

(19) 日本国特許庁(JP)

## (12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2013-505252  
(P2013-505252A)

(43) 公表日 平成25年2月14日(2013.2.14)

(51) Int.Cl.	F 1	テーマコード (参考)
C07D 221/12 (2006.01)	C07D 221/12	C S P 4B050
C07D 495/04 (2006.01)	C07D 495/04	105A 4C034
A61K 31/4743 (2006.01)	A61K 31/4743	Z N A 4C050
C07D 471/04 (2006.01)	C07D 471/04	112A 4C065
A61K 31/4375 (2006.01)	A61K 31/4375	4C071

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 108 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2012-529900 (P2012-529900)	(71) 出願人	505377119 サイリーン ファーマシューティカルズ インコーポレーティッド アメリカ合衆国 カリフォルニア州 サン ディエゴ ナンシー リッジ ドライブ 5820 スイート 200
(86) (22) 出願日	平成22年9月16日 (2010.9.16)	(74) 代理人	100102978 弁理士 清水 初志
(85) 翻訳文提出日	平成24年5月14日 (2012.5.14)	(74) 代理人	100102118 弁理士 春名 雅夫
(86) 国際出願番号	PCT/US2010/049113	(74) 代理人	100160923 弁理士 山口 裕孝
(87) 国際公開番号	W02011/035019	(74) 代理人	100119507 弁理士 刑部 俊
(87) 国際公開日	平成23年3月24日 (2011.3.24)		
(31) 優先権主張番号	61/243,104		
(32) 優先日	平成21年9月16日 (2009.9.16)		
(33) 優先権主張国	米国(US)		

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】三環式タンパク質キナーゼ調節剤

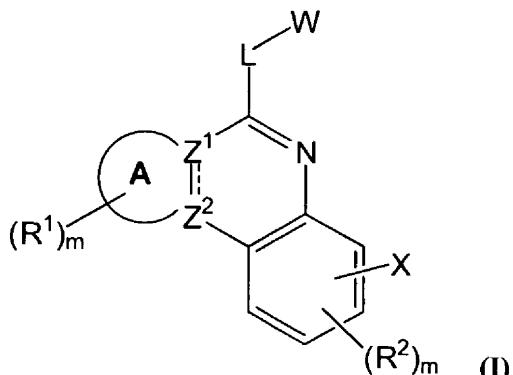
## (57) 【要約】

本発明は、CK2および/またはPimキナーゼを阻害する化合物ならびにこのような化合物を含有する組成物を提供する。これらの三環式化合物およびそれらを含有する組成物は、癌等の増殖性疾患、ならびに炎症、疼痛、病原性感染、およびある種の免疫疾患を含む他のキナーゼ関連の状態を治療するために有用である。

## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

式 I の構造を有する化合物であって、



10

式中、

A は、飽和した、または部分的に飽和した任意に置換された 5、6、または 7 員環であり、

----- は、単結合または二重結合を表し、

Z<sup>1</sup> および Z<sup>2</sup> は独立して、----- が単結合を表す時、N または C であるが、但し、Z<sup>1</sup> および Z<sup>2</sup> は、双方が N となることはないことを条件とし、かつ

Z<sup>1</sup> および Z<sup>2</sup> は、----- が二重結合を表す時、C であり、

20

L は、結合、NR<sup>3</sup>、O、S、CR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>、CR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>-NR<sup>3</sup>、CR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>-O-、およびCR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>-S から選択されるリンカーであり、

各 R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、および R<sup>5</sup> は、独立して、H であるか、または C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> アルキル基、C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub> ヘテロアルキル基、C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub> アルケニル基、C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub> ヘテロアルケニル基、C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub> アルキニル基、C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub> ヘテロアルキニル基、C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> アシル基、C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub> ヘテロアシル基、C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> アリール基、C<sub>5</sub>-C<sub>12</sub> ヘテロアリール基、C<sub>7</sub>-C<sub>12</sub> アリールアルキル基、および C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub> ヘテロアリールアルキル基から成る群から選択される任意に置換されたメンバーであるか、

あるいはハロ、OR、NR<sub>2</sub>、NROR、NRNR<sub>2</sub>、SR、SOR、SO<sub>2</sub>R、SO<sub>2</sub>NR<sub>2</sub>、NR<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>R、NRCONR<sub>2</sub>、NRCSNR<sub>2</sub>、NRC(=NR)NR<sub>2</sub>、NRCOOR、NRCOR、CN、COOR、CONR<sub>2</sub>、OOCR、COR、またはNO<sub>2</sub> であり、

30

式中、各 R は、独立して、H であるか、または C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> アルキル、C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub> ヘテロアルキル、C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub> アルケニル、C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub> ヘテロアルケニル、C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub> アルキニル、C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub> ヘテロアルキニル、C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> アシル、C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub> ヘテロアシル、C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> アリール、C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub> ヘテロアリール、C<sub>7</sub>-C<sub>12</sub> アリールアルキル、もしくは C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub> ヘテロアリールアルキルであり、

かつ、式中、同じ原子上または隣接する原子上の 2 つの R は、連結して、1 つ以上の N、O、もしくは S を任意に含有する 3~8 員環を形成することができ、

かつ、各 R 基、および 2 つの R 基を一緒に連結することによって形成される各環は、八  
口、=O、=N-CN、=N-OR、=NR、OR、NR<sub>2</sub>、SR、SO<sub>2</sub>R  
、SO<sub>2</sub>NR<sub>2</sub>、NR SO<sub>2</sub>R、NR CONR<sub>2</sub>、NR CSNR<sub>2</sub>、N  
R C(=NR)NR<sub>2</sub>、NR COOR、NR COR、CN、COOR、  
CONR<sub>2</sub>、OOCR、COR、および NO<sub>2</sub> から選択される 1 つ以上の置換基で  
任意に置換され、

40

式中、各 R は、独立して、H、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> アルキル、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> ヘテロアルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> アシル、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> ヘテロアシル、C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> アリール、C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub> ヘテロアリール、C<sub>7</sub>-C<sub>12</sub> アリールアルキル、もしくは C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub> ヘテロアリールアルキルであり、これらの各々は、ハロ、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> アルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> ヘテロアルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> アシル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> ヘテロアシル、ヒドロキシ、アミノ、および =O から選択される

50

1つ以上の基で任意に置換され、

かつ、式中、同じ原子上または隣接する原子上の2つのR<sup>1</sup>は、連結して、N、O、およびSから選択される3個までのヘテロ原子を任意に含有する3~7員環を形成することができ、

かつ、R<sup>1</sup>は、=Oであり得るか、あるいは同じ原子上または隣接する結合した原子上の2つのR<sup>1</sup>基は任意に一緒に連結して、任意に置換される3~8員のシクロアルキルまたはヘテロシクロアルキルを形成することができ、

かつ、R<sup>4</sup>およびR<sup>5</sup>は、同じ原子上または隣接する結合した原子上にある時、任意に一緒に連結して、任意に置換される3~8員のシクロアルキルまたはヘテロシクロアルキルを形成することができ、

Wは、アルキル、ヘテロアルキル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリールアルキル、またはヘテロアリールアルキルであり、これらの各々は、任意に置換することができ、

Xは、極性置換基であり、

かつ、各mは、独立して、0、1、2、または3である、化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、および/もしくはプロドラッグ。

#### 【請求項2】

Lは、NHまたはNMeである、請求項1に記載の化合物。

#### 【請求項3】

Wは、任意に置換されたアリール、任意に置換されたヘテロアリール、任意に置換されたシクロアルキル、および任意に置換されたヘテロシクリルから成る群から選択される、請求項1または2に記載の化合物。

#### 【請求項4】

Z<sup>1</sup>およびZ<sup>2</sup>はCであり、- - - - -は二重結合を表す、請求項1、2、または3に記載の化合物。

#### 【請求項5】

Z<sup>1</sup>はNであり、Z<sup>2</sup>はCであり、- - - - -は単結合を表す、請求項1、2、または3に記載の化合物。

#### 【請求項6】

Z<sup>1</sup>はCであり、Z<sup>2</sup>はNであり、- - - - -は単結合を表す、請求項1、2、または3に記載の化合物。

#### 【請求項7】

Wは、任意に置換されたフェニルであるか、任意に置換されたヘテロシクリルであるか、または、任意に置換されたフェニル、任意に置換されたヘテロアルキル、任意に置換されたヘテロアリール、ハロ、ヒドロキシ、および-NR<sup>2</sup>から成る群から選択される少なくとも1つのメンバーで置換されたC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキルであり、

式中、各R<sup>1</sup>は、独立して、Hであるか、または任意に置換されたC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルであり、

かつ、2つのR<sup>1</sup>は、それらが結合するNと一緒にになって、一緒に連結して、任意に置換された3~8員環を形成することができ、これは、環員として、N、O、およびSから選択される別のヘテロ原子を含有することができ、飽和、不飽和、または芳香族であり得る、請求項1~6のいずれか1項に記載の化合物。

#### 【請求項8】

Lは、NHまたはNMeである、請求項7に記載の化合物。

#### 【請求項9】

Wは、式-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-NR<sup>2</sup>の少なくとも1つの基を含み、

式中、pは、1、2、3、または4であり、

R<sup>2</sup>は、各出現において独立して、Hまたは任意に置換されたアルキルであり、

かつ、2つのR<sup>2</sup>は、それらが結合するNと一緒にになって、一緒に連結して、任意に置換された3~8員環を形成することができ、これは、環員として、N、O、およびSから

10

20

30

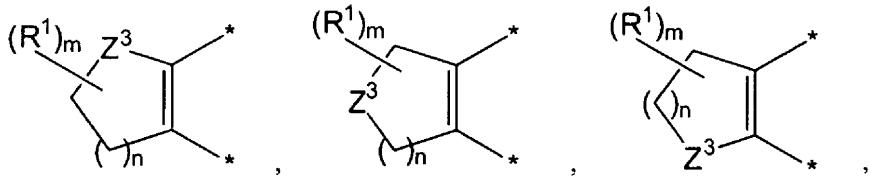
40

50

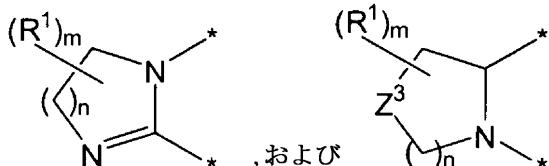
選択される別のヘテロ原子を含有することができ、飽和、不飽和、または芳香族であり得る、請求項 7 または 8 に記載の化合物。

【請求項 10】

A は、



10



からなる群から選択され、

式中、Z<sup>3</sup> は、C R<sup>1</sup><sub>2</sub>、N R<sup>1</sup>、S (= O)<sub>p</sub>、またはOであり、

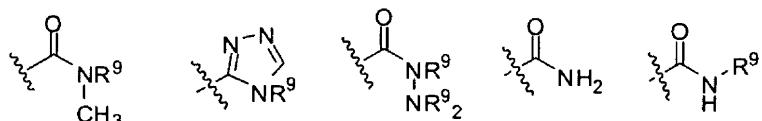
n は、1、2、または3であり、かつ、

p は、0、1、または2である、請求項 1 ~ 9 のいずれか 1 項に記載の化合物。

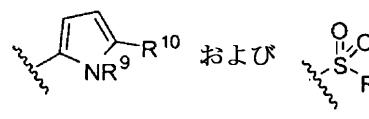
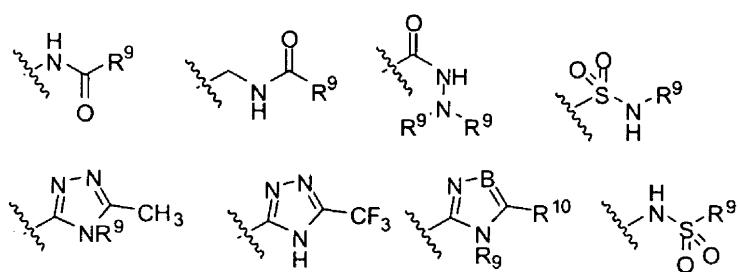
20

【請求項 11】

X は、COOR<sup>9</sup>、C(O)NR<sup>9</sup>-OR<sup>9</sup>、トリアゾール、テトラゾール、CN、イミダゾール、カルボキシレート、カルボキシレートバイオ同配体、



30



から成る群から選択され、

式中、各 R<sup>9</sup> は、独立して、H であるか、またはアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、アリールアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクロアルキルアルキル、およびヘテロアリールアルキルから成る群から選択される任意に置換されたメンバーであり、

40

かつ、同じ原子上または隣接する原子上の 2 つの R<sup>9</sup> は、任意に、一緒に連結して、環員として N、O、および S から選択されるさらなるヘテロ原子を含有することもできる任意に置換された環を形成することができ、

R<sup>1~0</sup> は、八口、CF<sub>3</sub>、CN、SR、OR、NR<sub>2</sub>、または R であり、式中、各 R は、独立して、H または任意に置換された C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキルであり、かつ、同じ原子上または隣接する原子上の 2 つの R は、任意に、一緒に連結して、環員として N、O、および S から選択されるさらなるヘテロ原子を含有することもできる任意に置換された環を形成することができ、

50

かつ、Bは、NまたはCR<sup>1~0</sup>である、請求項1~10のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項12】

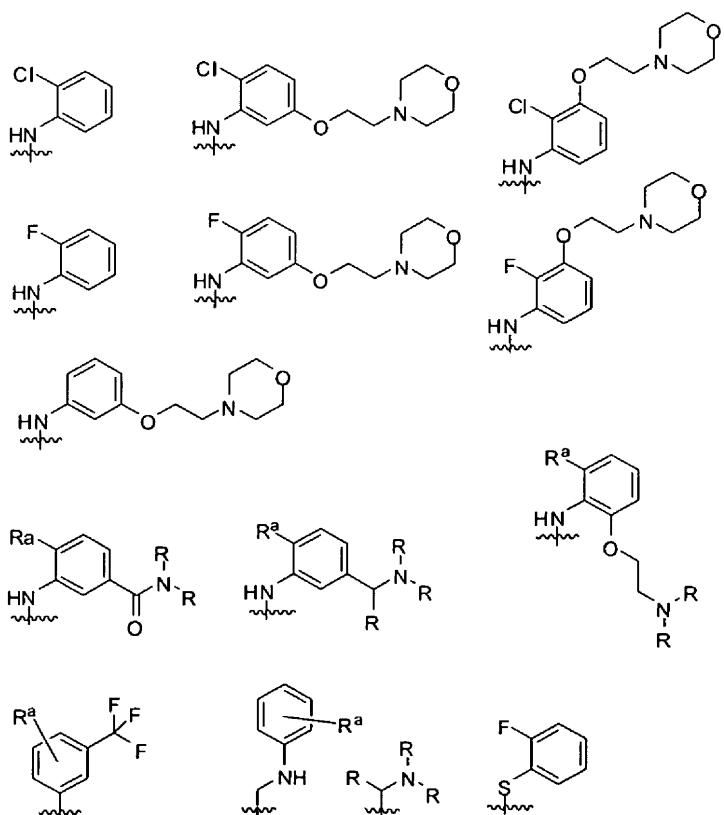
前記極性置換基Xは、フェニル環上の3位に位置する、請求項11に記載の化合物。

【請求項13】

前記極性置換基Xは、フェニル環上の4位に位置する、請求項11に記載の化合物。

【請求項14】

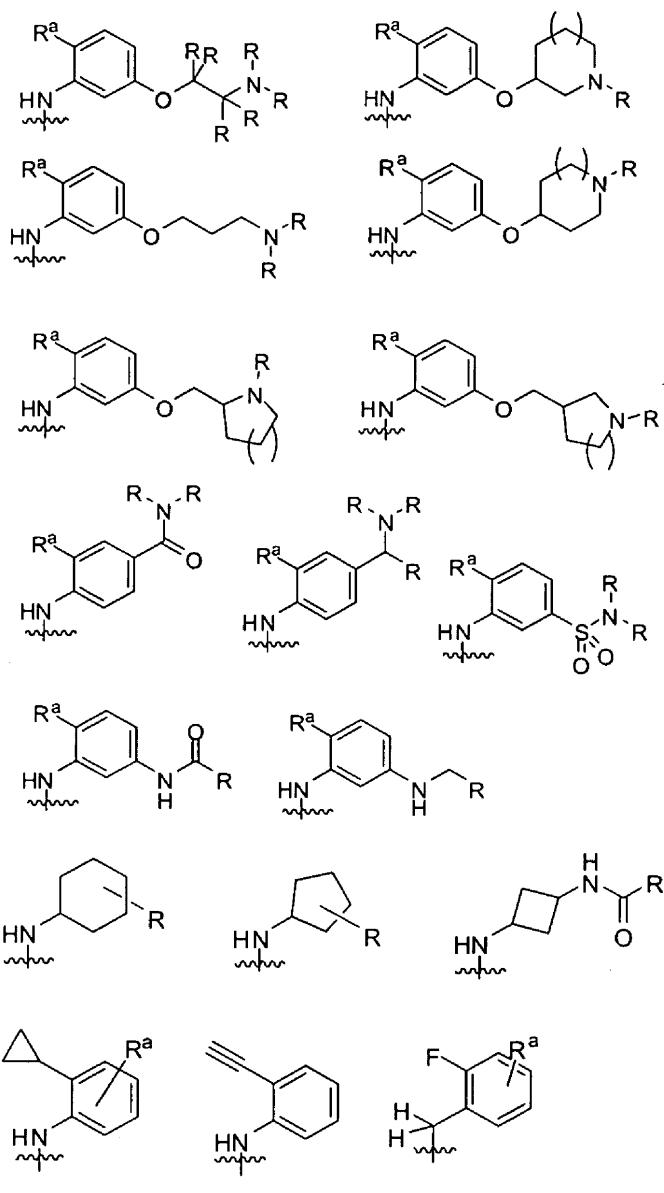
-L-Wは、



10

20

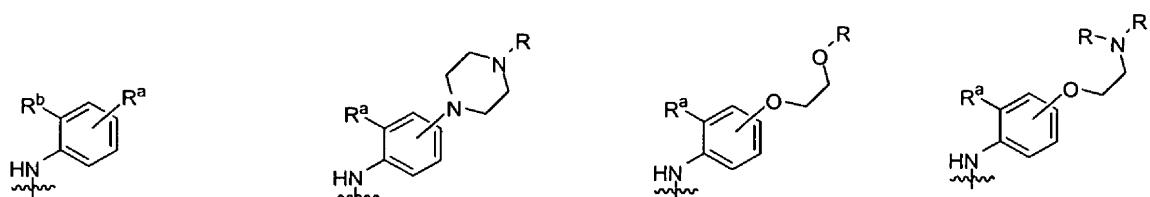
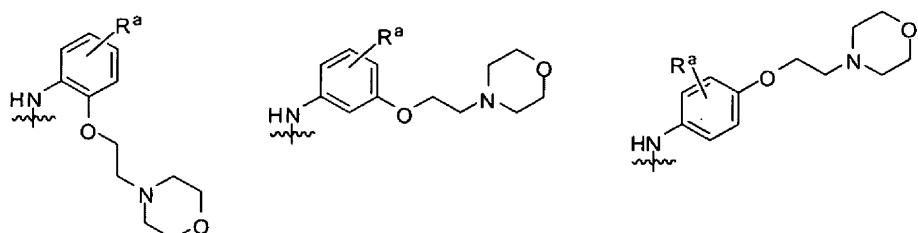
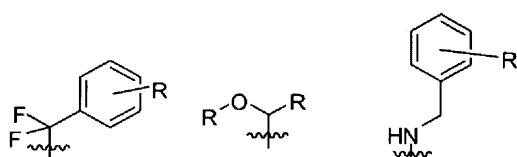
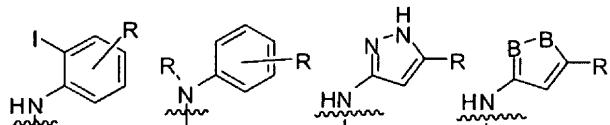
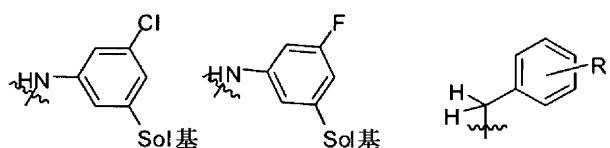
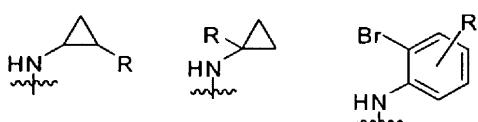
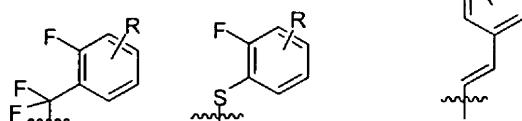
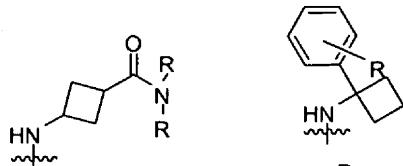
30



10

20

30



から選択され、

式中、各 R<sup>a</sup> は、独立して、H、C 1、または F であり、

各 R<sup>b</sup> は、独立して、Me、F、または C 1 であり、

各 R は、独立して、H、ハロ、C 1 - C 4 アルキル、C 1 - C 4 アルコキシ、および C 1 - C 4 ハロアルキルから選択され、

かつ、同じ原子上または隣接する結合した原子上の 2 つの R 基は、任意に、一緒に連結して、3 ~ 8 員環を形成することができ、

各 B は、N または C R であり、

かつ、各 S o l 基は、溶解度増強基である、請求項 1 ~ 13 のいずれか 1 項に記載の化合物。

10

20

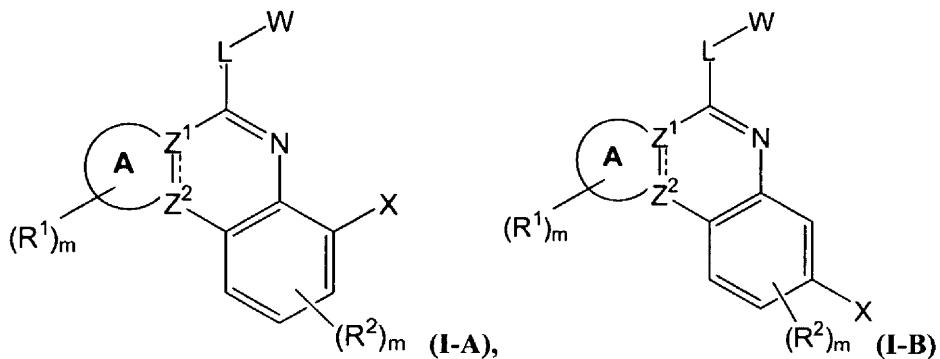
30

40

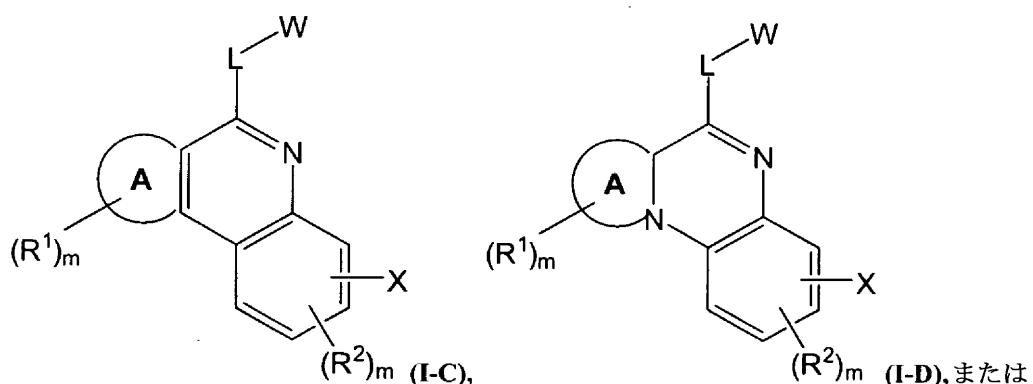
50

## 【請求項 1 5】

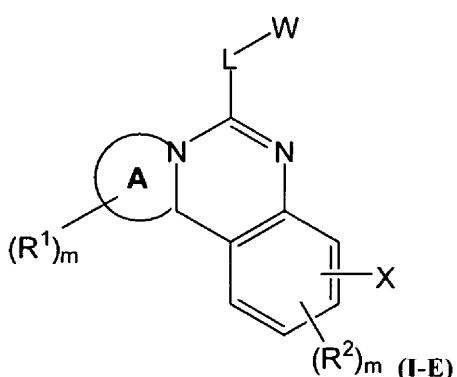
式 I - A、I - B、I - C、I - D、またはI - E を有する、請求項 1 に記載の化合物



10



20

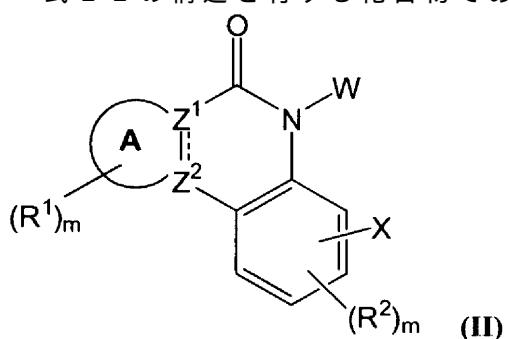


30

またはその薬学的に許容される塩。

## 【請求項 1 6】

式 II の構造を有する化合物であつて、



40

式中、

A は、飽和した、または部分的に飽和した任意に置換された 5、6、または 7 員環であ

50

り、

- - - - - は、単結合または二重結合を表し、  
Z<sup>1</sup> および Z<sup>2</sup> は独立して、- - - - - が単結合を表す時、N または C であるが、但し、Z<sup>1</sup> および Z<sup>2</sup> は、双方が N となることはないことを条件とし、かつ、Z<sup>1</sup> および Z<sup>2</sup> は、- - - - - が二重結合を表す時、C であり、R<sup>1</sup> および R<sup>2</sup> の各々は、独立して、H であるか、または C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub> アルキル基、C<sub>2</sub> - C<sub>8</sub> ヘテロアルキル基、C<sub>2</sub> - C<sub>8</sub> アルケニル基、C<sub>2</sub> - C<sub>8</sub> ヘテロアルケニル基、C<sub>2</sub> - C<sub>8</sub> アルキニル基、C<sub>2</sub> - C<sub>8</sub> ヘテロアルキニル基、C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub> アシル基、C<sub>2</sub> - C<sub>8</sub> ヘテロアシル基、C<sub>6</sub> - C<sub>10</sub> アリール基、C<sub>5</sub> - C<sub>12</sub> ヘテロアリール基、C<sub>7</sub> - C<sub>12</sub> アリールアルキル基、および C<sub>6</sub> - C<sub>12</sub> ヘテロアリールアルキル基から成る群から選択される任意に置換されたメンバーであるか、  
あるいはハロ、OR、NR<sub>2</sub>、NROR、NRNR<sub>2</sub>、SR、SOR、SO<sub>2</sub>R、SO<sub>2</sub>NR<sub>2</sub>、NRSO<sub>2</sub>R、NRCONR<sub>2</sub>、NRCSNR<sub>2</sub>、NRC(=NR)NR<sub>2</sub>、NRCOOR、NRCOR、CN、COOR、CONR<sub>2</sub>、OOCR、COR、またはNO<sub>2</sub> であり、式中、各 R は、独立して、H であるか、または C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub> アルキル、C<sub>2</sub> - C<sub>8</sub> ヘテロアルキル、C<sub>2</sub> - C<sub>8</sub> アルケニル、C<sub>2</sub> - C<sub>8</sub> ヘテロアルケニル、C<sub>2</sub> - C<sub>8</sub> アルキニル、C<sub>2</sub> - C<sub>8</sub> ヘテロアルキニル、C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub> アシル、C<sub>2</sub> - C<sub>8</sub> ヘテロアシル、C<sub>6</sub> - C<sub>10</sub> アリール、C<sub>5</sub> - C<sub>10</sub> ヘテロアリール、C<sub>7</sub> - C<sub>12</sub> アリールアルキル、もしくは C<sub>6</sub> - C<sub>12</sub> ヘテロアリールアルキルであり、かつ、式中、同じ原子上または隣接する原子上の 2 つの R は、連結して、1 つ以上の N、O、または S を任意に含有する 3 ~ 8 員環を形成することができ、かつ、各 R 基、および 2 つの R 基を一緒に連結することによって形成される各環は、ハロ、=O、=N-CN、=N-OR、=NR、OR、NR<sub>2</sub>、SR、SO<sub>2</sub>R、SO<sub>2</sub>NR<sub>2</sub>、NR SO<sub>2</sub>R、NR CONR<sub>2</sub>、NR CSNR<sub>2</sub>、NRC(=NR)NR<sub>2</sub>、NR COOR、NR COR、CN、COOR、CONR<sub>2</sub>、OOCR、COR、および NO<sub>2</sub> から選択される 1 つ以上の置換基で任意に置換され、式中、各 R<sub>1</sub> は、独立して、H、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキル、C<sub>2</sub> - C<sub>6</sub> ヘテロアルキル、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アシル、C<sub>2</sub> - C<sub>6</sub> ヘテロアシル、C<sub>6</sub> - C<sub>10</sub> アリール、C<sub>5</sub> - C<sub>10</sub> ヘテロアリール、C<sub>7</sub> - C<sub>12</sub> アリールアルキル、もしくは C<sub>6</sub> - C<sub>12</sub> ヘテロアリールアルキルであり、これらの各々は、ハロ、C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> アルキル、C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> ヘテロアルキル、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アシル、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> ヘテロアシル、ヒドロキシ、アミノ、および =O から選択される 1 つ以上の基で任意に置換され、かつ、式中、同じ原子上または隣接する原子上の 2 つの R<sub>1</sub> は、連結して、N、O、および S から選択される 3 個までのヘテロ原子を任意に含有する 3 ~ 7 員環を形成することができ、かつ、R<sup>1</sup> は、=O であり得るか、あるいは同じ原子上または隣接する結合した原子上の 2 つの R<sup>1</sup> 基は、任意に一緒に連結して、任意に置換される 3 ~ 8 員のシクロアルキルまたはヘテロシクロアルキルを形成することができ、W は、アルキル、ヘテロアルキル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリールアルキル、またはヘテロアリールアルキルであり、これらの各々は、任意に置換することができ、X は、極性置換基であり、かつ、各 m は、独立して、0、1、2、または 3 である、化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、および / もしくはプロドラッグ。  
【請求項 17】 W は、任意に置換されたアリール、任意に置換されたヘテロアリール、任意に置換されたシクロアルキル、および任意に置換されたヘテロシクリルから成る群から選択される、請求項 16 に記載の化合物。

10

20

20

30

40

50

## 【請求項 18】

$Z^1$  および  $Z^2$  は C であり、       は二重結合を表す、請求項 16 または 17 に記載の化合物。

## 【請求項 19】

$Z^1$  は N であり、 $Z^2$  は C であり、       は単結合を表す、請求項 16 または 17 に記載の化合物。

## 【請求項 20】

$Z^1$  は C であり、 $Z^2$  は N であり、       は単結合を表す、請求項 16 または 17 に記載の化合物。

## 【請求項 21】

W は、任意に置換されたフェニルであるか、任意に置換されたヘテロシクリルであるか、または、任意に置換されたフェニル、任意に置換されたヘテロアルキル、任意に置換されたヘテロアリール、ハロ、ヒドロキシ、および  $-NR^{\times}{}_2$  から成る群から選択される少なくとも 1 つのメンバードで置換された C 1 - C 4 アルキルであり、

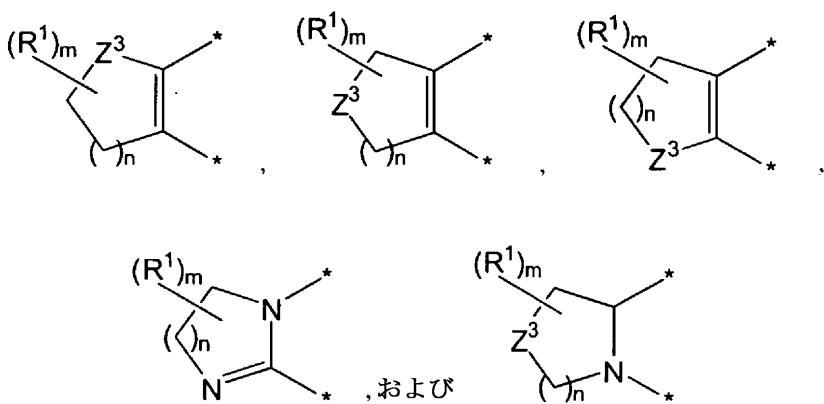
式中、各  $R$  は、独立して、H または任意に置換された C 1 - C 6 アルキルであり、かつ、2 つの  $R$  は、それらが結合する N と一緒にになって、一緒に連結して、任意に置換された 3 ~ 8 員環を形成することができ、これは、環員として、N、O、および S から選択される別のヘテロ原子を含有することができ、飽和、不飽和、または芳香族であり得る、請求項 16 ~ 20 のいずれか 1 項に記載の化合物。

## 【請求項 22】

W は、式  $- (CH_2)_p - NR^{\times}{}_2$  の少なくとも 1 つの基を含み、式中、p は、1、2、3、または 4 であり、 $R^{\times}$  は、各出現において独立して、H または任意に置換されたアルキルであり、かつ、2 つの  $R^{\times}$  は、それらが結合する N と一緒にになって、一緒に連結して、任意に置換された 3 ~ 8 員環を形成することができ、これは、環員として、N、O、および S から選択される別のヘテロ原子を含有することができ、飽和、不飽和、または芳香族であり得る、請求項 21 に記載の化合物。

## 【請求項 23】

A は、



から成る群から選択され、

式中、 $Z^3$  は、 $CR^1{}_2$ 、 $NR^1{}_2$ 、 $S(=O)_p$ 、または O であり、

n は、1、2、または 3 であり、かつ、

p は、0、1、または 2 である、請求項 16 ~ 22 のいずれか 1 項に記載の化合物。

## 【請求項 24】

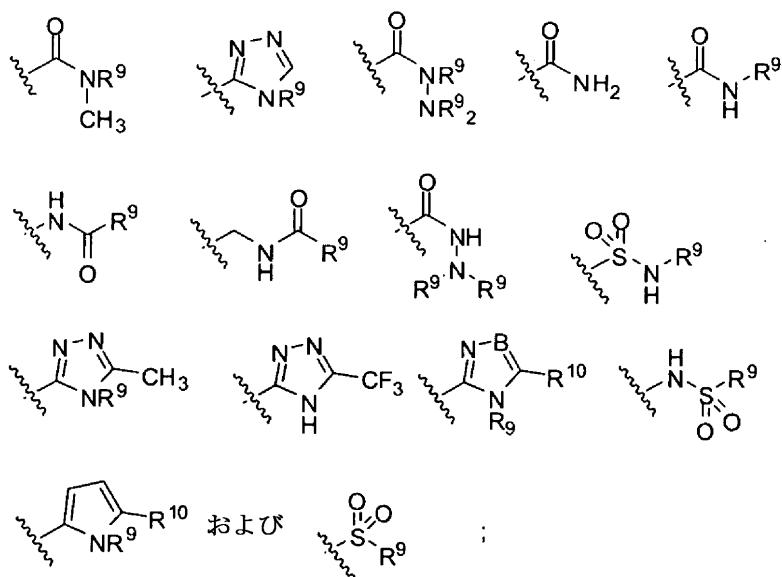
X は、 $COOR^9$ 、 $C(O)NR^9 - OR^9$ 、トリアゾール、テトラゾール、CN、イミダゾール、カルボキシレート、カルボキシレートバイオ同配体、

10

20

30

40



10

20

30

から成る群から選択され、

式中、各  $\text{R}^9$  は、独立して、H であるか、またはアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、アリールアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクロアルキルアルキル、およびヘテロアリールアルキルから成る群から選択される任意に置換されたメンバーであり、

かつ、同じ原子上または隣接する原子上の 2 つの  $\text{R}^9$  は、任意に、一緒に連結して、環員として N、O、および S から選択されるさらなるヘテロ原子を含有することもできる任意に置換された環を形成することができ、

$\text{R}^{10}$  は、八口、 $\text{CF}_3$ 、 $\text{CN}$ 、 $\text{SR}$ 、 $\text{OR}$ 、 $\text{NR}_2$ 、または R であり、式中、各 R は、独立して、H または任意に置換された C1 - C6 アルキルであり、かつ、同じ原子上または隣接する原子上の 2 つの R は、任意に、一緒に連結して、環員として N、O、および S から選択されるさらなるヘテロ原子を含有することもできる任意に置換された環を形成することができ、

かつ、B は、N または  $\text{CR}^{10}$  である、請求項 16 ~ 23 のいずれか 1 項に記載の化合物。

#### 【請求項 25】

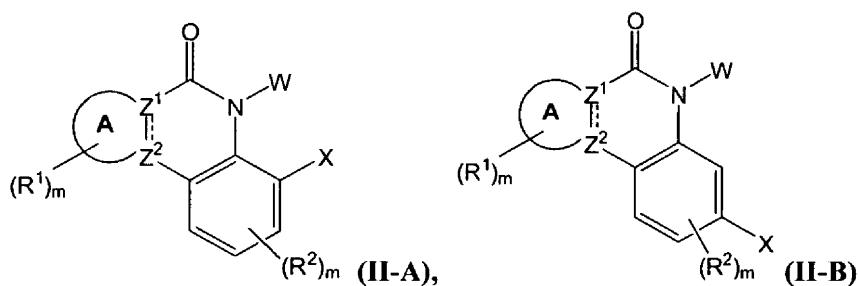
前記極性置換基 X は、フェニル環上の 3 位に位置する、請求項 24 に記載の化合物。

#### 【請求項 26】

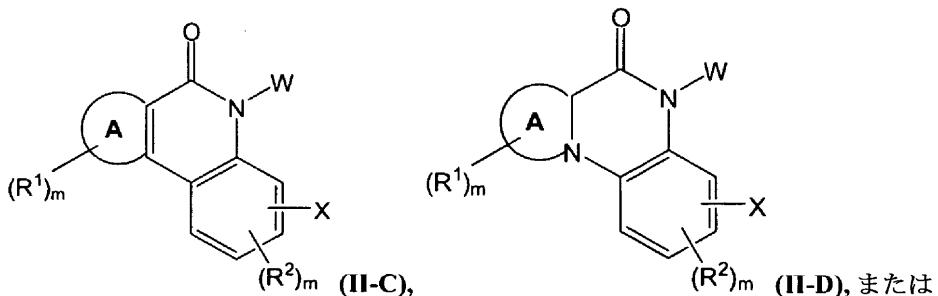
前記極性置換基 X は、フェニル環上の 4 位に位置する、請求項 24 に記載の化合物。

#### 【請求項 27】

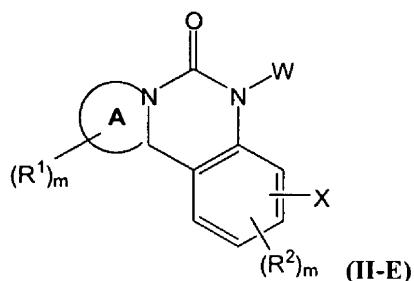
式 II-A、II-B、II-C、II-D、または II-E を有する請求項 1 に記載の化合物、



10



20



またはその薬学的に許容される塩。

**【請求項 28】**

30

請求項 1 ~ 27 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、および／もしくはプロドラッグ、ならびに薬学的に許容される賦形剤を含む、薬学的組成物。

**【請求項 29】**

30

細胞増殖を阻害する方法であって、細胞の増殖を阻害するのに有効な量の請求項 1 ~ 27 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、および／もしくはプロドラッグと、前記細胞を接触させることを含む、方法。

**【請求項 30】**

40

前記細胞は、癌細胞株中にある、請求項 29 に記載の方法。

**【請求項 31】**

40

前記細胞は、対象の腫瘍中にあるか、または黄斑変性症を有する対象の眼からのものであるか、または黄斑変性症を有する対象中にある、請求項 29 に記載の方法。

**【請求項 32】**

40

異常細胞増殖に関連する状態を治療する方法であって、請求項 1 ~ 27 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、および／もしくはプロドラッグを、それを必要とする対象に、前記細胞増殖状態を治療するのに有効な量で投与することを含む、方法。

**【請求項 33】**

50

前記細胞増殖状態は、腫瘍関連癌、非腫瘍癌、または黄斑変性症である、請求項 32 に記載の方法。

**【請求項 3 4】**

前記非腫瘍癌は、造血癌である、請求項 3 3 に記載の方法。

**【請求項 3 5】**

カゼインキナーゼ 2 活性、Pim キナーゼ活性、および / または Fms 様チロシンキナーゼ活性と関連する状態または疾病を治療する方法であって、請求項 1 ~ 2 7 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、および / もしくはプロドーラッジを、それを必要とする対象に、治療有効量で投与することを含む、方法。

**【請求項 3 6】**

前記状態または疾病は、結腸直腸、乳房、肺、肝臓、脾臓、リンパ節、大腸、前立腺、脳、頭頸部、皮膚、肝臓、腎臓、血液、および心臓の癌である、請求項 3 5 に記載の方法。

10

**【請求項 3 7】**

対象の疼痛または炎症を治療する方法であって、請求項 1 ~ 2 7 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、および / もしくはプロドーラッジを、それを必要とする対象に、前記疼痛または前記炎症を治療するのに有効な量で投与することを含む、方法。

**【請求項 3 8】**

対象の血管形成を阻害する方法であって、請求項 1 ~ 2 7 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、および / もしくはプロドーラッジを、それを必要とする対象に、前記血管形成を阻害するのに有効な量で投与することを含む、方法。

20

**【請求項 3 9】**

対象の感染を治療する方法であって、請求項 1 ~ 2 7 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、および / もしくはプロドーラッジを、それを必要とする対象に、前記感染を治療するのに有効な量で投与することを含む、方法。

**【請求項 4 0】**

前記感染は、タイレリアバルバ (*Theileria parva*)、クルーズトリパノソーマ (*Trypanosoma cruzi*)、ドノバンリーシュマニア (*Leishmania donovani*)、ヘルペトモナスムスカルムムスカルム (*Herpetomonas muscarum muscarum*)、熱帯熱マラリア原虫 (*Plasmodium falciparum*)、トリパノソーマブルーセイ (*Trypanosoma brucei*)、トキソプラズマ原虫 (*Toxoplasma gondii*)、およびマンソン住血吸虫 (*Schistosoma mansoni*)、ヒト免疫不全ウイルス 1 型 (HIV-1)、ヒトパピローマウイルス、単純ヘルペスウイルス、ヒトサイトメガロウイルス、C 型および B 型肝炎ウイルス、エブスタインバーウィルス、ボルナ病ウイルス、アデノウイルス、コクサッキーウイルス、コロナウイルス、インフルエンザ、および水痘ウイルスから選択される、請求項 3 9 に記載の方法。

30

**【請求項 4 1】**

細胞中のカゼインキナーゼ 2 活性、Pim キナーゼ活性、および / または Fms 様チロシンキナーゼ活性を調節する方法であって、前記細胞を、請求項 1 ~ 2 7 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、および / もしくはプロドーラッジと接触させることを含む、方法。

40

**【請求項 4 2】**

請求項 1 ~ 2 7 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、および / もしくはプロドーラッジ、ならびに少なくとも 1 つのさらなる治療剤を含む、薬学的組成物。

**【請求項 4 3】**

異常細胞増殖と関連する状態を治療するための方法であって、このような状態の治療を必要とする対象に、請求項 1 ~ 2 7 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、および / もしくはプロドーラッジ、ならびに少なくとも 1 つのさ

50

らなる治療剤を併用投与することを含む、方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連出願の相互参照

本出願は、2009年9月16日に出願された、表題「NOVEL TRICYCLIC PROTEIN KINASE MODULATORS」の米国仮出願第61/243,104号の利益を主張し、その内容は、全ての目的のために、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる。

【0002】

本発明は、部分的には、細胞増殖を阻害すること、セリン・トレオニンタンパク質キナーゼを調節すること、およびチロシンキナーゼ活性を調節することを含むが、これらに限定されない、ある種の生物学的活性を有する分子に関する。本発明の分子は、カゼインキナーゼ(CK)活性(例えば、CK2活性)および/またはPimキナーゼ活性(例えば、PIM-1活性)、および/またはFms様チロシンキナーゼ(Flt)活性(例えば、Flt-3活性)を調節することができる。これらの化合物は、キナーゼ阻害剤としてのそれらの活性により、様々な生理的障害の治療に有用である。本発明はまた、部分的には、かかる分子を用いるための方法、およびそれらを含有する組成物に関する。

【背景技術】

【0003】

密接に関連するPIM-1、PIM-2、およびPIM-3を含むPIMタンパク質キナーゼは、例えば、細胞の生存、増殖、および分化等の広範な生物学的プロセスに関連づけられている。PIM-1は、腫瘍形成に高度に関連する多数のシグナル伝達経路に関与する[Bachmann & Moroy, Internat. J. Biochem. Cell Biol., 37, 726-730 (2005)に概説されている]。これらの多くは、細胞周期の進行およびアポトーシスに関与する。PIM-1は、アポトーシス促進因子BAD(Bcl2関連死プロモーター、アポトーシス開始剤)の不活性化によって、抗アポトーシス因子として働くことが示されている。この所見は、BADの不活性化が、Bcl-2活性を増強することができ、これによって、細胞生存を促進することができるため、細胞死の防止におけるPIM-1の直接的役割を示唆した[Aho et al., FEBS Letters, 571, 43-49 (2004)]。PIM-1はまた、細胞周期進行の正の調節因子としても認識されている。PIM-1は、CDC25Aに結合してリン酸化し、これは、そのホスファターゼ活性の増加およびG1/S移行の促進をもたらす[Lossman et al., JBC, 278, 4800-4805 (1999)で概説されている]。加えて、G1/S進行を阻害するサイクリンキナーゼ阻害剤p21<sup>Waf</sup>は、PIM-1により不活性化されることが見出された[Wang et al., Biochim. Biophys. Acta. 1593, 45-55 (2002)]。さらに、リン酸化反応によって、PIM-1は、C-TAK1を不活性化させ、CDC25Cを活性化させ、これにより、G2/M移行の加速を生じる[Bachmann et al., JBC, 279, 48319-48 (2004)]。

【0004】

PIM-1は、造血増殖において必須の役割を果たすようである。キナーゼ活性PIM-1は、gp130媒介性STAT3増殖シグナルのために必要とされる[Hirano et al., Oncogene 19, 2548-2556, (2000)]。PIM-1は、多数の腫瘍および異なる型の腫瘍細胞株において、過剰発現するか、または変異さえし、そしてゲノムの不安定性をもたらす。Fedorovらは、白血病を治療するための開発における第III相化合物であるLY333'531が、選択的PIM-1阻害剤であると結論付けた。O. Fedorov, et al., PNAS 104 (51), 20523-28 (Dec. 2007)。PIM-1が、前立腺癌、口腔癌、およびバーキットリンパ腫を含むヒト腫瘍に関与することを示す証拠が公開されている(Ga

10

20

30

40

50

idano & Dalla Faver, 1993)。これらの所見の全ては、様々な腫瘍および造血癌を含むヒト癌の開始および進行におけるPIM-1の重要な役割を示し、したがって、PIM-1活性の低分子阻害剤は、有望な治療戦略である。

#### 【0005】

さらに、PIM-2およびPIM-3は、PIM-1と重複する機能を有し、1つより多くのイソ型の阻害は、さらなる治療利点を提供し得る。しかしながら、このような効果は、副作用または予測不可能な結果を引き起こしやすいため、PIMの阻害剤は、様々な他のキナーゼの阻害を介してインビポでほとんどまたは全く影響を有さないことが、好ましいこともある。非特異的キナーゼ阻害剤が引き起こし得る効果を論じる、例えば、O. Fedorov, et al., PNAS 104 (51), 20523-28 (Dec. 2007) を参照のこと。したがって、いくつかの実施形態において、本発明は、本明細書にさらに記載されるように、ある種の他のヒトキナーゼに対して実質的に低い活性を有しながら、PIM-1、PIM-2、およびPIM-3のうちの少なくとも1つ、またはこれらのいくつかの組み合わせの選択的阻害剤である化合物を提供するが、式Iの化合物は、一般的に、CK2ならびに1つ以上のPimタンパク質に活性である。10

#### 【0006】

癌におけるPIM-3についての役割の意味合いは、最初に、PIM3遺伝子転写が NIH 3T3細胞のEWS/ETS誘導性悪性変換において上方調節されることを示す転写プロファイリング実験により示唆された。これらの結果は、PIM-3がヒトおよびマウスの肝細胞癌および膵臓癌において選択的に発現されるが、正常な肝組織または膵臓組織においては発現されないことを示すように拡大された。加えて、PIM-3 mRNAおよびタンパク質は、複数のヒト膵臓癌細胞株およびヒト肝細胞癌細胞株において、構成的に発現される。20

#### 【0007】

PIM-3過剰発現と腫瘍形成を促進する機能的役割との間の関連づけは、PIM-3を過剰発現するヒト膵臓癌細胞株およびヒト肝細胞癌細胞株におけるRNAi研究の結果としてもたらされた。これらの研究において、内因性PIM-3タンパク質の切断は、これらの細胞のアポトーシスを促進した。PIM-3がアポトーシスを抑制する分子機構は、部分的には、アポトーシス促進タンパク質BADのリン酸化の調節によって行われる。BADタンパク質をリン酸化するPIM-1および2の両方と同様に、siRNAによるPIM-3タンパク質のノックダウンは、Ser112におけるBADリン酸化の低下を生じる。したがって、PIM-1および2と同様に、PIM-3は、内胚葉起源の癌、例えば、膵臓癌および肝臓癌のアポトーシスの抑制因子として働く。さらに、膵臓癌の従来の治療は臨床結果が不良であるため、PIM-3は、この不治の疾患の良好な制御に対する新規の重要な分子標的に相当する可能性がある。30

#### 【0008】

2008 AACR Annual Meetingにおいて、SuperGenは、急性骨髄性白血病(AML)異種移植片モデルにおいて腫瘍退縮を引き起こす、リードPIMキナーゼ阻害剤SGI-1776を特定したと発表した(要約番号4974)。「A potent small molecule PIM kinase inhibitor with activity in cell lines from hematological and solid malignancies」という表題の口頭発表において、Dr. Steven Warnerは、科学者がSuperGenのCLIMB(商標)技術を使用して、低分子PIMキナーゼ阻害剤の作製を可能にするモデルをどのように構築したかを詳述した。SGI-1776は、PIMキナーゼの強力かつ選択的な阻害剤として特定され、アポトーシスおよび細胞周期の停止を誘導し、これによって、ホスホ-BADレベルの低下およびインビトロでのmTOR阻害の増強を引き起こす。最も顕著なことには、SGI-1776は、MV-4-11(AML)およびMOLM-13(AML)の異種移植片モデルにおいて、有意な腫瘍退縮を誘導した。このことは、PIMキナーゼの阻害剤が、白血病を治療するために使用可能であることを立証40

10

20

30

40

50

する。

【0009】

P N A S v o l . 1 0 4 ( 5 1 ) , 2 0 5 2 3 - 2 8 において、F e d o r o v らは、P I M - 1 キナーゼ ( L y 5 3 3 3 ' 5 3 1 ) の選択的阻害剤が、A M L 患者由来の白血病細胞の細胞増殖を抑制し、細胞死を誘発することを示した。P I M - 3 は、膵臓癌細胞において発現されており、一方で、正常膵臓細胞においては発現されず、このことは、P I M - 3 が膵臓癌に対する良好な標的であるはずであることを実証する。L i , e t a l . , C a n c e r R e s . 6 6 ( 1 3 ) , 6 7 4 1 - 4 7 ( 2 0 0 6 ) 。ある種の癌を治療するのに有用なP I M キナーゼの阻害剤が、P C T / U S 第 2 0 0 8 / 0 1 2 8 2 9 号に記載されている。10

