

(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2017-509703

(P2017-509703A)

(43) 公表日 平成29年4月6日(2017.4.6)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
C O 7 D 237/20 (2006.01)	C O 7 D 237/20 C S P	4 C O 6 3
A 6 1 P 35/00 (2006.01)	A 6 1 P 35/00	4 C O 8 6
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00 1 1 1	
A 6 1 K 31/501 (2006.01)	A 6 1 K 31/501	
C O 7 D 401/14 (2006.01)	C O 7 D 401/14	
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 116 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2017-501134 (P2017-501134)	(71) 出願人	511223394
(86) (22) 出願日	平成27年3月20日 (2015.3.20)		アジオス ファーマシューティカルズ,
(85) 翻訳文提出日	平成28年10月20日 (2016.10.20)		インコーポレイテッド
(86) 国際出願番号	PCT/US2015/021781		アメリカ合衆国 マサチューセッツ O 2
(87) 国際公開番号	W02015/143340		1 3 9, ケンブリッジ, シドニー ス
(87) 国際公開日	平成27年9月24日 (2015.9.24)		トリート 8 8
(31) 優先権主張番号	PCT/CN2014/073812	(74) 代理人	100078282
(32) 優先日	平成26年3月21日 (2014.3.21)		弁理士 山本 秀策
(33) 優先権主張国	中国 (CN)	(74) 代理人	100113413
			弁理士 森下 夏樹
		(74) 代理人	100181674
			弁理士 飯田 貴敏
		(74) 代理人	100181641
			弁理士 石川 大輔
		最終頁に続く	

(54) 【発明の名称】 化合物及びそれらの使用の方法

(57) 【要約】

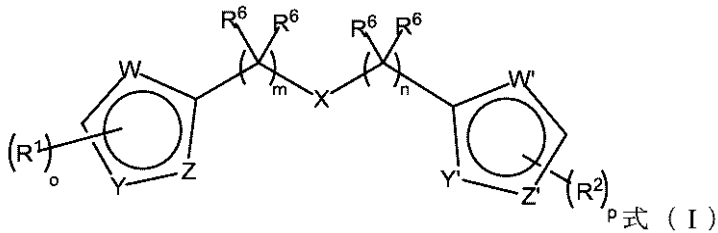
グルタミナーゼを阻害する化合物、及び化合物を含む組成物が、本明細書において記載される。癌の治療においてグルタミナーゼを阻害する化合物を使用する方法も本明細書において記載される。本明細書で提供される化合物を含む組成物（例えば、医薬組成物）、ならびに例えばグルタミナーゼの異常機能またはグルタミナーゼの活性上昇と関連する疾患及び病態（例えば癌が含まれる）を治療する方法におけるかかる組成物の使用も提供される。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (I) の化合物またはその薬学的に許容される塩

【化 8 5】



10

であって、

式中、

X は、随意に置換される $C_3 - C_7$ シクロアルキレンであり；

各々の W、Y 及び Z は、独立して $-S-$ 、 $-CH=$ 、 $-CH=CH-$ 、 $-CH=CR^1-$ 、 $-CR^1=CR^1-$ 、 $-O-$ 、 $-N=$ または $-NH-$ であり、ただし W、Y 及び Z のうちの少なくとも 1 つが $-CH=$ でないことを条件とし、

各々の W'、Y' 及び Z' は、独立して $-S-$ 、 $-CH=$ 、 $-CH=CH-$ 、 $-CH=CR^2-$ 、 $-CR^2=CR^2-$ 、 $-O-$ 、 $-N=$ または $-NH-$ であり、ただし W'、Y' 及び Z' のうちの少なくとも 1 つが $-CH=$ でないことを条件とし；W、Y 及び Z のうちの 1 つが $-CH=CH-$ 、 $-CH=CR^1-$ または $-CR^1=CR^1-$ であることを条件とし、そして

20

W が $-CH=CH-$ 、 $-CH=CR^1-$ または $-CR^1=CR^1-$ である場合、そのとき Y 及び Z の各々は独立して $-CH=$ または $-N=$ であり；

Y が $-CH=CH-$ 、 $-CH=CR^1-$ または $-CR^1=CR^1-$ である場合、そのとき W 及び Z の各々は独立して $-CH=$ または $-N=$ であり；

Z が $-CH=CH-$ 、 $-CH=CR^1-$ または $-CR^1=CR^1-$ である場合、そのとき Y 及び W の各々は独立して $-CH=$ または $-N=$ であり；

ただし、W'、Y' 及び Z' のうちの 2 つが $-CH=CH-$ 、 $-CH=CR^2-$ または $-CR^2=CR^2-$ でないことを条件とし、そして

30

W' が $-CH=CH-$ 、 $-CH=CR^2-$ または $-CR^2=CR^2-$ である場合、そのとき各々の Y' 及び Z' は独立して $-CH=$ または $-N=$ であり；

Y' が $-CH=CH-$ 、 $-CH=CR^2-$ または $-CR^2=CR^2-$ である場合、そのとき各々の W' 及び Z' は独立して $-CH=$ または $-N=$ であり；

Z' が $-CH=CH-$ 、 $-CH=CR^2-$ または $-CR^2=CR^2-$ である場合、そのとき各々の Y' 及び W' は独立して $-CH=$ または $-N=$ であり；

各々の R^1 及び R^2 は、独立して、 $-NH_2$ 、 $-N(R^3)-C(O)-R^4$ 、 $-C(O)-N(R^3)-R^4$ 、 $-N(R^3)-C(O)-O-R^4$ 、 $-N(R^3)-C(O)-N(R^3)-R^4$ または $-N(R^3)-C(O)-SR^4$ であり；

各々の R^3 は、独立して、水素、 $C_1 - 6$ アルキルまたはアリールであり；

40

各々の R^4 は、独立して、 $C_1 - 6$ アルキル、アリール、ヘテロアリール、アラルキル、ヘテロアラルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリルアルキルまたはヘテロシクリルであり、その各々は 0 ~ 3 の R^5 の出現で置換され；

各々の R^5 は、独立して、 $C_1 - 6$ アルキル、 $C_1 - 6$ アルコキシ、 $-O-C_1 - 6$ アルキレン $C_1 - 6$ アルコキシ、 $C_1 - 6$ チオアルコキシ、 $C_1 - 6$ ハロアルキル、 $C_3 - 7$ シクロアルキル、 $C_3 - 7$ シクロアルキルアルキル、アリール、ヘテロアリール、アラルキル、ヘテロアラルキル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロシクリル、シアノ、ハロ、オキソ、 $-OH$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-SO_2-C_1 - 6$ アルキル、 $-NO_2$ 、 $-N(R^7)-C(O)-C_1 - 6$ アルキル、 $-C(O)N(R^7)_2$ 、 $-N(R^7)S(O)_{1-2}-C_1 - 6$ アルキル、 $-S(O)_2N(R^7)_2$ 、 $-N(R^7)_2$ 、 $-C_1$

50

—₆ アルキレン—N(R⁷)₂ であり、そこで、前記アルキル、C₁—₆ アルコキシ、—O—C₁—₆ アルキレンC₁—₆ アルコキシ、C₁—₆ チオアルコキシ、C₁—₆ ハロアルキル、C₃—₇ シクロアルキル、C₃—₇ シクロアルキルアルキル、アリール、ヘテロアリール、アラルキル、ヘテロアラルキル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロシクリル、—SO₂—C₁—₆ アルキル、—NO₂、—N(R⁷)—C(O)—C₁—₆ アルキル、—C(O)N(R⁷)₂、—N(R⁷)S(O)₁—₂—C₁—₆ アルキル、—S(O)₂N(R⁷)₂、—N(R⁷)₂、若しくは—C₁—₆ アルキレン—N(R⁷)₂ は、0～3のR⁸の出現で随意に置換されるか；または2つの隣接するR⁵部分は、それらが付加されている原子と一緒にシクロアルキル若しくはヘテロシクリルを形成し；

各々のR⁶は、独立して、水素、フルオロ、C₁—₆ アルキル、—OH、—NH₂、—NH(CH₃)、—N(CH₃)₂またはC₁—₆ アルコキシであり；

各々のR⁷は、独立して、水素またはC₁—₆ アルキルであり；

各々のR⁸は、独立して、ハロ、C₁—₆ アルキル、C₁—₆ ハロアルキル、—OH、—N(R⁷)₂若しくはC₁—₆ アルコキシ、—O—C₁—₆ アルキレンC₁—₆ アルコキシ、CN、NO₂、—N(R⁷)—C(O)—C₁—₆ アルキル、—C(O)N(R⁷)₂、—N(R⁷)S(O)₁—₂—C₁—₆ アルキルまたは—S(O)₂N(R⁷)₂であり；

mは、0、1、または2であり；

nは、0、1、または2であり；

oは、1、2または3であり；

pは、1、2または3である、

前記化合物または前記塩。

【請求項2】

Wが—CH=CH—であり、Yが—N=であり、Zが—N=であり、W'が—S—であり、Y'が—N=であり、Z'が—N=である、請求項1に記載の化合物。

【請求項3】

oが1であり、pが1である、請求項1に記載の化合物。

【請求項4】

mが0であり、nが0である、請求項1に記載の化合物。

【請求項5】

nが1であり、mが1である、請求項1に記載の化合物。

【請求項6】

各々のR⁶が水素である、請求項5に記載の化合物。

【請求項7】

R¹及びR²が同じである、請求項1に記載の化合物。

【請求項8】

R¹及びR²が異なる、請求項1に記載の化合物。

【請求項9】

R¹及びR²が、各々—N(R³)—C(O)—R⁴であり、式中、各々のR³が水素であり、各々のR⁴がアラルキルまたはヘテロアラルキルであり、その各々が0～3のR⁵の出現で置換される、請求項1に記載の化合物。

【請求項10】

前記化合物が、式(I I)の化合物

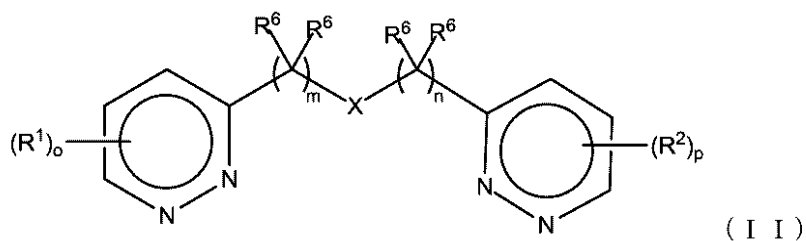
10

20

30

40

【化 8 6】



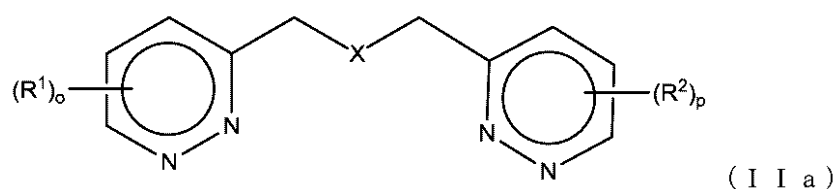
である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 1 1】

10

前記化合物が、式 (I I a) の化合物

【化 8 7】



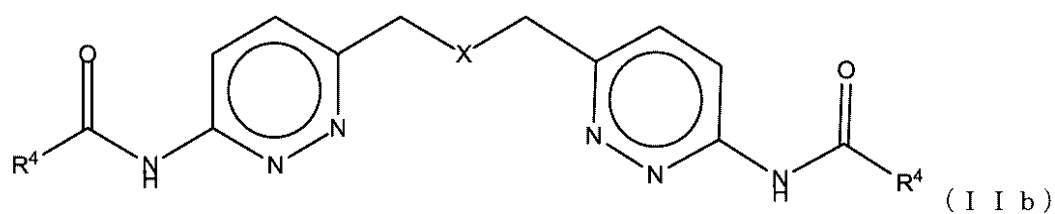
である、請求項 1 0 に記載の化合物。

【請求項 1 2】

20

前記化合物が、式 (I I b) の化合物

【化 8 8】



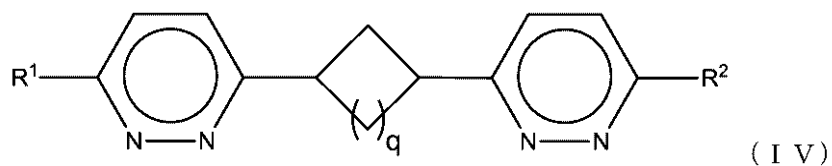
である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 1 3】

30

前記化合物が、式 (I V) の化合物

【化 8 9】



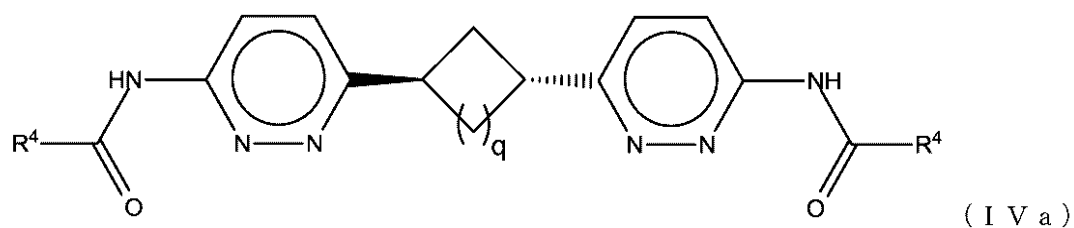
であり、q が 0、1、2、3 または 4 である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 1 4】

40

前記化合物が、式 (I V a) の化合物

【化 9 0】

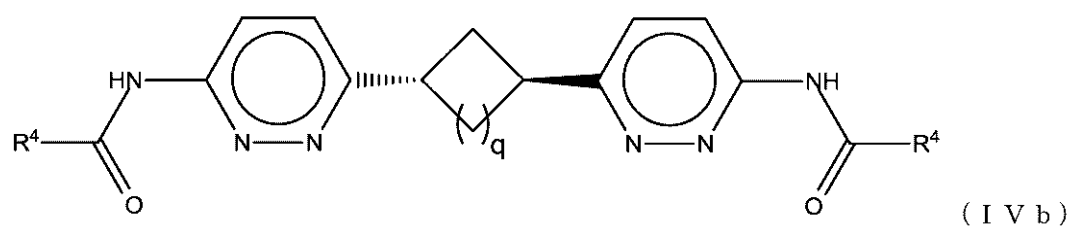


であり、q が 0、1、2、3 または 4 である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 1 5】

50

前記化合物が、式 (I V b) の化合物
【化 9 1】

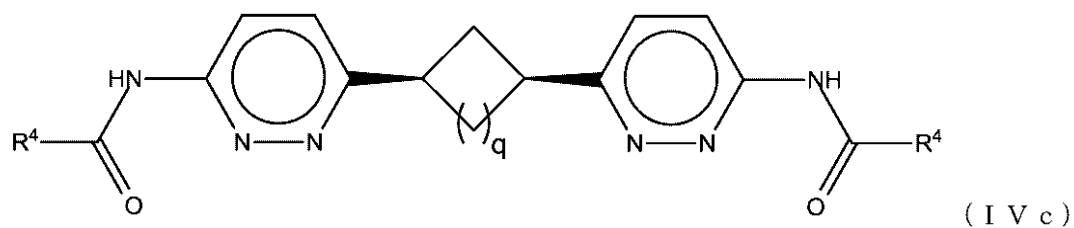


であり、q が 0、1、2、3 または 4 である、請求項 1 に記載の化合物。

10

【請求項 1 6】

前記化合物が、式 (I V c) の化合物
【化 9 2】

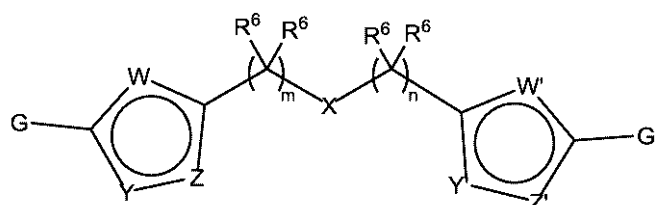


20

であり、q が 0、1、2、3 または 4 である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 1 7】

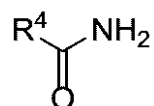
【化 9 3】



30

(式中、G は離脱基である) を

【化 9 4】

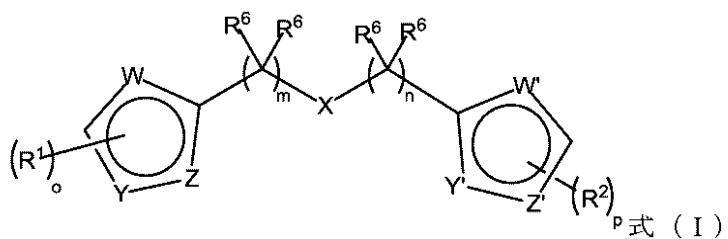


と反応させることを含む、

式 I の化合物

【化 9 5】

40



を作製する方法。

【請求項 1 8】

式 (I) の化合物またはその薬学的に許容される塩を含む、医薬組成物。

50

【請求項 19】

癌を治療する方法であって、請求項 1 に記載の化合物または請求項 18 に記載の組成物をそれを必要とする対象へ投与することを含む、前記方法。

【請求項 20】

前記癌が、i) 参照基準に比較して低いレベルの E-カドヘリン発現、ii) 参照基準に比較して高いレベルのビメンチン発現、または iii) 低いレベルまたは減少したレベルのピルビン酸カルボキシラーゼ発現によって特徴づけられる癌から選択される、請求項 19 に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

10

【0001】

優先権の主張

本出願は 2014 年 3 月 21 日に出願された国際特許出願第 PCT/CN2014/073812 号の優先権を主張し、その全体は参照により本明細書に援用される。

【背景技術】

【0002】

癌細胞は主として解糖に依存して、脂質及びヌクレオチドの生合成のための細胞エネルギー及び生化学的中間体を生成するが、成人組織における大多数の「正常」細胞は好気呼吸を利用する。癌細胞と正常細胞との間の細胞代謝におけるこの基本的な差は、ワールブルク効果と称される。この差の結果として、解糖経路経由で生成されたピルビン酸は、アセチル補酵素 A 及び最終的には正常なクエン酸回路中で利用されるクエン酸の生成に使用されるのではなく、乳酸へ転換される。これらのエネルギー変化を補償しクエン酸回路を維持するために、癌細胞は、グルタミナーゼ活性の上昇を介して達成されるグルタミン代謝に依存する。この現象の利用は、このグルタミナーゼ活性上昇の阻害によって達成することができる。

20

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

【0003】

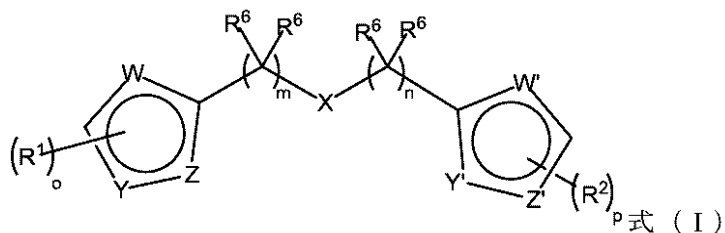
ヘテロ環式のもの（その薬学的に許容される塩、溶媒和物及び水和物を含有する）が、本明細書において記載される。化合物は、例えば患者におけるグルタミナーゼの阻害によって、本明細書において記載される障害の治療に使用することができる。本明細書で提供される化合物を含む組成物（例えば医薬組成物）、ならびに例えばグルタミナーゼの異常機能またはグルタミナーゼの活性上昇に関連する疾患及び病態（例えば癌が含まれる）を治療する方法におけるかかる組成物の使用も提供される。

30

【0004】

一実施形態において、式 (I) の化合物またはその薬学的に許容される塩

【化 1】



40

であって、

式中、

X は、随意に置換される $C_3 - C_7$ シクロアルキレンであり；

各々の W、Y 及び Z は、独立して $-S-$ 、 $-CH=$ 、 $-CH=CH-$ 、 $-CH=CR^1-$ 、 $-CR^1=CR^1-$ 、 $-O-$ 、 $-N=$ または $-NH-$ であり、ただし W、Y 及び Z のうちの少なくとも 1 つが $-CH=$ でないことを条件とし、

50

各々の W' 、 Y' 及び Z' は、独立して $-S-$ 、 $-CH=$ 、 $-CH=CH-$ 、 $-CH=CR^2-$ 、 $-CR^2=CR^2-$ 、 $-O-$ 、 $-N=$ または $-NH-$ であり、ただし W' 、 Y' 及び Z' のうちの少なくとも 1 つが $-CH=$ でないことを条件とし； W 、 Y 及び Z のうちの 1 つが $-CH=CH-$ 、 $-CH=CR^1-$ または $-CR^1=CR^1-$ であることを条件とし、そして

W が $-CH=CH-$ 、 $-CH=CR^1-$ または $-CR^1=CR^1-$ である場合、そのとき Y 及び Z の各々は独立して $-CH=$ または $-N=$ であり；

Y が $-CH=CH-$ 、 $-CH=CR^1-$ または $-CR^1=CR^1-$ である場合、そのとき W 及び Z の各々は独立して $-CH=$ または $-N=$ であり；

Z が $-CH=CH-$ 、 $-CH=CR^1-$ または $-CR^1=CR^1-$ である場合、そのとき Y 及び W の各々は独立して $-CH=$ または $-N=$ であり；

ただし W' 、 Y' 及び Z' のうちの 2 つが $-CH=CH-$ 、 $-CH=CR^2-$ または $-CR^2=CR^2-$ でないことを条件とし、そして

W' が $-CH=CH-$ 、 $-CH=CR^2-$ または $-CR^2=CR^2-$ である場合、そのとき各々の Y' 及び Z' は独立して $-CH=$ または $-N=$ であり；

Y' が $-CH=CH-$ 、 $-CH=CR^2-$ または $-CR^2=CR^2-$ である場合、そのとき各々の W' 及び Z' は独立して $-CH=$ または $-N=$ であり；

Z' が $-CH=CH-$ 、 $-CH=CR^2-$ または $-CR^2=CR^2-$ である場合、そのとき各々の Y' 及び W' は独立して $-CH=$ または $-N=$ であり；

各々の R^1 及び R^2 は、独立して、 $-NH_2$ 、 $-N(R^3)-C(O)-R^4$ 、 $-C(O)-N(R^3)-R^4$ 、 $-N(R^3)-C(O)-O-R^4$ 、 $-N(R^3)-C(O)-N(R^3)-R^4$ または $-N(R^3)-C(O)-SR^4$ であり；

各々の R^3 は、独立して、水素、 C_{1-6} アルキルまたはアリールであり；

各々の R^4 は、独立して、 C_{1-6} アルキル、アリール、ヘテロアリール、アラルキル、ヘテロアラルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリルアルキルまたはヘテロシクリルであり、その各々は 0～3 の R^5 の出現で置換され；

各々の R^5 は、独立して、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 $-O-C_{1-6}$ アルキレン C_{1-6} アルコキシ、 $-O-$ ヘテロシクリル、 C_{1-6} チオアルコキシ、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{3-7} シクロアルキルアルキル、アリール、ヘテロアリール、アラルキル、ヘテロアラルキル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロシクリル、シアノ、ハロ、オキソ、 $-OH$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-SO_2-C_{1-6}$ アルキル、 $-NO_2$ 、 $-N(R^7)-C(O)-C_{1-6}$ アルキル、 $-C(O)N(R^7)_2$ 、 $-N(R^7)S(O)_{1-2}-C_{1-6}$ アルキル、 $-S(O)_2N(R^7)_2$ 、 $-N(R^7)_2$ 、 $-C_{1-6}$ アルキレン $-N(R^7)_2$ であり、そこで、該アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 $-O-C_{1-6}$ アルキレン C_{1-6} アルコキシ、 $-O-$ ヘテロシクリル、 C_{1-6} チオアルコキシ、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{3-7} シクロアルキルアルキル、アリール、ヘテロアリール、アラルキル、ヘテロアラルキル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロシクリル、 $-SO_2-C_{1-6}$ アルキル、 $-NO_2$ 、 $-N(R^7)-C(O)-C_{1-6}$ アルキル、 $-C(O)N(R^7)_2$ 、 $-N(R^7)S(O)_{1-2}-C_{1-6}$ アルキル、 $-S(O)_2N(R^7)_2$ 、 $-N(R^7)_2$ 、若しくは $-C_{1-6}$ アルキレン $-N(R^7)_2$ は、0～3 の R^8 の出現で随意に置換されるか；または 2 つの隣接する R^5 部分は、それらが付加されている原子と一緒にシクロアルキル若しくはヘテロシクリルを形成し；

各々の R^6 は、独立して、水素、フルオロ、 C_{1-6} アルキル、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH(CH_3)$ 、 $-N(CH_3)_2$ または C_{1-6} アルコキシであり；

各々の R^7 は、独立して、水素または C_{1-6} アルキルであり；

各々の R^8 は、独立して、ハロ、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 $-OH$ 、 $-N(R^7)_2$ 若しくは C_{1-6} アルコキシ、 $-O-C_{1-6}$ アルキレン C_{1-6} アルコキシ、 CN 、 NO_2 、 $-N(R^7)-C(O)-C_{1-6}$ アルキル、 $-C(O)N(R^7)_2$ 、 $-N(R^7)S(O)_{1-2}-C_{1-6}$ アルキルまたは $-S(O)_2N(R^7)_2$ であ

10

20

30

40

50

り；

mは、0、1、または2であり；

nは、0、1、または2であり；

oは、1、2または3であり；

pは、1、2または3である、

該化合物または該塩が提供される。

【0005】

別の実施形態において、式（I）の化合物またはその薬学的に許容される塩を含む組成物が提供される。いくつかの実施形態において、組成物は医薬組成物である。

【0006】

別の実施形態において、本明細書において記載される化合物、その薬学的に許容される塩、または本明細書において記載される化合物若しくはその薬学的に許容される塩を含む医薬組成物を投与することを含む、本明細書において記載されるような疾患、病態または障害を治療または防止する（例えば治療する）方法が、本明細書において提供される。

【0007】

別の実施形態において、例えばグルタミナーゼの阻害を必要とする患者においてグルタミナーゼを阻害する方法が、本明細書において提供される。いくつかの実施形態において、対象（例えばグルタミナーゼの産物のレベルの低減を必要とする患者）におけるグルタミナーゼの産物のレベルを低減させることが、本明細書において提供される。方法は、効果的な量の本明細書において記載される化合物またはその薬学的に許容される塩をそれを必要とする対象へ投与し、それによって対象におけるグルタミナーゼのレベルを阻害することを含む。

【0008】

別の実施形態において、治療を必要とする対象におけるグルタミナーゼの異常機能またはグルタミナーゼの活性上昇と関連する疾患または障害を患うかまたはそれらに感受性のある対象を治療する方法が、本明細書において提供される。方法は、効果的な量の本明細書において記載される化合物をそれを必要とする対象へ投与し、それによって対象における疾患または障害を治療、防止または改善するステップを含む。ある特定の実施形態において、化合物は医薬組成物中で提供される。ある特定の実施形態において、方法は、グルタミナーゼの阻害またはグルタミナーゼのレベルの減少から利益を得る対象を特定または選択することを含む。例えば、対象は、異常なグルタミナーゼ機能または活性と関連する癌の治療のための対象の細胞または組織の試料におけるグルタミナーゼ活性のレベルに基づいて特定することができる。別の実施形態において、選択される対象は、本明細書において特定される障害または疾患、例えば望まれない細胞の成長または増殖によって特徴づけられる障害、例えば癌または他の新生物性障害を患うかまたはそれらに感受性のある患者である。

【0009】

別の実施形態において、対象における癌を治療する方法であって、随意で対象試料を取得することと；対象試料が、i）参照基準に比較して低いレベルのE-カドヘリン発現、ii）参照基準に比較して高いレベルのビメンチン発現またはiii）低いレベル若しくは減少したレベルのピルビン酸カルボキシラーゼ発現によって特徴づけられる、対象試料の評価を取得することまたは対象試料を評価することと；本明細書において記載される化合物の治療上効果的な量をそれを必要とする対象へ投与することを含む、該方法が本明細書において提供される。いくつかの実施形態において、対象試料は、i）参照基準に比較して低いレベルのE-カドヘリン発現及びii）参照基準に比較して高いレベルのビメンチン発現によって特徴づけられる。いくつかの実施形態において、対象試料は、参照基準に比較して低いレベルまたは減少したレベルのピルビン酸カルボキシラーゼ発現によって特徴づけられるかまたは更に特徴づけられる。

【0010】

別の実施形態において、i）参照基準に比較して低いレベルのE-カドヘリン発現、i

10

20

30

40

50

i) 参照基準に比較して高いレベルのビメンチン発現または i i i) 低いレベル若しくは減少したレベルのピルビン酸カルボキシラーゼ発現によって特徴づけられる対象における癌を治療する方法であって；治療上効果的な量の本明細書において記載される化合物をそれを必要とする対象へ投与することを含む、該方法が本明細書において提供される。いくつかの実施形態において、対象は、i) 参照基準に比較して低いレベルの E-カドヘリン発現及び i i) 参照基準に比較して高いレベルのビメンチン発現によって特徴づけられる。いくつかの実施形態において、対象は、参照基準に比較して低いレベルまたは減少したレベルのピルビン酸カルボキシラーゼ発現によって特徴づけられるか更に特徴づけられる。

【発明を実施するための形態】

10

【0011】

以下の記載において説明されるかまたは図面中で図示される、構築及び構成要素の組合せ方の詳細は、限定的であることを意味しない。実施形態は、様々な手法において実践または実行することができる。また、本明細書において使用される用語及び術語は、記載の目的のためのものであり、限定的であると見なされるべきでない。「including」、「comprising」または「having」、「containing」、「involving」及び本明細書におけるその変化形の使用は、その後列挙される項目及びその等価物に加えて追加項目を包含することが意味される。

【0012】

化合物

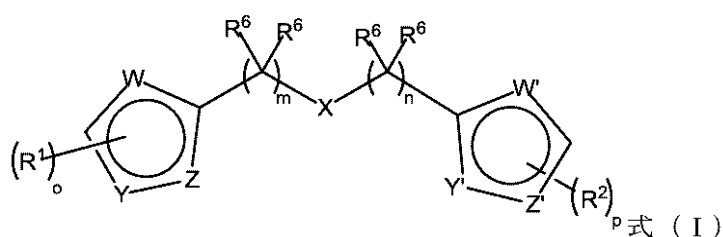
20

グルタミナーゼを阻害する化合物及び組成物が、本明細書において記載される。グルタミナーゼを阻害する化合物は、障害（新生物性障害（例えば癌）等）を治療するために使用することができる。

【0013】

一実施形態において、式（I）の化合物若しくはその薬学的に許容される塩

【化2】



30

または式（I）の化合物若しくはその薬学的に許容される塩を含む医薬組成物であって、

式中、

Xは、随意に置換される $C_3 - C_7$ シクロアルキレンであり；

各々のW、Y及びZは、独立して $-S-$ 、 $-CH=$ 、 $-CH=CH-$ 、 $-CH=CR^1-$ 、 $-CR^1=CR^1-$ 、 $-O-$ 、 $-N=$ または $-NH-$ であり、ただしW、Y及びZのうちの少なくとも1つが $-CH=$ でないことを条件とし、

40

各々のW'、Y'及びZ'は、独立して $-S-$ 、 $-CH=$ 、 $-CH=CH-$ 、 $-CH=CR^2-$ 、 $-CR^2=CR^2-$ 、 $-O-$ 、 $-N=$ または $-NH-$ であり、ただしW'、Y'及びZ'のうちの少なくとも1つが $-CH=$ でないことを条件とし；W、Y及びZのうちの1つが $-CH=CH-$ 、 $-CH=CR^1-$ または $-CR^1=CR^1-$ であることを条件とし、そして

Wが $-CH=CH-$ 、 $-CH=CR^1-$ または $-CR^1=CR^1-$ である場合、そのときY及びZの各々は独立して $-CH=$ または $-N=$ であり；

Yが $-CH=CH-$ 、 $-CH=CR^1-$ または $-CR^1=CR^1-$ である場合、そのときW及びZの各々は独立して $-CH=$ または $-N=$ であり；

Zが $-CH=CH-$ 、 $-CH=CR^1-$ または $-CR^1=CR^1-$ である場合、そのと

50

き Y 及び W の各々は独立して $-CH=$ または $-N=$ であり；

ただし W'、Y' 及び Z' のうちの 2 つが $-CH=CH-$ 、 $-CH=CR^2-$ または $-CR^2=CR^2-$ でないことを条件とし、そして

W' が $-CH=CH-$ 、 $-CH=CR^2-$ または $-CR^2=CR^2-$ である場合、そのとき各々の Y' 及び Z' は独立して $-CH=$ または $-N=$ であり；

Y' が $-CH=CH-$ 、 $-CH=CR^2-$ または $-CR^2=CR^2-$ である場合、そのとき各々の W' 及び Z' は独立して $-CH=$ または $-N=$ であり；

Z' が $-CH=CH-$ 、 $-CH=CR^2-$ または $-CR^2=CR^2-$ である場合、そのとき各々の Y' 及び W' は独立して $-CH=$ または $-N=$ であり；

各々の R^1 及び R^2 は、独立して、 $-NH_2$ 、 $-N(R^3)-C(O)-R^4$ 、 $-C(O)-N(R^3)-R^4$ 、 $-N(R^3)-C(O)-O-R^4$ 、 $-N(R^3)-C(O)-N(R^3)-R^4$ または $-N(R^3)-C(O)-SR^4$ であり； 10

各々の R^3 は、独立して、水素、 C_{1-6} アルキルまたはアリールであり；

各々の R^4 は、独立して、 C_{1-6} アルキル、アリール、ヘテロアリール、アラルキル、ヘテロアラルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリルアルキルまたはヘテロシクリルであり、その各々は 0～3 の R^5 の出現で置換され；

