラミンを摂取したことがある患者は、すべての薬物に関連した有害事象から回復していなければならない。

被検体がスクリーニング前1か月以内に、関節内にグルココルチコイドを摂取したことがある。

- ・最近の病歴に、出血性疾患、貧血、消化性潰瘍、吐血、消化管出血がある。
- ・薬物誘発性血小板減少症、急性特発性心膜炎、又は、フォン・ヴィレブランド病を含む、血液病又は後天性血小板障害の病歴のある被検体。
- ・過去12か月以内の中枢神経系（CNS）手術を含む頭蓋内出血、動脈血管の異常形成、動脈瘤、過去半年以内の著しい閉鎖性頭部外傷、又は、研究者及び／又は医療監視員が関連性があるとみなす他の任意の事故の、周知の危険性を有する被検体。
- ・被検体は $Hb < 10 \text{ g / デシリットル (dL)}$ 、及び、血小板数 $< 150 \times 10^9 / \text{リットル (L)}$ を有する。
- ・投与前の56日以内に 500 ml を超える献血。
- ・妊娠している女性または乳を分泌する女性との性交を自制する意志のない男性の被検体；

30

又は、女性のパートナーが投薬後少なくとも12週間に妊娠する可能性のある場合、その女性に別の避妊形態（例えば、子宮内避妊器具（IUD）、殺精子薬と共に用いるペッサリー、経口避妊薬、注射用プロゲステロン、レボノルゲストレル又は卵管結紮の皮下移植）を使用させることに加えて、殺精子薬と共にコンドームを使用する意志のない男性の被検体。

40

- ・本研究の制約の条文で定義されているように、好適な避妊方法を使用する意志のない、出産の可能性のある女性の被検体。

必要とあれば、出産の見込みのない（すなわち、閉経後又は外科的に不妊の、例えば、卵管結紮又は子宮摘出又は卵巣摘出した）女性を確認する。

閉経後の状態は、血清の卵胞刺激ホルモン（FSH）、及び、スクリーニング時のエストラジオール濃度によって確認される。

外科的に不妊とは、子宮摘出、卵管結紮、又は、両側卵巣摘出の書類を有する女性と定義する。

- ・被検体に、スクリーニング前の12か月以内に薬物を乱用した履歴がある。
- ・週平均で21回以上又は一日平均で3回以上（男性）、あるいは、週平均で14回以上

50

又は一日平均で2回以上(女性)、習慣的にアルコールを摂取する患者。

24時間でアルコールを12回以上、習慣的に摂取する患者も同様に除外する。

1回はビール/ラガーのハーフポイント(220ml)、又は、蒸留酒一杯(25ml)、又はワイン一杯(125ml)に等しい。

・妊娠テストで陽性、又は、スクリーニング時に授乳。

・3か月以内又は5半減期以内(どちらか長いほう)に任意の治験薬を用いる治験への参加。

【0753】

研究設計：これは、化学式(I)、(IA)、(II)、(IIA)、(III)、(IIIA)、(IV)、(IVA)、(V)、(VA)、(VI)、(VIA)、(VII)あるいは(VIIA)の化合物の静脈注射を繰り返された用量設定試験の安全性、耐性、電解質解離指数、PDおよび単一のことの有効性を調べるための、活動性関節リウマチの患者で無作為化された、二重盲式の、プラセボ対照の適応性のある投与を見出す研究である。本研究は2つのパートに分かれる。パートAは、単一の静脈内注射の際に、安全性、耐性、PK、及び、PDを与える、適応性の投与量決定段階である。パートBは、安全性、耐性、PK、PD及び効果を与える反復投薬段階であり、その後、選択された投薬レベルの静脈内注射を繰り返す。

【0754】

主要な評価項目：

・1か月における(I)、(IA)、(II)、(IIA)、(III)、(IIIA)、(IV)、(IVA)、(V)、(VA)、(VI)、(VIA)、(VII)あるいは(VIIA)の化合物の一回の昇順の投与量に従う安全性および耐性、及び3か月における化学式(I)(IA)、(II)(IIA)、(III)、(VIA)、(VII)あるいは(VIIA)の化合物の、それに続く3回昇順の投与に従う安全性および耐性投与を繰り返す。1か月における化学式(I)、(IA)、(II)、(IIA)、(III)、(IIIA)、(IV)、(IVA)、(V)、(VA)、(VI)、(VIA)、(VII)あるいは(VIIA)の化合物の臨床適用(DAS28記録)

【0755】

副次的評価項目：

- ・単一回及び反復静脈内投与後の重み付き平均DAS28
- ・単一回又は繰り返した静脈内投与後に、化学式(I)、(IA)、(II)、(IIA)、(III)、(IIIA)、(IV)、(IVA)、(V)、(VA)、(VI)、(VIA)、(VII)あるいは(VIIA)の化合物の血漿PK(Plasma PK)パラメーターと、化学式(I)、(IA)、(II)、(IIA)、(III)、(IIIA)、(IV)、(IVA)、(V)、(VA)、(VI)、(VIA)、(VII)あるいは(VIIA)の化合物を(血清)濃度、AUC₍₀₋₎、C_{max}、クリアランス、分布容積および蓄積比率と結びつける
- ・単一回及び反復静脈内投与後のDAS28及びEULAR反応基準
- ・単回及び反復静脈内投与後のACR20/ACR50/ACR70反応
- ・28の間接数を用いて評価した関節腫脹の数
- ・28の間接数を用いて評価した圧痛関節/関節痛の数
- ・被検体の被験体痛み評価
- ・関節炎の状態に関する医師の全体的評価
- ・関節炎の状態に関する患者の全体的評価
- ・機能的身体障害指数(健康アセスメント質問事項)
- ・C-反応性タンパク質(CRP)
- ・ESR
- ・グローバルな疲労指数
- ・ハック障害指数
- ・単回及び反復静脈内投与後の薬力学的バイオマーカー

10

20

30

40

50

・ S 字結腸 E m a x 及び間接的反応 P K / P D モデルによって評価された、プラズマ照射型に伴う臨床的エンドポイントの変化に特徴的な A U C 5 0 及び E C 5 0 ・免疫原性（化学式（ I ）、（ I A ）、（ I I ）、（ I I A ）、（ I I I ）、（ I I I A ）、（ I V ）、（ I V A ）、（ V ）、（ V A ）、（ V I ）、（ V I A ）、（ V I I ）、あるいは（ V I I A ）のヒト抗化合物抗体）

