

【公報種別】特許法第17条の2の規定による補正の掲載

【部門区分】第3部門第2区分

【発行日】平成23年7月28日(2011.7.28)

【公表番号】特表2010-531304(P2010-531304A)

【公表日】平成22年9月24日(2010.9.24)

【年通号数】公開・登録公報2010-038

【出願番号】特願2010-513237(P2010-513237)

【国際特許分類】

A 6 1 K	45/00	(2006.01)
A 6 1 P	43/00	(2006.01)
A 6 1 K	31/444	(2006.01)
A 6 1 K	31/4709	(2006.01)
A 6 1 K	31/4402	(2006.01)
A 6 1 K	31/4406	(2006.01)
A 6 1 K	31/4409	(2006.01)
A 6 1 P	35/00	(2006.01)
A 6 1 P	35/02	(2006.01)
G 0 1 N	33/15	(2006.01)
G 0 1 N	33/50	(2006.01)
C 0 7 D	401/06	(2006.01)
C 0 7 D	213/30	(2006.01)

【F I】

A 6 1 K	45/00	
A 6 1 P	43/00	1 1 1
A 6 1 K	31/444	
A 6 1 K	31/4709	
A 6 1 K	31/4402	
A 6 1 K	31/4406	
A 6 1 K	31/4409	
A 6 1 P	43/00	1 0 5
A 6 1 P	35/00	
A 6 1 P	35/02	
G 0 1 N	33/15	Z
G 0 1 N	33/50	Z
C 0 7 D	401/06	
C 0 7 D	213/30	

【手続補正書】

【提出日】平成23年5月30日(2011.5.30)

【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】

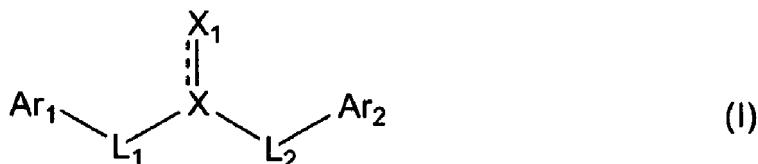
【請求項1】

6 - ホスホフルクト - 2 - キナーゼ / フルクトース - 2 , 6 - ビスホスファターゼ3 (P F K F B 3) を阻害化合物と接触させることから成る P F K F B 3 を阻害する方法 (但し、ヒトの治療方法を除く) 。

【請求項2】

前記阻害化合物が化学式(I) :

【化1】



(式中、XはC又はCHであり；

X₁は、O、S、NR₁、C(R₂)₂、OR₃、SR₄、NR₅R₆及びC(R₇)₃からなる群から選択され、但し式中、R₁、R₃、R₄、R₅及びR₆は、水素原子、アルキル基、アリール基、アラルキル基及びアシル基からなる群からそれぞれ独立して選択され、R₂及びR₇は、水素原子、ハロゲン原子、ヒドロキシル基、アルコキシ基、アルキル基、アラルキル基及びアリール基からなる群からそれぞれ独立して選択され；

L₁は、存在又は不存在であってもよく、存在する場合は、O、S、NR₈、アルキレン基及び置換アルキレン基からなる群から選択され、式中、R₈は水素原子、アルキル基、アリール基及びアラルキル基からなる群から選択され；

L₂は、存在又は不存在であってもよく、存在する場合は、O、S、NR₉、アルキレン基、置換アルキレン基及び三価の連結基からなる群から選択され、式中、R₉は水素原子、アルキル基、アリール基及びアラルキル基からなる群から選択され、また三価の連結基は、Ar₂に結合する第1の原子、Xに結合する第2の原子及びAr₁及びAr₂からなる群の一つと結合する第3の原子からなり；及び

Ar₁及びAr₂はアリール基、置換アリール基、ヘテロアリール基及び置換ヘテロアリール基からなる群より独立に選択される。)