【0010】

タンパク質キナーゼC K 2 (以前はカゼインキナーゼI Iと呼ばれ、「C K 2」として本明細書で称される)は、遍在しきつ高度に保存されたタンパク質セリン／トレオニンキナーゼである。このホロ酵素は、一般的に、2つの触媒(アルファおよび／またはアルファ)サブユニットおよび2つの調節(ベータ)サブユニットから成る四量体錯体で見出される。C K 2 は、多数の生理学的標的を有し、細胞の生存の維持を含む一連の複雑な細胞機能に関与する。正常細胞中のC K 2 のレベルは、緊密に調節され、以前から細胞成長および増殖において役割を果たすと見なされている。ある種の癌を治療するのに有用であると記載されるC K 2 の阻害剤は、P C T / U S 第 2 0 0 7 / 0 7 7 4 6 4 号、P C T / U S 第 2 0 0 8 / 0 7 4 8 2 0 号、P C T / U S 第 2 0 0 9 / 3 5 6 0 9 号に記載されている。20

【0011】

C K 2 の遍在および重要性はともに、その配列の進化解析も示唆するように、C K 2 が進化的な尺度において古来の酵素であることを示唆し、その長命が、非常に多くの生化学プロセスに重要となった理由、ならびにさらには宿主からのC K 2 が、それらの生存およびライフサイクルの生化学系の不可欠な部分として、感染性病原体(例えば、ウイルス、原生動物)によって選ばれている理由を説明し得る。これらの同じ特徴が、C K 2 の阻害剤が、本明細書に論じられるように、様々な医療において有用であると考えられる理由を説明している。それは、G u e r r a & I s s i n g e r , C u r r . M e d . C h e m . , 2 0 0 8 , 1 5 : 1 8 7 0 - 1 8 8 6 によって要約されるように、多くの生物学的プロセスの中心となっているため、本明細書に記載の化合物を含むC K 2 の阻害剤は、様々な疾病および疾患の治療において有用であるはずである。30

【0012】

癌性細胞は、C K 2 の上昇を示し、最近の証拠は、C K 2 が、カスパーーゼ媒介性分解から調節タンパク質を保護することによって、細胞中のアポトーシスに強力な抑制を発揮することを示唆している。C K 2 の抗アポトーシス機能は、変換および腫瘍形成に関与する能力の一因となっている可能性がある。特に、C K 2 は、急性および慢性骨髄性白血病、リンパ腫、および複数の骨髄腫に関与することが示されている。加えて、増強されたC K 2 活性は、結腸、直腸、および胸部の固形腫瘍、肺および頭頸部の扁平上皮癌腫(S C C H N )、肺、大腸、直腸、腎臓、胸部、および前立腺の腺癌において観察されている。小分子によるC K 2 の阻害は、膵臓癌細胞、および肝細胞癌細胞(H e g G 2 、H e p 3 、H e L a 癌細胞株)のアポトーシスを誘発し、C K 2 阻害剤が、T R A I L によって誘発されるアポトーシスに対してR M S (横紋筋肉腫)の腫瘍を著しく感作させることが報告されている。したがって、単独で、またはT R A I L またはT R A I L 受容体のリガンドと組み合わせたC K 2 の阻害剤は、子供における最も一般的な軟部組織の肉腫であるR M S を治療するために有用である。加えて、C K 2 の上昇は、腫瘍の悪性度と高度に相關することが見出されており、したがって、本発明のC K 2 阻害剤による治療は、良性病変が悪性病変に進む傾向、または悪性病変が転移する傾向を軽減するはずである。40

【0013】

変異がしばしば調整制御の欠如を生じる構造的变化と関連する、他のキナーゼおよび

10

20

30

40

50

シグナル経路とは異なり、CK2活性レベルの増加は、活性レベルに影響を及ぼす変化ではなく、むしろ活性タンパク質の上方調節または過剰発現によって概して生じるようと思われる。GuerraおよびIssingerは、これを、活性レベルが、mRNAレベルとはあまり良く相關しないため、凝集による調整に起因する可能性があると主張している。CK2の過剰な活性は、SCCHN腫瘍、肺腫瘍、および乳房の腫瘍等を含む、多くの癌で示されている。同上。

## 【0014】

結腸直腸癌におけるCK2活性の上昇は、悪性腫瘍の増加と相関があることが示された。CK2の異常な発現および活性は、乳癌細胞におけるNF-カッパBの核レベルの増加を促進することが報告されている。CK2活性が、AMLおよびCMLに罹患する患者において急性転化中著しく増加し、CK2の阻害剤がこれらの条件において特に有効であることを示している。多発性骨髄腫細胞生存は、CK2の高活性に依存することが示され、CK2の阻害剤は、MM細胞に対して細胞毒性があった。同様に、CK2阻害剤は、マウスp190リンパ腫細胞の成長を阻害した。Bcr/Ablとの相互作用は、Bcr/Abl発現細胞の増殖に重要な役割を果たすことが報告されており、これは、CK2の阻害剤が、Bcr/Abl陽性の白血病の治療に有用であり得ることを示している。CK2の阻害剤は、マウスにおける、皮膚乳頭腫、前立腺および乳癌の異種移植の進行を阻害し、前立腺プロモーターを発現するトランスジェニックマウスの生存を延長することが示されている。同上。

10

## 【0015】

様々な非癌疾患経過におけるCK2の役割が、最近、見直されている。Guerra & Issinger, Curr. Med. Chem., 2008, 15: 1870-1886を参照のこと。証拠の増加は、CK2が、例えばアルツハイマー病、パーキンソン病を含む中枢神経系の深刻な疾病、およびグアムパーキンソン痴呆、第18染色体欠損症候群、進行性核上麻痺、クーフス病、またはピック病等の稀な神経変性疾患に関与することを示す。タウタンパク質の選択的なCK2媒介性リン酸化反応は、アルツハイマー病の進行性神経変性に関与し得ることが示唆されている。加えて、最近の研究は、CK2が、記憶障害および脳虚血に関与し、後者の効果が、PI3K生存経路におけるCK2の調整効果によって明らかに媒介されていることを示唆する。

20

## 【0016】

また、CK2は、例えば、急性もしくは慢性炎症性疼痛、糸球体腎炎、および自己免疫疾患を含む、炎症性疾患の調節に関与していることも示されており、これには、例えば、多発性硬化症(MS)、全身性エリテマトーデス、リウマチ性関節炎、および若年性関節炎が含まれる。それは、セラトニン5-HT3受容体チャネルの機能を正に調節し、ヘムオキシゲナーゼ2型を活性化し、ニューロンの一酸化窒素シンターゼの活性を増強する。選択的CK2阻害剤は、疼痛試験前に脊髄組織に投与される時、マウスの疼痛反応を大幅に軽減することが報告された。それは、RA患者の滑液からの分泌IIA型ホスホリバーゼA2をリン酸化し、若年性関節炎に罹患する患者の滑液に見出される炎症性分子である、DEK(核DNA結合タンパク質)の分泌を調節する。したがって、CK2の阻害は、ここに記載されるもの等の炎症性病変の進行を制御することが期待され、本明細書に開示される阻害剤は、動物モデルにおける疼痛を効果的に処置することが示された。

30

## 【0017】

また、タンパク質キナーゼCK2は、血管系疾患、例えば、アテローム性動脈硬化症、流体剪断ストレス、および低酸素症の一因となることも示されている。また、CK2は、心筋細胞肥大、インスリンシグナル伝達の低下、および骨格筋および骨組織の石灰化等の骨組織の疾患の一因となることも示されている。ある研究において、CK2の阻害剤は、培養細胞において、成長因子によって誘発される血管形成の遅延に効果があった。さらに、網膜症モデルにおいて、オクトレオチド(ソマトスタチン類似体)と組み合わせたCK2阻害剤は、血管新生房状分岐(neovascular tuft)を軽減し、したがって、本明細書に記載されるCK2阻害剤は、網膜症を治療するために、ソマトスタチ

40

50

ン類似体と組み合わせて効果的であろう。

【0018】

また、CK2は、GSK、トロポニン、およびミオシン軽鎖をリン酸化することも示されており、したがって、これは、骨格筋および骨組織の生理学に重要であり、筋組織に影響を及ぼす疾病に関連している。

【0019】

CK2はまた、例えば、タイレリアパルバ(*Theileria parva*)、クルーズトリパノソーマ(*Trypanosoma cruzi*)、ドノバンリーシュマニア(*Leishmania donovani*)、ヘルペトモナスムスカルムムスカルム(*Herpetomonas muscarum muscarum*)、熱帯熱マラリア原虫(*Plasmodium falciparum*)、トリパノソーマブルーセイ(*Trypanosoma brucei*)、トキソプラズマ原虫(*Toxoplasma gondii*)、およびマンソン住血吸虫(*Schistosoma mansoni*)等の寄生原生動物の発達およびライフサイクルの調節に関与することも、証拠が示唆している。非常に多くの研究が、宿主細胞の浸潤に欠くことのできない、寄生原生動物の細胞運動性の調節におけるCK2の役割を確認している。CK2の活性化またはCK2の過剰活性が、ドノバンリーシュマニア(*Leishmania donovani*)、ヘルペトモナスムスカルムムスカルム(*Herpetomonas muscarum muscarum*)、熱帯熱マラリア原虫(*Plasmodium falciparum*)、トリパノソーマブルーセイ(*Trypanosoma brucei*)、トキソプラズマ原虫(*Toxoplasma gondii*)、およびマンソン住血吸虫(*Schistosoma mansoni*)に感染する宿主に生じることが示されている。実際に、CK2の阻害は、クルーズトリパノソーマによる感染を遮断することが示されている。

10

20

30

【0020】

また、CK2は、他のウイルス型(例えば、ヒトサイトメガロウイルス、C型およびB型肝炎ウイルス、ボルナ病ウイルス、アデノウイルス、コクサッキーウイルス、コロナウイルス、インフルエンザ、および水疱瘡ウイルス)に加えて、ヒト免疫不全ウイルス1型(HIV-1)、ヒトパピローマウイルス、および単純ヘルペスウイルスに関するウイルスタンパク質と相互作用する、および/またはリン酸化することも示されている。CK2は、インビトロおよびインビボのHIV-1逆転写酵素ならびにプロテアーゼをリン酸化し、活性化し、HIVのモデルのサルヒト免疫不全ウイルス(SHV)の病原性を促進する。したがって、CK2の阻害剤は、HIV感染のモデルの病原性効果を軽減することができる。CK2はまた、単純ヘルペスウイルスおよび多くの他のウイルスにおいて、多くのタンパク質をリン酸化し、いくつかの証拠は、ウイルスが、それらのライフサイクルタンパク質のリン酸化酵素としてCK2を利用していることを示唆する。したがって、CK2の阻害は、自身のライフサイクルのために宿主のCK2に依存する、感染およびウイルス感染の進行を阻止することが期待される。

【0021】

CK2は、それが作用する生物学的プロセスの多様性において独特であり、他の点においてもほとんどのキナーゼとは異なり、構造的に活性であり、ATPまたはGTPを使用することができ、ほとんどの腫瘍および急速に増殖する組織において亢進する。また、それは、ほとんどのキナーゼとは区別され得る独特的構造上の特性も有し、それにより、その阻害剤がCK2に対して非常に特異的であることが可能になり、一方、多くのキナーゼ阻害剤は複数のキナーゼに作用し、オフターゲット効果の可能性または個々の対象間の変動が増加する。これらの理由の全てにより、CK2は、薬物開発において特に興味深い標的であり、本発明は、過剰な、異常な、または望ましくないレベルのCK2活性によって媒介される、または随伴する様々な異なる疾病および疾患を治療するのに有用である、CK2の非常に効果的な阻害剤を提供する。

40

【0022】

これらのタンパク質キナーゼが、癌、免疫応答、および炎症を伴う生物学的経路にお

50

いて、重要な機能を有し、ある種の微生物の病原性にも重要であるため、それらの活性の阻害剤は、多くの医薬用途を有する。本発明は、CK2もしくはPIM、または両方を阻害する新規の化合物、ならびにこれらの化合物を利用する組成物および使用方法を提供する。これらの化合物は、これらのタンパク質キナーゼのうちの1つ以上の阻害剤としてのそれらの活性から導きだされると考えられる治療上の有用性を有する。

### 【発明の概要】

#### 【0023】

本発明は、部分的には、細胞増殖を阻害すること、血管形成を阻害すること、およびタンパク質キナーゼ活性を調節することを含むが、これらに限定されない、ある種の生物学的活性を有する化学的化合物を提供する。これらの化合物は、Pimキナーゼ活性、およびカゼインキナーゼ2(CK2)活性、および場合によっては、Fms様チロシンキナーゼ3(Flt)活性も調節することができ、かつひいては、例えば、ATPからタンパク質もしくはペプチド基質へのガンマリン酸塩転移を阻害すること、血管形成を阻害すること、細胞増殖を阻害すること、および細胞アポトーシスを誘発することを含むが、これらに限定されない、生物学的機能に影響を及ぼす。本発明はまた、部分的には、新規の化学的化合物、およびその類似体を調製するための方法、ならびに前述のものを用いる方法も提供する。他の薬剤と組み合わせて上記の分子を含む組成物、および他の薬剤と組み合わせてかかる分子を用いるための方法も提供する。

10

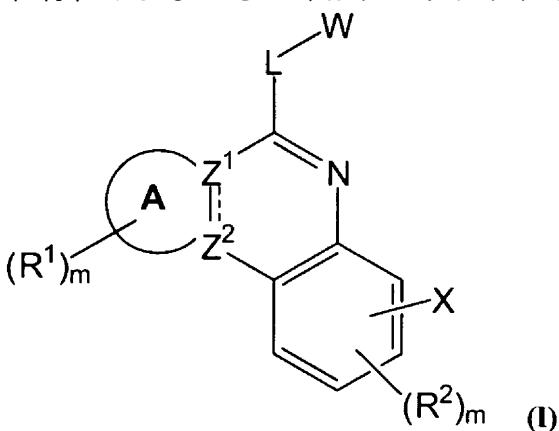
#### 【0024】

一態様において、本発明は、Pim-1、Pim-2、Pim-3、CK2、およびFltから選択される少なくとも1つのキナーゼを阻害する化合物を提供する。

20

#### 【0025】

一態様において、本発明は、式Iの化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、および/もしくはプロドラッグを提供し、



30

式中、

Aは、飽和した、または部分的に飽和した任意に置換された5、6、または7員環であり、

-----は、単結合または二重結合を表し、

Z<sup>1</sup>およびZ<sup>2</sup>は、独立して、-----が、単結合を表す時、NまたはCであるが、但し、Z<sup>1</sup>およびZ<sup>2</sup>は、双方がNとなることはないことを条件とし、

40

Z<sup>1</sup>およびZ<sup>2</sup>は、-----が、二重結合を表す時、Cであり、

Lは、結合、NR<sup>3</sup>、O、S、CR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>、CR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>-NR<sup>3</sup>、CR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>-O-、およびCR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>-Sから選択されるリンカーであり、

各R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、およびR<sup>5</sup>は、独立して、Hであるか、またはC1-C8アルキル基、C2-C8ヘテロアルキル基、C2-C8アルケニル基、C2-C8ヘテロアルケニル基、C2-C8アルキニル基、C2-C8ヘテロアルキニル基、C1-C8アシル基、C2-C8ヘテロアシル基、C6-C10アリール基、C5-C12ヘテロアリール基、C7-C12アリールアルキル基、およびC6-C12ヘテロアリールアルキル基から成る群から選択される任意に置換されたメンバーであるか、

50

あるいはハロ、OR、NR<sub>2</sub>、NROR、NRNR<sub>2</sub>、SR、SOR、SO<sub>2</sub>R、SO<sub>2</sub>NR<sub>2</sub>、NRSO<sub>2</sub>R、NRCONR<sub>2</sub>、NRCSNR<sub>2</sub>、NRC(=NR)NR<sub>2</sub>、NRCOOR、NRCOR、CN、COOR、CONR<sub>2</sub>、OOCR、COR、またはNO<sub>2</sub>であり、

式中、各Rは、独立して、Hであるか、またはC1-C8アルキル、C2-C8ヘテロアルキル、C2-C8アルケニル、C2-C8ヘテロアルケニル、C2-C8アルキニル、C2-C8ヘテロアルキニル、C1-C8アシル、C2-C8ヘテロアシル、C6-C10アリール、C5-C10ヘテロアリール、C7-C12アリールアルキル、もしくはC6-C12ヘテロアリールアルキルであり、

式中、同じ原子上または隣接する原子上の2つのRは、連結して、1つ以上のN、O、もしくはSを任意に含有する3~8員環を形成することができ、 10

各R基、および2つのR基を一緒に連結することによって形成される各環は、ハロ、=O、=N-CN、=N-OR、=NR、OR、NR<sub>2</sub>、SR、SO<sub>2</sub>R、SO<sub>2</sub>NR<sub>2</sub>、NRSO<sub>2</sub>R、NRCONR<sub>2</sub>、NRCSNR<sub>2</sub>、NRC(=NR)NR<sub>2</sub>、NRCOOR、NRCOR、CN、COOR、CONR<sub>2</sub>、OOCR、COR、およびNO<sub>2</sub>から選択される1つ以上の置換基で任意に置換され、

式中、各Rは、独立して、H、C1-C6アルキル、C2-C6ヘテロアルキル、C1-C6アシル、C2-C6ヘテロアシル、C6-C10アリール、C5-C10ヘテロアリール、C7-C12アリールアルキル、もしくはC6-C12ヘテロアリールアルキルであり、これらの各々は、ハロ、C1-C4アルキル、C1-C4ヘテロアルキル、C1-C6アシル、C1-C6ヘテロアシル、ヒドロキシ、アミノ、および=Oから選択される1つ以上の基で任意に置換され、 20

式中、同じ原子または隣接する原子上の2つのRは、連結して、N、O、およびSから選択される3個までのヘテロ原子を任意に含有する3~7員環を形成することができ、

R<sup>1</sup>は、=Oであり得るか、あるいは同じ原子または隣接する結合した原子上の2つのR<sup>1</sup>基が任意に一緒に連結して、任意に置換される、3~8員のシクロアルキルまたはヘテロシクロアルキルを形成することができ、

R<sup>4</sup>およびR<sup>5</sup>は、同じ原子上または隣接する結合した原子上にある時、任意に一緒に連結して、任意に置換される、3~8員のシクロアルキルまたはヘテロシクロアルキルを形成することができ、 30

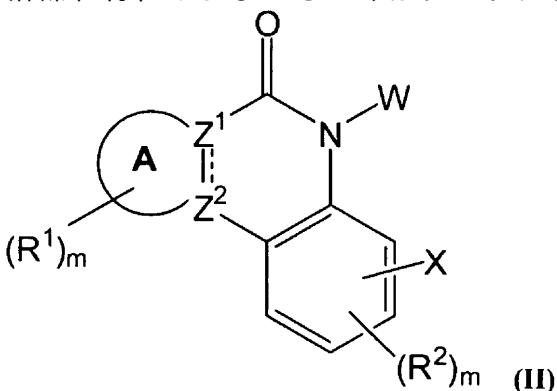
Wは、アルキル、ヘテロアルキル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリールアルキル、またはヘテロアリールアルキルであり、これらの各々は、任意に置換することができ、

Xは、極性置換基であり、

各mは、独立して、0~3である。

### 【0026】

別の態様において、本発明は、式IIの化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、および/もしくはプロドラッグを提供し、



式中、

Aは、飽和した、または部分的に飽和した任意に置換された5、6、または7員環であり、

- - - -は、単結合または二重結合を表し、

Z<sup>1</sup>およびZ<sup>2</sup>は、独立して、- - - -が、単結合を表す時、NまたはCであるが、但し、Z<sup>1</sup>およびZ<sup>2</sup>は、双方がNとなることはないことを条件とし、

Z<sup>1</sup>およびZ<sup>2</sup>は、- - - -が、二重結合を表す時、Cであり、

R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>の各々は、独立して、Hであるか、またはC<sub>1</sub> - C<sub>8</sub>アルキル基、C<sub>2</sub> - C<sub>8</sub>ヘテロアルキル基、C<sub>2</sub> - C<sub>8</sub>アルケニル基、C<sub>2</sub> - C<sub>8</sub>ヘテロアルケニル基、C<sub>2</sub> - C<sub>8</sub>アルキニル基、C<sub>2</sub> - C<sub>8</sub>ヘテロアルキニル基、C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub>アシル基、C<sub>2</sub> - C<sub>8</sub>ヘテロアシル基、C<sub>6</sub> - C<sub>10</sub>アリール基、C<sub>5</sub> - C<sub>12</sub>ヘテロアリール基、C<sub>7</sub> - C<sub>12</sub>アリールアルキル基、およびC<sub>6</sub> - C<sub>12</sub>ヘテロアリールアルキル基から成る群から選択される任意に置換された員であるか、

あるいはハロ、OR、NR<sub>2</sub>、NROR、NRNR<sub>2</sub>、SR、SOR、SO<sub>2</sub>R、SO<sub>2</sub>NR<sub>2</sub>、NR<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>R、NRCONR<sub>2</sub>、NRCSNR<sub>2</sub>、NRC(=NR)NR<sub>2</sub>、NRCOOR、NRCOR、CN、COOR、CONR<sub>2</sub>、OOCR、COR、またはNO<sub>2</sub>であり、

式中、各Rは、独立して、Hであるか、またはC<sub>1</sub> - C<sub>8</sub>アルキル、C<sub>2</sub> - C<sub>8</sub>ヘテロアルキル、C<sub>2</sub> - C<sub>8</sub>アルケニル、C<sub>2</sub> - C<sub>8</sub>ヘテロアルケニル、C<sub>2</sub> - C<sub>8</sub>アルキニル、C<sub>2</sub> - C<sub>8</sub>ヘテロアルキニル、C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub>アシル、C<sub>2</sub> - C<sub>8</sub>ヘテロアシル、C<sub>6</sub> - C<sub>10</sub>アリール、C<sub>5</sub> - C<sub>10</sub>ヘテロアリール、C<sub>7</sub> - C<sub>12</sub>アリールアルキル、もしくはC<sub>6</sub> - C<sub>12</sub>ヘテロアリールアルキルであり、

式中、同じ原子上または隣接する原子上の2つのRは、連結して、1つ以上のN、O、もしくはSを任意に含有する3 ~ 8員環を形成することができ、

各R基、および2つのR基を一緒に連結することによって形成される各環は、ハロ、=O、=N-CN、=N-OR、=NR、OR、NR<sub>2</sub>、SR、SO<sub>2</sub>R、SO<sub>2</sub>NR<sub>2</sub>、NR SO<sub>2</sub>R、NR CONR<sub>2</sub>、NR CSNR<sub>2</sub>、NR C(=NR)NR<sub>2</sub>、NR COOR、NR COR、CN、COOR、CONR<sub>2</sub>、OOCR、COR、およびNO<sub>2</sub>から選択される1つ以上の置換基で任意に置換され、

式中、各Rは、独立して、H、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>2</sub> - C<sub>6</sub>ヘテロアルキル、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>アシル、C<sub>2</sub> - C<sub>6</sub>ヘテロアシル、C<sub>6</sub> - C<sub>10</sub>アリール、C<sub>5</sub> - C<sub>10</sub>ヘテロアリール、C<sub>7</sub> - C<sub>12</sub>アリールアルキル、もしくはC<sub>6</sub> - C<sub>12</sub>ヘテロアリールアルキルであり、これらの各々は、ハロ、C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>アルキル、C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>ヘテロアルキル、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>アシル、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>ヘテロアシル、ヒドロキシ、アミノ、および=Oから選択される1つ以上の基で任意に置換され、

式中、同じ原子上または隣接する原子上の2つのRは、連結して、N、O、およびSから選択される3個までのヘテロ原子を任意に含有する3 ~ 7員環を形成することができ、

R<sup>1</sup>は、=Oであり得るか、あるいは同じ原子上または隣接する結合した原子上の2つのR<sup>1</sup>基は、任意に一緒に連結して、任意に置換される、3 ~ 8員のシクロアルキルまたはヘテロシクロアルキルを形成することができ、

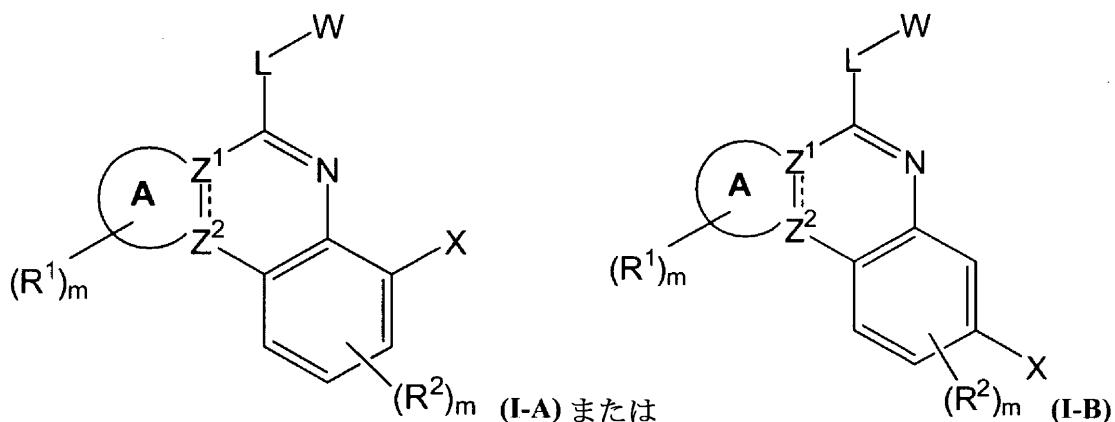
Wは、アルキル、ヘテロアルキル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリールアルキル、またはヘテロアリールアルキルであり、これらの各々は、任意に置換することができ、

Xは、極性置換基であり、

各mは、独立して、0 ~ 3である。

### 【0027】

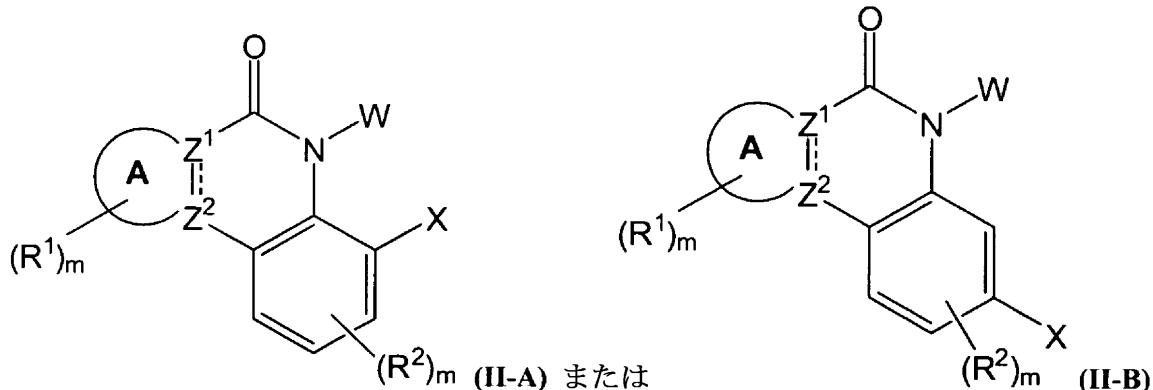
式Iのいくつかの実施形態において、本化合物は、式I-AまたはI-Bの構造を有するか、



またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、および／もしくはプロドラッグであって  
式中、A、Z<sup>1</sup>、Z<sup>2</sup>、L、W、X、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、およびmは、式Iと同じように定義される。

**【0028】**

式IIのいくつかの実施形態において、本化合物は、式II-AまたはII-Bの構造を有するか、



またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、および／もしくはプロドラッグであって  
式中、A、Z<sup>1</sup>、Z<sup>2</sup>、W、X、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、およびmは、式IIと同じように定義される。

**【0029】**

他の態様において、本発明は、これらの化合物を含む組成物、ならびにこれらの化合物を用いて、例えば、本明細書にさらに記載されるような、癌、免疫学的疾患、病原性感染、炎症、疼痛、血管形成関連疾患等の様々な病状を治療するための方法を提供する。

**【0030】**

本明細書に記載の式のうちの1つの化合物、ならびに少なくとも1つの薬学的に許容される担体もしくは賦形剤、または2つ以上の薬学的に許容される担体および／もしくは賦形剤を含む、薬学的組成物も本明細書に提供される。これらの化合物の薬学的組成物は、本明細書に記載の治療において利用することができる。

**【0031】**

本発明の化合物は、キナーゼに結合し、かつキナーゼと相互に作用し、一態様において、本発明は、キナーゼタンパク質と複合する本発明の化合物を提供する。

**【0032】**

ある実施形態において、タンパク質は、CK2タンパク質、例えば、配列番号1、2、もしくは3のアミノ酸配列を含むCK2タンパク質等、または実質的に同一のその変異体である。「実質的に同一の」とは、配列が、特定された配列（配列番号1、2、もしくは3）に対して少なくとも90%の相同性を共有し、好ましくは、特定された配列を

30

30

40

50

有する少なくとも 90 % の配列相同性を共有することを意味する。

配列番号 1 ( N P \_ 0 0 1 8 8 6 ; カゼインキナーゼ I I アルファ 1 サブユニットイソ型 a [ ホモサピエンス ] )

```
msgpvpsrar vytdvnthrp reywdyeshv vewgnqddyq lvrklgrgky sevfeainit
nnekvvvkil kpvkkkkikr eikilenlrg gpniitladi vkdpsrtpa lvfehvnnntd
121 fkqlyqtld ydirfymyei lkaldychsm gimhrdvkph nvmidhehrk lrlidwglae
181 fyhpgqeynv rvasryfkpg ellvdqmyd ysldmws1gc mlasmifrke pffhghdnyd
241 qlvriakvlg tedlydyidk ynielddprfn dilgrhsrkr werfvhsenq hlvspealdf
301 ldkllrydhq srltareame hpyfytvvkd qarmgssmp ggstpvssan mmsgissvpt
361 psplgplags pviaaanplg mpvpaaagaq q
```

配列番号 2 ( N P \_ 8 0 8 2 2 7 ; カゼインキナーゼ I I アルファ 1 サブユニットイソ型 a [ ホモサピエンス ] )

```
msgpvpsrar vytdvnthrp reywdyeshv vewgnqddyq lvrklgrgky sevfeainit
nnekvvvkil kpvkkkkikr eikilenlrg gpniitladi vkdpsrtpa lvfehvnnntd
121 fkqlyqtld ydirfymyei lkaldychsm gimhrdvkph nvmidhehrk lrlidwglae
181 fyhpgqeynv rvasryfkpg ellvdqmyd ysldmws1gc mlasmifrke pffhghdnyd
241 qlvriakvlg tedlydyidk ynielddprfn dilgrhsrkr werfvhsenq hlvspealdf
301 ldkllrydhq srltareame hpyfytvvkd qarmgssmp ggstpvssan mmsgissvpt
361 psplgplags pviaaanplg mpvpaaagaq q
```

配列番号 3 ( N P \_ 8 0 8 2 2 8 ; カゼインキナーゼ I I アルファ 1 サブユニットイソ型 b [ ホモサピエンス ] )

```
myeilkaldy chsmgimhrd vkphnvmidh ehrklrlidw glaefyhpgq eynvrvasry
fkgpellvd yqmydysldmw slgcmlasmi frkepfhgh dnydqlvria kvlgtedlyd
121 yidkynield prfnidgrh srkrwerfvh senqhlvspe aldfldkllr ydhqsrltar
181 eamehpyfyt vvkdqarmgs ssmpggstpv ssanmmmsgis svptpsplgp lagspviaaa
241 nplgmpvpaa agaqq
```

【 0 0 3 3 】

ある実施形態において、タンパク質は、細胞中、または無細胞系である。いくつかの実施形態におけるタンパク質、化合物、または分子は、固相に結合している。ある実施形態において、化合物とタンパク質との間の相互作用を、検出可能な標識により検出し、ここで、いくつかの実施形態において、タンパク質が、検出可能な標識を含み、ある実施形態において、化合物が、検出可能な標識を含む。化合物とタンパク質との間の相互作用を、時には、検出可能な標識なしで検出する。

【 0 0 3 4 】

また、Pimタンパク質、CK2タンパク質、またはF1tタンパク質の活性を調節するための方法も提供し、本方法は、タンパク質を含む系を、タンパク質の活性を調節するのに有効な量で、本明細書に記載の化合物と接触させることを含む。ある実施形態において、タンパク質の活性が阻害され、時には、タンパク質は、CK2タンパク質、例えば、配列番号 1、2、もしくは 3 のアミノ酸配列を含む CK2タンパク質等、またはその実質的に同一の変異体である。他の実施形態において、タンパク質は、Pimタンパク質またはF1tタンパク質である。ある実施形態において、系は、細胞であり、他の実施形態において、系は、無細胞系である。タンパク質または化合物は、ある実施形態において、固相と関連し得る。

【 0 0 3 5 】

細胞増殖を阻害するための方法も提供され、本方法は、細胞の増殖を阻害するのに有効な量の本明細書に記載の化合物と、細胞を接触させることを含む。細胞は、時には、例えば、癌細胞株（例えば、乳癌、前立腺癌、膵臓癌、肺癌、造血癌、結腸直腸癌、皮膚癌、卵巣癌の細胞株）等の細胞株に存在する。いくつかの実施形態において、癌細胞株は、乳癌細胞株、前立腺癌細胞株、または膵臓癌細胞株である。細胞は、時々、組織に存在し、対象中に存在し得、時には、腫瘍中に存在し、時々、対象における腫瘍に存在する。ある実施形態において、本方法は、細胞アポトーシスを誘発することをさらに含む。細胞は、時々、黄斑変性症に罹患する対象によるものである。

【 0 0 3 6 】

10

20

30

40

50

また、異常な細胞増殖に関連する状態を治療するための方法も提供され、本方法は、本明細書に記載の化合物を、細胞増殖状態を治療するのに有効な量で、それを必要とする対象に投与することを含む。ある実施形態において、細胞増殖状態は、腫瘍関連の癌である。癌は、時々、乳房、前立腺、膵臓、肺、結腸直腸、皮膚、または卵巣の癌である。いくつかの実施形態において、癌増殖状態は、例えば、造血癌等の非腫瘍癌である。細胞増殖状態は、いくつかの実施形態において、黄斑変性症である。

## 【0037】

免疫学的疾患、疼痛、または炎症性疾患の治療を必要とする対象において、免疫学的疾患、疼痛、または炎症性疾患を治療するための方法も提供され、本方法は、このような疾患を治療するのに有用な、治療有効量の治療剤を対象に投与することと、治療剤の所望の効果を増強させるのに有効な量でCK2、Pim、またはFltを阻害する分子を対象に投与することと、を含む。ある実施形態において、CK2、Pim、またはFltを阻害する分子は、本明細書に記載の式IまたはIIの化合物、またはその薬学的に許容される塩である。いくつかの実施形態において、CK2、Pim、またはFltを阻害する分子は、本明細書に提供される化合物の一覧表のうちの1つの特定の化合物、またはこれらの化合物のうちの1つの薬学的に許容される塩である。いくつかの実施形態において、CK2、Pim、またはFltを阻害する分子によって増強される治療剤の所望の効果は、細胞増殖の低下である。ある実施形態において、CK2、Pim、またはFltを阻害する分子によって増強される治療剤の所望の効果は、少なくとも1つの細胞型におけるアポトーシスの増加である。

10

20

## 【0038】

いくつかの実施形態において、治療剤、およびCK2、Pim、またはFltを阻害する分子は、実質的に同時に投与される。治療剤、およびCK2、Pim、またはFltを阻害する分子は、時々、対象によって同時に使用される。治療剤、およびCK2、Pim、またはFltを阻害する分子は、ある実施形態において、1つの薬学的組成物に組み合わされる。

30

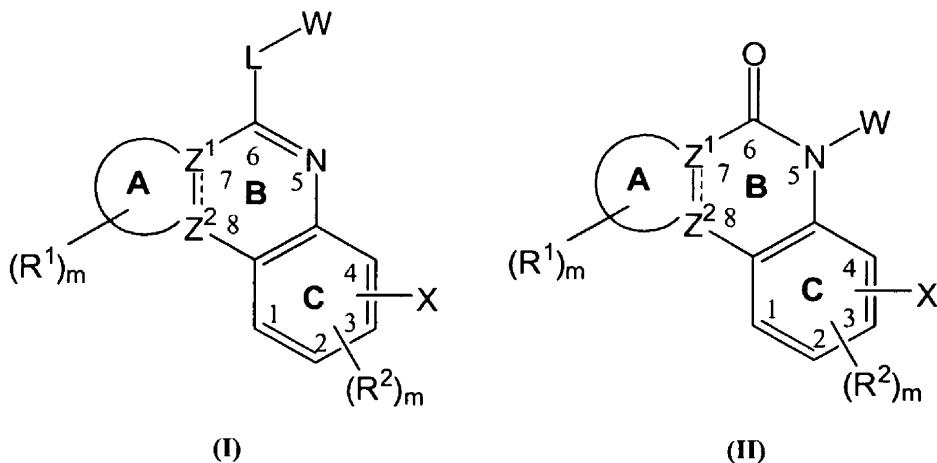
## 【0039】

これらおよび本発明の他の実施形態は、続く説明に記載される。

## 【発明を実施するための形態】

## 【0040】

便宜上、および正式名称に関係なく、式Iおよび式IIの二環式コア部分における基の位置を記載する必要がある場合、環位は、以下の番号付けスキームを用いた番号によって特定される。



40

## 【0041】

このスキームにおいて、1～4位は、低級(フェニル)環中にあり、5(窒素)～8位は、2番目の環中にある。したがって、例えば、フェニル環上の極性置換基Xの位置は、その基が、2番目の環中のNに結合するフェニル環炭素に隣接する非置換炭素に結合する場合、4位として記載され得る。また、便宜上、フェニル環は、この構造において、お

50

より本願を通して、C環として標識され、一方、Nを含有する2番目の環は、B環として称される。BおよびC環の二環式構造を共有する他の化合物に同じ関連のある番号付けスキームが使用され、一方、この二環式基に縮合されたZ<sup>1</sup>-Z<sup>2</sup>を含有するさらなる環は、本明細書においてA環と称される。

#### 定義

##### 【0042】

「a」および「an」という用語は、量の限定を意味せず、むしろ少なくとも1つの参照項目の存在を意味する。「a」および「an」という用語は、「1つ以上」または「少なくとも1つ」で置き換えて使用される。「または」または「および／または」という用語は、2つの語および表現が一緒になって、または個々であることを示すための機能語として使用される。「備える（comprising）」、「有する（having）」、「含む（including）」、および「含有する（containing）」という用語は、オープンエンドの用語（すなわち、「含まれるが、これらに限定されない」を意味する）として解釈されるべきものである。同じ成分または特性を対象とする全ての範囲の端点はそれ自体も含められ、独立して、組み合わせることができる。10

##### 【0043】

「本発明の化合物」、「これらの化合物」、「このような化合物」、「化合物」、および「本化合物」という用語は、本明細書に開示された構造式、例えば、式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(II)、(IIa)、(IIb)、(IIc)、および(Id)によって包含される化合物を指し、これらの構造が本明細書に開示されるこれらの式にある任意の特定の化合物が含まれる。化合物は、それらの化学的構造および／あるいは化学名のいずれかで特定され得る。化学構造および化学名が一致しない際には、化学構造が、化合物の同一性を決定する。さらに、本化合物は、CK2タンパク質、Pimタンパク質、または両方の生物学的活性を調節、すなわち阻害または増強することができ、それによって、「調節剤」または「CK2および／もしくはPim調節剤」としても本明細書で称される。本明細書に記載の任意の特定の化合物を含む式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(II)、(IIa)、(IIb)、(IIc)、および(Id)の化合物は、例示的な「調節剤」である。20

##### 【0044】

本明細書に記載の化合物は、1つ以上のキラル中心および／または二重結合を含有し得、したがって、二重結合異性体（すなわち、EおよびZ等の幾何異性体）、エナンチオマー、またはジアスレオマー等の立体異性体として存在し得る。本発明は、単離された立体異性形態のそれぞれ、ならびにラセミ混合物およびジアスレオマーの混合物を含む、様々な程度のキラル純度における立体異性体の混合物が含まれる。したがって、本明細書に示される化学構造は、例示された化合物の全ての可能なエナンチオマーならびに立体異性体を包含し、これには、立体異性的に純粋な形態（例えば、幾何学的に純粋、鏡像異性的に純粋、またはジアステレオ異性的に純粋）ならびに鏡像体および立体異性体混合物が含まれる。鏡像体および立体異性体混合物は、当業者に公知の別々の技術またはキラル合成技術を用いて、それらの成分のエナンチオマーまたは立体異性体に分解することができる。本発明は、単離された立体異性形態のそれぞれ、ならびにラセミ混合物を含む、様々な程度のキラル純度における立体異性体の混合物が含まれる。それはまた、様々なジアスレオマーも包含する。他の構造は、特定の異性体を示すように見えるが、便宜上のために過ぎず、示されたオレフィン異性体に対して本発明を限定することを意図するものではない。30

##### 【0045】

本化合物はまた、いくつかの互変異性型でも存在し得、1つの互変体の本明細書の叙述は、便宜上のためのみであり、示される型の他の互変体を包含することも理解されたい。したがって、本明細書に示される化学構造は、例示される化合物の全ての可能な互変異性型を包含する。本明細書に使用される「互変異性体」という用語は、それらが、平衡で一緒に存在することができるように、互いに、非常に容易に変化する異性体を指す。例え40

10

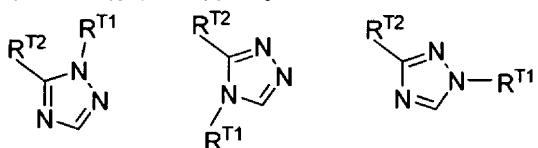
20

30

40

50

ば、ケトンおよびエノールは、1つの化合物の2つの互変異性型である。別例において、置換1, 2, 4-トリアゾール誘導体は、以下に示されるように少なくとも3つの互変異性型に存在し得る。



R<sup>T1</sup>は、Hまたは任意に置換されたアルキルであり、

R<sup>T2</sup>は、任意に置換されたアリルである。

#### 【0046】

10

本発明の化合物は、塩として調製することができるよう、多くの場合、イオン性基を有する。その場合、どこで参照が化合物になされようとも、薬学的に許容される塩も使用され得ることが当技術分野において理解される。これらの塩は、無機もしくは有機酸を伴う酸付加塩であり得るか、あるいはこれらの塩は、本発明の化合物の酸形態の場合、無機もしくは有機塩基から調製され得る。しばしば、化合物は、薬学的に許容される酸もしくは塩基の付加生成物として調製される、薬学的に許容される塩として調製されるか、または使用される。好適な薬学的に許容される酸もしくは塩基は、酸付加塩を形成するための塩酸、硫酸、臭化水素酸、酢酸、乳酸、クエン酸、もしくは酒石酸、および塩基性塩を形成するたもの水酸化カリウム、水酸化ナトリウム、水酸化アンモニウム、カフェイン、様々なアミン等、当技術分野において周知である。適切な塩を調製するための方法は、当技術分野で確立されている。場合によっては、これらの化合物は、酸性および塩基性官能基の両方を含有してもよいが、その場合、それらは、2つのイオン化基を有するが、正味荷電を有さなくてよい。薬学的に許容される塩を調製するための標準的な方法およびそれらの製剤は、当技術分野で周知であり、例えば、"Remington: The Science and Practice of Pharmacy", A. Gennaro, ed., 20th edition, Lippincott, Williams & Wilkins, Philadelphia, PAを含む、様々な参考文献に開示されている。

20

#### 【0047】

30

本明細書で使用される「溶媒和物」は、溶媒和（溶媒分子と分子または溶質のイオンとの組み合わせ）によって形成される化合物、または溶質イオンもしくは分子、すなわち本発明の化合物、と1つ以上の溶媒分子から成る凝集体を意味する。水が、溶媒である時、対応する溶媒和物は、「水和物」である。水和物の例としては、半水和物、一水和物、二水和物、三水和物、六水和物等が含まれるが、これらに限定されない。本化合物の薬学的に許容される塩および/またはプロドラッグはまた、溶媒和物形態で存在し得ることを当業者には理解されよう。溶媒和物は、一般的に、本化合物の調製の一部である水和作用を介して、または本発明の無水化合物による自然な吸湿を通して形成される。

#### 【0048】

40

「エステル」という用語は、分子の-COOH官能の任意のものが、-COOR官能基によって置き換えられ、エステルのR部分が、安定したエステル部分を形成する任意の炭素含有基である、本化合物の任意のエステルを意味し、これには、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、およびそれらの置換された誘導体が含まれるが、これらに限定されない。本化合物の加水分解性エステルは、カルボキシルが加水分解性エステル基の形態で存在する化合物である。つまり、これらのエステルは、薬学的に許容され、かつこれらのエステルをインビポで対応するカルボキシルに加水分解することができる。これらのエステルは、従来のものであり得、これには、低級アルカノイルオキシアルキルエステル、例えば、ピバロイルオキシメチルおよび1-ピバロイルオキシエチルエステル；低級アルコキシカルボニルアルキルエステル、例えば、メトキシカルボニルオキシメチル、1-エトキシカルボニルオキシエチル、および1-イソプロピルカルボ

50

ニルオキシエチルエステル；低級アルコキシメチルエステル、例えば、メトキシメチルエステル、ラクトニルエステル、ベンゾフランケトエステル、チオベンゾフランケトエステル；低級アルカノイルアミノメチルエステル、例えば、アセチルアミノメチルエステルが含まれる。また、ベンジルエステルおよびシアノメチルエステル等の他のエステルも使用することができる。これらのエステルの他の例には、(2,2-ジメチル-1-オキシプロピルオキシ)メチルエステル；(1RS)-1-アセトキシエチルエステル、2-[ (2-メチルプロピルオキシ)カルボニル]-2-ペンテニルエステル、1-[ [(1-メチルエトキシ)カルボニル]-オキシ]エチルエステル；イソプロピルオキシカルボニルオキシエチルエステル、(5-メチル-2-オキソ-1,3-ジオキソール-4-イル)メチルエステル、1-[ [(シクロヘキシルオキシ)カルボニル]-オキシ]エチルエステル；3,3-ジメチル-2-オキソブチルエステルが含まれる。本発明の化合物の加水分解性エステルが、従来の方法を用いることによって該化合物の遊離カルボキシルで形成することができることは、当業者には明らかである。代表的なエステルには、ビバロイロキシメチルエステル、イソプロピルオキシカルボニルオキシエチルエステル、および(5-メチル-2-オキソ-1,3-ジオキソール-4-イル)メチルエステルが含まれる。

10

## 【0049】

「プロドラッグ」という用語は、薬学的に活性な化合物の前駆体を指し、この前駆体それ自体は、薬学的に活性であっても、なくてもよいが、投与時に、代謝的に、あるいはそうでなければ、対象となる薬学的に活性な化合物もしくは薬物に変換される。例えば、プロドラッグは、薬学的に活性な化合物のエステル、エーテル、またはアミド形態であり得る。様々なプロドラッグ型が、調製され、様々な薬剤について開示されている。例えば、Bundgaard, H. and Moss, J., J. Pharm. Sci. 78: 122-126 (1989) を参照のこと。したがって、当業者は、一般に使用される有機合成の技術を用いてこれらのプロドラッグを調製する方法を知っている。

20

## 【0050】

「保護基」とは、分子マスクにおける反応性官能基に結合される場合、官能基の反応性を軽減するか、または妨げる原子の群を指す。保護基の例は、Green et al., "Protective Groups in Organic Chemistry", (Wiley, 2<sup>nd</sup> ed. 1991) およびHarrison et al., "Compendium of Synthetic Organic Methods", Vols. 1-8 (John Wiley and Sons, 1971-1996) に見出され得る。代表的なアミノ保護基としては、ホルミル、アセチル、トリフルオロアセチル、ベンジル、ベンジルオキシカルボニル(「CBZ」)、tert-ブтокシカルボニル(「BOC」)、トリメチルシリル(「TMS」)、2-トリメチルシリル-エタンスルホニル(「SES」)、トリチルおよび置換されたトリチル基、アリルオキシカルボニル、9-フルオレニルメチルオキシカルボニル(「FMOC」)、ニトロ-ベラトリルオキシカルボニル(「NVO C」)等が含まれるが、これらに限定されない。代表的なヒドロキシ保護基としては、ヒドロキシ基がアシル化されているかまたはアルキル化されているもの、例えば、ベンジル、およびトリチルエーテル、ならびにアルキルエーテル、テトラヒドロピラニルエーテル、トリアルキルシリルエーテル、およびアリルエーテルが含まれるが、これらに限定されない。

30

## 【0051】

本明細書で使用される、「薬学的に許容される」とは、過度の毒性、炎症、アレルギー反応等が伴わず、ヒトおよび動物の組織と接触させて用いるために好適であり、合理的な利益/リスク比と釣り合っており、健全な医学的判断(sound medical judgment)の範囲内において、それらの意図する使用に有効であることを意味する。

40

## 【0052】

「賦形剤」とは、化合物を投与する場合に用いる希釈剤、アジュvant、ビヒクル、または担体を指す。

50

## 【0053】

「有効量」または「治療有効量」は、化合物を患者に投与する場合に有益な結果を達成する本化合物の量、または代替として、インビボまたはインビトロで所望の活性を有する化合物の量である。増殖性疾患の場合、有益な臨床転帰には、治療を行わない場合と比較して、疾病もしくは疾患に伴う症状の範囲もしくは重症度の低下、ならびに／または患者の寿命および／もしくは生活の質の増大が含まれる。例えば、癌に罹患している患者に対して、「有益な臨床転帰」には、治療を行わない場合と比較して、腫瘍塊の低減、腫瘍成長速度の低下、転移の低減、癌に伴う症状の重症度の低下、および／または対象の寿命の増加が含まれる。対象に投与される化合物の正確な量は、疾病もしくは状態のタイプおよび重症度、ならびに対象の特徴、例えば、全身的健康状態、年齢、性別、体重、および薬物耐性に依存する。また、増殖性疾患の程度、重症度、およびタイプにも依存する。当業者は、これらおよび他の要因に依存する適切な用量を決定することができる。

10

## 【0054】

本明細書で使用される、「アルキル」、「アルケニル」、および「アルキニル」という用語には、直鎖、分枝鎖および環状の一価のヒドロカルビル基およびこれらの組み合わせが含まれ、非置換である場合には、CおよびHのみを含有する。例としては、メチル、エチル、イソブチル、シクロヘキシリ、シクロペンチルエチル、2-プロペニル、3-ブチニル等が含まれる。このような各基の炭素原子の総数は、時々、本明細書中に記載され、例えば、この基が10個までの炭素原子を含み得る場合、1～10CまたはC1～C10またはC1～10として表され得る。ヘテロ原子（典型的に、N、O、およびS）が、ヘテロアルキル基のように、炭素原子を置き換えることができる場合、その基を記載する数は、例えば、依然としてC1～C6と記載されても、その基の炭素原子の数と、記載される環または鎖の骨格中の炭素原子に対する置き換えとして含まれるこのようなヘテロ原子の数とを合わせた合計を表す。