【 0 7 5 6 】

実施例 4 8 : 重度の、頑固なブランク型乾癬の患者における化学式（ I ）、（ I A ）、（ I I ）、（ I I A ）、（ I I I ）、（ I I I A ）、（ I V ）、（ I V A ）、（ V ）、（ V A ）、（ V I ）、（ V I A ）、（ V I I ）あるいは（ V I I A ）の化合物の安全性および有効性の第 I I 相試験

この第 I I 相試験の目的は、重度の、頑固なブランク型乾癬の患者における化学式（ I ）、（ I A ）、（ I I ）、（ I I A ）、（ I I I ）、（ I I I A ）、（ I V ）、（ I V A ）、（ V ）、（ V A ）、（ V I ）、（ V I A ）、（ V I I ）あるいは（ V I I A ）の化合物の安全性、有効性および耐性を調べることである。

【 0 7 5 7 】

患者：好適な被検体は 1 8 歳から 7 5 歳までの男女である。

【 0 7 5 8 】

分類基準：

< 包含基準 >

・ 重篤で難治性のブランク型乾癬の患者で、少なくとも 1 度、全身治療に失敗している（本研究の目的のため、ソラレン長波長紫外線治療は全身治療とみなす）。

・ 患者が B S A の少なくとも 1 0 % で乾せんが改善している。

・ 患者が 4 以上の P S G A スコアを有する。

・ 患者が女性の場合、外科的に不妊又は閉経後 2 年間経過している、又は、出産の可能性のある女性が医学的に許容される避妊法を現在使用中であり、研究期間中（及び、研究に参加後 3 0 日間）、この方法を継続して使用することに同意する。

許容可能な避妊法は次のものを含む：

すなわち、禁欲、バリア法と併用するステロイド性避妊薬（経口、経皮、移植、注射）、又は、子宮内避妊器具（ I U D ）。

・ 患者が男性の場合、外科的に不妊であるか又は子孫を残すことが可能である場合、承認された避妊方法を現在取っており、研究期間中（及び、化学式（ I ）、（ I I ）、（ I I A ）又は（ I A V I I A ）の化合物を最後に投与されてから 6 0 日間。これは、精子形成が可能となる効果が含まれるためである）もその方法を継続して使用することに同意する。

・ 参加者は研究の手順及び制約に進んで従うことが可能であるとともに、この手順で定められているように追跡評価の検査に進んで復帰しなければならない。

< 除外基準 >

・ 患者が、研究治療の計画初日から 4 週間以内に、乾癬の全身治療（特に、レチノイド、メトトレキサート、シクロスポリン A、エタネルセプト、エファリツマブ、他の生物学的薬剤、又は他の免疫調節物質）を、又は 2 週間以内に U V に基づく治療を、又は 6 週間以内にアレファセプトを受けたことがある。

・ 患者が、研究治療の計画初日から 1 週間（ 7 日）以内に、シクロスポリン、クロトリマゾール、フルコナゾール、イトラコナゾール、ケトコナゾール、ポリコナゾール、エリスロマイシン、クラリスロマイシン、及び、トロレアンドマイシン、ヒト免疫不全症ウイルス（ H I V ）プロテアーゼインヒビター、又は、ネファゾドンを含む強力な C Y P 3 A 4 インヒビターを用いる治療を受けたことがある。

・ 患者がワルファリンを現在使用中である。

・ 患者が、化学式（ I ）、（ I A ）、（ I I ）、（ I I A ）、（ I I I ）、（ I I I A ）、（ I V ）、（ I V A ）、（ V ）、（ V A ）、（ V I ）、（ V I A ）、（ V I I ）あるいは（ V I I A ）の化合物若しくは化学式（ I ）、（ I A ）、（ I I ）、（ I I A ）、（ I

10

20

30

40

50

ⅠⅠ)、(ⅠⅠⅠⅠ)、(ⅠⅤ)、(ⅠⅤⅠ)、(Ⅴ)、(ⅤⅠ)、(ⅤⅠⅠⅠ)、(ⅤⅠⅠⅠ)あるいは(ⅤⅠⅠⅠⅠ)の化合物の任意の成分に対して過敏症有する。

・患者がスクリーニング視察時(視察1)に測定された以下の血液生化学検査値の1以上を有する。

- ・正常上限(ULN)の2倍以上のビリルビンレベル
- ・ULNの2倍以上のALT又はASTレベル
- ・2mg/dL以上の血清中クレアチニンレベル
- ・患者がプロテアーゼインヒビターを用いるHIVの最新治療を必要としている
- ・患者が消化管潰瘍の臨床的診断に対する薬物治療を受けている、あるいは、過去3週間以内に下血又は吐血をしたことがある。
- ・患者が妊娠中または授乳中の女性である。
- ・患者が研究治療の計画初日から4週間以内に研究用薬剤を用いる治療を受けたことがある。

10

【0759】

研究設計：

これは、重度の、頑固なブランク型乾癬の患者における化学式(Ⅰ)、(ⅠⅠ)、(ⅠⅠⅠ)、(ⅠⅠⅠⅠ)、(ⅠⅠⅠⅠⅠ)、(ⅠⅤ)、(ⅠⅤⅠ)、(Ⅴ)、(ⅤⅠ)、(ⅤⅠⅠⅠ)、(ⅤⅠⅠⅠⅠ)あるいは(ⅤⅠⅠⅠⅠⅠ)の化合物の、探索、非盲検、非ランダム化した用量漸増研究である。

20

【0760】

実施例49：腎臓移植後の急性拒絶の予防のための化学式(Ⅰ)、(ⅠⅠ)、(ⅠⅠⅠ)、(ⅠⅠⅠⅠ)、(ⅠⅠⅠⅠⅠ)、(ⅠⅤ)、(ⅠⅤⅠ)、(Ⅴ)、(ⅤⅠ)、(ⅤⅠⅠⅠ)、(ⅤⅠⅠⅠⅠ)あるいは(ⅤⅠⅠⅠⅠⅠ)の化合物の安全性および有効性の第ⅠⅠ相試験