で表わされる化合物である請求項1に記載の方法。

【請求項3】

Ar₁及びAr₂の中の少なくとも一つがアザアリール基である請求項2に記載の方法。

【請求項4】

L₁が不存在である請求項2に記載の方法。

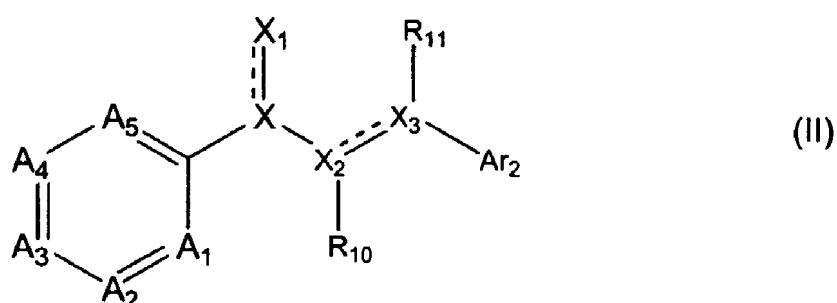
【請求項5】

L₂が存在し、L₂がC₂アルキレン基である請求項2に記載の方法。

【請求項6】

前記化学式(I)で表わされる化合物が化学式(II)

【化2】



(式中、X、X₂及びX₃が、それぞれC又はCHであり；

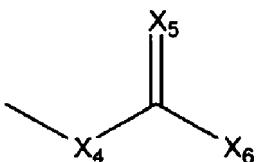
X₁は、O、S、NR₁、C(R₂)₂、OR₃、SR₄、NR₅R₆及びC(R₇)₃からなる群から選択され、式中、R₁、R₃、R₄、R₅及びR₆は、水素原子、アルキル基、アリール基、アラルキル基及びアシル基からなる群から、それぞれ独立に選択され、各R₂及びR₇は、水素原子、ハロゲン原子、ヒドロキシル基、アルコキシ基、アルキル基、アラルキル基及びアリール基からなる群から独立に選択され；

R_{10} は、水素原子、アルキル基、ハロゲン原子、シアノ基、ヒドロキシル基、アリール基及びアラルキル基からなる群から選択され；

R_{11} は、水素原子、アルキル基、ハロゲン原子、シアノ基、ヒドロキシル基、アリール基及びアラルキル基からなる群から選択され；

A_1, A_2, A_3, A_4 及び A_5 は、それぞれ独立に N 又は $C R_{12}$ であり、式中、各 R_{12} は水素原子、アルキル基、ハロゲン原子、ニトロ基、シアノ基、ヒドロキシル基、メルカプト基、アミノ基、アルキルアミノ基、ジアルキルアミノ基、カルボキシル基、アシル基、カルバモイル基、アルキルカルバモイル基、ジアルキルカルバモイル基、硫酸基及び次の化学構造：

【化3】



を有する置換基からなる群から独立に選択され、

式中、 X_4 は $N R_{14}$ であり、式中、 R_{14} は水素原子、アルキル基、ヒドロキシル基、アラルキル基及びアリール基からなる群から選択され；

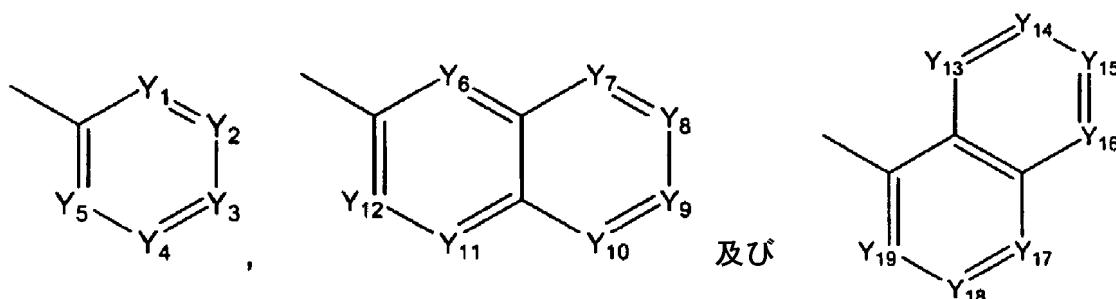
X_5 は、O、S、C(R_{15})₂ 及び $N R_{14}$ からなる群から選択され、式中、各 R_{15} は、水素原子、ヒドロキシル基、アルコキシ基、アルキル基、アラルキル基及びアリール基からなる群から独立に選択され；及び