各々の R^5 は、独立して、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 $-O-C_{1-6}$ アルキレン C_{1-6} アルコキシ、 $-O-$ ヘテロシクリル、 C_{1-6} チオアルコキシ、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{3-7} シクロアルキルアルキル、アリール、ヘテロアリール、アラルキル、ヘテロアラルキル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロシクリル、シアノ、ハロ、オキソ、 $-OH$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-SO_2-C_{1-6}$ アルキル、 $-NO_2$ 、 $-N(R^7)-C(O)-C_{1-6}$ アルキル、 $-C(O)N(R^7)_2$ 、 $-N(R^7)S(O)_{1-2}-C_{1-6}$ アルキル、 $-S(O)_2N(R^7)_2$ 、 $-N(R^7)_2$ 、 $-C_{1-6}$ アルキレン $-N(R^7)_2$ であり、そこで、該アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 $-O-C_{1-6}$ アルキレン C_{1-6} アルコキシ、 $-O-$ ヘテロシクリル、 C_{1-6} チオアルコキシ、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{3-7} シクロアルキルアルキル、アリール、ヘテロアリール、アラルキル、ヘテロアラルキル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロシクリル、 $-SO_2-C_{1-6}$ アルキル、 $-NO_2$ 、 $-N(R^7)-C(O)-C_{1-6}$ アルキル、 $-C(O)N(R^7)_2$ 、 $-N(R^7)S(O)_{1-2}-C_{1-6}$ アルキル、 $-S(O)_2N(R^7)_2$ 、 $-N(R^7)_2$ 、若しくは $-C_{1-6}$ アルキレン $-N(R^7)_2$ は、0～3 の R^8 の出現で随意に置換されるか； または 2 つの隣接する R^5 部分は、それらが付加されている原子と一緒にシクロアルキル若しくはヘテロシクリルを形成し； 20 30

各々の R^6 は、独立して、水素、フルオロ、 C_{1-6} アルキル、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH(CH_3)$ 、 $-N(CH_3)_2$ または C_{1-6} アルコキシであり；

各々の R^7 は、独立して、水素または C_{1-6} アルキルであり；

各々の R^8 は、独立して、ハロ、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 $-OH$ 、 $-N(R^7)_2$ 若しくは C_{1-6} アルコキシ、 $-O-C_{1-6}$ アルキレン C_{1-6} アルコキシ、 CN 、 NO_2 、 $-N(R^7)-C(O)-C_{1-6}$ アルキル、 $-C(O)N(R^7)_2$ 、 $-N(R^7)S(O)_{1-2}-C_{1-6}$ アルキルまたは $-S(O)_2N(R^7)_2$ であり； 40

m は、0、1、または 2 であり；

n は、0、1、または 2 であり；

o は、1、2 または 3 であり；

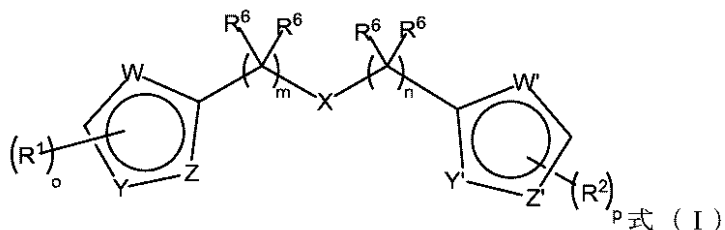
p は、1、2 または 3 である、

該化合物若しくは該塩または該医薬組成物が提供される。

【0014】

一実施形態において、式 (I) の化合物若しくはその薬学的に許容される塩

【化 3】



または式 (I) の化合物若しくはその薬学的に許容される塩を含む医薬組成物であって

、
式中、

X は、随意に置換される $C_3 - C_7$ シクロアルキレンであり；

各々の W、Y 及び Z は、独立して $-S-$ 、 $-CH=$ 、 $-CH=CH-$ 、 $-CH=CR^1-$ 、 $-CR^1=CR^1-$ 、 $-O-$ 、 $-N=$ または $-NH-$ であり、ただし W、Y 及び Z のうちの少なくとも 1 つが $-CH=$ でないことを条件とし、

各々の W'、Y' 及び Z' は、独立して $-S-$ 、 $-CH=$ 、 $-CH=CH-$ 、 $-CH=CR^2-$ 、 $-CR^2=CR^2-$ 、 $-O-$ 、 $-N=$ または $-NH-$ であり、ただし W'、Y' 及び Z' のうちの少なくとも 1 つが $-CH=$ でないことを条件とし；W、Y 及び Z のうちの 1 つが $-CH=CH-$ 、 $-CH=CR^1-$ または $-CR^1=CR^1-$ であることを条件とし、そして

W が $-CH=CH-$ 、 $-CH=CR^1-$ または $-CR^1=CR^1-$ である場合、そのとき Y 及び Z の各々は独立して $-CH=$ または $-N=$ であり；

Y が $-CH=CH-$ 、 $-CH=CR^1-$ または $-CR^1=CR^1-$ である場合、そのとき W 及び Z の各々は独立して $-CH=$ または $-N=$ であり；

Z が $-CH=CH-$ 、 $-CH=CR^1-$ または $-CR^1=CR^1-$ である場合、そのとき Y 及び W の各々は独立して $-CH=$ または $-N=$ であり；

ただし W'、Y' 及び Z' のうちの 2 つが $-CH=CH-$ 、 $-CH=CR^2-$ または $-CR^2=CR^2-$ でないことを条件とし、そして

W' が $-CH=CH-$ 、 $-CH=CR^2-$ または $-CR^2=CR^2-$ である場合、そのとき各々の Y' 及び Z' は独立して $-CH=$ または $-N=$ であり；

Y' が $-CH=CH-$ 、 $-CH=CR^2-$ または $-CR^2=CR^2-$ である場合、そのとき各々の W' 及び Z' は独立して $-CH=$ または $-N=$ であり；

Z' が $-CH=CH-$ 、 $-CH=CR^2-$ または $-CR^2=CR^2-$ である場合、そのとき各々の Y' 及び W' は独立して $-CH=$ または $-N=$ であり；

各々の R^1 及び R^2 は、独立して、 $-NH_2$ 、 $-N(R^3)-C(O)-R^4$ 、 $-C(O)-N(R^3)-R^4$ 、 $-N(R^3)-C(O)-O-R^4$ 、 $-N(R^3)-C(O)-N(R^3)-R^4$ または $-N(R^3)-C(O)-SR^4$ であり；

各々の R^3 は、独立して、水素、 C_{1-6} アルキルまたはアリールであり；

各々の R^4 は、独立して、 C_{1-6} アルキル、アリール、ヘテロアリール、アラルキル、ヘテロアラルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリルアルキルまたはヘテロシクリルであり、その各々は 0～3 の R^5 の出現で置換され；

各々の R^5 は、独立して、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} チオアルコキシ、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{3-7} シクロアルキルアルキル、アリール、ヘテロアリール、アラルキル、ヘテロアラルキル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロシクリル、シアノ、ハロ、オキソ、 $-OH$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-SO_2-C_{1-6}$ アルキル、 $-NO_2$ 、 $-N(R^7)-C(O)-C_{1-6}$ アルキル、 $-N(R^7)_2$ であるか、または 2 つの隣接する R^5 部分は、それらが付加されている原子と一緒にヘテロシクリルを形成し；

各々の R^6 は、独立して、水素、フルオロ、 C_{1-6} アルキル、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH(CH_3)$ 、 $-N(CH_3)_2$ または C_{1-6} アルコキシであり；

10

20

30

40

50

各々の R^7 は、独立して、水素または C_{1-6} アルキルであり；
m は、0、1、または 2 であり；
n は、0、1、または 2 であり；
o は、1、2 または 3 であり；
p は、1、2 または 3 である、

該化合物若しくは該塩または該医薬組成物が提供される。

【0015】

いくつかの実施形態において、X は非置換シクロプロピルである。いくつかの実施形態において、X は非置換シクロブチルである。いくつかの実施形態において、X は非置換シクロペンチルである。いくつかの実施形態において、X はシクロヘキシルである。いくつかの実施形態において、X はシクロヘプチルである。いくつかの実施形態において、X は 1 ～ 3 の置換基により置換される。いくつかの実施形態において、X は 1 つの置換基により置換される。いくつかの実施形態において、X は 2 つの置換基により置換される。

10

【0016】

いくつかの実施形態において、 Y' は $-N=$ である。いくつかの実施形態において、 Z' は $-N=$ である。いくつかの実施形態において、 W' は $-S-$ である。いくつかの実施形態において、 W' は $-CH=CH-$ である。いくつかの実施形態において、 W は $-CH=CH-$ である。いくつかの実施形態において、 Y は $-N=$ である。いくつかの実施形態において、 Z は $-N=$ である。これらの実施形態のいくつかの態様において、 W' は $-S-$ であり、 Y' は $-N=$ であり、 Z' は $-N=$ である。これらの実施形態のいくつかの態様において、 W は $-CH=CH-$ あり、 Y は $-N=$ であり、 Z は $-N=$ である。これらの実施形態のいくつかの態様において、 W' は $-CH=CH-$ であり、 Y' は $-N=$ であり、 Z' は $-N=$ である。これらの実施形態のいくつかの態様において、 W は $-CH=CH-$ であり、 Y は $-N=$ であり、 Z は $-N=$ であり、 W' は $-S-$ であり、 Y' は $-N=$ であり、 Z' は $-N=$ である。これらの実施形態のいくつかの態様において、 W は $-CH=CH-$ であり、 Y は $-N=$ であり、 Z は $-N=$ であり、 W' は $-CH=CH-$ であり、 Y' は $-N=$ であり、 Z' は $-N=$ である。いくつかの実施形態において、o は 1 である。いくつかの実施形態において、p は 1 である。いくつかの実施形態において、o は 1 であり、p は 1 である。

20

【0017】

いくつかの実施形態において、m は 0 である。いくつかの実施形態において、n は 0 である。いくつかの実施形態において、m は 0 であり、n は 0 である。いくつかの実施形態において、 R^1 及び R^2 は同じである。いくつかの実施形態において、 R^1 及び R^2 は異なる。

30

【0018】

いくつかの実施形態において、m は 1 である。いくつかの実施形態において、n は 1 である。いくつかの実施形態において、n は 1 であり、m は 1 である。これらの実施形態のいくつかの態様において、各々の R^6 は水素である。いくつかの実施形態において、 R^1 及び R^2 は同じである。いくつかの実施形態において、 R^1 及び R^2 は異なる。

【0019】

いくつかの実施形態において、 R^1 及び R^2 は、各々 $-N(R^3)-C(O)-R^4$ (式中、各々の R^3 は水素であり、各々の R^4 はアラルキルまたはヘテロアラルキルであり、その各々は 0 ～ 3 の R^5 の出現で置換される) である。これらの実施形態のいくつかの態様において、 R^1 及び R^2 は同じである。

40

【0020】

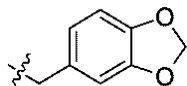
いくつかの実施形態において、 R^1 及び R^2 は、各々 $-N(R^3)-C(O)-R^4$ (式中、各々の R^3 は水素である) である。これらの実施形態のいくつかの態様において、各々の R^4 は、0 ～ 3 の R^5 の出現で置換されるアラルキルである。これらの実施形態のいくつかの態様において、 R^1 及び R^2 は同じである。

【0021】

50

これらの実施形態のいくつかの態様において、各々の R^4 は、0 の R^5 の出現で置換されるアラルキル（例えばベンジル）である。これらの実施形態のいくつかの態様において、各々の R^4 は、1 つの R^5 の出現で置換されるアラルキル（例えばベンジル）である。これらの実施形態のいくつかの更なる態様において、各々の R^5 は $-N(CH_3)_2$ である。これらの実施形態の他の更なる態様において、各々の R^5 は、 C_{1-6} アルコキシ（例えばメトキシまたはイソプロポキシ）である。これらの実施形態の他の更なる態様において、各々の R^5 は、 $-O-$ ヘテロシクリル（例えば $-O-$ オキセタン）である。これらの実施形態の他の更なる態様において、各々の R^5 は、ハロ（例えばフルオロまたはクロロ）である。これらの実施形態の他の更なる態様において、各々の R^5 は $-NH_2$ である。これらの実施形態の他の更なる態様において、各々の R^5 は $-SO_2-CH_3$ である。これらの実施形態の他の更なる態様において、各々の R^5 は $-NHC(O)CH_3$ である。これらの実施形態の他の更なる態様において、各々の R^5 は $-NO_2$ である。これらの実施形態の他の更なる態様において、各々の R^5 はシアノである。これらの実施形態の他の更なる態様において、各々の R^5 は、 C_{1-6} ハロアルコキシ（例えばトリフルオロメトキシ）である。これらの実施形態の他の更なる態様において、各々の R^5 は、 C_{1-6} ハロアルキル（例えばトリフルオロメチル）である。これらの実施形態の他の更なる態様において、各々の R^5 は、 C_{1-6} アルキル（例えばメチル）である。これらの実施形態のいくつかの態様において、各々の R^4 は、2 つの R^5 の出現で置換されるアラルキル（例えばベンジル）である。これらの実施形態のいくつかの更なる態様において、2 つの R^5 はハロ（例えばフルオロ）であり、もう 2 つの R^5 は C_{1-6} アルコキシ（例えばメトキシ）である。これらの実施形態の他の更なる態様において、各々の R^5 は、ハロ（例えばフルオロ）である。これらの実施形態の他の更なる態様において、各々の R^5 は、 C_{1-6} アルコキシ（例えばメトキシ）である。これらの実施形態の他の更なる態様において、2 つの隣接する R^5 部分が、それらが付加されている原子と一緒にヘテロシクリル環を形成し、以下の構造の部分：

【化 4】



をもたらす。

【0022】

これらの実施形態のいくつかの態様において、各々の R^4 は、0 ～ 3 の R^5 の出現で置換されるヘテロアラルキル（例えば 2-ピリジニルメチル、2-ピリジニルエチル、3-ピリジニルメチル、4-ピリジニルメチル、2-ピラジニルメチル、2-チオフェニルメチル、2-インドリルメチル、4-インドリルメチル、2-ピリミジニルメチルまたは 2-チアゾリルメチル）である。これらの実施形態のいくつかの態様において、各々の R^4 は、0 の R^5 の出現で置換されるヘテロアラルキル（例えば 2-ピリジニルメチル、2-ピリジニルエチル、3-ピリジニルメチル、4-ピリジニルメチル、2-ピラジニルメチル、2-チオフェニルメチル、2-インドリルメチル、3-インドリルメチル、4-インドリルメチル、2-ピリミジニルメチルまたは 2-チアゾリルメチル）である。これらの実施形態の他の態様において、各々の R^4 は、1 つの R^5 の出現で置換されるヘテロアラルキル（例えば 5-イソオキサゾリル、2-ピリジニルメチルまたは 3-インドリルメチル）である。これらの実施形態のいくつかの更なる態様において、各々の R^5 は、 C_{1-6} アルキル（例えばメチル）である。これらの実施形態の他の更なる態様において、各々の R^5 は、 C_{1-6} アルコキシ（例えばメトキシ）である。これらの実施形態の他の更なる態様において、各々の R^5 はシアノである。これらの実施形態の他の更なる態様において、各々の R^5 は $-N(CH_3)_2$ である。これらの実施形態の他の更なる態様において、各々の R^5 は $-NHC(O)CH_3$ である。これらの実施形態の他の更なる態様において、各々の R^5 は、ハロ（例えばプロモ）である。

【0023】

これらの実施形態のいくつかの態様において、各々の R^4 は、0～3の R^5 の出現で置換される C_{1-6} アルキル（例えばメチル、エチル、*n*-プロピルまたはイソプロピル）である。これらの実施形態のいくつかの態様において、各々の R^4 は、0の R^5 の出現で置換される C_{1-6} アルキル（例えばメチル、エチル、*n*-プロピルまたはイソプロピル）である。これらの実施形態の他の態様において、各々の R^4 は、1つの R^5 の出現で置換される C_{1-6} アルキル（例えばメチル、エチルまたはtert-ブチル）である。これらの実施形態のいくつかの更なる態様において、各々の R^5 は、 C_{1-6} チオアルコキシ（例えばチオメトキシ）である。これらの実施形態の他の更なる態様において、各々の R^5 は、 C_{1-6} ハロアルキル（例えばトリフルオロメチル）である。これらの実施形態の他の更なる態様において、各々の R^5 は-OHである。

10

【0024】

これらの実施形態のいくつかの態様において、各々の R^4 は、0～3の R^5 の出現で置換されるアリール（例えばフェニル）である。これらの実施形態のいくつかの態様において、各々の R^4 は、0の R^5 の出現で置換されるアリール（例えばフェニル）である。

【0025】

これらの実施形態のいくつかの態様において、各々の R^4 は、1つの R^5 の出現で置換されるアリール（例えばフェニル）であり、そこで R^5 はヘテロシクリル（例えばアゼチジニル）であり、 R^5 は2つのハロ（例えばフルオロ）の出現で置換される。

【0026】

これらの実施形態のいくつかの態様において、各々の R^4 は、0～3の R^5 の出現で置換されるヘテロシクリル（例えば3-テトラヒドロフラニル）である。これらの実施形態のいくつかの態様において、各々の R^4 は、0の R^5 の出現で置換されるヘテロシクリル（例えば3-テトラヒドロフラニル）である。

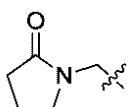
20

【0027】

これらの実施形態のいくつかの態様において、各々の R^4 は、0～3の R^5 の出現で置換されるヘテロシクリルアルキル（例えば2-テトラヒドロフラニルメチル）である。これらの実施形態のいくつかの態様において、各々の R^4 は、0の R^5 の出現で置換されるヘテロシクリルアルキル（例えば2-テトラヒドロフラニルメチル）である。これらの実施形態のいくつかの態様において、各々の R^4 は0の R^5 の出現で置換されるヘテロシクリルアルキルであり、以下の構造：

30

【化5】



によって表わされる。

【0028】

これらの実施形態のいくつかの態様において、各々の R^4 は、0～3の R^5 の出現で置換されるシクロアルキル（例えばシクロペンチル）である。これらの実施形態のいくつかの態様において、各々の R^4 は、0の R^5 の出現で置換されるシクロアルキル（例えばシクロペンチル）である。

40

【0029】

これらの実施形態のいくつかの態様において、各々の R^4 は、0～3の R^5 の出現で置換されるシクロアルキルアルキル（例えばシクロプロピルメチル）である。これらの実施形態のいくつかの態様において、各々の R^4 は、0の R^5 の出現で置換されるシクロアルキルアルキル（例えばシクロプロピルメチル）である。

【0030】

これらの実施形態のいくつかの態様において、各々の R^4 は、0～3の R^5 の出現で置換される C_{1-6} アルケニル（例えばエテニル）である。これらの実施形態のいくつかの態様において、各々の R^4 は、1つの R^5 の出現で置換される C_{1-6} アルケニル（例え

50

ばエテニル)である。これらの実施形態のいくつかの更なる態様において、各々の R^5 はヘテロアリール (例えば2-ピリジニル) である。

【0031】

これらの実施形態のいくつかの態様において、1つの R^4 は0の R^5 の出現で置換される C_{1-6} アルキル (例えばメチル) であり、もう1つの R^4 は1つの R^5 の出現で置換されるヘテロアルキル (例えば3-インドリルメチル) であり、そこで R^5 は C_{1-6} アルキル (例えばメチル) である。

【0032】

これらの実施形態のいくつかの態様において、1つの R^4 は0の R^5 の出現で置換される C_{1-6} アルキル (例えばメチル) であり、もう1つの R^4 は1つの R^5 の出現で置換されるヘテロアルキル (例えば2-ピリジニル) であり、そこで R^5 はヘテロシクリル (例えばアゼチジニル) であり、 R^5 は2つのハロ (例えばフルオロ) の出現で置換される。

10

【0033】

これらの実施形態のいくつかの態様において、1つの R^4 は0の R^5 の出現で置換される C_{1-6} アルキル (例えばメチル) であり、もう1つの R^4 は1つの R^5 の出現で置換されるヘテロアルキル (例えば3-インドリルメチル) であり、そこで R^5 は C_{1-6} アルキル (例えばメチル) である。

【0034】

これらの実施形態のいくつかの態様において、1つの R^4 は C_{1-6} アルキル (例えばメチル) であり、もう1つの R^4 はヘテロアルキル (例えば2-ピリジニルメチル) であり、その各々は0の R^5 の出現で置換される。

20

【0035】

これらの実施形態のいくつかの態様において、1つの R^4 は0の R^5 の出現で置換されるヘテロアルキル (例えば2-ピリジニルメチル) であり、もう1つの R^4 は1つの R^5 の出現で置換されるアルキル (例えばベンジル) であり、そこで R^5 は C_{1-6} アルコキシ (例えばメトキシ) である。

【0036】

これらの実施形態のいくつかの態様において、1つの R^4 は0の R^5 の出現で置換される C_{1-6} アルキル (例えばメチル) であり、もう1つの R^4 は1つの R^5 の出現で置換されるアルキル (例えばベンジル) であり、そこで R^5 は C_{1-6} アルコキシ (例えばメトキシ) である。

30

【0037】

いくつかの実施形態において、 R^2 は $-NH_2$ であり、 R^1 は、 $-N(R^3)-C(O)-R^4$ (式中、 R^3 は水素であり、 R^4 が0の R^5 の出現で置換されるヘテロアルキル (例えば2-ピリジニルメチル) である) である。

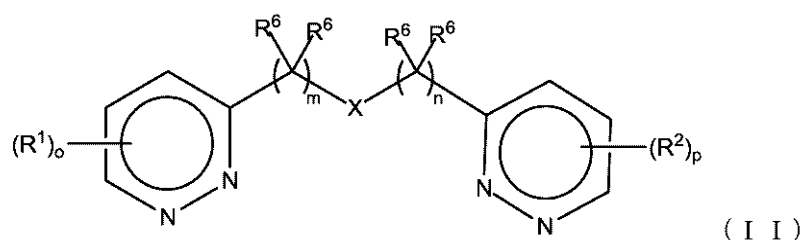
【0038】

いくつかの実施形態において、 R^6 は各々Hである。

【0039】

いくつかの実施形態において、式(I)の化合物は、式(II)の化合物：

40



(式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 o 、 p 、 m 、 n 及び X は、式(I)中で定義された通りである)

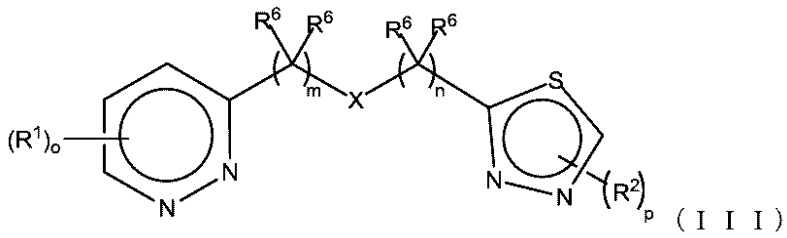
50

によって表わされる。

【0040】

いくつかの実施形態において、式(I)の化合物は、式(III)の化合物：

【化7】



10

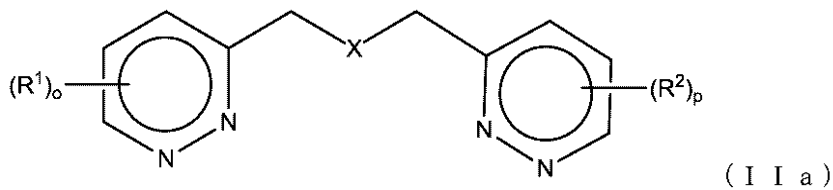
(式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 o 、 p 、 m 、 n 及び X は、式(I)中で定義された通りである)

によって表わされる。

【0041】

いくつかの実施形態において、式(I)または(II)の化合物は、式(IIa)の化合物：

【化8】



20

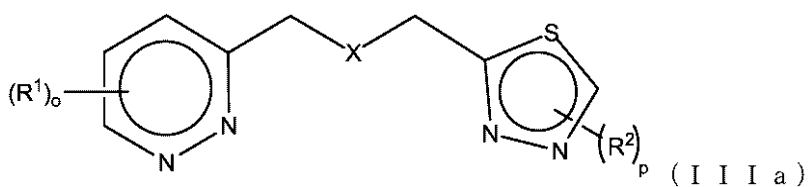
(式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 o 、 p 、 m 、 n 及び X は、式(I)中で定義された通りである)

によって表わされる。

【0042】

いくつかの実施形態において、式(I)または(III)の化合物は、式(IIIIa)の化合物：

【化9】



30

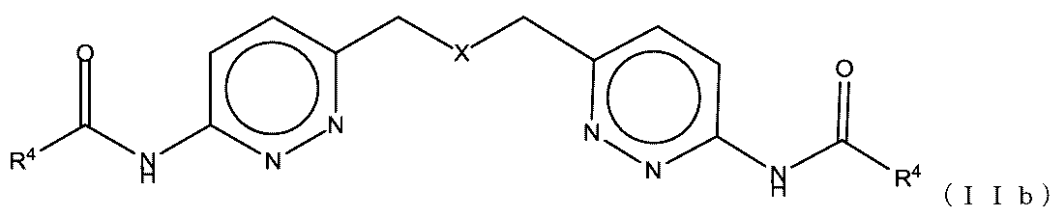
(式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 o 、 p 、 m 、 n 及び X は、式(I)中で定義された通りである)

によって表わされる。

【0043】

いくつかの実施形態において、式(I)または(II)または(IIa)の化合物は、式(IIb)の化合物：

【化10】



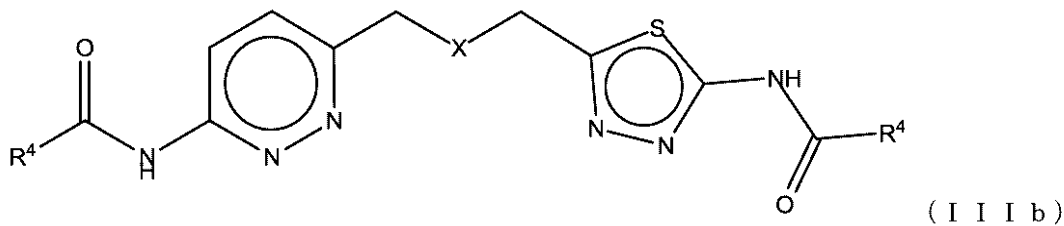
50

(式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 o 、 p 、 m 、 n 及び X は、式(I)中で定義された通りである)
 によって表わされる。

【0044】

いくつかの実施形態において、式(I)または(III)または(IIIa)の化合物は、式(IIIb)の化合物：

【化11】



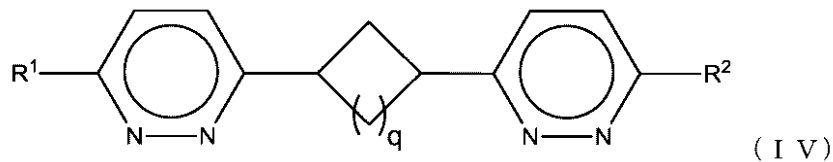
10

(式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 o 、 p 、 m 、 n 及び X は、式(I)中で定義された通りである)
 によって表わされる。

【0045】

いくつかの実施形態において、式(I)の化合物は、式(V)の化合物：

【化12】



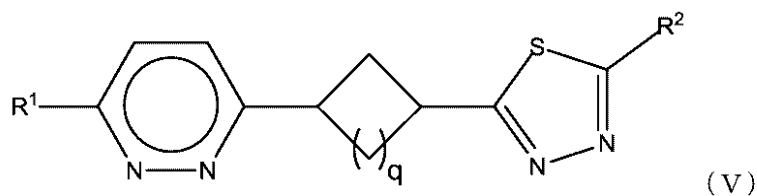
20

(式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 及び R^5 は式(I)中で定義された通りであり、 q は0、1、2、3または4である)
 によって表わされる。

【0046】

いくつかの実施形態において、式(I)の化合物は、式(V)の化合物：

【化13】



30

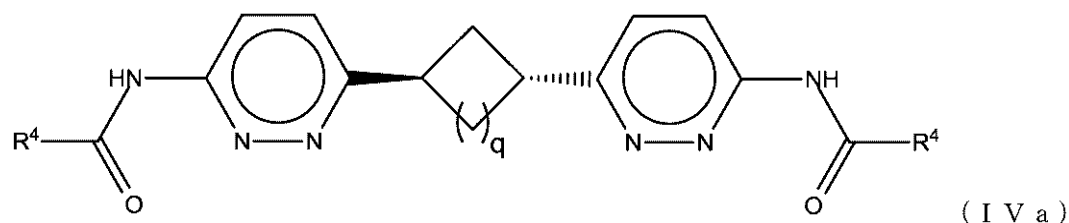
(式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 及び R^5 は式(I)中で定義された通りであり、 q は0、1、2、3または4である)
 によって表わされる。

【0047】

いくつかの実施形態において、式(I)または(IV)の化合物は、式(IVa)の化合物：

40

【化 1 4】



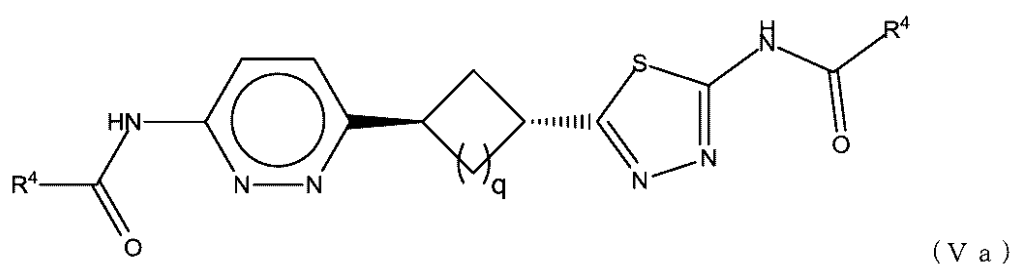
(式中、 R^4 、 R^5 及び q は式 (I V) 中で定義された通りである)
によって表わされる。

10

【 0 0 4 8】

いくつかの実施形態において、式 (I) または (V) の化合物は、式 (V a) の化合物
:

【化 1 5】



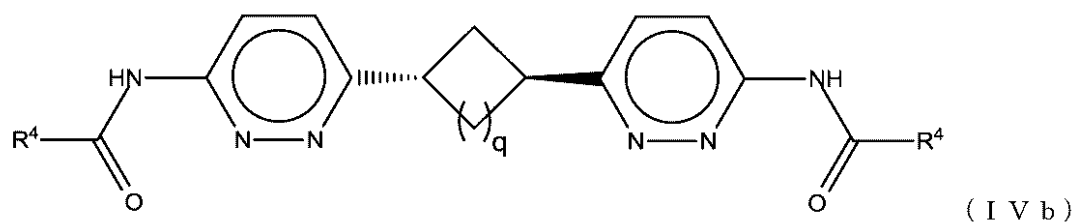
20

(式中、 R^4 、 R^5 及び q は式 (I V) 中で定義された通りである)
によって表わされる。

【 0 0 4 9】

いくつかの実施形態において、式 (I) または (I V) の化合物は、式 (I V b) の化
合物:

【化 1 6】



30

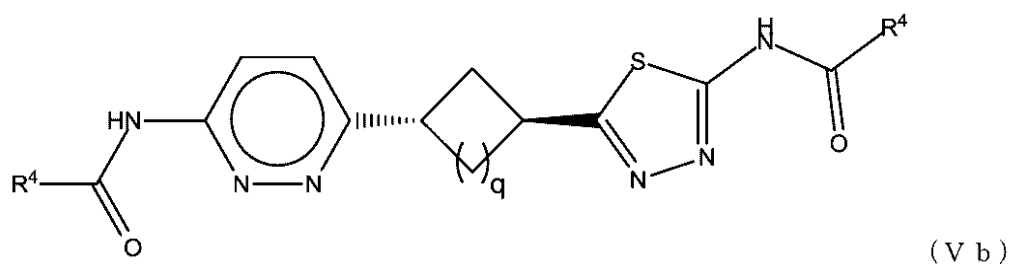
(式中、 R^4 、 R^5 及び q は式 (I V) 中で定義された通りである)
によって表わされる。

【 0 0 5 0】

いくつかの実施形態において、式 (I) または (V) の化合物は、式 (V b) の化合物
:

40

【化 1 7】

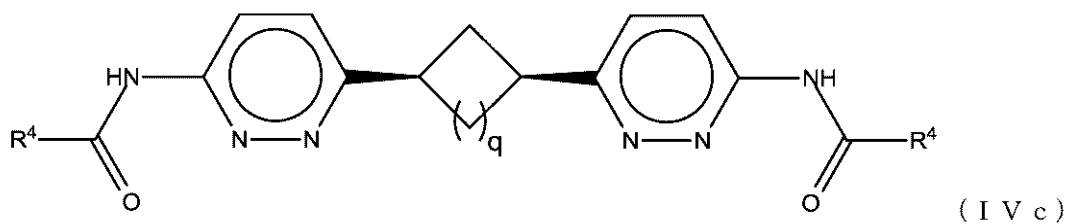


(式中、 R^4 、 R^5 及び q は式 (V) 中で定義された通りである)