腎臓移植後の標準的な免疫抑制療法は、タクロリムス、ミコフェノール酸モフェチル、及び、プレドニゾロンの組み合わせである。

この計画では、腎臓移植後最初の6週間以内の急性拒絶反応の発生率を約20%に落とすことが可能である。

現在の主要な抗原投与は、慢性的な同種移植片腎症(CAN)を避けることによって依然として長期間の結果を改善する。

30

急性拒絶反応はCANの強力な予測因子であるため、急性拒絶反応の発生率のさらなる低下によって、長期的な移植臓器の生着率を改善することが可能である。

この相ⅠⅠ臨床試験の目的は、腎臓移植後の急性拒絶の予防のための化学式(Ⅰ)、(ⅠⅠ)、(ⅠⅠⅠ)、(ⅠⅠⅠⅠ)、(ⅠⅠⅠⅠⅠ)、(ⅠⅤ)、(ⅠⅤⅠ)、(Ⅴ)、(ⅤⅠ)、(ⅤⅠⅠⅠ)、(ⅤⅠⅠⅠⅠ)あるいは(ⅤⅠⅠⅠⅠⅠ)の化合物の有効性及び安全性を調べることである。

【0761】

患者： 好適な被検体は18歳以上の男女である。

【0762】

分類基準：

40

<包含基準>

- ・腎臓移植者
- ・署名済みで日付入りの証拠となるIRBで承認されたインフォームドコンセント

<除外基準>

- ・妊娠、
- ・HLAと同定された生体ドナー
- ・原因となる腎臓病としての溶血性尿毒症症候群
- ・以前の移植片で再発した局所的な巣状分節性糸球体硬化症
- ・2度失敗した移植片及び/又はPRA>85%
- ・インスリンでの処置を現在はおこなっていない糖尿病

50

- ・全白血球数 $< 3000 / \text{mm}^3$ 、又は、血小板数 $< 75000 / \text{mm}^3$
- ・B型肝炎、C型肝炎、又はHIVを有する活性感染症
- ・結核の病歴

【0763】

研究設計：これは、化学式(I)、(IA)、(II)、(IIA)、(III)、(IIIA)、(IV)、(IVA)、(V)、(VA)、(VI)、(VIA)、(VII)あるいは(VIIA)の化合物の予防的な使用の有効性及び安全性上のランダム化された、二重盲検の、プラセボ対照の研究である。1つの群は、化学式(I)、(IA)、(II)、(IIA)、(III)、(IIIA)、(IV)、(IVA)、(V)、(VA)、(VI)、(VIA)、(VII)あるいは(VIIA)の化合物を、移植時に静脈内に受け取り、他方の群は偽薬注入を受け取る。

10

【0764】

主要な転帰：

- ・腎臓移植後最初の6カ月以内に生検で確認された急性拒絶反応の発生率及び重篤度を調査すること

副次的評価項目：

- ・6ヶ月目での内因性クレアチン・クリアランスによって評価された腎機能
- ・6ヶ月目での慢性的な同種移植片腎症の発生率
- ・6ヶ月目での感染症及び悪性腫瘍の累積発現率
- ・移植後最初の6カ月間の医療費
- ・患者及び移植臓器の生着率

20

【0765】

実施例50：活性潰瘍性大腸炎(Active Ulcerative Colitis)(UC)の患者における化学式(I)、(IA)、(II)、(IIA)、(III)、(IIIA)、(IV)、(IVA)、(V)、(VA)、(VI)、(VIA)、(VII)あるいは(VIIA)の化合物の安全性および耐性の第II相試験

この第II相試験の目的は活性潰瘍性大腸炎(Active Ulcerative Colitis)(UC)の患者における化学式(I)、(IA)、(II)、(IIA)、(III)、(IIIA)、(IV)、(IVA)、(V)、(VA)、(VI)、(VIA)、(VII)あるいは(VIIA)レジメンの化合物の安全性、耐性を調べることである。

30

【0766】

患者： 好適な被検体は18歳以上の男女である。

【0767】

分類基準：

<包含基準>

- ・5-A SA治療かつ6-M P及び/又は副腎皮質ステロイドで処理した活性UC(活性潰瘍性大腸炎)、又は、A Z A、6-M P、又は副腎皮質ステロイドで以前治療を受けたことがあり、かつ、これらに耐えることができなかった人。

- ・に用いる薬剤投与後間以内に行われた内視鏡検査で、中程度から重篤な疾病を有する6乃至10ポイントのMayoスコア(2以上のMayoスコア) 14日間の試験薬の投与。

40

- ・以下の投薬治療を受けている患者について、その治療薬が投与前の以下のスケジュールに従うものである場合、及び、研究期間中にいかなる変更も予測されない場合、その患者は本研究に加えられてもよい。

○プレドニゾロン 20mg 毎日(又は同等)(投与は本研究の薬剤投与前少なくとも2週間は継続されなければならない)

○5-A SA(投与は本研究の薬剤投与前少なくとも4週間は継続されなければならない)

○A Z A又は6-M P(投与は本研究の薬剤投与前少なくとも3カ月間は継続されなけれ

50

ばならない)

○直腸ステロイド又は5-A S A (本研究の薬剤投与前少なくとも4週間は継続されなければならない)

・直腸薬を使用している被検体は、20cmでのS状結腸鏡検査で、目に見える疾患を有していなければならない。

・臨床検査値をスクリーニングすることは、特定の基準を満たさなければならない:

○女性は閉経後(月経を迎えないまま12カ月以上)、又は、外科的に不妊(例えば、子宮摘出及び/又は両側卵巢摘出による)でなければならない、又は治験薬の投与前の少なくとも4週間は効果的な避妊法(例えば、経口避妊薬、子宮内避妊器具(IUD)、コンドーム及び殺精子剤の二重のバリア法)を用いて、研究に参加している期間も継続して避妊することに同意しなければならない。