X_6 は、水素原子、アルキル基、アラルキル基、アリール基、ヘテロアリール基、アルキルアミノ基、ジアルキルアミノ基及びアルコキシ基から選択され；

又は、 R_{10} 及び 1 個の R_{12} は、一緒にアルキレン基を形成し；

A_{r2} は、次の化学式：

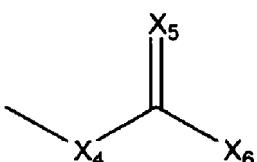
【化4】



からなる群から選択され、

式中、各 $Y_1, Y_2, Y_3, Y_4, Y_5, Y_6, Y_7, Y_8, Y_9, Y_{10}, Y_{11}, Y_{12}, Y_{13}, Y_{14}, Y_{15}, Y_{16}, Y_{17}, Y_{18}$ 及び Y_{19} は、N 及び $C R_{13}$ からなる群から独立に選択され、式中、各 R_{13} は、水素原子、アルキル基、ハロゲン原子、ニトロ基、シアノ基、ヒドロキシル基、メルカプト基、アミノ基、アルキルアミノ基、ジアルキルアミノ基、カルボキシル基、アシル基、カルバモイル基、アルキルカルバモイル基、ジアルキルカルバモイル基、硫酸基及び次の化学構造：

【化3】



を有する置換基からなる群から独立に選択され、

式中、 X_4 は NR_{1-4} であり、式中、 R_{1-4} は、水素原子、アルキル基、ヒドロキシル基、アラルキル基及びアリール基からなる群から選択され；

X_5 は O、S、C(R_{1-5})₂ 及び NR_{1-4} からなる群から選択され、式中、各 R_{1-5} は、水素原子、ヒドロキシル基、アルコキシ基、アルキル基、アラルキル基及びアリール基からなる群から独立に選択され；及び

X_6 は、水素原子、アルキル基、アラルキル基、アリール基、ヘテロアリール基、アルキルアミノ基、ジアルキルアミノ基及びアルコキシ基からなる群から選択され；

又は式中、 R_{1-10} 及び 1 個の R_{1-3} は、一緒にアルキレン基を形成し；及び

式中、 $A_1, A_2, A_3, A_4, A_5, Y_1, Y_2, Y_3, Y_4, Y_5, Y_6, Y_7, Y_8, Y_9, Y_{10}, Y_{11}, Y_{12}, Y_{13}, Y_{14}, Y_{15}, Y_{16}, Y_{17}, Y_{18}$ 及び Y_{19} の少なくとも一つは N である。) で表わされる構造を有する化合物又はこれらの医薬的に許可された塩である請求項 2 に記載の方法。