50

によって表わされる。いくつかの実施形態において、式 (I) または (IV) の化合物は、式 (IVc) の化合物：

【化 18】



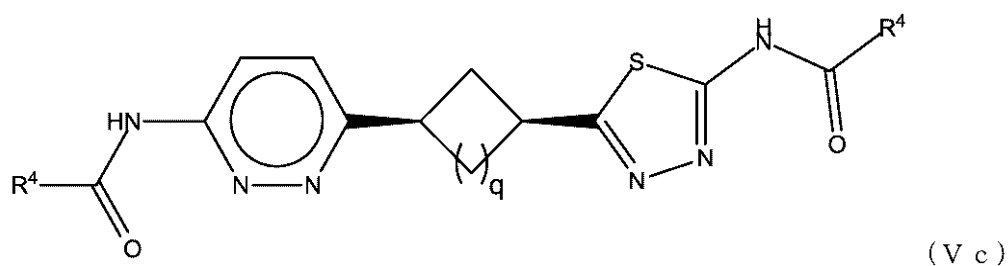
10

(式中、 R^4 、 R^5 及び q は式 (IV) 中で定義された通りである) によって表わされる。

【0051】

いくつかの実施形態において、式 (I) または (V) の化合物は、式 (Vc) の化合物：

【化 19】



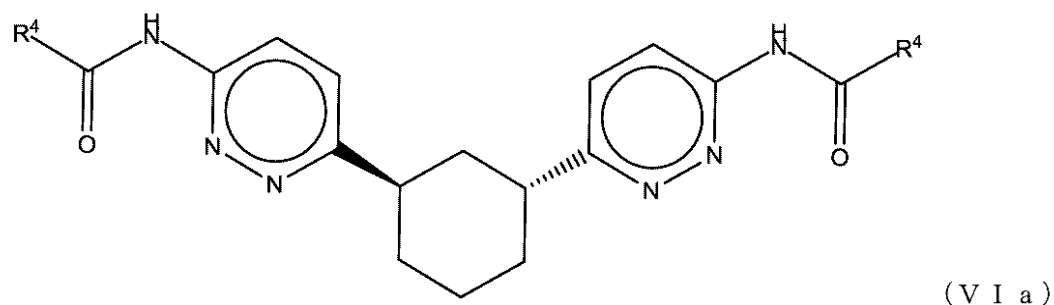
20

(式中、 R^4 、 R^5 及び q は式 (V) 中で定義された通りである) によって表わされる。

【0052】

いくつかの実施形態において、式 (I) または (IV) の化合物は、式 (VIa) の化合物：

【化 20】



30

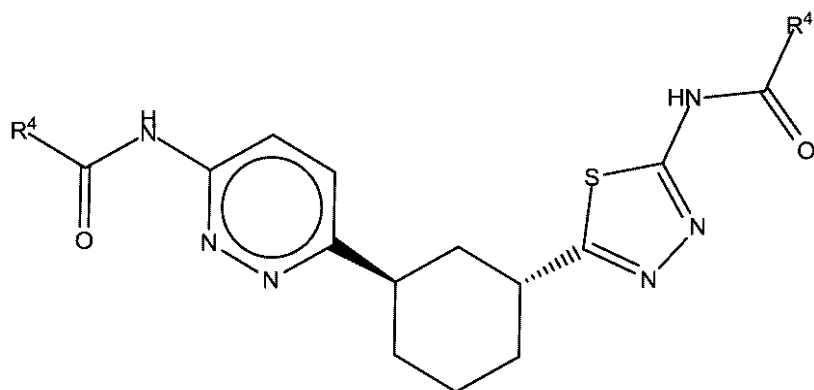
(式中、 R^4 、 R^5 及び q は式 (IV) 中で定義された通りである) によって表わされる。

【0053】

いくつかの実施形態において、式 (I) または (V) の化合物は、式 (VIIa) の化合物：

40

【化 2 1】

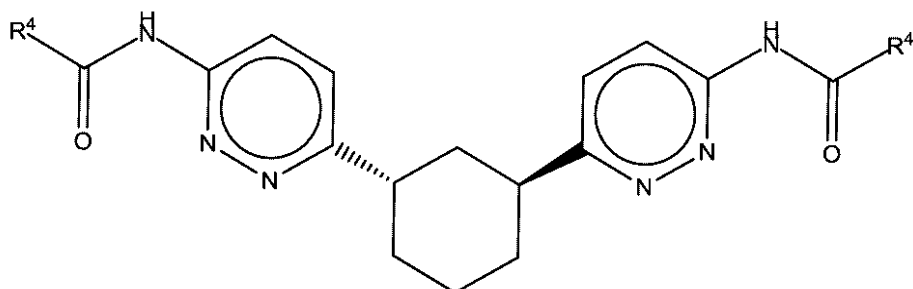


(VII a)

10

(式中、 R^4 、 R^5 及び q は式 (V) 中で定義された通りである)
 によって表わされる。いくつかの実施形態において、式 (I) または (IV) の化合物は、式 (VI b) の化合物：

【化 2 2】



(VI b)

20

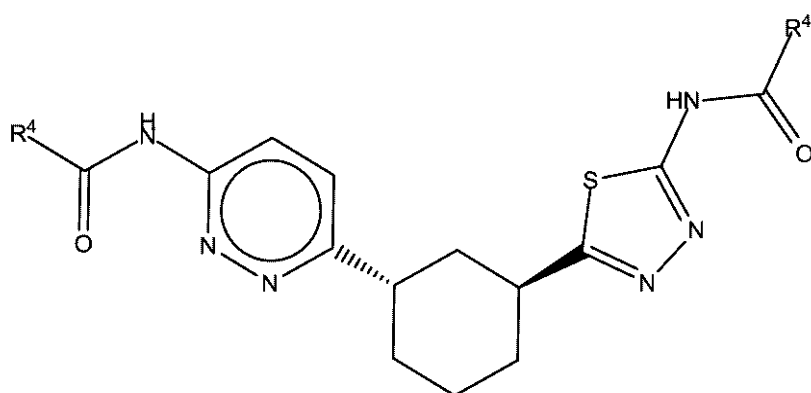
(式中、 R^4 、 R^5 及び q は式 (IV) 中で定義された通りである)
 によって表わされる。

【0054】

いくつかの実施形態において、式 (I) または (V) の化合物は、式 (VII b) の化合物：

30

【化 2 3】



(VII b)

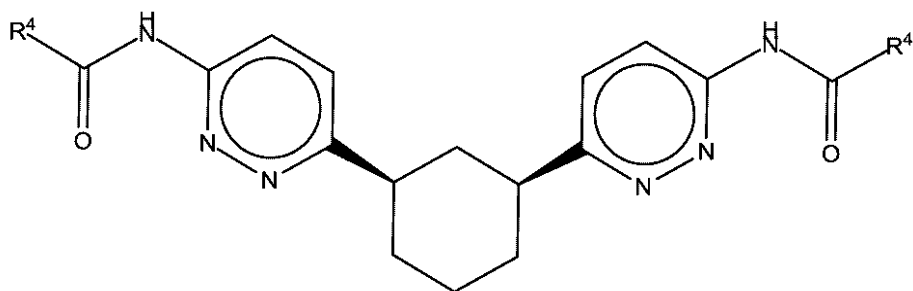
40

(式中、 R^4 、 R^5 及び q は式 (V) 中で定義された通りである)
 によって表わされる。

【0055】

いくつかの実施形態において、式 (I) または (IV) の化合物は、式 (VI c) の化合物：

【化 2 4】



(VII c)

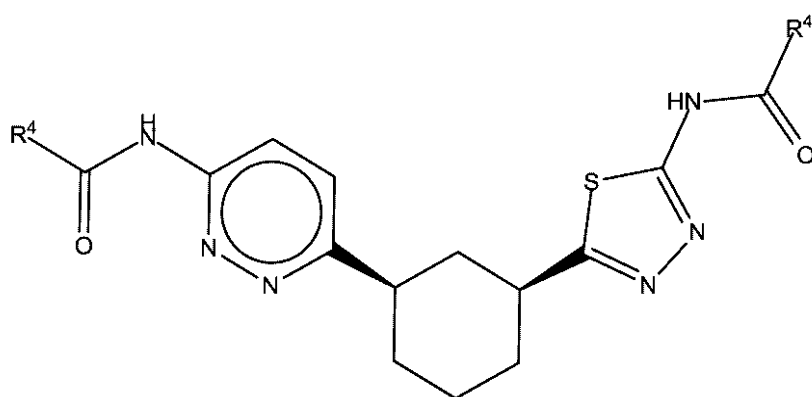
10

(式中、 R^4 、 R^5 及び q は式 (I V) 中で定義された通りである)
によって表わされる。

【0056】

いくつかの実施形態において、式 (I) または (V) の化合物は、式 (VII c) の化合物：

【化 2 5】



(VII c)

20

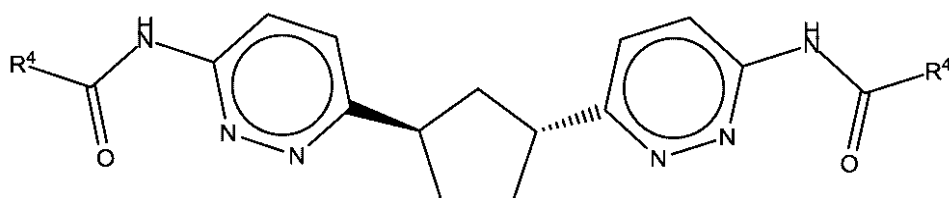
(式中、 R^4 、 R^5 及び q は式 (V) 中で定義された通りである)
によって表わされる。

【0057】

いくつかの実施形態において、式 (I) または (I V) の化合物は、式 (VIII a) の化合物：

30

【化 2 6】



(VIII a)

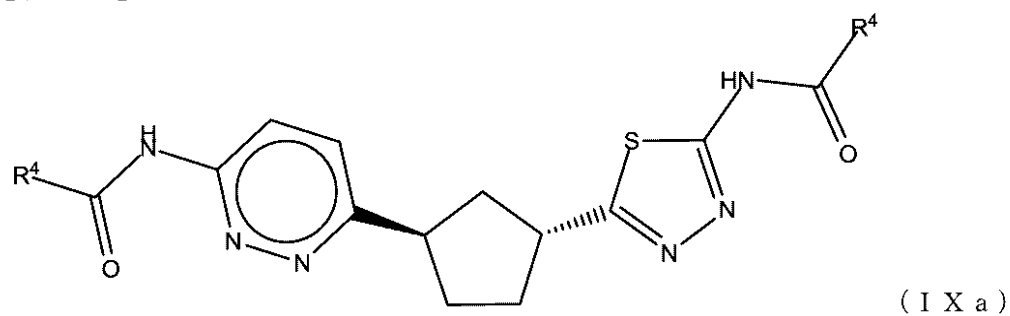
40

(式中、 R^4 、 R^5 及び q は式 (I V) 中で定義された通りである)
によって表わされる。

【0058】

いくつかの実施形態において、式 (I) または (V) の化合物は、式 (IX a) の化合物：

【化 2 7】



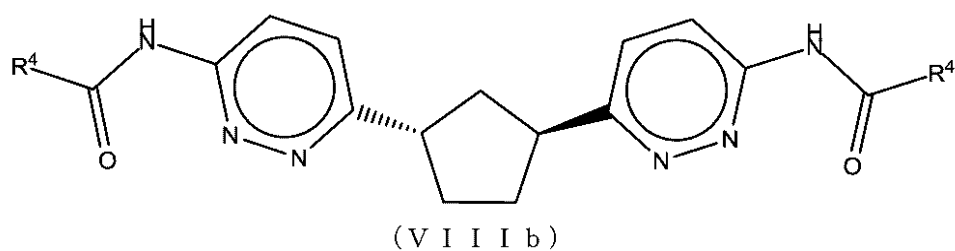
10

(式中、 R^4 、 R^5 及び q は式 (V) 中で定義された通りである)
によって表わされる。

【0059】

いくつかの実施形態において、式 (I) または (IV) の化合物は、式 (VII Ib) の化合物：

【化 2 8】



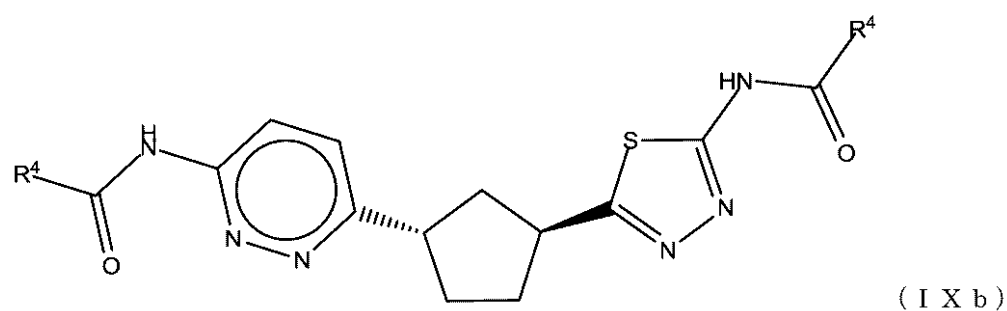
20

(式中、 R^4 、 R^5 及び q は式 (IV) 中で定義された通りである)
によって表わされる。

【0060】

いくつかの実施形態において、式 (I) または (IV) の化合物は、式 (IX b) の化合物：

【化 2 9】



30

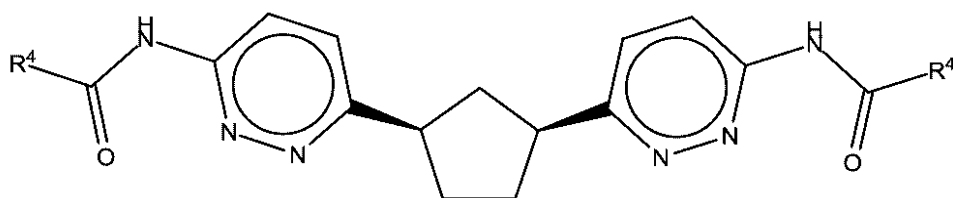
(式中、 R^4 、 R^5 及び q は式 (IV) 中で定義された通りである)
によって表わされる。

40

【0061】

いくつかの実施形態において、式 (I) または (IV) の化合物は、式 (VII Ic) の化合物：

【化 3 0】



(VII c)

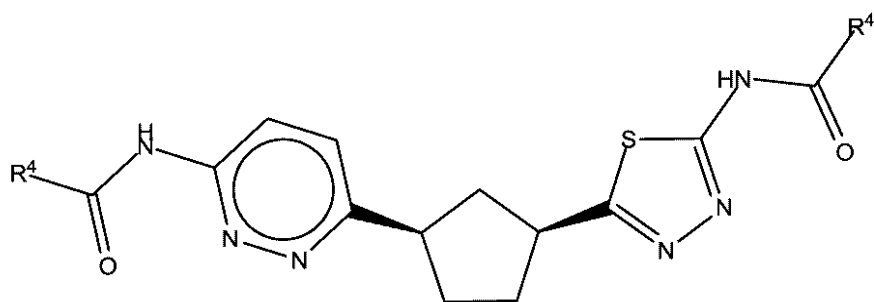
(式中、 R^4 、 R^5 及び q は式 (I V) 中で定義された通りである)
によって表わされる。

10

【0062】

いくつかの実施形態において、式 (I) または (I V) の化合物は、式 (I X c) の化合物：

【化 3 1】



(IX c)

20

(式中、 R^4 、 R^5 及び q は式 (I V) 中で定義された通りである)
によって表わされる。

【0063】

ある特定の実施形態において、例示的な式 I の化合物には、表 1 及び実施例中で記載される化合物が含まれる。本明細書において記載される化合物は、例えば実施例中で記載されているようなアッセイによって、グルタミナーゼを阻害する能力について試験することができる。例示的な化合物は、表 1 中で以下に示される。

30

表 1

化合物番号	構造
1	
2	
3	
4	
5	
6	
7	

40

【表 1 - 2】

化合物番号	構造
8	
9	 +
10	
11	
12	 +
13	 +
14	

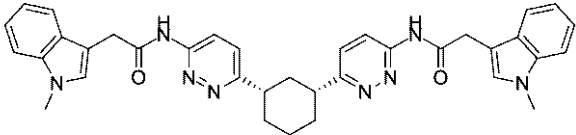
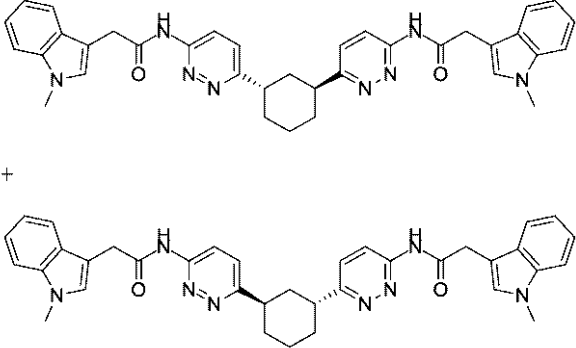
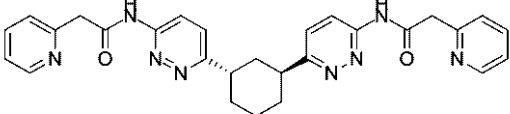
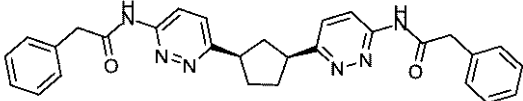
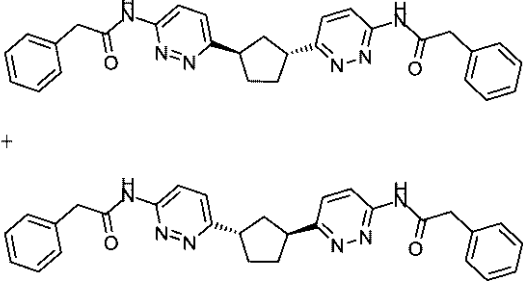
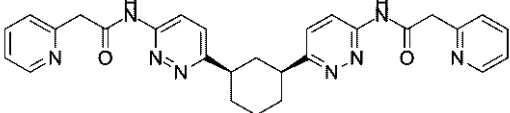
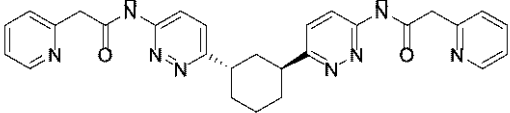
10

20

30

40

【表 1 - 3】

化合物番号	構造
15	
16	
17	
18	
19	
20	
21	

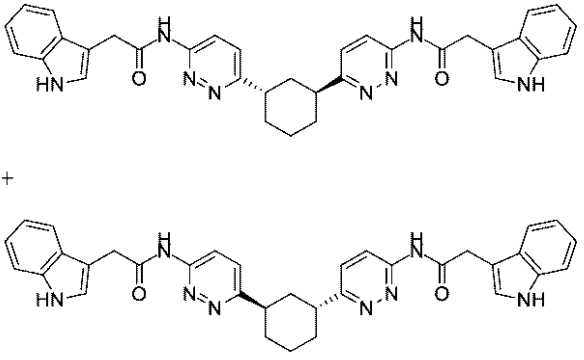
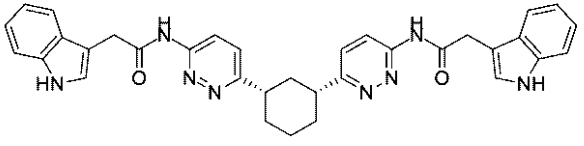
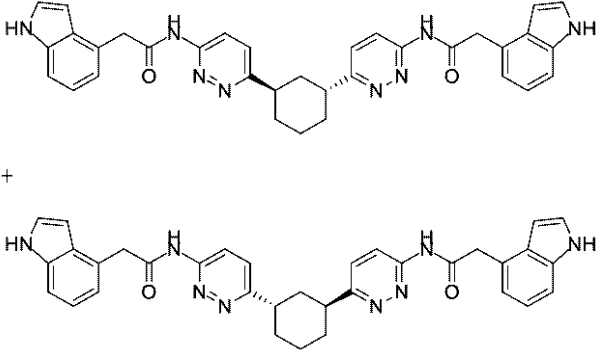
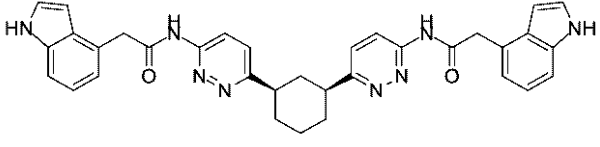
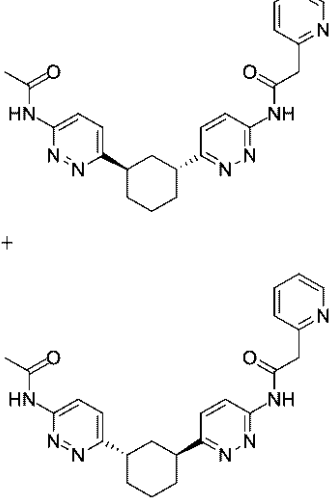
10

20

30

40

【表 1 - 4】

化合物番号	構造
22	
23	
24	
25	
26	

10

20

30

40

【表 1 - 5】

化合物番号	構造
27	
28	
29	
30	
31	
32	
33	
34	
35	
36	
37	
38	

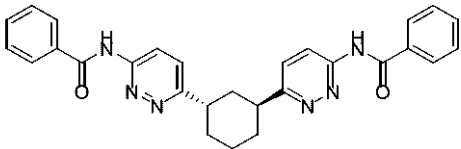
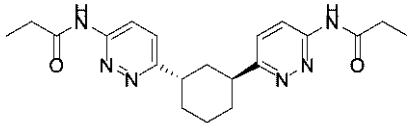
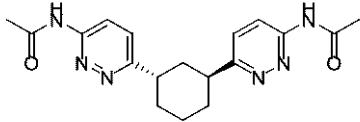
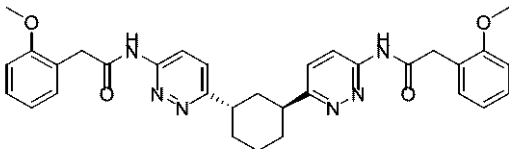
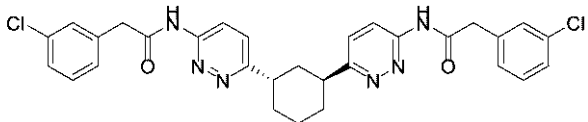
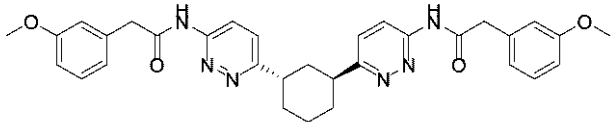
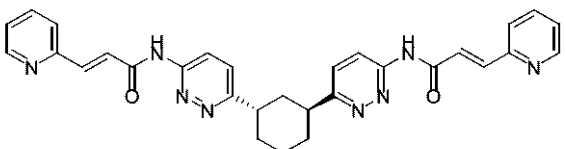
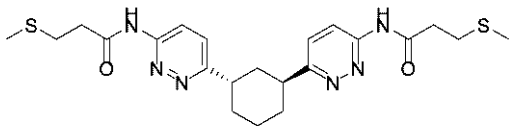
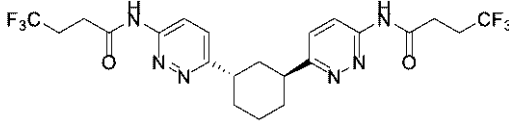
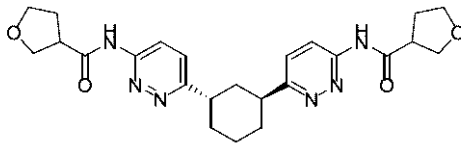
10

20

30

40

【表 1 - 6】

化合物番号	構造
39	
40	
41	
42	
43	
44	
45	
46	
47	
48	

10

20

30

40

【表 1 - 7】

化合物番号	構造
49	
50	
51	
52	
53	
54	
55	
56	

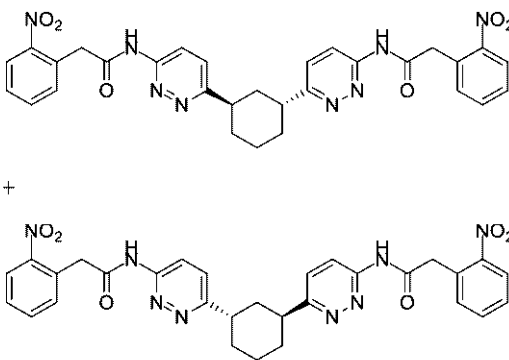
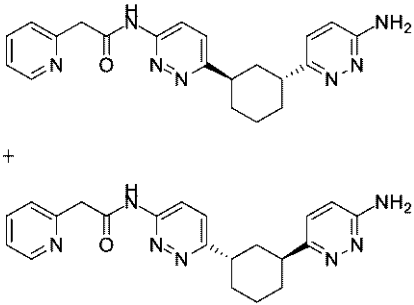
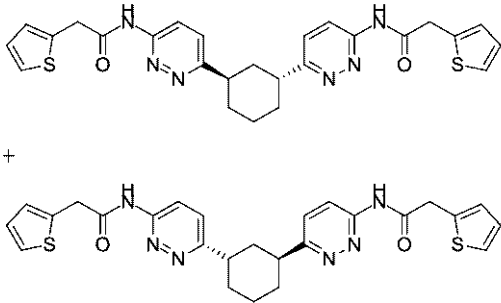
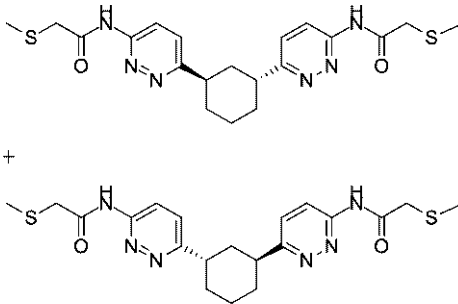
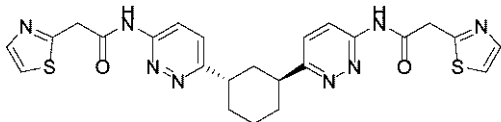
10

20

30

40

【表 1 - 8】

化合物番号	構造
57	
58	
59	
60	
61	

10

20

30

40

【表 1 - 9】

化合物番号	構造
62	
63	
64	
65	
66	
67	
68	
69	
70	
71	
72	

10

20

30

40

【表 1 - 1 0】

化合物番号	構造
73	
74	
75	
76	
77	
78	
79	
80	
81	
82	
83	

10

20

30

40

【表 1 - 1 1】

化合物番号	構造
84	
85	
86	
87	
88	
89	
90	
91	
92	
93	

10

20

30

40

【表 1 - 1 2】

化合物番号	構造
94	
95	
96	
97	
98	
99	
100	
101	
102	
103	
104	

10

20

30

40

【表 1 - 1 3】

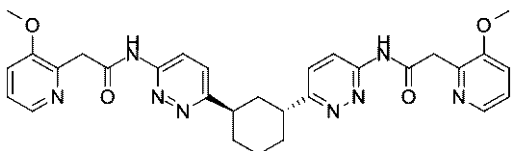
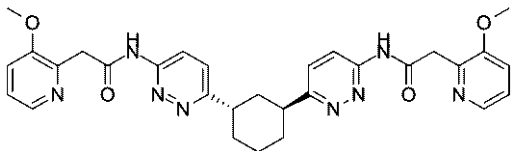
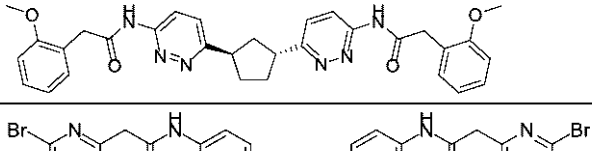
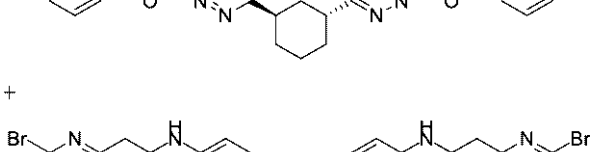
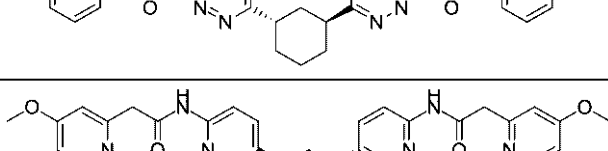
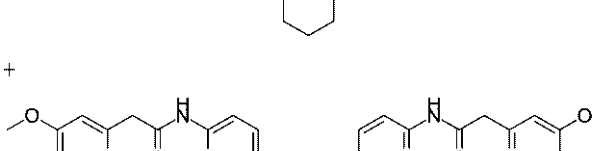
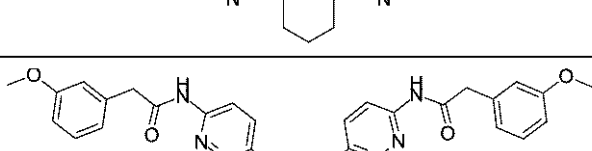
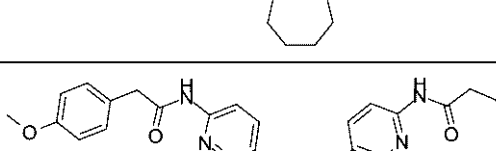
化合物番号	構造
105	
106	
107	
108	
109	
110	
111	
112	
113	
115	

10

20

30

【表 1 - 1 4】

化合物番号	構造
116	 
117	
118	
119	
120	
121	
122	

10

20

30

40

【表 1 - 1 5】

化合物番号	構造
123	
124	
125	
126	
127	
128	
129	
130	

10

20

30

40

【表 1 - 1 6】

化合物番号	構造
131	
132	
133	
134	
135	
136	
137	
138	
139	
140	

10

20

30

40

【表 1 - 1 7】

化合物番号	構造
141	
142	
143	
144	
145	
146	
147	
148	
149	
150	
151	

10

20

30

40

【表 1 - 1 8】

化合物番号	構造
152	
153	
154	
155	
156	
157	
158	
159	
160	
161	
162	

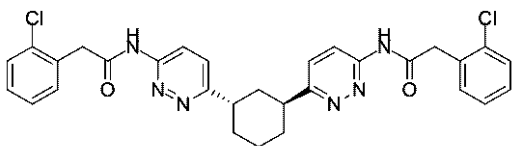
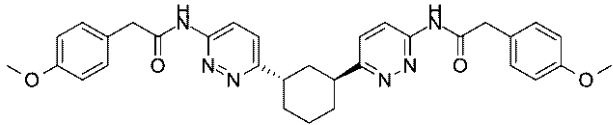
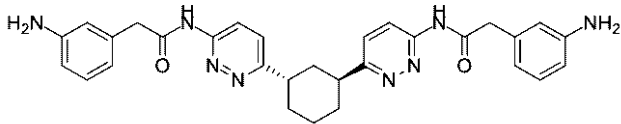
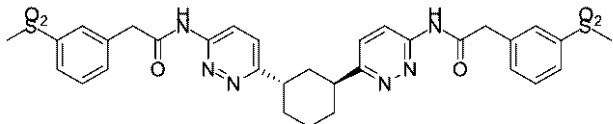
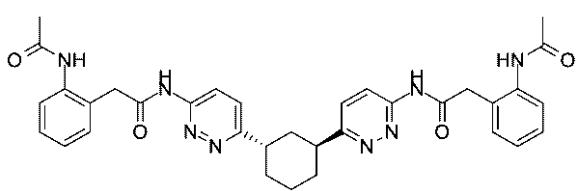
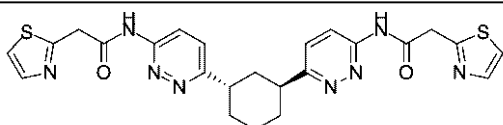
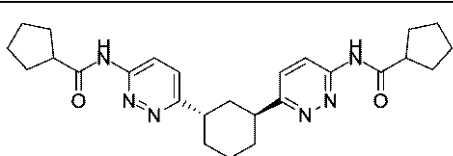
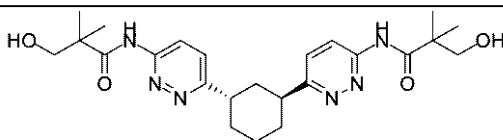
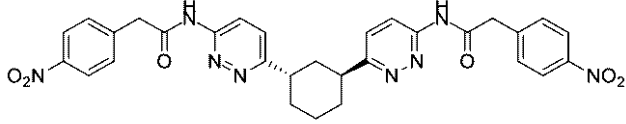
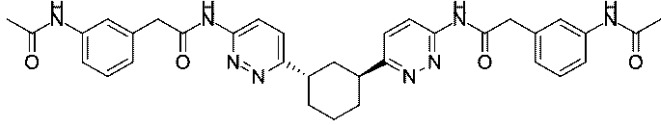
10

20

30

40

【表 1 - 1 9】

化合物番号	構造
163	
164	
165	
166	
167	
168	
169	
170	
171	
172	

10

20

30

40

【表 1 - 2 0】

化合物番号	構造
173	
174	
175	
176	
177	
178	
179	
180	
181	
182	
183	

10

20

30

40

【表 1 - 2 1】

化合物番号	構造
184	
185	
186	
187	
188	
189	
190	
191	
192	
193	
194	

10

20

30

40

【表 1 - 2 2】

化合物番号	構造
195	
196	
197	
198	
199	
200	
201	
202	
203	
204	

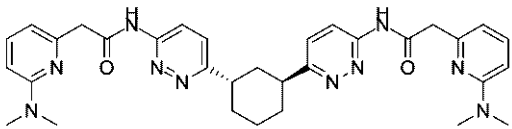
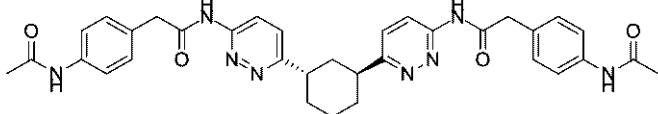
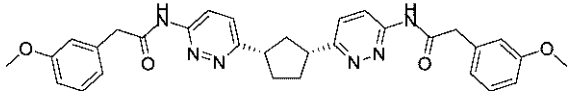
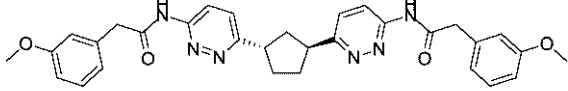
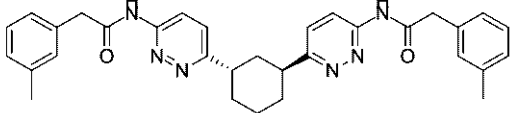
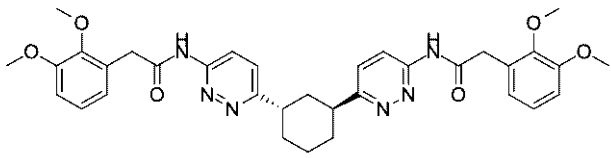
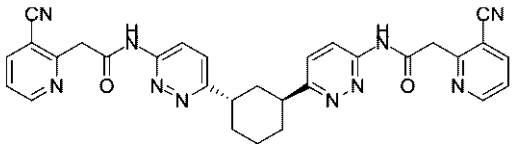
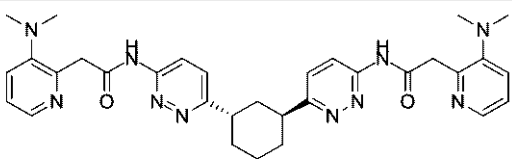
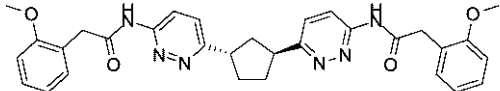
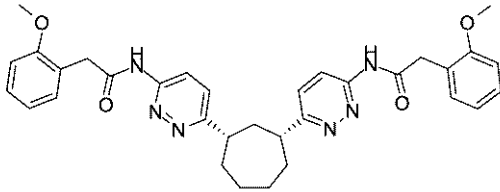
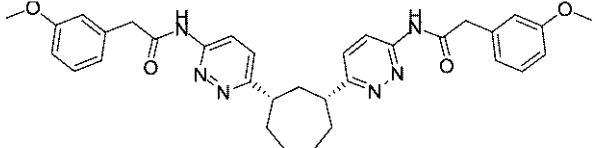
10