20

## 【0055】

一般的に、本発明のアルキル置換基、アルケニル置換基、およびアルキニル置換基は、1～10C（アルキル）または2～10C（アルケニルもしくはアルキニル）を含有する。好ましくは、それらは、1～8C（アルキル）または2～8C（アルケニルもしくはアルキニル）を含有する。時々、それらは、1～4C（アルキル）または2～4C（アルケニルもしくはアルキニル）を含有する。単一の基は、1つより多くの型の多重結合、または1つより多くの多重結合を含み得、このような基は、少なくとも1つの炭素-炭素二重結合を含む場合、「アルケニル」という用語の定義に含まれ、それらが少なくとも1つの炭素-炭素三重結合を含む場合、「アルキニル」という用語の定義に含まれる。

30

## 【0056】

アルキル基、アルケニル基、およびアルキニル基は、しばしば、このような置換が化学的に意味をなす程度まで、任意に置換される。典型的な置換基としては、ハロ、=O、=N-CN、=N-OR、=NR、OR、NR<sub>2</sub>、SR、SO<sub>2</sub>R、SO<sub>2</sub>NR<sub>2</sub>、NR SO<sub>2</sub>R、NRCONR<sub>2</sub>、NRCSNR<sub>2</sub>、NRC(=NR)NR<sub>2</sub>、NRCOOR、NRCOR、CN、C CR、COOR、CONR<sub>2</sub>、OOCR、COR、およびNO<sub>2</sub>が含まれるが、これらに限定されず、式中、各Rは、独立して、H、C1～C8アルキル、C2～C8ヘテロアルキル、C1～C8アシル、C2～C8ヘテロアシル、C2～C8アルケニル、C2～C8ヘテロアルケニル、C2～C8アルキニル、C2～C8ヘテロアルキニル、C6～C10アリール、またはC5～C10ヘテロアリールであり、各Rは、ハロ、=O、=N-CN、=N-OR、=NR、OR、NR<sub>2</sub>、SR、SO<sub>2</sub>R、SO<sub>2</sub>NR<sub>2</sub>、NR SO<sub>2</sub>R、NRCONR<sub>2</sub>、NRCSNR<sub>2</sub>、NRC(=NR)NR<sub>2</sub>、NRCOOR、NRCOR、CN、C CR、COOR、CONR<sub>2</sub>、OOCR、COR、およびNO<sub>2</sub>で任意に置換され、式中、各Rは、独立して、H、C1～C8アルキル、C2～C8ヘテロアルキル、C1～C8アシル、C2～C8ヘテロアシル、C6～C10アリール、またはC5～C10ヘテロアリールである。アルキル基、アルケニル基、およびアルキニル基はまた、C1～C40

40

50

8 アシル、C 2 - C 8 ヘテロアシル、C 6 - C 10 アリール、または C 5 - C 10 ヘテロアリールによって置換することもでき、これらの各々は、特定の基に適切な置換基によって置換することができる。2つのRおよびR<sup>a</sup>が、同じ原子(例えば、NR<sub>2</sub>)上または一緒に結合する隣接する原子(例えば、-NR-C(O)R)上に存在する場合、2つのRおよびR<sup>a</sup>基は、それらが結合する原子と一緒にになって、5~8環員を有する環を形成することができ、これは、C 1 - C 4 アルキル、C 1 - C 4 アシル、ハロ、C 1 - C 4 アルコキシ等で置換することができ、環員として、N、O、およびSから選択されるさらなるヘテロ原子を含有することができる。

## 【0057】

本明細書に使用される「任意に置換された」とは、特定の基または記載される基が、非水素置換基を有し得ずないか、または基は、1つ以上の非水素置換基を有し得ることを示す。別途特定されない限り、存在し得るこのような置換基の総数は、記載される基の非置換型上に存在するH原子の数に相当する。任意の置換基が、カルボニル酸素(=O)等の二重結合を介して結合する際には、基は、最大2つの利用可能な原子価をとるため、含まれ得る置換基の総数は、利用可能な原子価の総数に従って減少される。

## 【0058】

特定基またはラジカルを修飾するために使用される場合の「置換された」とは、特定基またはラジカルの1つ以上の水素原子がそれぞれ、互いに独立して、同じ置換基または異なる置換基と置き換えられることを意味する。

## 【0059】

特定基またはラジカルにおいて、飽和炭素原子を置換するために有用な置換としては、-R<sup>a</sup>、ハロ、-O<sup>-</sup>、=O、-OR<sup>b</sup>、-SR<sup>b</sup>、-S<sup>-</sup>、=S、-NR<sup>c</sup>R<sup>c</sup>、=NR<sup>b</sup>、=N-OR<sup>b</sup>、トリハロメチル、-CF<sub>3</sub>、-CN、-OCN、-SCN、-NO、-NO<sub>2</sub>、=N<sub>2</sub>、-N<sub>3</sub>、-S(O)<sub>2</sub>R<sup>b</sup>、-S(O)<sub>2</sub>NR<sup>b</sup>、-S(O)<sub>2</sub>O<sup>-</sup>、-S(O)<sub>2</sub>OR<sup>b</sup>、-OS(O)<sub>2</sub>R<sup>b</sup>、-OS(O)<sub>2</sub>OR<sup>b</sup>、-OS(O)<sub>2</sub>O<sup>-</sup>、-OS(O)<sub>2</sub>OR<sup>b</sup>、-P(O)(O<sup>-</sup>)<sub>2</sub>、-P(O)(OR<sup>b</sup>)(O<sup>-</sup>)、-P(O)(OR<sup>b</sup>)(OR<sup>b</sup>)、-C(O)R<sup>b</sup>、-C(S)R<sup>b</sup>、-C(NR<sup>b</sup>)R<sup>b</sup>、-C(O)O<sup>-</sup>、-C(O)OR<sup>b</sup>、-C(S)OR<sup>b</sup>、-C(O)NR<sup>c</sup>R<sup>c</sup>、-C(NR<sup>b</sup>)NR<sup>c</sup>R<sup>c</sup>、-OC(O)R<sup>b</sup>、-OC(S)R<sup>b</sup>、-OC(O)O<sup>-</sup>、-OC(O)OR<sup>b</sup>、-OC(S)OR<sup>b</sup>、-NR<sup>b</sup>C(O)R<sup>b</sup>、-NR<sup>b</sup>C(S)R<sup>b</sup>、-NR<sup>b</sup>C(O)O<sup>-</sup>、-NR<sup>b</sup>C(O)OR<sup>b</sup>、-NR<sup>b</sup>C(S)OR<sup>b</sup>、-NR<sup>b</sup>C(O)NR<sup>c</sup>R<sup>c</sup>、-NR<sup>b</sup>C(NR<sup>b</sup>)R<sup>b</sup>、および-NR<sup>b</sup>C(NR<sup>b</sup>)NR<sup>c</sup>R<sup>c</sup>が含まれるが、これらに限定されず、式中、R<sup>a</sup>は、アルキル、シクロアルキル、ヘテロアルキル、シクロヘテロアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、およびヘテロアリールアルキルから成る群から選択され；各R<sup>b</sup>は、独立して、水素またはR<sup>a</sup>であり；各R<sup>c</sup>は、独立して、R<sup>b</sup>であるか、または代替として、2つのR<sup>c</sup>は、それらが結合する窒素原子と一緒にになって、4、5、6、もしくは7員のシクロヘテロアルキルを形成し得、O、N、およびSから成る群から選択される、同じもしくは異なる1~4個のさらなるヘテロ原子を任意に含み得る。具体的な例として、-NR<sup>c</sup>R<sup>c</sup>は、-NH<sub>2</sub>、-NH-アルキル、N-ピロリジニル、およびN-モルホリニルを含むことが意図される。別の具体的な例として、置換アリールは、-アルキレン-O-アリール、-アルキレン-ヘテロアリール、-アルキレン-シクロヘテロアルキル、-アルキレン-C(O)OR<sup>b</sup>、-アルキレン-C(O)NR<sup>b</sup>R<sup>b</sup>、および-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-C(O)-CH<sub>3</sub>を含むことが意図される。それらが結合する原子と一緒にになって、1つ以上の置換基は、シクロアルキルおよびシクロヘテロアルキルを含む環状環を形成し得る。

## 【0060】

同様に、特定基またはラジカルにおいて、非置換炭素原子を置換するために有用な置換としては、-R<sup>a</sup>、ハロ、-O<sup>-</sup>、-OR<sup>b</sup>、-SR<sup>b</sup>、-S<sup>-</sup>、-NR<sup>c</sup>R<sup>c</sup>、トリハロメチル、-CF<sub>3</sub>、-CN、-OCN、-SCN、-NO、-NO<sub>2</sub>、-N<sub>3</sub>、-S(O)<sub>2</sub>R<sup>b</sup>、-S(O)<sub>2</sub>O<sup>-</sup>、-S(O)<sub>2</sub>OR<sup>b</sup>、-OS(O)<sub>2</sub>R<sup>b</sup>、-OS(O)<sub>2</sub>O<sup>-</sup>

10

20

30

40

50

$O^-_2$ 、 $-OS(O)_2OR^b$ 、 $-P(O)(O^-)_2$ 、 $-P(O)(OR^b)(O^-)$ 、 $-P(O)(OR^b)(OR^b)$ 、 $-C(O)R^b$ 、 $-C(S)R^b$ 、 $-C(NR^b)R^b$ 、 $-C(O)O^-$ 、 $-C(O)OR^b$ 、 $-C(S)OR^b$ 、 $-C(O)NR^cR^c$ 、 $-C(NR^b)NR^cR^c$ 、 $-OC(O)R^b$ 、 $-OC(S)R^b$ 、 $-OC(O)O^-$ 、 $-OC(O)OR^b$ 、 $-OC(S)OR^b$ 、 $-NR^bC(O)R^b$ 、 $-NR^bC(S)R^b$ 、 $-NR^bC(O)OR^b$ 、 $-NR^bC(O)OR^b$ 、 $-NR^bC(S)OR^b$ 、 $-NR^bC(O)NR^cR^c$ 、 $-NR^bC(NR^b)R^b$ 、および $-NR^bC(NR^b)NR^cR^c$ が含まれるが、これらに限定されず、式中、 $R^a$ 、 $R^b$ 、および $R^c$ は、上記に定義される通りである。

## 【0061】

10

ヘテロアルキルおよびシクロヘテロアルキル基において、窒素原子を置換するためには有用な置換基としては、 $-R^a$ 、 $-O^-$ 、 $-OR^b$ 、 $-SR^b$ 、 $-S^-$ 、 $-NR^cR^c$ 、トリハロメチル、 $-CF_3$ 、 $-CN$ 、 $-NO$ 、 $-NO_2$ 、 $-S(O)_2R^b$ 、 $-S(O)O^-_2$ 、 $-S(O)_2OR^b$ 、 $-OS(O)_2OR^b$ 、 $-OS(O)_2O^-$ 、 $-OS(O)_2OR^b$ 、 $-P(O)(O^-)_2$ 、 $-P(O)(OR^b)(O^-)$ 、 $-P(O)(OR^b)(OR^b)$ 、 $-C(O)R^b$ 、 $-C(S)R^b$ 、 $-C(NR^b)R^b$ 、 $-C(O)OR^b$ 、 $-C(S)OR^b$ 、 $-C(O)NR^cR^c$ 、 $-C(NR^b)NR^cR^c$ 、 $-OC(O)R^b$ 、 $-OC(S)R^b$ 、 $-OC(O)OR^b$ 、 $-OC(S)OR^b$ 、 $-NR^bC(O)R^b$ 、 $-NR^bC(O)OR^b$ 、 $-NR^bC(S)OR^b$ 、 $-NR^bC(O)NR^cR^c$ 、 $-NR^bC(NR^b)R^b$ 、および $-NR^bC(NR^b)NR^cR^c$ が含まれるが、これらに限定されず、式中、 $R^a$ 、 $R^b$ 、および $R^c$ は、上記に定義される通りである。

## 【0062】

20

「アセチレン」置換基とは、任意に置換された $2 - 10 C$ アルキニル基である、式 $-C-C-R^a$ から成り、式中、 $R^a$ は、Hであるか、またはC<sub>1</sub>~C<sub>8</sub>アルキル、C<sub>2</sub>~C<sub>8</sub>ヘテロアルキル、C<sub>2</sub>~C<sub>8</sub>アルケニル、C<sub>2</sub>~C<sub>8</sub>ヘテロアルケニル、C<sub>2</sub>~C<sub>8</sub>アルキニル、C<sub>2</sub>~C<sub>8</sub>ヘテロアルキニル、C<sub>1</sub>~C<sub>8</sub>アシル、C<sub>2</sub>~C<sub>8</sub>ヘテロアシル、C<sub>6</sub>~C<sub>10</sub>アリール、C<sub>5</sub>~C<sub>10</sub>ヘテロアリール、C<sub>7</sub>~C<sub>12</sub>アリールアルキル、またはC<sub>6</sub>~C<sub>12</sub>ヘテロアリールアルキルであり、各 $R^a$ 基は、ハロ、=O、=N-CN、=N-OR、=NR、OR、NR<sub>2</sub>、SR、SO<sub>2</sub>R、SO<sub>2</sub>NR<sub>2</sub>、NR SO<sub>2</sub>R、NR CONR<sub>2</sub>、NR CSNR<sub>2</sub>、NR C(=NR)NR<sub>2</sub>、NR COOR、NR COR、CN、COOR、CONR<sub>2</sub>、OOCR、COR、およびNO<sub>2</sub>から選択される1つ以上の置換基で任意に置換され、式中、各R<sub>a</sub>は、独立して、H、C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>2</sub>~C<sub>6</sub>ヘテロアルキル、C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アシル、C<sub>2</sub>~C<sub>6</sub>ヘテロアシル、C<sub>6</sub>~C<sub>10</sub>アリール、C<sub>5</sub>~C<sub>10</sub>ヘテロアリール、C<sub>7</sub>~C<sub>12</sub>アリールアルキル、またはC<sub>6</sub>~C<sub>12</sub>ヘテロアリールアルキルであり、これらの各々は、ハロ、C<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>アルキル、C<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>ヘテロアルキル、C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アシル、C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>ヘテロアシル、ヒドロキシ、アミノ、および=Oから選択される1つ以上の基で任意に置換され、式中、2つのR<sub>a</sub>は、連結して、N、O、およびSから選択される3個までのヘテロ原子を任意に含有する3~7員環を形成することができる。いくつかの実施形態において、-C-C-R<sub>a</sub>のR<sub>a</sub>は、HまたはMeである。2つのR<sub>a</sub>およびR<sub>b</sub>が、同じ原子（例えば、NR<sub>2</sub>）上または一緒に結合する隣接する原子（例えば、-NR-C(O)R）上に存在する場合、2つのR<sub>a</sub>およびR<sub>b</sub>基は、それらが結合する原子と一緒にになって、5~8員環を有する環を形成することができ、これは、C<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>アルキル、C<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>アシル、ハロ、C<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>アルコキシ等で置換することができ、環員として、N、O、およびSから選択されるさらなるヘテロ原子を含有することができる。

## 【0063】

40

「ヘテロアルキル」、「ヘテロアルケニル」、および「ヘテロアルキニル」等は、対応するヒドロカルビル（アルキル、アルケニル、およびアルキニル）基と同様に定義されるが、「ヘテロ」という用語は、骨格残基内に1~3個のOヘテロ原子、Sヘテロ原子、

50

またはNヘテロ原子、あるいはこれらの組み合わせを含有する基を指し、したがって、対応するアルキル基、アルケニル基、またはアルキニル基の少なくとも1つの炭素原子は、特定されるヘテロ原子のうちの1つにより置き換えられて、ヘテロアルキル基、ヘテロアルケニル基、またはヘテロアルキニル基を形成する。アルキル基、アルケニル基、およびアルキニル基のヘテロ形態の典型的および好ましいサイズは、概して、対応するヒドロカルビル基についてと同じであり、したがって、ヘテロ形態に存在し得る置換基は、ヒドロカルビル基について上に記載される置換基と同じである。化学的安定性の理由により、別途特定されない限り、このような基は、ニトロ基またはスルホニル基においてのように、NまたはS上にオキソ基が存在する場合を除いて、2つより多くの連続したヘテロ原子を含まないこともまた理解される。

10

## 【0064】

「アルキル」は、本明細書で使用される場合、シクロアルキル基およびシクロアルキルアルキル基を含むが、「シクロアルキル」という用語は、環炭素原子を介して結合する炭素環式非芳香族基を記載するために、本明細書で使用され得、「シクロアルキルアルキル」は、アルキルリンカーを介して分子に結合する炭素環式非芳香族基を記載するために使用され得る。同様に、「ヘテロシクリル」は、少なくとも1つのヘテロ原子を環員として含有し、環原子(CであってもNであってもよい)を介して分子に結合する、非芳香族環式基を記載するために使用され得、「ヘテロシクリルアルキル」は、リンカーを介して別の分子に接続される、このような基を記載するために使用され得る。シクロアルキル基、シクロアルキルアルキル基、ヘテロシクリル基、およびヘテロシクリルアルキル基に好適なサイズおよび置換基は、アルキル基について上に記載されたものと同じである。本明細書で使用される、これらの用語はまた、その環が非芳香族でない限り、1つまたは2つの二重結合を含有する環も含む。

20

## 【0065】

本明細書で使用される「アシル」は、カルボニル炭素原子の2つの利用可能な原子価位置のうちの1つに結合した、アルキルラジカル、アルケニルラジカル、アルキニルラジカル、アリールラジカル、またはアリールアルキルラジカルを含む基を包含し、ヘテロアシルとは、カルボニル炭素以外の少なくとも1つの炭素が、N、O、およびSから選択されるヘテロ原子により置き換えられている、対応する基を指す。したがって、ヘテロアシルには、例えば、-C(=O)ORおよび-C(=O)NR<sub>2</sub>、ならびに-C(=O)-ヘテロアリールが含まれる。

30

## 【0066】

アシル基およびヘテロアシル基は、これらがカルボニル炭素原子の開放原子価を介して結合している任意の基または分子に結合する。一般的に、それらは、C1-C8アシル基(ホルミル、アセチル、ビバロイル、およびベンゾイルを含む)、ならびにC2-C8ヘテロアシル基(メトキシアセチル、エトキシカルボニル、および4-ピリジノイルを含む)である。ヒドロカルビル基、アリール基、およびアシル基、ならびにアシル基またはヘテロアシル基を含む基のヘテロ形態は、アシル基またはヘテロアシル基の対応する成分の各々について一般的に好適な置換基として、本明細書に記載される置換基で置換され得る。

40

## 【0067】

「芳香族」部分または「アリール」部分とは、芳香族性という周知の特徴を有する、単環式または縮合二環式部分を指し、例としては、フェニルおよびナフチルが含まれる。同様に、「ヘテロ芳香族」および「ヘテロアリール」とは、環員として、O、S、およびNから選択される1個以上のヘテロ原子を含有する、このような単環式または縮合二環式環系を指す。ヘテロ原子の含有は、5員環および6員環における芳香族性を可能にする。代表的なヘテロ芳香族系には、単環式C5-C6芳香族基、例えば、ピリジル、ピリミジル、ピラジニル、チエニル、フラニル、ピロリル、ピラゾリル、チアゾリル、オキサゾリル、およびイミダゾリル、ならびにこれらの単環式基のうちの1つをフェニル環またはヘテロ芳香族単環式基のうちのいずれかと縮合させて、C8-C10二環式基を形成するこ

50

とにより形成される縮合二環式部分、例えば、インドリル、ベンゾイミダゾリル、インダゾリル、ベンゾトリアゾリル、イソキノリル、キノリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾフラン、ピラゾロピリジル、キナゾリニル、キノキサリニル、シンノリニル等が含まれる。環系全体にわたる電子分布の観点で芳香族性の特徴を有する、任意の単環式系または縮合環二環式系が、この定義に含まれる。それはまた、その分子の残りの部分に直接結合する環が少なくとも芳香族性の特徴を有する、二環式基も包含する。一般的に、これらの環系は、5～12個の環員原子を含有する。好ましくは、単環式ヘテロアリールは、5～6個の環員を含有し、二環式ヘテロアリールは、8～10個の環員を含有する。

## 【0068】

アリール部分およびヘテロアリール部分は、C<sub>1</sub>～C<sub>8</sub>アルキル、C<sub>2</sub>～C<sub>8</sub>アルケニル、C<sub>2</sub>～C<sub>8</sub>アルキニル、C<sub>5</sub>～C<sub>12</sub>アリール、C<sub>1</sub>～C<sub>8</sub>アシル、およびこれらのヘテロ形態を含む、様々な置換基で置換され得、これらの各々は、それら自体がさらに置換され得、アリール部分およびヘテロアリール部分の他の置換基には、ハロ、OR、NR<sub>2</sub>、SR、SO<sub>2</sub>R、SO<sub>2</sub>NR<sub>2</sub>、NR<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>R、NRCONR<sub>2</sub>、NRC<sub>2</sub>NR<sub>2</sub>、NRC(=NR)NR<sub>2</sub>、NRCOOR、NRCOR、CN、C<sub>2</sub>CR、COOR、CONR<sub>2</sub>、OOCR、COR、およびNO<sub>2</sub>が含まれ、ここで、各Rは、独立して、H、C<sub>1</sub>～C<sub>8</sub>アルキル、C<sub>2</sub>～C<sub>8</sub>ヘテロアルキル、C<sub>2</sub>～C<sub>8</sub>アルケニル、C<sub>2</sub>～C<sub>8</sub>ヘテロアルケニル、C<sub>2</sub>～C<sub>8</sub>アルキニル、C<sub>2</sub>～C<sub>8</sub>ヘテロアルキニル、C<sub>6</sub>～C<sub>10</sub>アリール、C<sub>5</sub>～C<sub>10</sub>ヘテロアリール、C<sub>7</sub>～C<sub>12</sub>アリールアルキル、もしくはC<sub>6</sub>～C<sub>12</sub>ヘテロアリールアルキルであり、各Rは、アルキル基について上に記載されたように、任意に置換される。2つのRおよびR'が、同じ原子(例えば、NR<sub>2</sub>)上または一緒に結合する隣接する原子(例えば、-NR-C(O)R)上に存在する場合、2つのRおよびR'基は、それらが結合する原子と一緒にになって、5～8環員を有する環を形成することができ、これは、C<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>アルキル、C<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>アシル、ハロ、C<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>アルコキシ等で置換することができ、環員として、N、O、およびSから選択されるさらなるヘテロ原子を含有することができる。

## 【0069】

アリール基またはヘテロアリール基の置換基は、もちろん、このような各型の置換基に対して、またはその置換基の各成分に対して適切であるように、本明細書に記載の基でさらに置換され得る。したがって、例えば、アリールアルキル置換基は、そのアリール部分において、アリール基について代表的であると本明細書に記載された置換基で置換され得、この置換基は、そのアルキル部分において、アルキル基について代表的または適切であると本明細書に記載された置換基でさらに置換され得る。

## 【0070】

同様に、「アリールアルキル」および「ヘテロアリールアルキル」とは、それらの結合点に、例えば、置換または非置換の、飽和または不飽和の、環状リンカーまたは非環状リンカーを含む、アルキレン等の連結基を介して結合する、芳香族環系およびヘテロ芳香族環系を指す。一般的に、該リンカーは、C<sub>1</sub>～C<sub>8</sub>アルキルまたはそのヘテロ形態である。これらのリンカーはまた、カルボニル基も含み得、したがって、それらが、アシル部分またはヘテロアシル部分としての置換基を提供することを可能にする。アリールアルキルまたはヘテロアリールアルキル基におけるアリール環またはヘテロアリール環は、アリール基について上で記載される同じ置換基で置換され得る。好ましくは、アリールアルキル基には、アリール基について上で定義される基で任意に置換されたフェニル環、および非置換であるか、あるいは1つもしくは2つのC<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>アルキル基もしくはヘテロアルキル基で置換されるC<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>アルキレンが含まれ、ここで、該アルキル基またはヘテロアルキル基は、任意に環化して、シクロプロパン、ジオキソラン、またはオキサシクロペンタン等の環を形成することができる。同様に、ヘテロアリールアルキル基には、好ましくは、アリール基について代表的な置換基であると上に記載される基で任意に置換されるC<sub>5</sub>～C<sub>6</sub>単環式ヘテロアリール基、および非置換であるか、あるいは1つもしくは2つのC<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>アルキル基もしくはヘテロアルキル基で置換されるC<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>アルキレンが

10

20

30

40

50

含まれるか、あるいは、それは、任意に置換されたフェニル環、またはC 5 - C 6 単環式ヘテロアリール、および非置換であるか、あるいは1つもしくは2つのC 1 - C 4 アルキル基もしくはヘテロアルキル基で置換されるC 1 - C 4 ヘテロアルキレンが含まれ、ここで、該アルキル基もしくはヘテロアルキル基は、任意に環化して、シクロプロパン、ジオキソラン、またはオキサシクロペタン等の環を形成することができる。

#### 【0071】

アリールアルキル基またはヘテロアリールアルキル基が、任意に置換されると記載される場合、該置換基は、該基の、アルキル部分もしくはヘテロアルキル部分、またはアリール部分もしくはヘテロアリール部分のいずれに存在し得る。該アルキル部分またはヘテロアルキル部分に任意に存在する置換基は、概して、アルキル基について上に記載されるものと同じであり、該アリール部分またはヘテロアリール部分に任意に存在する置換基は、概して、アリール基について上に記載されるものと同じである。  
10

#### 【0072】

本明細書に使用される「アリールアルキル」基は、置換されていない場合のヒドロカルビル基であり、環およびアルキレンまたは類似のリンカーの炭素原子の総数により記載される。したがって、ベンジル基は、C 7 - アリールアルキル基であり、フェニルエチルは、C 8 - アリールアルキルである。

#### 【0073】

上に記載される「ヘテロアリールアルキル」とは、連結基を通して結合されるアリール基を含む部分を指し、アリール部分の少なくとも1つの環原子、または連結基の1つの原子が、N、O、およびSから選択されるヘテロ原子であるという点において、「アリールアルキル」とは異なる。ヘテロアリールアルキル基は、環とリンカーを合わせた原子の総数に従って、本明細書に記載されており、それらには、ヘテロアルキルリンカーを介して連結されたアリール基；アルキレン等のヒドロカルビルリンカーを介して連結されたヘテロアリール基；およびヘテロアルキルリンカーを介して連結されたヘテロアリール基が含まれる。したがって、例えば、C 7 - ヘテロアリールアルキルには、ピリジルメチル、フェノキシ、およびN - ピロリルメトキシが含まれることとなる。  
20

#### 【0074】

本明細書に使用される「アルキレン」とは、二価のヒドロカルビル基を指し、それは、二価であるため、2つの他の基と一緒に連結し得る。一般的に、それは、- (C H<sub>2</sub>)<sub>n</sub> - を指し、ここで、nは、1 ~ 8であり、好ましくは、nは、1 ~ 4であり、特定される場合、このアルキレンはまた、他の基により置換され得、他の長さであり得、そして開いた原子価は、鎖の両端にある必要はない。したがって、- C H (Me) - および- C (Me)<sub>2</sub> - もアルキレンと称され得、シクロプロパン-1,1-ジイル等の環状基も同様にそのように称することができる。アルキレン基が置換される場合、該置換基には、本明細書に記載されるようなアルキル基に一般的に存在するものが含まれる。  
30

#### 【0075】

一般に、任意のアルキル基、アルケニル基、アルキニル基、アシリル基、もしくはアリール基またはアリールアルキル基、あるいは置換基に含有されるこれらの基のうちの1つの任意のヘテロ形態は、それ自体が、さらなる置換基によって任意に置換され得る。これらの置換基の性質は、これらの置換基が他に説明されない場合、一次置換基自身に関連して記載されるものと類似する。したがって、例えば、R<sup>7</sup>がアルキルである実施例において、このアルキルは、R<sup>7</sup>についての実施形態に列挙される残りの置換基によって任意に置換され得、これが化学的意味をなす場合、およびこれがアルキル自体について提供されたサイズ限定を損なわない場合そのようになるが、例えば、アルキルまたはアルケニルによって置換されるアルキルは、単に、これらの実施形態についての炭素原子の上限を超える、包まれない。しかしながら、アリール、アミノ、アルコキシ、=O等によって置換されるアルキルは、本発明の範囲内に含まれ、これらの置換基の原子は、記載されるアルキル基、アルケニル基等を説明するために使用される数に数えられない。置換基の数が特定されていない場合、各々のこのようなアルキル基、アルケニル基、アルキニル基、アシリル基  
40

、またはアリール基は、その利用可能な原子価に従う多くの置換基で置換され得、特に、これらの基のいずれも、例えば、その利用可能な原子価のいずれかまたは全てにおいて、フッ素原子で置換され得る。

#### 【0076】

本明細書に使用される「ヘテロ形態」とは、指定された炭素環式基の少なくとも1つの炭素原子が、N、O、およびSから選択されるヘテロ原子で置き換えられている、アルキル、アリール、またはアシル等の基の誘導体を指す。したがって、アルキル、アルケニル、アルキニル、アシル、アリール、およびアリールアルキルのヘテロ形態は、それぞれ、ヘテロアルキル、ヘテロアルケニル、ヘテロアルキニル、ヘテロアシル、ヘテロアリール、およびヘテロアリールアルキルである。オキソ基がNまたはSと結合して、ニトロ基またはスルホニル基を形成する場合を除いて、2個より多いN、O、またはS原子が、通常、連続して結合することは理解される。10

#### 【0077】

本明細書で使用される「ハロ」には、フルオロ、クロロ、ブロモ、およびヨードが含まれる。フルオロおよびクロロが、しばしば、好ましい。

#### 【0078】

本明細書で使用される「アミノ」とは、NH<sub>2</sub>を指すが、アミノが、「置換される」または「任意に置換される」と記載される場合、該用語は、NR R が含まれ、各R およびR は、独立して、Hであるか、あるいはアルキル基、アルケニル基、アルキニル基、アシル基、アリール基、もしくはアリールアルキル基、またはこれらの基のうちの1つのヘテロ形態であり、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、アシル基、アリール基、もしくはアリールアルキル基、またはこれらの基のうちの1つのヘテロ形態は、対応する基について好適であるような、本明細書に記載の置換基で任意に置換される。該用語はまた、R およびR が一緒に連結して、3~8員環を形成し、この環が飽和、非飽和、あるいは芳香族であってもよく、これが、環員として、N、O、およびSから独立して選択される1~3個のヘテロ原子を含有し、アルキル基に好適であると記載される置換基で任意に置換されるか、あるいは、NR R が、芳香族基である場合、それは、ヘテロアリール基について一般的であると記載される置換基で任意に置換される、形態を含む。20

#### 【0079】

本明細書で使用される「炭素環」という用語は、環中に炭素原子のみを含有する環状化合物を指すが、一方「複素環」とは、ヘテロ原子を含む環状化合物を指す。炭素環式環および複素環式構造は、単環式環系、二環式環系、または多環式環系を有する化合物を包含する。本明細書で使用される、これらの用語はまた、その環が非芳香族でない限り、1つまたは2つの二重結合を含有する環も含む。30

#### 【0080】

本明細書で使用される「ヘテロ原子」という用語は、窒素、酸素、または硫黄等の炭素でも水素でもない任意の原子を指す。

#### 【0081】

複素環の代表的な例としては、テトラヒドロフラン、1,3-ジオキソラン、2,3-ジヒドロフラン、ピラン、テトラヒドロピラン、ベンゾフラン、イソベンゾフラン、1,3-ジヒドロ-イソベンゾフラン、イソオキサゾール、4,5-ジヒドロイソオキサゾール、ピペリジン、ピロリジン、ピロリジン-2-オン、ピロール、ピリジン、ピリミジン、オクタヒドロ-ピロロ[3,4-b]ピリジン、ピペラジン、ピラジン、モルホリン、チオモルホリン、イミダゾール、イミダゾリジン-2,4-ジオン、1,3-ジヒドロベンゾイミダゾール-2-オン、インドール、チアゾール、ベンゾチアゾール、チアシアゾール、チオフェン、テトラヒドロチオフェン-1,1-ジオキシド、ジアゼピン、トリアゾール、グアニジン、ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン、2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン、2,3,4,4a,9,9a-ヘキサヒドロ-1H-カルボリン、オキシラン、オキセタン、テトラヒドロピラン、ジオキサン、ラクトン、アジリジ  
4050

ン、アゼチジン、ピペリジン、ラクタムが含まれるが、これらに限定されず、ヘテロアリールもまた包含し得る。ヘテロアリールの他の代表的な例としては、フラン、ピロール、ピリジン、イミダゾール、ベンズイミダゾール、およびトリアゾールが含まれるが、これらに限定されない。

#### 【0082】

本明細書で使用される「無機置換基」という用語は、炭素を含有しないか、あるいは水素以外の元素に結合した炭素を含有しない置換基（例えば、元素炭素、一酸化炭素、二酸化炭素、および炭酸塩）を指す。無機置換基の例としては、ニトロ、ハロゲン、アジド、シアノ、スルホニル、スルフィニル、スルホネート、ホスフェート等が含まれるが、これらに限定されない。

10

#### 【0083】

本明細書で使用される「極性置換基」という用語は、電気双極子、任意に双極子モーメントを有する任意の置換基を指す（例えば、非対称極性置換基は、双極子モーメントを有し、対称極性置換基は、双極子モーメントを有さない）。極性置換基には、水素結合を受容または供与する置換基、および生理学的pHレベルの水溶液中で少なくとも部分的な正電荷または負電荷を有する基が含まれる。ある実施形態において、極性置換基は、別の化学部分との非共有水素結合において、電子を受容または供与し得るものである。

#### 【0084】

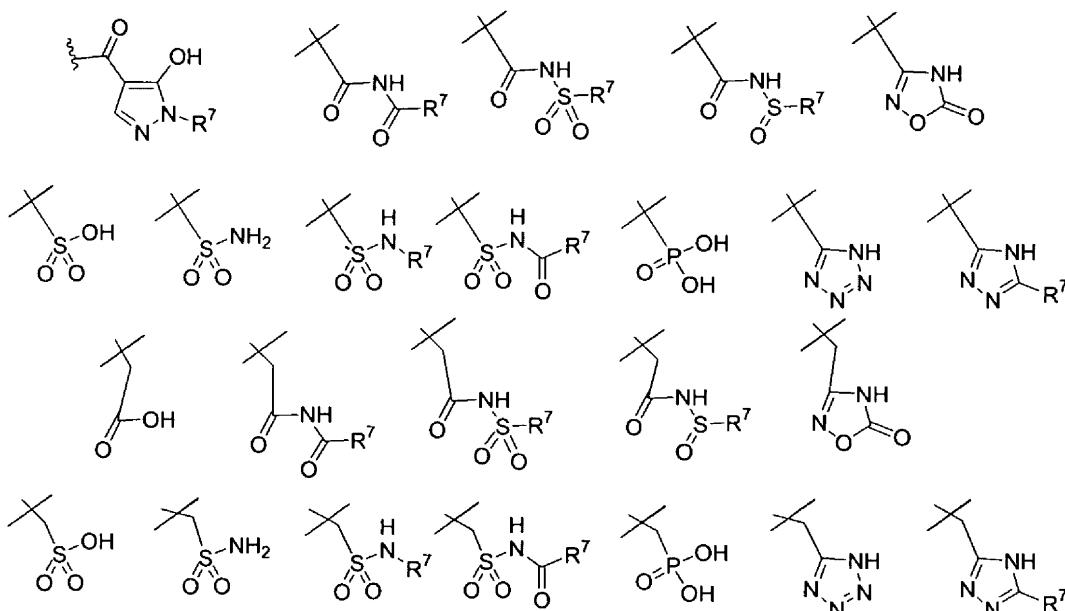
ある実施形態において、極性置換基は、カルボキシ、カルボキシバイオ同配体、または約7～8またはそれ以上のpHにおいて、優勢に陰イオンとして存在する他の酸から誘導される部分から選択される。他の極性置換基としては、OHもしくはNHを含有する基、エーテル酸素、アミン窒素、酸化された硫黄もしくは窒素、カルボニル、ニトリル、および窒素含有もしくは酸素含有複素環（芳香族であれ非芳香族であれ）が含まれるが、これらに限定されない。いくつかの実施形態において、（Xによって表される）極性置換基は、カルボキシレートまたはカルボキシレートバイオ同配体である。

20

#### 【0085】

本明細書で使用される「カルボキシレートバイオ同配体」または「カルボキシバイオ同配体」とは、生理学的pHにおいて、かなりの程度まで負に荷電すると予測される部分を指す。ある実施形態において、カルボキシレートバイオ同配体は、

30



40

ならびに上の塩から成る群から選択される部分であり、式中、各R<sup>7</sup>は、独立して、Hであるか、またはさらに任意に置換された、炭素環もしくは複素環に任意に縮合される、C<sub>1～10</sub>アルキル、C<sub>2～10</sub>アルケニル、C<sub>2～10</sub>ヘテロアルキル、C<sub>3～8</sub>炭素環、およびC<sub>3～8</sub>複素環から成る群から選択される任意に置換された員であるか；あるいは、R<sup>7</sup>は、任意に置換されたC<sub>3～8</sub>炭素環もしくはC<sub>3～8</sub>複素環で置換された、C

50

$C_{1-10}$  アルキル、 $C_{2-10}$  アルケニル、または $C_{2-10}$  ヘテロアルキルである。

【0086】

ある実施形態において、極性置換基は、カルボン酸、カルボン酸エステル、カルボキサミド、テトラゾール、トリアゾール、オキサジアゾール、オキソチアジアゾール、チアゾール、アミノチアゾール、ヒドロキシチアゾール、およびカルボキシメタンスルホニアミドから成る群から選択される。本明細書に記載の化合物のいくつかの実施形態において、存在する少なくとも1つの極性置換基は、カルボン酸、またはその塩、エステル、もしくはバイオ同配体である。ある実施形態において、存在する少なくとも1つの極性置換基は、カルボン酸含有置換基、またはその塩、エステル、もしくはバイオ同配体である。後者の実施形態において、極性置換基は、例えば、カルボン酸（またはその塩、エステル、もしくはバイオ同配体）に連結した $C_1-C_{10}$  アルキルまたは $C_1-C_{10}$  アルケニルであり得る。

10

【0087】

本明細書で使用される「Solv基」または「溶解度増強基」という用語は、他の比較的低い溶解度を有する化合物の生理的溶解度を増強する能力のために選択される分子断片を指す。水中の任意の特定の分子または任意の生体媒質の溶解を促進することができる任意の置換基は、溶解度増強基としての役割を果たすことができる。可溶化基の例としては、0~14の範囲のpHで、水中でイオン化されやすい基を含有する任意の置換基；塩を形成しやすい任意のイオン性基；または高双極子モーメントを有し、水の分子と強い相互作用を形成することができる、任意の高極性置換基であるが、これらに限定されない。可溶化基の例としては、置換アルキルアミン、置換アルキルアルコール、アルキルエーテル、アリールアミン、ピリジン、フェノール、カルボン酸、テトラゾール、スルホニアミド、アミド、スルホニルアミド、スルホン酸、スルフィン酸、リン酸塩、スルホニル尿素があるが、これらに限定されない。

20

【0088】

この目的に好適な基には、例えば、式-A-(CH<sub>2</sub>)<sub>0-4</sub>-Gの基が含まれ、式中、Aは不在であるか、O、またはNRであり、RはHまたはMeであり；Gは、カルボキシ基、カルボキシバイオ同配体、ヒドロキシ、ホスホン酸塩、スルホン酸塩、または式-NR<sup>y</sup><sub>2</sub>の基もしくはP(O)(OR<sup>y</sup>)<sub>2</sub>であり得、式中、各R<sup>y</sup>は、独立して、Hであるか、またはNH<sub>2</sub>、OH、NHE、NMe<sub>2</sub>、OME、ハロ、または=O（カルボニル酸素）のうちの1つ以上（一般には、3つまで）で置換することができるC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキルであり；かつ、1つかかる基において、2つのR<sup>y</sup>は、一緒に連結して、環員としてさらなるヘテロ原子（N、O、もしくはS）を任意に含有する、5~7員環を形成し、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキルで任意に置換することができ、これは、それ自体が、NH<sub>2</sub>、OH、NHE、NMe<sub>2</sub>、OME、ハロ、または=O（カルボニル酸素）のうちの1つ以上（一般には、3つまで）で置換することができる。

30

【0089】

本明細書で使用される「治療する」および「治療すること」という用語は、疾病または状態の症状を改善すること、軽減すること、低下させること、および除くことを指す。本明細書に記載される候補分子または化合物は、製剤または医薬中に治療有効量で存在し得、これは、ある種の細胞（例えば、癌細胞）のアポトーシス、ある種の細胞の増殖の減少等の生物学的效果をもたらし得るか、あるいは、例えば、疾病または疾患の症状を改善する、軽減する、低下させる、または除くことをもたらし得る量である。該用語はまた、細胞増殖速度を低下または停止させること（例えば、腫瘍増殖を遅延させるか、もしくは休止させること）、あるいは増殖する癌細胞の数を低下すること（例えば、腫瘍の一部または全てを除去すること）も指すことができる。これらの用語はまた、微生物に感染した系（すなわち、細胞、組織、または対象）内の微生物の力値を低下させること、微生物伝播の速度を低下させること、微生物感染に伴う症状の数または症状の影響を低下させること、および/あるいは系から検出可能な量の微生物を除去することにも適用可能である。微生物の例としては、ウイルス、細菌、および真菌が含まれるが、これらに限定されない

40

50

。

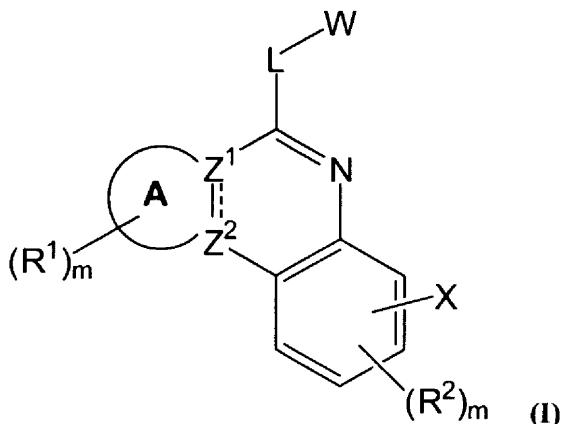
## 【0090】

本明細書で使用される「アポトーシス」という用語は、内因性の細胞の自己破壊または自殺プログラムを指す。誘因性刺激に応答して、細胞は、細胞収縮、細胞膜の泡化（blebbing）、ならびに染色質の凝縮および断片化を含む事象のカスケードを経験する。これらの事象は、膜結合粒子のクラスター（アポトーシス体）への細胞の変換に至り、その後、これは、マクロファージにより飲み込まれる。

## 本化合物の実施形態：

## 【0091】

一態様において、本発明は、式Iの化合物、その薬学的に許容される塩、溶媒和物、および／もしくはプロドラッグを提供し、



10

20

式中、

Aは、飽和した、または部分的に飽和した任意に置換された5、6、または7員環であり、

-----は、単結合または二重結合を表し、

Z<sup>1</sup>およびZ<sup>2</sup>は、独立して、-----が、単結合を表す時、NまたはCであるが、但し、Z<sup>1</sup>およびZ<sup>2</sup>は、双方がNとなることはないことを条件とし、

Z<sup>1</sup>およびZ<sup>2</sup>は、-----が、二重結合を表す時、Cであり、

Lは、結合、NR<sup>3</sup>、O、S、CR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>、CR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>-NR<sup>3</sup>、CR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>-O-、およびCR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>-Sから選択されるリンカーであり、

各R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、およびR<sup>5</sup>は、独立して、Hであるか、またはC<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>アルキル基、C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>ヘテロアルキル基、C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>アルケニル基、C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>ヘテロアルケニル基、C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>アルキニル基、C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>ヘテロアルキニル基、C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>アシル基、C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>ヘテロアシル基、C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>アリール基、C<sub>5</sub>-C<sub>12</sub>ヘテロアリール基、C<sub>7</sub>-C<sub>12</sub>アリールアルキル基、およびC<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>ヘテロアリールアルキル基から成る群から選択される任意に置換されたメンバーであるか、

あるいはハロ、OR、NR<sub>2</sub>、NROR、NRNR<sub>2</sub>、SR、SOR、SO<sub>2</sub>R、SO<sub>2</sub>NR<sub>2</sub>、NR<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>R、NRCONR<sub>2</sub>、NRCSNR<sub>2</sub>、NRC(=NR)NR<sub>2</sub>、NRCOOR、NRCOR、CN、COOR、CONR<sub>2</sub>、OOCR、COR、またはNO<sub>2</sub>であり、

式中、各Rは、独立して、Hであるか、またはC<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>アルキル、C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>ヘテロアルキル、C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>アルケニル、C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>ヘテロアルケニル、C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>アルキニル、C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>ヘテロアルキニル、C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>アシル、C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>ヘテロアシル、C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>アリール、C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub>ヘテロアリール、C<sub>7</sub>-C<sub>12</sub>アリールアルキル、もしくはC<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>ヘテロアリールアルキルであり、

式中、同じ原子上または隣接する原子上の2つのRは、連結して、1つ以上のN、O、またはSを任意に含有する3~8員環を形成することができ、

各R基、および2つのR基を一緒に連結することによって形成される各環は、ハロ、=O、=N-CN、=N-OR、=NR、OR、NR<sub>2</sub>、SR、SO<sub>2</sub>R、S

30

40

50

$O_2NR_2$ 、 $NRSO_2R$ 、 $NRCONR_2$ 、 $NRCSNR_2$ 、 $NR$  C (=NR) NR<sub>2</sub>、 $NRCOOR$ 、 $NRCOR$ 、CN、COOR、CONR<sub>2</sub>、OOCR、COR、およびNO<sub>2</sub>から選択される1つ以上の置換基で任意に置換され、

式中、各Rは、独立して、H、C1-C6アルキル、C2-C6ヘテロアルキル、C1-C6アシル、C2-C6ヘテロアシル、C6-C10アリール、C5-C10ヘテロアリール、C7-C12アリールアルキル、もしくはC6-C12ヘテロアリールアルキルであり、これらの各々は、ハロ、C1-C4アルキル、C1-C4ヘテロアルキル、C1-C6アシル、C1-C6ヘテロアシル、ヒドロキシ、アミノ、および=Oから選択される1つ以上の基で任意に置換され、

式中、同じ原子上または隣接する原子上の2つのRは、連結して、N、O、およびSから選択される3個までのヘテロ原子を任意に含有する3~7員環を形成することができ、

R<sup>1</sup>は、=Oであり得るか、あるいは同じ原子上または隣接する結合した原子上の2つのR<sup>1</sup>基は、任意に一緒に連結して、任意に置換される、3~8員のシクロアルキルまたはヘテロシクロアルキルを形成することができ、

R<sup>4</sup>およびR<sup>5</sup>は、同じ原子上または隣接する結合した原子上にある時、任意に一緒に連結して、任意に置換される、3~8員のシクロアルキルまたはヘテロシクロアルキルを形成することができ、

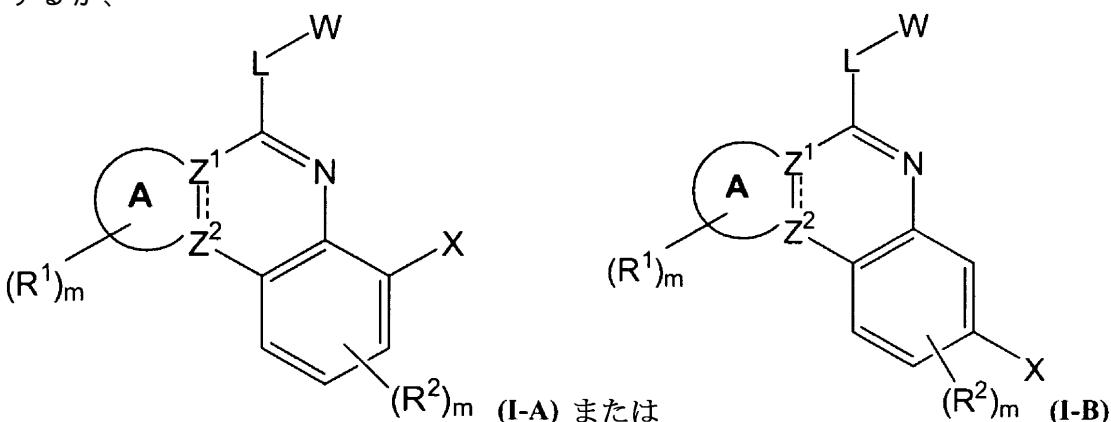
Wは、アルキル、ヘテロアルキル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリールアルキル、またはヘテロアリールアルキルであり、これらの各々は、任意に置換することができ、

Xは、極性置換基であり、

各mは、独立して、0~3である。

#### 【0092】

式Iのいくつかの実施形態において、本化合物は、式I-AまたはI-Bの構造を有するか、



またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、および/もしくはプロドラッグであって、

式中、A、Z<sup>1</sup>、Z<sup>2</sup>、L、W、X、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、およびmは、式Iと同じように定義される。

#### 【0093】

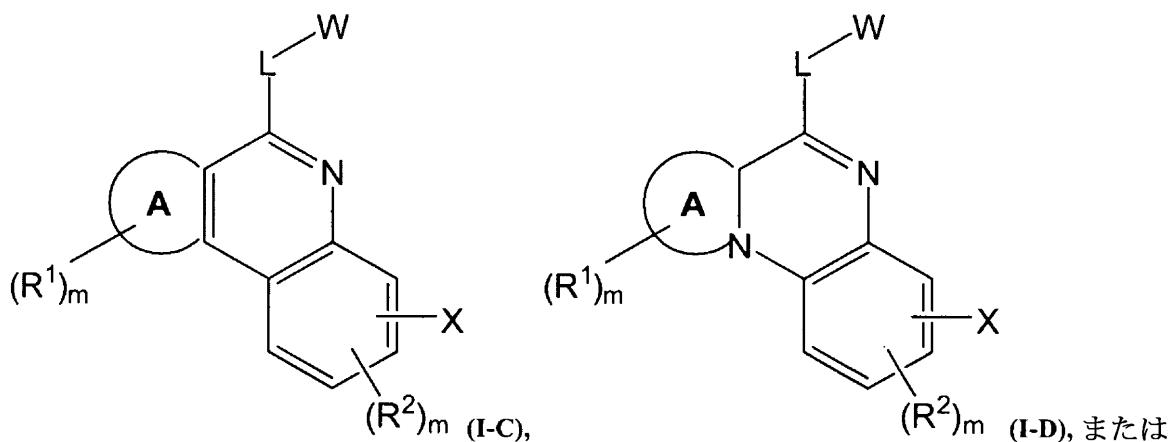
他の実施形態において、式Iの化合物は、式I-C、I-D、またはI-Eの構造を有するか、

10

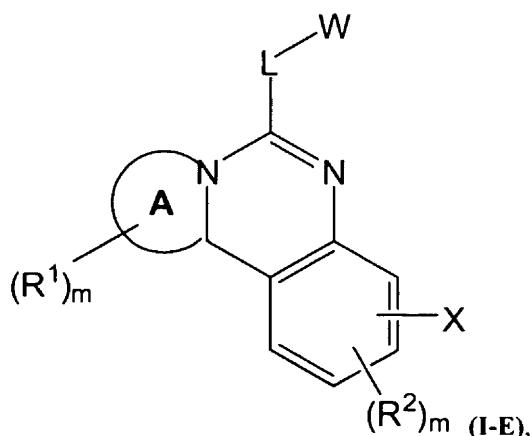
20

30

40



10



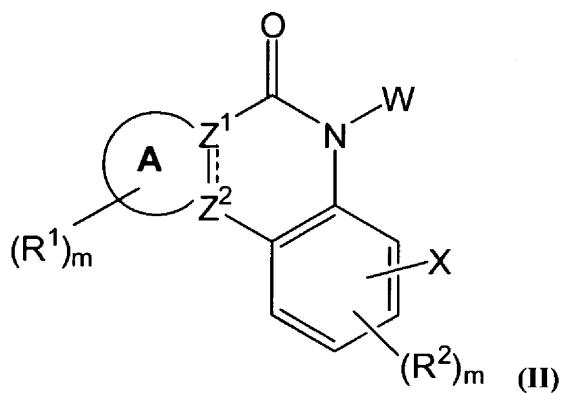
20

またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、および／もしくはプロドラッグであって

式中、 $A$ 、 $L$ 、 $W$ 、 $X$ 、 $R^1$ 、 $R^2$ 、および $m$ は、式 I と同じようになる。

[ 0 0 9 4 ]