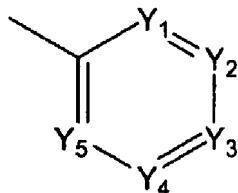
【請求項 7】

X_1 が O であり、 X が C である請求項 6 に記載の方法。

【請求項 8】

A_{r-2} が：

【化 5】

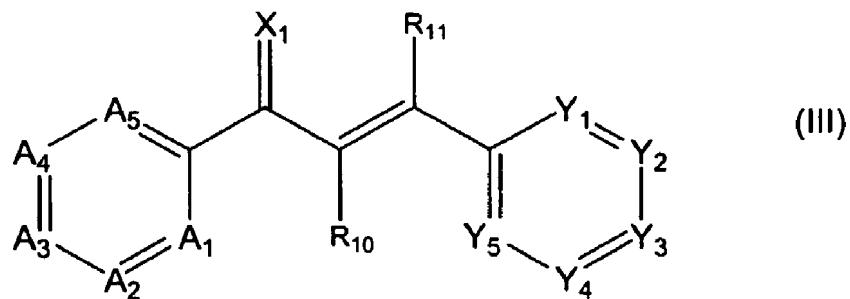


で表わされ；

X, X_2 及び X_3 が、それぞれ C であり；

X_1 が、O、S、 NR_1 及び $C(R_2)_2$ からなる群から選択され、式中、 R_1 が、水素原子及びアルキル基からなる群から選択され、かつ各 R_2 が、水素原子、ハロゲン原子、ヒドロキシル基、アルコキシ基及びアルキル基からなる群から独立に選択され；及び、前記化学式 (II) で表わされる化合物が化学式 (III) で表わされる構造：