○性的に活発な男性の被検体は研究除外基準期間中、避妊のバリア法を用いなければならない。

・研究における薬剤投与前8週間以内の抗TNF治療、

・任意の実験的治療、試験薬の投与前の4週以内により多くの治療、

・研究処置に先立つ8週以内に、任意の単クローン抗体または免疫グロブリンに基づいた融合タンパク質を有する前処置、

・クッシング症候群の存在、

・結腸切除を必要としそうな中毒性巨大結腸症又は劇症疾患、

・禁忌症・大腸内視鏡検査又はS状結腸鏡検査の禁忌、

・一次的又は二次的免疫不全症、

・シェーグレン症候群又は甲状腺機能低下症を除く、UC以外の自己免疫性自己免疫性疾患、

・適切に処置及び治癒した皮膚の基底細胞又は扁平細胞は除く悪性腫瘍、又は原位置における子宮頸癌の病歴、

・主要な精神疾患(不変的な憂鬱を抱える患者が好適な管理を受けている場合は本研究に加えられてもよい、

・以下から明らかな急性又は慢性感染症の兆候、

・病原体及び/又はクロストリジウムディフィシレ毒素に対する便インキュベート法陽性(stool culture positive)、

・肺浸潤物又はアデノパシーなどのスクリーニングによる胸部X線の発見物、

・結核感染治療、活性TBの臨床的又は放射線学的証拠、又は、北米の患者に対する事前予防のない陽性PPD、

・研究における薬剤投与前3カ月以内の帯状疱疹、

・研究における薬剤投与前4週間以内での抗生物質の点滴又は、検査登録時において経口用抗生物質を必要とする活性感染症疾患、

・登録の時の研究処置または経口の抗生物質に先立った4週以内の抗生物質、

・HIV又はAIDS、

・活性又は慢性感染症を示す、HBV又はHCVの陽性検査、

・薬剤を必要とする臨床的に有意な心臓疾患、不安定な狭心症、6カ月以内の心筋に関連する疾病、又は、鬱血性心不全、

・臨床的に重大でない又は軽微な伝導異常を除く、活性な治療を必要とする不整脈、

・薬剤又は治療を必要とする脳血管疾患の病歴、

・抗凝固療法又は周知の出血性障害、

・活性な治療を必要とする発作性障害、

・周知の薬物乱用又はアルコール中毒、

・妊娠又は授乳、

・研究責任者の意見で治験薬を被検体にとって有害なものにし、又は処置の有効性又は安全性の解釈を曖昧にする、任意の基礎疾患、または

・外来通院及び研究の手順に従う能力不能又は意志の欠如

10

20

30

40

50

【 0 7 6 8 】

主要な評価項目：

- ・スクリーニングと比較して、57日目のMayoスコアの変化

【 0 7 6 9 】

副次的評価項目：

- ・寛解率

【 0 7 7 0 】

研究設計：

これは、炎を経験する活性UCの被験体における化学式(Ⅰ)、(ⅠA)、(ⅠI)、(ⅠIA)、(ⅠII)、(ⅠIIA)、(ⅠV)、(ⅠVA)、(ⅠV)、(ⅠVA)、(ⅠV)、(ⅠVA)、(ⅠVI)あるいは(ⅠVIIA)の化合物の相ⅠI、二重盲検、プラセボ対照、無作為化したマルチ投与研究である。全ての被験体は、活動性疾患を有するが、一方で、薬を有している5-ASAを投薬されており、コルチコステロイド及び/又はアザチオプリン、又は6-メルカプトプリンのいずれかを安定して投薬されており、又は、全ての被験体は、以前は薬を投薬されていたが、それらに耐えることができなかった。痛みは、研究に用いる薬剤投与後2週間以内に行われた内視鏡検査で、中程度から重篤な疾病を有する6乃至10のMayoスコアで定義される(内視鏡検査によるMayoサブスコアが少なくとも2)。許容される併用量(化合物を有する副腎皮質ステロイド、アザチオプリン(AZA)、6-メルカプトプリン(6-MP)、及び、5-アミノサリチル酸)の用量は、研究期間中、一定に保つ。被験体は、化学式(Ⅰ)、(ⅠA)、(ⅠI)、(ⅠIA)、(ⅠII)、(ⅠIIA)、(ⅠV)、(ⅠVA)、(ⅠV)、(ⅠVA)、(ⅠV)、(ⅠVA)、(ⅠVI)あるいは(ⅠVIIA)の化合物のプラセボ若しくは化合物を、初日、15日目、29日目および43日目に静脈内に受け取るために無作為化される。すべての被験体は、安全性、有効性、薬物動態学的及び/又は薬力学的評価に関して、85日目まで一定の間隔をおいて外来で診察を受ける。全ての被験体は、研究に用いる薬剤を最後に投与後70日間は連絡を取る。安全性評価はバイタルサイン測定、臨床検査、健康診断、免疫原性評価、胸部X線、心電図、及び、治療中に発生した有害反応の発生率及び重篤度によって決定される。活性の第一臨床的評価は、スクリーニングと比較して、57日目のMayoスコアの変化によって決定される。第二終了点は、57日目のMayoスコアによる寛解率の決定、粘膜治癒の評価、及び、IBDQスコアにおける基準値からの変動を含む。

【 0 7 7 1 】

実施例51：多発性硬化症の患者における化学式(Ⅰ)、(ⅠA)、(ⅠI)、(ⅠIA)、(ⅠII)、(ⅠIIA)、(ⅠV)、(ⅠVA)、(ⅠV)、(ⅠVA)、(ⅠV)、(ⅠVA)、(ⅠVI)あるいは(ⅠVIIA)の化合物の安全性および有効性の第ⅠI相試験

【 0 7 7 2 】

この第ⅠI相試験の目的は、再発寛解型多発性硬化症の患者における化学式(Ⅰ)、(ⅠA)、(ⅠI)、(ⅠIA)、(ⅠII)、(ⅠIIA)、(ⅠV)、(ⅠVA)、(ⅠV)、(ⅠVA)、(ⅠV)、(ⅠVA)、(ⅠVI)あるいは(ⅠVIIA)の化合物の安全性、有効性および耐性を調べることである。