別の態様において、本発明は、式IIの化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、および／もしくはプロドラッグを提供し、



式中、

30

Aは、飽和した、または部分的に飽和した任意に置換された5、6、または7員環であり、

-----は、単結合または二重結合を表し、

Z<sup>1</sup> および Z<sup>2</sup> は、独立して、----- が、単結合を表す時、N または C であるが、但し、Z<sup>1</sup> および Z<sup>2</sup> は、双方が N となることはないことを条件とし、

$Z^1$  および  $Z^2$  は、 - - - - が、二重結合を表す時、Cであり、

R<sup>1</sup> および R<sup>2</sup> の各々は、独立して、H であるか、または C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub> アルキル基、C<sub>2</sub> - C<sub>8</sub> ヘテロアルキル基、C<sub>2</sub> - C<sub>8</sub> アルケニル基、C<sub>2</sub> - C<sub>8</sub> ヘテロアルケニル基、C<sub>2</sub> - C<sub>8</sub> アルキニル基、C<sub>2</sub> - C<sub>8</sub> ヘテロアルキニル基、C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub> アシル基、C<sub>2</sub> - C<sub>8</sub> ヘテロアシル基、C<sub>6</sub> - C<sub>10</sub> アリール基、C<sub>5</sub> - C<sub>12</sub> ヘテロアリール基、C<sub>7</sub> - C<sub>12</sub>

50

1 2 アリールアルキル基、および C 6 - C 1 2 ヘテロアリールアルキル基から成る群から選択される任意に置換された員であるか、

あるいはハロ、OR、NR<sub>2</sub>、NROR、NRNR<sub>2</sub>、SR、SOR、SO<sub>2</sub>R、SO<sub>2</sub>NR<sub>2</sub>、NRSO<sub>2</sub>R、NRCONR<sub>2</sub>、NRCSNR<sub>2</sub>、NRC(=NR)NR<sub>2</sub>、NRCOOR、NRCOR、CN、COOR、CONR<sub>2</sub>、OOCR、COR、またはNO<sub>2</sub>であり、

式中、各 R は、独立して、H であるか、または C 1 - C 8 アルキル、C 2 - C 8 ヘテロアルキル、C 2 - C 8 アルケニル、C 2 - C 8 ヘテロアルケニル、C 2 - C 8 アルキニル、C 2 - C 8 ヘテロアルキニル、C 1 - C 8 アシル、C 2 - C 8 ヘテロアシル、C 6 - C 1 0 アリール、C 5 - C 1 0 ヘテロアリール、C 7 - C 1 2 アリールアルキル、もしくは C 6 - C 1 2 ヘテロアリールアルキルであり、

式中、同じ原子上または隣接する原子上の 2 つの R は、連結して、1 つ以上の N、O、または S を任意に含有する 3 ~ 8 員環を形成することができ、

各 R 基、および 2 つの R 基を一緒に連結することによって形成される各環は、ハロ、=O、=N-CN、=N-OR、=NR、OR、NR<sub>2</sub>、SR、SO<sub>2</sub>R、SO<sub>2</sub>NR<sub>2</sub>、NRSO<sub>2</sub>R、NRCONR<sub>2</sub>、NRCSNR<sub>2</sub>、NRC(=NR)NR<sub>2</sub>、NRCOOR、NRCOR、CN、COOR、CONR<sub>2</sub>、OOCR、COR、および NO<sub>2</sub> から選択される 1 つ以上の置換基で任意に置換され、

式中、各 R は、独立して、H、C 1 - C 6 アルキル、C 2 - C 6 ヘテロアルキル、C 1 - C 6 アシル、C 2 - C 6 ヘテロアシル、C 6 - C 1 0 アリール、C 5 - C 1 0 ヘテロアリール、C 7 - C 1 2 アリールアルキル、もしくは C 6 - C 1 2 ヘテロアリールアルキルであり、これらの各々は、ハロ、C 1 - C 4 アルキル、C 1 - C 4 ヘテロアルキル、C 1 - C 6 アシル、C 1 - C 6 ヘテロアシル、ヒドロキシ、アミノ、および =O から選択される 1 つ以上の基で任意に置換され、

式中、同じ原子上または隣接する原子上の 2 つの R は、連結して、N、O、および S から選択される 3 個までのヘテロ原子を任意に含有する 3 ~ 7 員環を形成することができ、

R<sup>1</sup> は、=O であり得るか、あるいは同じ原子上または隣接する結合した原子上の 2 つの R<sup>1</sup> 基は、任意に一緒に連結して、任意に置換される、3 ~ 8 員のシクロアルキルまたはヘテロシクロアルキルを形成することができ、

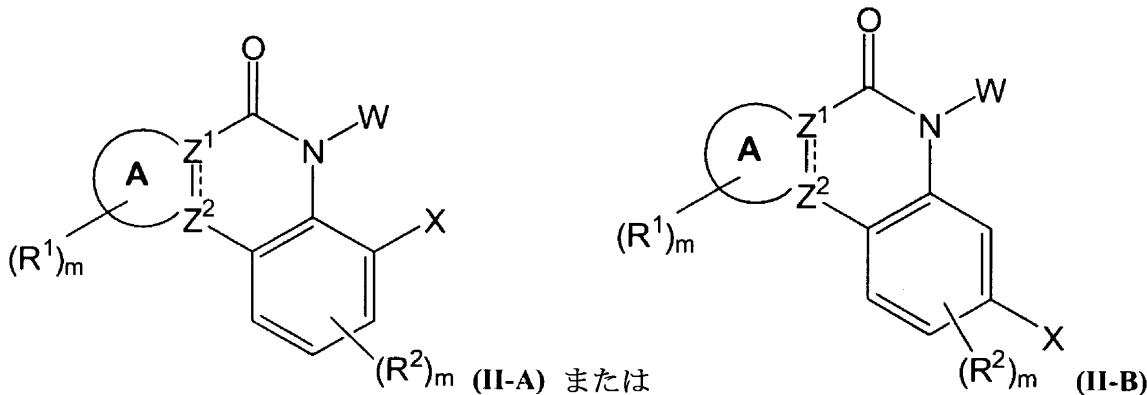
W は、アルキル、ヘテロアルキル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリールアルキル、またはヘテロアリールアルキルであり、これらの各々は、任意に置換することができ、

X は、極性置換基であり、

各 m は、独立して、0 ~ 3 である。

### 【 0 0 9 5 】

いくつかの実施形態において、式 II の化合物は、式 II-A または II-B の構造を有するか、



10

20

30

40

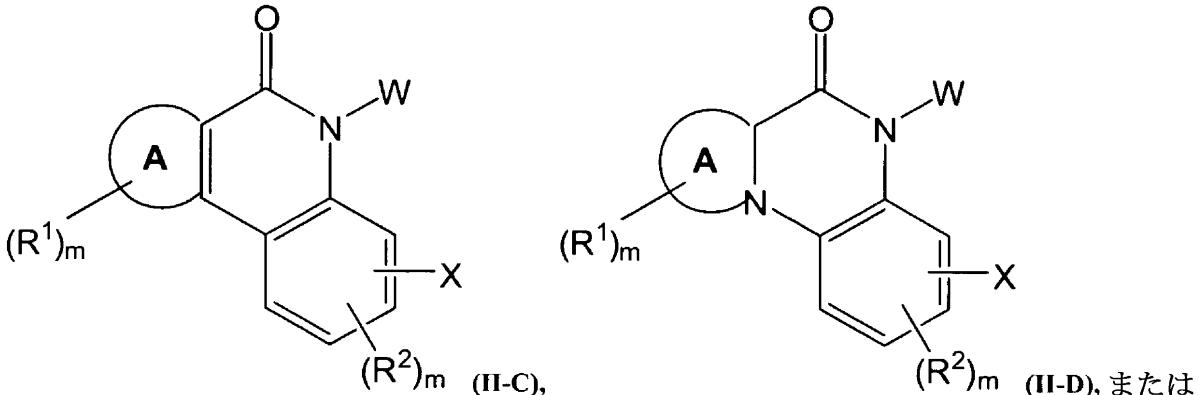
50

またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、および／もしくはプロドラッグであって

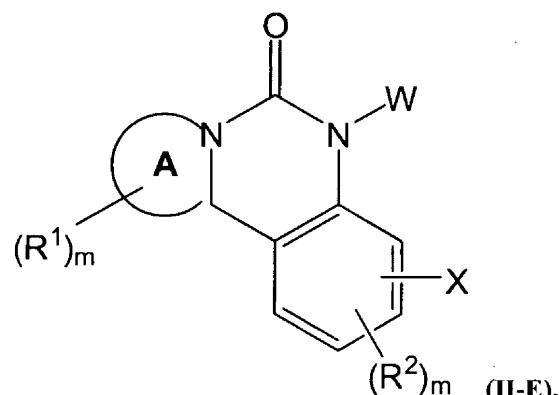
式中、A、Z<sup>1</sup>、Z<sup>2</sup>、W、X、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、およびmは、式IIと同じように定義される。

【0096】

他の実施形態において、式IIの化合物は、式II-C、II-D、またはII-Eの構造を有するか、



10



20

またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、および／もしくはプロドラッグであって

30

式中、A、W、X、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、およびmは、式IIと同じように定義される。

【0097】

本明細書に記載されるように、式Iの化合物および実施形態は、式I-A、I-B、I-C、I-D、またはI-Eの化合物を含むことができ、式IIの化合物には、式II-A、II-B、II-C、II-D、およびII-Eの化合物が含まれる。

【0098】

式IおよびIIの化合物において、Aは、飽和した、または部分的に飽和した任意に置換された5、6、または7員環である。A環は、飽和した、または部分的に飽和した炭素環式環または複素環式環であり得、かかる基が、化学的意味をなす程度まで、R<sup>1</sup>基によって置換され得る。

40

【0099】

式IおよびIIのいくつかの実施形態において、Z<sup>1</sup>およびZ<sup>2</sup>は、独立して、NまたはCであり、- - - - -は、単結合を表すが、但し、Z<sup>1</sup>およびZ<sup>2</sup>は、双方がNとなることはないことを条件とする。

【0100】

式IおよびIIの他の実施形態において、Z<sup>1</sup>およびZ<sup>2</sup>は、Cであり、- - - - -は、二重結合を表す。

【0101】

式IおよびIIの化合物において、A環は、任意に置換された5～7員環を含む。い

50

くつかの実施形態において、A環は、任意に置換された5～7員環炭素環式環である。例えば、環Aは、任意に置換されたシクロヘキサン、シクロヘキテン、シクロヘキサン、シクロヘキセン、シクロヘプタン、またはシクロヘプテン環である。

#### 【0102】

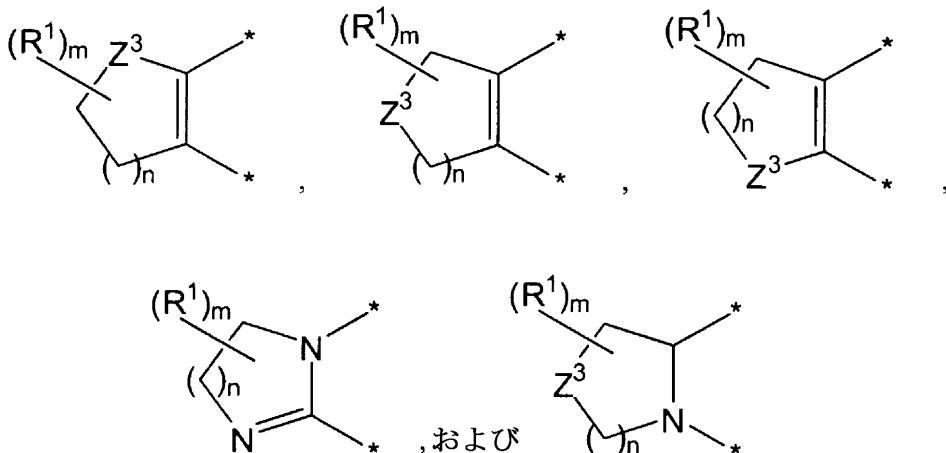
他の実施形態において、A環は、N、O、およびSから選択される少なくとも1つのヘテロ原子を含有する、任意に置換された5～7員複素環式環を含む。いくつかのかかる実施形態において、Z<sup>1</sup>およびZ<sup>2</sup>のうちの1つは、Nであり、A環において、さらなるヘテロ原子がない。他のかかる実施形態において、Z<sup>1</sup>およびZ<sup>2</sup>のうちの1つは、Nであり、A環において、O、N、およびSから選択されるさらなるヘテロ原子がある。ある実施形態において、環Aは、任意に置換されたジヒドロフラン、テトラヒドロフラン、ジヒドロチオフェン、テトラヒドロチオフェン、ジヒドロピロール、ピロリジン、ジヒドロピラン、テトラヒドロピラン、ピラン、ジヒドロチオピラン、テトラヒドロチオピラン、チオピラン、ピペリジン、ジヒドロピリジン、テトラヒドロピリジン、イミダゾリン、チアゾリジン、オキサゾリジン、ジヒドロチアゾール、ジヒドロオキサゾール、モルホリン、チオモルホリン、ピペラジン、ジヒドロピリミジン、アゼピン、ジヒドロアゼピン、テトラヒドロアゼピン、ヘキサヒドロアゼピン環、ホモモルホリン、ホモチオモルホリン、ジアゼピン、ジヒドロジアゼピン、テトラヒドロジアゼピン、ヘキサヒドロジアゼピン環、オキセパン、またはチオオキセパン環である。

10

#### 【0103】

時には、含有するA環は、

20



30

から成る群から選択され、

式中、Z<sup>3</sup>は、CR<sup>1</sup><sub>2</sub>、NR<sup>1</sup>、S(=O)<sub>p</sub>、またはOであり、

nは、1～3であり、

pは、0～2である。

40

#### 【0104】

式Iの化合物において、Lは、結合、NR<sup>3</sup>、O、S、CR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>、CR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>-N R<sup>3</sup>、CR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>-O-、およびCR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>-Sから選択されるリンカーである。Lが2原子リンカーである場合、それは、いずれかの末端を通して環系に結合することができる、すなわち、CR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>-NR<sup>5</sup>、CR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>-O-、およびCR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>-Sの炭素原子あるいはヘテロ原子のいずれかは、環に結合することができ、他の原子は、Lに結合する。いくつかの実施形態において、Lは、単結合であるか、または1～2原子のリンカーであり、これには、-N(R<sup>3</sup>)-、-O-、-S-、-CH<sub>2</sub>-N(R<sup>3</sup>)-、-N(R<sup>3</sup>)-CH<sub>2</sub>-、-O-CH<sub>2</sub>-、-CH<sub>2</sub>-O-、-CH<sub>2</sub>-S-、-S-CH<sub>2</sub>-、-CMe<sub>2</sub>N(R<sup>3</sup>)-、-CMe<sub>2</sub>-O-、-N(R<sup>3</sup>)-CMe<sub>2</sub>、-O-CMe<sub>2</sub>-等が含まれる。ある実施形態において、Lは、結合、NH、NMe、および-CH<sub>2</sub>-N(R<sup>3</sup>)-または-N(R<sup>3</sup>)-CH<sub>2</sub>-から選択され、R<sup>3</sup>は、HまたはMeである。

50

#### 【0105】

50

式Iのいくつかの実施形態において、Lは、NHまたはNMeである。他の実施形態において、Lは、NAcであり得、Acは、C1-C10アルキル基を表し、すなわち、Lは、式N-C(=O)-R<sup>z</sup>の基であり、式中、R<sup>z</sup>は、Hであるか、またはC1-C9任意に置換されたアルキル基である。これらは、化合物のプロドラッグとしての役割を果たすことができ、Lは、NHである。なお他の実施形態において、Lは、結合であり；これらの実施形態において、Wは、しばしば、アリールまたはヘテロアリールであり、これは、任意に置換される。

#### 【0106】

式IおよびIIのいくつかの実施形態において、Wは、任意に置換されたアリール、任意に置換されたヘテロアリール、任意に置換されたシクロアルキル、任意に置換されたヘテロシクリル、任意に置換されたアリールアルキル、および任意に置換されたヘテロアリールアルキルから選択される。例えば、Wは、任意に置換されたフェニル、ピリジル、ピリミジニル、またはピラジニル基；またはナフチル、インドール；ベンゾフラン、ベンゾピラゾール、ベンゾチアゾール、キノリン、イソキノリン、キナゾリン、またはキノキサン基であり得る。これらの基に好適な置換基としては、ハロ、C1-C4アルキル、C2-C4アルケニル、またはアルキニル、CN、OMe、COOMe、COOEt、CONH<sub>2</sub>、CF<sub>3</sub>等が含まれるが、これらに限定されず、一般に、アリール基は、これらの基のうちの2つまでによって置換される。ある好ましい実施形態において、Wがアリールまたはヘテロアリールである時、それは、非置換であるか、または1つもしくは2つの置換基によって置換される。

10

20

#### 【0107】

式IおよびIIのいくつかの実施形態において、Wは、任意に置換されたフェニルであるか、任意に置換されたヘテロシクリルであるか、または任意に置換されたフェニル、任意に置換されたヘテロアルキル、任意に置換されたヘテロアリール、ハロ、ヒドロキシ、および-NR<sup>x</sup><sub>2</sub>から成る群から選択される少なくとも1つの員で置換されたC1-C4アルキルであり、

各R<sup>x</sup>は、独立して、Hであるか、または任意に置換されたC1-C6アルキルであり、

30

2つのR<sup>x</sup>は、それらが結合するNと一緒にになって、一緒に連結して、任意に置換された3~8員環を形成することができ、これは、環員として、N、O、およびSから選択される別のヘテロ原子を含有することができ、飽和、不飽和、または芳香族であり得る。

#### 【0108】

いくつかのかかる化合物において、Wは、式-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-NR<sup>x</sup><sub>2</sub>の少なくとも1つの基を含み、

式中、pは、1~4であり、

R<sup>x</sup>は、各出現において独立して、Hまたは任意に置換されたアルキルであり、

2つのR<sup>x</sup>は、それらが結合するNと一緒にになって、一緒に連結して、任意に置換された3~8員環を形成することができ、これは、環員として、N、O、およびSから選択される別のヘテロ原子を含有することができ、飽和、不飽和、または芳香族であり得る。

40

#### 【0109】

いくつかの実施形態において、Wは、アリール（例えば、フェニル）、複素環式（例えば、ピロリジン、ピペリジン、モルホリン、ピペラジン、チオモルホリン）、またはヘテロアリール（例えば、ピロール、ピリジン、ピラジン、ピリミジン、フラン、チオフェン、チアゾール、イソチアゾール、チアジアゾール、オキサゾール、イソキサゾール、イミダゾール、ピラゾール、トリアゾール、トリアジン、テトラゾール等であり得、これらの各々は、置換することができる。いくつかのかかる実施形態において、それは、フェニル、ピロリジン、ピペリジン、ピペラジン、モルホリン等から選択される。他の実施形態において、Wは、アリールアルキルまたはヘテロアリールアルキルであり得、これらの基のアリールおよびヘテロアリール部分は、C<sub>1</sub>-<sub>6</sub>およびC<sub>1</sub>-<sub>4</sub>アルキレンまたはヘテロアルキレン部分に結合する、上記の基から選択される。

50

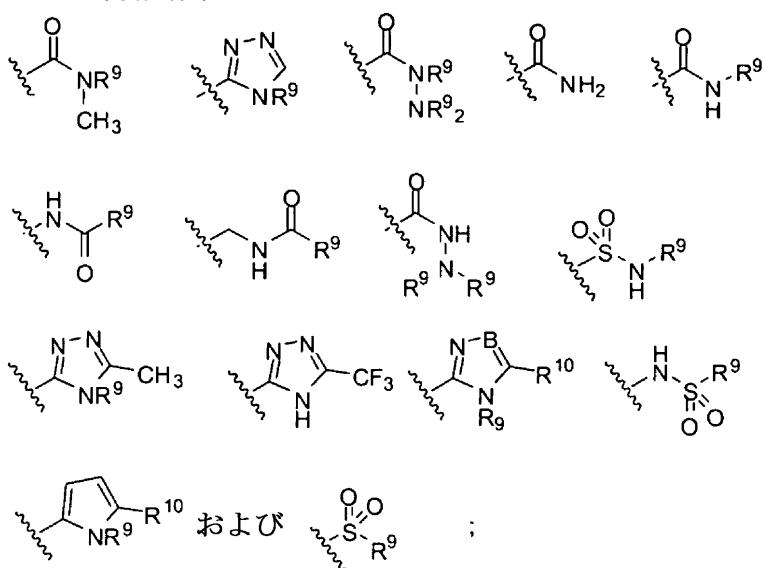
## 【0110】

Wは、様々な置換基によって置換され得る。ある実施形態において、Wは、式 - (C<sub>H<sub>2</sub></sub>)<sub>0-4</sub>-NR<sup>X</sup><sub>2</sub>の基によって置換されるアリール環であり、式中、各R<sup>X</sup>は、HまたはC<sub>1-C4</sub>アルキルであり得、置換され得、2つのR<sup>X</sup>は、環に任意に環化され得る。いくつかの実施形態において、この基は、式 - (C<sub>H<sub>2</sub></sub>)<sub>0-4</sub>-Azから成り、式中、Azは、ピロリジン、ピペリジン、モルホリン、ピペラジン、チオモルホリン等のアザシクロ環基を表す。いくつかの実施形態において、この基は、-(C<sub>H<sub>2</sub></sub>)<sub>1-3</sub>-Azであり、式中、Azは、4-モルホリニル、1-ピペラジニル、1-ピロリジニル、または1-ピペリジニルであり；-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-Azであり、式中、Azは、Wが置換される時、Wの代わりの1つの例示的な置換基である4-モルホリニルである。

10

## 【0111】

式IおよびIIのいくつかの実施形態において、Xは、COOR<sup>9</sup>、C(O)NR<sup>9</sup>-OR<sup>9</sup>、トリアゾール、テトラゾール(テトラゾール環の炭素原子によってフェニル環に連結されるのが好ましい)、CN、イミダゾール、カルボキシレート、カルボキシレートバイオ同配体、



20

30

から成る群から選択され、

式中、各R<sup>9</sup>は、独立して、Hであるか、またはアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、アリールアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクロアルキルアルキル、およびヘテロアリールアルキルから成る群から選択される任意に置換された員であり、

同じ原子上または隣接する原子上の2つのR<sup>9</sup>は、任意に、一緒に連結して、環員として、N、O、およびSから選択されるさらなるヘテロ原子を含有することもできる、任意に置換された環を形成することができ、

R<sup>10</sup>は、ハロ、CF<sub>3</sub>、CN、SR、OR、NR<sub>2</sub>、またはRであり、式中、各Rは、独立して、Hまたは任意に置換されたC<sub>1-C6</sub>アルキルであり、同じ原子上または隣接する原子上の2つのRは、任意に、一緒に連結して、環員として、N、O、およびSから選択されるさらなるヘテロ原子を含有することもできる、任意に置換された環を形成することができ、

40

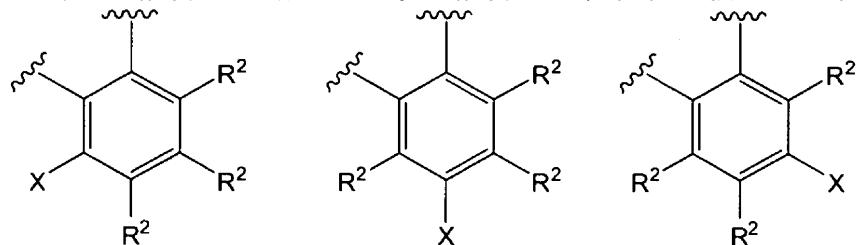
Bは、NまたはCR<sup>10</sup>である。

## 【0112】

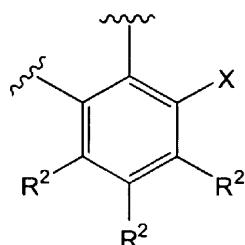
式IおよびIIの化合物において、少なくとも1つの極性置換基Xは、フェニル環(C環)上のいかなる位置にもあり得、該環は、1つ、2つ、3つ、または4つの極性置換基を含み得る。式I-A、I-B、II-A、およびII-Bの化合物において、分子は、構造によって示される位置で、少なくとも1つの極性基Xを含有し得、該環は、1つ、2つ、3つ、または4つの極性置換基を含み得る。ある実施形態において、1つの極性基X

50

があり、各  $R^2$  は、Hであるか、または2つまでの  $R^2$  は、H以外の本明細書に記載の置換基、例えば、Me、Et、ハロ(特に、FもしくはCl)、MeO、CF<sub>3</sub>、CONH<sub>2</sub>、またはCN等のみである。極性基は、フェニル環上のいかなる位置にあり得る。いくつかの実施形態において、フェニル環は、以下の選択肢から選択され、これは、本明細書の式Iの配向に一致するように配向され、極性置換基Xの位置を示し、



10



20

式中、Xは、極性置換基であり、各  $R^2$  は、独立して、式IおよびIIの化合物に対して上に定義されるような、 $R^2$ 置換基から選択される。

#### 【0113】

上記の化合物のいくつかの実施形態において、極性置換基Xは、フェニル環上の4位に位置する。代替的な実施形態において、極性置換基Xは、フェニル環上の3位に位置する。ある実施形態において、極性置換基は、カルボン酸またはテトラゾールであり、フェニル環上の3位または4位に位置する。

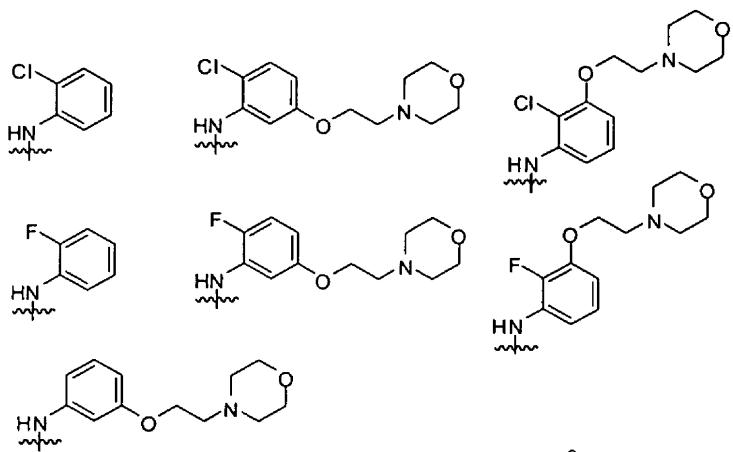
#### 【0114】

これらの化合物のいくつかの実施形態において、フェニル環(すなわち、C環)は、極性置換基Xに加えて、3つまでのさらなる置換基によって置換される。いくつかの実施形態において、これらの置換基は、ハロ、C1-C4アルキル、C1-C4ハロアルキル、C1-C4アルコキシ、アミノ、C1-C4アルキルチオ、およびCNから選択される。いくつかの実施形態において、1つのみのかかる置換基がある(すなわち、mは1である)か、または極性置換基Xの側にさらなる置換基がない、すなわち、mは0である。

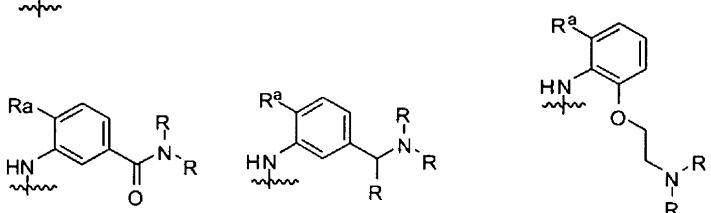
30

#### 【0115】

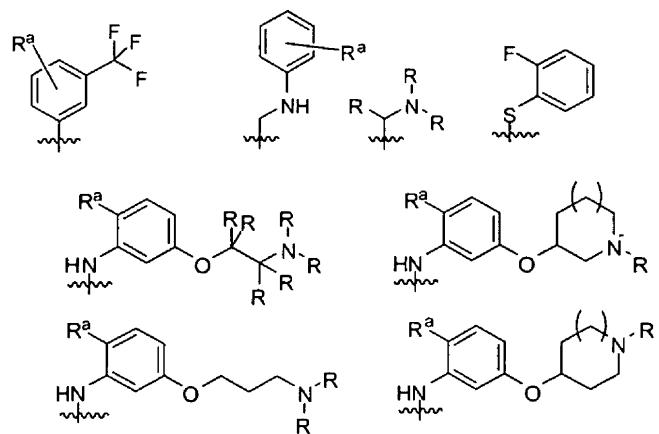
式Iのいくつかの実施形態において、-L-Wは、



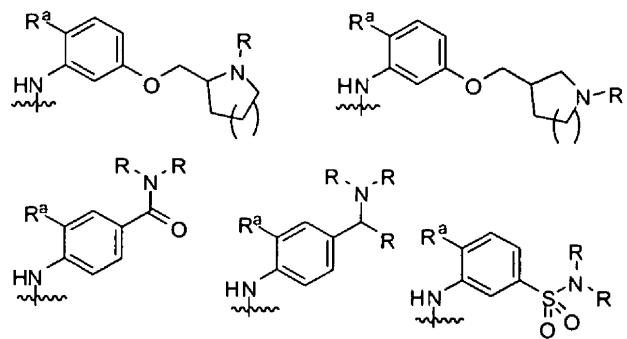
10



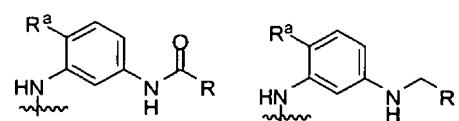
20

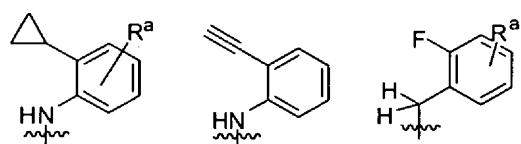
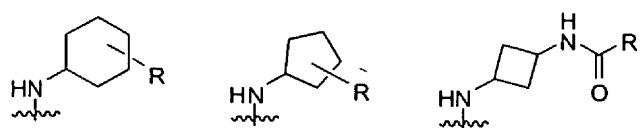


30

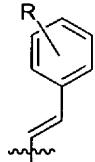
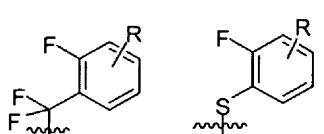
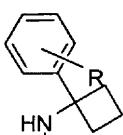
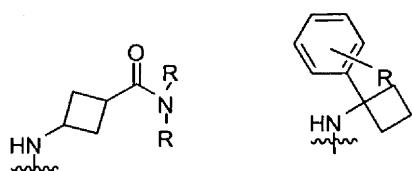


40

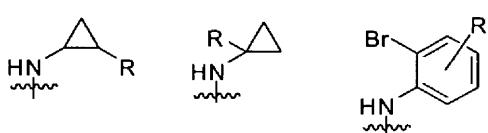




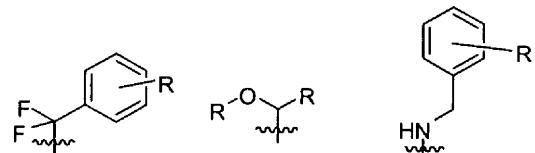
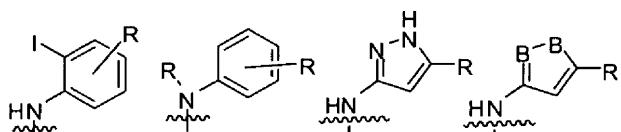
10



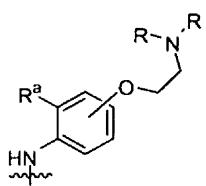
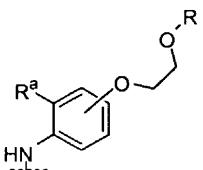
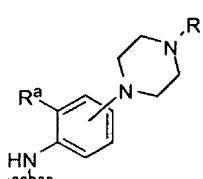
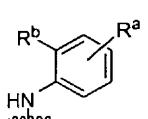
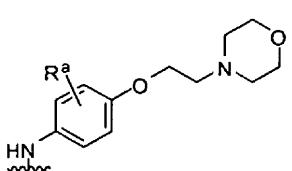
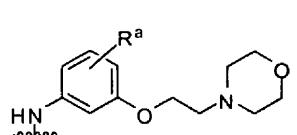
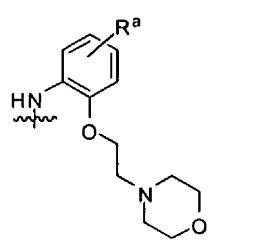
20



30



40



50

式中、各 R<sup>a</sup> は、独立して、H、C1、またはFであり、各 R<sup>b</sup> は、独立して、Me、F、またはClであり、各 R は、独立して、H、ハロ、C1-C4アルキル、C1-C4アルコキシ、およびC1-C4ハロアルキルから選択され、同じ原子上または隣接する結合した原子上の2つのR基は、任意に、一緒に連結して、3~8員環を形成することができ、各 B は、NまたはCRであり、各 SO<sub>2</sub>基は、溶解度増強基である。

本化合物の用途：

## 【0116】

別の態様において、本発明は、癌、血管障害、炎症、または病原性感染を治療するための方法を提供し、本方法は、このような治療を必要とする対象に、有効量の上記の化合物のいずれかを投与することを含む。

## 【0117】

別の態様において、本発明は、細胞増殖を阻害するための方法を提供し、本方法は、細胞の増殖を阻害するのに有効な量の式IまたはIIの構造を有する化合物と、細胞を接触させることを含む。ある実施形態において、これらの細胞は、細胞癌株の細胞である。特定の実施形態において、癌細胞株は、乳癌、前立腺癌、膵臓癌、肺癌、造血癌、結腸直腸癌、皮膚癌、または卵巣癌の細胞株である。しばしば、細胞は、対象の腫瘍中にあり、本化合物は、腫瘍の成長速度を低下させるか、腫瘍の大きさを軽減するか、腫瘍の悪性度を軽減するか、または腫瘍の転移を低減する。いくつかの実施形態において、本化合物は、アポトーシスを誘発する。

## 【0118】

ある実施形態において、本方法は、アポトーシスを誘発する、式IまたはIIの構造を有する化合物と、細胞、特に腫瘍細胞を接触させることを含む。

## 【0119】

ある実施形態において、細胞は、黄斑変性症に罹患する対象の眼からのものであり、治療方法は、対象における黄斑変性症の重症度または症状またはさらなる進行を軽減する。

## 【0120】

別の態様において、本発明は、異常な細胞増殖に関連する状態を治療するための方法を提供し、本方法は、式IまたはIIの構造を有する化合物を、それを必要とする対象に投与することが含まれ、本化合物は、細胞増殖の状態を治療または改善するのに有効な量で投与される。ある実施形態において、細胞増殖状態は、腫瘍関連の癌である。本化合物が有用である特定の癌には、乳癌、前立腺癌、膵臓癌、肺癌、造血癌、結腸直腸癌、皮膚癌、卵巣癌、結腸直腸、肝臓、リンパ節、結腸、前立腺、脳、頭頸部、皮膚、腎臓、血液、および心臓の癌である。

## 【0121】

他の実施形態において、細胞増殖状態は、非腫瘍癌である。例示的な実施形態には、リンパ腫および白血病等の造血癌が含まれる。

## 【0122】

他の実施形態において、細胞増殖状態は、黄斑変性症である。

## 【0123】

別の態様において、本発明は、対象の疼痛または炎症を治療するための方法を提供し、本方法は、式IまたはIIの化合物を、それを必要とする対象に、疼痛または炎症を治療または軽減するのに有効な量で投与することを含む。

## 【0124】

別の態様において、本発明は、対象の血管形成を阻害するための方法を提供し、本方法は、式IまたはIIの化合物を、それを必要とする対象に、血管形成を阻害するのに有効な量で投与することを含む。

10

20

30

40

50

## 【0125】

これらの疾患を治療する方法は、それを必要とする対象に、有効量の本明細書に記載の式のうちの1つの阻害化合物を投与することを含む。

## 【0126】

本発明は、部分的には、本明細書に記載の発明の範囲内の少なくとも1つの化合物を含む薬学的組成物、および本明細書に記載の化合物の使用方法を提供する。例えば、本発明は、部分的に、CK2、Pim、またはFltタンパク質と相互に作用する候補分子を特定するための方法を提供し、本方法は、CK2、Pim、またはFltタンパク質および本明細書に記載の分子を含有する組成物を候補分子と接触させることと、タンパク質と相互に作用する本明細書に記載の分子の量が調整されるかどうかを判定し、それによって、タンパク質と相互に作用する本明細書に記載の分子の量を調整する候補分子を、タンパク質と相互に作用する候補分子として特定することと、を含む。10

## 【0127】

タンパク質キナーゼ活性を調節するための方法も提供される。タンパク質キナーゼは、アデノシン三リン酸から、ペプチドまたはタンパク質基質におけるセリンまたはトレオニンアミノ酸（セリン/トレオニンタンパク質キナーゼ）、チオシンアミノ酸（チオシンタンパク質キナーゼ）、チオシン、セリン、もしくはトレオニン（二重特異性タンパク質キナーゼ）、またはヒスチジンアミノ酸（ヒスチジンタンパク質キナーゼ）へのガンマリシン酸塩の転移を触媒する。したがって、タンパク質キナーゼタンパク質を含む系を、タンパク質キナーゼの活性を調整する（例えば、阻害する）のに有効な量で、本明細書に記載される化合物と接触させることを含む方法も、本明細書に含まれる。いくつかの実施形態において、タンパク質キナーゼの活性は、タンパク質の触媒活性（例えば、アデノシン三リン酸から、ペプチドまたはタンパク質基質のガンマリシン酸塩の転移を触媒すること）である。ある実施形態において、タンパク質キナーゼと相互に作用する候補分子を特定するための方法を提供し、これには、タンパク質キナーゼおよび本明細書に記載される化合物を含有する組成物と候補分子とを、化合物およびタンパク質キナーゼが相互に作用する条件下で接触させることと、タンパク質キナーゼと相互に作用する化合物の量が、候補分子を伴わない化合物とタンパク質キナーゼとの間の対照相互作用と比較して、調整されるかどうかを判定し、それによって、対照相互作用と比較して、タンパク質キナーゼと相互に作用する化合物の量を調整する候補分子を、タンパク質キナーゼと相互に作用する候補分子として特定することと、を含む。このような実施形態において、系は、無細胞系または細胞を含む系（例えば、インビトロ）であり得る。いくつかの実施形態におけるタンパク質キナーゼ、化合物、または分子は、固相に結合している。ある実施形態において、化合物とタンパク質キナーゼとの間の相互作用を、検出可能な標識により検出し、ここで、いくつかの実施形態において、タンパク質キナーゼが、検出可能な標識を含み、ある実施形態において、化合物が、検出可能な標識を含む。化合物とタンパク質キナーゼとの間の相互作用を、時には、検出可能な標識なしで検出する。20

## 【0128】

タンパク質キナーゼおよび本明細書に記載の化合物を含む状態の組成物も提供される。いくつかの実施形態において、組成物中のタンパク質キナーゼは、セリン-トレオニンタンパク質キナーゼまたはチロシンタンパク質キナーゼである。ある実施形態において、タンパク質キナーゼは、化合物結合活性を有するタンパク質キナーゼ断片である。いくつかの実施形態において、組成物中のタンパク質キナーゼは、CK2、Pimサブファミリー-タンパク質キナーゼ（例えば、PIM1、PIM2、PIM3）、またはFltサブファミリーのタンパク質キナーゼ（例えば、FLT1、FLT3、FLT4）のサブユニット（例えば、触媒サブユニット、SH2ドメイン、SH3ドメイン）であるか、またはこれらを含有する。ある実施形態において、組成物は、無細胞であり、時には、タンパク質キナーゼは、組み換えタンパク質である。30

## 【0129】

タンパク質キナーゼは、例えば、哺乳動物、類人猿、またはヒト等の任意の供給源に

10

20

30

40

50

由來し得る。本明細書に開示される化合物によって阻害され得るか、または阻害する可能性があり得るセリン-トレオニンタンパク質キナーゼの例としては、CK2、CK2 2、およびPimサブファミリーキナーゼ（例えば、PIM1、PIM2、PIM3）、CDK1 / サイクリンB、c-RAF、Mer、MELK、HIPK3、HIPK2、およびZIPKのヒト版が含まれるが、これらに限定されない。セリン-トレオニンタンパク質キナーゼは、時には、ヒトCK2において列挙されるものに対応する位置に以下のアミノ酸のうちの1つ以上を含むサブファミリーのメンバーである：45位にロイシン、163位にメチオニン、および174位にイソロイシン。このようなタンパク質キナーゼの例としては、CK2、STK10、HIPK2、HIPK3、DAPK3、DYK2、およびPIM-1のヒト版が含まれるが、これらに限定されない。本明細書に開示される化合物によって阻害され得るか、または阻害する可能性があり得るチロシンタンパク質キナーゼの例としては、FLTサブファミリーメンバー（例えば、FLT1、FLT2、FLT3、FLT3（D835Y）、FLT4）のヒト版が含まれるが、これらに限定されない。本明細書に開示される化合物によって阻害され得るか、または阻害する可能性があり得る二重特異性タンパク質キナーゼの例としては、DYRK2が含まれるが、これに限定されない。タンパク質キナーゼのヌクレオチドおよびアミノ酸配列ならびに試薬は、公的に利用可能である（例えば、World Wide Web URLs ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez/ and Invitrogen.com）。例えば、様々なヌクレオチド配列は、以下の受入番号：PIM1にNM\_002648.2およびNP\_002639.1；PIM2にNM\_006875.2およびNP\_006866.2；PIM3にXM\_938171.2およびXP\_943264.2；FLT3にNM\_004119.2およびNP\_004110.2；FLT4にNM\_002020.3およびNP\_002011.2；ならびにFLT1にNM\_002019.3およびNP\_002010.2を用いてアクセスすることができる。

#### 【0130】

本発明はまた、部分的には、異常な細胞増殖に関連する状態を治療するための方法も提供する。例えば、対象の細胞増殖状態を治療する方法であって、本明細書に記載の化合物を、それを必要とする対象に、細胞増殖状態を治療するのに有効な量で投与することを含む方法が提供される。対象は、例えば、任意に、異種移植腫瘍（例えば、ヒト腫瘍）等の腫瘍を含有する、研究動物（例えば、齧歯類、イヌ、ネコ、サル）であってもよく、またはヒトであってもよい。細胞増殖状態は、時には、結腸直腸、乳房、肺、肝臓、脾臓、リンパ節、結腸、前立腺、脳、頭頸部、皮膚、肝臓、腎臓、血液、および心臓の癌（例えば、白血病、リンパ腫、癌腫）が含まれるが、これらに限定されない、腫瘍または非腫瘍癌である。

#### 【0131】

炎症または疼痛に関連する状態を治療するための方法も提供される。例えば、対象の疼痛を治療する方法が提供され、これは、本明細書に記載の化合物を、それを必要とする対象に、疼痛を治療するのに有効な量で投与することを含む。対象の炎症を治療する方法も提供され、これは、本明細書に記載の化合物を、それを必要とする対象に、炎症を治療するのに有効な量で投与することを含む。対象は、例えば、研究動物（齧歯類、イヌ、ネコ、サル）であってもよく、またはヒトであってもよい。炎症および疼痛を伴う状態としては、胃酸の逆流、胸焼け、にきび、アレルギーおよび過敏症、アルツハイマー病、喘息、アテローム性動脈硬化症、気管支炎、心臓炎、セリアック病、慢性疼痛、クローン病、肝硬変、大腸炎、認知症、皮膚炎、糖尿病、ドライアイ、浮腫、肺気腫、アトピー性皮膚炎、線維筋痛、胃腸炎、歯肉炎、心臓病、肝炎、高血圧症、インスリン抵抗性、間質性膀胱炎、関節痛／関節炎／リウマチ性関節炎、メタボリックシンドローム（シンドロームX）、筋炎、腎炎、肥満、骨減少症、糸球体腎炎（GN）、若年性囊胞性腎疾患、I型ネフロン病（nephronophthisis）（NPHP）、骨粗しょう症、パーキンソン病、グアム島でのパーキンソン痴呆（Guam-Parkinson dementia）、核上麻痺、クーフス病、およびピック病、ならびに記憶障害、脳虚血、および統合

10

20

30

40

50

失調症、歯周病、多発性動脈炎、多発性軟骨炎、乾癬、硬皮症、副鼻腔炎、シェーグレン症候群、けいれん性結腸、全身性カンジダ症、腱炎、尿路感染症、膀胱炎、炎症性癌（例えば、炎症性乳癌）等が含まれるが、これらに限定されない。疼痛または炎症に対する本明細書中の化合物の効果を判定する方法は、公知である。例えば、研究動物におけるホルマリン刺激疼痛行動を、本明細書に記載の化合物を投与後にモニターして、疼痛の治療を評価することができる（例えば、Li et al., Pain 115 (1-2) : 182-90 (2005)）。また、例えば、炎症誘発分子（例えば、IL-8、GRO-アルファ、MCP-1、TNFアルファ、およびiNOS）の調節を、本明細書に記載の化合物の投与後にモニターして、炎症の治療を評価することができる（例えば、Parhar et al., Int J Colorectal Dis. 22 (6) : 601-9 (2006)）。したがって、本明細書の化合物が炎症または疼痛を軽減するかどうかを判定する方法であって、系を疼痛シグナルまたは炎症シグナルの活性を調節する（例えば、阻害する）のに有効な量で本明細書に記載の化合物と接触させることを含む方法も提供される。炎症または疼痛を軽減する化合物を特定するための方法も提供され、これは、系を本明細書に記載の式のうちの1つの化合物と接触させることと、疼痛シグナルまたは炎症シグナルを検出し、それによって、対照分子と比較して疼痛シグナルを調節する化合物を、疼痛の炎症を軽減する化合物として特定することと、を含む。疼痛シグナルの非限定例は、ホルマリン刺激疼痛行動であり、炎症シグナルの例としては、炎症誘発分子のレベルが含まれるが、これに限定されない。したがって、本発明は、部分的には、対象の血管形成を調整する方法、および対象の異常な血管形成に関連する状態（増殖性糖尿病性網膜症）を治療する方法にも関する。

#### 【0132】

CK2はまた、アテローム性動脈硬化症の発症の一因となることも示されており、流体剪断ストレスを維持することによってアテローム発生を予防し得る。CK2は、血管新生の一因となり、低酸素を誘発するヒストン脱アセチル化酵素（HDAC）の活性化を媒介することを示している。CK2はまた、例えば、心筋細胞肥大、心不全、インスリンシグナル伝達の低下およびインスリン耐性、低リン血症、ならびに不十分な骨基質の石灰化を含む、骨格筋および骨組織に関連する疾患にも関与する。

#### 【0133】

したがって、一態様において、本発明は、これらの状態を治療する方法を提供し、本方法は、有効量のCK2阻害剤、例えば、本明細書に記載の式のうちの1つの化合物等を、このような治療を必要とする対象に投与することを含む。

#### 【0134】

血管形成状態を治療するための方法も提供され、これは、本明細書に記載の化合物を、それを必要とする対象に、血管形成状態を治療するのに有効な量で投与することを含む。血管形成状態としては、 固形腫瘍癌、静脈瘤疾患等が含まれるが、これらに限定されない。

#### 【0135】

また、対象の異常な免疫応答に随伴する状態を治療する方法も提供され、これは、本明細書に記載の化合物を、それを必要とする対象に、この状態を治療するのに有効な量で投与することを含む。異常な免疫応答によって特徴付けられる状態としては、臓器移植拒否反応、喘息、リウマチ性関節炎、多発性硬化症、重症筋無力症、全身性エリテマトーデス、硬皮症、多発性筋炎、混合結合組織病（MCTD）、クローン病、および潰瘍性大腸炎を含む、自己免疫疾患が含まれるが、これらに限定されない。ある実施形態において、免疫応答は、本明細書の化合物を、mTOR経路メンバーまたは関連経路のメンバー（例えば、mTOR、PI3キナーゼ、AKT）の生物学的活性を調節する（例えば、阻害する）分子と組み合わせて投与することによって、調節され得る。ある実施形態において、mTOR経路メンバーまたは関連経路のメンバーの生物学的活性を調節する分子は、ラバマイシンである。ある実施形態において、mTOR経路メンバーまたは関連経路のメンバーの生物学的活性を調整する分子、例えば、ラバマイシン等と組み合わせて、本明細書に

10

20

30

40

50

記載の化合物を含む組成物が、本明細書に提供される。

**【0136】**

本発明の好ましい実施形態において、本化合物は、本明細書に提供される化合物の表のうちの1つに記載の式IまたはIIの化合物、あるいはこれらの化合物のうちの1つの薬学的に許容される塩である。

**組成物および投与経路：**

**【0137】**

別の態様において、本発明は、薬学的組成物（すなわち、製剤）を提供する。薬学的組成物は、本明細書に記載されるような、本発明の化合物を含むことができ、これは、少なくとも1つの薬学的に許容される賦形剤または担体と混合される。しばしば、組成物は、少なくとも2つの薬学的に許容される 賦形剤または担体を含む。

10

**【0138】**

本発明の組成物および方法は、一般的に、ヒト患者のための療法に使用されるが、それらは、同様または同一の疾病を治療するために、獣医学においても使用され得る。該組成物は、例えば、靈長類および家畜哺乳動物が含まれるが、これらに限定されない、哺乳動物を治療するために使用され得る。該組成物は、例えば、草食動物を治療するために使用され得る。本発明の組成物は、1つ以上の薬物の幾何および光学異性体が含まれ、ここで、各薬物は、異性体のラセミ混合物、または1つ以上の精製された異性体である。

**【0139】**

本出願で用いるために好適な薬学的組成物は、活性成分を、意図された目的を達成するための有効量で含有する、組成物を含む。有効量の決定は、本明細書に提供される詳細な開示を特に配慮して、十分に当業者の能力の範囲内にある。

20

**【0140】**

本発明の化合物は、薬学的に許容される塩として存在し得る。本発明には、かかる塩が含まれる。「薬学的に許容される塩」という用語は、本明細書に記載の化合物に見出される特定の置換基部分に応じて、比較的に毒性のない酸もしくは塩基を用いて調製される活性化合物の塩を含むことを意味する。本発明の化合物が、比較的酸性の官能基を含有する場合、塩基付加塩は、無希釈または好適な不活性溶媒中のいずれかで、かかる中性型の化合物を十分量の所望の塩基と接触させることにより得られ得る。ナトリウム、カリウム、カルシウム、アンモニウム、有機アミノ、またはマグネシウム塩、あるいは類似塩等の塩基付加塩が、含まれる。本発明の化合物が、比較的塩基性の官能基を含有する場合、酸付加塩は、無希釈または好適な不活性溶媒中のいずれかで、かかる中性型の化合物を十分量の所望の酸と接触させることにより得られ得る。許容される酸付加塩の例には、塩化水素、臭化水素酸、硝酸、炭酸、一水素炭酸 (monohydrogen carbonic)、リン酸、一水素リン酸 (monohydrogen phosphoric)、二水素リン酸 (dihydrogen phosphoric)、硫酸、一水素硫酸 (monohydrogen sulfuric)、ヨウ化水素酸、または亜リン酸等の無機酸から生じるもの、ならびに例えば、酢酸、プロピオン酸、イソ酪酸、マレイン酸、マロン酸、安息香酸、コハク酸、スペリン酸、フマル酸、乳酸、マンデル酸、フタル酸、ベンゼンスルホン酸、p - トリルスルホン酸、クエン酸、酒石酸、メタンスルホン酸等の比較的非毒性有機酸から生じる塩が含まれる。また、アルギン酸塩等のアミノ酸塩、およびグルクロン酸またはガラクトロン酸等の有機酸の塩も含まれる（例えば、Berge et al., "Pharmaceutical Salts", Journal of Pharmaceutical Science, 1977, 66, 1-19を参照のこと）。本発明のある特定の化合物は、化合物を塩基または酸付加塩のいずれかに変換することを可能にする塩基性および酸性官能基の両方を含有する。