【化 6】

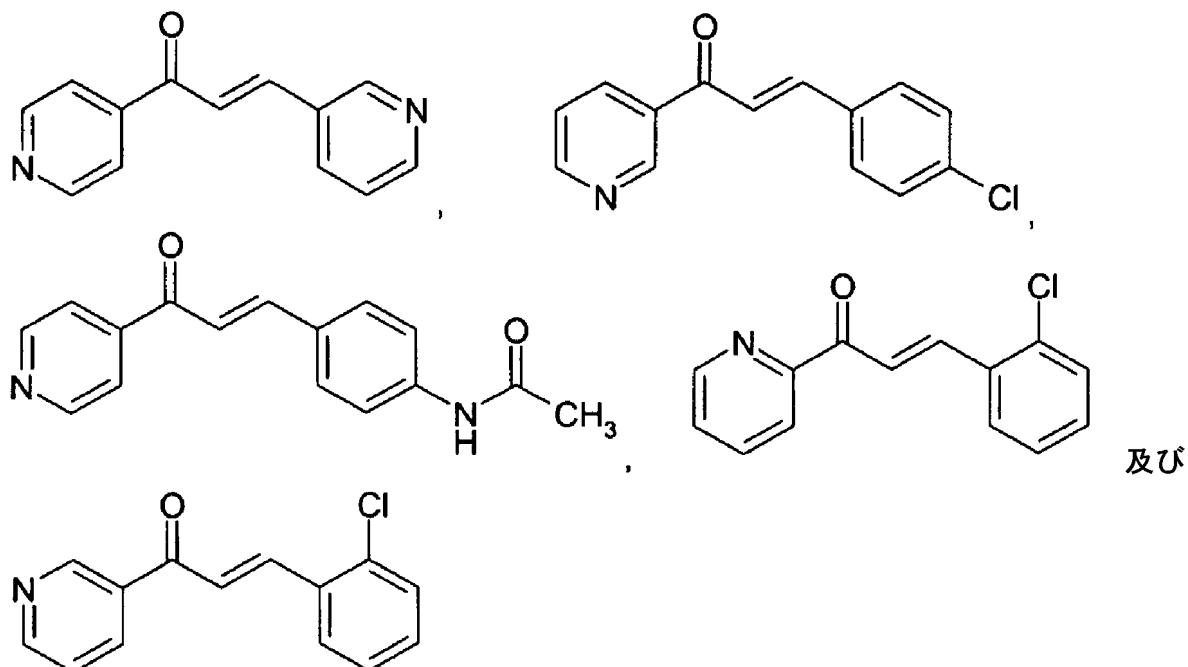


を有する請求項 6 に記載の方法。

【請求項 9】

前記化学式 (III) で表わされる化合物が以下の化合物：

【化7】

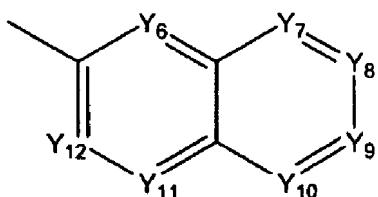


からなる群から選択される請求項8に記載の方法。

【請求項10】

Ar₂が：

【化8】

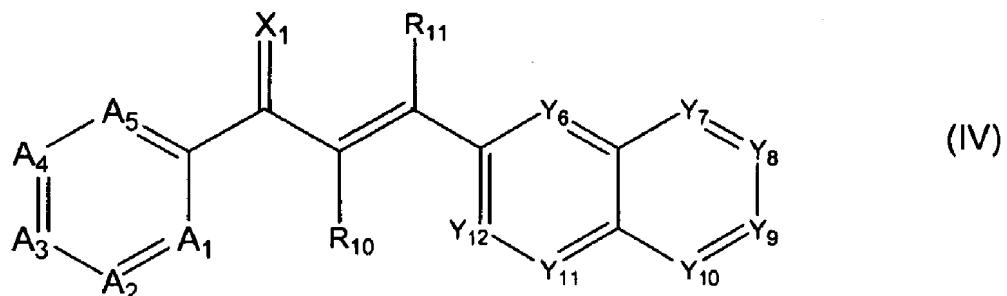


で表わされ、

X、X₂及びX₃が、それぞれCであり；

X₁がO、S、N R₁及びC(R₂)₂からなる群から選択され、式中、R₁が、水素原子及びアルキル基からなる群から選択され、また各R₂が、水素原子、ハロゲン原子、ヒドロキシル基、アルコキシ基及びアルキル基からなる群より独立に選択され；及び化学式(I I)で表わされる化合物が、化学式(IV)で表わされる構造：

【化9】

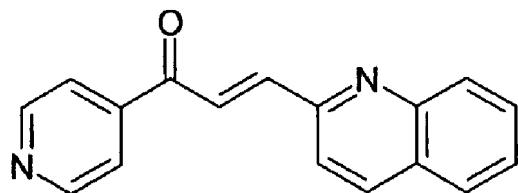


を有する請求項6に記載の方法。

【請求項11】

前記化学式(IV)で表わされる化合物が、

【化10】

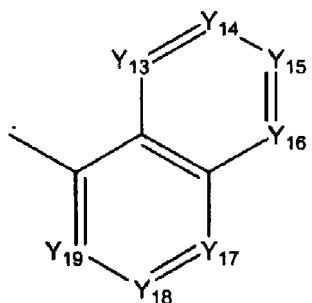


である請求項10に記載の方法。

【請求項12】

A_{r_2} が：

【化11】

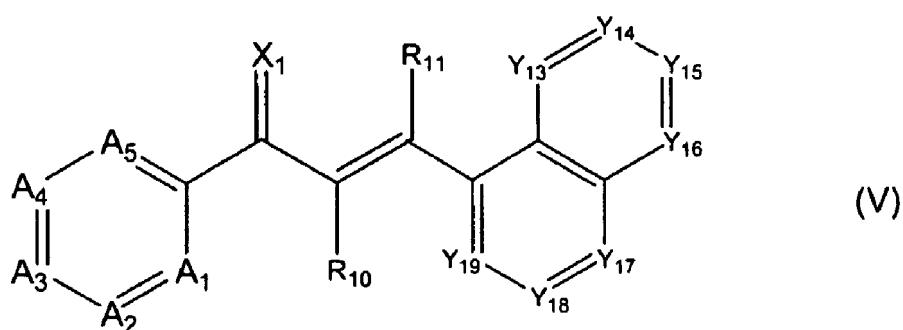


であり；

X、X₂及びX₃が、それぞれCであり；

X₁が、O、S、N R₁及びC(R₂)₂からなる群から選択され、式中、R₁が、水素原子及びアルキル基からなる群から選択され、また各R₂が、水素原子、ハロゲン原子、ヒドロキシル基、アルコキシ基及びアルキル基からなる群から独立に選択され；及び化学式(I I)で表わされる化合物が化学式(V)で表わされる構造：