20

30

40

【表 1 - 2 3】

化合物番号	構造
205	
206	
207	
208	
209	
210	
211	
212	
213	
214	
215	

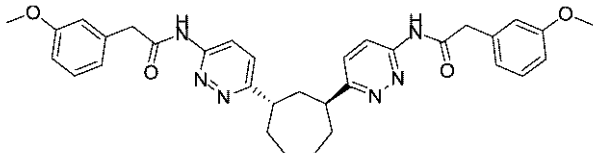
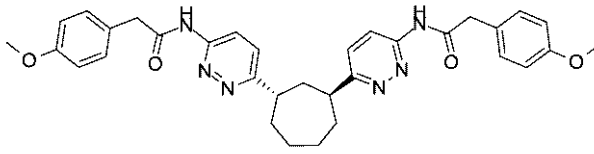
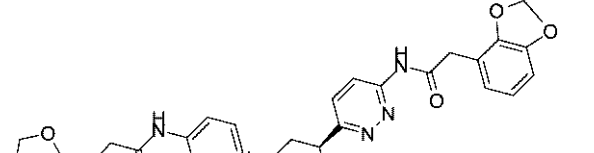
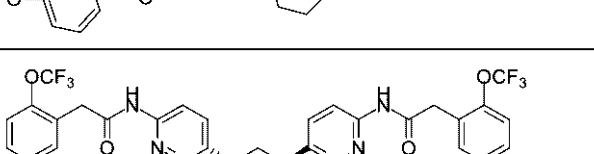
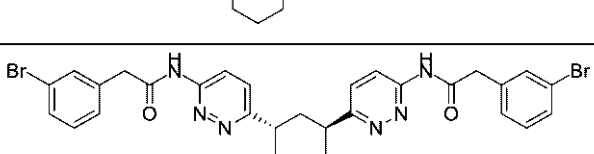
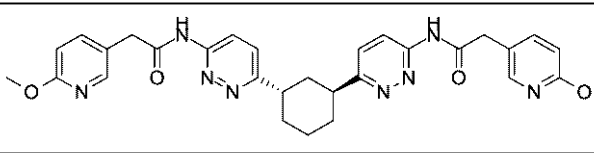
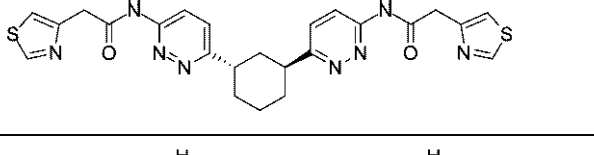
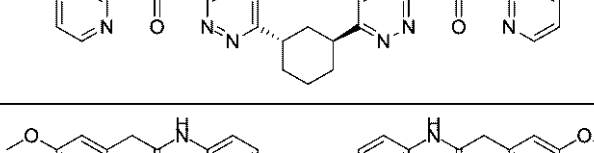
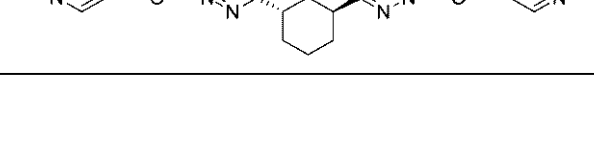
10

20

30

40

【表 1 - 2 4】

化合物番号	構造
216	
217	
218	
219	
220	
221	
222	
223	
224	

10

20

30

40

【表 1 - 2 5】

化合物番号	構造
225	
226	
227	
228	
229	
230	
231	
232	
233	
234	
235	

10

20

30

40

【表 1 - 2 6】

化合物番号	構造
236	
237	
238	
239	
240	
241	
242	
243	
244	
245	
246	

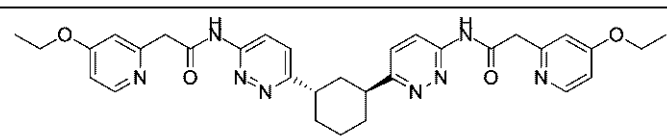
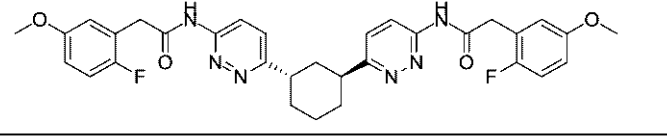
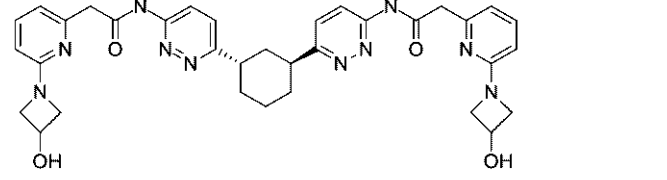
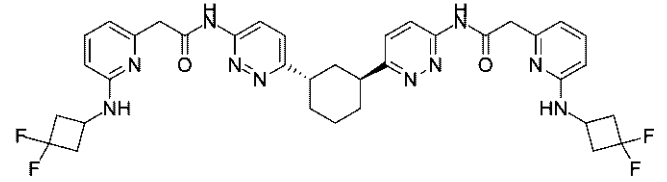
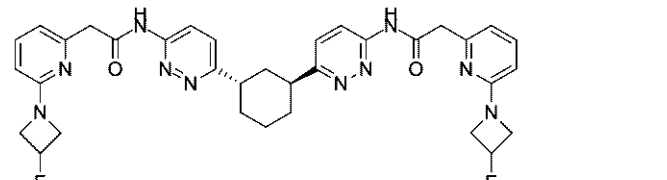
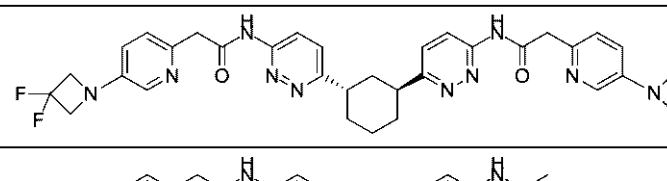
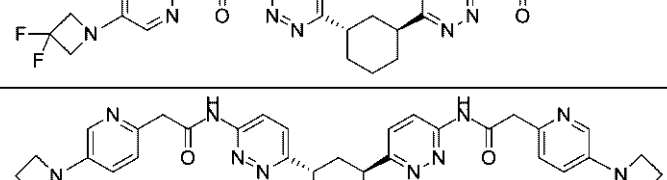
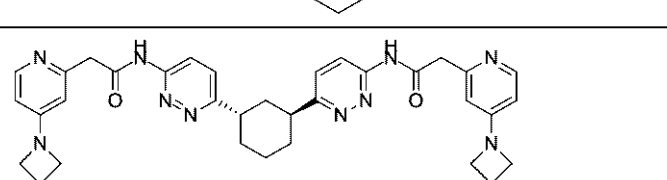
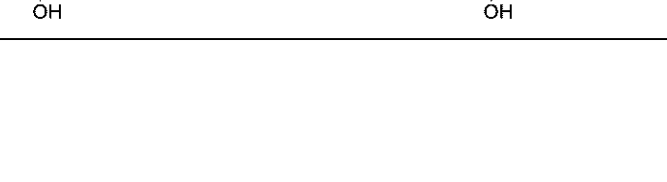
10

20

30

40

【表 1 - 2 7】

化合物番号	構造
247	
248	
249	
250	
251	
252	
253	
254	
255	

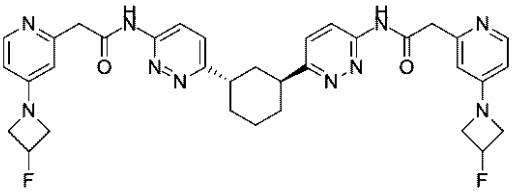
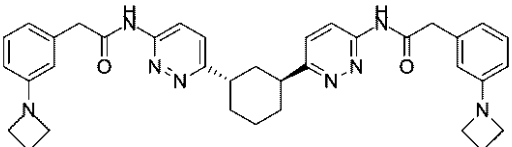
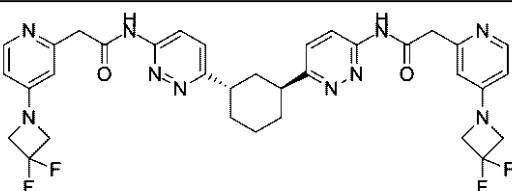
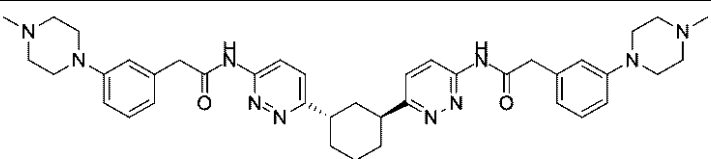
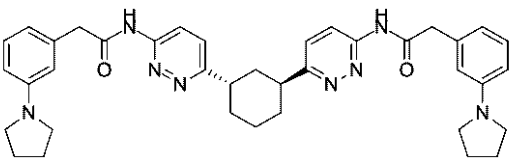
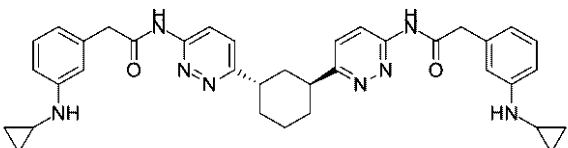
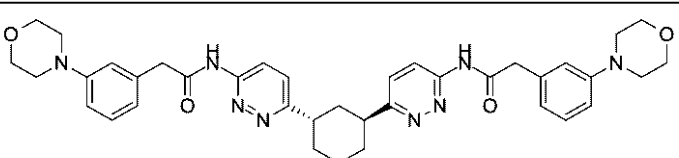
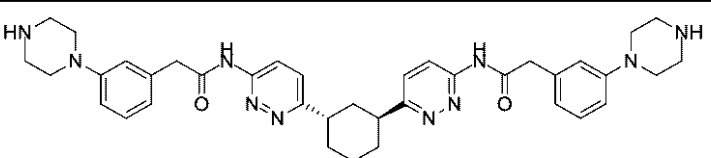
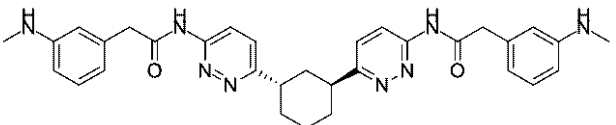
10

20

30

40

【表 1 - 2 8】

化合物番号	構造
256	
257	
258	
259	
260	
261	
262	
263	
264	

10

20

30

40

【表 1 - 2 9】

化合物番号	構造
265	
266	
267	
268	
269	
270	
271	
272	
273	

10

20

30

40

【表 1 - 3 0】

化合物番号	構造
274	
275	
276	
277	
278	
279	
280	
281	
282	

10

20

30

40

【表 1 - 3 1】

化合物番号	構造
283	
284	
285	
286	
287	
288	
289	
290	
291	
292	

10

20

30

40

【表 1 - 3 2】

化合物番号	構造
293	
294	
296	
297	
298	
299	
300	
301	
302	
303	

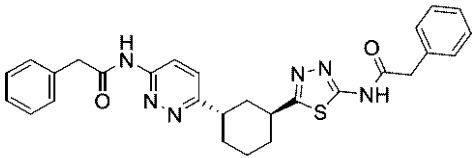
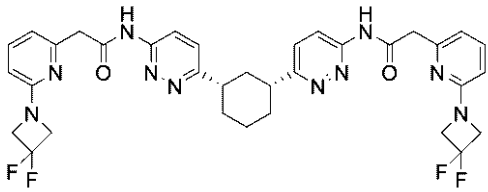
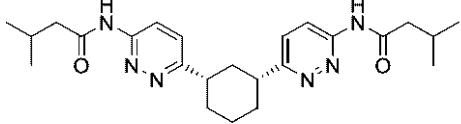
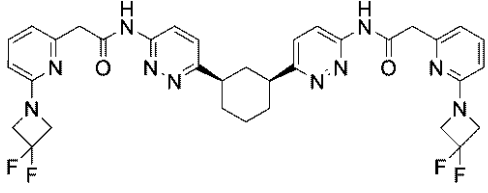
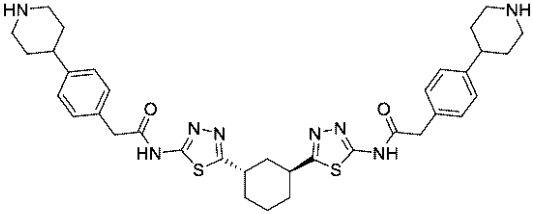
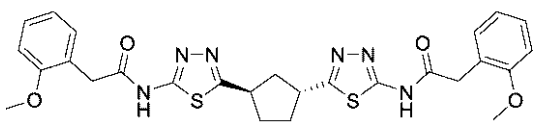
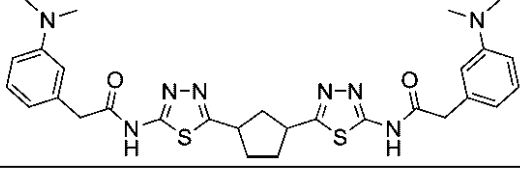
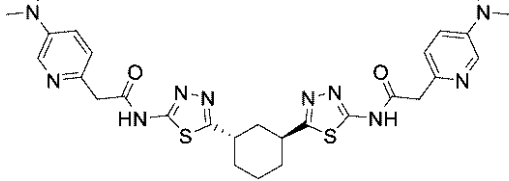
10

20

30

40

【表 1 - 3 3】

化合物番号	構造
304	
305	
306	
307	
308	
309	
310	
311	

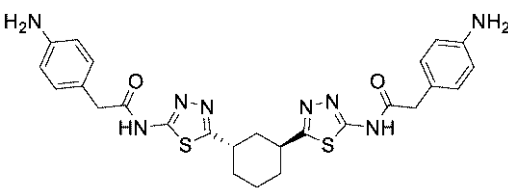
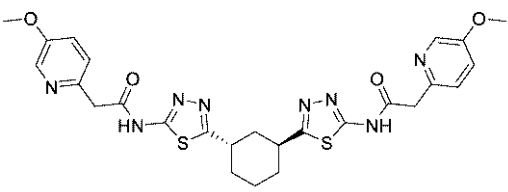
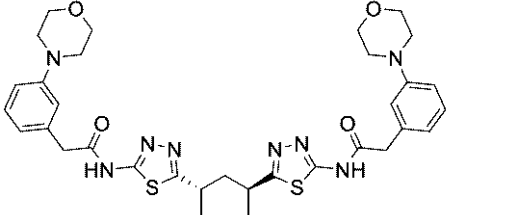
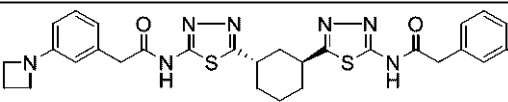
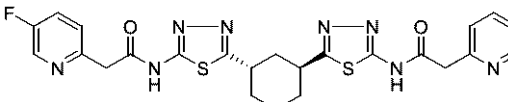
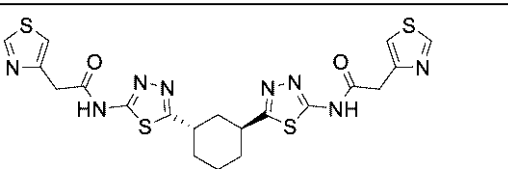
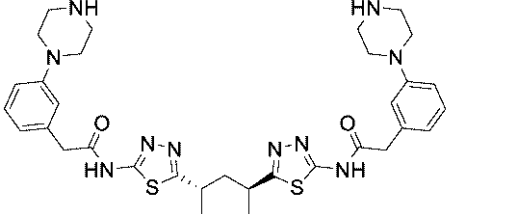
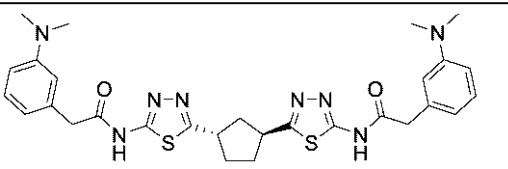
10

20

30

40

【表 1 - 3 4】

化合物番号	構造
312	
313	
314	
315	
316	
317	
318	
319	

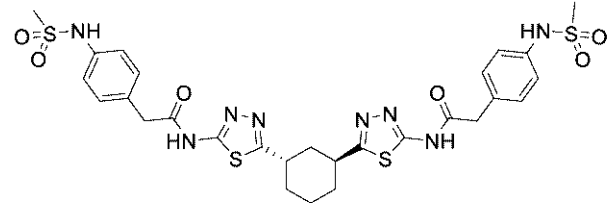
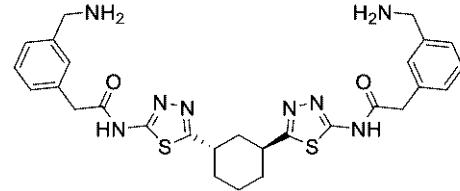
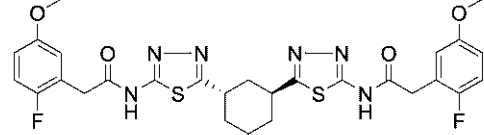
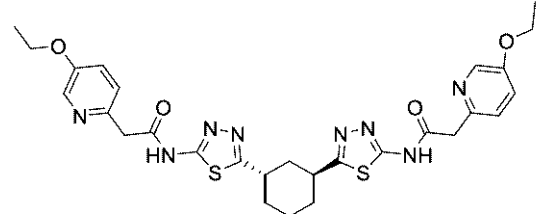
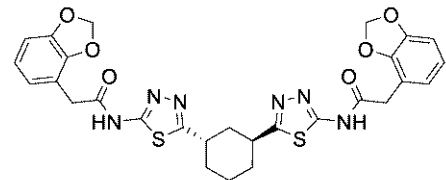
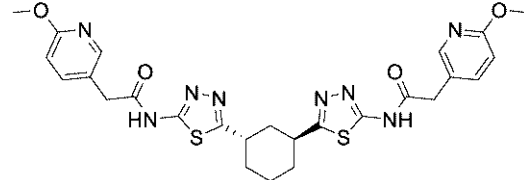
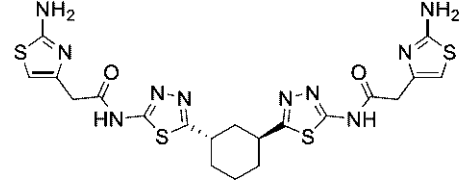
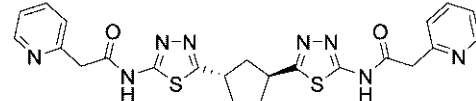
10

20

30

40

【表 1 - 3 5】

化合物番号	構造
320	
321	
322	
323	
324	
325	
326	
327	

10

20

30

40

【表 1 - 3 6】

化合物番号	構造
328	
329	
330	
331	
332	
333	
334	
335	

10

20

30

40

【表 1 - 3 7】

化合物番号	構造
336	
337	
338	
339	
340	
341	
342	
343	

10

20

30

40

【表 1 - 3 8】

化合物番号	構造
344	
345	
346	
347	
348	
349	
350	
351	
352	

10

20

30

40

【表 1 - 3 9】

化合物番号	構造
353	
354	
355	
356	
357	
358	
359	

10

20

30

40

【表 1 - 4 0】

化合物番号	構造
360	
361	
362	
363	
364	
365	
366	

10

20

30

40

【表 1 - 4 1】

化合物番号	構造
367	
368	
369	
370	
371	
372	
373	
374	

10

20

30

40

【表 1 - 4 2】

化合物番号	構造
375	
376	
377	
378	
379	
380	
381	
382	

10

20

30

40

【表 1 - 4 3】

化合物番号	構造
383	
384	
385	
386	
387	
388	
389	

10

20

30

40

【表 1 - 4 4】

化合物番号	構造
390	
391	
392	
393	
394	
395	
396	

10

20

30

40

【表 1 - 4 5】

化合物番号	構造
397	
398	
399	
400	
401	
402	
403	
404	

10

20

30

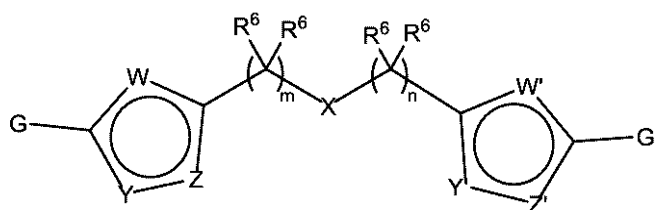
40

【表 1 - 4 6】

化合物番号	構造
405	
406	
407	
408	
409	

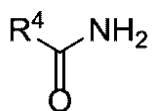
【 0 0 6 4 】

【化 3 2】



(式中、Gは離脱基(ハロ、 $-OH$ 、ペルフルオロアルキルスルホネート(例えばトリフレート)、トシレート、メシレート、または $-NH_2$ 等)である)を、

【化 3 3】

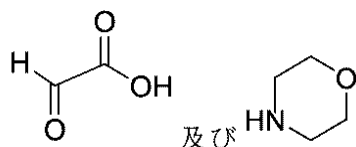


と反応させることを含む、式 I の化合物または本明細書において記載される実施形態のうちの任意の 1 つの化合物を作製する方法も、本明細書において含まれる。

【0065】

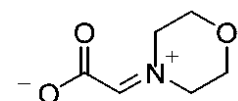
いくつかの実施形態において、先行する方法は、(1)

【化34】



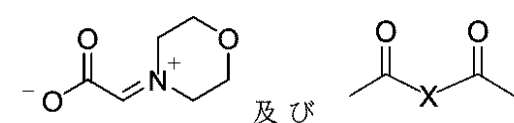
を反応させて

【化35】



を得るステップと；(2)

【化36】

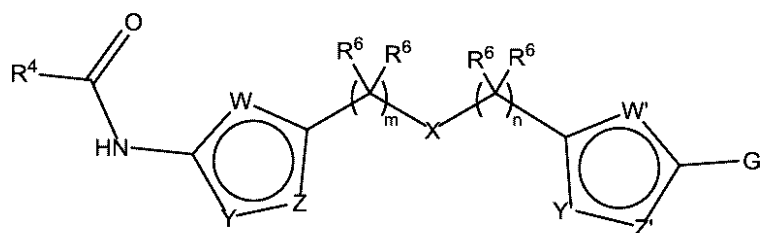


を反応させるステップとを含む。

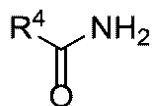
【0066】

いくつかの実施形態において、式Iの化合物または本明細書において記載される実施形態のうちの任意の1つの化合物を作製する方法は、

【化37】

(式中、Gは離脱基(ハロ、-OH、ペルフルオロアルキルスルホネート(例えばトリフレート)、トシレート、メシレート、または-NH₂等)である)を、

【化38】

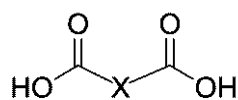


と反応させることを含む。

【0067】

いくつかの実施形態において、先行する方法は、(1)

【化39】



10

20

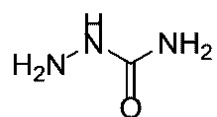
30

40

50

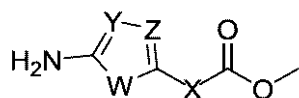
を

【化 4 0】



と反応させて

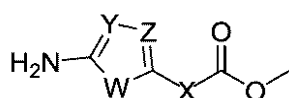
【化 4 1】



10

を得るステップと；（2）

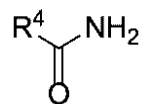
【化 4 2】



20

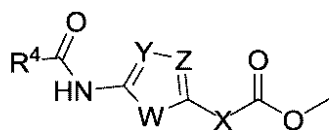
を

【化 4 3】



と反応させて

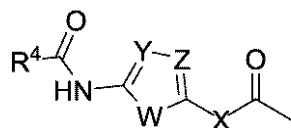
【化 4 4】



30

を得るステップと；（3）

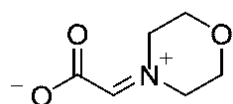
【化 4 5】



40

を

【化 4 6】



と反応させるステップとを含む。

50

【0068】

本明細書において記載される化合物は、多様な合成技法（本明細書において提供される実施例中で記載されるもの等）を使用して作製することができる。当業者によって認識され得るように、本明細書における式の化合物を合成する方法は当業者に明らかである。加えて、様々な合成のステップを代替の順序または順番で遂行して、所望される化合物を得ることができる。本明細書において記載される化合物の合成において有用な合成化学的な転換及び保護基の方法論（保護及び脱保護）は当技術分野において公知であり、それらには、例えば R. Larock, *Comprehensive Organic Transformations*, VCH Publishers (1989); T. W. Greene and P. G. M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 第2版, John Wiley and Sons (1991); L. Fieser and M. Fieser, *Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis*, John Wiley and Sons (1994); 及び L. Paquette 編及び *Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis*, John Wiley and Sons (1995) ならびにその後続する版中で述べられるもの等が含まれる。

10

【0069】

本明細書において提供される化合物は、1つまたは複数の不斉中心を含有し、したがってラセミ化合物及びラセミ混合物、単一の鏡像異性体、個別のジアステレオ異性体ならびにジアステレオマーの混合物として生じ得る。これらの化合物のすべてのかかる異性体は、本範囲内に明示的に含まれる。特別の指示のない限り、化合物が、立体化学を規定せずに構造によって命名または図示され、1つまたは複数のキラル中心を有する場合、化合物の可能性のあるすべての立体異性体を表わすことが理解される。本明細書に提供される化合物は、結合回転を制限（例えば環または二重結合の存在からもたらされる制限）することができる連結（例えば炭素-炭素結合）または置換基も含有することができる。したがって、すべてのシス/トランス異性体及び E/Z 異性体は明示的に含まれる。

20

【0070】

本明細書において提供される（例えば式 I の）化合物は1つまたは複数の同位体置換も含み得る。例えば、Hは、 ^1H 、 ^2H （Dまたは重水素）及び ^3H （Tまたはトリチウム）が含まれる任意の同位体型であり得；Cは、 ^{12}C 、 ^{13}C 及び ^{14}C が含まれる任意の同位体型であり得；Oは、 ^{16}O 及び ^{18}O が含まれる任意の同位体型であり得；などである。本明細書において提供される化合物は複数の互変異性体型で表わすことができ、かかる例において、たとえ単一の互変異性体型のみが表わされていても、本明細書において記載される化合物のすべての互変異性体を明示的に含む（例えば、環系のアルキル化は複数部位でのアルキル化をもたらし；すべてのかかる反応産物は明示的に含まれる）。すべてのかかる化合物のかかる異性体は明示的に含まれる。本明細書において記載される化合物のすべての結晶型は明示的に含まれる。

30

【0071】

本明細書において提供される化合物には、化合物自体に加えて、該当する場合それらの塩及びそれらのプロドラッグが含まれる。例えば、本明細書において記載される化合物について陰イオンと正に荷電した置換基（例えばアミノ）との間で、塩を形成することができる。適切な陰イオンには、塩化物、臭化物、ヨウ化物、硫酸、硝酸、リン酸、クエン酸、メタンスルホン酸、トリフルオロ酢酸及び酢酸が含まれる。同様に、本明細書において記載される化合物について陽イオンと負に荷電した置換基（例えばカルボン酸塩）との間でも、塩を形成することができる。適切な陽イオンには、ナトリウムイオン、カリウムイオン、マグネシウムイオン、カルシウムイオン及びアンモニウム陽イオン（テトラメチルアンモニウムイオン等）が含まれる。プロドラッグの例にはエステル及び他の薬学的に許容される誘導体が含まれ、それは対象への投与に際して活性化合物を提供することができる。

40

50

【0072】

本明細書において提供される化合物を適切な官能基の付加によって修飾して、選択された生物学的特性（例えば特定の組織への標的化）を促進することができる。かかる修飾は当技術分野において公知であり、それらには、既定の生物学的部分（例えば血液、リンパ系、中枢神経系）の中への生物学的浸透を増加させるもの、経口利用性を増加させるもの、注射による投与を可能にするために可溶性を増加させるもの、代謝を改変するもの、及び排泄率を改変するものが含まれる。

【0073】

代替の実施形態において、本明細書において記載される化合物は、化合物の誘導体及び／または化学物質ライブラリーの調製のためのコンビナトリアルケミストリー技法において利用できるプラットフォームまたは足場として使用され得る。化合物のかかる誘導体及びライブラリーは生物学的活性を有し、特定の活性を保持する化合物の同定及び設計のために有用である。本明細書において記載される化合物の利用のために適切なコンビナトリアル技法は、Obrecht, D. and Villalagrodo, J. M., Solid-Supported Combinatorial and Parallel Synthesis of Small-Molecular-Weight Compound Libraries, Pergamon-Elsevier Science Limited (1998) によって例示されるように当技術分野において公知であり、それらには、「スプリット・アンド・プール」合成技法または「パラレル」合成技法、固相技法及び液相技法ならびにエンコード技法等のものが含まれる（例えば、Czarnik, A. W., Curr. Opin. Chem. Bio., (1997) 1, 60を参照）。したがって、一実施形態は、1) 複数のウェルを含むボディを提供することと；2) 各々のウェルにおいて本明細書において記載される方法によって同定される1つまたは複数の化合物を提供することと；3) 各々のウェルにおいて追加の1つまたは複数の化学物質を提供することと；4) 各々のウェルからもたらされる1つまたは複数の産物を単離することを含む、誘導体またはケミカルライブラリーの生成のために、本明細書において記載される化合物を使用する方法に関する。代替の実施形態は、1) 固体支持体へ付加された1つまたは複数の本明細書において記載される化合物を提供することと；2) 固体支持体へ付加された本明細書において記載される方法によって同定された1つまたは複数の化合物を、1つまたは複数の追加の化学物質により処理することと；3) 固体支持体からもたらされる1つまたは複数の産物を単離することを含む、誘導体またはケミカルライブラリーの生成のために、本明細書において記載される化合物を使用する方法に関する。上で記載される方法において、「タグ」または識別子または標識部分を、本明細書において記載される化合物またはそれらの誘導体へ付加及び／またはそれらから離脱して、所望される産物またはそれらの中間体の追跡、同定または単離を促進することができる。かかる部分は当技術分野において公知である。前述の方法において使用される化学物質には、例えば溶媒、試薬、触媒、保護基試薬及び脱保護基試薬ならびに同種のものが含まれ得る。かかる化学物質の例は、本明細書において参照される様々な合成化学及び保護基化学の教科書及び論文中で掲載されるものである。

【0074】

定義

「ハロ」または「ハロゲン」という用語は、フッ素、塩素、臭素またはヨウ素の任意のラジカルを指す。

【0075】

「アルキル」という用語は、示された数の炭素原子を含有する直鎖または分岐鎖であり得る飽和または不飽和の炭化水素鎖を指す。例えば、 C_1-C_{12} アルキルは、基がその中で1～12（包括的）の炭素原子を有し得ることを示す。「アルキル」という用語にはアルケニル部分が含まれる。「ハロアルキル」という用語は、1つまたは複数の水素原子がハロによって置き換えられたアルキルを指し、それらには、水素がすべてハロによって置き換えられたアルキル部分（例えばペルフルオロアルキル）が含まれる。「アリールア

ルキル」または「アラルキル」という用語は、アルキルの水素原子がアリール基によって置き換えられたアルキル部分を指す。アラルキルには、2つ以上の水素原子がアリール基によって置き換えられた基が含まれる。「アリールアルキル」または「アラルキル」の例には、ベンジル基、2-フェニルエチル基、3-フェニルプロピル基、9-フルオレニル基、ベンズヒドリル基及びトリチル基が含まれる。

【0076】

「アルキレン」または「シクロアルキレン」という用語は、二価のアルキルまたはシクロアルキル（例えば $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 及び $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ）を指す。

【0077】

「アルケニル」という用語は、2～12の炭素原子を含有し、1つまたは複数の二重結合を有する直線状または分岐状の炭化水素鎖を指す。アルケニル基の例には、アリル基、プロペニル基、2-ブテニル基、3-ヘキセニル基及び3-オクテニル基が含まれるが、これらに限定されない。二重結合炭素のうちの1つは随意にアルケニル置換基の付加地点であり得る。

【0078】

「アルコキシ」という用語は $-\text{O}-$ アルキルラジカルを指す。「ハロアルコキシ」という用語は、1つまたは複数の水素原子がハロによって置き換えられたアルコキシを指し、それらには、水素がすべてハロによって置き換えられたアルコキシ部分（例えばペルフルオロアルコキシ）が含まれる。

【0079】

「アリール」という用語は、単環式、二環式、または三環式の芳香族炭化水素環系を指し、そこで置換が可能な任意の環原子は置換することができる（例えば1つまたは複数の置換基によって）。アリール部分の例には、フェニル、ナフチル及びアントラセニルが含まれるが、これらに限定されない。特別の定めのない限り、アリール中の任意の環原子は1つまたは複数の置換基によって置換することができる。

【0080】

本明細書において用いられるような「シクロアルキル」という用語には、3～12の炭素を有する環式、二環式、三環式または多環式の非芳香族炭化水素基が含まれる。任意の置換可能な環原子は置換することができる（例えば1つまたは複数の置換基によって）。シクロアルキル基は縮合環またはスピロ環を含有することができる。縮合環は共通の炭素原子を共有する環である。シクロアルキル部分の例には、シクロプロピル、シクロヘキシル、メチルシクロヘキシル、アダマンチル及びノルボルニルが含まれるが、これらに限定されない。