30

**【0141】**

適用可能な塩形態の例には、塩酸塩、臭化水素酸塩、硫酸塩、メタンスルホン酸塩、硝酸塩、マレイン酸塩、酢酸塩、クエン酸塩、フマル酸塩、酒石酸塩（例えば、(+)酒石酸塩、(-)酒石酸塩、またはラセミ混合物を含むこれらの混合物）、コハク酸塩、安

40

50

息香酸塩、およびグルタミン酸等のアミノ酸を有する塩が含まれる。これらの塩は、当業者に公知の方法によって調製され得る。

【0142】

中性型の化合物は、好ましくは、従来の様式で、塩を塩基もしくは酸と接触させ、親化合物を単離することによって再生される。化合物の親形態は、極性溶媒における溶解度等、ある物理的性質において種々の塩形態とは異なる。

【0143】

本発明の薬学的に許容されるエステルとは、非毒性エステルを指し、好ましくは、アルキルエステル、例えば、メチルエステル、エチルエステル、プロピルエステル、イソプロピルエステル、ブチルエステル、イソブチルエステル、またはペンチルエステル等であり、これらのうち、メチルエステルが好ましい。しかしながら、フェニル-C<sub>1</sub>-<sub>5</sub>アルキル等の他のエステルが、必要に応じて、採用され得る。ある種の化合物のエステル誘導体は、温血動物の血流に吸収される時、その薬物形態を放出し、改善された治療効果を薬物に与えることができるようなやり方で開裂することができるプロドラッグとして作用することができる。

10

【0144】

本発明のある種の化合物は、非溶媒和形態ならびに水和形態を含む、溶媒和形態で存在し得る。一般に、該溶媒和形態は、非溶媒和形態と同等であり、本発明の範囲内に包含される。本発明のある種の化合物は、複数の結晶または非晶質形態で存在し得る。一般に、全ての物理的形態は、本発明によって企図される用途については等価であり、本発明の範囲内であることが意図される。

20

【0145】

治療剤として使用される場合、本明細書に記載の化合物は、しばしば、生理学的に許容される担体とともに投与される。生理学的に許容される担体は、該化合物を添加して、それを溶解するか、それ以外に、その投与を促進することができる製剤である。生理学的に許容される担体の例としては、水、生理食塩水、生理緩衝食塩水が含まれるが、これらに限定されない。

【0146】

別途明記されない限り、本明細書に示される構造は、1つ以上の同位体が濃縮された原子の存在だけが異なる化合物を含むことも意図されている。例えば、ジュウテリウムまたはトリチウムによる水素の置換、または<sup>13</sup>Cまたは<sup>14</sup>C濃縮炭素による炭素の置換を除いて、本構造を有する化合物は、本発明の範囲内にある。本発明の化合物はまた、かかる化合物を構成する1個以上の原子で、原子同位体の非天然の比率を含むこともできる。例えば、該化合物は、放射性同位体、例えば、トリチウム(<sup>3</sup>H)、ヨウ素<sup>125</sup>(<sup>125</sup>I)、または炭素<sup>14</sup>(<sup>14</sup>C)によって放射性標識されていてもよい。放射能があるかどうかにかかわらず、本発明の化合物の全ての同位体の変形例は、本発明の範囲内に包含される。

30

【0147】

塩形態に加えて、本発明は、プロドラッグ形態の化合物を提供する。本明細書に記載の化合物のプロドラッグは、生理学的条件下で容易に化学変化を受けて本発明の化合物を提供する化合物である。加えて、プロドラッグは、エクスピボ環境における化学的または生化学方法によって、本発明の化合物に変換することができる。例えば、プロドラッグは、好適な酵素または化学試薬とともに経皮パッチレザバーに置かれる時、本発明の化合物にゆっくり変換することができる。

40

【0148】

本発明の化合物の説明は、当業者には公知の化学結合の原理によって制限される。したがって、ある基が多くの置換基のうちの1つ以上によって置換することができる場合、かかる置換は、化学結合の原理に従い、かつ本質的に不安定でなく、かつ/または周囲条件(例えば、水系、中性、および生理学的条件等)下で不安定でありそうではないと当業者には知られるであろう化合物を与えるように選択される。例えば、ヘテロシクロアルキ

50

ルまたはヘテロアリールは、当業者に公知の化学結合の原理に従って、環ヘテロ原子によって、分子の残りに結合し、それによって、本質的に不安定な化合物を避ける。

#### 【0149】

上記の化合物のいかなる好適な製剤も、投与用に調製することができる。経口、非経口、静脈内、筋肉内、経皮、局所、および皮下経路が含まれるが、これらに限定されない、任意の好適な投与経路が、使用され得る。治療されるべき対象、投与様式、所望の治療のタイプ - 例えば、防止、予防、治療に応じて、本化合物は、これらのパラメーターに一致する様式で製剤化される。各投与経路に好適な製剤の調製は、当技術分野で公知である。このような製剤方法および技術の概要は、Remington's Pharmaceutical Sciences, 最新版, Mack Publishing Co., Easton, PA に見出され、これは、参照によって本明細書に組み込まれる。薬物の製剤の他の例は、Lieberman, H. A. and Lachman, L., Eds., Pharmaceutical Dosage Forms, Marcel Dekker, New York, N.Y., 1980 に見出され得る。各物質または2つの物質の組み合わせの製剤は一般に、希釈剤、ならびに、いくつかの場合には、補助剤、緩衝剤、保存剤等を含むことになる。投与する物質は、リポソーム組成物またはマイクロエマルジョンとしても投与することができる。

10

#### 【0150】

注射のために、製剤は、液体液剤もしくは懸濁剤として、あるいは注射前の液体中の溶液もしくは懸濁剤に適した固体剤形として、または乳剤として、通常の剤形に調製することができる。好適な賦形剤には、例えば、水、食塩水、デキストロース、グリセロール等が含まれる。このような組成物はまた、湿潤または乳化剤等の非毒性補助物質、例えば、酢酸ナトリウム、モノラウリン酸ソルビタン等のpH緩衝化剤等の一定量も含み得る。

20

#### 【0151】

薬物の様々な持続放出系も考案されており、本発明の化合物に適用することができる。例えば、米国特許第5,624,677号を参照されたく、その方法は、参照により本明細書に組み込まれる。

#### 【0152】

また、全身投与には、坐剤、経皮パッチの使用、経粘膜送達、および鼻内投与等の比較的非侵襲的な方法も含まれ得る。経口投与も本発明の化合物に適している。好適な剤形には、当技術分野において理解されている通り、シロップ剤、カプセル剤、錠剤が含まれる。

30

#### 【0153】

動物またはヒト対象への投与のために、上記の化合物の適当な用量は、しばしば、0.01~15mg/kgであり、時には、0.1~10mg/kgである。用量レベルは、状態の性質、薬物の有効性、患者の状態、医師の判断、ならびに投与の頻度および様式に依存するが、そのようなパラメーターの最適化は、当業者の通常のレベルの範囲内である。

#### 治療上の組み合わせ :

#### 【0154】

本発明の化合物は、単独で、または別の治療剤と組み合わせて使用され得る。本発明は、該疾患を治療するのに有用な治療有効量の治療剤を、このような治療を必要とする対象に投与すること、および治療有効量の本発明の調節剤、すなわち、本発明の化合物を同じ対象に投与することによって、癌、炎症、および免疫疾患等の状態を治療するための方法を提供する。治療剤および調節剤は、別々の薬学的組成物または1つの薬学的組成物中に混合してのいずれかで、「併用投与」、すなわち、一緒に投与され得る。「一緒に投与する」ことによって、治療剤および調節剤はまた、異なる回数および異なる頻度を含め、別々に投与してもよい。調節剤は、経口、静脈内、筋肉内、鼻内等の任意の公知の経路によって投与してもよく；かつ治療剤も任意の通常の経路によって投与してもよい。多くの実施形態において、調節剤および治療剤の少なくとも1つおよび任意に両方を経口投与し

40

50

てもよい。好ましくは、調節剤は、阻害剤であり、CK2およびPimのうちのいずれか1つ、あるいはそれらの両方を阻害し、本明細書に記載の治療効果を提供し得る。

#### 【0155】

ある実施形態において、上記の「調節剤」は、ある種の四重構造を形成することができる、DNAの領域に結合することによって作用することができる治療剤と組み合わせて使用し得る。このような実施形態において、治療剤は、それら自体で抗癌活性を有するが、それらの活性は、調節剤との組み合わせで用いる場合に増強される。この相乗効果により、治療剤をより低い用量で投与する一方で、少なくとも1つの所望の効果の同等またはより高いレベルを達成することが可能になる。

#### 【0156】

調節剤は、癌を治療するために別々に活性であり得る。上記の併用療法については、治療剤と組み合わせて使用する場合、調節剤の用量は、しばしば、調節剤が、同じ状態または対象を治療するために単独で使用される際に必要とされる用量よりも2倍～10倍低い。治療剤と組み合わせて用いる調節剤の好適な量の判定は、当技術分野で公知の方法により容易に判定される。

10

#### 【0157】

本発明の化合物および組成物は、癌治療する患者に一般に投与される、抗癌剤または苦痛緩和剤等の他の薬剤と組み合わせて使用してもよい。このような「抗癌剤」には、例えば、古典的な化学治療剤、ならびに分子標的治療剤、生物学的治療剤、および放射線治療剤が含まれる。

20

#### 【0158】

本発明の化合物または組成物が、抗癌剤を組み合わせて、別の薬剤に使用される場合、本発明は、例えば、同時に、時差的、または交互的治療を提供する。したがって、本発明の化合物は、同じ薬学的組成物において、抗癌剤と同時に投与され得るか、本発明の化合物は、別々の薬学的組成物において、抗癌剤と同時に投与され得るか、本発明の化合物は、抗癌剤の前に投与され得るか、あるいは抗癌剤は、本発明の化合物の前に、例えば、秒単位、分単位、時間単位、日単位、もしくは週単位の異なる時間で投与され得る。

#### 【0159】

時差的治療の例において、本発明の化合物を用いた一連の療法がなされ得、抗癌剤を用いた一連の療法が続き得るか、または逆の順序の治療が使用され得、各構成成分による1を超える一連の治療が使用され得る。本発明のある種の例において、1つの構成成分、例えば、本発明の化合物または抗癌剤は、他方の構成成分またはその誘導体生成物が該哺乳動物の血流中に残っている間に哺乳動物に投与される。例えば、式(I)～(IV)の化合物は、抗癌剤またはその誘導体生成物が血流中に残っている間に投与され得るか、抗癌剤は、式(I)～(IV)の化合物またはその誘導体が血流中に残っている間に投与され得る。他の例において、第1の構成成分またはその誘導体の全てまたはほとんどが該哺乳動物の血流から除去された後に、第2の構成成分が投与される。

30

#### 【0160】

本発明の化合物および抗癌剤は、同じ用量剤形で投与され得、例えば、両方とも、静脈内溶液として投与されるか、またはそれらは、異なる用量剤形で投与され得、例えば、1つの化合物は、局所に投与され、その他は、経口投与され得る。当業者は、薬剤のどの組み合わせが、薬物の特定の特性および関与する癌に基づいて有用であるかを認識することができる。

40

#### 【0161】

本発明の化合物と組み合わせるのに有用な抗癌剤は、当業者に公知の任意のクラスから選択される薬剤が含まれ得、これには、ジテルペノイドおよびビンカアルカロイド等の抗微小管剤；白金配位錯体；ナイトロジエンマスター、オキサザホスホリン、アルキルスルホン酸塩、ニトロソウレア、およびトリアゼン等のアルキル化剤；アントラサイクリン、アクチノマイシン、およびブレオマイシン等の抗生素；エピポドフィロトキシン等のトポイソメラーゼII阻害剤；プリンおよびピリミジン類自体および抗葉酸化合物等の代

50

謝拮抗剤；カンプトテシン等のトポイソメラーゼⅠ阻害剤；ホルモンおよびホルモン類自体；シグナル伝達経路阻害剤；非受容体型チロシンキナーゼ血管形成阻害剤；免疫療法薬；アポトーシス促進剤；および細胞周期シグナル伝達阻害剤；ならびに下記の他の薬剤が含まれるが、これらに限定されない。

## 【0162】

抗微小管または抗有糸分裂剤は、一般的に、細胞周期のM期または有糸分裂期の微小管または腫瘍細胞に対して活性な期特異的薬剤である。抗微小管剤の例としては、ジテルペノイドおよびピンカアルカロイドが含まれるが、これらに限定されない。

## 【0163】

植物性アルカロイドおよびテルペノイド由来の薬剤には、ピンカアルカロイド、ピンプラスチン、ピンクリスチン、ピンデスチン、およびビノレルビン等の有糸分裂阻害剤、ならびにタキサン等の微小管高分子安定剤が含まれ、これには、パクリタキセル、ドセタキセル、ラロタキセル、オルタタキセル、およびテセタキセルが含まれるが、これらに限定されない。

## 【0164】

自然源に由来する、ジテルペノイドは、細胞周期のG2/M期で作用すると考えられる期特異的抗癌剤である。ジテルペノイドは、このタンパク質と結合することによって、微小管のp-チュブリンサブユニットを安定させると考えられている。次いで、タンパク質の分解は、有糸分裂が停止した後、細胞死によって抑制されるように思われる。

## 【0165】

ジテルペノイドの例としは、パクリタキセル、ドセタキセル、ラロタキセル、オルタタキセル、およびテセタキセル等のタキセルが含まれるが、これらに限定されない。パクリタキセルは、パシフィック・ユー・トゥリーのタイヘイヨウイチイ(Pacific yew tree Taxus brevifolia)から単離された天然ジテルペン生成物であり、注射溶液TAXOL(登録商標)として商業的に入手可能である。ドセタキセルは、ヨーロッパ・ユー・トゥリー(European Yew tree)の針葉から抽出される、天然前駆体、10-デアセチルバッカチンIIIを用いて調製される、任意の量のパクリタキセルの半合成誘導体である。ドセタキセルは、TAXOTERE(登録商標)で注射溶液として商業的に入手可能である。

## 【0166】

ピンカアルカロイドは、ツルニチニチソウ植物に由来する期特異的抗癌剤である。ピンカアルカロイドは、チューブリンに特異的に結合することによって、細胞周期のM期(有糸分裂)で作用すると考えられる。その結果として、結合したチューブリン分子は、微小管に重合することはできない。有糸分裂は中期で停止すると考えられ、細胞死がそれに続く。ピンカアルカロイドの例としては、ピンプラスチン、ピンクリスチン、およびビノレルビンが含まれるが、これらに限定されない。ピンプラスチン、ピンプラスチン硫酸塩は、VELBAN(登録商標)で注射溶液として商業的に入手可能である。ピンクリスチン、ピンカロイコプラスチン22-オキソ-硫酸塩は、ONCOVIN(登録商標)で注射溶液として商業的に入手可能である。ビノレルビンは、ビノレルビン酒石酸塩(NAVELBINE(登録商標))の注射溶液として商業的に入手可能であり、半合成ピンカアルカロイド誘導体である。

## 【0167】

白金配位錯体は、DNAと相互活性である、非期特異的抗癌剤である。白金配位錯体は、腫瘍細胞に入り、変化し、アクア化し、腫瘍に対して有害な生物学的效果をもたらすDNAとの鎖内および鎖間架橋を形成する。白金配位錯体の例としては、シスプラチン、カルボプラチン、ネダプラチン、オキサリプラチン、サトラプラチン、および(SP-4-3)-(シス)-アミンジクロロ-[2-メチルピリジン]白金(II)が含まれるが、これらに限定されない。シスプラチン、シス-ジアミンジクロロ白金は、PLATINOL(登録商標)で注射溶液として商業的に入手可能である。カルボプラチン、白金、ジアミン[1,1-シクロブタン-ジカルボキシレート(2-) - 0,0]は、PARA

10

20

30

40

50

P L A T I N (登録商標)で注射溶液として商業的に入手可能である。

【0168】

アルキル化剤は、概して、非期特異的薬剤であり、一般的に、強力な求電子剤である。一般的に、アルキル化剤は、アルキル化によって、DNA分子の求核部位、例えば、リン酸塩、アミノ、スルフヒドリル、ヒドロキシル、カルボキシル、およびイミダゾール基を介してDNAと共有結合を形成する。このようなアルキル化は、核酸機能を阻止し、細胞死をもたらす。アルキル化剤の例としては、ブスルファン等のスルホン酸アルキル；アルトレタミンおよびチオテバ等のエチレンイミンおよびメチルメラミン誘導体；クロラムブシル、シクロホスファミド、エストラムスチン、イホスファミド、メクロレタミン、メルファラン、およびウラムスチン等のナイトロジエンマスターード；カルムスチン、ロムスチン、およびストレプトゾシン等のニトロソウレア；ダカルバジン、プロカルバジン、テモゾラミド、およびテモゾロマイド等のトリアゼンおよびイミダゾテトラジンが含まれるが、これらに限定されない。シクロホスファミド、2-[ビス(2-クロロエチル)-アミノ]テトラヒドロ-2H-1,3,2-オキサザホスホリン2-オキシドー水和物は、CYTOTOXAN (登録商標)として注射溶液または錠剤として商業的に入手可能である。メルファラン、4-[ビス(2-クロロエチル)アミノ]-L-フェニルアラニンは、ALKERAN (登録商標)として注射溶液または錠剤として商業的に入手可能である。クロラムブシル、4-[ビス(2-クロロエチル)アミノ]-ベンゼンブタン酸は、LEUKERAN (登録商標)の錠剤として商業的に入手可能である。ブスルファン、1,4-ブタンジオールジメタンスルホナートは、MYLERAN (登録商標)錠として商業的に入手可能である。カルマステイン、1,3-[ビス(2-クロロエチル)-1-ニトロソウレアは、BICNU (登録商標)として単一バイアルの凍結乾燥物質として、商業的に入手可能であり、5-(3,3-ジメチル-1-トリアゼノ)-イミダゾール-4-カルボキサミドは、DTIC-Dome (登録商標)として単一バイアルの物質として、商業的に入手可能である。さらに、アルキル化剤には、(a)シスプラチニン、カルボプラチニン、ネダプラチニン、オキサリプラチニン、サトラプラチニン、および(SP-4-3)-(シス)-アンミンジクロロ-[2-メチルピリジン]白金(II)等のアルキル化様白金ベースの化学治療剤、(b)ブスルファン等のスルホン酸アルキル、(c)アルトレタミンおよびチオテバ等のエチレンイミンおよびメチルメラミン誘導体、(d)クロラムブシル、シクロホスファミド、エストラムスチン、イホスファミド、メクロレタミン、トロホスファミド、ブレドニマスチン、メルファラン、およびウラムスチン等のナイトロジエンマスターード、(e)カルムスチン、ロムスチン、ホテムスチン、ニムスチン、ラニムスチン、およびストレプトゾシン等のニトロソウレア、(f)ダカルバジン、プロカルバジン、テモゾラミド、およびテモゾロマイド等のトリアゼンおよびイミダゾテトラジンが含まれる。

【0169】

抗腫瘍抗生物質は、DNAに結合するかまたは挿入すると考えられる、非期特異的薬剤である。これは、安定なDNA複合体または鎖切断をもたらし得、核酸の通常の機能を阻止して、細胞死を引き起こす。抗腫瘍抗生物質の例としては、ダウノルビシン(リポソーム化ダウノルビシンを含む)、ドキソルビシン(リポソーム化ドキソルビシンを含む)、エピルビシン、イダルビシン、およびバルルビシン等のアントラサイクリン；ブレオマイシン、アクチノマイシン、ミトラマイシン、マイトイマイシン、ポルフィロマイシン等のストレプトミセス関連剤；ならびにミトキサンtronが含まれるが、これらに限定されない。アクチノマイシンDとしても知られている、ダクチノマイシンは、COSMEGEN (登録商標)として注射形態で商業的に入手可能である。ダウノルビシン、(8S-シス-)-8-アセチル-10-[ (3-アミノ-2,3,6-トリデオキシ-a-L-リキソヘキソピラノシリル)オキシ]-7,8,9,10-テトラヒドロ-6,8,11-トリヒドロキシ-1-メトキシ-5,12-ナフタセンジオン塩酸塩は、DAUNOXOME (登録商標)でリポソーム注射形態またはCERUBIDINE (登録商標)で注射形態として商業的に入手可能である。ドキソルビシン、(8S,10S)-10-[ (3-

10

20

30

40

50

ミノ - 2 , 3 , 6 - トリデオキシ - - L - リキソヘキソピラノシリル) オキシ ] - 8 - グリコロイル , 7 , 8 , 9 , 10 - テトラヒドロ - 6 , 8 , 11 - トリヒドロキシ - 1 - メトキシ - 5 , 12 - ナフタセンジオン塩酸塩は、RUBEDEX (登録商標) またはADRIMYCIN RDF (登録商標) で、注射形態で商業的に入手可能である。ブレオマイシン、ストレプトミセス・バーチラス (Streptomyces verticillatus) 株から単離された細胞毒性糖ペプチド抗生物質の混合物は、BLENNOXANE (登録商標) として商業的に入手可能である。

## 【0170】

トポイソメラーゼ阻害剤には、カプトテシン、トポテカン、イリノテカン、ルビテカン、およびベロテカン等のトポイソメラーゼI阻害剤、ならびにエトポシド、テニポシド、およびアムサクリン等のトポイソメラーゼII阻害剤が含まれる。

10

## 【0171】

トポイソメラーゼII阻害剤としては、マンドレーク植物に由来する期特異的抗腫瘍剤である、エピポドフィロトキシンが含まれるが、これに限定されない。エピポドフィロトキシンは、一般には、トポイソメラーゼIIおよびDNAとの三重複合体を形成することによって、DNA鎖切断をもたらし、細胞周期のSおよびG2期の細胞に作用する。鎖切断が累積し、細胞死がそれに続く。エピポドフィロトキシンの例としては、エトポシド、テニポシド、およびアムサクリンが含まれるが、これらに限定されない。エトポシド、4 - デメチル - エピポドフィロトキシン9 [4 , 6 - 0 - (R) - エチリデン - - D - グリコピラノシド] は、VEPESID (登録商標) で注射溶液またはカプセルとして商業的に入手可能であり、VP 16として一般的に知られている。テニポシド、4 - デメチル - エピポドフィロトキシン9 [4 , 6 - 0 - (R) - テニリデン - - D - グリコピラノシド] は、VUMON (登録商標) で注射溶液として商業的に入手可能であり、VM - 26として一般的に知られている。

20

## 【0172】

トポイソメラーゼI阻害剤には、カンプトセシンおよびカンプトセシン誘導体が含まれる。トポイソメラーゼI阻害剤の例としては、カンプトセシン、トポテカン、イリノテカン、ルビテカン、ベロテカン、ならびに米国特許第6,063,923号、第5,342,947号、第5,559,235号、第5,491,237号、および1997年1月24日に出願の係属米国特許公開第08/977,217号に記載されるような、様々な任意の形態(すなわち、7 - (4 - メチルピペラジノ - メチレン) - 10 , 11 - エチレンジオキシ - カンプトセシンの(R)、(S)、または(R, S))が含まれるが、これらに限定されない。イリノテカンHC1、(4S) - 4 , 11 - ジエチル - 4 - ヒドロキシ - 9 - [(4 - ピペラジンピペリジノ) - カルボニルオキシ] - 1H - ピラノ[3 , 4 , 6 , 7]インドリジノ [1 , 2 - b] キノリン - 3 , 14 (4H , 12H) - ディオン塩酸塩は、注射溶液CAMPTOSAR (登録商標) として商業的に入手可能である。イリノテカンは、その活性代謝物8N - 38と一緒に、トポイソメラーゼI DNA複合体に結合するカンプトセシン誘導体である。トポテカンHC1、(S) - 10 - [(ジメチルアミノ)メチル] - 4 - エチル - 4 , 9 - ジヒドロキシ - 1H - ピラノ[3 , 4 , 6 , 7]インドリジノ [1 , 2 - b] キノリン - 3 , 14 (4H , 12H) - ディオン - 塩酸塩は、注射溶液HYCAMTIN (登録商標) として商業的に入手可能である。

30

## 【0173】

代謝拮抗剤には、(a)フルダラビン、クラドリビン、クロロデオキシアデノシン、クロファラビン、メルカプトプリン、ペントスタチン、およびチオグアニン等のプリン類似体、(b)フルオロウラシル、ゲムシタビン、カペシタビン、シタラビン、アザシチジン、エダトレキサート、フロクスウリジン、およびトロキサシタビン等のピリミジン類似体、(c)メトトレキサート、ペメトレキセド、ラルチトレキセド、およびトリメトレキサート等の葉酸拮抗剤が含まれる。代謝拮抗剤には、フルオロウラシル、ラルチトレキセド、カペシタビン、フロクスウリジン、およびペメトレキセド等のチミジル酸合成阻害剤、ならびにクラリビン (clarabine) 、クロファラビン、およびフルダラビン等

40

50

のリボヌクレオチド還元酵素阻害剤も含まれる。代謝拮抗腫瘍性薬剤は、DNA合成を阻害することによって、またはプリンもしくはピリミジン塩基合成を阻害し、DNA合成を制限することによって、細胞周期のS期(DNA合成)で作用する期特異的抗腫瘍剤である。その結果として、S期は、進行せず、細胞死がそれに続く。代謝拮抗剤には、フルダラビン、クラドリビン、クロロデオキシアデノシン、クロファラビン、メルカブトプリン、ペントスタチン、エリスロヒドロシノニルアデニン、リン酸フルダラビン、およびチオグアニン等のプリン類似体；フルオロウラシル、ゲムシタビン、カペシタビン、シタラビン、アザシチジン、エダトレキサート、フロクスウリジン、およびトロキサシタビン等のピリミジン類似体；メトトレキサート、ペメトレキセド、ラルチトレキセド、およびトリメトレキサート等の葉酸拮抗剤が含まれる。シタラビン、4-アミノ-1-p-D-アラビノフラノシル-2(1H)-ピリミジノンは、CYTOSAR-U(登録商標)として商業的に入手可能であり、Ara-Cとして一般的に知られている。メルカブトプリン、1,7-ジヒドロ-6H-プリン-6-チオニ水和物は、PURINETHOL(登録商標)として商業的に入手可能である。チオグアニン、2-アミノ-1,7-ジヒドロ-6H-プリン-6-チオンは、TABLOID(登録商標)として商業的に入手可能である。ゲムシタビン、2-デオキシ-2,2-ジフルオロシチジン-塩酸塩(p-異性体)は、GEMZAR(登録商標)として商業的に入手可能である。

10

## 【0174】

ホルモン療法には、(a)フルオキシメステロンおよびテストラクトン等のアンドロゲン、(b)ビカルタミド、シプロテロン、フルタミド、およびニルタミド等の抗アンロロゲン、(c)アミノグルテチミド、アナストロゾール、エクセメスタン、フォルメスタン、およびレトロゾール等のアロマターゼ阻害剤、(d)デキサメタゾンおよびプレドニゾン等のコルチコステロイド、(e)ジエチルスチルベストロール等のエストロゲン、(f)フルベストラント、ラロキシフェン、タモキシフェン、およびトレミフィン等の抗エストロゲン、(g)ブセレリン、ゴセレリン、ロイプロリド、およびトリプトレリン等のLHRH作動薬、(h)酢酸メドロキシプロゲステロンおよび酢酸メガストロール等のプロゲスチン、ならびに(i)レボチロキシンおよびリオチロニン等のチロイドホルモンが含まれる。ホルモンおよびホルモン類似体は、ホルモン(複数)と癌の成長および/または成長不足の間の関係がある、癌を治療するのに有用な化合物である。癌治療に有用なホルモンおよびホルモン類似体の例としては、フルオキシメステロンおよびテストラクトン等のアンドロゲン；ビカルタミド、シプロテロン、フルタミド、およびニルタミド等の抗アンドロゲン；アミノグルテチミド、アナストロゾール、エクセメスタン、フォルメスタン、ボラゾール、およびレトロゾール等のアロマターゼ阻害剤；デキサメタゾン、プレドニゾン、およびプレドニソロン等のコルチコステロイド；ジエチルスチルベストロール等のエストロゲン；フルベストラント、ラロキシフェン、タモキシフェン、トレミフィン、ドロロキシフェン、およびヨードキシフェン等の抗エストロゲン、ならびに米国特許第5,681,835号、第5,877,219号、および第6,207,716号に記載されるもの等の選択的エストロゲン受容体調節剤(SERM)；フィナステライドおよびデュタステライド等の5-レダクターゼ；黄体形成ホルモン(LH)および/もしくは卵胞刺激ホルモン(FSH)の放出を刺激するゴナドトロピン放出ホルモン(GnRH)およびその類似体、例えば、ブセレリン、ゴセレリン、ロイプロリド、およびトリプトレリン等のLHRH作動薬および拮抗薬；酢酸メドロキシプロゲステロンおよび酢酸メガストロール等のプロゲスチン；ならびにレボチロキシンおよびリオチロニン等のチロイドホルモンが含まれるが、これらに限定されない。

20

## 【0175】

シグナル伝達経路阻害剤は、細胞増殖または分化等の細胞内の変化を引き起こす化学プロセスを遮断するまたは阻害する、阻害剤である。本発明に有用なシグナル伝達経路阻害剤には、例えば、受容体チロシンキナーゼ、非受容体チロシンキナーゼ、SH2/SH3ドメインプロッカー、セリン/トレオニンキナーゼ、ホスホジルイノシトール-3キナーゼ、ミオ-イノシトールシグナル伝達、およびRas癌遺伝子の阻害剤が含まれる。

30

40

50

## 【0176】

分子標的薬剤には、(a)エルロチニブ、ゲフィチニブ、ネラチニブを含むEGFRの阻害剤；パンデタニブ、セマキシニブ、およびセディラニブを含むVEGFRの阻害剤；PDGFRの阻害剤等の受容体チロシンキナーゼ(「RTK」)阻害剤が含まれ；EGFRおよびHER2の両方を阻害するラパチニブ等の複数の受容体部位で作用するRTK阻害剤、ならびにc-kit、PDGFR、およびVEGFRのそれぞれで作用するこれらの阻害剤がさらに含まれ、これには、アキシチニブ、スニチニブ、ソラフェニブ、およびトセラニブが含まれるが、これらに限定されず；イマチニブ等の、BCR-ABLの阻害剤、c-kit、およびPDGFRも含まれ；(b)バフィロマイシン、ラパマイシン(シロリムス)、およびエベロリムスを含む免疫抑制マクロライド抗生物質等のFKBP結合剤；(c)遺伝子療法剤、アンチセンス療法剤、ならびに例えば、アダパレン、ベキサロテン、トランス-レチノイン酸、9-시스-レチノイン酸、およびN-(4-ヒドロキシフェニル)レチナミド等のレチノイドおよびレキシノイド等の遺伝子発現調節剤；(d)アレムツズマブ、ベバシズマブ、セツキシマブ、イブリツモマブ、チウキセタン、リツキシマブ、およびトラスツズマブ等のモノクローナル抗体を含む、表現型配向性治療剤；(e)ゲムツズマブ、オゾガマイシン等の免疫毒素；(f)131I-トシツモマブ等の放射性免疫複合体；ならびに(g)癌ワクチンが含まれる。

10

## 【0177】

いくつかのタンパク質チロシンキナーゼは、細胞成長の調節に関する様々なタンパク質の特定のチロシル残基のリン酸化を触媒する。かかるタンパク質チロシンキナーゼは、受容体または非受容体キナーゼとして大別され得る。受容体チロシンキナーゼは、細胞外リガンド結合ドメイン、膜貫通ドメイン、およびチロシンキナーゼドメインを有する膜貫通タンパク質である。受容体チロシンキナーゼは、細胞成長の調節に関与し、時には、成長因子受容体と称される。

20

## 【0178】

多数のこれらのキナーゼの不適当なまたは制御されない活性化、例えば、過剰発現または突然変異による、制御されない細胞成長をもたらすことが示されている。したがって、かかるキナーゼの異常な活性は、悪性組織増殖に関係している。その結果として、かかるキナーゼの阻害剤は、癌治療方法を提供し得る。

30

## 【0179】

成長因子受容体には、例えば、上皮成長因子受容体(EGFr)、血小板由来成長因子受容体(PDGFr)、erbB2、erbB4、血管内皮成長因子受容体(VEGFr)、免疫グロブリン様および上皮成長因子相同ドメイン(TIE2)を伴うチロシンキナーゼ、インスリン成長因子I(IGFI)受容体、マクロファージコロニー刺激因子(cfms)、BTk、c-kit、c-met、線維芽細胞増殖因子(FGF)受容体、Trk受容体(TrkA、TrkB、およびTrkC)、エフリン(eph)受容体、およびRET癌原遺伝子が含まれる。

## 【0180】

いくつかの成長因子受容体阻害剤が、開発中であり、リガンドアンタゴニスト、抗体、チロシンキナーゼ阻害剤、およびアンチセンスオリゴヌクレオチドを含む。成長因子受容体および成長因子受容体機能を阻害する物質は、例えば、Kath, John C., Exp. Opin. Ther. Patents (2000) 10(6):803-818、Shawver et al., Drug Discov. Today (1997), 2(2):50-63、およびLoftus, F.J. et al., "Growth factor receptors as targets", New Molecular Targets for Cancer Chemotherapy, ed. Workman, Paul and Kerr, David, CRC press 1994, Londonに記載されている。受容体チロシンキナーゼ阻害剤の特定の例としては、スニチニブ、エルロチニブ、ゲフィチニブ、およびイマチニブが含まれるが、これらに限定されない。

40

50

## 【0181】

成長因子受容体キナーゼではないチロシンキナーゼは、非受容体型チロシンキナーゼと称される。抗癌剤の標的または可能性のある標的である、本発明において有用な非受容体型チロシンキナーゼには、cSrc、Lck、Fyn、Yes、Jak、cAb1、FAK(焦点接着キナーゼ)、ブルトン型(Bruton)チロシンキナーゼ、およびBcrAb1が含まれる。かかる非受容体型キナーゼおよび非受容体型チロシンキナーゼ機能を抑制する物質は、Sinh, S. and Corey, S. J., J. Hematotherapy & Stem Cell Res. (1999) 8(5): 465-80、およびBolen, J. B., Brugge, J. S., Annual Review of Immunology. (1997) 15: 371-404に記載されている。10

## 【0182】

SH2/SH3ドメインプロッカーは、PI3K p85サブユニット、Srcファミリーキナーゼ、アダプター分子(Shc、Crk、Nck、Grb2)、およびRas GAPを含む、種々の酵素またはアダプタタンパク質におけるSH2またはSH3ドメイン結合を阻害する物質である。抗癌剤の標的としてのSH2/SH3ドメインは、Smithgall, T. E., J. Pharmacol. Toxicol. Methods. (1995), 34(3): 125-32で検討されている。MAPキナーゼカスケード遮断薬を含むセリン/トレオニンキナーゼ阻害剤には、Rafキナーゼ(rafk)、マイトジエンまたは細胞外調節キナーゼ(MEK)、および細胞外調節キナーゼ(ERK)の遮断薬；ならびに、PKC(α、β、γ、μ、δ、ε)、IKBキナーゼファミリー(IKK<sub>a</sub>、IKK<sub>b</sub>)、PKBファミリーキナーゼ、AKTキナーゼファミリーメンバー、およびTGF受容体キナーゼの遮断薬を含むプロテインキナーゼCファミリーメンバー遮断薬が含まれる。かかるセリン/トレオニンキナーゼおよびその阻害剤は、Yamamoto, T., Taya, S., Kai buchi, K., J. Biochemistry. (1999) 126(5): 799-803、Brodt, P., Samani, A., & Navab, R., Biochem. Pharmacol. (2000) 60: 1101-1107、Massague, J., Weiss-Garcia, F., Cancer Surv. (1996) 27: 41-64、Philip, P. A., and Harris, AL, Cancer Treat. Res. (1995) 78: 3-27、Lackey, K. et al. Bioorg. Med. Chem. Letters, (2000) 10(3): 223-226、米国特許第6,268,391号；およびMartinez-Lacaci, I., et al., Int. J. Cancer (2000), 88(1): 44-52に記載されている。PI3キナーゼ、ATM、DNA PK、およびKuの遮断薬を含むホスファチジルイノシトール3キナーゼファミリーメンバーの阻害剤はまた、本発明においても有用である。かかるキナーゼは、Abraham, RT. Current Opin. Immunol. (1996), 8(3): 412-8、Canman, C. E., Lim, D. S., Oncogene (1998) 17(25): 3301-8、Jackson, S. P., Int. J. Biochem. Cell Biol. (1997) 29(7): 935-8、およびZhong, H. et al., Cancer Res. (2000) 60(6): 1541-5に記載されている。ミオイノシトールシグナル伝達阻害剤、例えば、ホスホリパーゼC遮断薬およびミオイノシトール類似体もまた、本発明においても有用である。かかるシグナル伝達阻害剤は、Powis, G., and Kozikowski A, (1994) New Molecular Targets for Cancer Chemotherapy, ed., Paul Workman and David Kerr, CRC Press 1994, Londonに記載されている。203040

## 【0183】

別グループのシグナル伝達経路阻害剤は、Ras癌遺伝子の阻害剤である。かかる阻害剤には、ファルネシルトランスフェラーゼ、ゲラニル ゲラニルトランスフェラーゼ、

および CAA X プロテアーゼ、ならびにアンチセンスオリゴヌクレオチド、リボザイム、および免疫療法の阻害剤が含まれる。かかる阻害剤は、野生型変種 ras を含有する細胞における ras 活性化を阻害し、それによって、抗増殖剤として作用することが示されている。Ras 癌遺伝子阻害は、Scharovsky, O. G., Rozados, V. R., Gervasoni, S.I., Matar, P., J. Biomed. Sci. (2000) 7(4): 292-8、Ashby, M.N., Curr. Opin. Lipidol. (1998) 9(2): 99-102、および Oliff, A., Biochim. Biophys. Acta, (1999) 1423(3): C19-C30 に記載されている。

## 【0184】

10

上記のように、受容体キナーゼリガンド結合に対する抗体拮抗薬はまた、シグナル伝達阻害剤としても機能し得る。本グループのシグナル伝達経路阻害剤には、受容体型チロシンキナーゼの細胞外リガンド結合ドメインに対するヒト化抗体の使用が含まれる。例えば、Imclone C225 EGFR 特異的抗体 (Green, M.C. et al., Cancer Treat. Rev., (2000) 26(4): 269-286 を参照のこと)、Herceptin (登録商標) erbB2 抗体 (Stern, D.F., Breast Cancer Res. (2000) 2(3): 176-183 を参照のこと)、および 2CB VEGFR2 特異的抗体 (Brekken, R.A. et al., Cancer Res. (2000) 60(18): 5117-24 を参照のこと)。

20

## 【0185】

非受容体型キナーゼ血管形成阻害剤もまた、本発明における使用を見出しえる。血管形成関連 VEGFR および TIE2 の阻害剤は、シグナル伝達阻害剤に関して上で考察される（受容体はともに、受容体型チロシンキナーゼである）。血管形成一般は、erbB2 および EGFR の阻害剤が、血管形成、主に、VEGF 発現を阻害することが示されているので、erbB2 / EGFR シグナル伝達に関係している。したがって、erbB2 / EGFR 阻害剤と血管形成の阻害剤との組み合わせは、意味をなす。したがって、非受容体型チロシンキナーゼ阻害剤は、本発明の EGFR / erbB2 阻害剤と組み合わせて使用され得る。例えば、VEGFR (受容体型チロシンキナーゼ) を認識しないが、リガンドに結合する、抗 VEGF 抗体；血管形成を阻害するであろうインテグリン (v3) の低分子阻害剤；エンドスタチンおよびアンギオスタチン (非 RTK) はまた、開示の erbB ファミリー阻害剤と組み合わせて有用であることを立証し得る (Bruns, C.J. et al., Cancer Res. (2000), 60(11): 2926-2935、Schreiber AB, Winkler ME, & Deryck R., Science (1986) 232(4755): 1250-53、Yen L. et al., Oncogene (2000) 19(31): 3460-9 を参照のこと)。

30

## 【0186】

免疫療法計画に用いられる薬剤もまた、式(I)の化合物と組み合わせて有用であり得る。erbB2 または EGFR に対する免疫応答を生じさせる多数の免疫学的戦略がある。これらの戦略は、一般には、腫瘍ワクチン分野である。免疫学的アプローチの効果は、低分子阻害剤を用いて erbB2 / EGFR シグナル伝達経路の組み合わせ阻害を介して大幅に促進され得る。erbB2 / EGFR に対する免疫学的 / 肿瘍ワクチンアプローチの検討は、Reilly RT, et al., Cancer Res. (2000) 60(13): 3569-76、および Chen Y, et al., Cancer Res. (1998) 58(9): 1965-71 で見出される。

40

## 【0187】

アポトーシス促進計画に用いられる薬剤（例えば、bcl-2 アンチセンスオリゴヌクレオチド）もまた、本発明との組み合わせで用いられ得る。bcl-2 ファミリーのタンパク質のメンバーは、アポトーシスを遮断する。したがって、bcl-2 の上方調節は

50

、化学耐性に関係している。研究は、上皮成長因子(EGF)が、bcl-2ファミリーの抗アポトーシスメンバーを刺激することを示している。したがって、腫瘍におけるbcl-2の発現を下方調節するように設計された戦略は、臨床的有益性を立証しており、現在、II/I相試験中であり、すなわち、GentaのG3139 bcl-2アンチセンスオリゴヌクレオチドである。bcl-2のアンチセンスオリゴヌクレオチド戦略を用いるかかるアポトーシス促進戦略は、Waters J S, et al., J. Clin. Oncol. (2000) 18 (9) : 1812-23、およびKitada S, et al. Antisense Res. Dev. (1994) 4 (2) : 71-9で検討されている。

## 【0188】

10

細胞周期シグナル伝達阻害剤は、細胞周期の制御に関する分子を阻害する。タンパク質キナーゼのファミリーは、サイクリン依存性キナーゼ(CDK)と呼ばれ、サイクリン系と称されるタンパク質のファミリーとの相互作用は、真核細胞周期の進行を制御する。異なるサイクリン/CDK複合体の同時の活性化および不活性化は、細胞周期を通しての正常な進行に必要である。いくつかの細胞周期シグナル伝達阻害剤が、開発中である。例えば、CDK2、CDK4、およびCDK6、ならびに同一物の阻害剤を含むサイクリン依存性キナーゼの例は、例えば、Rosaniag R & Chang Y-T., Expert Opin. Ther. Patents (2000) 10 (2) : 215-30に記載されている。

## 【0189】

20

他の分子標的薬剤には、免疫抑制マクロライド、ラパマイシン等のFKBP結合剤；遺伝子療法剤、アンチセンス療法剤、ならびに例えば、アダパレン、ベキサロテン、トランス-レチノイン酸、9-시스-レチノイン酸、およびN-(4-ヒドロキシフェニル)レチナミド等のレチノイドおよびレキシノイド等の遺伝子発現調節剤；アレムツズマブ、ベバシズマブ、セツキシマブ、イブリツモマブ、チウキセタン、リツキシマブ、およびトラスツズマブ等のモノクローナル抗体を含む、表現型配向性治療剤；ゲムツズマブ、オゾガマイシン等の免疫毒素、131-Iシツモマブ等の放射性免疫複合体；ならびに癌ワクチンが含まれる。

## 【0190】

30

抗腫瘍抗生物質には、(a)ダウノルビシン(リポソーム化ダウノルビシンを含む)、ドキソルビシン(リポソーム化ドキソルビシンを含む)、エピルビシン、イダルビシン、およびバルルビシン等のアントラサイクリン、(b)ブレオマイシン、アクチノマイシン、ミトラマイシン、マイトイマイシン、ポルフィロマイシン等のストレプトマイセス関連剤、ならびに(c)ミトキサンtronおよびピキサンtron等のアントラセンジオンが含まれる。アントラサイクリンは、3つの作用機序、すなわちDNA/RNA鎖の塩基対間に挿入することと、トポイソメラーゼII酵素を阻害することと、DNAおよび細胞膜を損傷させる鉄媒介性遊離酸素ラジカルを生成することと、を有する。アントラサイクリンは、一般に、トポイソメラーゼII阻害剤として特徴付けられる。

## 【0191】

40

モノクローナル抗体としては、マウス、キメラ、または部分的もしくは完全ヒト化モノクローナル抗体が含まれるが、これらに限定されない。かかる治療抗体としては、細胞表面上あるいは細胞内のいずれかで、腫瘍または癌抗原を対象とする抗体が含まれるが、これらに限定されない。また、かかる治療抗体としては、CK2と直接または間接的に関連する標的または経路を対象とする抗体も含まれるが、これらに限定されない。治療抗体としては、本発明の化合物と関連する標的または経路と直接相互に作用する標的または経路を対象とする抗体がさらに含まれ得るが、これらに限定されない。一変形例において、治療抗体としては、アバゴボマブ、アデカツムマブ、アフツズマブ、アラシズマブペゴール(Alaclizumab pegol)、アレムツズマブ、アルツモマブペント酸、アナツモマブマフェナトックス(Anatumomab mafenatox)、アポリズマブ、バビツキシマブ、ベリムマブ、ベバシズマブ、ビバツズマブメルタンシン、ブリ

50

ナツモマブ、ブレンツキシマブベドチン (Brentuximab vedotin)、  
カンツズマブメルタンシン、カツマキソマブ、セツキシマブ、シタツズマブボガトックス  
(Citatuzumab bogatox)、シクスツムマブ (Cixutumumab)、クリバツズマブテトラキセタン (Clivatuzumab tetraxetan)、コナツムマブ (Conatumumab)、ダセツズマブ、デツモマブ (Detumomab)、エクロメキシマブ (Ecromeximab)、エドレコロマブ (Edrecolomab)、エロツズマブ、エプラツズマブ、エルツマキソマブ (Ertumaxomab)、エタラシズマブ、ファレツズマブ、フィギツムマブ (Figitumumab)、フレソリムマブ (Fresolimumab)、ガリキシマブ、グレムバツムマブベドチン (Glembatumumab vedotin)、イブリツモマブチウキセタン (Ibritumomab tiuxetan)、インテツムマブ (Intetumumab)、イノツズマブオゾガミシン (Inotuzumab ozogamicin)、イピリムマブ、イラツムマブ、ラベツズマブ、レキサツムマブ (Lexatumumab)、リングズマブ、ルカツムマブ (Lucatumumab)、ルミリキシマブ (Lumiliximab)、マパツムマブ (Mapatumumab)、マツズマブ (Matuzumab)、ミラツズマブ、ミツモマブ、ナコロマブタフェナトックス (Nacolomab tafenatox)、ナプツモマブエスタフェナトックス (Naptumomab estafenatox)、ネシツムマブ、ニモツズマブ、オファツムマブ、  
オララツマブ (Olaratumab)、オポルツズマブモナトックス (Opportunumab monatox)、オレゴボマブ、パニツムマブ、ペムツモマブ (Pemtumomab)、ペルツズマブ、ピンツモマブ、プリツムマブ、ラムシルマブ、リロツムマブ、リツキシマブ、ロバツムマブ (Robatumumab)、シプロツズマブ、タカツズマブテトラキセタン (Tacatuzumab tetraxetan)、タプリツモマブパプトックス (Taplatumomab paptox)、テナツモマブ (Tenatumomab)、チシリムマブ (Ticilimumab)、ティガツズマブ (Tigatuzumab)、トシツモマブ、トラツズマブ、トレメリムマブ (Tremelimumab)、ツコツズマブセルモロイキン (Tucotuzumab celmoleukin)、ベルツズマブ、ボロシキシマブ (Volociximab)、ボツムマブ (Votumumab)、ザルツムマブ (Zalutumumab)、およびザノリムマブ等の抗癌剤が含まれるが、これらに限定されない。いくつかの実施形態において、かかる治療抗体としては、アレムツズマブ、ベバシズマブ、セツキシマブ、ダクリズマブ、ゲムツズマブ、イブリツモマブチウキセタン、パンチツムマブ (pantitumumab)、リツキシマブ、トシツモマブ、およびトラスツズマブが含まれ、他の実施形態において、かかるモノクローナル抗体には、アレムツズマブ、ベバシズマブ、セツキシマブ、イブリツモマブチウキセタン、リツキシマブ、およびトラスツズマブが含まれ、代替として、かかる抗体には、ダクリズマブ、ゲムツズマブ、およびパンチツムマブが含まれる。なお別の実施形態において、感染症の治療に有用な治療抗体としては、アフェリモマブ、エフングマブ (Efungumab)、エクスピビルマブ (Exbivirumab)、フェルビズマブ (Felvizumab)、フォラビルマブ (Foravirumab)、イバリズマブ、リビビルマブ (Libivirumab)、モタビズマブ (Motavizumab)、ネバクマブ (Nebacumab)、パジバキシマブ (Pagibaximab)、パリビズマブ (Palivizumab)、パノバクマブ (Panobacumab)、ラフィビルマブ (Rafivirumab)、ラキシバクマブ (Raxibacumab)、レガビルマブ (Regavirumab)、セビルマブ (Seviruma)、テフィバズマブ (Tefibazumab)、ツビルマブ (Tuvirumab)、およびウルトキサズマブ (Urtoxazumab) が含まれるが、これらに限定されない。さらなる実施形態において、該治療抗体は、炎症および/または自己免疫疾患の治療に有用であり得、これには、アダリムマブ、アトリズマブ、アトロリムマブ、アセリズマブ、バピネウズマブ、バシリキシマブ、ベンラリズマブ、ベルチリムマブ、ベシレソマブ、ブリアキヌマブ、カナキヌマブ、セデリズマブ、セルトリズマブペゴール (Cert 10 20 30 40 50

o l i z u m a b p e g o l ) 、 クレノリキシマブ、 ダクリズマブ、 デノスマブ、 エクリズマブ、 エドバコマブ、 エファリズマブ、 エルリズマブ ( E r l i z u m a b ) 、 フエザキヌマブ、 フォントリズマブ、 フレソリムマブ、 ガンテネルマブ、 ガビリモマブ、 ゴリムマブ、 ゴミリキシマブ、 インフリキシマブ、 イノリモマブ、 ケリキシマブ、 レブリキズマブ、 レルデリムマブ、 メボリズマブ、 メテリムマブ、 ムロモナブ - C D 3 、 ナタリズマブ、 オクレリズマブ、 オデュリモマブ ( O d u l i m o m a b ) 、 オマリズマブ、 オテリキシズマブ、 パスコリズマブ、 プリリキシマブ、 レスリズマブ、 リツキシマブ、 ロンタリズマブ ( R o n t a l i z u m a b ) 、 ロベリズマブ、 ルブリズマブ、 シファリムマブ、 シブリズマブ、 ソラネズマブ、 スタムルマブ、 タリズマブ、 タネズマブ、 テブリズマブ、 トシリズマブ、 トライズマブ、 ウステキヌマブ、 ベドリズマブ、 ベバリモマブ、 ビジリズマブ、 ザノリムマブ、 およびゾリモマブアリトックスが含まれるが、 これらに限定されない。 なお別の実施形態において、かかる治療抗体としては、アダリムマブ、 バシリキシマブ、 セルトリズマブペゴール ( C e r t o l i z u m a b p e g o l ) 、 エクリズマブ、 エファリズマブ、 インフリキシマブ、 ムロモナブ - C D 3 、 ナタリズマブ、 およびオマリズマブが含まれるが、 これらに限定されない。 代替として、該治療抗体は、アブシキマブまたはラニビズマブが含まれ得る。 一般に、該治療抗体は、非共役型であるか、あるいは、放射性核種、サイトカイン、毒素、薬物活性化酵素、または薬物充填リポソームで共役される。