【化12】

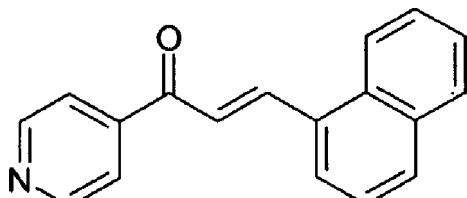


を有する請求項6に記載の方法。

【請求項13】

前記化学式(V)で表わされる化合物が：

【化13】



である請求項12に記載の方法。

【請求項14】

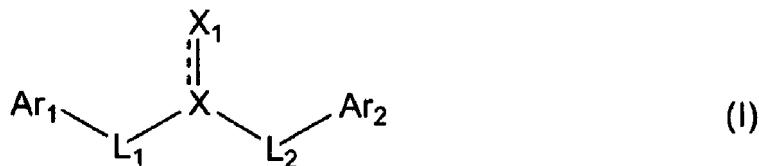
細胞を有効量のPFKFB3阻害剤と接触させることから成る、細胞内の解糖フラックス

を減少させる方法(但し、ヒトの治療方法を除く)。

【請求項15】

細胞を有効量の化学式(I)：

【化1】



(式中、XがC又はCHであり；

X₁が、O、S、NR₁、C(R₂)₂、OR₃、SR₄、NR₅R₆及びC(R₇)₃からなる群から選択され、但し式中、R₁、R₃、R₄、R₅及びR₆が、水素原子、アルキル基、アリール基、アラルキル基及びアシル基からなる群からそれぞれ独立して選択され、R₂及びR₇が、水素原子、ハロゲン原子、ヒドロキシル基、アルコキシ基、アルキル基、アラルキル基及びアリール基からなる群からそれぞれ独立して選択され；

L₁が、存在又は不存在であってもよく、存在する場合は、O、S、NR₈、アルキレン基及び置換アルキレン基からなる群から選択され、式中、R₈が水素原子、アルキル基、アリール基及びアラルキル基からなる群から選択され；

L₂が、存在又は不存在であってもよく、存在する場合は、O、S、NR₉、アルキレン基、置換アルキレン基及び三価の連結基からなる群から選択され、式中、R₉が水素原子、アルキル基、アリール基及びアラルキル基からなる群から選択され、また三価の連結基が、Ar₂に結合する第1の原子、Xに結合する第2の原子及びAr₁及びAr₂からなる群の一つと結合する第3の原子からなり；及び

Ar₁及びAr₂が、アリール基、置換アリール基、ヘテロアリール基及び置換ヘテロアリール基からなる群から独立に選択される。)