【0081】

本明細書において用いられるような「シクロアルキルアルキル」という用語は、シクロアルキル基により置換されたアルキル基を指す。

【0082】

「ヘテロシクリル」または「ヘテロ環基」という用語は、3～14員の非芳香族環構造（例えば3～14員環、より好ましくは3～7員環）を指し、その環構造は、O、N及びSから独立して選択される1～4のヘテロ原子を含む。ヘテロシクリルまたはヘテロ環基は、縮合環またはスピロ環を含有することができる。ヘテロ環は多環でもあり得、各々の基は例えば5～7員環を有する。「ヘテロシクリル」または「ヘテロ環基」という用語には、飽和及び部分的に飽和したヘテロシクリル構造が含まれる。ヘテロ原子は随意にヘテロシクリル置換基の付加地点であり得る。

【0083】

「ヘテロアリール」という用語は、単環式ならば1～3の環ヘテロ原子、二環式ならば1～6の環ヘテロ原子、または三環式ならば1～9の環ヘテロ原子を有し、該環ヘテロ原子がO、N及びSから独立して選択される（例えば単環式、二環式または三環式ならば、それぞれ1～3、1～6または1～9のN、OまたはSの環ヘテロ原子）、5～14員（

10

20

30

40

50

すなわち、5～8員の単環式、8～12員の二環式、または11～14員の三環式)の芳香族環系を指す。任意の置換可能な環原子は置換することができる(例えば1つまたは複数の置換基によって)。

【0084】

環系から分子の残りへの付加点が非芳香族環を介する、1つまたは複数のヘテロ原子ならびに芳香族環及び非芳香族環の両方を含有する二環式環系及び三環式環系は、ヘテロシクリル基であるとみなされる。アリールまたはヘテロアリールがシクロアルキルまたはヘテロシクリルへ融合され、環系から分子の残りへの付加の点が芳香環を介する、二環式環系または三環式環系は、アリール基またはヘテロアリール基であるとみなされる。

【0085】

「ヘテロシクリルアルキル」という用語は、本明細書において使用される時、ヘテロ環基により置換されたアルキル基を指す。

【0086】

「ヘタラルキル」及び「ヘテロアラルキル」という用語は、本明細書において使用される時、ヘテロアリール基により置換されたアルキル基を指す。本明細書において提供される化合物の環ヘテロ原子には、N-O、S(O)及びS(O)₂が含まれる。

【0087】

アリール基、ヘテロアリール基、シクロアルキル基及びヘテロシクリル基(単独または基の一部(例えばアラルキル基のアリール部分)のいずれか)は、特別の定めのない限り、ハロ、-C≡N、C₁-C₄アルキル、=O、-OR^b、-OR^{b'}、-SR^b、-SR^{b'}、-(C₁-C₄アルキル)-N(R^b)(R^b)、-(C₁-C₄アルキル)-N(R^b)(R^{b'})、-N(R^b)(R^b)、-N(R^b)(R^{b'})、-O-(C₁-C₄アルキル)-N(R^b)(R^b)、-O-(C₁-C₄アルキル)-N(R^b)(R^{b'})、-(C₁-C₄アルキル)-O-(C₁-C₄アルキル)-N(R^b)(R^b)、-(C₁-C₄アルキル)-O-(C₁-C₄アルキル)-N(R^b)(R^{b'})、-C(O)-N(R^b)(R^b)、-(C₁-C₄アルキル)-C(O)-N(R^b)(R^b)、-(C₁-C₄アルキル)-C(O)-N(R^b)(R^{b'})、-OR^b、R^b、-C(O)(C₁-C₄アルキル)、-C(O)R^b、-C(O)N(R^b)(R^b)、-N(R^b)C(O)(R^b)、-N(R^b)C(O)(R^{b'})、-N(R^b)SO₂(R^b)、-SO₂N(R^b)(R^b)、-N(R^b)SO₂(R^{b'})及び-SO₂N(R^b)(R^{b'})から独立して選択される置換基により、1つまたは複数の置換可能な原子で随意に置換され、そこで任意のアルキル置換基は、-OH、-O-(C₁-C₄アルキル)、ハロ、-NH₂、-NH(C₁-C₄アルキル)または-N(C₁-C₄アルキル)₂のうちの1つまたは複数により随意に更に置換され;

各々のR^bは、水素及び-C₁-C₄アルキルから独立して選択されるか;または

2つのR^bは、それらが結合される窒素原子と一緒にあって、N、S及びOから選択される1つの追加のヘテロ原子を随意に含む4～8員のヘテロシクリルを形成し;

各々のR^{b'}は独立してC₃-C₇カルボシリル(carbocyclyl)、フェニル、ヘテロアリール及びヘテロシクリルから選択され、そこで該フェニル、シクロアルキル、ヘテロアリールまたはヘテロ環の置換基上の1つまたは複数の置換可能な位置は、-(C₁-C₄アルキル)、-(C₁-C₄フルオロアルキル)、-OH、-O-(C₁-C₄アルキル)、-O-(C₁-C₄フルオロアルキル)、ハロ、-NH₂、-NH(C₁-C₄アルキル)または-N(C₁-C₄アルキル)₂のうちの1つまたは複数により随意に更に置換される。

【0088】

ヘテロシクリル基(単独でまたは基の一部として)は、オキソ(=O)、-C₁-C₄アルキルまたはフルオロ置換されたC₁-C₄アルキルにより、1つまたは複数の任意の置換可能な窒素原子上で随意に置換される。

【0089】

「置換される」という用語は別の基による水素原子の置き換えを指す。

10

20

30

40

50

【0090】

「選択的」という用語は、他の標的よりも少なくとも2倍、3倍、4倍、5倍、6倍または10倍高いグルタミナーゼの阻害が意味される。

【0091】

「阻害剤」という用語は、本明細書において使用される時、グルタミナーゼの酵素活性を測定可能に減速、停止、減少または不活性化させて、正常なレベルの活性のグルタミナーゼ未満のレベルへ減少させる薬剤を意味する。グルタミナーゼの阻害剤はペプチドまたは核酸（例えばグルタミン酸）であり得る。薬剤は、薬剤へさらした場合のグルタミナーゼの活性を直接または間接的のいずれかで測定することによって評価してそれが阻害剤かどうかを決定できる。薬剤の活性は例えば対照物質に対して測定することができる。いくつかの実例において、薬剤の測定された活性はグルタミナーゼの阻害についてである。

【0092】

「取得する」または、「取得すること」という用語は、本明細書において使用される時、物理的実体または値を「直接取得すること」または「間接的に取得すること」によって、物理的実体または値（例えば数値）の所有を得ることを指す。「直接取得すること」は、物理的実体または値を得るプロセスを遂行すること（例えば合成方法または分析方法を遂行すること）を意味する。「間接的に取得すること」は、他者または他の源（例えば物理的実体または値を直接取得した第三者の実験室）から物理的実体または値を受け取ること（例えば物理的実体または値を直接取得することには、物理的物質（例えば出発材料）中での物理的变化を含むプロセスを遂行することが含まれる。例示的な変化には、2つ以上の出発材料から物理的実体を作製すること、物質を切断または断片化すること、物質を分離または精製すること、2つ以上の別個の実体を混合物へと組み合わせること、共有結合または非共有結合の破壊または形成を含む化学反応を遂行することが含まれる。値を直接取得することには、試料または別の物質中での物理的变化を含むプロセスを遂行することが含まれ、それらは、例えば物質（例えば試料、検体または試薬）中での物理的变化を含む分析プロセスを遂行すること（場合によっては本明細書において「物理分析」として参照される）、分析方法を遂行すること（例えば以下のこと：別の物質から物質、例えば検体または断片または他のその誘導体を分離または精製すること；検体または断片若しくは他のその誘導体を別の物質（例えばバッファー、溶媒または反応物）と組み合わせること；または、検体または断片若しくは他のその誘導体の構造を変化させること（例えば検体の第1の原子と第2の原子との間の共有結合若しくは非共有結合を破壊若しくは形成することによって）；若しくは試薬または断片若しくは他のその誘導体の構造を変化させることによる（例えば試薬の第1の原子と第2の原子との間の共有結合または非共有結合を破壊または形成することによって）のうちの1つまたは複数を含む方法）、である。

【0093】

「試料を取得すること」という用語は、本明細書において使用される時、試料を「直接取得すること」または「間接的に取得すること」によって、試料（例えば組織試料または核酸試料）の所有を得ることを指す。「直接試料を取得すること」は、試料を得るプロセスを遂行すること（例えば手術または抽出等の物理的方法を遂行すること）を意味する。

「間接的に試料を取得すること」は、他者または他の源（例えば試料を直接取得した第三者の実験室）から試料を受け取ること（例えば試料を直接取得した第三者の実験室）から試料を受け取ること（例えば試料を直接取得した第三者の実験室）を指す。試料を直接取得することには、物理的物質（例えば、組織、例えばヒト患者における組織または以前に患者から単離された組織等の出発材料）中での物理的变化を含むプロセスを遂行することが含まれる。例示的な変化には、出発材料から物理的実体を作製すること、組織を解剖または擦過すること；物質（例えば試料組織または核酸試料）を分離または精製すること；2つ以上の別個の実体を混合物へと組み合わせること；共有結合または非共有結合の破壊または形成を含む化学反応を遂行することが含まれる。直接試料を取得することには、試料または別の物質中での物理的变化を含むプロセスを例えば上記のように遂行することが含まれる。

【0094】

本明細書において使用される時、参照基準に比較してE-カドヘリン発現が「低いこと

」は、当技術分野において公知の方法によって（例えば以下の参考文献のうちのいずれか1つで）特徴づけられるように、上皮細胞中のE-カドヘリン発現のレベルに比較して、低いか、減少したか、または存在しないレベルのE-カドヘリン発現を指す（Yauch et al., (2005) Clin Cancer Res 11:24; Savagner et al., (2010) Ann Oncol. 21(suppl 7):vii89; Thiery et al., (2002) Nature Reviews Cancer 2(6):442）。

【0095】

本明細書において使用される時、参照基準に比較して「高い」レベルのビメンチンは、当技術分野において公知の方法によって（例えば以下の参考文献のうちのいずれか1つで）特徴づけられるように、上皮細胞中のビメンチンの発現のレベルに比較して、高いかまたは増加したレベルのビメンチン発現を指す（Yauch et al., (2005) Clin Cancer Res 11:24; Savagner et al., (2010) Ann Oncol. 21(suppl 7):vii89; Thiery et al., (2002) Nature Reviews Cancer 2(6):442）。

【0096】

本明細書において使用される時、参照基準に比較して「低い」または「減少した」レベルのピルビン酸カルボキシラーゼ発現は、当技術分野において公知の方法（例えば以下の参考文献のうちのいずれか1つで）によって特徴づけられるように、上皮細胞中のE-カドヘリン発現のレベルに比較して、低いか、減少したか、または存在しないレベルのE-カドヘリン発現を指す（Yauch et al., (2005) Clin Cancer Res 11:24; Savagner et al., (2010) Ann Oncol. 21(suppl 7):vii89; Thiery et al., (2002) Nature Reviews Cancer 2(6):442）。

【0097】

本明細書において使用される時、「癌」及び「腫瘍」は同義語である。「癌」または「腫瘍」という用語は、癌誘発細胞の典型的な特徴（制御されない増殖、不死、転移能力、急速な成長及び増殖率ならびにある特定の特徴的な形態学的特性等）を保持する細胞の存在を指す。癌細胞は多くの場合腫瘍の形態であるが、かかる細胞は動物内に単独で存在し得るか、または非腫瘍形成性の癌細胞（白血病細胞等）であり得る。細胞は間葉細胞の典型的な特徴（以下の参考文献のうちのいずれか1つで特徴づけられるもの等）を保持することができる（Yauch et al., (2005) Clin Cancer Res 11:24; Savagner et al., (2010) Ann Oncol. 21(suppl 7):vii89; Thiery et al., (2002) Nature Reviews Cancer 2(6):442）。

【0098】

略語Me、Et、Ph、Tf、Nf、Ts、Msは、それぞれメチル、エチル、フェニル、トリフルオロメタンスルホニル、ノナフルオロブタンスルホニル、p-トルエンスルホニル及びメタンスルホニルを表わす。有機化学分野の当業者によって利用される略語のより包括的なリストは、Journal of Organic Chemistryの各巻の第1号中で掲載され；このリストは、典型的には表題Standard List of Abbreviationsの表中で提示される。前記リスト中に含有される略語及び有機化学分野の当業者によって利用されるすべての略語は、参照によって本明細書に援用される。

【0099】

化合物を評価する方法

グルタミナーゼ活性は、グルタミン酸またはアンモニアの反応の産物のいずれかの産生の検出によってモニターすることができる。いくつかの実施形態において、アンモニアは任意の多数の生物学的反応の産物であるので、グルタミン酸産生が測定される。

【0100】

グルタミン酸産生は、当技術分野において公知の多数の標準的方法のいずれか（例えば化学的及びクロマトグラフィーの検出方法ならびにNADH及びグルタミン酸脱水素酵素を利用する共役酵素アッセイ）によって測定することができる。細胞外のグルタミン酸濃度も当技術分野において公知の微小透析法を使用してインビボで測定することができる。グルタミン酸の測定のために1つの適切な方法はマイクロタイターに基づく2ステップのアッセイであり、そこでは、初期のステップで形成されたグルタミン酸は、グルタミン酸脱水素酵素によって定量的に脱アミノ化されて、同等量のNADHをもたらす（Godfrey et al., 1977; Kvamme et al., 1985）、次いでそれを分光光度法で検出することができる。

10

【0101】

処理の方法

一実施形態において、化合物、化合物の薬学的に許容される塩、または本明細書において記載される化合物（例えば式（I）または表1中の化合物）を含む医薬組成物を投与することを含む、本明細書において記載されるような疾患、病態または障害を治療または防止する（例えば治療する）方法が、提供される。

【0102】

化合物及び本明細書において記載される組成物を、培養中の細胞（例えばインビトロまたはエクスピボ）または対象（例えばインビボ）へ投与して、以下の本明細書において記載されるものを含む多様な障害を治療、防止及び／または診断することができる。

20

【0103】

本明細書において使用される時、「治療する」または「治療」という用語は、障害、障害の1つ若しくは複数の症状、または障害になりやすい素因を治癒、回復、緩和、救済、変更、是正、寛解、改善、または影響する目的で（例えば、障害の少なくとも1つの症状を防止するため、または障害の少なくとも1つの症状の開始を遅延させるため）、対象（例えば患者）への、化合物（単独または第2の化合物と組み合わせて）の適用若しくは投与、または障害（例えば本明細書において記載されるような障害）、障害の症状、若しくは障害になりやすい素因を有する対象（例えば患者）から単離された組織若しくは細胞（例えば細胞株）への、化合物の適用若しくは投与として定義される。

【0104】

本明細書において使用される時、障害を治療するのに効果的な化合物量、すなわち「治療上効果的な量」は、細胞を治療することにおいて、または障害に罹患する対象を治癒、回復、救済、若しくは改善することにおいて、かかる治療の非存在下で予想されるものを超えて、対象への単一用量または複数用量の投与に際して、効果的である化合物の量を指す。

30

【0105】

本明細書において使用される時、障害を防止するのに効果的な化合物量、すなわち化合物の「予防的に効果的な量」は、障害若しくは障害の症状の開始の出現または再発を防止若しくは遅延することにおいて、対象への単一用量または複数用量の投与に際して、効果的である量を指す。

40

【0106】

「患者」及び「対象」という用語は同義であり、本明細書において使用される時、動物、典型的にはヒト（すなわち任意の年齢群（例えば小児患者または成人患者）の男性または女性）若しくは霊長類（例えばカニクイザル、アカゲザル）等の他の哺乳類；商業的に意義のある哺乳類（ウシ、ブタ、ウマ、ヒツジ、ヤギ、ネコ、及び／またはイヌ等）；及び／または商業的に意義のある鳥類が含まれる鳥類（ニワトリ、アヒル、ガチョウ及び／またはシチメンチョウ等）を指し、それらは治療、観察及び／または実験の対象の予定であるかまたは対象であったものである。この用語が化合物または薬物の投与と併用して使用される場合、そのとき、患者は治療、観察及び／または化合物または薬物投与の対象であった。

50

【0107】

癌

本明細書において記載される方法は、任意の癌（例えばNational Cancer Instituteによって記載されるもの）に使用することができる。癌は、本明細書において記載される方法を使用して、癌であるかどうかを決定することで評価することができる。例示的な癌には、肺癌（例えば非小細胞肺癌）；乳癌（例えばトリプルネガティブ乳癌）；または肝細胞癌、骨肉腫、脂肪腫、軟骨肉腫若しくは中皮腫が含まれ得るが、これらに限定されない。いくつかの実施形態において、癌は、結腸癌、腎細胞癌及び急性骨髄白血病（AML）及び黒色腫及び多発性骨髄腫から選択される。

【0108】

癌は、原発性腫瘍（すなわち、腫瘍増殖開始の解剖学的部位に位置する）であり得る。癌は、転移性（すなわち、腫瘍増殖開始の解剖学的部位以外の少なくとも第2の解剖学的部位に出現する）でもあり得る。癌は、再発癌（すなわち、治療の後に、そして癌が検出不能である一定の期間後に戻る癌）であり得る。再発癌は、解剖学的にもとの腫瘍に対して局所的に（例えば解剖学的にもとの腫瘍の付近に）；もとの腫瘍に対して領域的に（例えばもとの腫瘍の付近にあるリンパ節において）；またはもとの腫瘍に対して離れて（例えば解剖学的にもとの腫瘍から遠い領域で）位置し得る。

【0109】

癌組み合わせ療法

いくつかの実施形態において、本明細書において記載される化合物は1つまたは複数の追加の癌治療と一緒に投与される。例示的な癌治療には、例えば化学療法、標的化療法（抗体療法等）、免疫療法及びホルモン療法が含まれる。これらの治療の各々の例は以下に提供される。

【0110】

化学療法

いくつかの実施形態において、本明細書において記載される化合物は1つまたは複数の化学療法と共に投与される。化学療法は、癌細胞を破壊できる薬物による癌の治療である。「化学療法」は、標的化療法とは対照的に、急速に分裂する細胞一般に影響する細胞毒性薬物を通常指す。化学療法薬物は、様々な可能性のある手法で細胞分裂を（例えばDNAの複製または新しく形成された染色体の分離を）妨害する。化学療法の大部分の形態は急速に分裂する細胞をすべて標的化し、癌細胞に特異的ではないが、ある程度の特異性は、多くの癌細胞はDNA損傷を修復することができないが一般的には正常な細胞はできるということに由来し得る。

【0111】

癌療法において使用される化学療法剤の例には、例えば、抗代謝剤（例えば葉酸、プリン及びピリミジン誘導体）及びアルキル化剤（例えばナイトロジェンマスタード、ニトロソウレア、白金、アルキルスルホネート、ヒドラジン、トリアゼン、アジリジン、紡錘体毒、細胞毒性剤、トポイソメラーゼ阻害剤及びその他）が含まれる。例示的な薬剤には、アクリルビシン、アクチノマイシン、アリトレチノン（alitretinon）、アルトレタミン、アミノプテリン、アミノレブリン酸、アムルビシン、アムサクリン、アナグレリド、三酸化砒素、アスパラギナーゼ、アトラセンタン、ペロテカン、ベキサロテン、エンダムスチン（endamustine）、プレオマイシン、ボルテゾミブ、ブスルファン、カンプトセシン、カペシタビン、カルボプラチン、カルボコン、カルモフル、カルムスチン、セレコキシブ、クロラムブチル、クロルメチン、シスプラチン、クラドリビン、クロファラビン、クリサントスパーゼ、シクロフォスファミド、シタラビン、ダカルバジン、ダクチノマイシン、ダウノルビシン、デシタビン、デメコルチン、ドセタキセル、ドキソルビシン、エファプロキシラル、エレスクロモール、エルサミトルシン、エノシタビン、エピルビシン、エストラムスチン、エトグルシド、エトボシド、フロクスウリジン、フルダラビン、フルオロウラシル（5FU）、フォテムスチン、ゲムシタビン、グアデルインプラント、ヒドロキシカルバミド、ヒドロキシ尿素、イダルビシン、イフォスフ

10

20

30

40

50

ファミド、イリノテカン、イロフルベン、イキサベピロン、ラロタキセル、ロイコボリン、リポソームドキソルビシン、リポソームダウノルビシン、ロニダミン、ロムスチン、ルカントン、マンノスルファン、マソプロコール、メルファラン、メルカプトプリン、メスナ、メトトレキサート、アミノレプリン酸メチル、ミトブロニトール、ミトグアゾン、ミトタン、マイトマイシン、ミトキサントロン、ネダプラチン、ニムスチン、オブリメルセン、オマセタキシン、オルタタキセル、オキサリプラチン、パクリタキセル、ペグアスパラガーゼ、ペメトレキセド、ペントスタチン、ピラルビシン、ピキサントロン、プリカマイシン、ポルフィマーナトリウム、プレドニムスチン、プロカルバジン、ラルチトレキセド、ラニムスチン、ルビテカン、サバシタビン、セムスチン、シチマジーン・セラデノベック、サトラプラチン、ストレプトゾシン、タラボルフィン、テガフルウラシル、テモボルフィン、テモゾロミド、テニポシド、テセタキセル、テストラクトン、テトラニトラート、チオテパ、チアゾフリン、チオグアニン、チピファルニブ、トボテカン、トラベクテジン、トリアジコン、トリエチレンメラミン、トリプラチン、トレチノイン、トレオスルファン、トロホスファミド、ウラムスチン、バルルビシン、ベルテボルフィン、ビンブラスチン、ピンクリスチン、ビンデシン、ビンフルニン、ビノレルビン、ヴォリノスタット、ゾルビシン、及び本明細書において記載される他の細胞増殖抑制剤または細胞毒性剤が含まれる。

10

【0112】

いくつかの薬物は単独よりも一緒のほうが良く働くので、多くの場合2つ以上の薬物が同時に与えられる。多くの場合、2つ以上の化学療法剤は併用化学療法として使用される。いくつかの実施形態において、化学療法剤（併用化学療法が含まれる）は本明細書において記載される化合物と組み合わせて使用することができる。

20

【0113】

標的化療法

いくつかの実施形態において、本明細書において記載される化合物は1つまたは複数の標的化療法と共に投与される。標的化療法は、癌細胞の脱制御されたタンパク質に特異的な薬剤の使用である。小分子標的化療法薬物は、一般的には癌細胞内で変異したタンパク質、過剰発現されるタンパク質、またはそうでなければ重要なタンパク質上の酵素ドメインの阻害剤である。著名な例は、チロシンキナーゼ阻害剤（アキシチニブ、ボスチニブ、セジラニブ、ダサチニブ、エルロチニブ、イマチニブ、ゲフィチニブ、ラパチニブ、レスタウルチニブ、ニロチニブ、セマクサニブ、ソラフェニブ、スニチニブ及びバンデタニブ等）及び更にサイクリン依存性キナーゼ阻害剤（アルボシジブ及びセリシクリブ等）である。モノクローナル抗体療法は、療法剤が癌細胞の表面上のタンパク質へ特異的に結合する抗体である別の戦略である。例には、乳癌において典型的に使用される抗HER2/neu抗体トラスツズマブ（HERCEPTIN（登録商標））、及び多様なB細胞悪性腫瘍において典型的に使用される抗CD20抗体のリツキシマブ及びトシツモマブが含まれる。他の例示的な抗体には、セツキシマブ、パニツムマブ、トラスツズマブ、アレムツズマブ、ベバシズマブ、エドレコロマブ及びゲムツズマブが含まれる。例示的な融合タンパク質には、アフリベルセプト及びデニロイキンジフチトクスが含まれる。いくつかの実施形態において、標的化療法は本明細書において記載される化合物と組み合わせて使用することができる。

30

40

【0114】

例示的な追加の療法剤には、表皮増殖因子受容体（EGFR）阻害剤（例えばセツキシマブ、パニツムマブ、ゲフィチニブ、エルロチニブ、ニモツザマブ（nimotuzamab）、マツザマブ（matuzumab）、ザルツムマブまたはラパチニブ）も含まれる。EGFR阻害剤への耐性は、細胞が間充織表現型へ移行することまたは間充織表現型及びEGFR突然変異を有する腫瘍の結果として生じることができ、間充織表現型はEGFR阻害剤へあまり感受性ではない（例えばSequist et al., (2011) Sci Transl Med. 3:75. Buck et al., (2007) Mol Cancer Ther. 6:532; Thomson et al.,

50

(2008) Clin Exp Metastasis 25:843を参照)。

【0115】

例示的な追加の療法剤には、グルタチオン除去剤 (例えばL-ブチオニン (S, R) -スルホキシミン (BSO)) も含まれ得る。

【0116】

例示的な追加の療法剤には、ホスホイノシチド3-キナーゼ (PI3K) 阻害剤 (例えばベリホシン、イデラリシブ、BKM120、PX-866、IPI-145、NVP-BEZ235、GDC0941及びBAY 80-6946) も含まれ得る。

【0117】

例示的な追加の療法剤には、熱ショックタンパク質90 (HSP90) 阻害剤 (例えばゲルダナマイシン、ラディシコール、17-N-アシルアミノ-17-デメトキシゲルダナマイシン (17AAG)、ガネテスピブ、4-(4-(2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジオキシン-6-イル)-5-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-6-エチルレゾルシノール、AUY922 (NVP-AUY922)、BIB021、STA9090、AT13387、NVP-BEP800及びSNX-2112 (PF-04928473)) も含まれ得る。

【0118】

標的化療法は、細胞表面受容体または腫瘍周囲の影響を受けた細胞外マトリックスへ結合することができる「ホーミング装置」としての小さなペプチドも含むことができる。これらのペプチド (例えばRGD) へ付加されている放射性核種は、核種が細胞の付近で崩壊するならば、癌細胞を最終的には死滅させる。かかる療法の例にはBEXXAR (登録商標) が含まれる。

【0119】

免疫療法

いくつかの実施形態において、本明細書において記載される化合物は1つまたは複数の免疫療法と共に投与される。癌免疫療法は、腫瘍と戦うよう患者の自身の免疫系を誘導するように設計される治療戦略の多様なセットを指す。腫瘍に対する免疫応答を生成する最新の方法には、表在性膀胱癌のための膀胱内BCG免疫療法、ならびに腎細胞癌及びメラノーマの患者において免疫応答を誘導するインターフェロン及び他のサイトカインの使用が含まれる。

【0120】

多くの場合ドナーの免疫細胞が移植片対腫瘍効果において腫瘍を攻撃するので、同種異系造血幹細胞移植は免疫療法の形態であるとみなすことができる。いくつかの実施形態において、免疫療法剤は本明細書において記載される化合物と組み合わせて使用することができる。

【0121】

ホルモン療法

いくつかの実施形態において、本明細書において記載される化合物は1つまたは複数のホルモン療法と共に投与される。いくつかの癌の増殖は、ある特定のホルモンの提供またはブロックングによって阻害することができる。ホルモン感受性の腫瘍の一般例には、ある特定のタイプの乳癌及び前立腺癌が含まれる。エストロゲンまたはテストステロンの除去またはブロックングは多くの場合重要な追加的治療である。ある特定の癌において、ホルモンアゴニスト (プロゲステロン等) の投与は治療上有益であり得る。いくつかの実施形態において、ホルモン療法剤は本明細書において記載される化合物と組み合わせて使用することができる。

【0122】

栄養素制限食

いくつかの実施形態において、本明細書において記載される化合物は1つまたは複数の栄養素制限食と併用して投与される。癌細胞の細胞エネルギーの生成はグルコースに依存するので、炭水化物及びタンパク質の制限を介してグルコースの血中レベルを低下させる

10

20

30

40

50

ことはいくつかの癌の増殖を阻害し得る。ある特定の癌において、栄養素制限食（カロリー制限、絶食及びケトン原性食等）は、治療上有益であり得る。いくつかの実施形態において、かかる栄養素制限食は本明細書において記載される化合物と組み合わせて使用することができる。

【0123】

神経障害

本明細書において記載される化合物または組成物を使用して、神経組織への損傷の結果としての神経細胞死（例えば虚血性若しくは低酸素性の事象、外傷、または慢性神経変性障害へ曝露された神経組織）を治療または防止することができる。「神経障害」は、グルタミン酸興奮毒性と関連する神経学的な疾患または障害（例えば卒中または虚血性事象等の神経学的事象からもたらされる脳虚血または低酸素）である。化合物による治療は、例えば神経細胞死を防止する神経保護的效果を提供するのに効果的な量であり得る。

10

【0124】

組成物及び投与経路

本明細書において詳しく説明される組成物は、本明細書において詳しく説明される化合物（例えば本明細書において記載される化合物）に加えて、存在するならば、疾患または疾患症状（本明細書において記載されるものが含まれる）の調節の達成のために効果的な量の追加の療法剤を含む。

【0125】

「薬学的に許容される担体またはアジュバント」という用語は、本明細書に提供される化合物と一緒に対象へ投与することができ、その薬理学的活性を破壊せず、化合物の治療量を送達するのに十分な用量で投与された場合に非毒性である、担体またはアジュバントを指す。

20

【0126】

本明細書に提供された医薬組成物中で使用され得る薬学的に許容される担体、アジュバント及びビヒクルには、イオン交換体、アルミナ、ステアリン酸アルミニウム、レシチン、自己乳化薬物送達システム（SEDDS）（d- α -トコフェロールポリエチレングリコール1000サクシネート等）、剤形で使用される界面活性剤（Tweenまたは他の類似のポリマー送達マトリックス等）、血清タンパク質（ヒト血清アルブミン等）、バッファー物質（リン酸塩等）、グリシン、ソルビン酸、ソルビン酸カリウム、飽和植物性脂肪酸の部分グリセリド混合物、水、塩または電解質（硫酸プロタミン等）、リン酸水素二ナトリウム、リン酸水素カリウム、塩化ナトリウム、亜鉛塩、コロイドシリカ、三ケイ酸マグネシウム、ポリビニルピロリドン、セルロースベースの物質、ポリエチレングリコール、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ポリアクリレート、ワックス、ポリエチレン-ポリオキシプロピレン-ブロックポリマー、ポリエチレングリコール及び羊毛脂が含まれるが、これらに限定されない。シクロデキストリン（ α -シクロデキストリン、 β -シクロデキストリン及び γ -シクロデキストリン等）、または化学的に修飾した誘導體（2-ヒドロキシプロピル- β -シクロデキストリン及び3-ヒドロキシプロピル- β -シクロデキストリンが含まれるヒドロキシアルキルシクロデキストリン等）、若しくは他の可溶化した誘導體も、本明細書において記載される式の化合物の送達の促進に有利に使用することができる。

30

40

【0127】

本明細書で提供される医薬組成物は、経口で、非経口で、吸入噴霧によって、局所的に、経直腸的に、経鼻的に、頬側に、経膈的に、またはインプラントされたりレーザー経口で、好ましくは経口投与または注射による投与によって、投与することができる。本明細書で提供される医薬組成物は、任意の従来の非毒性の薬学的に許容される担体、アジュバントまたはビヒクルを含有することができる。いくつかの事例において、製剤のpHを薬学的に許容される酸、塩基またはバッファーにより調整して、製剤化された化合物またはその送達形態の安定性を促進することができる。非経口的という用語には、本明細書において使用される時、皮下、皮内、静脈内、筋肉内、関節内、動脈内、滑液内、胸骨内、髄

50

腔内、病巣内及び頭蓋内の注射または点滴の技法が含まれる。

【0128】

医薬組成物は、滅菌注射可能調製物の形態（例えば滅菌注射可能な水性または油性の懸濁物として）であり得る。この懸濁物は、適切な分散剤または湿潤剤（例えば Tween 80 等）及び懸濁化剤を使用して、当技術分野における公知の技法に従って製剤化することができる。滅菌注射可能調製物は、非毒性の非経口的に許容される希釈剤または溶媒中の無菌注射可能な溶液または懸濁物（例えば 1, 3-ブタンジオール中の溶液として）でもあり得る。用いることができる許容されるビヒクル及び溶媒の中には、マンニトール、水、リンガー溶液及び生理食塩液がある。加えて、滅菌済み固定油は、溶媒または懸濁培地として従来用いられる。この目的のために、任意の無味無臭の固定油を用いることができ、それには合成モノグリセリドまたはジグリセリドが含まれる。脂肪酸（オレイン酸及びそのグリセリド誘導体等）は、天然の薬学的に許容される油（オリーブ油またはヒマシ油等、特にそれらのポリオキシエチル化バージョンで）と同様に注射可能物の調製において有用である。これらの油溶液または懸濁物は、長鎖アルコールの希釈剤若しくは分散剤、またはカルボキシメチルセルロース若しくは薬学的に許容される剤形の製剤中で一般に使用される類似の分散剤（エマルション及び／または懸濁物等）も含有することができる。他の通常使用される界面活性剤（Tween または Span 等）及び／または薬学的に許容される固体、液体若しくは他の剤形の製造において通常使用される他の類似の乳化剤若しくは生物学的利用能促進剤も、製剤のために使用することができる。

10

【0129】

本明細書で提供される医薬組成物は、カプセル、錠剤、エマルション及び水性懸濁物、分散物ならびに溶液が含まれるがこれらに限定されない、任意の経口的に許容される剤形で経口的に投与することができる。経口使用のための錠剤の事例において、通常使用される担体にはラクトース及びトウモロコシデンプンが含まれる。潤滑剤（ステアリン酸マグネシウム等）も典型的に添加される。カプセル形態における経口投与のために、有用な希釈剤にはラクトース及び乾燥コーンスターチが含まれる。水性懸濁物及び／またはエマルションが経口的に投与される場合、活性成分は油性相中で懸濁または溶解することができ、乳化剤及び／または懸濁化剤と組み合わせられる。所望されるならば、ある特定の甘味剤及び／または風味添加剤及び／または着色剤を添加することができる。

20

【0130】

本明細書で提供される医薬組成物は、直腸投与のための坐薬の形態でも投与することができる。これらの組成物は、適切な被刺激性賦形剤（室温で固体であるが、直腸温で液体であり、したがって直腸中で融解して、活性成分を放出するだろう）と、本明細書で提供される化合物を混合することによって調製することができる。かかる材料には、カカオバター、ミツロウ及びポリエチレングリコールが含まれるが、これらに限定されない。