### 【 0 1 9 2 】

A k t 阻害剤には、 1 L 6 - ヒドロキシメチル - チロ - イノシトール - 2 - ( R ) - 2 - O - メチル - 3 - O - オクタデシル - s n - グリセロールカルボナート、 S H - 5 ( C a l b i o c h e m カタログ番号 1 2 4 0 0 8 ) 、 S H - 6 ( C a l b i o c h e m カタログ番号 1 2 4 0 0 9 ) 、 C a l b i o c h e m カタログ番号 1 2 4 0 1 1 、 トリシリビン ( N S C 1 5 4 0 2 0 ) 、 C a l b i o c h e m カタログ番号 1 2 4 0 1 2 、 1 0 - ( 4 - ( N - ジエチルアミノ ) プチル ) - 2 - クロロフェノキサジン、 C u ( I I ) C l 2 ( 3 - ホルミルクロモンチオセミカルバゾン ) 、 1 , 3 - ジヒドロ - 1 - ( 1 - ( ( 4 - ( 6 - フェニル - 1 H - イミダゾ [ 4 , 5 - g ] キノキサリン - 7 - イル ) フェニル ) メチル ) - 4 - ピペリジニル ) - 2 H - ベンズイミダゾール - 2 - オン、 G S K 6 9 0 6 9 3 ( 4 - ( 2 - ( 4 - アミノ - 1 , 2 , 5 - オキサジアゾール - 3 - イル ) - 1 - エチル - 7 - { [ ( 3 S ) - 3 - ピペリジニルメチル ] オキシ } - 1 H - イミダゾ [ 4 , 5 - c ] ピリジン - 4 - イル ) - 2 - メチル - 3 - ブチン - 2 - オール ) 、 S R 1 3 6 6 8 ( ( 2 , 1 0 - ジカルボエトキシ - 6 - メトキシ - 5 , 7 - ジヒドロ - インドロ [ 2 , 3 - b ] カルバゾール ) 、 G S K 2 1 4 1 7 9 5 、 ペリホシン ( P e r i f o s i n e ) 、 G S K 2 1 1 1 0 1 8 3 、 X L 4 1 8 、 X L 1 4 7 、 P F - 0 4 6 9 1 5 0 2 、 B E Z - 2 3 5 [ 2 - メチル - 2 - [ 4 - ( 3 - メチル - 2 - オキソ - 8 - キノリン - 3 - イル - 2 , 3 - ジヒドロ - イミダゾ [ 4 , 5 - c ] キノリン - 1 - イル ) - フェニル ] - プロピオニトリル ] 、 P X - 8 6 6 ( ( 酢酸 ( 1 S , 4 E , 1 0 R , 1 1 R , 1 3 S , 1 4 R ) - [ 4 - ジアリルアミノメチレン - 6 - ヒドロキシ - 1 - メトキシメチル - 1 0 , 1 3 - ジメチル - 3 , 7 , 1 7 - トリオキソ - 1 , 3 , 4 , 7 , 1 0 , 1 1 , 1 2 , 1 3 , 1 4 , 1 5 , 1 6 , 1 7 - ドデカヒドロ - 2 - オキサ - シクロペンタ [ a ] フェナントレン - 1 1 - イルエステル ) ) 、 D - 1 0 6 6 6 9 、 C A L - 1 0 1 、 G D C 0 9 4 1 ( 2 - ( 1 H - インダゾール - 4 - イル ) - 6 - ( 4 - メタンスルホニル - ピペラジン - 1 - イルメチル ) - 4 - モルホリン - 4 - イル - チエノ [ 3 , 2 - d ] ピリミジン ) 、 S F 1 1 2 6 、 S F 1 1 8 8 、 S F 2 5 2 3 、 T G 1 0 0 - 1 1 5 [ 3 - [ 2 , 4 - ジアミノ - 6 - ( 3 - ヒドロキシフェニル ) プテリジン - 7 - イル ] フェノール ] が含まれる。 例えば、 B E Z - 2 3 5 、 P X - 8 6 6 、 D 1 0 6 6 6 9 、 C A L 1 0 1 、 G D C 0 9 4 1 、 S F 1 1 2 6 、 S F 2 5 2 3 等のいくつかのこれらの阻害剤はまた、 P I 3 K / m T O R 阻害剤として、当技術分野において識別され； [ 3 - [ 4 - ( 4 - モルホリニルピリド [ 3 , 2 : 4 , 5 ] フロ [ 3 , 2 - d ] ピリミジン - 2 - イル ] フェノール 塩酸塩 ] の P I - 1 0 3 等のさらなる例は、当業者に周知である。さらなる周知の P I 3

10

20

30

40

50

K阻害剤には、[2-(4-モルホリニル)-8-フェニル-4H-1-ベンゾピラン-4-オン]のLY294002およびワートマニンが含まれる。当業者に公知のmTOR阻害剤には、テムシロリムス、デホロリムス、シロリムス、エベロリムス、ゾタロリムス、およびビオリムスA9が含まれる。かかる阻害剤の代表的なサブセットには、テムシロリムス、デホロリムス、ゾタロリムス、およびビオリムスA9が含まれる。

#### 【0193】

HDAC阻害剤には、(i)トリコスタチンA、ボリノスタッフ(スペロイルアニリドヒドロキサム酸(SAH A))、パノビノスタッフ(LBH589)、およびベリノスタッフ(PXD101)等のヒドロキサム酸、(ii)トラポキシンB等の環状ペプチド、およびロミデプシン(NSC630176)等のデプシペプチド、(iii)MS-275(3-ピリジルメチル-N-{4-[2-アミノフェニル]-カルバモイル}-ベンジル)-カルバメート)、CI994(4-アセチルアミノ-N-(2アミノフェニル)-ベンズアミド)およびMGCD0103(N-(2-アミノフェニル)-4-(4-(ピリジン-3-イル)ピリミジン-2-イルアミノ)メチル)ベンズアミド)等のベンズアミド、(iv)求電子ケトン、(v)フェニル酪酸塩およびバルプロ酸等の脂肪酸化合物が含まれる。

#### 【0194】

Hsp90阻害剤には、ゲルダナマイシン、17-DMAG(17-ジメチルアミノ-エチルアミノ-17-デメトキシゲルダナマイシン)、タネスピマイシン(17-AA G、17-アリルアミノ-17-デメトキシゲルダナマイシン)、EC5、レタスピマイシン(IPI-504、18,21-ジデヒドロ-17-デメトキシ-18,21-ジデオキソ-18,21-ジヒドロキシ-17-(2-プロペニルアミノ)-ゲルダナマイシン)、およびハービマイシン等のベンゾキノンアンサマイシン; CCT018159(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-1,3-ベンゼンジオール)等のピラゾール; ラジココール(radical cocoon)等のマクロライド; ならびに、BIB021(CNF2024)、SNX-5422、STA-9090、およびAU Y922が含まれる。

#### 【0195】

その他の薬剤には、アルトレタミン、アルセニックトリオキシド、硝酸ガリウム、ヒドロキシウレア、レバミゾール、マイトタン、オクトレチド、プロカルバジン、スラミン、タリドミド、レナリドミド、光力学的化合物、例えばメトクスサレンおよびナトリウムポルフィマー、ならびに、ボルテゾミブ等のプロテアソーム阻害剤が含まれる。

#### 【0196】

生物学的療法剤には、インターフェロン-2aおよびインターフェロン-2b等のインターフェロン、ならびにアルデスロイキン、デニロイキンジフチトックス、およびオプレルベキン等のインターロイキンが含まれる。

#### 【0197】

癌細胞に作用することを意図したこれらの抗癌剤に加えて、アミホスチン、デクスラゾンキサン、およびメスナ等の細胞保護剤、パミドロネートおよびゾレドロン酸等のホスホン酸塩、ならびにエポエチン、ダルベポエチン、フィルグラストム、PEG-フィルグラストム、およびサルグラモスチム等の刺激因子含む、保護または補助剤、の使用を含む併用療法も想定される。

#### 【0198】

したがって、一態様において、本発明は、前述のさらなる治療剤および阻害剤等のいずれかを用いた併用療法において、本発明の化合物を用いて、本明細書に記載の状態を治療するための方法を提供する。本方法は、それを必要とする対象に、式IまたはIIの化合物、ならびに上に開示された薬剤および阻害剤から選択されるさらなる薬剤を投与することを含み、式IまたはIIの化合物およびさらなる治療剤を合わせた量は、細胞増殖状態を治療するのに有用である。本発明は、前述の薬剤および阻害剤から選択される少なく

10

20

20

30

40

50

とも1つのさらなる治療剤と混合した、本発明の少なくとも1つの化合物、すなわち、本明細書に記載の式IまたはIIの化合物を含む薬学的組成物をさらに提供する。任意に、これらの薬学的組成物は、少なくとも1つの薬学的に許容される賦形剤をさらに含む。

#### 【実施例】

##### 【0199】

本発明の化合物は、当業者の技術レベル、ならびに以下に提供されるスキームおよび実施例の方法に基づいて、利用可能な方法および試薬を用いて調製することができる。

##### 【0200】

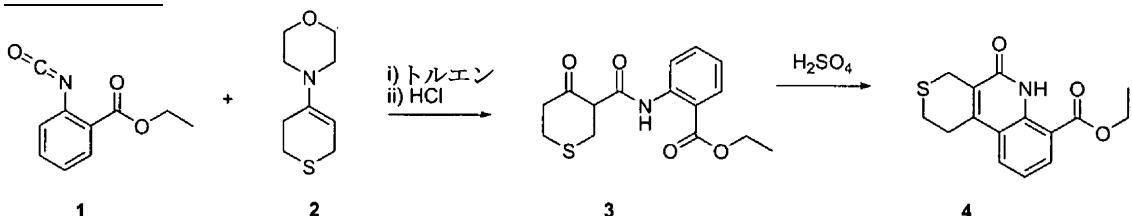
以下の実施例は、例示することを提供するものであるが、本発明を限定しない。

#### 実施例1

##### 【0201】

スキーム1に記載の化学反応を用いて、テトラヒドロチオピラン環を担持する中間体4を調製することができる。化合物2の調製は、WO第2009061131号に前述されている。化合物3は、WO第2009061131号に記載の手順を用いて、商業的に入手可能なイソシアニ酸塩1および化合物2をトルエン中で加熱することによって、続いて、反応混合物を酸で処理することによって、形成することができる。化合物3は、硫酸等の酸を用いて、化合物4に変換することができる。

#### スキーム1

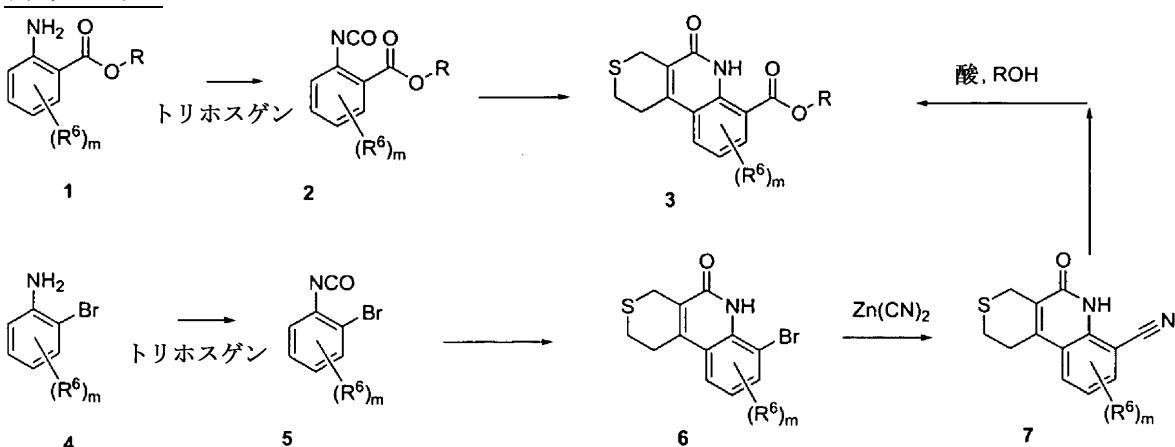


#### 実施例2

##### 【0202】

実施例1に記載の化学反応を他の置換されたイソシアニ酸塩2(スキーム2)に適用して、フェニル環上に様々な置換基を有する類似体6を調製することができる。イソシアニ酸塩2は、商業的に入手可能であるか、あるいは商業的に入手可能なアニリン1から調製することができる。

#### スキーム2



##### 【0203】

また、上記化学反応を置換2-プロモアニリン4に適用して、化合物6を得ることもできる。化合物6は、シアノ化物試薬と反応させ、続いて、その後に加水分解およびエステル化を行うことによる、2つのステップにおいて、化合物3に変換させることができる。

#### 実施例3

##### 【0204】

10

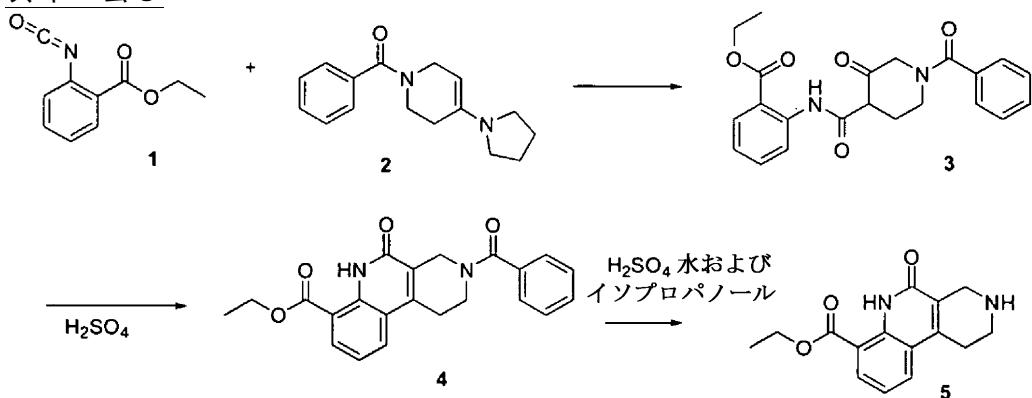
20

30

40

50

スキーム 3 に記載の化学反応を用いて、ピペリジン環を担持する類似体を調製することができる。化合物 1 は、化合物 2 と反応させ (U.S. 第 3,991,064 号の 5 頁に記載されるように)、物質 3 を得ることができる。化合物 3 は、硫酸等の酸を用いて、化合物 4 に環化させることができる。化合物 4 のアミンは、酸性条件を用いて、脱保護し、5 を得ることができる。

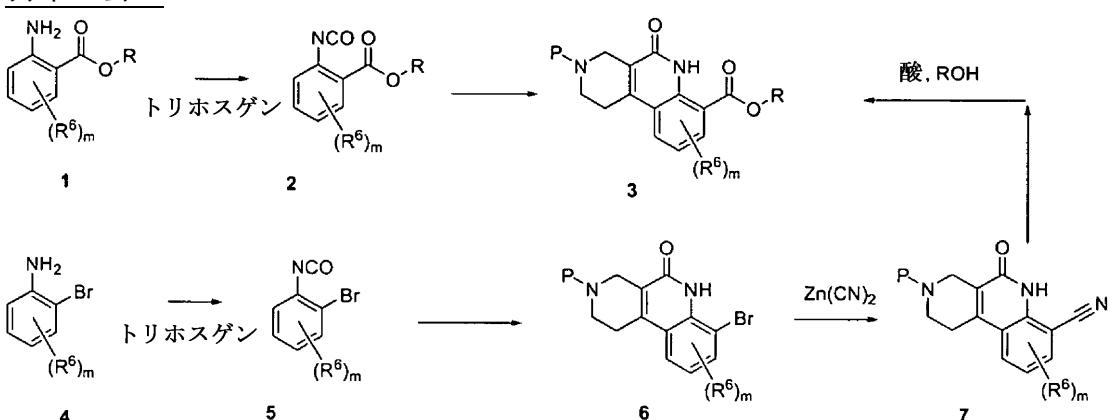
スキーム 3

10

実施例 4

## 【0205】

実施例 2 に記載のスキーム 4 に記載の化学反応を適用して、フェニル環上での置換された類似体 3 を合成することができる。

スキーム 4

20

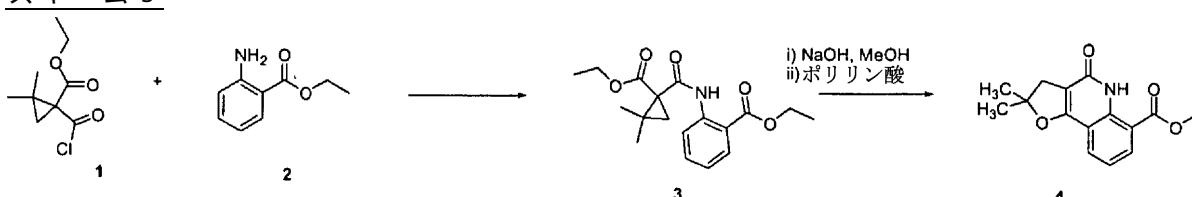
30

実施例 5

## 【0206】

化合物 1 は、文献 (synthetic communications, 2006, vol. 36, 693 - 699) に記載された。化合物 1 は、2 と反応させて、化合物 3 を形成することができる。synthetic communications, 2006, vol. 36, 693 - 699 に記載の条件を用いて、化合物 4 は、3 から形成することができる。

40

スキーム 5実施例 6

## プロセス 1



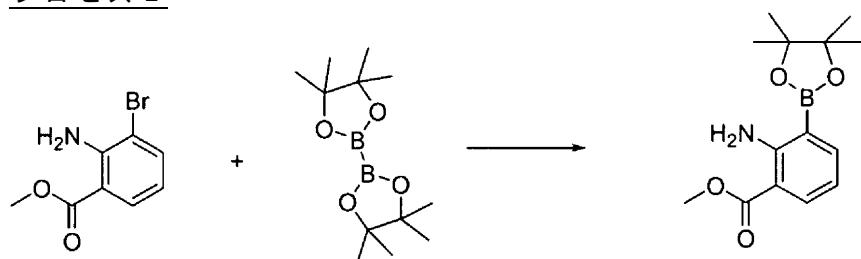
## 【0207】

2-アミノ-3-ブロモ安息香酸(1.00g)を、メタノール(10mL)および濃硫酸(1mL)と混合した。混合物を還流で31時間攪拌した。溶媒を蒸発させ、重炭酸ナトリウム飽和水溶液を慎重に添加した。固体をCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(3×)で抽出した。混合した抽出物を、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上で乾燥させ、溶媒を真空中で除去して、半結晶固体として、メチル2-アミノ-3-ブロモ安息香酸塩(976mg、収率91%)を得た。LCMS(ES)：85%超の純度、m/z 230 [M+1]<sup>+</sup>。



## 【0208】

代替として、メチル2-アミノ-3-ブロモ安息香酸塩は、米国特許第6,399,603号の36頁に記載の手順を用いて、2つのステップで、7-ブロモインドリン-2,3-ジオンから調製された。

プロセス2

## 【0209】

メチル2-アミノ-3-ブロモ安息香酸塩(1.0当量、10.0g、43.46mmol)、ジピナコール-ジボロン(1.4当量、15.42g、60.85mmol)および酢酸カリウム(3.0当量、12.79g、130.4mmol)を、無水トルエン(220mL)中で混合した。反応物は、溶液を通して窒素を10分間泡立てることによって脱気した。触媒PdCl<sub>2</sub>(dppf)·CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(0.05当量、1.77g、2.17mmol)を添加した。反応物を、窒素雰囲気下で、油浴中で、100度約5時間攪拌した。反応物は、LCMSおよびTLCによってモニタリングした。TLC(SiO<sub>2</sub>、ヘキサン中20%AcOEt)上に2つの点が現れた。低い点(Rf=0.30)は、未知の性質の副生成物であった。予期された物質は、高い点(Rf=0.5)を構成した。反応物を冷却し、EtOAc(300mL)で希釈し、セライトパッド上で濾過した。このパッドは、さらに、EtOAc(200mL)で洗浄した。混合物を水(800mL)および飽和NaHCO<sub>3</sub>(400mL)で希釈した。有機相および水相を分離した。水相を、EtOAc(2×500mL)で洗浄した。混合した有機物を、ブライン(1L)で洗浄した。有機相を、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上で乾燥させ、濾過し、真空中で凝縮した。得られた濃茶色/黒色油を、ヘキサン中のEtOAc(1.5~2.5%)の勾配を用いて、シリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーによって精製した。得られた無色油を真空中で固化して、黄色っぽい半結晶固体として、メチル2-アミノ-3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)安息香酸塩(5.44g、収率45%)を得た。LCMS(ES)：95%超の純度、m/z 278 [M+1]<sup>+</sup>、246 [M+1-MeOH]<sup>+</sup>。融点=49~51°。

実施例7

## 【0210】

10

20

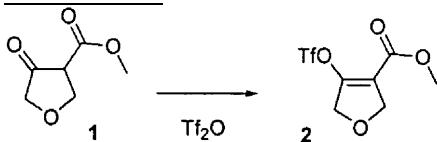
30

40

50

化合物 2 (スキーム 7) は、公開された手順 (bioorg. med. chem. lett. 2008, 18 (3), 1124 - 1130) を用いて、化合物 1 から調製することができる。

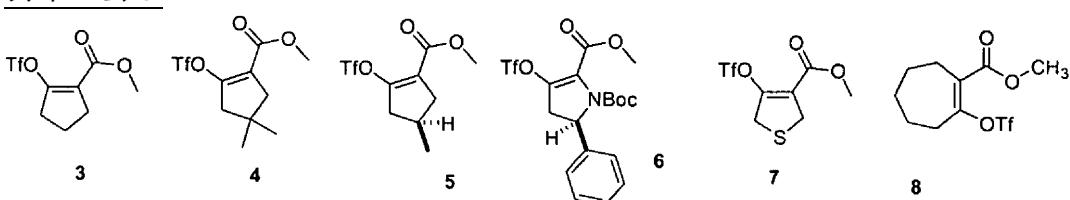
スキーム7



[ 0 2 1 1 ]

スキーム 8 における以下の化合物は、それぞれ、化合物 3 については、J. Amer. Chem. Soc. 1990, 112, 5601、4 については、Org. Lett. 2003, 59-62、5 については、WO 20049440、6 については、Org. Lett. 2002, 4(9), 1599-1602、7 については、Tetrahedron 1996, 52(9), 3117-3134、および 8 については、Biorg. Med. Chem. Lett. 2002, 12(8), 2561-2564 の文献中に既述されている。

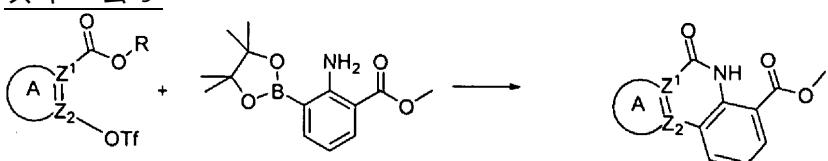
スキ-ム 8



[ 0 2 1 2 ]

スキーム9における一般的な手順を用いて、有用なラクタム中間体を調製することができる。

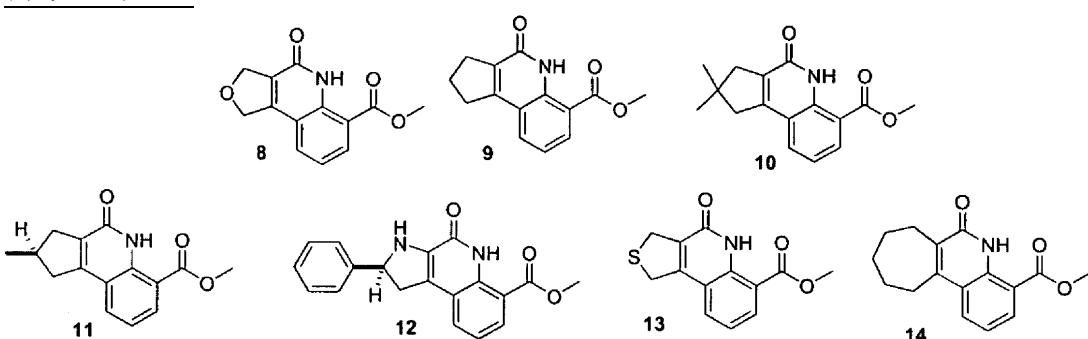
スキ - △ 9



[ 0 2 1 3 ]

化合物 2 ~ 7 は、 $\text{PdCl}_2(\text{dpfpf})$  等の触媒を用いることによって、*Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2002, 12 (18), 2561 - 2564 または *Tetrahedron* 1996, 52 (9), 3117 - 3134 に記載される条件を用いて、プロセス 2 において調製されたボロン酸エステルと反応させ、様々な有用なラクタム 8 - 13 (スキーム 10) を得ることができる。

スキーム10

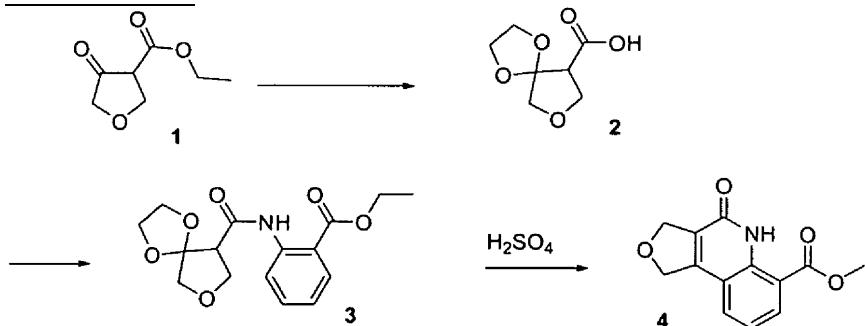


實施例 8

【 0 2 1 4 】

化合物2(スキーム11)は、WO第200426864号に記載される化学反応を用いて、化合物1から調製することができる。化合物3は、2およびエチル2-アミノ安息香酸を、適切なアミド結合形成試薬と反応させることによって調製することができる。化合物4は、化合物3を、硫酸等の酸と反応させることによって得ることができる。

### スキーム11

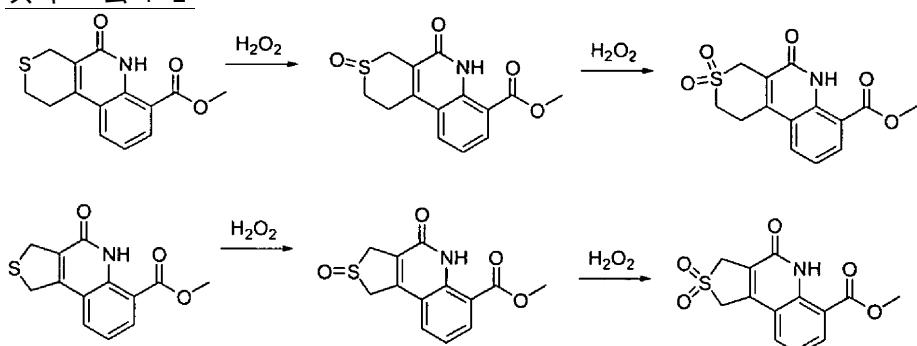


### 実施例9

#### 【0215】

調製が実施例7および実施例1に例示されるスキーム12のチオエーテルを、過酸化水素等の酸化剤を用いて、対応するスルホキシドまたはスルホンに変換することができる。

### スキーム12

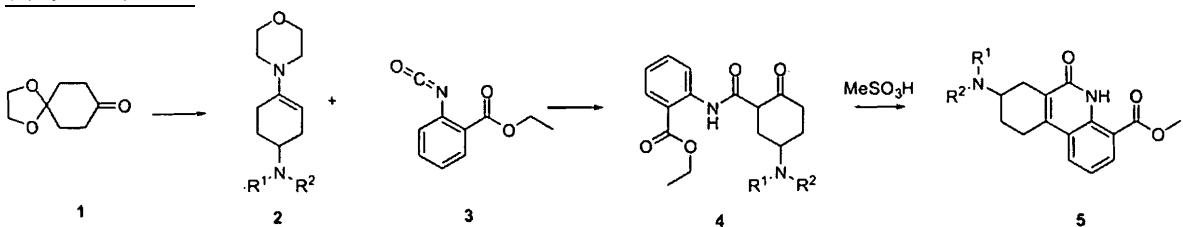


### 実施例10

#### 【0216】

スキーム13に記載の化学反応を用いて、様々なアミンによって置換された6員環を担持する類似体を調製することができる。化合物1は、J. Heterocyclic chem. 1993, vol 30, 4, 1125-1128で前に記載されている化学反応を用いて、化合物2に変換することができる。化合物2は、商業的に入手可能なイソシアニ酸塩3と反応させて、化合物4を形成することができる。化合物4は、J. Heterocyclic chem. 1993, vol 30, 4, 1125-1128に記載されるように、酸と反応させることによって、化合物5に環化させることができる。

### スキーム13

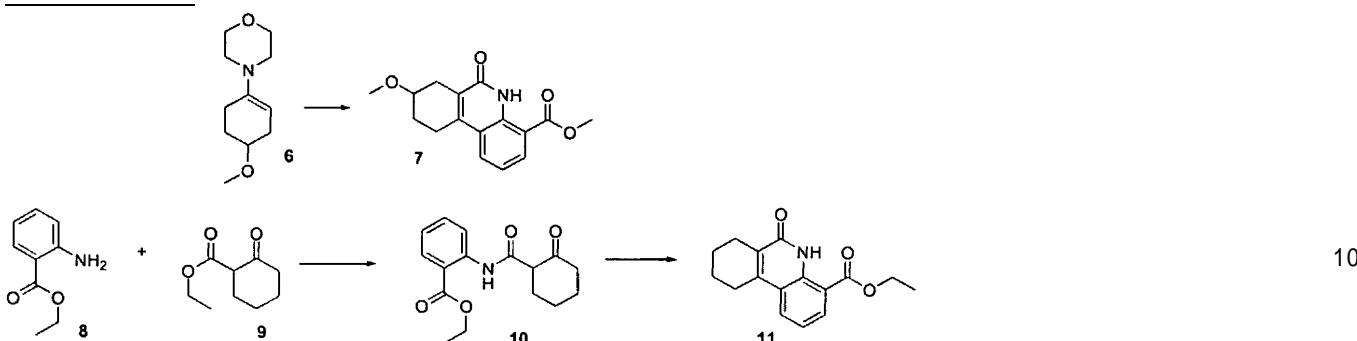


#### 【0217】

類似の化学反応を化合物6に適用して、J. Med. Chem. 36, 1993, 3686-3692に記載されるように、化合物7(スキーム14)を調製することができる。化合物10は、商業的に入手可能な化合物8および9から調製することができる。化合物10は、Journal of the Indian chemical soc

i e t y 1 9 2 9 , 6 , 3 1 3 において使用されたものと同様の条件を用いて、化合物 11 に変換することができる。

#### スキーム 14

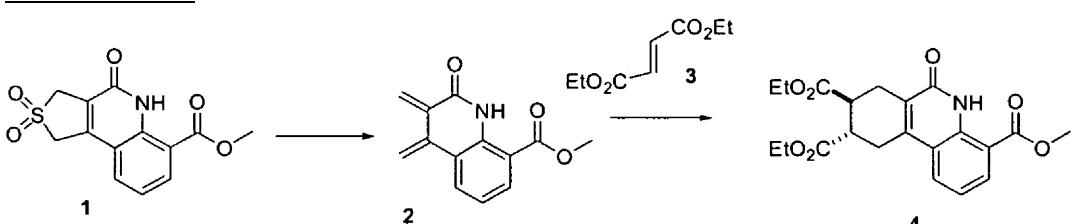


#### 実施例 1 1

##### 【0218】

化合物 1 (スキーム 15) は、実施例 9 と同様の化学反応を用いて調製することができる。化合物 1 は、tetrahedron, 1996, 52 (9) 3117 - 3134 および tetrahedron letters 1995, 36 (33) 5983 - 5986 にある同様の分子を用いて、記載されるようなある温度で加熱することによって、2 に変換することができる。中間体 2 は、3 等のジエノフィルと原位置で反応させて、付加物 4 を形成することができる。

#### スキーム 15

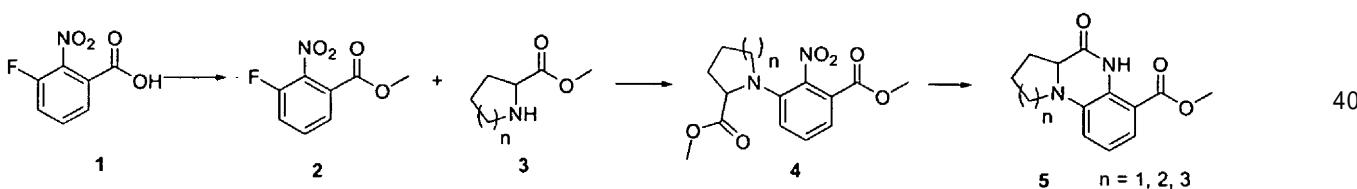


#### 実施例 1 2

##### 【0219】

下のスキーム 16 に例示される化学反応を用いて、2 つの環の接合部で窒素を担持する類似体 5 を調製することができる。商業的に入手可能な化合物 1 は、例えば、塩化オキサリルおよびメタノールを用いて、化合物 2 に変換することができる。化合物 2 を、U.S. 第 2,008,016,129,2 号に記載される条件を用いて、様々な環状の商業的に入手可能なアミノエステル 3 と反応させることができる。中間体 4 は、いくつかのステップにおいて、生成物を加熱することによるニトロ基還元および環化を通して、化合物 5 に変換することができる。

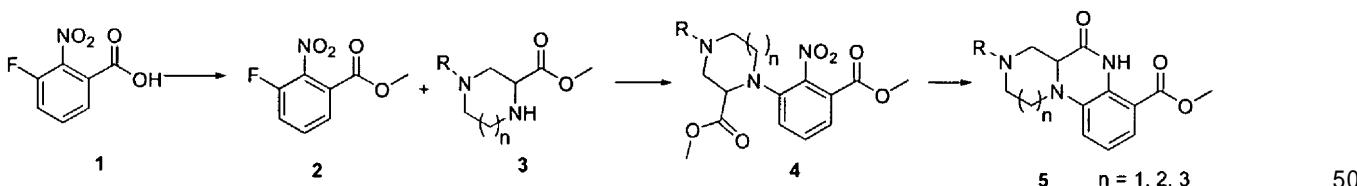
#### スキーム 16



##### 【0220】

同様の化学反応は、分子 5 (スキーム 17) をもたらすことができる。

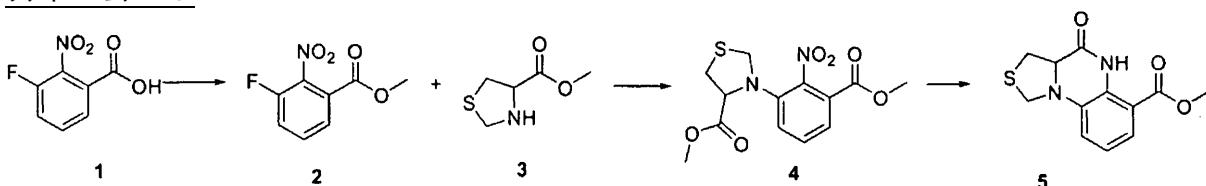
#### スキーム 17



## 【0221】

密接な基質について以前報告された同様の化学反応 (J. Heterocyclic Chem., 1983, 20, 1513) を用いて、商業的に入手可能な3を用いて、類似体5(スキーム17)を調製することができる。

## スキーム18



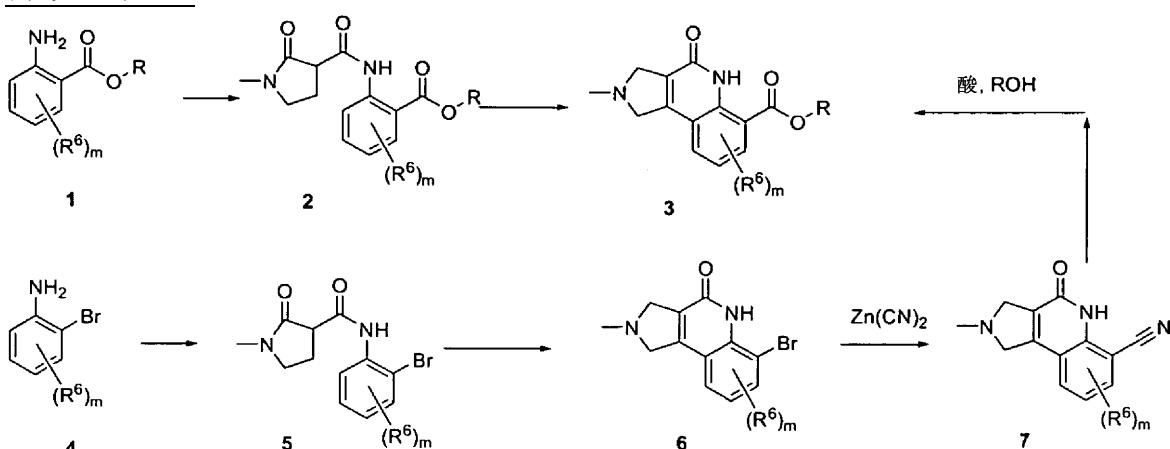
10

## 実施例13

## 【0222】

WO第2004/26864号に記載される化学反応を用いて、化合物2(スキーム19)は、商業的に入手可能な1から調製することができる。化合物3は、WO第2004/26864号および実施例1~4に例示される条件を用いて、調製することができる。また、化合物3は、実施例2および4に例示される手順を用いて、商業的に入手可能な4から調製することもできる。

## スキーム19



20

30

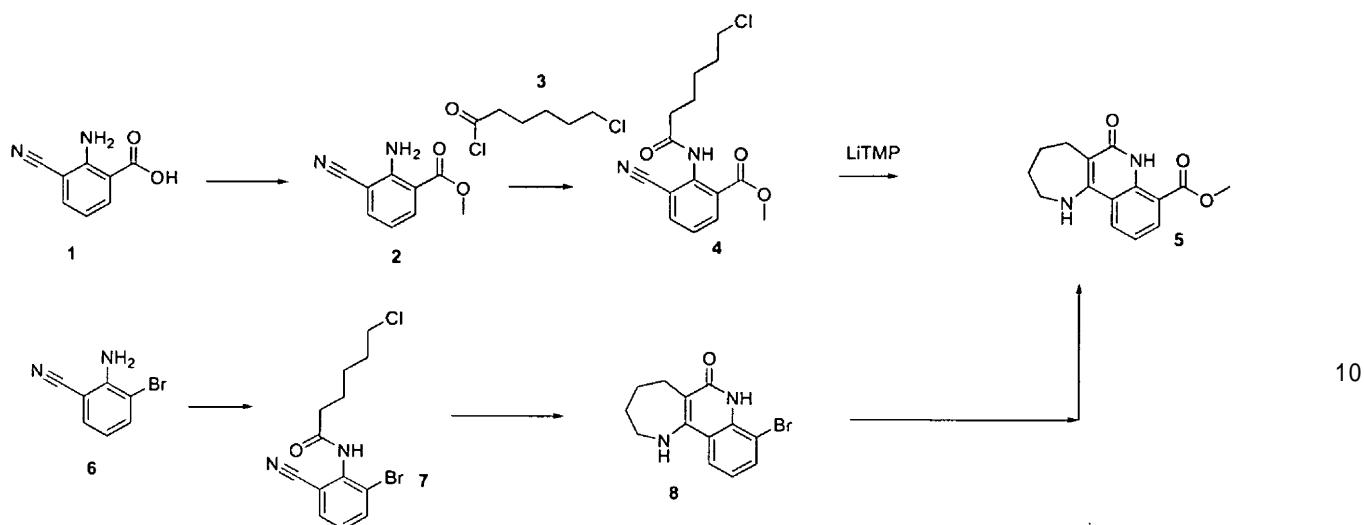
## 実施例14

## 【0223】

スキーム20に概説された化学反応を用いて、7員環を担持する化合物を調製することができる。化合物1は、Journal of the Chemical Society, 1959, p. 1633に従って調製することができ、例えば、塩化オキサリルおよびメタノールを用いて、エステル2に変換することができる。化合物2および3は、Tetrahedron lett. 1989, 30, 787-788に記載されるものと同様の化学反応を用いて、反応させて、4を形成することができる。化合物4は、Tetrahedron lett. 1989, 30, 787-788に記載されるものと同様の条件を用いて、例えば、LiTMPと反応させて、ラクタム5を形成することができる。代替として、化合物5は、6(Synthetic Communications, 1989, vol. 19, #13-14 p. 2255-2264において以前合成された)から得て、8を形成することができる。化合物8は、実施例2および4の化学反応を用いて、化合物5に変換することができる。

40

## スキーム20

実施例 1 5

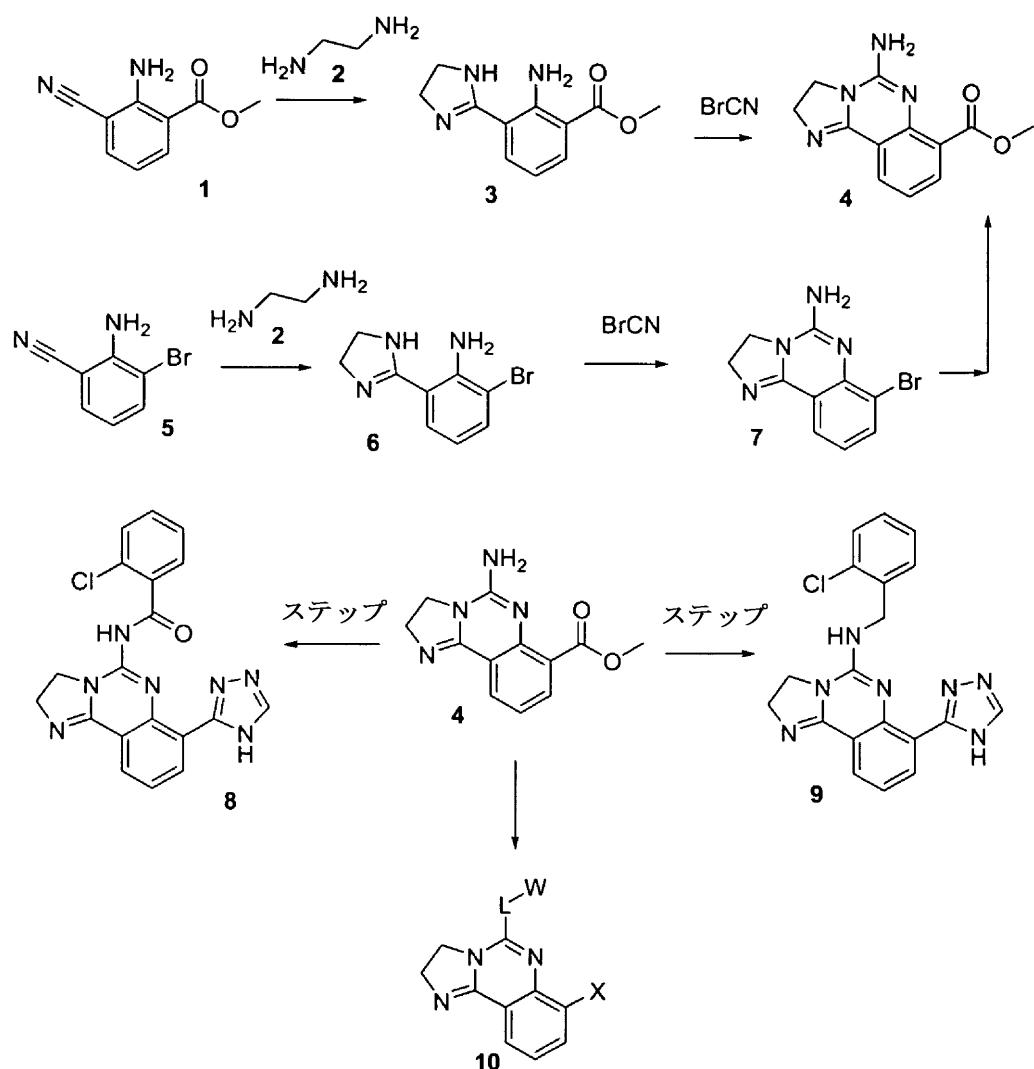
## 【0224】

スキーム 2 1 に記載される化学反応は、WO 第 04029055 号、WO 第 08070150 号、および WO 第 09091550 号に記載されるものと同様の、スキーム 2 1 に概説する条件を用いて実行することができる。

## 【0225】

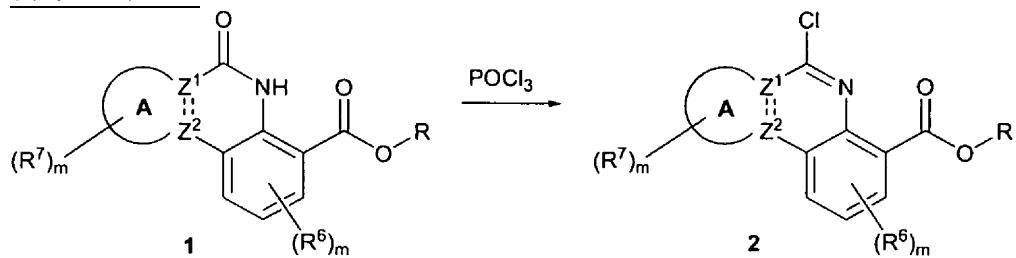
化合物 1 および 5 は、実施例 1 4 等のように、調製することができる。化合物 1 および 5 は、ジアミン 2 と反応させて、それぞれ、化合物 3 および 6 を形成することができ、これらは、臭化シアンと反応させることができる。