で表わされる化合物と接触させることから成る、細胞内の解糖フラックスを減少させる方法。

【請求項16】

Ar₁及びAr₂の中の少なくとも一つがアザアリール基である請求項15に記載の方法。

【請求項17】

L₁が不存在である請求項15に記載の方法。

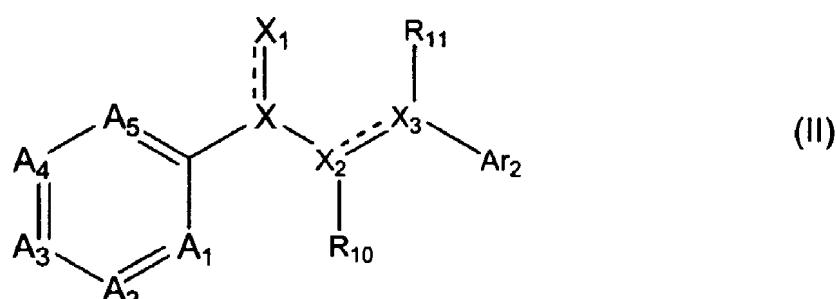
【請求項18】

L₂が存在し、L₂がC₂アルキレン基である請求項15に記載の方法。

【請求項19】

化学式(I)で表わされる化合物が化学式(II)で表わされる構造：

【化2】



(式中、X、X₂及びX₃が、それぞれC又はCHであり；

X₁が、O、S、NR₁、C(R₂)₂、OR₃、SR₄、NR₅R₆及びC(R₇)₃からなる群から選択され、式中、R₁、R₃、R₄、R₅及びR₆が、水素原子、アル

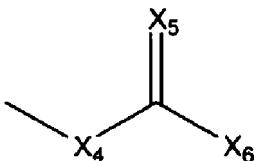
キル基、アリール基、アラルキル基及びアシル基からなる群から、それぞれ独立に選択され、各 R_{10} 及び R_7 が、水素原子、ハロゲン原子、ヒドロキシル基、アルコキシ基、アルキル基、アラルキル基及びアリール基からなる群から独立に選択され；

R_{10} が、水素原子、アルキル基、ハロゲン原子、シアノ基、ヒドロキシル基、アリール基及びアラルキル基からなる群から選択され；

R_{11} が、水素原子、アルキル基、ハロゲン原子、シアノ基、ヒドロキシル基、アリール基及びアラルキル基からなる群から選択され；

A_1 , A_2 , A_3 , A_4 及び A_5 が、それぞれ独立に N 又は $C R_{12}$ であり、式中、各 R_{12} が水素原子、アルキル基、ハロゲン原子、ニトロ基、シアノ基、ヒドロキシル基、メルカプト基、アミノ基、アルキルアミノ基、ジアルキルアミノ基、カルボキシル基、アシル基、カルバモイル基、アルキルカルバモイル基、ジアルキルカルバモイル基、硫酸基及び次の化学構造：

【化3】



を有する置換基からなる群から独立に選択され、

式中、 X_4 が $N R_{14}$ であり、式中、 R_{14} が水素原子、アルキル基、ヒドロキシル基、アラルキル基及びアリール基からなる群から選択され；

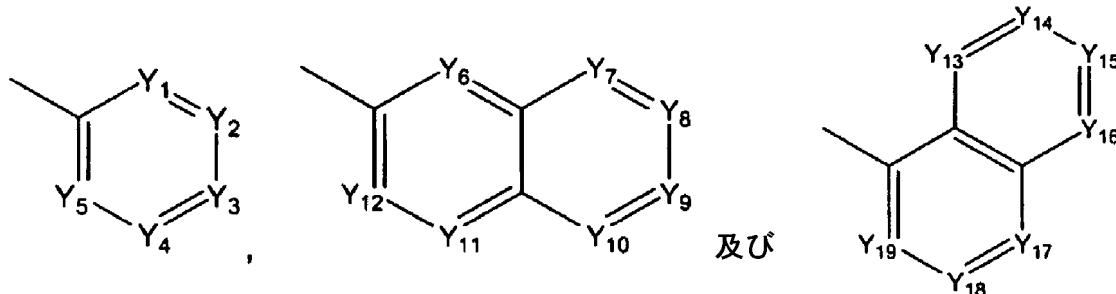
X_5 が、O、S、C(R_{15})₂ 及び $N R_{14}$ からなる群から選択され、式中、各 R_{15} が、水素原子、ヒドロキシル基、アルコキシ基、アルキル基、アラルキル基及びアリール基からなる群から独立に選択され；及び