30

【0131】

所望される治療が局所適用によって容易に接近可能な領域または器官に関与する場合、本明細書で提供される医薬組成物の局所投与は有用である。皮膚への局所的な適用のために、医薬組成物は、担体中で懸濁または溶解される活性成分を含有する適切な軟膏により製剤化されるべきである。本明細書で提供される化合物の局所投与のための担体には、鉱物油、流動石油、白色ワセリン、プロピレングリコール、ポリオキシエチレンポリオキシプロピレン化合物、乳化ワックス及び水が含まれるが、これらに限定されない。あるいは、医薬組成物は、適切な乳化剤により担体中で懸濁または溶解された活性化合物を含有する、適切なローションまたはクリームにより製剤化することができる。適切な担体には、鉱物油、モノステアリン酸ソルビタン、ポリソルベート 60、セチルエステルワックス、セテアリルアルコール、2-オクチルドデカノール、ベンジルアルコール及び水が含まれるが、これらに限定されない。本明細書で提供される医薬組成物は、直腸坐薬製剤によってまたは適切な浣腸製剤で、下部腸管へ局所的に適用することができる。局所的経皮パッチも含まれる。

40

【0132】

50

本明細書で提供される医薬組成物は、鼻エアロゾルまたは吸入によって投与することができる。かかる組成物は医薬製剤の当技術分野において周知の技法に従って調製されており、ベンジルアルコール若しくは他の適切な防腐剤、生物学的利用能を促進する吸収促進剤、フルオロカーボン、及び／または当技術分野において公知の他の可溶化剤若しくは分散剤を用いて、食塩水中の溶液として調製することができる。

【0133】

本明細書で提供される組成物が、本明細書において記載される式の化合物及び1つまたは複数の追加の療法剤または予防剤の組み合わせを含む場合、化合物及び追加の薬剤の両方は、単独療法レジメンにおいて通常は投与される投薬量の約1～100%の間、より好ましくは約5～95%の間の投薬レベルで存在するべきである。追加の薬剤は、複数用量レジメンの一部として、本明細書で提供される化合物から分離して投与することができる。あるいは、それらの薬剤は、本明細書で提供される化合物と一緒に単一組成物中で混合された、単一剤形の一部であり得る。

【0134】

本明細書において記載される化合物は、4～120時間ごとにまたは特定の薬物の要件に従って、約0.5～約100mg/kg体重の範囲の投薬量、あるいは1mg～1000mg/用量の間の投薬量により、例えば静脈内に、動脈内に、真皮下に、腹腔内に、筋肉内に若しくは皮下に注射によって；または経口的に、頬側に、経鼻的に、経粘膜的に、局所的に、眼用調製物中で若しくは吸入によって、投与することができる。本明細書の方法は、所望または明示された効果を達成する効果的な量の化合物または化合物組成物の投与を企図する。典型的には、本明細書で提供される医薬組成物は、1日あたり約1～約6回、またはあるいは持続点滴として、投与されるだろう。かかる投与は長期療法または急性期療法として使用することができる。担体材料と組み合わせて単一剤形を産生することができる活性成分の量は、治療される宿主及び投与の特定の様式に依存して変動するだろう。典型的な調製物は約5%～約95%の活性化合物(w/w)を含有するだろう。あるいは、かかる調製物は約20%～約80%の活性化合物を含有する。

【0135】

上で列挙したものよりも少ない用量または高い用量が要求され得る。任意の特定の患者のための具体的な投薬量及び治療レジメンは多様な因子に依存し、それらには、用いられた具体的な化合物の活性、年齢、体重、全体的な健康状況、性別、食餌、投与の時間、排泄率、薬物の組み合わせ、疾患、病態または症状の重症度及び経過、患者の疾患、病態または症状への素因、ならびに治療する医師の判定が含まれるだろう。

【0136】

患者の病態の改善に際して、維持用量の本明細書で提供される化合物、組成物または組み合わせを、必要があれば投与することができる。続いて、投与の投薬量若しくは頻度または両方は、症状が所望されるレベルへ緩和された場合、症状に応じて、改善された病態が保持されるレベルへと低減させることができる。しかしながら、患者は疾患症状の任意の再発に際して長期間にわたり断続的な治療を必要とし得る。

【0137】

患者選択及びモニタリング

本明細書において記載される化合物はグルタミナーゼを阻害することができる。したがって、最初に患者及び／または対象を評価して対象がグルタミナーゼの阻害を必要とするかどうかを決定することによって、本明細書において記載される化合物を使用する治療のために、患者及び／または対象を選択することができ、対象がグルタミナーゼ阻害を必要としていることが決定されたならば、次いで本明細書において記載される化合物を対象へ投与する。

【0138】

対象は、当技術分野において公知の方法を使用して（例えば患者中のグルタミナーゼの存在及び／または活性を測定することによって）、グルタミナーゼ阻害を必要とするとは評価することができる。いくつかの実施形態において、グルタミナーゼの活性及び／または

10

20

30

40

50

レベルは癌において評価される。

【0139】

本明細書において記載される化合物を服用する患者は、例えば病態及び／または副作用における改善についてモニターすることができる。患者の病態の改善は、例えば増殖のモニター、増殖の非存在、または癌（例えば腫瘍）の退縮によって評価することができる。いくつかの実施形態において、患者は放射性アッセイまたは溶血パラメーターの評価を使用して評価される。

【0140】

随意で患者試料を取得し；試料が、i) 参照基準に比較して低いレベルのE-カドヘリン発現、ii) 参照基準に比較して高いレベルのビメンチン発現、及び／またはiii) 参照基準に比較して低いレベルまたは減少したレベルのピルビン酸カルボキシラーゼ発現によって特徴づけられるかどうかを決定することで試料を評価することによって、本明細書に記載された化合物を使用する治療のために、患者及び／または対象を選択することができる；患者が、参照基準に比較して低いレベルのE-カドヘリン発現または参照基準に比較して高いレベルのビメンチン発現を有することが決定されたならば、次いで患者は本明細書において記載される化合物を投与される。

【0141】

いくつかの実施形態において、E-カドヘリン発現のレベルは参照基準に比較され、そこで参照基準は、以下の参照文献のうちのいずれか1ついずれかで特徴づけられるような上皮細胞におけるE-カドヘリン発現のレベルである (Yauch et al., (2005) Clin Cancer Res 11:24; Savagner et al., (2010) Ann Oncol. 21(suppl 7):vii89; Thiery et al., (2002) Nature Reviews Cancer 2(6):442)。いくつかの実施形態において、E-カドヘリン発現のレベルは、参照基準に比較して低いか、減少したか、または存在しない。いくつかの実施形態において、E-カドヘリン発現のレベルは、E-カドヘリンをコードするRNAのレベルの評価によって測定される。いくつかの実施形態において、E-カドヘリン発現のレベルは、E-カドヘリンタンパク質発現のレベルによって評価される。いくつかの実施形態において、E-カドヘリン発現のレベルは、参照基準より少なくとも5、10、15、20、25、30、40、50、60、70、80または90%低い。いくつかの実施形態において、E-カドヘリン発現のレベルは、参照基準に比較して発現で少なくとも1.5、2、5、10、15、20、25、50、75、100倍の減少である。

【0142】

いくつかの実施形態において、ビメンチン発現のレベルは参照基準に比較され、そこで参照基準は、以下の参照文献のうちのいずれか1ついずれかで特徴づけられるような上皮細胞におけるビメンチン発現のレベルである (Yauch et al., (2005) Clin Cancer Res 11:24; Savagner et al., (2010) Ann Oncol. 21(suppl 7):vii89; Thiery et al., (2002) Nature Reviews Cancer 2(6):442)。いくつかの実施形態において、ビメンチン発現のレベルはビメンチンをコードするRNAのレベルの評価によって測定される。いくつかの実施形態において、ビメンチン発現のレベルはビメンチンタンパク質発現のレベルによって評価される。いくつかの実施形態において、ビメンチン発現のレベルは、参照基準よりも少なくとも5、10、15、20、25、30、40、50、60、70、80または90%多い。いくつかの実施形態において、ビメンチン発現のレベルは、参照基準に比較して発現で少なくとも1.5、2、5、10、15、20、25、50、75、100倍の増加である。

【0143】

いくつかの実施形態において、参照基準に比較して、ピルビン酸カルボキシラーゼ発現のレベルは低いかまたは減少し、そこで参照基準は、以下の参照文献のうちのいずれか1ついずれかで特徴づけられるような上皮細胞におけるピルビン酸カルボキシラーゼ発現の

レベルである (Yauch et al., (2005) Clin Cancer Res 11:24; Savagner et al., (2010) Ann Oncol. 21 (suppl 7): vii89; Thiery et al., (2002) Nature Reviews Cancer 2 (6): 442)。いくつかの実施形態において、参照基準に比較して、ピルビン酸カルボキシラーゼ発現のレベルは高いかまたは増加する。いくつかの実施形態において、ピルビン酸カルボキシラーゼ発現のレベルは、ピルビン酸カルボキシラーゼをコードするRNAのレベルの評価によって測定される。いくつかの実施形態において、ビメンチン発現のレベルはピルビン酸カルボキシラーゼタンパク質発現のレベルによって評価される。いくつかの実施形態において、ピルビン酸カルボキシラーゼ発現のレベルは、参照基準よりも少なくとも5、10、15、20、25、30、40、50、60、70、80または90%多い。いくつかの実施形態において、ピルビン酸カルボキシラーゼ発現のレベルは、参照基準に比較して発現で少なくとも1.5、2、5、10、15、20、25、50、75、100倍の増加である。

10

【0144】

患者試料

「患者試料」、「対象試料」及び「試料」という用語は、本明細書において、互換的に使用される。患者試料は、組織、体液、または身体産物であり得る。組織試料には、固定された試料、パラフィン包埋された試料、新鮮な試料、または凍結された試料が含まれ得る。例えば、組織試料には、生検、口腔粘膜検体採取が含まれ得る。例示的な組織には、肺、乳房、脳、神経組織、腎臓、卵巣、甲状腺、膵臓、結腸、前立腺、リンパ節、皮膚、毛包及び爪が含まれる。例示的な試料には、固形腫瘍に由来する試料が含まれる。例示的な体液には、血液、血漿、尿、リンパ液、涙、汗、唾液、精液及び脳脊髄液が含まれる。例示的な身体産物には吐き出された息が含まれる。

20

【0145】

組織、液体または産物は、患者から取り出し分析することができる。評価には、組織、液体若しくは産物の分析の遂行；組織液若しくは産物の分析のリクエスト；組織、液体若しくは産物の分析からの結果のリクエスト；または組織、液体若しくは産物の分析からの結果の受理のうちの1つまたは複数が含まれ得る。

【0146】

試料組織、液体または産物は、本明細書において記載された遺伝子（例えばE-カドヘリン、ビメンチン、ピルビン酸カルボキシラーゼ）の発現レベルについて分析され得る。試料組織、液体または産物は、本明細書において記載されたタンパク質（例えばE-カドヘリン、ビメンチン、ピルビン酸カルボキシラーゼ）の発現レベルについて分析され得る。試料組織、液体または産物は、あらかじめ選択されたシグナリング経路または表現型の経路（例えば上皮から間充織への移行経路、E-カドヘリン経路、ビメンチン経路またはピルビン酸カルボキシラーゼ経路）の遺伝子（複数可）の遺伝子発現のレベルについて更に分析され得る。試料組織、液体または産物は、あらかじめ選択されたシグナリング経路または表現型の経路（例えば上皮から間充織への移行経路、E-カドヘリン経路、ビメンチン経路またはピルビン酸カルボキシラーゼ経路）のタンパク質（複数可）のタンパク質発現のレベルについて更に分析され得る。

30

40

【0147】

試料を評価する方法

本明細書において記載される遺伝子（例えばE-カドヘリン、ビメンチン及びピルビン酸カルボキシラーゼ）の発現レベルは、転写された分子、遺伝子、タンパク質、mRNA、ゲノムDNAまたはcDNAの発現を検出する、様々な周知の方法のいずれかを使用して査定することができる。遺伝子発現は、遺伝子転写物（例えばmRNA）の測定によって、翻訳されたタンパク質の量の測定によって、または遺伝子産物活性の測定によって、測定またモニターすることができ；そのうちのいずれも、当業者に公知の基準の技法を使用して測定することができる。かかる方法の非限定的例には、核酸ハイブリダイゼーション方法、核酸逆転写方法、核酸増幅方法、タンパク質の検出のための免疫学的方法、タン

50

パク質精製方法、タンパク質の機能または活性のアッセイが含まれる。

【0148】

E-カドヘリン

E-カドヘリン遺伝子はヒト染色体16上に位置する。E-カドヘリンはカドヘリンスーパーファミリーの古典的カドヘリンである。コードされるE-カドヘリンタンパク質は、5つの細胞外カドヘリンリピート、膜貫通領域、高度に保存された細胞質尾部からなるカルシウム依存性細胞-細胞接着糖タンパク質である。この遺伝子中の突然変異は、胃癌、乳癌、結腸直腸癌、甲状腺癌、卵巣癌が含まれる癌と相関している。E-カドヘリンの機能喪失は、増殖、浸潤及び／または転移を増加させることによって癌進行に寄与することが予測される。このタンパク質の外部ドメインは哺乳類細胞への細菌接着を媒介し、細胞質ドメインは内部移行に必要とされる。同定されたE-カドヘリン転写バリエーションは、コンセンサススプライス部位での突然変異から生じる。

10

【0149】

ビメンチン

ビメンチン遺伝子はヒト染色体10上に位置し、タンパク質の中間径フィラメントファミリーのメンバーをコードする。中間径フィラメントは微小管及びアクチン微細線維と協力して細胞の細胞骨格を構築し、それは、細胞の形及び細胞質の全体性の維持に加えて、細胞骨格相互作用の安定化を支援する。ビメンチンは、免疫応答の媒介、リソソームからエステル化の部位への低密度リボタンパク質由来コレステロールの輸送の制御において、ならびに付着、移動及び細胞シグナリングに關与する多数の重要なタンパク質のオーガナイザーとしても機能する。

20

【0150】

ピルビン酸カルボキシラーゼ (PC)

PC遺伝子はヒト染色体11上に位置し、ピルビン酸をカルボキシル化してオキサロ酢酸にすることを触媒するタンパク質ピルビン酸カルボキシラーゼをコードする。活性酵素は、もっぱらミトコンドリアマトリックス中に位置する四面体に配置されたホモ四量体である。ピルビン酸カルボキシラーゼは、複数の細胞プロセス（糖生成、脂質生成、インスリン分泌及び神経伝達物質グルタミン酸の合成が含まれる）に關与する。この遺伝子中の突然変異はピルビン酸カルボキシラーゼ欠損症と關連付けされている。異なる5'UTRを備えているが、同じタンパク質をコードするオルタナティブスプライシングされた転写バリエーションが同定された。

30

【0151】

核酸分子

本明細書において記載される方法は、本明細書において記載される遺伝子に対応する単離された核酸に基づく（例えばE-カドヘリンのmRNAレベル；ビメンチンのmRNAレベル；ピルビン酸カルボキシラーゼのmRNAレベル）、本明細書において記載される遺伝子（例えばE-カドヘリン、ビメンチン、ピルビン酸カルボキシラーゼ）の発現についての試料の評価に關する。本明細書において使用される時、「核酸」または「核酸分子」という用語には、DNA分子（例えばcDNAまたはゲノムDNA）及びRNA分子（例えばmRNA）、ならびにヌクレオチド類似体を使用して生成されたDNAまたはRNAの類似体が含まれることが意図される。核酸分子は一本鎖または二本鎖であり得る。

40

【0152】

「単離された」核酸分子は、核酸分子の天然源中で存在する他の核酸分子から分離されるものである。「単離された」核酸分子は、核酸が由来する生物体のゲノムDNA中で核酸に天然に隣接する（タンパク質コード配列等の）配列（すなわち核酸の5'末端及び3'末端に位置する配列）がなくてもよい。「単離された」核酸分子（mRNA等）は、核酸が由来する細胞または組織源からの他の細胞物質または他の混入タンパク質が実質的になくてもよい。

【0153】

本明細書において記載される核酸分子は、標準的な分子生物学技法及び当業者に公知の

50

データベース記録中の利用可能な配列情報を使用して単離することができる。かかる核酸配列のすべてのまたは一部を使用して、本明細書において記載される核酸分子は、標準的なハイブリダイゼーション及びクローニング技法を使用して単離することができる（例えば Sambrook et al. 編, Molecular Cloning: A Laboratory Manual, 第2版, Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, NY, 1989 中で記載されるような）。

【0154】

本明細書において記載される核酸分子は、標準的な PCR 増幅法に従って、鋳型として cDNA、mRNA またはゲノム DNA 及び適切なオリゴヌクレオチドプライマーを使用して増幅することができる。そのように増幅された核酸分子は、適切なベクターの中へクローン化され、DNA 配列分析によって特徴づけることができる。更に、核酸分子のすべてまたは一部に対応するオリゴヌクレオチドは、例えば自動 DNA 合成装置を使用して、標準的な合成技法によって調製することができる。

10

【0155】

単離された核酸分子は、本明細書において記載される遺伝子に対応する核酸のヌクレオチド配列に対して、または本明細書において記載される遺伝子に対応するタンパク質をコードする核酸のヌクレオチド配列に対して、相補的なヌクレオチド配列を有する核酸分子を含むことができる。与えられたヌクレオチド配列に対して相補的な核酸分子とは、与えられたヌクレオチド配列へハイブリダイズし、それによって安定的な二重鎖を形成することができる、与えられたヌクレオチド配列に対して十分に相補的なものである。

20

【0156】

本明細書において記載される核酸分子は、核酸配列の一部のみを含むことができる。かかる核酸分子は、例えばプローブまたはプライマーとして使用することができる。プローブ／プライマーは1つまたは複数の実質的に精製されたオリゴヌクレオチドであり得る。本明細書において記載される核酸分子の配列に基づくプローブを使用して、本明細書において記載される遺伝子へ対応する転写物またはゲノム配列を検出することができる。プローブは、標識基（例えば放射性同位体、蛍光化合物、酵素または酵素補因子）を含有し、含むことができる。かかるプローブは、患者からの細胞の試料中のタンパク質をコードする核酸分子のレベルを測定すること等（例えば mRNA レベルを検出すること）によって、タンパク質を発現する細胞または組織の同定のための診断試験キットの一部として使用することができる。

30

【0157】

遺伝子発現の検出のための方法

遺伝子転写物（例えば mRNA またはそれから作製した cDNA）を検出及び／または定量化する方法には、サザンブロット分析、ノーザンブロット解析、ポリメラーゼ連鎖反応（PCR）分析及びプローブアレイが含まれ得るが、これらに限定されない。遺伝子転写物（例えば mRNA またはそれから作製した cDNA）を検出及び／または定量化する方法には、ハイブリダイゼーションベースの方法（例えば遺伝子転写物（例えば mRNA またはそれから作製された cDNA）について特異的なプローブとのハイブリダイゼーション）が含まれ得るが、これらに限定されない。遺伝子転写物（例えば mRNA またはそれから作製した cDNA）のレベルは、試料または mRNA 若しくはそれから作製または増幅した cDNA を、核酸マイクロアレイまたはチップアレイへ適用することによってアッセイすることができる。

40

【0158】

遺伝子転写物（例えば mRNA またはそれから作製した cDNA）のレベルは、ポリメラーゼ連鎖反応（PCR）ベースの方法（例えば定量的 PCR、定量的リアルタイム PCR、リアルタイム PCR、逆転写 PCR、リアルタイム逆転写 PCR）によってアッセイすることができる。遺伝子転写物（例えば mRNA またはそれから作製した cDNA）のレベルは、シーケンシングベースの方法（例えば定量的 RNA シーケンシング）によって

50

アッセイすることができる。

【0159】

遺伝子転写物（例えばmRNA）のレベルは、当技術分野において公知のインサイチュまたはインビトロの方法によって決定することができる。インビトロの方法については、mRNAの単離に対して選択しない任意のRNA分離方法は、試料からの（例えば試料の細胞からの）RNAの精製のために利用することができる（例えばAusubel et al. 編、Current Protocols in Molecular Biology, John Wiley & Sons, New York 1987-1999を参照）。加えて、多数の組織試料は、当業者に周知の技法（例えばChomczynski（1989年、米国特許第4,843,155号）の単一ステップRNA単離プロセス等）を使用して容易に加工することができる。インサイチュの方法については、mRNAは検出前に細胞から単離される必要がない。かかる方法において、細胞または組織試料は公知の組織学的方法を使用して、調製／加工することができる。次いで試料を支持体上に固定化し、次いで対象となる遺伝子転写物をコードするmRNAへハイブリダイズできるプローブと接触させることができる。

10

【0160】

決定は、遺伝子転写物（例えばmRNA）の絶対発現レベル；正規化された発現レベル、または相対発現レベルに基づき得る。発現レベルは、その発現レベルを安定的に発現する別の遺伝子の発現レベル（例えば構成的に発現されるハウスキーピング遺伝子）に比較することにより遺伝子転写物の絶対発現レベルを補正することによって、正規化することができる。正規化のために適切な遺伝子には、ヒストンH3遺伝子またはアクチン遺伝子等のハウスキーピング遺伝子が含まれる。この正規化は、1つの試料中の発現レベルを別の試料に（例えば患者から採取された第1の試料を同じ患者から採取された第2の試料（例えば別の組織からまたは異なる時点で）に）；または異なる源からの試料の間で（例えばある患者からの患者試料を別の患者からの患者試料に）比較することを可能にする。

20

【0161】

発現レベルは相対発現レベルとして提供され得る。相対発現レベルは、遺伝子転写物（例えばmRNA）の発現の絶対レベルを参照基準に比較することによって決定することができる。参照基準には、遺伝子型または表現型で定義された試料中の対象となる遺伝子転写物の発現のレベルが含まれ得る。参照基準は、上皮細胞として遺伝子型または表現型で特徴づけられた細胞中の対象となる遺伝子転写物（例えばE-カドヘリン、ビメンチン、ピルビン酸カルボキシラーゼ）の発現のレベルであり得る。上皮細胞は以下の参考文献のうちのいずれか1つにおいて特徴づけられ得る（Yauch et al., (2005) Clin Cancer Res 11:24; Savagner et al., (2010) Ann Oncol. 21(suppl 7):vi89; Thierly et al., (2002) Nature Reviews Cancer 2(6):442）。

30

【0162】

本明細書において記載される遺伝子転写物（例えばE-カドヘリン、ビメンチン、ピルビン酸カルボキシラーゼ）の発現レベルは、少なくとも2つの時点で測定して、発現のレベルにおける変化が生じたかどうかを決定することができる。例えば、発現のレベルは、本明細書において記載される化合物による処置前及び処理後に、または本明細書において記載される化合物による処置が進行中の間の1つ若しくは複数の時点で測定され得る。発現レベルが減少すること（例えば参照基準に比較してE-カドヘリンの発現減少）及び／または参照基準に比較してビメンチンの発現増加が見出されるならば、対象は本明細書において記載される化合物による治療を施すことができる。参照基準は、特徴づけられた上皮細胞中の対象となる遺伝子転写物の発現のレベルであり得る。上皮細胞は、当技術分野において公知の方法（例えば以下の参考文献のうちのいずれか1つにおけるような）によって特徴づけることができる（Yauch et al., (2005) Clin Cancer Res 11:24; Savagner et al., (2010) Ann

40

50

Oncol. 21 (suppl 7) : vii 89 ; Thierry et al. , (2002) Nature Reviews Cancer 2 (6) : 442) 。

【0163】

タンパク質

本明細書において記載される方法は、本明細書において記載される遺伝子に対応する単離されたタンパク質に基づく（例えばEーカドヘリンのタンパク質レベル；ビメンチンのタンパク質レベル；ピルビン酸カルボキシラーゼのタンパク質レベル）、本明細書において記載される遺伝子（例えばEーカドヘリン、ビメンチン、ピルビン酸カルボキシラーゼ）の発現についての試料の評価に関する。これには、生物学的に活性のある部分、そのバリエーション、アイソフォームまたはスプライスバリエーションの評価も含まれ得る。当業者に公知の標準的なタンパク質精製技法を使用する適切な精製スキームによって、試料から対象となるタンパク質に対応する天然のポリペプチドを単離することができる。

10

【0164】

「単離された」若しくは「精製された」タンパク質またはその生物学的に活性のある部分は、タンパク質が由来する細胞または組織源からの細胞物質または他の混入タンパク質が実質的にない。「細胞物質が実質的にない」という文言には、タンパク質が、単離された細胞の細胞構成要素から分離されているタンパク質の調製物が含まれる。ポリペプチドの生物学的に活性のある部分には、タンパク質のアミノ酸配列に十分に同一であるかまたはタンパク質のアミノ酸配列に由来するアミノ酸配列を含むポリペプチドが含まれ、それには全長タンパク質よりも少ないアミノ酸が含まれ、それは対応する全長タンパク質の少なくとも1つの活性を示し得る。典型的には、生物学的に活性のある部分は、対応するタンパク質の少なくとも1つの活性を備えたドメインまたはモチーフを含む。

20

【0165】

タンパク質発現の検出のための方法

タンパク質またはポリペプチドの発現のレベルは、当業者に周知の任意の多数の手段によって検出及び定量化することができる。本明細書において記載されるタンパク質またはポリペプチド（例えばEーカドヘリン、ビメンチン、ピルビン酸カルボキシラーゼ）を検出及び／または定量化する方法には、生化学的方法（電気泳動、キャピラリー電気泳動、高速液体クロマトグラフィー（HPLC）、薄層クロマトグラフィー（TLC）、超拡散クロマトグラフィー及び同種のもの等）、または様々な免疫アッセイ（液体内沈降反応またはゲル内沈降反応、免疫拡散（一元または二元）、免疫電気泳動、放射免疫アッセイ（RIA）、酵素結合免疫吸着アッセイ（ELISA）、免疫蛍光分析、ウェスタンブロット、免疫組織化学、インサイチュハイブリダイゼーション、蛍光活性化細胞選別（FACS）及び同種のもの等）が含まれ得るが、これらに限定されない。当業者は、細胞が本明細書において記載されるタンパク質またはポリペプチドを発現するかどうか決定することにおける使用のために、公知のタンパク質／抗体検出方法を容易に適合させることができる。

30

【0166】

タンパク質またはポリペプチドは免疫アッセイを使用して検出することができる。本明細書において使用される時、免疫アッセイには、タンパク質またはポリペプチドへ特異的に結合する抗体を利用するアッセイが含まれる。免疫アッセイは、ポリペプチドを単離、標的化及び定量化する他の物理的特性または化学的特性の使用とは対照的に、抗体へのタンパク質またはポリペプチドの特異的な結合の検出によって特徴づけることができる。ポリペプチドは、多数の周知の任意の免疫学的結合アッセイを使用して検出及び／または定量化され得る（例えば米国特許第4,366,241号；第4,376,110；4,517,288号；及び第4,837,168号を参照）。一般的な免疫アッセイの総説については、Asai (1993) Methods in Cell Biology Volume 37: Antibodies in Cell Biology, Academic Press, Inc. New York; Stites & Terr (1991) Basic and Clinical Immunology 第7版も参照さ

40

50

りたい。タンパク質またはポリペプチドの検出及び／または定量化のための免疫アッセイは、当業者に周知の様々なフォーマットをとることができる。

【0167】

本明細書において記載されるタンパク質またはポリペプチド（例えばEーカドヘリン、ビメンチン、ピルビン酸カルボキシラーゼ）に対応するタンパク質またはポリペプチドへ結合することができる抗体（例えば検出可能な標識（直接または間接的に標識した）を備えた抗体）を使用して、タンパク質またはポリペプチドを検出することができる。抗体はポリクローナルまたはモノクローナルであり得る。インタクトな抗体またはその断片（例えばFabまたはF(ab')₂）を使用することができる。「標識される」という用語は、プローブまたは抗体に関して、プローブまたは抗体へ検出可能な物質をカップリングすること（すなわち、物理的に連結すること）によってプローブまたは抗体を直接的に標識することに加えて、直接標識された別の試薬との反応性によってプローブまたは抗体を間接的に標識することを包含することを意図する。間接標識の例は、蛍光標識した二次抗体を使用する一次抗体の検出、及びDNAプローブのビオチンによる末端標識（蛍光標識したストレプトアビジンによりそれを検出することができるように）が含まれる。抗体は、標識された（例えば放射標識された、発色標識された、蛍光標識された、または酵素標識された）抗体でもあり得る。本明細書において記載されるタンパク質若しくはポリペプチド（例えばEーカドヘリン、ビメンチン、ピルビン酸カルボキシラーゼ）の遺伝子転写物に対応するオープンリーディングフレームによってコードされたタンパク質または正常な翻訳後修飾のすべて若しくは一部分を受けたかかるタンパク質若しくはポリペプチド等の、本明細書において記載されるタンパク質（例えばEーカドヘリン、ビメンチン、ピルビン酸カルボキシラーゼ）と特異的に結合する、抗体誘導体（例えば基質またはタンパク質ーリガンドペア（例えばビオチンーストレプトアビジン）のタンパク質若しくはリガンドとコンジュゲートされた抗体）または抗体断片（例えば一本鎖抗体、単離された抗体超可変領域など）が、使用される。

【0168】

細胞からのタンパク質は、当業者に周知の技法を使用して単離することができる。用いられるタンパク質単離方法は、例えばHarlow and Lane (Harlow and Lane, 1988, Antibodies: A Laboratory Manual, Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, New York) 中で記載されるもの等であり得る。

【0169】

発現レベルは相対発現レベルとして提供され得る。相対発現レベルはタンパク質の発現の絶対レベルを参照基準に比較することによって決定することができる。参照基準には、遺伝子型または表現型で定義された試料中の対象となる対象となるタンパク質の発現のレベルが含まれ得る。参照基準は、上皮細胞として遺伝子型または表現型で特徴づけられた細胞中の対象となる対象となるタンパク質（例えばEーカドヘリン、ビメンチン、ピルビン酸カルボキシラーゼ）の発現のレベルであり得る。上皮細胞は、当技術分野において公知の方法（例えば以下の参考文献のうちのいずれか1つ中で記載されるような）によって特徴づけることができる (Yauch et al., (2005) Clin Cancer Res 11:24; Savagner et al., (2010) Ann Oncol. 21 (suppl 7): vii89; Thiery et al., (2002) Nature Reviews Cancer 2 (6): 442)。

【0170】

本明細書において記載されるタンパク質またはポリペプチド（例えばEーカドヘリン、ビメンチン、ピルビン酸カルボキシラーゼ）の発現レベルは、少なくとも2つの時点で測定して、発現のレベルにおける変化が生じたかどうかを決定することができる。例えば、発現のレベルは、本明細書において記載される化合物による処置前及び処置後に、または本明細書において記載される化合物による処置が進行中の間の1つ若しくは複数の時点で

測定され得る。発現レベルが減少すること（例えば参照基準に比較してEーカドヘリンの発現減少）及び／または参照基準に比較してビメンチンの発現増加が見出されるならば、対象は本明細書において記載される化合物による治療を施すことができる。

【0171】

キット

本明細書において記載される遺伝子（例えばEーカドヘリン、ビメンチン、ピルビン酸カルボキシラーゼ）の遺伝子発現のレベルをアッセイする手段を含むキットも本明細書において記載される。例えば、キットは、本明細書において記載される遺伝子（例えばEーカドヘリン、ビメンチン、ピルビン酸カルボキシラーゼ）の遺伝子発現産物と相互作用できる薬剤を含むことができる。キットは、本明細書において記載される複数の遺伝子（例えばEーカドヘリン、ビメンチン、ピルビン酸カルボキシラーゼ）の遺伝子発現産物と相互作用できる複数の薬剤を含むことができる。薬剤には、抗体（複数可）、オリゴヌクレオチド（複数可）を含むことができるが、これらに限定されない。遺伝子発現産物には、転写された分子、RNA分子、ポリペプチド、タンパク質、ゲノムDNAまたはcDNAを含むことができるが、これらに限定されない。

10

【0172】

キットは、本明細書において記載されるアッセイの遂行のための試薬を更に随意に含むことができる。例えば、キットは、バッファー、溶媒、安定剤、防腐剤、精製カラム、検出試薬及び酵素（それらは、患者試料からの核酸の単離、例えばqRT-PCRによる試料の増幅、及び上記の薬剤への試料の適用のために；または対象試料からのタンパク質の単離及び上記の薬剤への試料の適用のために必要であり得る）；または上記の薬剤へ対象試料を直接適用するための試薬を含むことができる。キットは陽性対照試料及び陰性対照試料、例えば対照核酸試料（例えば非癌対象からの核酸試料または非腫瘍組織試料、または癌についての治療を受けていない対象、または対象試料と同時に試験するための他の試験試料）も含むことができる。キットは説明資料も含むことができ、それは、患者試料の収集及び処理、遺伝子発現レベルのアッセイへの試料の適用ならびにアッセイ結果の解釈のためのガイダンスを提供することができる。

20

【0173】

キットの構成要素は、任意の形態（例えば液体形態、乾燥形態、半乾燥形態、または凍結乾燥形態、または凍結条件での保管のための形態）で提供することができる。典型的には、キットの構成要素は滅菌された形態で提供される。試薬が液体溶液で提供される場合、液体溶液は一般的には水溶液（例えば滅菌水溶液）である。試薬が乾燥形態で提供される場合、再構成は一般的には適切な溶媒の添加によって遂行される。溶媒（例えば滅菌されたバッファー）は、キット中で随意に提供することができる。

30

【0174】

キットは、遺伝子発現レベルのアッセイにおける使用のために適切な濃度のキット構成要素のためのまたはアッセイにおける使用のための希釈についての説明書を備えた1つまたは複数の容器を含むことができる。キットは、アッセイ構成要素及び情報資料のための異なる容器、仕切りまたは区画を含有することができる。例えば、陽性対照試料及び陰性対照試料をボトルまたはバイアル中で含有することができ、臨床的に適合性のある選別機を滅菌されたビニール包装中で密封することができ、情報資料をプラスチックスリーブまたはパケット中で含有することができる。キットは複数の個別の容器（例えばパック）を含むことができ、各々は、薬剤の1つまたは複数の単位形態（例えば1アッセイによる使用のための）を含有する。キットの容器は気密性及び／または防水性であり得る。容器は使用のためにレベルを付けることができる。