スキーム 2 1

実施例 1 6

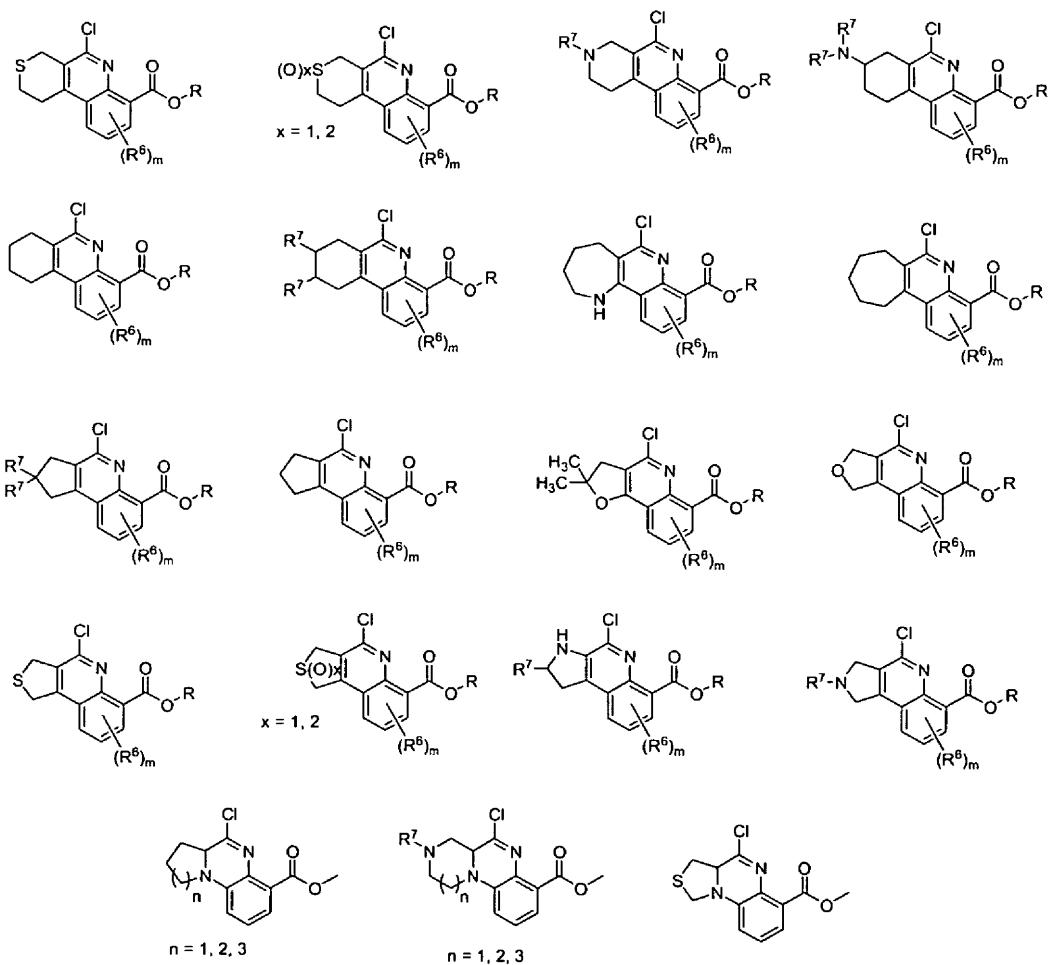
【 0 2 2 6 】

一般式 1 の化合物（スキーム 2 2）は、例えば、オキシ塩化リンと反応させて、一般式 2 の化合物に変換することができる。

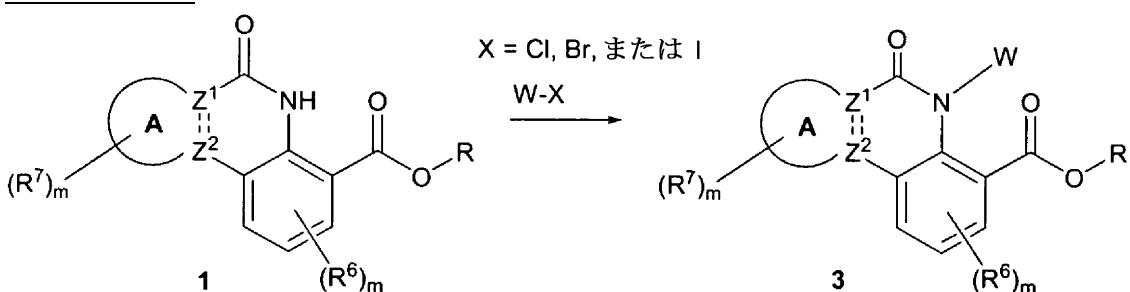
スキーム 2 2

【 0 2 2 7 】

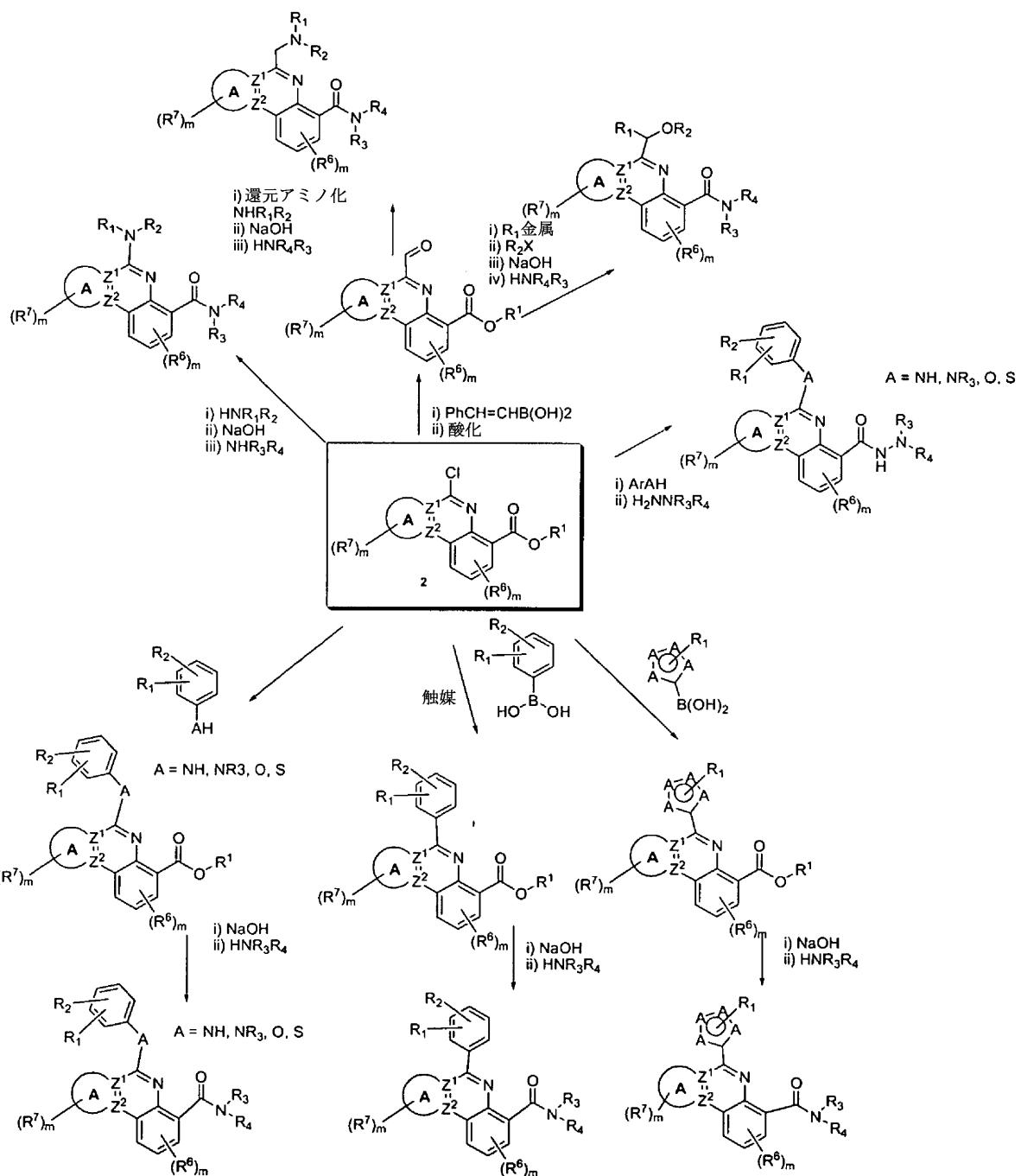
化合物 2 の構造の例を、以下に表す：

実施例 1 7【 0 2 2 8 】

一般式 1 の化合物（スキーム 2 3）は、例えば、一般式 W-X のハロゲンアルキル試薬と反応させて、一般式 3 の N 置換化合物に変換することができる。

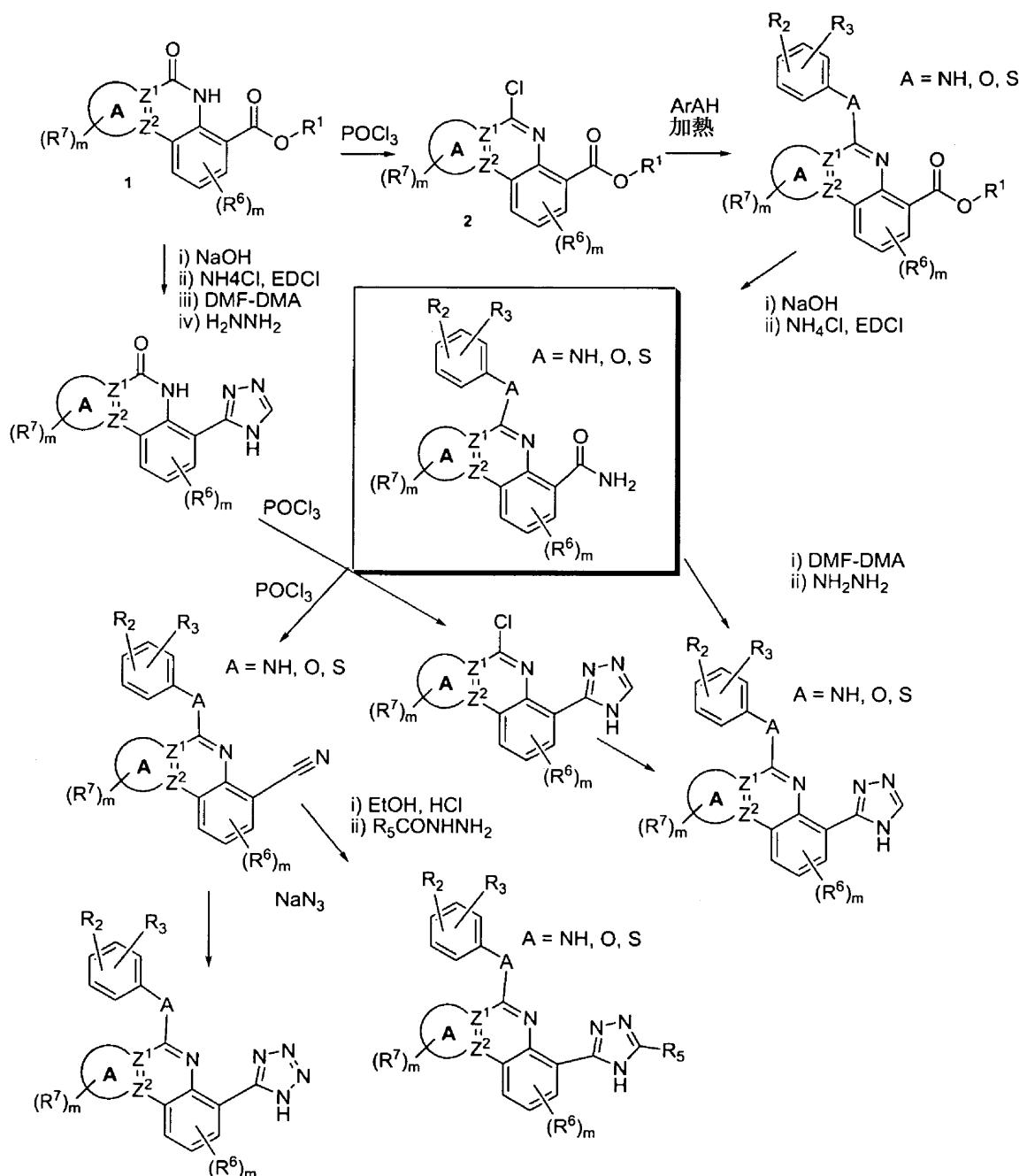
スキーム 2 3実施例 1 8【 0 2 2 9 】

以下に記載の化学反応を化合物 2 に適用して、様々な官能基を有する類似体を調製することができる。

実施例 1 9

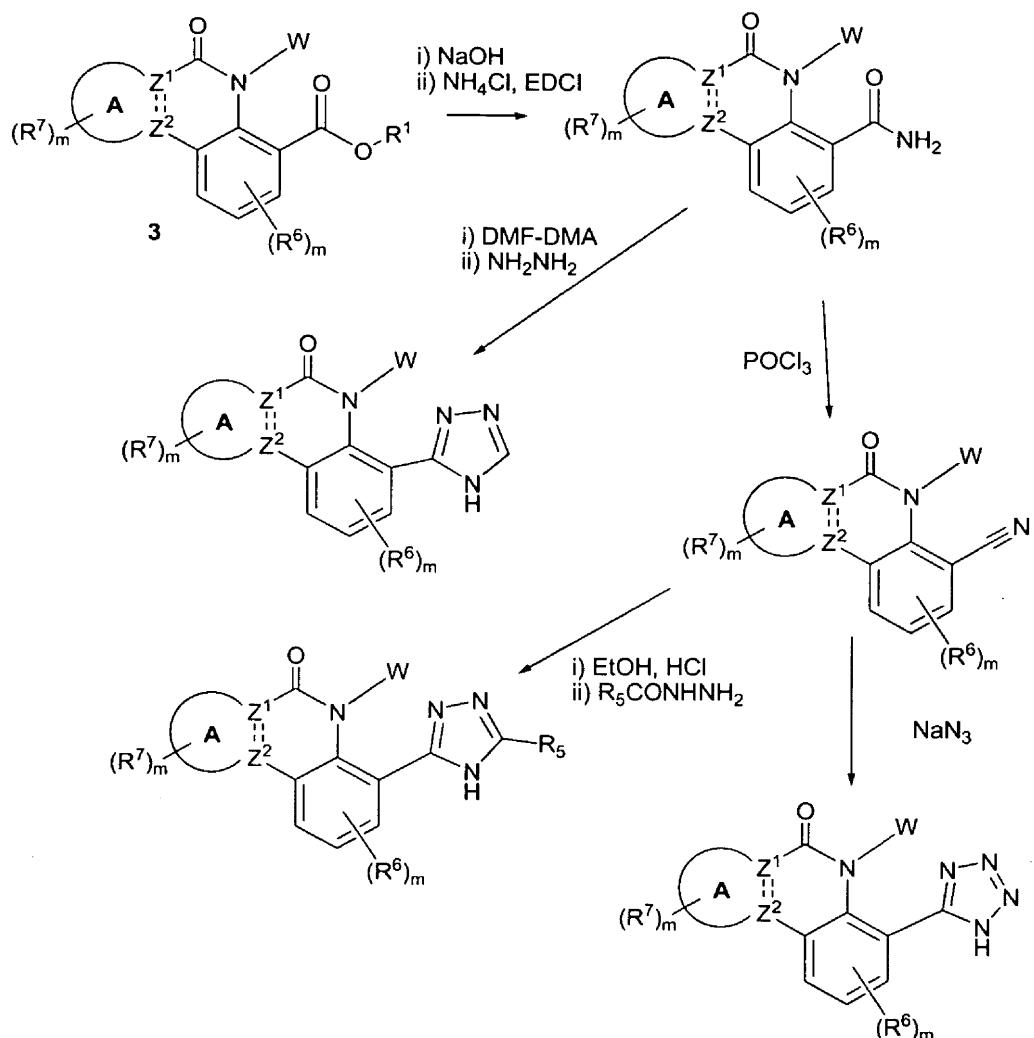
【 0 2 3 0 】

以下に記載の化学反応を適用して、極性基を改変することができる。

実施例 20

【0231】

下のスキームに例示されるように、同様の化学反応を化合物3に適用することができる。



## 【0232】

本明細書に参照される各特許、特許出願、刊行物、および文書の全体が、参考することにより、本明細書に組み込まれる。上記の特許、特許出願、刊行物、および文書の引用は、前述のいずれかが関連する先行技術であると認めるものではなく、また、これらの刊行物または文書の内容または日付に関する容認となるものでもない。

## 【0233】

本発明の基本的な態様から逸脱することなく、前述の内容に修正がなされ得る。本発明は、1つ以上の特定の実施形態に関して実質的な詳細にわたり記載してきたが、当業者は、変更が本出願に具体的に開示された実施形態になされ得、なおかつこれらの修正および改善は、本発明の範囲および精神の範囲内であることを理解するであろう。本明細書に例示的に記載される本発明は、本明細書に具体的に開示されていない任意の要素を有さず、適切に実施され得る。したがって、例えば、本明細書のそれぞれの場合に、「含む」、「基本的に～からなる」、および「～からなる」という用語はいずれも、他の2つの用語と置き換えてよい。したがって、用いてきた用語および表現は、制限する用語ではなく説明の用語として使用されたものであり、示し、かつ記載される特徴の等価物、またはその一部は除外されず、様々な修正が本発明の範囲内で可能であることが理解されよう。

## 【手続補正書】

【提出日】平成24年6月5日(2012.6.5)

## 【手続補正1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

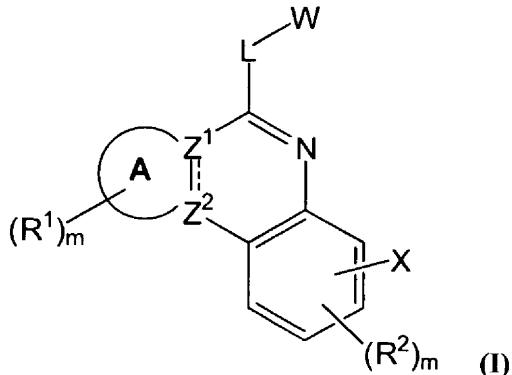
【補正方法】変更

【補正の内容】

## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

式 I の構造を有する化合物であって、



式中、

A は、飽和した、または部分的に飽和した任意に置換された 5、6、または 7 員環であり、

----- は、単結合または二重結合を表し、

Z<sup>1</sup> および Z<sup>2</sup> は独立して、----- が単結合を表す時、N または C であるが、但し、Z<sup>1</sup> および Z<sup>2</sup> は、双方が N となることはないことを条件とし、かつ

Z<sup>1</sup> および Z<sup>2</sup> は、----- が二重結合を表す時、C であり、

L は、結合、NR<sup>3</sup>、O、S、CR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>、CR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>-NR<sup>3</sup>、CR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>-O-、およびCR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>-S から選択されるリンカーであり、

各 R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、およびR<sup>5</sup> は、独立して、H であるか、または C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> アルキル基、C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub> ヘテロアルキル基、C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub> アルケニル基、C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub> ヘテロアルケニル基、C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub> アルキニル基、C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub> ヘテロアルキニル基、C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> アシル基、C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub> ヘテロアシル基、C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> アリール基、C<sub>5</sub>-C<sub>12</sub> ヘテロアリール基、C<sub>7</sub>-C<sub>12</sub> アリールアルキル基、およびC<sub>6</sub>-C<sub>12</sub> ヘテロアリールアルキル基から成る群から選択される任意に置換されたメンバーであるか、

あるいはハロ、OR、NR<sub>2</sub>、NROR、NRNR<sub>2</sub>、SR、SOR、SO<sub>2</sub>R、SO<sub>2</sub>NR<sub>2</sub>、NR<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>R、NRCONR<sub>2</sub>、NRCSNR<sub>2</sub>、NRC(=NR)NR<sub>2</sub>、NRCOOR、NRCOR、CN、COOR、CONR<sub>2</sub>、OOCR、COR、またはNO<sub>2</sub> であり、

式中、各 R は、独立して、H であるか、または C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> アルキル、C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub> ヘテロアルキル、C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub> アルケニル、C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub> ヘテロアルケニル、C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub> アルキニル、C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub> ヘテロアルキニル、C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> アシル、C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub> ヘテロアシル、C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> アリール、C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub> ヘテロアリール、C<sub>7</sub>-C<sub>12</sub> アリールアルキル、もしくはC<sub>6</sub>-C<sub>12</sub> ヘテロアリールアルキルであり、

かつ、式中、同じ原子上または隣接する原子上の 2 つの R は、連結して、1 つ以上の N、O、もしくは S を任意に含有する 3 ~ 8 員環を形成することができ、

かつ、各 R 基、および 2 つの R 基を一緒に連結することによって形成される各環は、ハロ、=O、=N-CN、=N-OR、=NR、OR、NR<sub>2</sub>、SR、SO<sub>2</sub>R、SO<sub>2</sub>NR<sub>2</sub>、NR SO<sub>2</sub>R、NR CONR<sub>2</sub>、NR CSNR<sub>2</sub>、NRC(=NR)NR<sub>2</sub>、NR COOR、NR COR、CN、COOR、CONR<sub>2</sub>、OOCR、COR、およびNO<sub>2</sub> から選択される 1 つ以上の置換基で任意に置換され、

式中、各 R は、独立して、H、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> アルキル、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> ヘテロアルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> アシル、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> ヘテロアシル、C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> アリール、C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub> ヘテロアリール、C<sub>7</sub>-C<sub>12</sub> アリールアルキル、もしくはC<sub>6</sub>-C<sub>12</sub> ヘテロアリールアルキルであり、これらの各々は、ハロ、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> アルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> ヘテロアルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> アシル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> ヘテロアシル、ヒドロキシ、アミノ、および=O から選択される

1つ以上の基で任意に置換され、

かつ、式中、同じ原子上または隣接する原子上の2つのR<sup>1</sup>は、連結して、N、O、およびSから選択される3個までのヘテロ原子を任意に含有する3~7員環を形成することができ、

かつ、R<sup>1</sup>は、=Oであり得るか、あるいは同じ原子上または隣接する結合した原子上の2つのR<sup>1</sup>基は任意に一緒に連結して、任意に置換される3~8員のシクロアルキルまたはヘテロシクロアルキルを形成することができ、

かつ、R<sup>4</sup>およびR<sup>5</sup>は、同じ原子上または隣接する結合した原子上にある時、任意に一緒に連結して、任意に置換される3~8員のシクロアルキルまたはヘテロシクロアルキルを形成することができ、

Wは、アルキル、ヘテロアルキル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリールアルキル、またはヘテロアリールアルキルであり、これらの各々は、任意に置換することができ、

Xは、極性置換基であり、

かつ、各mは、独立して、0、1、2、または3である、化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、および/もしくはプロドラッグ。

#### 【請求項2】

Lは、NHまたはNMeである、請求項1に記載の化合物。

#### 【請求項3】

Wは、任意に置換されたアリール、任意に置換されたヘテロアリール、任意に置換されたシクロアルキル、および任意に置換されたヘテロシクリルから成る群から選択される、請求項1または2に記載の化合物。

#### 【請求項4】

Z<sup>1</sup>およびZ<sup>2</sup>はCであり、- - - - -は二重結合を表す、請求項1、2、または3に記載の化合物。

#### 【請求項5】

Z<sup>1</sup>はNであり、Z<sup>2</sup>はCであり、- - - - -は単結合を表す、請求項1、2、または3に記載の化合物。

#### 【請求項6】

Z<sup>1</sup>はCであり、Z<sup>2</sup>はNであり、- - - - -は単結合を表す、請求項1、2、または3に記載の化合物。

#### 【請求項7】

Wは、任意に置換されたフェニルであるか、任意に置換されたヘテロシクリルであるか、または、任意に置換されたフェニル、任意に置換されたヘテロアルキル、任意に置換されたヘテロアリール、ハロ、ヒドロキシ、および-NR<sup>2</sup>から成る群から選択される少なくとも1つのメンバーで置換されたC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキルであり、

式中、各R<sup>1</sup>は、独立して、Hであるか、または任意に置換されたC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルであり、

かつ、2つのR<sup>1</sup>は、それらが結合するNと一緒にになって、一緒に連結して、任意に置換された3~8員環を形成することができ、これは、環員として、N、O、およびSから選択される別のヘテロ原子を含有することができ、飽和、不飽和、または芳香族であり得る、請求項1~6のいずれか1項に記載の化合物。

#### 【請求項8】

Lは、NHまたはNMeである、請求項7に記載の化合物。

#### 【請求項9】

Wは、式-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-NR<sup>2</sup>の少なくとも1つの基を含み、

式中、pは、1、2、3、または4であり、

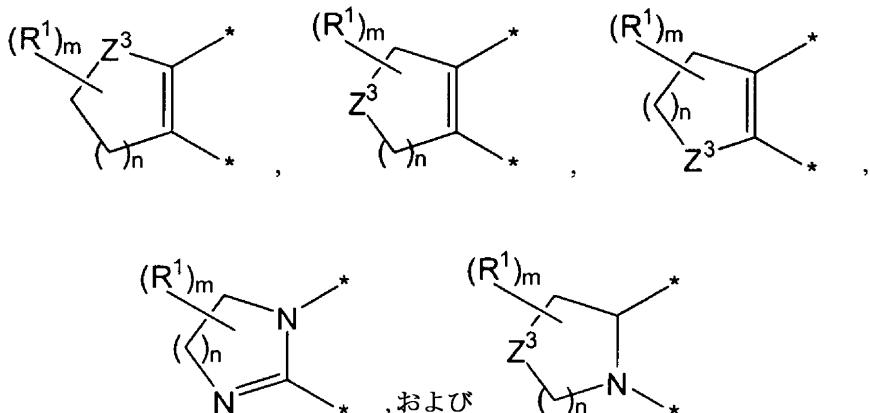
R<sup>2</sup>は、各出現において独立して、Hまたは任意に置換されたアルキルであり、

かつ、2つのR<sup>2</sup>は、それらが結合するNと一緒にになって、一緒に連結して、任意に置換された3~8員環を形成することができ、これは、環員として、N、O、およびSから

選択される別のヘテロ原子を含有することができ、飽和、不飽和、または芳香族であり得る、請求項 7 または 8 に記載の化合物。

【請求項 10】

A は、



からなる群から選択され、

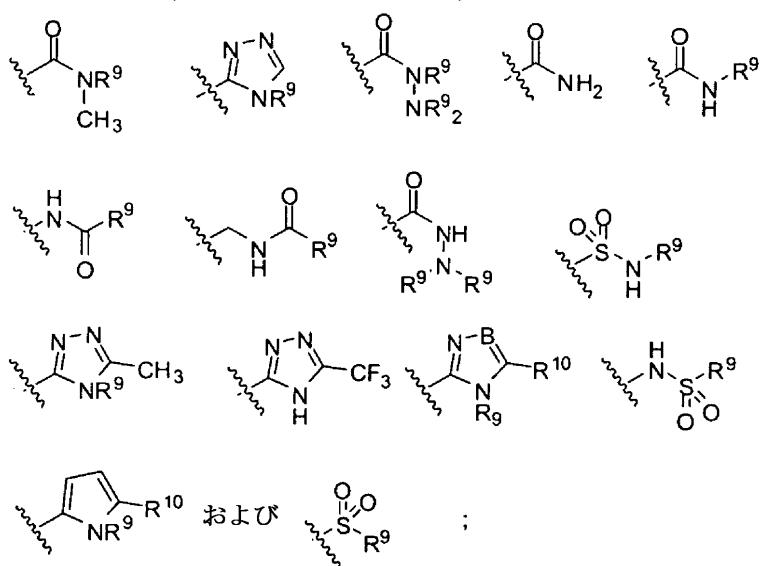
式中、 $Z^3$  は、 $CR_1R_2$ 、 $NR^1$ 、 $S(=O)_p$ 、または  $O$  であり、

$n$  は、1、2、または 3 であり、かつ、

$p$  は、0、1、または 2 である、請求項 1 ~ 9 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 11】

X は、 $COR^9$ 、 $C(O)NR^9-OR^9$ 、トリアゾール、テトラゾール、 $CN$ 、イミダゾール、カルボキシレート、カルボキシレートバイオ同配体、



から成る群から選択され、

式中、各  $R^9$  は、独立して、H であるか、またはアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、アリールアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクロアルキルアルキル、およびヘテロアリールアルキルから成る群から選択される任意に置換されたメンバーであり、

かつ、同じ原子上または隣接する原子上の 2 つの  $R^9$  は、任意に、一緒に連結して、環員として N、O、および S から選択されるさらなるヘテロ原子を含有することもできる任意に置換された環を形成することができ、

$R^{10}$  は、八重、 $CF_3$ 、 $CN$ 、 $SR$ 、 $OR$ 、 $NR_2$ 、または R であり、式中、各 R は、独立して、H または任意に置換された C 1 - C 6 アルキルであり、かつ、同じ原子上または隣接する原子上の 2 つの R は、任意に、一緒に連結して、環員として N、O、および S から選択されるさらなるヘテロ原子を含有することもできる任意に置換された環を形成することができ、

かつ、Bは、NまたはCR<sup>1~0</sup>である、請求項1~10のいずれか1項に記載の化合物。

**【請求項12】**

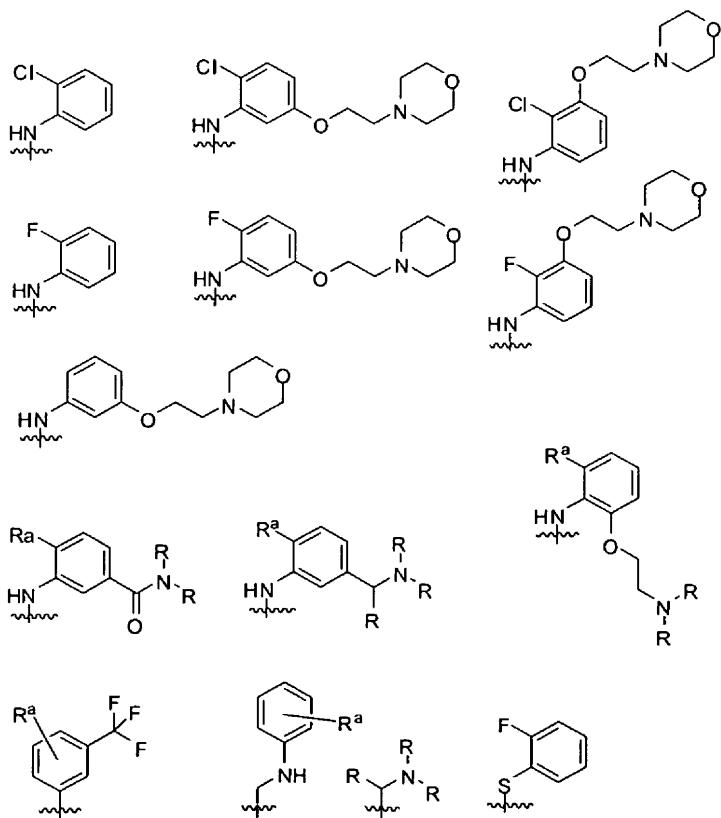
前記極性置換基Xは、フェニル環上の3位に位置する、請求項11に記載の化合物。

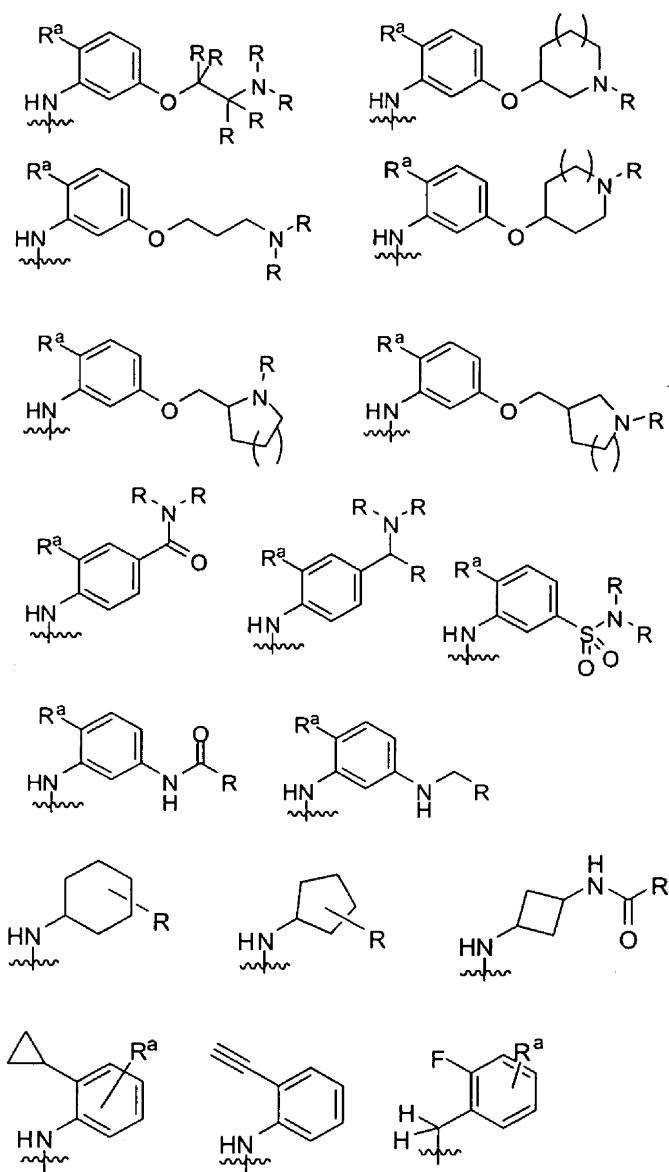
**【請求項13】**

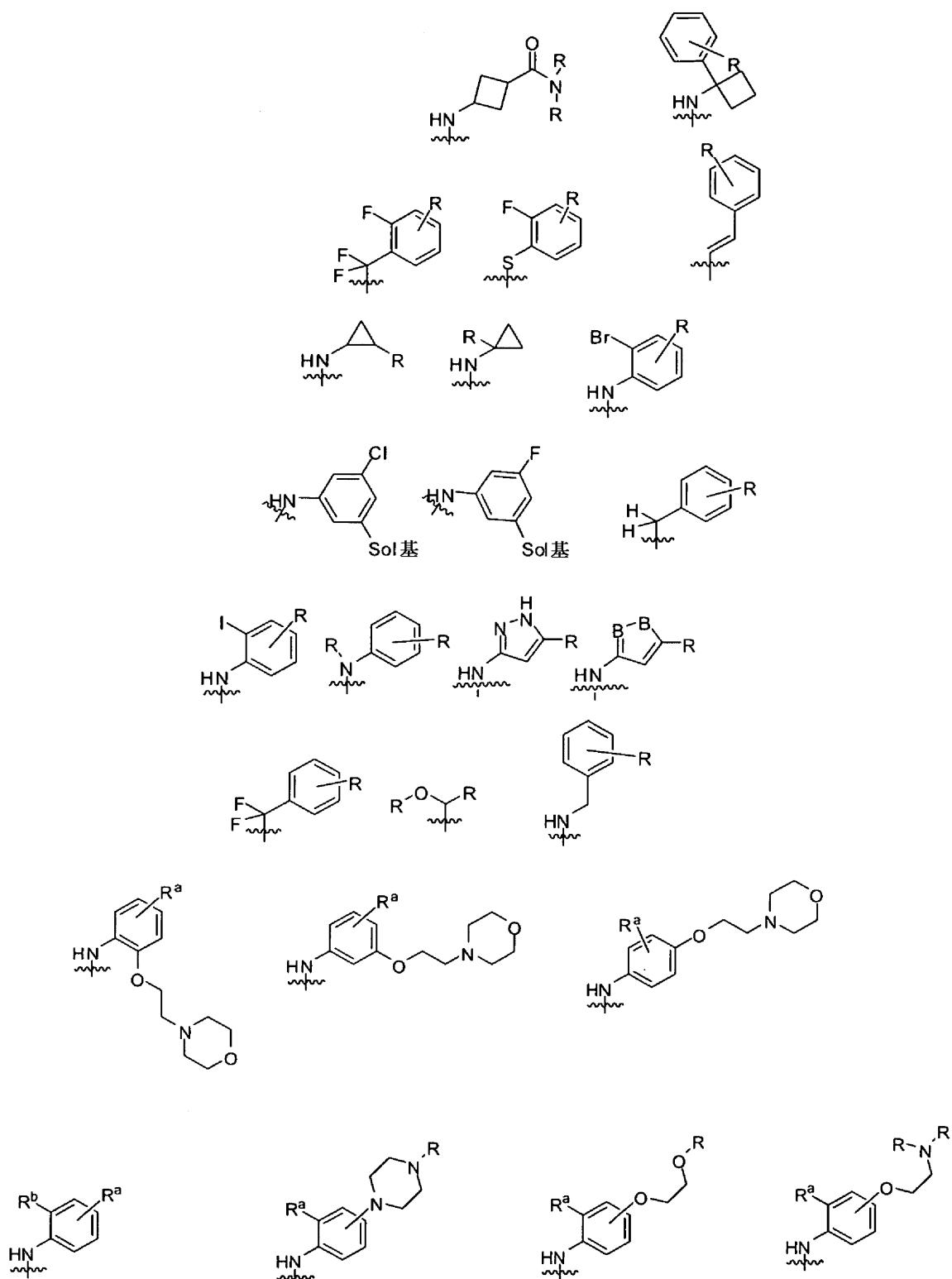
前記極性置換基Xは、フェニル環上の4位に位置する、請求項11に記載の化合物。

**【請求項14】**

-L-Wは、







から選択され、

式中、各  $R^a$  は、独立して、H、C 1、またはFであり、

各  $R^b$  は、独立して、Me、F、またはC 1であり、

各Rは、独立して、H、ハロ、C 1 - C 4アルキル、C 1 - C 4アルコキシ、およびC 1 - C 4ハロアルキルから選択され、

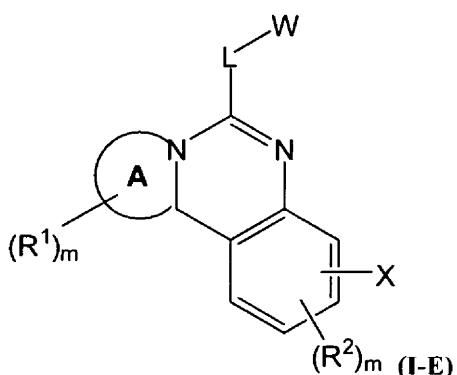
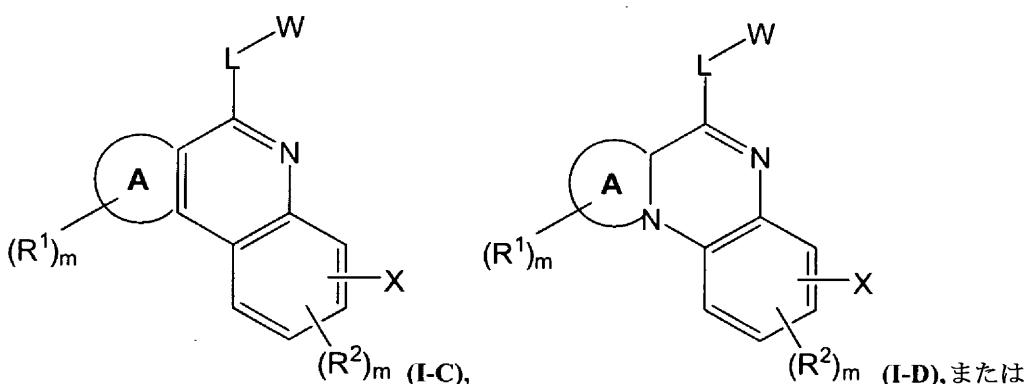
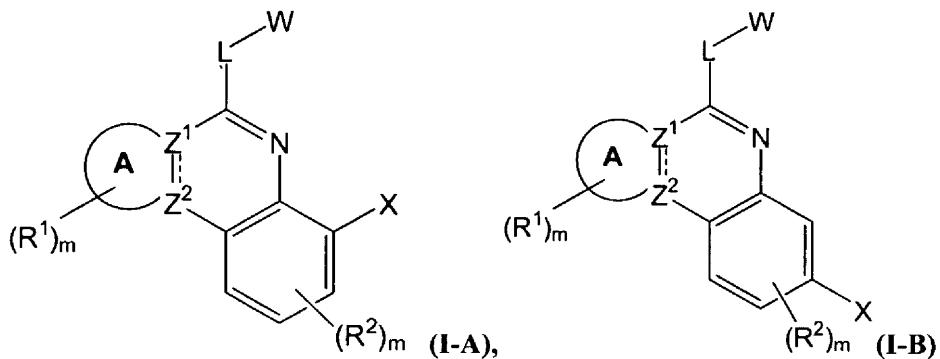
かつ、同じ原子上または隣接する結合した原子上の2つのR基は、任意に、一緒に連結して、3 ~ 8員環を形成することができ、

各Bは、NまたはCRであり、

かつ、各S o l基は、溶解度増強基である、請求項1 ~ 13のいずれか1項に記載の化合物。

## 【請求項 1 5】

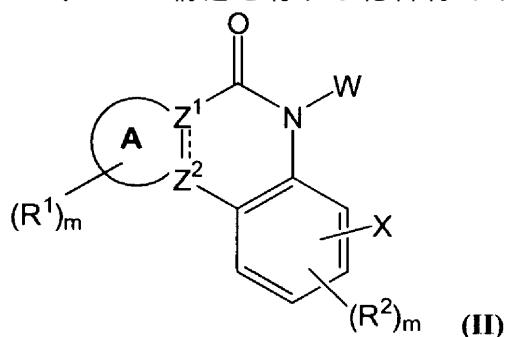
式 I - A、I - B、I - C、I - D、またはI - E を有する、請求項 1 に記載の化合物



またはその薬学的に許容される塩。

## 【請求項 1 6】

式 II の構造を有する化合物であつて、



式中、

A は、飽和した、または部分的に飽和した任意に置換された 5、6、または 7 員環であ

り、

- - - - -は、単結合または二重結合を表し、

Z<sup>1</sup>およびZ<sup>2</sup>は独立して、- - - - -が単結合を表す時、NまたはCであるが、但し、Z<sup>1</sup>およびZ<sup>2</sup>は、双方がNとなることはないことを条件とし、かつ、

Z<sup>1</sup>およびZ<sup>2</sup>は、- - - - -が二重結合を表す時、Cであり、

R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>の各々は、独立して、Hであるか、またはC<sub>1</sub> - C<sub>8</sub>アルキル基、C<sub>2</sub> - C<sub>8</sub>ヘテロアルキル基、C<sub>2</sub> - C<sub>8</sub>アルケニル基、C<sub>2</sub> - C<sub>8</sub>ヘテロアルケニル基、C<sub>2</sub> - C<sub>8</sub>アルキニル基、C<sub>2</sub> - C<sub>8</sub>ヘテロアルキニル基、C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub>アシル基、C<sub>2</sub> - C<sub>8</sub>ヘテロアシル基、C<sub>6</sub> - C<sub>10</sub>アリール基、C<sub>5</sub> - C<sub>12</sub>ヘテロアリール基、C<sub>7</sub> - C<sub>12</sub>アリールアルキル基、およびC<sub>6</sub> - C<sub>12</sub>ヘテロアリールアルキル基から成る群から選択される任意に置換されたメンバーであるか、

あるいはハロ、OR、NR<sub>2</sub>、NROR、NRNR<sub>2</sub>、SR、SOR、SO<sub>2</sub>R、SO<sub>2</sub>NR<sub>2</sub>、NRSO<sub>2</sub>R、NRCONR<sub>2</sub>、NRCSNR<sub>2</sub>、NRC(=NR)NR<sub>2</sub>、NRCOOR、NRCOR、CN、COOR、CONR<sub>2</sub>、OOCR、COR、またはNO<sub>2</sub>であり、

式中、各Rは、独立して、Hであるか、またはC<sub>1</sub> - C<sub>8</sub>アルキル、C<sub>2</sub> - C<sub>8</sub>ヘテロアルキル、C<sub>2</sub> - C<sub>8</sub>アルケニル、C<sub>2</sub> - C<sub>8</sub>ヘテロアルケニル、C<sub>2</sub> - C<sub>8</sub>アルキニル、C<sub>2</sub> - C<sub>8</sub>ヘテロアルキニル、C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub>アシル、C<sub>2</sub> - C<sub>8</sub>ヘテロアシル、C<sub>6</sub> - C<sub>10</sub>アリール、C<sub>5</sub> - C<sub>10</sub>ヘテロアリール、C<sub>7</sub> - C<sub>12</sub>アリールアルキル、もしくはC<sub>6</sub> - C<sub>12</sub>ヘテロアリールアルキルであり、

かつ、式中、同じ原子上または隣接する原子上の2つのRは、連結して、1つ以上のN、O、またはSを任意に含有する3~8員環を形成することができ、

かつ、各R基、および2つのR基を一緒に連結することによって形成される各環は、ハロ、=O、=N-CN、=N-OR、=NR、OR、NR<sub>2</sub>、SR、SO<sub>2</sub>R、SO<sub>2</sub>NR<sub>2</sub>、NR SO<sub>2</sub>R、NR CONR<sub>2</sub>、NR CSNR<sub>2</sub>、NRC(=NR)NR<sub>2</sub>、NR COOR、NR COR、CN、COOR、CONR<sub>2</sub>、OOCR、COR、およびNO<sub>2</sub>から選択される1つ以上の置換基で任意に置換され、

式中、各R<sub>1</sub>は、独立して、H、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>2</sub> - C<sub>6</sub>ヘテロアルキル、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>アシル、C<sub>2</sub> - C<sub>6</sub>ヘテロアシル、C<sub>6</sub> - C<sub>10</sub>アリール、C<sub>5</sub> - C<sub>10</sub>ヘテロアリール、C<sub>7</sub> - C<sub>12</sub>アリールアルキル、もしくはC<sub>6</sub> - C<sub>12</sub>ヘテロアリールアルキルであり、これらの各々は、ハロ、C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>アルキル、C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>ヘテロアルキル、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>アシル、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>ヘテロアシル、ヒドロキシ、アミノ、および=Oから選択される1つ以上の基で任意に置換され、

かつ、式中、同じ原子上または隣接する原子上の2つのR<sub>2</sub>は、連結して、N、O、およびSから選択される3個までのヘテロ原子を任意に含有する3~7員環を形成することができ、

かつ、R<sup>1</sup>は、=Oであり得るか、あるいは同じ原子上または隣接する結合した原子上の2つのR<sup>1</sup>基は、任意に一緒に連結して、任意に置換される3~8員のシクロアルキルまたはヘテロシクロアルキルを形成することができ、

Wは、アルキル、ヘテロアルキル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリールアルキル、またはヘテロアリールアルキルであり、これらの各々は、任意に置換することができ、

Xは、極性置換基であり、

かつ、各mは、独立して、0、1、2、または3である、化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、および/もしくはプロドラッグ。

### 【請求項17】

Wは、任意に置換されたアリール、任意に置換されたヘテロアリール、任意に置換されたシクロアルキル、および任意に置換されたヘテロシクリルから成る群から選択される、請求項16に記載の化合物。

## 【請求項 18】

$Z^1$  および  $Z^2$  は C であり、----- は二重結合を表す、請求項 16 または 17 に記載の化合物。

## 【請求項 19】

$Z^1$  は N であり、 $Z^2$  は C であり、----- は単結合を表す、請求項 16 または 17 に記載の化合物。

## 【請求項 20】

$Z^1$  は C であり、 $Z^2$  は N であり、----- は単結合を表す、請求項 16 または 17 に記載の化合物。

## 【請求項 21】

W は、任意に置換されたフェニルであるか、任意に置換されたヘテロシクリルであるか、または、任意に置換されたフェニル、任意に置換されたヘテロアルキル、任意に置換されたヘテロアリール、ハロ、ヒドロキシ、および  $-NR^{\times}{}_2$  から成る群から選択される少なくとも 1 つのメンバードで置換された C 1 - C 4 アルキルであり、

式中、各  $R$  は、独立して、H または任意に置換された C 1 - C 6 アルキルであり、かつ、2 つの  $R$  は、それらが結合する N と一緒にになって、一緒に連結して、任意に置換された 3 ~ 8 員環を形成することができ、これは、環員として、N、O、および S から選択される別のヘテロ原子を含有することができ、飽和、不飽和、または芳香族であり得る、請求項 16 ~ 20 のいずれか 1 項に記載の化合物。

## 【請求項 22】

W は、式  $- (CH_2)_p - NR^{\times}{}_2$  の少なくとも 1 つの基を含み、

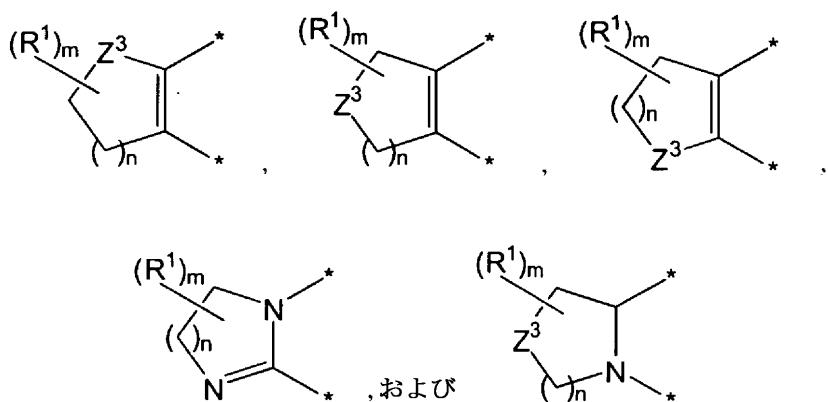
式中、p は、1、2、3、または 4 であり、

$R^{\times}$  は、各出現において独立して、H または任意に置換されたアルキルであり、

かつ、2 つの  $R^{\times}$  は、それらが結合する N と一緒にになって、一緒に連結して、任意に置換された 3 ~ 8 員環を形成することができ、これは、環員として、N、O、および S から選択される別のヘテロ原子を含有することができ、飽和、不飽和、または芳香族であり得る、請求項 21 に記載の化合物。

## 【請求項 23】

A は、



から成る群から選択され、

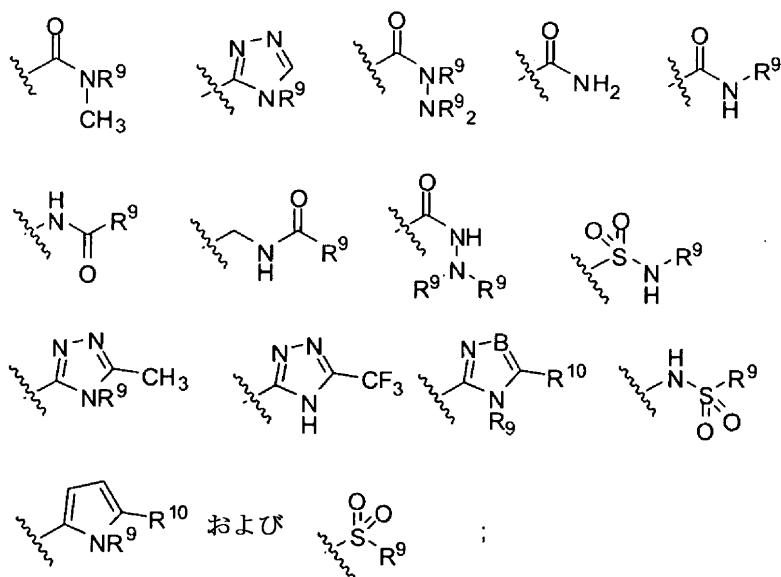
式中、 $Z^3$  は、 $CR^1{}_2$ 、 $NR^1{}_2$ 、 $S(=O)_p$ 、または O であり、

n は、1、2、または 3 であり、かつ、

p は、0、1、または 2 である、請求項 16 ~ 22 のいずれか 1 項に記載の化合物。

## 【請求項 24】

X は、 $COOR^9$ 、 $C(O)NR^9 - OR^9$ 、トリアゾール、テトラゾール、CN、イミダゾール、カルボキシレート、カルボキシレートバイオ同配体、



から成る群から選択され、

式中、各  $\text{R}^9$  は、独立して、H であるか、またはアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、アリールアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクロアルキルアルキル、およびヘテロアリールアルキルから成る群から選択される任意に置換されたメンバーであり、

かつ、同じ原子上または隣接する原子上の 2 つの  $\text{R}^9$  は、任意に、一緒に連結して、環員として N、O、および S から選択されるさらなるヘテロ原子を含有することもできる任意に置換された環を形成することができ、

$\text{R}^{10}$  は、八口、 $\text{CF}_3$ 、 $\text{CN}$ 、 $\text{SR}$ 、 $\text{OR}$ 、 $\text{NR}_2$ 、または R であり、式中、各 R は、独立して、H または任意に置換された C1 - C6 アルキルであり、かつ、同じ原子上または隣接する原子上の 2 つの R は、任意に、一緒に連結して、環員として N、O、および S から選択されるさらなるヘテロ原子を含有することもできる任意に置換された環を形成することができ、

かつ、B は、N または  $\text{CR}^{10}$  である、請求項 1 ～ 23 のいずれか 1 項に記載の化合物。

#### 【請求項 25】

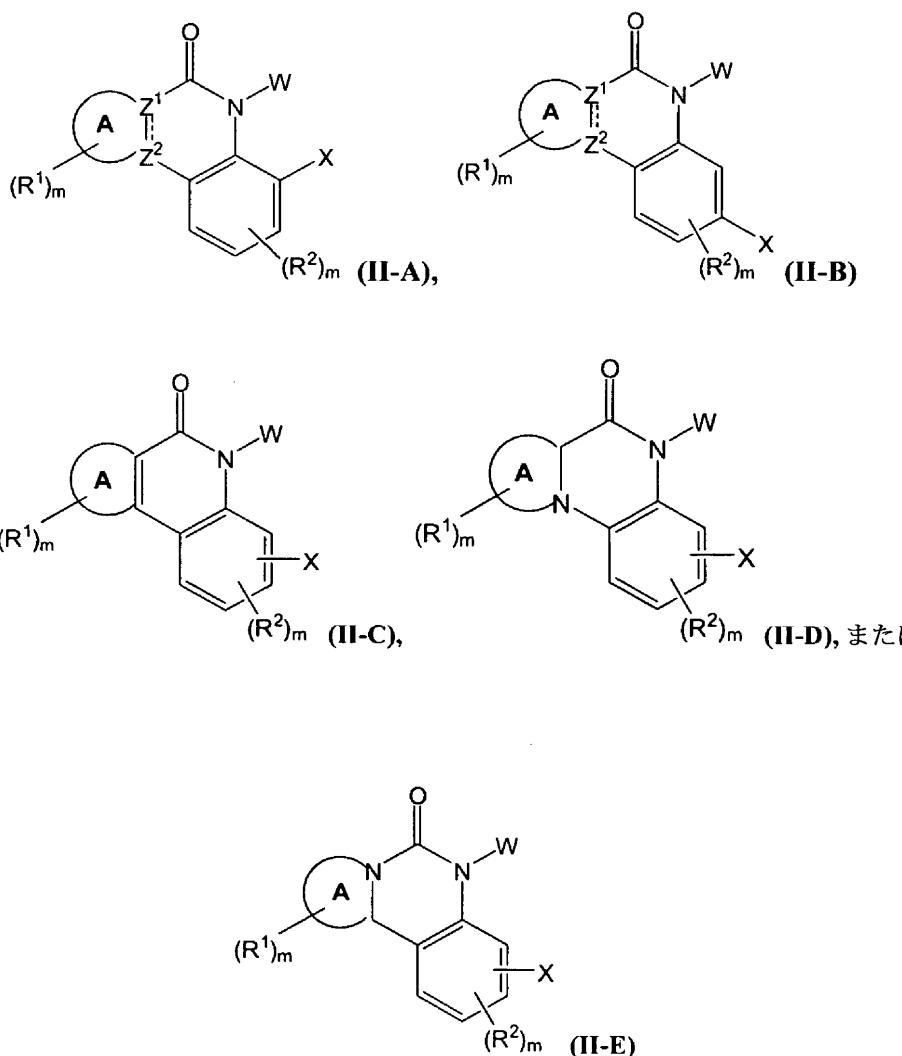
前記極性置換基 X は、フェニル環上の 3 位に位置する、請求項 24 に記載の化合物。

#### 【請求項 26】

前記極性置換基 X は、フェニル環上の 4 位に位置する、請求項 24 に記載の化合物。

#### 【請求項 27】

式 II-A、II-B、II-C、II-D、または II-E を有する請求項 1 に記載の化合物、



またはその薬学的に許容される塩。

**【請求項 28】**

請求項 1 ~ 27 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、および／もしくはプロドラッグ、ならびに薬学的に許容される賦形剤を含む、薬学的組成物。