【 0 7 7 3 】

患者：好適な被験体は18歳から65歳までの男女である。

【 0 7 7 4 】

分類基準：

< 包含基準 >

- ・再発寛解型多発性硬化症という確定診断を受ける
- ・以下の少なくとも1つの病歴を有する。

a．過去2年以内(但し、スクリーニング前の1カ月は除く)に最小で2度のMS再発、

b．過去6カ月間(但し、スクリーニング除外基準前の1カ月は除く)にMS再発

10

20

30

40

50

< 除外基準 >

- ・ CNS 疾患（例えば、CNS リンパ腫、全身性エリテマトーデス）にかかっている
- ・ 重篤な MS の延髄障害、又は、他の神経学的欠損を有する
- ・ 褥瘡性潰瘍を有する
- ・ スクリーニングの 3 カ月以内に免疫調節療法を受けたことがある

【0775】

主要な評価項目：

23 週にわたって頭蓋 MRI 上の新しく Gd 増強 T1 加重した病変の蓄積数

【0776】

副次的評価項目：

- ・ 23 週にわたる MS の再発の総数；23 週の拡張した障害状態規模（Expanded Disability Status Scale）（EDSS）点中のベースラインから変化

【0777】

研究設計：これは、再発寛解型多発性硬化症の患者における、化学式（I）、（IA）、（II）、（IIA）、（III）、（IIIA）、（IV）、（IVA）、（V）、（VA）、（VI）、（VIA）、（VII）あるいは（VIIA）の化合物の、相 II の二重盲検、プラセボ対照、無作為化した、複数の皮下注射投与範囲の研究である。患者は、0 週、1 週目、2 週目、3 週目、7 週目、11 週目、15 週目および 19 週目、または 100 週目において化学式（I）、（IA）、（II）、（IIA）、（III）、（IIIA）、（IV）、（IVA）、（V）、（VA）、（VI）、（VIA）、（VII）あるいは（VIIA）の化合物の皮下注射を受ける。

【0778】

（医薬組成物）

< 非経口組成物 >

注入によって投与に適している非経口の医薬組成物を調製するために、化学式（I）、（IA）、（II）、（IIA）、（III）、（IIIA）、（IV）、（IVA）、（V）、（VA）、（VI）、（VIA）、（VII）あるいは（VIIA）の化合物の 100 mg が、DMSO に溶解かされ、ついで 0.9 % の無菌食塩 10 mL と混合された。混合物を、注入による投与に適した投与ユニット剤形に組み込む。

【0779】

別の実施形態では、以下の成分を混合させることによって、注射可能な製剤を形成する。

【0780】

【表 13】

成分	量
式 (I), (IA), (II), (IIA), (III), (IIIA), (IV), (IVA), (V), (VA), (VI), (VIA), (VII), あるいは (VIIA) の化合物	1.2 g
酢酸ナトリウム緩衝液 (0.4 M)	2.0 mL
HCl (1 N) あるいは NaOH (1 M)	適当な pH に対して適量
水 (蒸留、無菌)	20 mL に対して適量

【0781】

水を除く上記成分をすべて組み合わせて攪拌し、必要とあれば、わずかに加熱する。十分な量の水をその後、加える。

【0782】

< 経口組成物 >

経口の送達のための医薬組成物を調製するために、化学式（I）、（IA）、（II）、（IIA）、（III）、（IIIA）、（IV）、（IVA）、（V）、（VA）、（

VI)、(VIA)、(VII)あるいは(VIIA)の化合物の100mgが、750mgのデンプンと混合されている。混合物を硬ゼラチンカプセルなどの経口投与ユニットに入れる。このユニットは経口投与に適している。

【0783】

別の実施形態では、以下の成分を念入りに混合させ、単一の分割錠に圧入する。

【0784】

【表14】

成分	1錠当たりの量, mg
式(I), (IA), (II), (IIA), (III), (IIIA), (IV), (IVA), (V), (VA), (VI), (VIA), (VII), あるいは(VIIA)の化合物	200
コーンスターチ	50
クロスカルメロースナトリウム	25
ラクトース	120
ステアリン酸マグネシウム	5

10

【0785】

さらに別の実施形態では、以下の成分を念入りに混合させ、殻の硬いゼラチンカプセルに入れる。

20

【0786】

【表15】

成分	1錠当たりの量, mg
式(I), (IA), (II), (IIA), (III), (IIIA), (IV), (IVA), (V), (VA), (VI), (VIA), (VII), あるいは(VIIA)の化合物	200
ラクトース、噴霧乾燥	148
ステアリン酸マグネシウム	2

30

【0787】

さらに別の実施形態では、以下の成分を混合させることによって、経口投与用の溶液/懸濁液を形成する。

【0788】

【表16】

成分	量
式(I), (IA), (II), (IIA), (III), (IIIA), (IV), (IVA), (V), (VA), (VI), (VIA), (VII), あるいは(VIIA)の化合物	1 g
無水炭酸ナトリウム	0.1 g
エタノール(200プルーフ), USP	10 mL
精製水, USP	90 mL
アスパルテーム	0.003g

40

【0789】

<舌下(硬口ゼンジ)組成物>

固い口ゼンジなど頬側の送達のための医薬組成物を調製するために、化学式(I)、(I

50

A)、(II)、(IIA)、(III)、(IIIA)、(IV)、(IVA)、(V)、(VA)、(VI)、(VIA)、(VII)あるいは(VIIA)の化合物の100mgと、ライト・コーンシロップの1.6mLと混合された420mgの粉状の砂糖、2.4のmL蒸留水及び0.42のmLミント抽出液とを混合する。混合物を軽く混ぜ、型に流し込むことで、口腔投与に適したドロップ剤を形成する。

【0790】

<吸入用組成物>

吸入送達のための医薬組成物を調製するために、化学式(I)、(IA)、(II)、(IIA)、(III)、(IIIA)、(IV)、(IVA)、(V)、(VA)、(VI)、(VIA)、(VII)あるいは(VIIA)の化合物20mgを、0.9%の塩化ナトリウム溶液50mgの無水クエン酸および100mLと混合する。混合物を吸入投与に好適な吸入送達用ユニット(例えば、噴霧器)に取り込む。

10

【0791】

<直腸ゲル組成物>

【0792】

直腸の送達のための医薬組成物を調製するために、化学式(I)、(IA)、(II)、(IIA)、(III)、(IIIA)、(IV)、(IVA)、(V)、(VA)、(VI)、(VIA)、(VII)あるいは(VIIA)の化合物100mgの化合物を、メチルセルロース2.5g(1500mPa)、100mgのメチルパラベン、5gのグリセリンおよび100mLの純水を混合する。結果として生じたゲル混合物を、その後、直腸投与に適切な直腸送達用ユニット(例えば、注射器)に取り込む。