40

【0175】

キットはアッセイの遂行及び解釈のための情報資料を含むことができる。キットは、アッセイの結果をどこに報告するか（例えば治療センターまたはヘルスケア提供者へ）についてのガイダンスを提供することもできる。キットは、本明細書において記載される遺伝子活性のアッセイの結果の報告のための書式、ならびにかかる書式または他の関連情報を

50

どこに送るかに関する住所及び連絡先情報；またはオンラインデータベース若しくはオンラインアプリケーション（例えばアプリ）における結果の報告のためのURL（ユニフォーム・リソース・ロケーター）アドレスを含むことができる。別の実施形態において、情報資料は、患者がアッセイの結果に依存して、抗癌幹細胞剤により治療を受けるべきかどうかに関するガイダンスを含むことができる。

【0176】

キットの情報資料の形態は限定されていない。多くの事例において、情報資料（例えば説明書）は、印刷物（例えば印刷された文字）、図面及び／または写真（例えばラベルまたは印刷シート）で提供される。しかしながら、情報資料は他のフォーマット（コンピューター読み取り可能な資料、録画またはオーディオ録音等）でも提供することができる。キットの情報資料は、連絡先情報（例えば物理的住所、電子メールアドレス、ウェブサイトまたは電話番号）であり得、そこで、キットの使用者が遺伝子活性アッセイ及び／または本明細書において記載される方法におけるその使用に関する本質的な情報を得ることができる。情報資料は、フォーマットの任意の組み合わせでも提供することができる。

10

【0177】

対象試料は、アッセイ提供者（例えばサービス提供者（第三者設備等）またはアッセイにおいて試料を評価し読み取りを提供するヘルスケア提供者）へ提供することができる。例えば、アッセイ提供者は、対象（組織試料または血漿、血液若しくは血清の試料等）から試料を得て、本明細書において記載されるアッセイを使用して試料を評価し、対象が本明細書において記載されるような阻害剤による治療を受ける候補であることを決定することができる。アッセイ提供者は、対象が本明細書において記載されるような阻害剤による治療についての候補であることをヘルスケア提供者に通知することができ、候補は本明細書において記載されるような阻害剤を投与される。アッセイ提供者は、評価の結果、及び随意で診断、予後または適切な治療法オプションのうちの1つまたは複数に関する結論を、任意の適切なフォーマット（郵便によって若しくは電子的に、またはオンラインデータベースを介して等）で、例えばヘルスケア提供者または患者または保険会社へ提供することができる。アッセイ提供者によって収集及び提供された情報は、データベース中で保存することができる。

20

【実施例】

【0178】

30

実施例A

この実施例において、グルタミナーゼの酵素活性は共役エンドポイントアッセイを介して測定される。グルタミン及びリン酸をそれぞれ K_m 及び AC_{50} に等しい濃度でGACへ供給し、線形反応を60分間与えるようにGAC濃度を調整する。産生されたグルタミン酸は、グルタミン酸脱水素酵素の速度論的過剰量によって2-OGに転換される。過剰なNADは阻害的であるので、この第2のステップはNADについて $2 \times K_m$ で構成する。しかしながら、第3の共役酵素（ジアフォラーゼ）の速度論的過剰量は、アッセイの時間経過の間にNAD濃度を一定に維持するようにNADHからのNADを再利用する。ジアフォラーゼ（これも速度論的過剰量中で供給される）は、GDHによって産生されたNADHを酸化してNADへ戻し、それと共にレザスリンを高蛍光レゾルフィンへ同時に還元する。アッセイをSDSにより停止した後に、レゾルフィンを励起544／発光590によって測定する。シグナルの低減は、共役酵素系のいくつかの構成要素の阻害を示す。プロスペクティブヒットをGDH／ジアフォラーゼ単独に対してカウンタースクリーニングして、第2のアッセイにおける共役酵素系へのヒットを除去する。

40

【0179】

【表 A】

1. 材料

BSA	Sigma #3294 (プロテアーゼ不含有)	
ジアフォラーゼ	Worthington Enzyme LS004330。二段蒸留水中で10mg/mlで再懸濁し、-80℃で貯蔵する。	
EDTA	Sigma E6758または等価物	
グルタミン酸脱水素酵素	Sigma G7882	
グルタミン	Sigma G3126または等価物	10
HEPES (pH8.5)	Sigma H3375または等価物、NaOHによりpH8.5へ	
NaCl	Sigma S7653または等価物	
NAD	Sigma N7004;注:もしデシケーターの外に保存されれば、粉末は阻害剤へ分解するだろう。少量ロットを購入し、溶液中でストックを調製して、-80℃で貯蔵する。	
レザズリン	Sigma 199303	
ドデシル硫酸ナトリウム	Sigma L4390または等価物	
リン酸ナトリウム (pH8.5)	Sigmaの一塩基性(S8282)及び二塩基性(S7907)の溶液または等価物から調製する;1Mストック最終濃度は二塩基性及び一塩基性の溶液の各々の1Mのストックから調製した。	20

【0180】

2. バッファー

2×バッファー (300mMのNaCl、100mMのHEPES (pH8.5)、0.1%のBSA、0.5mMのEDTA、100mMのリン酸ナトリウム (pH8.5))

5×基質混合物 (1×バッファー最終濃度、13mMのグルタミン、100μMのレザズリン、50μg/mlのジアフォラーゼ) 30

1. 2×酵素混合物 (1×バッファー最終濃度、0.875μg/mlのGAC、1.56mMのNAD、6.25単位/mlのGDH)

停止混合物 (二段蒸留水中で6%のSDS)

【0181】

反応手順

1. 100%のDMSO中の1μlの化合物を添加する。
2. 40μlの酵素混合物を添加し、室温で60分間インキュベーションする。
3. 10μlの基質混合物を添加して反応を開始する。
4. 25μlの6%のSDSにより反応を停止し、励起544発光590で読み取る。

【0182】

実施例 B:

この実施例において、化合物がグルタミナーゼHTS法の共役酵素分析系 (それはグルタミン酸脱水素酵素及びジアフォラーゼを含む) を阻害する能力を、共役エンドポイントアッセイを介して試験する。グルタミン酸をGDHへKmで供給し、次いでそれは還元的脱アミド化を遂行して2OGを産生する。NADを系へ2×Kmで供給し、NADHへの転換はジアフォラーゼの活性によってモニターする。ジアフォラーゼ (GDHに対して速度論的大過剰量で供給される) は、NADHを転換してNADに戻して、反応においてNADのレベルを一定に維持し、その間、レザズリンを高蛍光レゾルフィンへ同時に還元する。アッセイをSDSにより停止した後、レゾルフィンを励起544/発光590によって測定する。シグナルの低減は、共役酵素系のいくつかの構成要素の阻害を示す。

【0183】

【表B】

3. 材料

BSA	Sigma #3294 (プロテアーゼ不含)
ジアフォラーゼ	Worthington Enzyme LS 004330。二段蒸留水中で10mg/mlで 再懸濁し、-80℃で貯蔵する。
EDTA	Sigma E6758または等価物
グルタミン酸脱水素酵素	Sigma G7882
グルタミン酸	Sigma G1251または等価物
HEPES (pH8.5)	Sigma H3375または等価物、NaOH によりpH8.5へ
NaCl	Sigma S7653または等価物
NAD	Sigma N7004;注:もしデシケーター の外に保存されれば、粉末は阻害剤へ分解するだ ろう。少量ロットを購入し、溶液中でストックを 調製して、-80℃で貯蔵する。
レザズリン	Sigma 199303
ドデシル硫酸ナトリウム	Sigma L4390または等価物

10

20

【0184】

4. バッファー

- 2×バッファー (300mMのNaCl、100mMのHEPES (pH8.5)、0.1%のBSA、0.5mMのEDTA、100mMのリン酸塩 (pH8.5))
- 2×基質混合物 (1×バッファー最終濃度、40μMのレザズリン、1.8mMのグルタミン酸、20μg/mlのジアフォラーゼ)
- 10×NAD混合物 (1×バッファー最終濃度、12.5mMのNAD)
- 2.5×酵素混合物 (1×バッファー最終濃度、GDH酵素は適切な直線性のために決定される通りであり;例えば本明細書において記載されるような0.05単位/mlにより、0.02単位/mlの最終濃度を得る)

30

【0185】

反応手順

1. 100%のDMSO中の1μlの化合物を添加する。
2. 20μlの酵素混合物を添加し、室温で60分間インキュベーションする。
3. 5μlのNAD混合物を添加する。
4. 25μlの基質混合物を添加して反応を開始する。
5. 25μlの6%のSDSにより反応を停止し、励起544発光590で読み取る。

【0186】

本明細書において記載される化合物は、例えば実施例中で記載されているようなアッセイによって、グルタミナーゼを阻害する能力について試験することができる。単純化のために、これらの化合物の阻害活性は、表1中の実施例Aまたは実施例Bのアッセイにおいて試験されたIC₅₀として表わされる。例示的な化合物についてのデータを表2中で以下に示す。示されるように、「A」は、IC₅₀<100nMのグルタミナーゼの阻害剤を指す。「B」は、100nM~500nMの間のIC₅₀のグルタミナーゼの阻害剤を指す。「C」は、500nM~1000nMの間のIC₅₀のグルタミナーゼの阻害剤を指す。「D」は、1μM~2μMの間のIC₅₀のグルタミナーゼの阻害剤を指す。「E」は、2μM~10μMの間のIC₅₀のグルタミナーゼの阻害剤を指す。「N/A」は、IC₅₀が入手不可能である、化合物を指す。

40

【表 2】

表 2

化合物番号	IC ₅₀
10	A
14	A
20	A
37	A
41	E
75	E
98	B
99	A
152	A
175	A
176	A
180	B
291	A

10

20

30

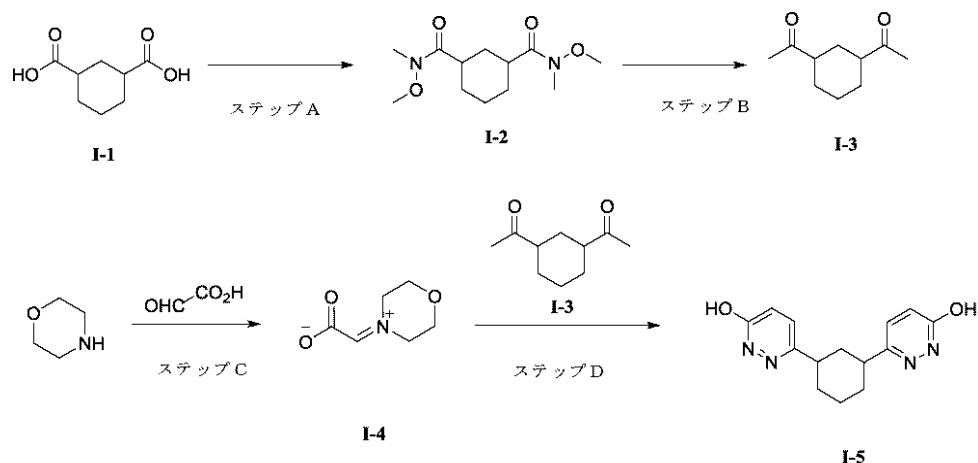
40

【0187】

実施例 1

6, 6' - (シクロヘキサン-1, 3-ジイル) ビス (ピリダジン-3-オール) (I-5)

【化 4 7】

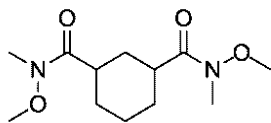


10

【0188】

ステップ A : N 1, N 3 - ジメトキシ - N 1, N 3 - ジメチルシクロヘキサン - 1, 3 - ジカルボキサミド (I - 2) :

【化 4 8】



20

100 mL の SOCl_2 中のシクロヘキサン - 1, 3 - ジカルボン酸 (20 g、0.12 mol、2 : 1 のシス : トランス混合物) の攪拌された溶液を、一晩加熱還流した。それを濃縮し、更なる精製なしに次のステップにおいて使用した。

CH_2Cl_2 中の N, O - ジメチルヒドロキシルアミン塩酸塩 (34 g、0.36 mol) へ、DIPEA (45 g、0.36 mol)、続いて CH_2Cl_2 中の上記作製されたシクロヘキサン - 1, 3 - ジカルボニルジクロライドを 0°C で滴加した。混合物を室温で一晩攪拌した。それを飽和 NaHCO_3 水溶液によりクエンチした。有機層をブラインにより洗浄し、 Na_2SO_4 の上で乾燥した。それを蒸発させ、フラッシュクロマトグラフィーによって精製して、表題化合物 I - 2 (13 g、43%) を得た。

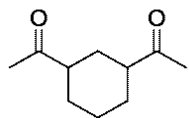
30

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) シス δ : 3.68 (s, 6H), 3.14 (s, 6H), 2.74 (t, $J = 11.4$ Hz, 2H), 1.94 - 1.64 (m, 5H), 1.55 - 1.31 (m, 3H)。トランス δ : 3.71 (s, 6H), 3.24 - 3.35 (m, 2H), 3.19 (s, 6H), 1.84 (t, $J = 5.8$ Hz, 2H), 1.67 (m, 6H)。

【0189】

ステップ B : 1, 1' - (シクロヘキサン - 1, 3 - ジイル) ジエタノン (I - 3) :

【化 4 9】



40

THF 中の N 1, N 3 - ジメトキシ - N 1, N 3 - ジメチルシクロヘキサン - 1, 3 - ジカルボキサミド I - 2 (5 g、0.03 mol) の攪拌された溶液へ、臭化メチルマグネシウム (3M、30 mL) を -60°C で滴加した。混合物を放置して室温へ温め、3 時間攪拌した。それを飽和 NH_4Cl 水溶液によりクエンチし、 CH_2Cl_2 により抽出した。有機層を分離及び蒸発させて、表題化合物 I - 3 (3 g、90%) を得た。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) シス δ : 2.37 (tt, J

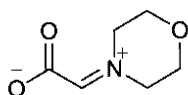
50

= 12.1, 3.0 Hz, 1H), 2.15 (s, 6H), 2.07 (d, J = 12.1, 1H), 1.98 – 1.91 (m, 2H), 1.43 – 1.32 (m, 3H), 1.28 – 1.21 (m, 3H)。トランスδ: 2.73 (m, 2H), 2.18 (s, 6H), 1.87 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 1.68 – 1.78 (m, 4H), 1.48 – 1.57 (m, 2H)。

【0190】

ステップC: 2-(モルホリノ-4-イウム)アセテート(I-4):

【化50】



10

10℃の100mLのモルホリンへ、10gの2-オキソ酢酸を小分けで添加した。もたらされた混合物を100℃で5時間攪拌した。次いでそれを室温へ冷却し、次いで濾過し、濾液をMTBEにより粉末にして、表題化合物I-4を得た。

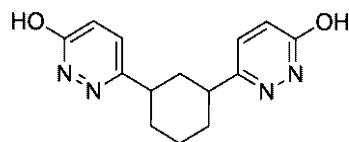
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 8.35 (b, 1H), 3.79 (b, 4H), 2.85 (b, 4H)。

【0191】

ステップD: 6,6'-((シクロヘキサン-1,3-ジイル)ビス(ピリダジン-3-オール)(I-5):

20

【化51】



25mLのMeOH中の20gの2-(モルホリノ-4-イウム)アセテートの溶液へ、5gの1,1'-((シクロヘキサン-1,3-ジイル)ジエタノンを添加した。もたらされた溶液をアルゴン下で12時間還流した。もたらされた溶液へ、3.0mLのヒドラジン水和物をゆっくりと添加した。もたらされた混合物をアルゴン下で70℃で6時間還流し;次いで室温へ冷却した。現われた沈殿物を濾過し、MeOHにより洗浄し、乾燥して、4gのシス-6,6'-((シクロヘキサン-1,3-ジイル)ビス(ピリダジン-3-オール)を得た。母液を濃縮し、フラッシュクロマトグラフィーによって精製して、1.5gの6,6'-((シクロヘキサン-1,3-ジイル)ビス(ピリダジン-3-オール)(トランス:シス=1.5:1)を得た。

30

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) シスδ: 12.77 (s, 2H), 7.46 (d, J = 9.8 Hz, 2H), 6.83 (d, J = 9.8 Hz, 2H), 2.68 (dt, J = 12.0, 3.4 Hz, 2H), 1.97 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 1.91-1.85 (m, 3H), 1.54-1.48 (m, 2H), 1.34 (qd, J = 13.2, 3.4 Hz, 1H)。トランスδ: 11.10 (b.s., 2H), 7.26 (d, J = 9.6 Hz, 2H), 6.96 (d, J = 9.6 Hz, 2H), 3.10 (五重線, J = 5.8 Hz, 2H), 2.09 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 1.82-1.74 (m, 4H), 1.59 (m, 2H)。LC-MS: m/z (M+H) = 273.2。

40

【0192】

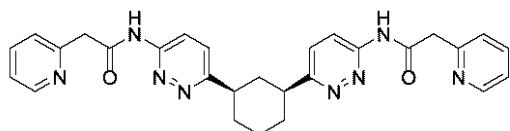
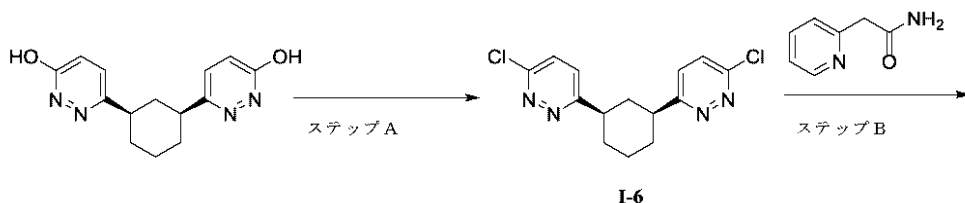
実施例2

N,N'-((6,6'-((1R,3S)-シクロヘキサン-1,3-ジイル)ビス(ピリダジン-6,3-ジイル))ビス(2-(ピリジン-2-イル)アセトアミド)(20

50

)

【化 5 2】

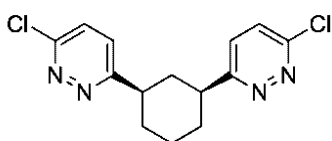


10

【0193】

ステップA：(1R, 3S) - 1, 3-ビス(6-クロロピリダジン-3-イル) シクロヘキサン (I-6)

【化 5 3】



20

2 mL の POCl_3 中の 6, 6' - ((1R, 3S) - シクロヘキサン-1, 3-ジイル) ビス(ピリダジン-3-オール) (100 mg、0.37 mmol) の攪拌された溶液を、80℃へ10分間加熱した。次いでそれを蒸発させ、氷水によりクエンチした。水層を2NのNaOHにより塩基性化し、 CH_2Cl_2 により抽出した。有機層をブラインにより洗浄し、 Na_2SO_4 の上で乾燥した。それを蒸発させ、フラッシュカラムにより精製して(PE:EA=2:1~1:1)、所望される産物(30 mg、26%)を得た。

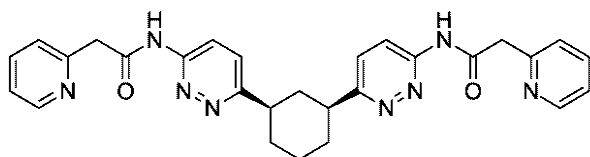
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.45 – 7.54 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.36 – 7.44 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 3.24 (t, J = 10.7 Hz, 2H), 2.31 (d, J = 12.6 Hz, 1H), 2.14 (d, J = 5.9 Hz, 3H), 1.98 – 2.11 (q, J = 12 Hz, 1H), 1.67 – 1.75 (m, 3H)。LC-MS: m/z (M+H) = 309.0

30

【0194】

ステップB：N, N' - (6, 6' - ((1R, 3S) - シクロヘキサン-1, 3-ジイル) ビス(ピリダジン-6, 3-ジイル)) ビス(2-(ピリジン-2-イル) アセトアミド) (20)

【化 5 4】



40

1 mL のジオキサン中の (1R, 3S) - 1, 3-ビス(6-クロロピリダジン-3-イル) シクロヘキサン (50 mg、0.16 mmol)、 Cs_2CO_3 (210 mg、0.64 mmol)、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (15 mg、0.016 mmol)、キサントホス (14 mg、0.024 mmol) の攪拌された溶液を、マイクロ波中で100℃で1時間加熱した。反応混合物を冷却し、次いでCelliteのパッドを介して濾過し、ジオ

50

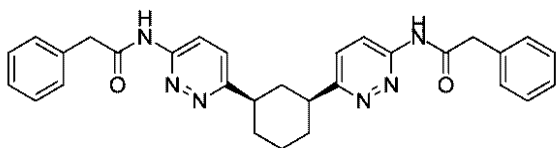
キサンにより洗浄した。溶媒を蒸発させ、残留物をフラッシュカラムによって、次いで分取HPLCによって精製して、所望される産物（15mg、18%）を得た。

^1H NMR（400 MHz, CDCl_3 ） δ : 8.69（d, J = 4.3 Hz, 2H）, 8.47（d, J = 9.1 Hz, 2H）, 7.73（td, J = 7.7, 1.5 Hz, 2H）, 7.37（d, J = 9.1 Hz, 2H）, 7.33（d, J = 7.8 Hz, 2H）, 7.25 – 7.31（m, 2H）, 4.06（s, 4H）, 3.14（t, J = 7.2 Hz, 2H）, 2.26（d, J = 12.1 Hz, 1H）, 2.09（d, J = 8.9 Hz, 3H）, 1.84 – 2.01（q, J = 12 Hz, 1H）, 1.57 – 1.74（m, 3 H）。LC-MS: m/z （ $M+H$ ） = 509.6。 10

【0195】

N, N' – (6, 6' – ((1R, 3S) – シクロヘキサン – 1, 3 – ジイル) ビス (ピリダジン – 6, 3 – ジイル)) ビス (2 – フェニルアセトアミド) (10)

【化55】



20

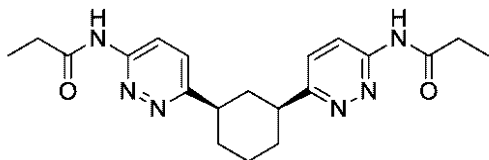
手順は、実施例2、ステップBの手順と同じであった。

^1H NMR（400 MHz, CDCl_3 ） δ : 9.91（s, 2H）, 8.46（d, J = 9.4 Hz, 2H）, 7.37 – 7.39（m, 6H）, 7.31 – 7.34（m, 4H）, 7.28 – 7.31（m, 2H）, 3.96（s, 4H）, 3.09（t, J = 11.8 Hz, 2H）, 2.21（d, J = 12.1 Hz, 1H）, 2.05（m, 3H）, 1.87 – 1.97（m, 1H）, 1.50 – 1.70（m, 3H）。LC-MS: m/z （ $M+H$ ） = 507.2

【0196】

N, N' – (6, 6' – ((1R, 3S) – シクロヘキサン – 1, 3 – ジイル) ビス (ピリダジン – 6, 3 – ジイル)) ジプロピオンアミド (152) 30

【化56】



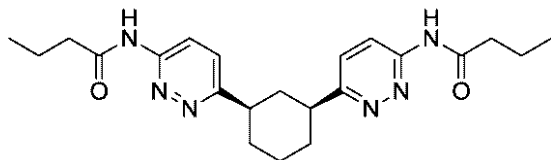
手順は、実施例2、ステップBの手順と同じである。

^1H NMR（400 MHz, CDCl_3 ） δ : 8.58（d, J = 8.9 Hz, 2H）, 7.53（d, J = 9.1 Hz, 2H）, 3.16（m, 2H）, 2.63（q, J = 7.3 Hz, 4H）, 2.27（d, J = 8.6 Hz, 1H）, 2.13（m, 3H）, 1.99（m, 1H）, 1.69（m, 3H）, 1.25 – 1.31（t, J = 7.3 Hz, 6H）。LC-MS: m/z （ $M+H$ ） = 383.4 40

【0197】

N, N' – (6, 6' – ((1R, 3S) – シクロヘキサン – 1, 3 – ジイル) ビス (ピリダジン – 6, 3 – ジイル)) ジブチルアミド (37)

【化 5 7】



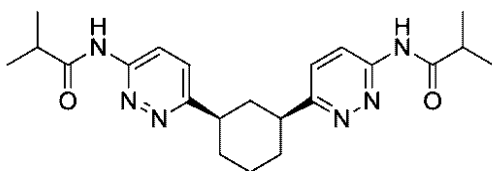
手順は、実施例 2、ステップ B の手順と同じである。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 10.41 (s, 2H), 8.53 (d, $J = 9.2$ Hz, 2H), 7.42 (d, $J = 9.3$ Hz, 2H), 3.12 (m, 2H), 2.66 (t, $J = 7.5$ Hz, 4H), 2.30 (d, $J = 12.8$ Hz, 1H), 2.12 (m, 3H), 1.95 (q, $J = 12.5$ Hz, 1H), 1.77 (六重線, $J = 7.4$ Hz, 4H), 1.69 (m, 3H), 1.00 (t, $J = 7.4$ Hz, 6H)。LC-MS: m/z (M+H) = 411.4

【0198】

N, N'-(6, 6'-((1R, 3S)-シクロヘキサン-1, 3-ジイル)ビス(ピリダジン-6, 3-ジイル))ビス(2-メチルプロパンアミド) (98)

【化 5 8】



手順は、実施例 2、ステップ B の手順と同じである。

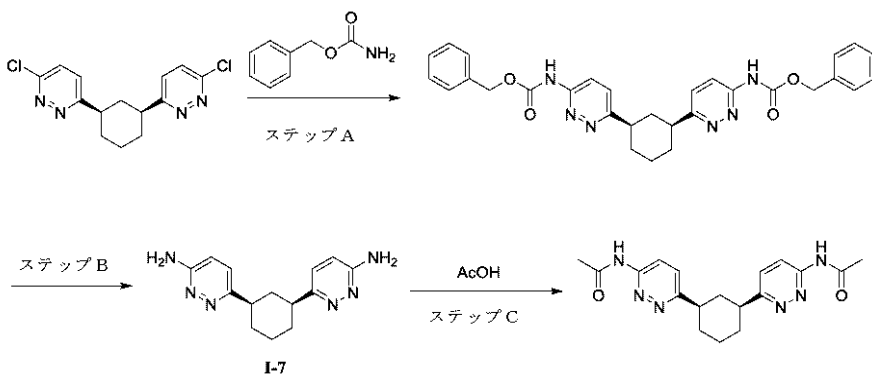
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 9.64 (s, 2H), 8.50 (d, $J = 9.2$ Hz, 2H), 7.42 (d, $J = 9.2$ Hz, 2H), 3.14 (t, $J = 11.5$ Hz, 2H), 2.93 (七重線, $J = 6.5$ Hz, 2H), 2.30 (d, $J = 12.4$ Hz, 1H), 2.12 (m, 3H), 1.96 (q, $J = 11.8$ Hz, 1H), 1.71 (m, 3H), 1.28 (d, $J = 6.5$ Hz, 12H)。

【0199】

実施例 3

N, N'-(6, 6'-((1R, 3S)-シクロヘキサン-1, 3-ジイル)ビス(ピリダジン-6, 3-ジイル))ジアセトアミド (99)

【化 5 9】

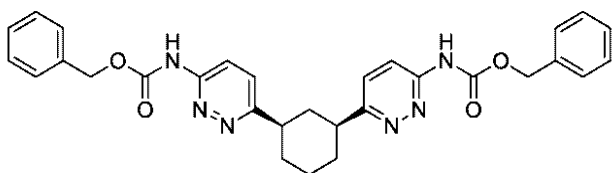


【0200】

ステップ A: ジベンジル (6, 6'-((1R, 3S)-シクロヘキサン-1, 3-ジイル)ビス(ピリダジン-6, 3-ジイル))ジアセトアミド (99)

イル)ビス(ピリダジン-6, 3-ジイル)ジカルバメート(176)

【化60】



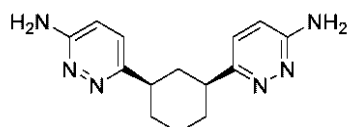
手順は、実施例2の手順と同じである。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.22 (d, J = 8.9 Hz, 4H), 7.36 – 7.46 (m, 10H), 5.26 (s, 4H), 3.14 (t, J = 11.8 Hz, 2H), 2.26 (d, J = 14.8 Hz, 1H), 2.10 (m, 3H), 1.89 – 2.05 (m, 1H), 1.56 – 1.76 (m, 3H)。LC-MS: m/z ($M+H$) = 539.2

【0201】

ステップB: 6, 6'-(1R, 3S)-シクロヘキサン-1, 3-ジイルジピリダジン-3-アミン(1-7)

【化61】



20

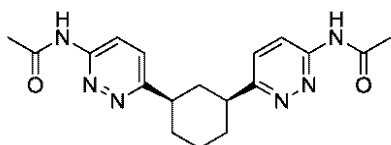
2 mLのMeOH中のベンジル, 6'-(1R, 3S)-シクロヘキサン-1, 3-ジイル)ビス(ピリダジン6, 3-ジイル)ジカルバメート(20 mg、0.037 mmol)及び10 mgの20%の炭素上Pd(OH)₂の懸濁物を、H₂下で室温で1.5時間攪拌した。反応混合物をCeliteのパッドを介して濾過し、MeOHにより洗浄した。濾液を蒸発させ、分取HPLCによって精製して、所望される産物(7 mg)を得た。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 7.19 (d, J = 9.1 Hz, 2H), 6.71 (d, J = 9.1 Hz, 2H), 6.11 (s, 4H), 2.85 (t, J = 11.7 Hz, 2H), 1.93 (d, J = 10.2 Hz, 1H), 1.86 (m, 3H), 1.71 (m, 2H), 1.39 – 1.62 (m, 4H)。LC-MS: m/z ($M+H$) = 271.1

【0202】

ステップC: N, N'-(6, 6'-(1R, 3S)-シクロヘキサン-1, 3-ジイル)ビス(ピリダジン-6, 3-ジイル)ジアセトアミド(99)

【化62】



40

N, N'-ジメチルホルムアミド(5 mL)中の6, 6'-(1R, 3S)-シクロヘキサン-1, 3-ジイル)ジピリダジン-3-アミン(40 mg、0.145 mmol)、酢酸(0.05 mL、0.45 mmol)、HATU(171.1 mg、0.45 mmol)及びN-エチル-N-イソプロピルプロパン-2-アミン(62 mg、0.48 mmol)の溶液を、50℃へ一晩加熱した。混合物を水(20 mL)の中へ注ぎ、沈殿物を濾過によって収集した。固体を分取TLC(酢酸エチル:メタノール=10:1)によって精製して、所望される産物(7 mg)を得た。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 11.03 (s, 2

50

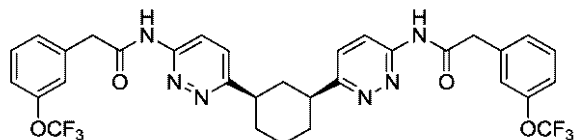
H), 8.24 (d, $J = 9.1$ Hz, 2H), 7.67 (d, $J = 9.4$ Hz, 2H), 3.09 (t, $J = 11.8$ Hz, 2H), 2.13 (s, 6H), 2.21 (d, $J = 12.1$ Hz, 1H), 2.05 (m, 3H), 1.87 – 1.97 (m, 1H), 1.50 – 1.70 (m, 3H)。LC-MS : m/z ($M+H$) = 355.2

【0203】

N, N' – (6, 6' – ((1R, 3S) – シクロヘキサン – 1, 3 – ジイル) ビス (ピリダジン – 6, 3 – ジイル)) ビス (2 – (3 – (トリフルオロメトキシ) フェニル) アセトアミド (180)

10

【化63】



手順は実施例3についてのステップCの手順と同じである。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 11.68 (s, 2H), 8.50 (d, $J = 9.4$ Hz, 2H), 7.25 – 7.39 (m, 8H), 7.04 – 7.14 (m, 2H), 4.17 (s, 4H), 3.07 (t, $J = 11.8$ Hz, 2H), 2.23 (d, $J = 12.6$ Hz, 1H), 2.04 (m, 3H), 1.85 (m, 1H), 1.43 – 1.68 (m, 3H)。LC-MS : m/z ($M+H$) = 675.2。

20

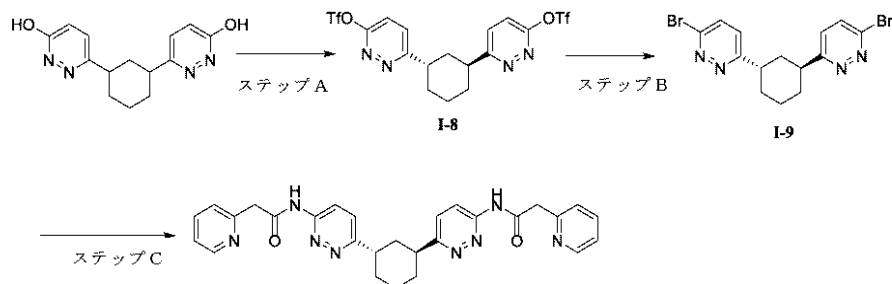
【0204】

実施例4

トランス – (rac) – N, N' – (6, 6' – (シクロヘキサン – 1, 3 – ジイル) ビス (ピリダジン – 6, 3 – ジイル)) ビス (2 – (ピリジン – 2 – イル) アセトアミド) (14)

【化64】

30

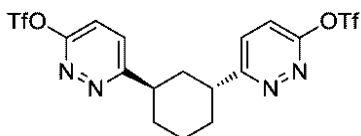


【0205】

ステップA: 6, 6' – (trans) – シクロヘキサン – 1, 3 – ジイル) ビス (ピリダジン – 6, 3 – ジイル) ビス (トリフルオロメタンスルフォナート) (I-8)