**【請求項 29】**

細胞増殖を阻害するための薬学的組成物であって、細胞の増殖を阻害するのに有効な量の請求項 1 ~ 27 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、および／もしくはプロドラッグを含む、薬学的組成物。

**【請求項 30】**

前記細胞は、癌細胞株中にある、請求項 29 に記載の薬学的組成物。

**【請求項 31】**

前記細胞は、対象の腫瘍中にあるか、または黄斑変性症を有する対象の眼からのものであるか、または黄斑変性症を有する対象中にある、請求項 29 に記載の薬学的組成物。

**【請求項 32】**

異常細胞増殖に関連する状態を治療するための薬学的組成物であって、請求項 1 ~ 27 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、および／もしくはプロドラッグを、前記細胞増殖状態を治療するのに有効な量で含む、薬学的組成物。

**【請求項 33】**

前記細胞増殖状態は、腫瘍関連癌、非腫瘍癌、または黄斑変性症である、請求項 32 に記載の薬学的組成物。

**【請求項 3 4】**

前記非腫瘍癌は、造血癌である、請求項 3 3 に記載の薬学的組成物。

**【請求項 3 5】**

カゼインキナーゼ 2 活性、Pim キナーゼ活性、および / または Fms 様チロシンキナーゼ活性と関連する状態または疾病を治療するための薬学的組成物であって、請求項 1 ~ 2 7 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、および / もしくはプロドラッグを、治療有効量で含む、薬学的組成物。

**【請求項 3 6】**

前記状態または疾病は、結腸直腸、乳房、肺、肝臓、脾臓、リンパ節、大腸、前立腺、脳、頭頸部、皮膚、肝臓、腎臓、血液、および心臓の癌である、請求項 3 5 に記載の薬学的組成物。

**【請求項 3 7】**

対象の疼痛または炎症を治療するための薬学的組成物であって、請求項 1 ~ 2 7 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、および / もしくはプロドラッグを、前記疼痛または前記炎症を治療するのに有効な量で含む、薬学的組成物。

**【請求項 3 8】**

対象の血管形成を阻害するための薬学的組成物であって、請求項 1 ~ 2 7 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、および / もしくはプロドラッグを、前記血管形成を阻害するのに有効な量で含む、薬学的組成物。

**【請求項 3 9】**

対象の感染を治療するための薬学的組成物であって、請求項 1 ~ 2 7 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、および / もしくはプロドラッグを、前記感染を治療するのに有効な量で含む、薬学的組成物。

**【請求項 4 0】**

前記感染は、タイレリアパルバ (Theileria parva)、クルーズトリパノソーマ (Trypanosoma cruzi)、ドノバンリーシュマニア (Leishmania donovani)、ヘルペトモナスムスカルムムスカルム (Herpetomonas muscarum muscarum)、熱帯熱マラリア原虫 (Plasmodium falciparum)、トリパノソーマブルーセイ (Trypanosoma brucei)、トキソプラズマ原虫 (Toxoplasma gondii)、およびマンソン住血吸虫 (Schistosoma mansoni)、ヒト免疫不全ウイルス 1 型 (HIV - 1)、ヒトパピローマウイルス、単純ヘルペスウイルス、ヒトサイトメガロウイルス、C 型および B 型肝炎ウイルス、エプスタインバーウイルス、ボルナ病ウイルス、アデノウイルス、コクサッキーウイルス、コロナウイルス、インフルエンザ、および水疱瘡ウイルスから選択される、請求項 3 9 に記載の薬学的組成物。

**【請求項 4 1】**

細胞中のカゼインキナーゼ 2 活性、Pim キナーゼ活性、および / または Fms 様チロシンキナーゼ活性を調節する方法であって、前記細胞を、請求項 1 ~ 2 7 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、および / もしくはプロドラッグとインビトロで接触させることを含む、方法。

**【請求項 4 2】**

請求項 1 ~ 2 7 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、および / もしくはプロドラッグ、ならびに少なくとも 1 つのさらなる治療剤を含む、薬学的組成物。

**【請求項 4 3】**

異常細胞増殖と関連する状態を治療するための医薬であって、請求項 1 ~ 2 7 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、および / もしくはプロドラッグと、少なくとも 1 つのさらなる治療剤とを組み合わせて含む、医薬。

**【手続補正 2】**

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0039

【補正方法】変更

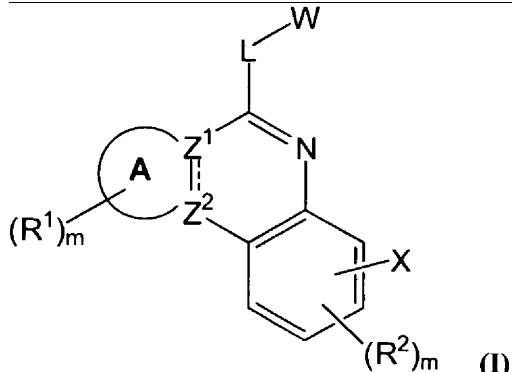
【補正の内容】

【0039】

これらおよび本発明の他の実施形態は、続く説明に記載される。

[本発明1001]

式Iの構造を有する化合物であって、



式中、

Aは、飽和した、または部分的に飽和した任意に置換された5、6、または7員環であり

- - - - - は、単結合または二重結合を表し、

Z<sup>1</sup>およびZ<sup>2</sup>は独立して、- - - - - が単結合を表す時、NまたはCであるが、但し、Z<sup>1</sup>およびZ<sup>2</sup>は、双方がNとなることはないことを条件とし、かつ

Z<sup>1</sup>およびZ<sup>2</sup>は、- - - - - が二重結合を表す時、Cであり、

Lは、結合、NR<sup>3</sup>、O、S、CR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>、CR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>-NR<sup>3</sup>、CR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>-O-、およびCR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>-Sから選択されるリンカーであり、

各R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、およびR<sup>5</sup>は、独立して、Hであるか、またはC1-C8アルキル基、C2-C8ヘテロアルキル基、C2-C8アルケニル基、C2-C8ヘテロアルケニル基、C2-C8アルキニル基、C2-C8ヘテロアルキニル基、C1-C8アシル基、C2-C8ヘテロアシル基、C6-C10アリール基、C5-C12ヘテロアリール基、C7-C12アリールアルキル基、およびC6-C12ヘテロアリールアルキル基から成る群から選択される任意に置換されたメンバーであるか、

あるいはハロ、OR、NR<sub>2</sub>、NROR、NRNR<sub>2</sub>、SR、SOR、SO<sub>2</sub>R、SO<sub>2</sub>NR<sub>2</sub>、NR<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>R、NRCONR<sub>2</sub>、NRCSNR<sub>2</sub>、NRC(=NR)NR<sub>2</sub>、NRCO  
OR、NRCOR、CN、COOR、CONR<sub>2</sub>、OOCR、COR、またはNO<sub>2</sub>であり

式中、各Rは、独立して、Hであるか、またはC1-C8アルキル、C2-C8ヘテロアルキル、C2-C8アルケニル、C2-C8ヘテロアルケニル、C2-C8アルキニル、C2-C8ヘテロアルキニル、C1-C8アシル、C2-C8ヘテロアシル、C6-C10アリール、C5-C10ヘテロアリール、C7-C12アリールアルキル、もしくはC6-C12ヘテロアリールアルキルであり、

かつ、式中、同じ原子上または隣接する原子上の2つのRは、連結して、1つ以上のN、O、もしくはSを任意に含有する3~8員環を形成することができ、

かつ、各R基、および2つのR基を一緒に連結することによって形成される各環は、ハロ、=O、=N-CN、=N-OR、=NR、OR、NR<sub>2</sub>、SR、SO<sub>2</sub>R、SO<sub>2</sub>NR<sub>2</sub>、NR<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>R、NRCONR<sub>2</sub>、NRCSNR<sub>2</sub>、NR<sub>2</sub>C(=NR)NR<sub>2</sub>、NR<sub>2</sub>COOR、NR<sub>2</sub>COR、CN、COOR、CONR<sub>2</sub>、OOCR、COR、およびNO<sub>2</sub>から選択される1つ以上の置換基で任意に置換され、

式中、各Rは、独立して、H、C1-C6アルキル、C2-C6ヘテロアルキル、C1-C6アシル、C2-C6ヘテロアシル、C6-C10アリール、C5-C10ヘテロアリール、C7

- 12アリールアルキル、もしくはC6 - 12ヘテロアリールアルキルであり、これらの各々は、ハロ、C1 - C4アルキル、C1 - C4ヘテロアルキル、C1 - C6アシリル、C1 - C6ヘテロアシリル、ヒドロキシ、アミノ、および=Oから選択される1つ以上の基で任意に置換され、

かつ、式中、同じ原子上または隣接する原子上の2つのR<sup>1</sup>は、連結して、N、O、およびSから選択される3個までのヘテロ原子を任意に含有する3~7員環を形成することができ、

かつ、R<sup>1</sup>は、=Oであり得るか、あるいは同じ原子上または隣接する結合した原子上の2つのR<sup>1</sup>基は任意に一緒に連結して、任意に置換される3~8員のシクロアルキルまたはヘテロシクロアルキルを形成することができ、

かつ、R<sup>4</sup>およびR<sup>5</sup>は、同じ原子上または隣接する結合した原子上にある時、任意に一緒に連結して、任意に置換される3~8員のシクロアルキルまたはヘテロシクロアルキルを形成することができ、

Wは、アルキル、ヘテロアルキル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリールアルキル、またはヘテロアリールアルキルであり、これらの各々は、任意に置換することができ、

Xは、極性置換基であり、

かつ、各mは、独立して、0、1、2、または3である、化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、および/もしくはプロドラッグ。

#### [本発明1002]

Lは、NHまたはNM<sub>e</sub>である、本発明1001の化合物。

#### [本発明1003]

Wは、任意に置換されたアリール、任意に置換されたヘテロアリール、任意に置換されたシクロアルキル、および任意に置換されたヘテロシクリルから成る群から選択される、本発明1001または1002の化合物。

#### [本発明1004]

Z<sup>1</sup>およびZ<sup>2</sup>はCであり、- - - - -は二重結合を表す、本発明1001、1002、または1003の化合物。

#### [本発明1005]

Z<sup>1</sup>はNであり、Z<sup>2</sup>はCであり、- - - - -は単結合を表す、本発明1001、1002、または1003の化合物。

#### [本発明1006]

Z<sup>1</sup>はCであり、Z<sup>2</sup>はNであり、- - - - -は単結合を表す、本発明1001、1002、または1003の化合物。

#### [本発明1007]

Wは、任意に置換されたフェニルであるか、任意に置換されたヘテロシクリルであるか、または、任意に置換されたフェニル、任意に置換されたヘテロアルキル、任意に置換されたヘテロアリール、ハロ、ヒドロキシ、および-NR<sub>2</sub>,から成る群から選択される少なくとも1つのメンバーで置換されたC1 - C4アルキルであり、

式中、各R<sup>1</sup>は、独立して、Hであるか、または任意に置換されたC1 - C6アルキルであり、

かつ、2つのR<sup>1</sup>は、それらが結合するNと一緒にになって、一緒に連結して、任意に置換された3~8員環を形成することができ、これは、環員として、N、O、およびSから選択される別のヘテロ原子を含有することができ、飽和、不飽和、または芳香族であり得る、本発明1001~1006のいずれかの化合物。

#### [本発明1008]

Lは、NHまたはNM<sub>e</sub>である、本発明1007の化合物。

#### [本発明1009]

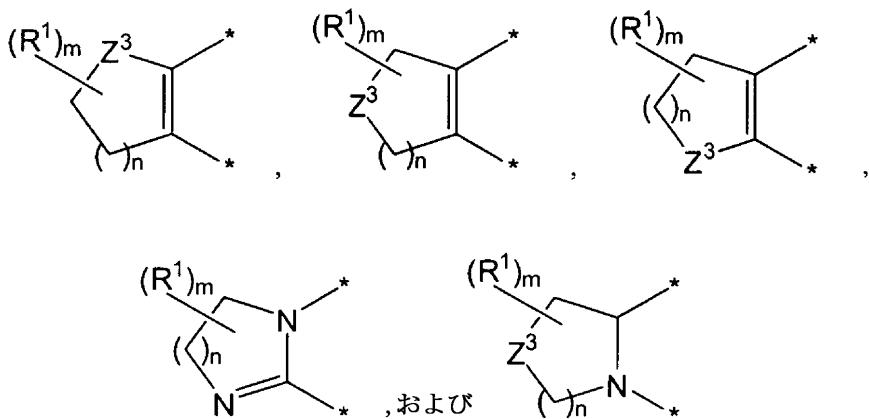
Wは、式-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-NR<sub>2</sub><sup>x</sup>の少なくとも1つの基を含み、

式中、pは、1、2、3、または4であり、

$R^x$  は、各出現において独立して、Hまたは任意に置換されたアルキルであり、かつ、2つの  $R^x$  は、それらが結合するNと一緒にになって、一緒に連結して、任意に置換された3~8員環を形成することができ、これは、環員として、N、O、およびSから選択される別のヘテロ原子を含有することができ、飽和、不飽和、または芳香族であり得る、本発明1007または1008の化合物。

## [本発明1010]

Aは、

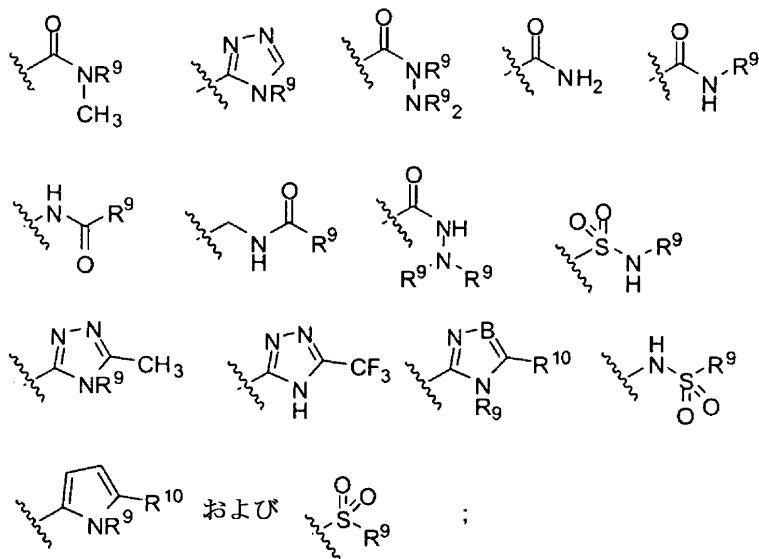


からなる群から選択され、

式中、 $Z^3$  は、 $C R^{12}$ 、 $N R^1$ 、 $S (= O)_p$ 、またはOであり、 $n$  は、1、2、または3であり、かつ、 $p$  は、0、1、または2である、本発明1001~1009のいずれかの化合物。

## [本発明1011]

$X$  は、 $C O O R^9$ 、 $C (O) N R^9 - O R^9$ 、トリアゾール、テトラゾール、 $C N$ 、イミダゾール、カルボキシレート、カルボキシレートバイオ同配体、



から成る群から選択され、

式中、各  $R^9$  は、独立して、Hであるか、またはアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、アリールアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクロアルキルアルキル、およびヘテロアリールアルキルから成る群から選択される任意に置換されたメンバーであり、

かつ、同じ原子上または隣接する原子上の2つの  $R^9$  は、任意に、一緒に連結して、環員としてN、O、およびSから選択されるさらなるヘテロ原子を含有することもできる任意に置換された環を形成することができ、

$R^{10}$  は、八口、 $C F_3$ 、 $C N$ 、 $S R$ 、 $O R$ 、 $N R_2$ 、またはRであり、式中、各Rは、独立して、Hまたは任意に置換されたC1-C6アルキルであり、かつ、同じ原子上または隣

接する原子上の2つのRは、任意に、一緒に連結して、環員としてN、O、およびSから選択されるさらなるヘテロ原子を含有することもできる任意に置換された環を形成することができ、

かつ、Bは、NまたはCR<sup>10</sup>である、本発明1001～1010のいずれかの化合物。

[本発明1012]

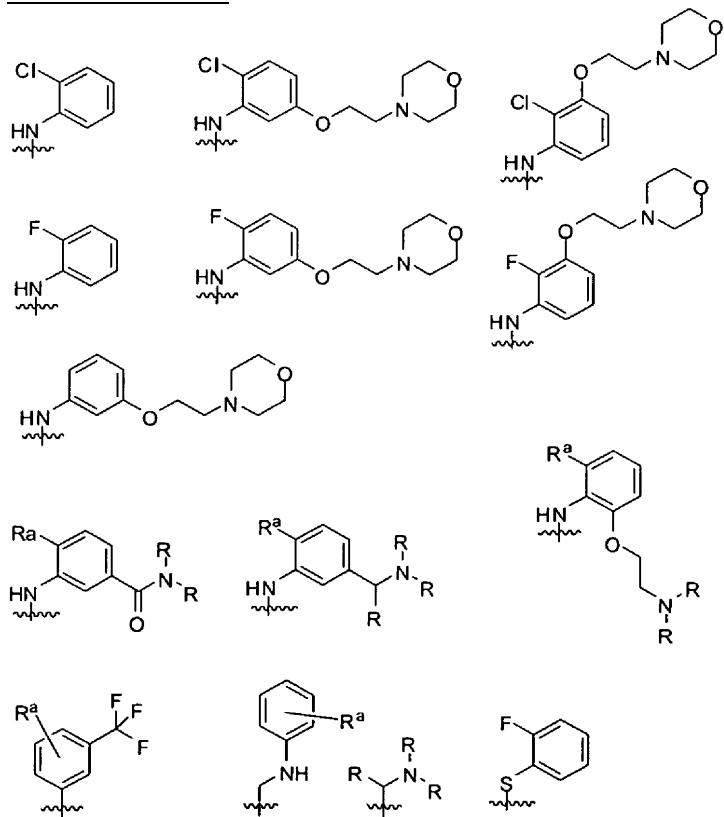
前記極性置換基Xは、フェニル環上の3位に位置する、本発明1011の化合物。

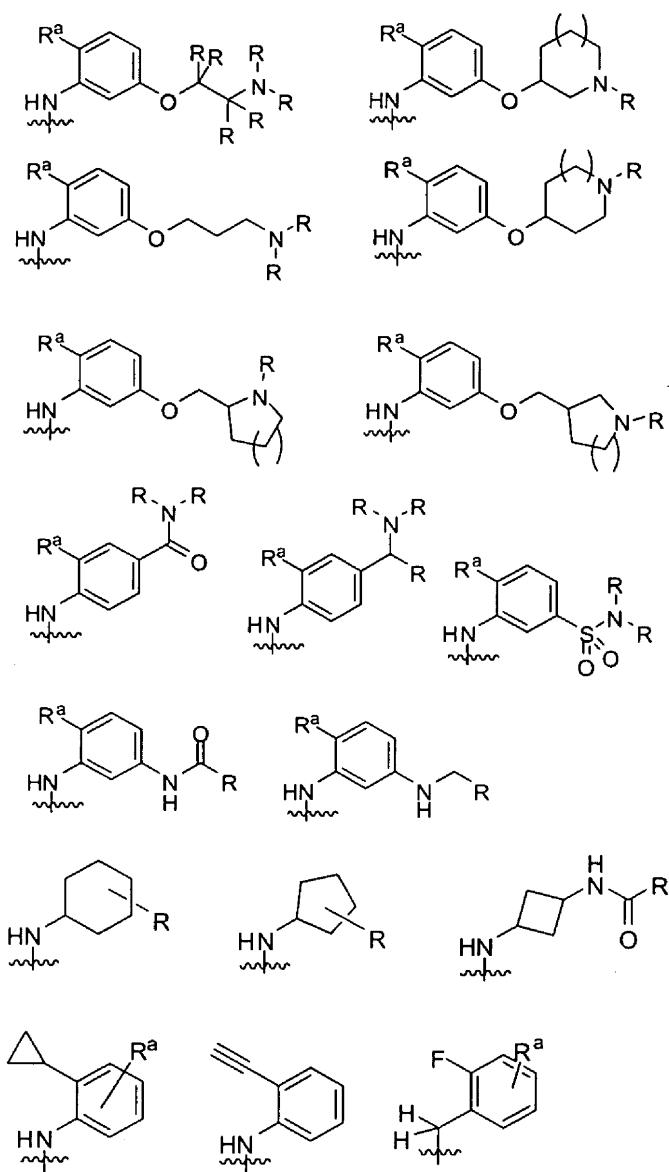
[本発明1013]

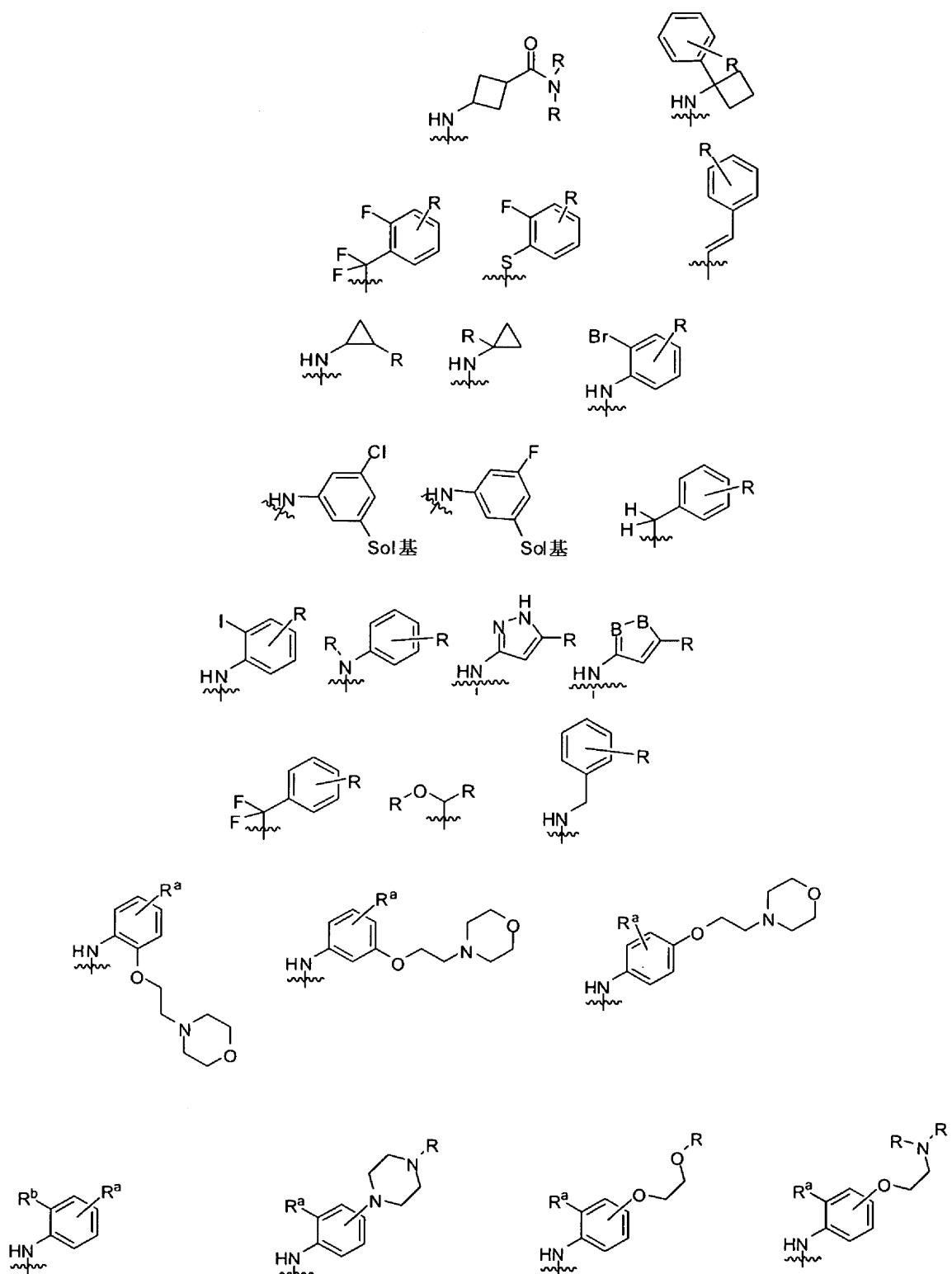
前記極性置換基Xは、フェニル環上の4位に位置する、本発明1011の化合物。

[本発明1014]

-L-Wは、







から選択され、

式中、各 R<sup>a</sup> は、独立して、H、C1、またはFであり、

各 R<sup>b</sup> は、独立して、Me、F、またはC1であり、

各 R は、独立して、H、ハロ、C1 - C4アルキル、C1 - C4アルコキシ、およびC1 - C4ハロアルキルから選択され、

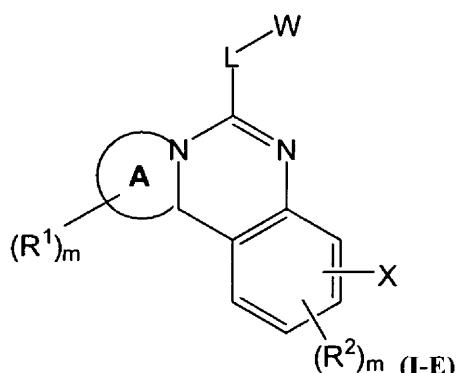
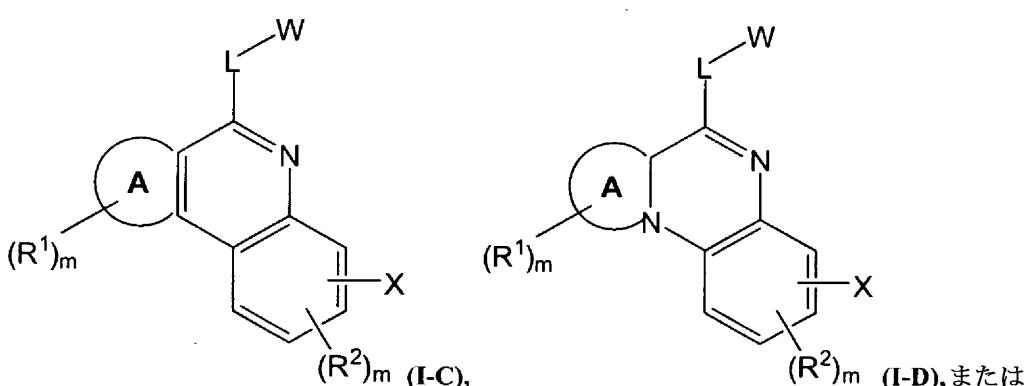
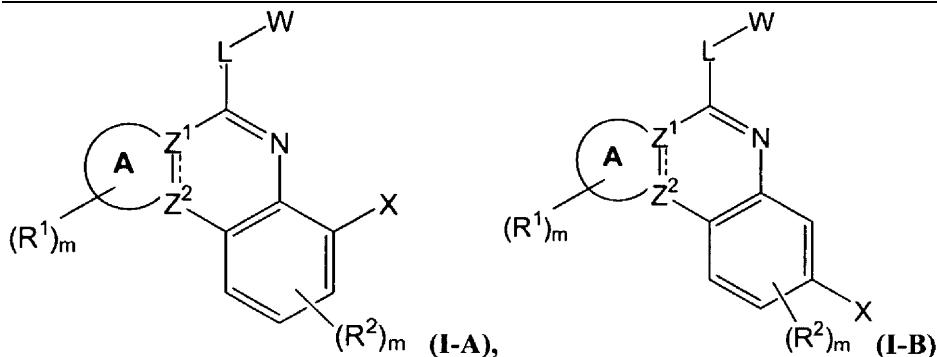
かつ、同じ原子上または隣接する結合した原子上の2つのR基は、任意に、一緒に連結して、3~8員環を形成することができ、

各Bは、NまたはCRであり、

かつ、各SOL基は、溶解度増強基である、本発明1001~1013のいずれかの化合物。

[本発明1015]

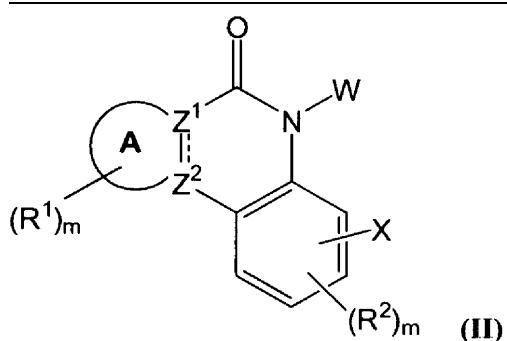
式 I - A、I - B、I - C、I - D、またはI - E を有する、本発明1001の化合物



またはその薬学的に許容される塩。

[本発明1016]

式 I I の構造を有する化合物であつて、



式中、

A は、飽和した、または部分的に飽和した任意に置換された5、6、または7員環であり

、

- - - - - は、単結合または二重結合を表し、

Z<sup>1</sup>およびZ<sup>2</sup>は独立して、- - - - - が単結合を表す時、NまたはCであるが、但し、Z<sup>1</sup>およびZ<sup>2</sup>は、双方がNとなることはないことを条件とし、かつ、

Z<sup>1</sup>およびZ<sup>2</sup>は、- - - - - が二重結合を表す時、Cであり、

R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>の各々は、独立して、Hであるか、またはC<sub>1</sub> - C<sub>8</sub>アルキル基、C<sub>2</sub> - C<sub>8</sub>ヘテロアルキル基、C<sub>2</sub> - C<sub>8</sub>アルケニル基、C<sub>2</sub> - C<sub>8</sub>ヘテロアルケニル基、C<sub>2</sub> - C<sub>8</sub>アルキニル基、C<sub>2</sub> - C<sub>8</sub>ヘテロアルキニル基、C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub>アシル基、C<sub>2</sub> - C<sub>8</sub>ヘテロアシル基、C<sub>6</sub> - C<sub>10</sub>アリール基、C<sub>5</sub> - C<sub>12</sub>ヘテロアリール基、C<sub>7</sub> - C<sub>12</sub>アリールアルキル基、およびC<sub>6</sub> - C<sub>12</sub>ヘテロアリールアルキル基から成る群から選択される任意に置換されたメンバーであるか、

あるいはハロ、OR、NR<sub>2</sub>、NROR、NRNR<sub>2</sub>、SR、SOR、SO<sub>2</sub>R、SO<sub>2</sub>NR<sub>2</sub>、NRSO<sub>2</sub>R、NRCONR<sub>2</sub>、NRCSNR<sub>2</sub>、NRC(=NR)NR<sub>2</sub>、NRCO

OR、NRCOR、CN、COOR、CONR<sub>2</sub>、OOCR、COR、またはNO<sub>2</sub>である、

式中、各Rは、独立して、Hであるか、またはC<sub>1</sub> - C<sub>8</sub>アルキル、C<sub>2</sub> - C<sub>8</sub>ヘテロアルキル、C<sub>2</sub> - C<sub>8</sub>アルケニル、C<sub>2</sub> - C<sub>8</sub>ヘテロアルケニル、C<sub>2</sub> - C<sub>8</sub>アルキニル、C<sub>2</sub> - C<sub>8</sub>ヘテロアルキニル、C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub>アシル、C<sub>2</sub> - C<sub>8</sub>ヘテロアシル、C<sub>6</sub> - C<sub>10</sub>アリール、C<sub>5</sub> - C<sub>10</sub>ヘテロアリール、C<sub>7</sub> - C<sub>12</sub>アリールアルキル、もしくはC<sub>6</sub> - C<sub>12</sub>ヘテロアリールアルキルであり、

かつ、式中、同じ原子上または隣接する原子上の2つのRは、連結して、1つ以上のN、O、またはSを任意に含有する3~8員環を形成することができ、

かつ、各R基、および2つのR基と一緒に連結することによって形成される各環は、ハロ、=O、=N-CN、=N-OR、=NR、OR、NR<sub>2</sub>、SR、SO<sub>2</sub>R、SO<sub>2</sub>NR<sub>2</sub>、NRSO<sub>2</sub>R、NRCONR<sub>2</sub>、NRCSNR<sub>2</sub>、NR(=NR)NR<sub>2</sub>、NRCO

NR<sub>2</sub>、OOCR、COR、およびNO<sub>2</sub>から選択される1つ以上の置換基で任意に置換され、

式中、各Rは、独立して、H、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>2</sub> - C<sub>6</sub>ヘテロアルキル、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>アシル、C<sub>2</sub> - C<sub>6</sub>ヘテロアシル、C<sub>6</sub> - C<sub>10</sub>アリール、C<sub>5</sub> - C<sub>10</sub>ヘテロアリール、C<sub>7</sub> - C<sub>12</sub>アリールアルキル、もしくはC<sub>6</sub> - C<sub>12</sub>ヘテロアリールアルキルであり、これらの各々は、ハロ、C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>アルキル、C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>ヘテロアルキル、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>アシル、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>ヘテロアシル、ヒドロキシ、アミノ、および=Oから選択される1つ以上の基で任意に置換され、

かつ、式中、同じ原子上または隣接する原子上の2つのRは、連結して、N、O、およびSから選択される3個までのヘテロ原子を任意に含有する3~7員環を形成することができ、

かつ、R<sup>1</sup>は、=Oであり得るか、あるいは同じ原子上または隣接する結合した原子上の2つのR<sup>1</sup>基は、任意に一緒に連結して、任意に置換される3~8員のシクロアルキルまたはヘテロシクロアルキルを形成することができ、

Wは、アルキル、ヘテロアルキル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリールアルキル、またはヘテロアリールアルキルであり、これらの各々は、任意に置換することができ、

Xは、極性置換基であり、

かつ、各mは、独立して、0、1、2、または3である、化合物、

またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、および/もしくはプロドラッグ。

[本発明1017]

Wは、任意に置換されたアリール、任意に置換されたヘテロアリール、任意に置換されたシクロアルキル、および任意に置換されたヘテロシクリルから成る群から選択される、本発明1016の化合物。

[本発明1018]

Z<sup>1</sup>およびZ<sup>2</sup>はCであり、- - - - -は二重結合を表す、本発明1016または1017の化合物。

[本発明1019]

Z<sup>1</sup>はNであり、Z<sup>2</sup>はCであり、- - - - -は単結合を表す、本発明1016または1017の化合物。

[本発明1020]

Z<sup>1</sup>はCであり、Z<sup>2</sup>はNであり、- - - - -は単結合を表す、本発明1016または1017の化合物。

[本発明1021]

Wは、任意に置換されたフェニルであるか、任意に置換されたヘテロシクリルであるか、または、任意に置換されたフェニル、任意に置換されたヘテロアルキル、任意に置換されたヘテロアリール、ハロ、ヒドロキシ、および-NR<sub>2</sub>から成る群から選択される少なくとも1つのメンバーで置換されたC1-C4アルキルであり、

式中、各R<sub>1</sub>は、独立して、Hまたは任意に置換されたC1-C6アルキルであり、かつ、2つのR<sub>1</sub>は、それらが結合するNと一緒にになって、一緒に連結して、任意に置換された3~8員環を形成することができ、これは、環員として、N、O、およびSから選択される別のヘテロ原子を含有することができ、飽和、不飽和、または芳香族であり得る、本発明1016~1020のいずれかの化合物。

[本発明1022]

Wは、式-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-NR<sub>2</sub>の少なくとも1つの基を含み、

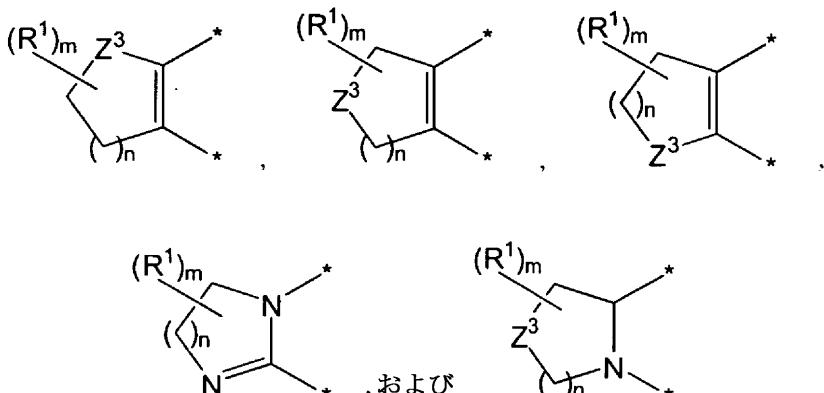
式中、pは、1、2、3、または4であり、

R<sub>2</sub>は、各出現において独立して、Hまたは任意に置換されたアルキルであり、

かつ、2つのR<sub>2</sub>は、それらが結合するNと一緒にになって、一緒に連結して、任意に置換された3~8員環を形成することができ、これは、環員として、N、O、およびSから選択される別のヘテロ原子を含有することができ、飽和、不飽和、または芳香族であり得る、本発明1021の化合物。

[本発明1023]

Aは、



から成る群から選択され、

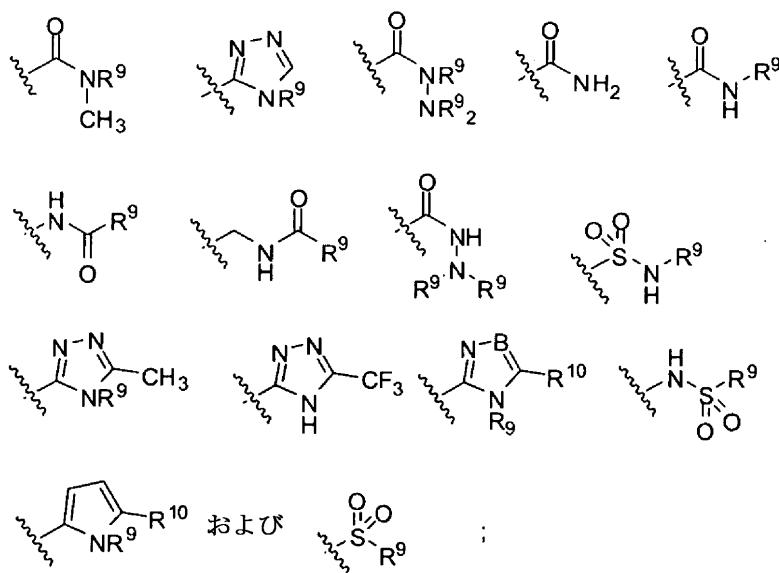
式中、Z³は、CR¹<sub>2</sub>、NR¹<sub>2</sub>、S(=O)<sub>p</sub>、またはOであり、

nは、1、2、または3であり、かつ、

pは、0、1、または2である、本発明1016~1022のいずれかの化合物。

[本発明1024]

Xは、COOR<sup>9</sup>、C(O)NR<sup>9</sup>-OR<sup>9</sup>、トリアゾール、テトラゾール、CN、イミダゾール、カルボキシレート、カルボキシレートバイオ同配体、



から成る群から選択され、

式中、各 R<sup>9</sup>は、独立して、Hであるか、またはアルキル、シクロアルキル、ヘテロシリル、アリール、ヘテロアリール、アリールアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクロアルキルアルキル、およびヘテロアリールアルキルから成る群から選択される任意に置換されたメンバーであり、

かつ、同じ原子上または隣接する原子上の2つの R<sup>9</sup>は、任意に、一緒に連結して、環員としてN、O、およびSから選択されるさらなるヘテロ原子を含有することもできる任意に置換された環を形成することができ、

R<sup>10</sup>は、ハロ、C F<sub>3</sub>、C N、S R、O R、N R<sub>2</sub>、またはRであり、式中、各 R は、独立して、Hまたは任意に置換されたC1 - C6アルキルであり、かつ、同じ原子上または隣接する原子上の2つの R は、任意に、一緒に連結して、環員としてN、O、およびSから選択されるさらなるヘテロ原子を含有することもできる任意に置換された環を形成することができ、

かつ、Bは、NまたはC R<sup>10</sup>である、本発明1016 ~ 1023のいずれかの化合物。

[本発明1025]

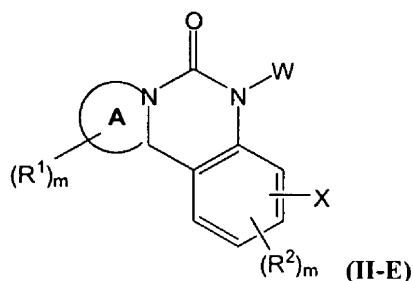
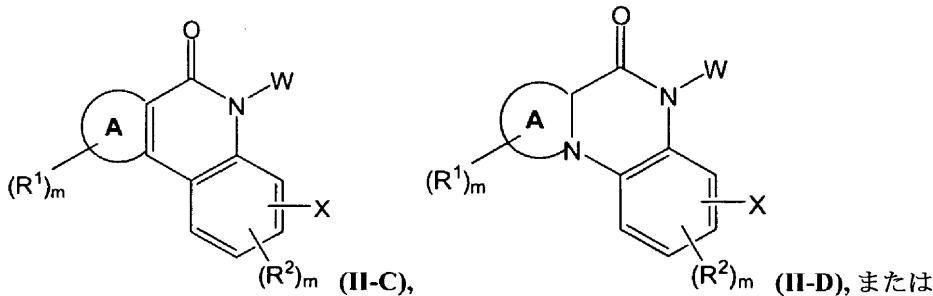
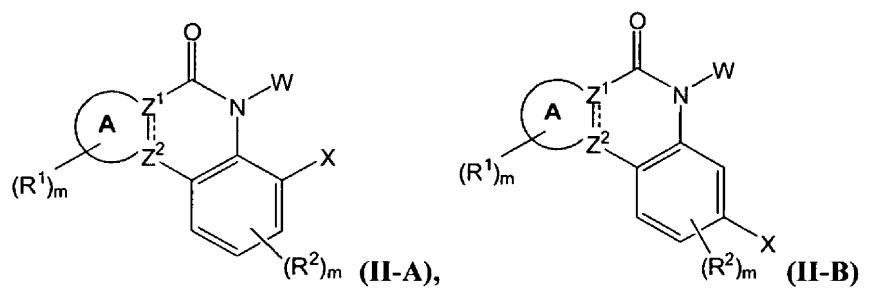
前記極性置換基 X は、フェニル環上の3位に位置する、本発明1024の化合物。

[本発明1026]

前記極性置換基 X は、フェニル環上の4位に位置する、本発明1024の化合物。

[本発明1027]

式 I I - A、I I - B、I I - C、I I - D、またはI I - E を有する本発明1001の化合物、



またはその薬学的に許容される塩。

[本発明1028]

本発明1001～1027のいずれかの化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、および／もしくはプロドラッグ、ならびに薬学的に許容される賦形剤を含む、薬学的組成物。

[本発明1029]

細胞増殖を阻害する方法であって、細胞の増殖を阻害するのに有効な量の本発明1001～1027のいずれかの化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、および／もしくはプロドラッグと、前記細胞を接触させることを含む、方法。

[本発明1030]

前記細胞は、癌細胞株中にある、本発明1029の方法。

[本発明1031]

前記細胞は、対象の腫瘍中にあるか、または黄斑変性症を有する対象の眼からのものであるか、または黄斑変性症を有する対象中にある、本発明1029の方法。

[本発明1032]

異常細胞増殖に関連する状態を治療する方法であって、本発明1001～1027のいずれかの化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、および／もしくはプロドラッグを、それを必要とする対象に、前記細胞増殖状態を治療するのに有効な量で投与することを含む、方法。

[本発明1033]

前記細胞増殖状態は、腫瘍関連癌、非腫瘍癌、または黄斑変性症である、本発明1032の方法。

**[本発明1034]**

前記非腫瘍癌は、造血癌である、本発明1033の方法。

**[本発明1035]**

カゼインキナーゼ2活性、Pimキナーゼ活性、および／またはFms様チロシンキナーゼ活性と関連する状態または疾病を治療する方法であって、本発明1001～1027のいずれかの化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、および／もしくはプロドラッグを、それを必要とする対象に、治療有効量で投与することを含む、方法。

**[本発明1036]**

前記状態または疾病は、結腸直腸、乳房、肺、肝臓、脾臓、リンパ節、大腸、前立腺、脳、頭頸部、皮膚、肝臓、腎臓、血液、および心臓の癌である、本発明1035の方法。

**[本発明1037]**

対象の疼痛または炎症を治療する方法であって、本発明1001～1027のいずれかの化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、および／もしくはプロドラッグを、それを必要とする対象に、前記疼痛または前記炎症を治療するのに有効な量で投与することを含む、方法。

**[本発明1038]**

対象の血管形成を阻害する方法であって、本発明1001～1027のいずれかの化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、および／もしくはプロドラッグを、それを必要とする対象に、前記血管形成を阻害するのに有効な量で投与することを含む、方法。

**[本発明1039]**

対象の感染を治療する方法であって、本発明1001～1027のいずれかの化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、および／もしくはプロドラッグを、それを必要とする対象に、前記感染を治療するのに有効な量で投与することを含む、方法。

**[本発明1040]**

前記感染は、タイレリアバルバ(*Theileria parva*)、クルーズトリパノソーマ(*Trypanosoma cruzi*)、ドノバンリーシュマニア(*Leishmania donovani*)、ヘルペトモナスマカルムムスカルム(*Herpetomonas muscarum muscarum*)、熱帯熱マラリア原虫(*Plasmodium falciparum*)、トリパノソーマブルーセイ(*Trypanosoma brucei*)、トキソプラズマ原虫(*Toxoplasma gondii*)、およびマンソン住血吸虫(*Schistosoma mansoni*)、ヒト免疫不全ウイルス1型(HIV-1)、ヒトパピローマウイルス、単純ヘルペスウイルス、ヒトサイトメガロウイルス、C型およびB型肝炎ウイルス、エプスタインバーウイルス、ボルナ病ウイルス、アデノウイルス、コクサッキーウイルス、コロナウイルス、インフルエンザ、および水痘ウイルスから選択される、本発明1039の方法。

**[本発明1041]**

細胞中のカゼインキナーゼ2活性、Pimキナーゼ活性、および／またはFms様チロシンキナーゼ活性を調節する方法であって、前記細胞を、本発明1001～1027のいずれかの化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、および／もしくはプロドラッグと接触させることを含む、方法。

**[本発明1042]**

本発明1001～1027のいずれかの化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、および／もしくはプロドラッグ、ならびに少なくとも1つのさらなる治療剤を含む、薬学的組成物。

**[本発明1043]**

異常細胞増殖と関連する状態を治療するための方法であって、このような状態の治療を必要とする対象に、本発明1001～1027のいずれかの化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、および／もしくはプロドラッグ、ならびに少なくとも1つのさらなる治療剤を併用投与することを含む、方法。

【手続補正3】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】配列表

【補正方法】追加

【補正の内容】

【配列表】

2013505252000001.app

## 【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/US 10/49113
<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b> IPC(8) - A01N 43/14 (2010.01) USPC - 514/437 According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
<b>B. FIELDS SEARCHED</b> Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) USPC: 514/437 IPC: A01N 43/14 (2010.01)		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched USPC: 514/437 ; 514/220 ; 514/222.8 ; 514/211.2 ; 514/229.8 ; 514/662 ; 514/253.03 (see keywords below) IPC: A01N 43/14 (2010.01) (see keywords below)		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) WEST: PGPB, USPT, USOC, EPAB, JPAB Google: Scholar/Patents: Pim kinase modulators quinoline tricyclic crystal structure quinolone pyrimidine		
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X ---	US 2009/0105233 A1 (CHUA et al) 23 April 2009 (23.04.2009) para [0005]-[0008];[0012]-[0024];[0032]	1-3; 15-18; 27 ----- 19-20
Y	US 2005/0164300 A1 (ARTIS et al) 28 July 2005 (28.07.2005) para [0011];[0061]-[0062];[0067];[0126];[0251]-[0255];[0265];[0284]-[0301], abstract; figure 1	19-20
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/>		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "B" 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  30 October 2010 (30.10.2010)	Date of mailing of the international search report  05 NOV 2010	
Name and mailing address of the ISA/US  Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. 571-273-3201	Authorized officer: Lee W. Young <small>PCT Helpdesk: 571-272-4300 PCT OSP: 571-272-7774</small>	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/US 10/49113
<b>Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)</b>		
This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:		
<p>1. <input type="checkbox"/> Claims Nos.: because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:</p>   <p>2. <input type="checkbox"/> Claims Nos.: because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:</p>   <p>3. <input checked="" type="checkbox"/> Claims Nos.: 4-14, 21-26 or 28-43 because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).</p>		
<b>Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)</b>		
This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:		
<p>1. <input type="checkbox"/> As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.</p> <p>2. <input type="checkbox"/> As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.</p> <p>3. <input type="checkbox"/> As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:</p>   <p>4. <input type="checkbox"/> No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:</p>		
<b>Remark on Protest</b>	<input type="checkbox"/> The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee. <input type="checkbox"/> The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation. <input type="checkbox"/> No protest accompanied the payment of additional search fees.	

## フロントページの続き

(51)Int.Cl.	F I	テーマコード(参考)
C 0 7 D 491/048 (2006.01)	C 0 7 D 491/048	4 C 0 8 6
A 6 1 K 31/4741 (2006.01)	A 6 1 K 31/4741	
A 6 1 K 31/473 (2006.01)	A 6 1 K 31/473	
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 0 5
A 6 1 P 27/02 (2006.01)	A 6 1 P 27/02	
A 6 1 P 25/04 (2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 1 1
A 6 1 P 29/00 (2006.01)	A 6 1 P 25/04	
A 6 1 P 31/00 (2006.01)	A 6 1 P 29/00	
A 6 1 P 33/02 (2006.01)	A 6 1 P 31/00	
A 6 1 P 33/06 (2006.01)	A 6 1 P 33/02	
A 6 1 P 31/22 (2006.01)	A 6 1 P 33/06	
A 6 1 P 33/12 (2006.01)	A 6 1 P 31/22	
A 6 1 P 31/14 (2006.01)	A 6 1 P 33/02	1 7 1
A 6 1 P 31/20 (2006.01)	A 6 1 P 33/12	
A 6 1 P 31/18 (2006.01)	A 6 1 P 31/14	
A 6 1 P 31/12 (2006.01)	A 6 1 P 31/20	
A 6 1 P 9/00 (2006.01)	A 6 1 P 31/18	
C 1 2 N 9/99 (2006.01)	A 6 1 P 31/12	
A 6 1 P 35/00 (2006.01)	A 6 1 P 9/00	
C 1 2 N 9/12 (2006.01)	C 1 2 N 9/99	
	A 6 1 P 35/00	
	C 1 2 N 9/12	

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

- (74)代理人 100142929  
弁理士 井上 隆一
- (74)代理人 100148699  
弁理士 佐藤 利光
- (74)代理人 100128048  
弁理士 新見 浩一
- (74)代理人 100129506  
弁理士 小林 智彦
- (74)代理人 100130845  
弁理士 渡邊 伸一
- (74)代理人 100114340  
弁理士 大関 雅人
- (74)代理人 100114889  
弁理士 五十嵐 義弘
- (74)代理人 100121072  
弁理士 川本 和弥

(72)発明者 ハダッハ ムスタファ

アメリカ合衆国 カリフォルニア州 サン ディエゴ ヴィア マントバ 14744

(72)発明者 ピエール ファブライス

アメリカ合衆国 カリフォルニア州 ラ ホーヤ カミニート イーストブラフ 3244 #4  
0

F ターム(参考) 4B050 CC08 DD11 GG02 KK11 LL01

4C034 CF06

4C050 AA01 AA07 BB07 CC16 EE01 FF03 GG03 HH01

4C065 AA05 AA18 BB09 CC09 DD02 EE02 HH01 JJ01 KK08 LL04  
PP01

4C071 AA01 AA07 BB01 CC01 CC21 EE15 FF06 HH08 HH28 LL01

4C086 AA01 AA02 AA03 CB05 CB09 CB11 CB22 CB26 MA01 MA04  
NA14 ZA08 ZA33 ZA36 ZB11 ZB21 ZB26 ZB32 ZB33 ZB38

ZC20