20

<坐薬製剤>

【0793】

総重量2.5gの坐剤は、化学式(I)、(IA)、(II)、(IIA)、(III)、(IIIA)、(IV)、(IVA)、(V)、(VA)、(VI)、(VIA)、(VII)あるいは(VIIA)の化合物と、Witepsol(商標)H-15(飽和した野菜脂肪酸のトリグリセリド;リシェ=ネルソン社、ニューヨーク)とを混合することによって、調製され、以下の成分を有する。

【0794】

【表17】

30

成分	1坐薬当たりの量, mg
式(I), (IA), (II), (IIA), (III), (IIIA), (IV), (IVA), (V), (VA), (VI), (VIA), (VII), あるいは (VIIA)の化合物	500
ウィテップゾール(登録商標)H-15	平衡

【0795】

<局所ゲル成分>

製薬の局所用のゲル状組成物を調製するために、化学式(I)、(IA)、(II)、(IIA)、(III)、(IIIA)、(IV)、(IVA)、(V)、(VA)、(VI)、(VIA)、(VII)あるいは(VIIA)の化合物100mgを、1.75gのヒドロキシプロピル・セルロース、プロピレングリコール10mL、イソプロピルミリスレート10mLおよび精製されたアルコールUSP100mLと混合する。結果として生じるゲル混合物は、その後、局所投与に適切な容器(チューブなど)に入れられる。

40

<点眼溶液組成物>

【0796】

製薬の点眼用溶液組成物を調製するために、化学式(I)、(IA)、(II)、(II

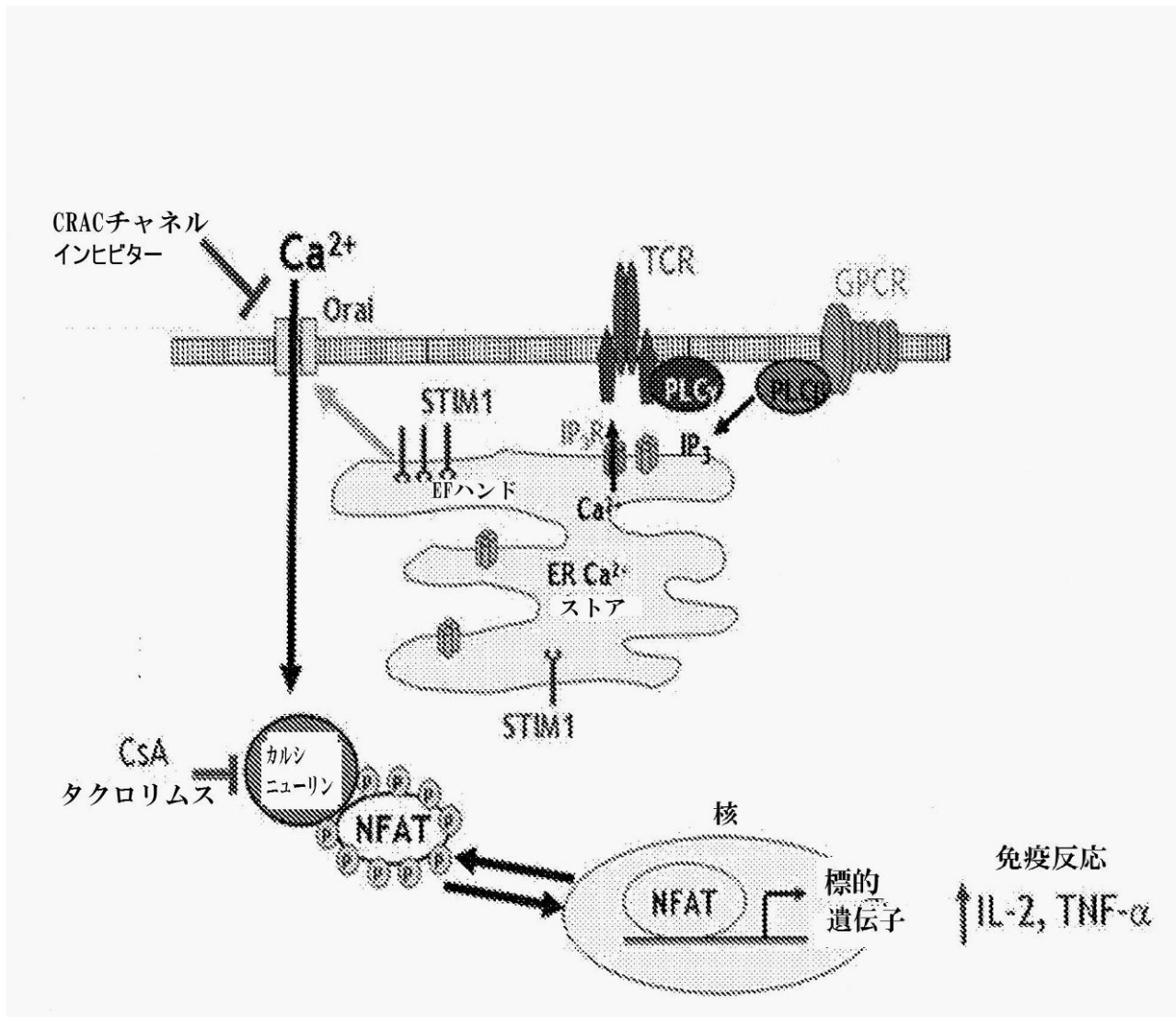
50

A)、(III)、(IIIA)、(IV)、(IVA)、(V)、(VA)、(VI)、(VIA)、(VII)あるいは(VIIA)の化合物の100mgを、純水の100mL内での0.9gのNaClと混合し、0.2ミクロンのフィルターを使用してろ過した。結果として生じる等張液を、その後、点眼投与に適切な点眼用の送達ユニット(点眼薬容器等)に入れる。