40

【化65】



5 mL の CH_2Cl_2 中の 6, 6' – (シクロヘキサン – 1, 3 – ジイル) ビス (ピリダジン – 3 – オール) (400 mg、1.5 mmol、トランス：シス = 1.5 : 1) の攪拌された溶液へ、DIPEA (570 mg、4.5 mmol)、続いて Tf_2O (84

50

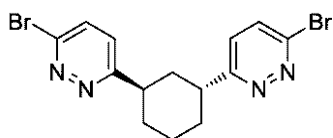
6 mg、3 mmol) を、0 °C で添加した。混合物を放置して室温へ温め、3 時間撹拌した。それを飽和 NaHCO₃ 水溶液によりクエンチし、CH₂Cl₂ により抽出した。有機層を分離し、ブラインにより洗浄し、Na₂SO₄ の上で乾燥した。それを濃縮し、フラッシュカラムによって精製して (PE : EA = 2 : 1 ~ 1 : 1)、所望されるトランス産物 (350 mg、45%) を得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 7.71 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.40 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 3.62 (q, J = 5.8 Hz, 2H), 2.56 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 2.03 – 2.14 (m, 4H), 1.74 (t, J = 5.8 Hz, 2H)。LC-MS : m/z (M+H) = 537.0

【0206】

ステップB : トランス-1, 3-ビス (6-ブロモピリダジン-3-イル) シクロヘキサン (I-9)

【化66】



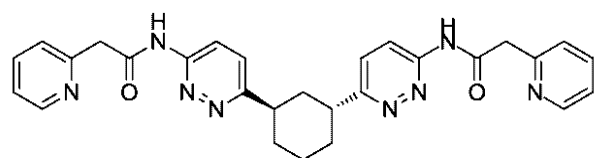
5 mL の CH₃CN 中の 6, 6'-(トランス)-シクロヘキサン-1, 3-ジイル) ビス (ピリダジン-6, 3-ジイル) ビス (トリフルオロメタンスルフォナート) (350 mg、0.65 mmol) の撹拌された溶液へ、LiBr (280 mg、3.3 mmol)、続いて HBr (0.32 mL、1.9 mmol、AcOH 溶液中で 33%) を添加した。混合物を 3 時間加熱還流した。次いでそれを濃縮し、フラッシュカラムによって精製して、白色固体として産物 (135 mg、52%) を得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 7.62 – 7.74 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.39 – 7.48 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 3.56 (q, J = 5.8 Hz, 2H), 2.52 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 1.98 – 2.17 (m, 4H), 1.65 – 1.82 (m, 2H)。LC-MS : m/z (M+H) = 397.0

【0207】

ステップC : トランス-(rac)-N, N'-(6, 6'-(シクロヘキサン-1, 3-ジイル) ビス (ピリダジン-6, 3-ジイル)) ビス (2-(ピリジン-2-イル) アセトアミド) (14)

【化67】



2 mL のジオキサン中の (1R, 3S)-1, 3-ビス (6-クロロピリダジン-3-イル) シクロヘキサン (40 mg、0.1 mmol)、Cs₂CO₃ (98 mg、0.3 mmol)、Pd₂(dba)₃ (14 mg、0.015 mmol) 及びキサントホス (12 mg、0.02 mmol) の混合物を、マイクロ波中で 110 °C で 1.5 時間加熱した。冷却した混合物を、Cellite のパッドを介して濾過し、ジオキサンにより洗浄した。次いで溶出液を濃縮し、分取 HPLC によって精製して、所望される産物 (9 mg) を得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 8.70 (d, J = 4.4 Hz, 2H), 8.41 (d, J = 9.2 Hz, 2H),

10

20

30

40

50

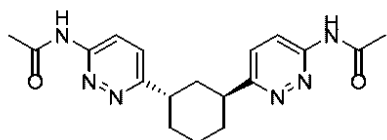
7.73 (td, $J = 7.6$, 1.2 Hz, 2H), 7.43 (d, $J = 9.2$ Hz, 2H), 7.27 – 7.34 (m, 4H), 4.03 (s, 4H), 3.39 (五重線, $J = 5.6$ Hz, 2H), 2.44 (t, $J = 5.6$ Hz, 2H), 2.05 (m, 2H), 1.87 – 1.90 (m, 4H), 1.70 (m, 2H)。LC-MS: m/z ($M+H$) = 509.6

【0208】

トランス- (rac) -N, N' - (6, 6' - (シクロヘキサン-1, 3-ジイル) ビス (ピリダジン-6, 3-ジイル)) ジアセトアミド (41)

【化68】

10



手順は実施例4についてのステップCの手順と同じである。

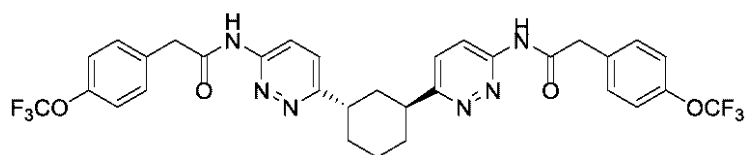
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 8.19 – 8.26 (d, $J = 9.4$ Hz, 2H), 7.62 – 7.71 (d, $J = 9.4$ Hz, 2H), 3.23 – 3.31 (五重線, $J = 5.8$ Hz, 2H), 2.31 (t, $J = 5.8$ Hz, 2H), 2.15 (s, 6H), 1.99 (m, 2H), 1.83 – 1.90 (m, 2H), 1.64 (d, $J = 5.9$ Hz, 2H)。LC-MS: m/z ($M+H$) = 355.5

20

【0209】

トランス- (rac) -N, N' - (6, 6' - (シクロヘキサン-1, 3-ジイル) ビス (ピリダジン-6, 3-ジイル)) ビス (2- (4- (トリフルオロメトキシ) フェニル) アセトアミド) (75)

【化69】



30

手順は実施例4についてのステップCの手順と同じである。

^1H NMR (400 MHz, CDCl $_3$) δ : 8.50 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.34 – 7.48 (m, 6H), 7.18 (d, $J = 8.1$ Hz, 4H), 4.03 (s, 4H), 3.36 (五重線, $J = 5.8$ Hz, 2H), 2.38 (t, $J = 5.8$ Hz, 2H), 1.95 – 2.00 (m, 2H), 1.83 – 1.91 (m, 2H), 1.61 – 1.65 (m, 2H)。LC-MS: m/z ($M+H$) = 675.6

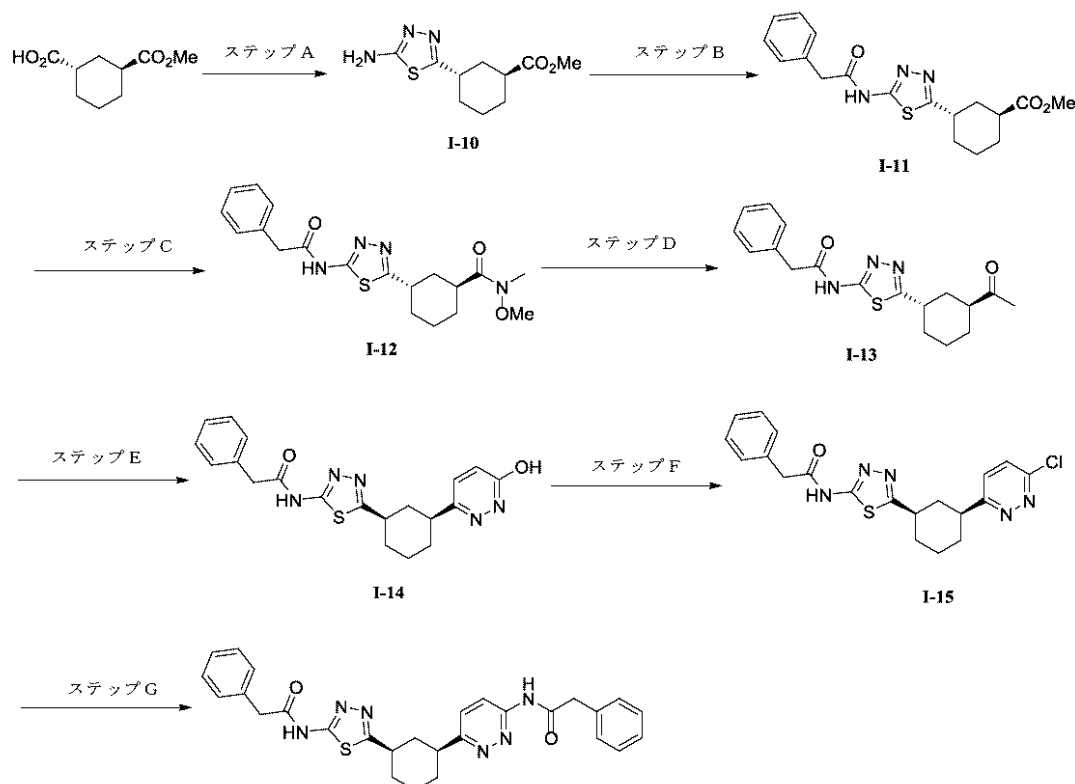
40

【0210】

実施例5

2-フェニル-N- (6- ((1S, 3R) -3- (5- (2-フェニルアセトアミド) -1, 3, 4-チアジアゾール-2-イル) シクロヘキシル) ピリダジン-3-イル) アセトアミド (291)

【化 70】



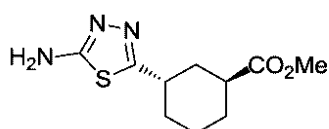
10

20

【0211】

ステップ A: トランス- (rac) -メチル 3- (5-アミノ-1, 3, 4-チアジアゾール-2-イル) シクロヘキサンカルボキシレート (I-10)

【化 71】



30

POCl₃ (80 mL) 中のトランス-3- (メトキシカルボニル) シクロヘキサンカルボン酸 (30 g、0.161 mol) 及びチオセミカルバジド (18.2 g、0.2 mol) の溶液を、40℃へ30分間、次いで60℃へ30分間及び次いで80℃へ3時間加熱した。出発材料が消費された時に、混合物を濃縮し、残留物を4NのNaOHによりpH=8へ中和し、次いで混合物を酢酸エチル (3×150 mL) により抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムにより乾燥し、濾過し、濃縮し、もたらされた粗製産物をフラッシュカラムによって精製して、所望される産物 (12 g、30%) を得た。

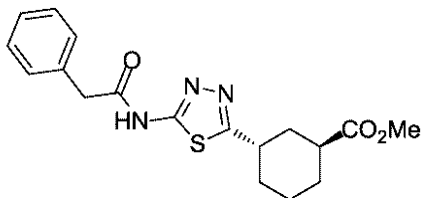
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 7.04 (s, 2H), 3.63 (s, 3H), 3.12 (dt, J = 8.3, 4.1 Hz, 1H), 2.68 – 2.83 (m, 1H), 2.00 – 2.15 (m, 1H), 1.71 – 1.94 (m, 3H), 1.44 – 1.68 (m, 4H), LC-MS: m/z (M+H) = 242.5

40

【0212】

ステップ B: トランス- (rac) -メチル 3- (5- (2-フェニルアセトアミド) 1, 3, 4-チアジアゾール-2-イル) シクロヘキサンカルボキシレート (I-11)

【化 7 2】



CH₂Cl₂ (100 mL) 中のトランス-メチル 3- (5-アミノ-1, 3, 4-チアジアゾール-2-イル) シクロヘキサンカルボキシレート (6 g、0.024 mol) の溶液へ、トリエチルアミン (4.85 g、0.048 mol) を添加し、続いて 2-フェニルアセチルクロライド (4.6 g、0.029 mol) を 0℃ でゆっくりと添加した。混合物を 4 時間攪拌した。次いで混合物を 100 mL の水の中へ注ぎ、酢酸エチルにより抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムにより乾燥し、濾過し、次いで濃縮して、黄色固体を得た。固体を酢酸エチルにより粉末にし、濾過して、表題化合物 (8.5 g、0.023 mol) を得た。LC-MS: m/z (M+H) = 360.5

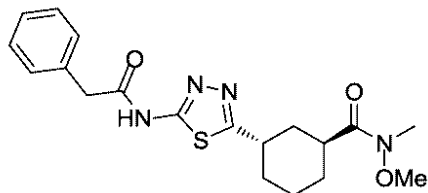
10

【0213】

ステップ C: トランス- (rac) -N-メトキシ-N-メチル-3- (5- (2-フェニルアセトアミド) 1, 3, 4-チアジアゾール 2 イル) シクロヘキサンカルボキサミド (I-12)

【化 7 3】

20



CH₃OH/THF (V:V=3:1; 120 mL) 中のトランス-メチル 3- (5- (2-フェニルアセトアミド) -1, 3, 4-チアジアゾール-2-イル) シクロヘキサンカルボキシレート (8.5 g、0.023 mol) の溶液へ、水 (20 mL) 中の LiOH·H₂O (1.98 g、0.047 mol) を添加した。反応混合物を 3 時間攪拌し、真空で濃縮し、酢酸エチルにより抽出した。水層を 1 M の HCl により pH = 6 に調整した。このように形成された沈殿物を濾過及び乾燥して、トランス-3- (5- (2-フェニルアセトアミド) -1, 3, 4-チアジアゾール 2 イル) シクロヘキサンカルボン酸 (6 g、0.017 mol) を得た。

30

LC-MS : m/z (M+H) = 389.5

【0214】

100 mL の DMF 中のトランス-3- (5- (2-フェニルアセトアミド) 1, 3, 4-チアジアゾール 2 イル) シクロヘキサンカルボン酸 (6 g、0.017 mol)、N, O-ジメチルヒドロキシルアミン塩酸塩 (3.37 g、0.034 mol)、HATU (7.26 g、0.019 mol) 及び N-エチル-N-イソプロピルプロパン-2-アミン (6.87 g、0.068 mol) の溶液を、50℃ で一晩加熱した。混合物を冷却し、次いで 100 mL の水の中へ注ぎ、次いで酢酸エチル (3×100 mL) により抽出した。合わせた有機層をブラインにより洗浄し、無水硫酸ナトリウムにより乾燥し、濾過し、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、所望される産物 (4.5 g、0.012 mol) を得た。

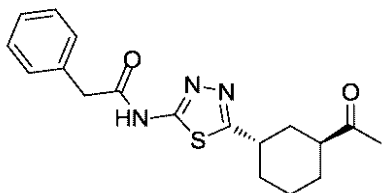
40

LC-MS : m/z (M+H) = 389.5

【0215】

ステップ D: トランス-N- (5- ((1S, 3S) -3-アセチルシクロヘキシル) -1, 3, 4-チアジアゾール-2-イル) -2-フェニルアセトアミド (I-13)

【化 7 4】



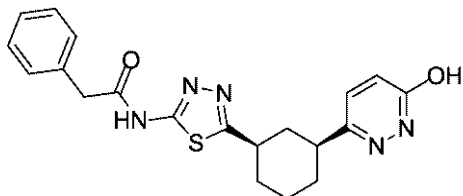
無水THF（100 mL）中のトランス-N-メトキシ-N-メチル-3-（5-（2-フェニルアセトアミド）1, 3, 4-チアジアゾール-2-イル）シクロヘキサンカルボキサミド（4.5 g、0.012 mol）の溶液へ、 CH_3MgBr （3.0 M；7.75 mL）を0℃で添加した。次いで反応混合物を2時間攪拌し、飽和 NH_4Cl 水溶液の添加によってクエンチした。混合物を酢酸エチル（2×100 mL）により抽出し；合わせた有機層をブラインにより洗浄し、無水硫酸ナトリウムの上で乾燥し、濾過し、濃縮して、油状残留物を得た。残留物をフラッシュクロマトグラフィーによって精製して、産物（3.0 g、73%）を得た。

^1H NMR（400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$ ） δ ：12.69（s, 1H），7.13 – 7.42（m, 5H），3.80（s, 2H），3.01 – 3.20（m, 1H），2.58（m, 1H），2.20（d, J = 12.6 Hz, 1H），2.13（s, 3H），2.02（d, J = 12.1 Hz, 1H），1.83 – 1.96（m, 2H），1.26 – 1.55（m, 4H）。LC-MS： m/z （ $M+H$ ）= 344.5

【0216】

ステップE：シスN-（5-（3-（6-ヒドロキシピリダジン-3-イル）シクロヘキシル）1, 3, 4-チアジアゾール-2-イル）2-フェニルアセトアミド（I-14）

【化 7 5】



50 mLの CH_3OH 中の4-（カルボキシメチレン）モルホリン-4-イウム（1.25 g、8.75 mmol）及びトランス-N-（5-（（1S, 3S）3-アセチルシクロヘキシル）-1, 3, 4-チアジアゾール-2-イル）-2-フェニルアセトアミド（1.5 g、4.37 mmol）の溶液を、100℃で一晩加熱した。混合物を冷却し、次いで濃縮した。このように得られた粗製産物を、次のステップに直接使用した。20 mLの $n\text{-BuOH}$ 中で溶解した粗製産物へ、 $\text{N}_2\text{H}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ （2 mL）添加し、混合物を130℃へ4時間加熱した。混合物を冷却し、次いで濃縮し、フラッシュクロマトグラフィーによって精製して、6-（（1S）-3-（5-アミノ-1, 3, 4-チアジアゾール-2-イル）シクロヘキシル）ピリダジン-3-オール（400 mg粗製）を得た。LC-MS： m/z （ $M+H$ ）= 278.5。

【0217】

CH_2Cl_2 中の6-（（1S）-3-（5-アミノ-1, 3, 4-チアジアゾール-2-イル）シクロヘキシル）ピリダジン-3-オール（400 mg粗製、1.44 mmol）の溶液へ、トリエチルアミン（291 mg、2.88 mmol）、次いで2-フェニルアセチルクロライド（266 mg、1.73 mmol）を添加した。反応混合物を室温で1時間攪拌した。混合物を濃縮し、残留物はフラッシュクロマトグラフィーによって精製して、表題化合物を得た。

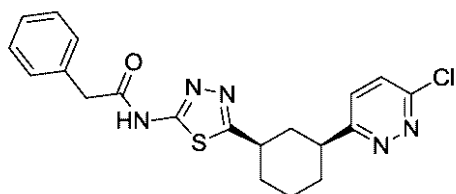
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 12.79 (br. s., 1H), 12.68 (br. s., 1H), 7.48 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 7.32 – 7.35 (m, 2H), 7.22 – 7.31 (m, 3H), 6.83 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 3.83 (s, 2H), 3.15 – 3.26 (m, 1H), 2.74 (t, J = 12.1 Hz, 1H), 2.19 (d, J = 12.6 Hz, 1H), 2.03 – 2.11 (m, 1H), 1.78 – 1.97 (m, 2H), 1.36 – 1.61 (m, 4H); LC-MS: m/z ($M+H$) = 396.5。

【0218】

10

ステップF: シス-N-(5-(3-(6-クロロピリダジン-3-イル)シクロヘキシル)-1, 3, 4-チアジアゾール-2-イル)-2-フェニルアセトアミド (I-15)

【化76】



20

POCl_3 (5 mL) 中の N-(5-(3-(6-ヒドロキシピリダジン-3-イル)シクロヘキシル)-1, 3, 4-チアジアゾール-2-イル)-2-フェニルアセトアミド (260 mg、0.66 mmol) の溶液を、80℃へ30分間加熱した。混合物を冷却し、次いで濃縮し、飽和 Na_2CO_3 水溶液により pH = 8 へ調整した。混合物を酢酸エチル (2×50 mL) により抽出した。合わせた有機層をブラインにより洗浄し、無水硫酸ナトリウムの上で乾燥し、濾過し、濃縮し、分取 TLC によって精製して、表題化合物 (60 mg、22%) を得た。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 12.67 (br. s., 1H), 7.86 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.30 – 7.37 (m, 4H), 7.27 (m, 1H), 3.80 (s, 2H), 3.27 (m, 1H), 3.15 (m, 1H), 2.27 (d, J = 12.9 Hz, 1H), 2.11 (m, 1H), 1.91 – 2.00 (m, 2H), 1.86 (q, J = 12.9 Hz, 1H), 1.50 – 1.60 (m, 3H). LC-MS: m/z ($M+H$) = 414.5。

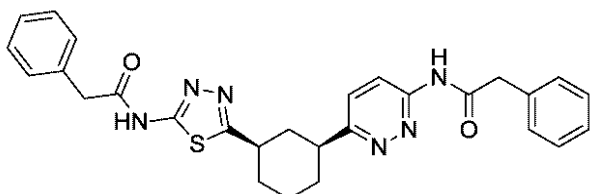
30

【0219】

ステップG: 2-フェニル-N-(6-((1S, 3R)-3-(5-(2-フェニルアセトアミド)-1, 3, 4-チアジアゾール-2-イル)シクロヘキシル)ピリダジン-3-イル)アセトアミド (291)

【化77】

40



手順は実施例2についてのステップBの手順と同じであった。

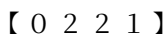
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.60 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.39 – 7.43 (m, 4H), 7.31 – 7.37 (m, 6H)

50

【 0 2 2 0 】

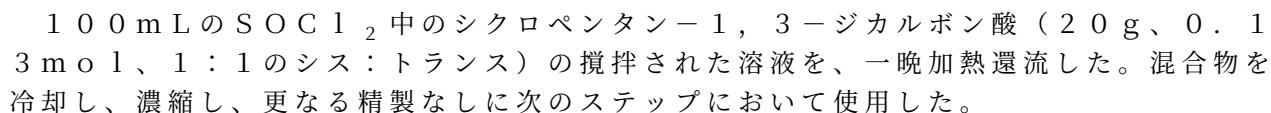
N, N' - (6, 6' - (シクロペンタン-1, 3-ジイル) ビス (ピリダジン-6, 3-ジイル)) ビス (2 - (ピリジン-2-イル) アセトアミド) (175)

10



ステップA：N 1，N 3－ジメトキシ－N 1，N 3－ジメチルシクロペンタン－1，3－ジカルボキサミド（I－16）

30

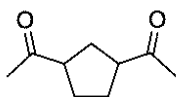


CH₂Cl₂中のN，O-ジメチルヒドロキシルアミン塩酸塩（34 g、0.36 mol）へ、DIPEA（45 g、0.36 mol）を添加し、続いてCH₂Cl₂中の上記調製されたシクロペンタン-1，3-ジカルボニルジクロライドを0℃で滴下した。混合物を室温で一晩攪拌した。それを飽和NaHCO₃水溶液により処理し、次いで有機層をブラインにより洗浄し、Na₂SO₄の上で乾燥し、溶媒を蒸発させた。残留物をフラッシュクロマトグラフィーによって精製して、所望される産物（20 g、65%）を得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) シスδ: 3.68 (s, 6H), 3.17 (s, 6H), 3.10 (m, 2H), 2.10 (m, 1H), 1.95 (m, 3H), 1.83 (m, 2H)。トランスδ: 3.68 (s, 6H), 3.32 (m, 2H), 3.17 (s, 6H), 2.07 (t, J = 8 Hz, 2H), 2.00 (m, 2H), 1.79 (m, 2H)。LC-MS: m/z (M+H) = 245.2

50

ステップB：1, 1'-(シクロペンタン-1, 3-ジイル) ジエタノン (I-17)
【化80】



THF中のN1, N3-ジメトキシ-N1, N3-ジメチルシクロヘキサン-1, 3-ジカルボキサミド (5 g、0.02 mol) の攪拌された溶液へ、臭化メチルマグネシウム (3 M、20 mL) を-60℃で滴加した。混合物を放置して室温へ温め、3時間攪拌した。それを飽和NH₄Cl水溶液により処理し、次いでCH₂Cl₂により抽出した。10
有機層を乾燥及び蒸発させて、所望される産物 (3 g、93%) を得た。

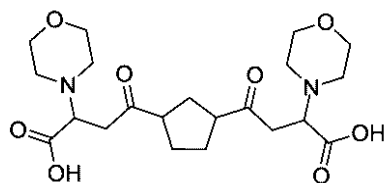
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) シスδ: 2.91 (m, 2H), 2.17 (s, 6H), 2.07 (m, 1H), 1.92 (m, 1H), 1.86-1.88 (m, 4H)。トランスδ: 3.00 (五重線, J = 7.6 Hz, 2H), 2.17 (s, 6H), 2.01 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 1.89 (m, 2H), 1.75 (m, 2H)。

【0224】

ステップC：4, 4'-(シクロペンタン-1, 3-ジイル) ビス(2-モルホリノー4-オキソブタン酸 (I-18))

20

【化81】

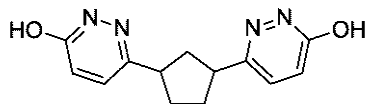


MeOH (25 mL) 中の2-(モルホリノー4-イウム) アセテート (15 g) の溶液へ、1, 1'-(シクロペンタン-1, 3-ジイル) ジエタノン (3 g) を添加した。もたらされた溶液をアルゴン下で12時間還流した。次いでそれを濃縮し、CH₂Cl₂により取り出し、濾過して、表題化合物を得た。それは更なる精製なしに使用した。30
LC-MS: m/z (M+H) = 441.2

【0225】

ステップD：6, 6'-(シクロペンタン-1, 3-ジイル) ビス(ピリダジン-3-オール) (I-19)

【化82】



n-BuOH (50 mL) 中の4, 4'-(シクロペンタン-1, 3-ジイル) ビス(2-モルホリノー4-オキソブタン酸 (8.7 g、0.02 mol) の攪拌された溶液へ、ヒドラジン水和物 (1.0 mL) を室温で添加した。もたらされた混合物を140℃で12時間還流し、次いで冷却し、濃縮した。残留物をフラッシュクロマトグラフィーによって精製して、所望される化合物 (トランス: シス=1:1) を得た。

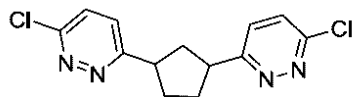
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) シスδ: 12.77 (s, 2H), 7.21 (d, J = 9.8 Hz, 2H), 6.95 (d, J = 9.8 Hz, 2H), 3.22 (m, 2H), 2.38 (dt, J = 12.8, 7.6 Hz, 1H), 2.13 (m, 1H), 1.86-1.88 (m, 4H)。トランスδ: 12.77 (br. s., 2H) 50

40

), 7.26 (d, $J = 9.6$ Hz, 2H), 6.96 (d, $J = 9.6$ Hz, 2H), 3.30 (五重線, $J = 7.4$ Hz, 2H), 2.20 (t, $J = 8.0$ Hz, 2H), 2.15 (m, 2H), 1.85 (m, 2H)。LC-MS: m/z (M+H) = 259.2
【0226】

ステップE: 1, 3-ビス(6-クロロピリダジン-3-イル)シクロペンタン (I-20)

【化83】



10

POCl₃ (5 mL) 中の 6, 6'-(シクロペンタン-1, 3-ジイル)ビス(ピリダジン-3-オール) (1 g, 0.38 mmol) の攪拌された溶液を、80℃へ30分間加熱した。混合物を冷却し、次いで濃縮し、次いで氷水により処理した。水層を2NのNaOHにより中和し、CH₂Cl₂により抽出した。有機層をブラインにより洗浄し、Na₂SO₄の上で乾燥した。溶媒を除去し、残留物をフラッシュクロマトグラフィーによって精製して、所望される産物(600 mg, 50%)を得た。

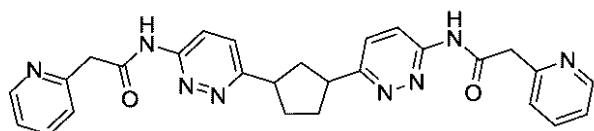
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) シスδ: 7.57 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H), 7.48 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H), 3.73 (m, 2H), 2.72 (dt, $J = 13.0, 7.6$ Hz, 1H), 2.31 – 2.43 (m, 3H), 2.16 (m, 2H)。トランスδ: 7.47 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H), 7.40 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H), 3.76 (五重線, $J = 7.8$ Hz, 2H), 2.54 (t, $J = 7.9$ Hz, 2H), 2.43 (m, 2H), 2.11 (m, 2H)。LC-MS: m/z (M+H) = 295.0

【0227】

ステップF: N, N'-(6, 6'-(シクロペンタン-1, 3-ジイル)ビス(ピリダジン-6, 3-ジイル))ビス(2-(ピリジン-2-イル)アセトアミド) (175)

30

【化84】



ジオキサン中の(1R, 3S)-1, 3-ビス(6-クロロピリダジン-3-イル)シクロペンタン(50 mg, 0.16 mmol)、Cs₂CO₃(210 mg, 0.64 mmol)、Pd₂(dba)₃(15 mg, 0.016 mmol)、キサントホス(14 mg, 0.024 mmol)の攪拌された溶液を、マイクロ波中で100℃で1時間加熱した。それを冷却し、次いでCeliteのパッドを介して濾過し、ジオキサンにより洗浄した。濾液を濃縮し、フラッシュクロマトグラフィー、続いて分取HPLCによって精製して、所望される産物(15 mg, 18%、トランス:シス=3:4)を得た。

40

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) シスδ: 8.67 (d, $J = 4.6$ Hz, 2H), 8.38 (dd, $J = 9.1, 7.0$ Hz, 2H), 7.73 (td, $J = 7.7, 1.6$ Hz, 2H), 7.45 (d, $J = 9.2$ Hz, 2H), 7.26 – 7.29 (m, 4H), 3.96 (s, 4H), 3.60 (m, 2H), 2.61 (dt, $J = 12.4, 6.0$ Hz, 1H), 2.20 – 2.42 (m, 3H), 2.10 (m, 2H)。トランスδ: 8.67 (d, $J = 4.6$ Hz, 2H), 8.38 (dd, $J = 9.1, 7.0$ Hz, 2H), 2

50

H), 7.73 (td, J = 7.7, 1.6 Hz, 2H), 7.35 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 7.26 – 7.29 (m, 4H), 3.96 (s, 4H), 3.68 (五重線, J = 7.6 Hz, 2H), 2.37 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 2.30 (m, 2H), 2.07 (m, 2H)。LC-MS: m/z (M+H) = 494.5

【0228】

このように複数の実施形態の複数の態様を記載してきたが、当業者は、様々な変更、修正及び改善を容易に思いつくだろうことが認識されるべきである。かかる変更、修正及び改善はこの開示の一部であることが意図され、本発明の趣旨及び範囲内にいることが意図される。したがって、前述の記載及び図面は単なる例である。

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US15/21781

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC(8) - A01N 43/40; A61K 31/44, 31/50 (2015.01) CPC - A01N 43/40; A61K 31/44, 31/50 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) IPC(8): A01N 43/40; A61K 31/44, 31/50; C09B 62/12 (2015.01) CPC: A01N 43/40; A61K 31/44, 31/50; C09B 62/12; USPC: 538/17.3; 544/238, 357; 546/264 Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) PatSeer; Google; Google Patent; IP.com; PubMed; EBSCO; Aglos Pharmaceuticals, Cianchetta, Lemieux, Cao, Ding, Ye, 4-[[[(1S,2S)-2-[(2-aminopyridin-4-yl)methyl]cyclohexyl]methyl]pyridin-2-amine, 4-(1-pyridin-4-ylcyclohexyl) pyridine, 1,3-bis-pyridazin-3-yl cyclohexane, 6-cyclohexyl-3-pyridazinamine, Bis, pyridazin, cyclohexane, aminopyridin, methyl, cyclohexyl, methyl, pyridine, amine		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X — Y — A	PubChem. CID 22812110. December 05, 2007; page 1	1, 3, 5-7 — 1, 4 — 2, 8, 9, 11-12, 17-20
Y — A	PubChem. CID 66760293. November 30, 2012; page 1	1, 4 — 8, 17-20
Y — A	WO 2008/048967 A1 (UNIVERSITY OF ROCHESTER) 24 April 2008; paragraph [0042]; claim 2	1, 10, 13 — 9, 11-12, 14-20
Y — A	PubChem. CID 13735314. February 09, 2007; page 1	1, 10, 13 — 2, 11, 12, 14-16
A	WO 2006/040569 A1 (ASTEX THERAPEUTICS LIMITED) 20 April 2006; page 101, lines 1-5	2
A	WO 2012/120428 A1 (NOVARTIS AG) 13 September 2012; page 47, lines 1-10	8
A	PubChem. CID 59841146. August 20, 2012; page 1	9, 12, 14-16
☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 19 May 2015 (19.05.2015)		Date of mailing of the international search report 22 JUN 2015
Name and mailing address of the ISA/ Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. 571-273-8300		Authorized officer Shane Thomas PCT Helpdesk: 571-272-4300 PCT OSP: 571-272-7774

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US15/21781

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 1994/022842 A1 (BASF AKTIENGESELLSCHAFT) 13 October 1994; page 7, lines 28-29; page 138, lines 20-25	18-20
A	WO 2012/171337 A1 (AGIOS PHARMACEUTICALS, INC.) 20 December 2012; entire publication	1-20

フロントページの続き

(51)Int.Cl. F I テーマコード (参考)
C 0 7 D 417/08 (2006.01) C 0 7 D 417/08

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

(74)代理人 230113332

弁護士 山本 健策

(72)発明者 シアンチェッタ, ジョバンニ

アメリカ合衆国 マサチューセッツ 02452, ウォルサム, コプリア アベニュー 28

(72)発明者 レミュー, レネ エム.

アメリカ合衆国 マサチューセッツ 02129, チャールズタウン, エセックス ストリート 3, ナンバー 14

(72)発明者 カオ, シェルドン

中華人民共和国 311404 フーヤン シティ, シュウコウ タウン, シャリヤン ビレッジ

(72)発明者 ディン, ユエ

中華人民共和国 201104 シャンハイ, ルオジン ロード 888

(72)発明者 イエ, ジション

中華人民共和国 101302 ペキン, ヨセミテ シー 2012, ユヤン ロード ナンバー 4

Fターム(参考) 4C063 AA01 AA05 BB05 BB09 CC28 CC67 DD12 DD28 EE01

4C086 AA01 AA02 AA03 AA04 BC41 BC85 GA07 GA08 GA10 MA01

MA04 MA13 MA16 MA21 MA22 MA23 MA31 MA35 MA37 MA52

MA55 MA56 MA57 MA59 MA60 MA66 MA67 NA14 ZB26 ZC20