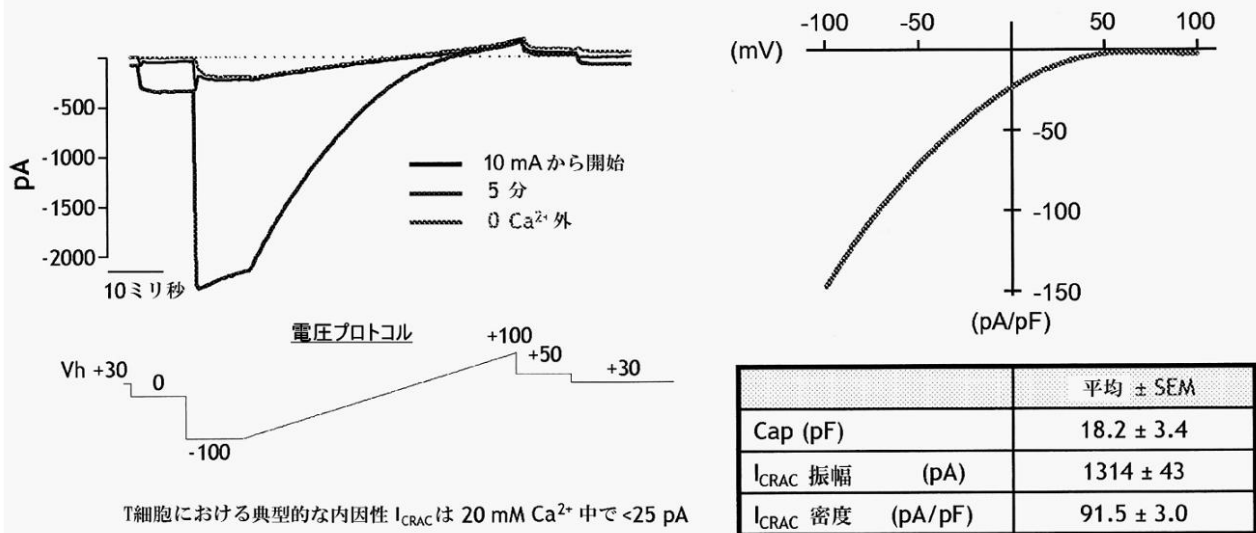
【0797】

本明細書に記載の実施例及び実施形態は、あくまでも説明のためのものであり、幾つかの実施形態において、様々な修正又は変更が、開示の範囲、及び添付の請求項の範囲に含まれるべきである。

【図 1】





【 図 2 】



I_{CRAC} が活性化される前および I_{CRAC} が細胞内カルシウムストアの欠損によって完全に活性化された5分後に、典型的な I_{CRAC} は侵入直後に電圧刺激に対応してトレースする。

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/US2011/034134
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		
<i>C07C 233/65(2006.01)i, C07D 231/16(2006.01)i, A61K 31/166(2006.01)i, A61K 31/415(2006.01)i, A61P 29/00(2006.01)i</i>		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) C07C 233/65; C07D 403/02; C07D 417/00; A61K 31/47; C07D 417/12		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Korean utility models and applications for utility models Japanese utility models and applications for utility models		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) eKOMPASS(KIPO internal) & Keywords: store-operated calcium(SOC) channel, modulator		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X A	WO 2007-004038 A1 (PFIZER PRODUCTS INC.) 11 January 2007 See abstract and claim 1.	1,3-11,45 2,12-23,46-51
X	WO 2007-061923 A2 (TAKEDA SAN DIEGO, INC.) 31 May 2007 See abstract and page 171.	12,13,15,47,48,50
X	US 7538121 B2 (MACDONALD GREGOR JAMES et al.) 26 May 2009 See column 12 and 21.	15
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.		
<p>* Special categories of cited documents:</p> <p>"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date</p> <p>"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of citation or other special reason (as specified)</p> <p>"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p> <p>"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention</p> <p>"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone</p> <p>"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art</p> <p>"&" document member of the same patent family</p>		
Date of the actual completion of the international search 10 JANUARY 2012 (10.01.2012)		Date of mailing of the international search report 11 JANUARY 2012 (11.01.2012)
Name and mailing address of the ISA/KR  Korean Intellectual Property Office Government Complex-Daejeon, 189 Cheongsa-ro, Seo-gu, Daejeon 302-701, Republic of Korea Facsimile No. 82-42-472-7140		Authorized officer JWA, Seung Kwan Telephone No. 82-42-481-5405 

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No.

PCT/US2011/034134

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2007-004038 A1	11.01.2007	None	
WO 2007-061923 A2	31.05.2007	EP 1948614 A2 JP 2009-515997 T US 2007-0197532 A1 US 2011-0070297 A1 WO 2007-061923 A3	30.07.2008 16.04.2009 23.08.2007 24.03.2011 01.11.2007
US 7538121 B2	26.05.2009	AR 038420 A1 AT 416168 T AU 2003-245773 A1 DE 60325025 D1 EP 1480954 A1 EP 1480954 B1 EP 2033953 A1 ES 2316777 T3 JP 2005-526723 A JP 2005-526723 T US 2006-0142333 A1 WO 03-068749 A1	12.01.2005 15.12.2008 04.09.2003 15.01.2009 01.12.2004 03.12.2008 11.03.2009 16.04.2009 08.09.2005 08.09.2005 29.06.2006 21.08.2003

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US2011/034134

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

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

1. ☒ Claims Nos.: 53-55
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Claims 53-55 pertain to methods for treatment of the human body and thus relate to a subject matter which this International Searching Authority is not required, under Article 17(2)(a)(i) of the PCT and Rule 39.1(iv) of the Regulations under the PCT, to search.
2. ☒ Claims Nos.: 25, 26, 28, 29, 32-34, 36-38, 41-44 and 54
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
Claims 25, 26, 28, 29, 32-34, 36-38, 41-44 and 54 refer to claims which are not searchable due to not being drafted in accordance with the third sentence of Rule 6.4(a).
3. ☒ Claims Nos.: 24, 27, 30, 31, 35, 39, 40, 52, 53 and 55
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

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

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

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

Remark on Protest

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

フロントページの続き

(51)Int.Cl.			F I			テーマコード (参考)		
A 6 1 P	11/00	(2006.01)	A 6 1 P	11/00		4 C 0 8 6		
A 6 1 P	1/04	(2006.01)	A 6 1 P	29/00	1 0 1	4 C 2 0 6		
A 6 1 P	9/00	(2006.01)	A 6 1 P	1/04		4 H 0 0 6		
A 6 1 P	17/00	(2006.01)	A 6 1 P	9/00				
A 6 1 P	19/02	(2006.01)	A 6 1 P	17/00				
A 6 1 P	21/00	(2006.01)	A 6 1 P	19/02				
A 6 1 P	11/02	(2006.01)	A 6 1 P	21/00				
A 6 1 P	15/00	(2006.01)	A 6 1 P	11/02				
A 6 1 P	13/10	(2006.01)	A 6 1 P	15/00				
A 6 1 P	19/10	(2006.01)	A 6 1 P	13/10				
A 6 1 P	37/06	(2006.01)	A 6 1 P	19/10				
A 6 1 P	3/10	(2006.01)	A 6 1 P	37/06				
A 6 1 P	5/00	(2006.01)	A 6 1 P	3/10				
A 6 1 P	21/04	(2006.01)	A 6 1 P	5/00				
A 6 1 P	7/06	(2006.01)	A 6 1 P	21/04				
A 6 1 P	27/02	(2006.01)	A 6 1 P	7/06				
A 6 1 P	37/08	(2006.01)	A 6 1 P	27/02				
A 6 1 P	11/06	(2006.01)	A 6 1 P	37/08				
A 6 1 P	17/06	(2006.01)	A 6 1 P	11/06				
A 6 1 P	25/00	(2006.01)	A 6 1 P	17/06				
A 6 1 K	45/00	(2006.01)	A 6 1 P	25/00				
A 6 1 K	31/167	(2006.01)	A 6 1 K	45/00				
C 0 7 D	231/12	(2006.01)	A 6 1 K	31/167				
A 6 1 K	31/415	(2006.01)	C 0 7 D	231/12	C S P C			
A 6 1 K	31/192	(2006.01)	A 6 1 K	31/415				
C 0 7 D	413/12	(2006.01)	A 6 1 K	31/192				
A 6 1 K	31/423	(2006.01)	C 0 7 D	231/12	E			
A 6 1 K	31/4453	(2006.01)	C 0 7 D	413/12				
A 6 1 K	31/5375	(2006.01)	A 6 1 K	31/423				
C 0 7 D	271/10	(2006.01)	A 6 1 K	31/4453				
A 6 1 K	31/4245	(2006.01)	A 6 1 K	31/5375				
C 0 7 D	471/04	(2006.01)	C 0 7 D	271/10				
A 6 1 K	31/437	(2006.01)	A 6 1 K	31/4245				
C 0 7 D	263/56	(2006.01)	C 0 7 D	471/04	1 0 2			
A 6 1 K	31/4439	(2006.01)	A 6 1 K	31/437				
C 0 7 D	417/12	(2006.01)	C 0 7 D	263/56				
A 6 1 K	31/433	(2006.01)	A 6 1 K	31/4439				
C 0 7 D	409/04	(2006.01)	C 0 7 D	417/12				
A 6 1 K	31/4155	(2006.01)	A 6 1 K	31/433				
C 0 7 D	405/04	(2006.01)	C 0 7 D	409/04				
C 0 7 D	317/62	(2006.01)	A 6 1 K	31/4155				
A 6 1 K	31/36	(2006.01)	C 0 7 D	405/04				
C 0 7 D	319/18	(2006.01)	C 0 7 D	317/62				
A 6 1 K	31/357	(2006.01)	A 6 1 K	31/36				
C 0 7 D	317/46	(2006.01)	C 0 7 D	319/18				
C 0 7 D	271/08	(2006.01)	A 6 1 K	31/357				
C 0 7 C	233/80	(2006.01)	C 0 7 D	317/46				

C 0 7 C 233/75 (2006.01)

C 0 7 D 271/08

C 0 7 C 233/80

C 0 7 C 233/75

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

(72)発明者 カオ, ジアングオ

アメリカ合衆国 9 2 1 2 6 カリフォルニア州 サンディエゴ アベンジャー・コート 9 8 9
8

(72)発明者 ワング, ツィジュン

アメリカ合衆国 9 2 1 2 8 カリフォルニア州 サンディエゴ チカリータ・クリーク・ロード
1 4 1 4 0

(72)発明者 ロジャース, エバン

アメリカ合衆国 9 2 1 1 0 カリフォルニア州 サンディエゴ ガルベストン・ストリート 2
0 1 2

(72)発明者 ディック, ブライアン

アメリカ合衆国 9 2 1 2 6 カリフォルニア州 サンディエゴ ペブルストーン・レーン 9 2
4 2

(72)発明者 グレイ, ジョナサン

アメリカ合衆国 9 2 1 2 9 カリフォルニア州 サンディエゴ ヤズー・ストリート 1 4 4 8
1

F ターム(参考) 4C022 AA05 KA04

4C056 AA01 AB01 AB02 AC02 AC06 AC07 AD01 AD03 AE03 CA01
CA02 CC01 CD05 FA13 FB01 FC01

4C063 AA01 BB01 BB09 CC52 CC67 CC73 CC92 DD12 DD22 DD52
EE01

4C065 AA03 BB06 CC01 DD02 EE02 HH05 JJ01 KK01 LL01 PP03
4C084 AA19 MA02 NA05 ZC412

4C086 AA01 AA02 AA03 BA13 BA15 BC21 BC36 BC70 BC71 BC73
BC85 CB05 GA04 GA07 GA08 GA09 GA10 MA01 MA04 NA14
NA15 ZA02 ZA33 ZA34 ZA36 ZA55 ZA59 ZA66 ZA75 ZA81
ZA89 ZA94 ZA96 ZA97 ZB08 ZB11 ZB13 ZB15 ZC35 ZC41

4C206 AA01 AA02 AA03 DA17 GA08 GA31 MA01 MA04 NA14 ZA02
ZA33 ZA34 ZA36 ZA55 ZA59 ZA66 ZA75 ZA81 ZA89 ZA94
ZA96 ZA97 ZB08 ZB11 ZB13 ZB15 ZC35 ZC41

4H006 AA01 AB20 BJ50 BM30 BM71 BM72 BP60 BU46 BV74