X_6 が、水素原子、アルキル基、アラルキル基、アリール基、ヘテロアリール基、アルキルアミノ基、ジアルキルアミノ基及びアルコキシ基から選択され；

又は、 R_{10} 及び 1 個の R_{12} が、一緒にアルキレン基を形成し；

A_{12} が、次の化学式：

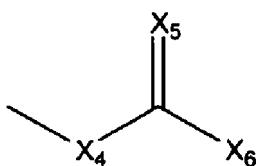
【化4】



からなる群から選択され、

式中、各 Y_1 , Y_2 , Y_3 , Y_4 , Y_5 , Y_6 , Y_7 , Y_8 , Y_9 , Y_{10} , Y_{11} , Y_{12} , Y_{13} , Y_{14} , Y_{15} , Y_{16} , Y_{17} , Y_{18} 及び Y_{19} が、N 及び $C R_{13}$ からなる群から独立に選択され、式中、各 R_{13} が、水素原子、アルキル基、ハロゲン原子、ニトロ基、シアノ基、ヒドロキシル基、メルカプト基、アミノ基、アルキルアミノ基、ジアルキルアミノ基、カルボキシル基、アシル基、カルバモイル基、アルキルカルバモイル基、ジアルキルカルバモイル基、硫酸基及び次の化学構造：

【化3】



を有する置換基からなる群から独立に選択され、

式中、 X_4 が NR_{1-4} であり、式中、 R_{1-4} が、水素原子、アルキル基、ヒドロキシル基、アラルキル基及びアリール基からなる群から選択され；

X_5 が O 、 S 、 $C(R_{1-5})_2$ 及び NR_{1-4} からなる群から選択され、式中、各 R_{1-5} が、水素原子、ヒドロキシル基、アルコキシ基、アルキル基、アラルキル基及びアリール基からなる群から独立に選択され；及び

X_6 が、水素原子、アルキル基、アラルキル基、アリール基、ヘテロアリール基、アルキルアミノ基、ジアルキルアミノ基及びアルコキシ基からなる群から選択され；

又は式中、 R_{1-10} 及び 1 個の R_{1-3} が、一緒にアルキレン基を形成し；及び

式中、 A_1 、 A_2 、 A_3 、 A_4 、 A_5 、 Y_1 、 Y_2 、 Y_3 、 Y_4 、 Y_5 、 Y_6 、 Y_7 、 Y_8 、 Y_9 、 Y_{10} 、 Y_{11} 、 Y_{12} 、 Y_{13} 、 Y_{14} 、 Y_{15} 、 Y_{16} 、 Y_{17} 、 Y_{18} 及び Y_{19} の少なくとも一つが、N である。)

を有する化合物又はこれらの医薬的に許可された塩である請求項 15 に記載の方法。

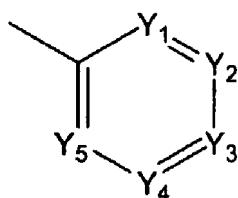
【請求項 20】

X_1 が O であり、 X が C である請求項 19 に記載の方法。

【請求項 21】

A_{r-2} が：

【化5】

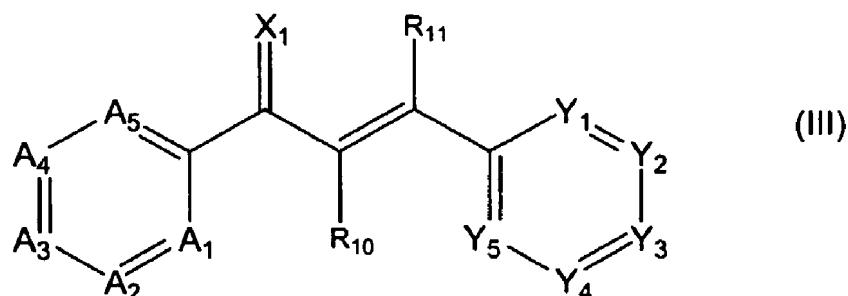


であり；

X 、 X_2 及び X_3 が、それぞれ C であり；

X_1 が、 O 、 S 、 NR_1 及び $C(R_2)_2$ からなる群から選択され、式中、 R_1 が、水素原子及びアルキル基、からなる群から選択され、また各 R_2 が、水素原子、ハロゲン原子、ヒドロキシル基、アルコキシ基及びアルキル基からなる群から独立に選択され；及び、化学式 (II) で表わされる化合物が化学式 (III) で表わされる構造：

【化6】

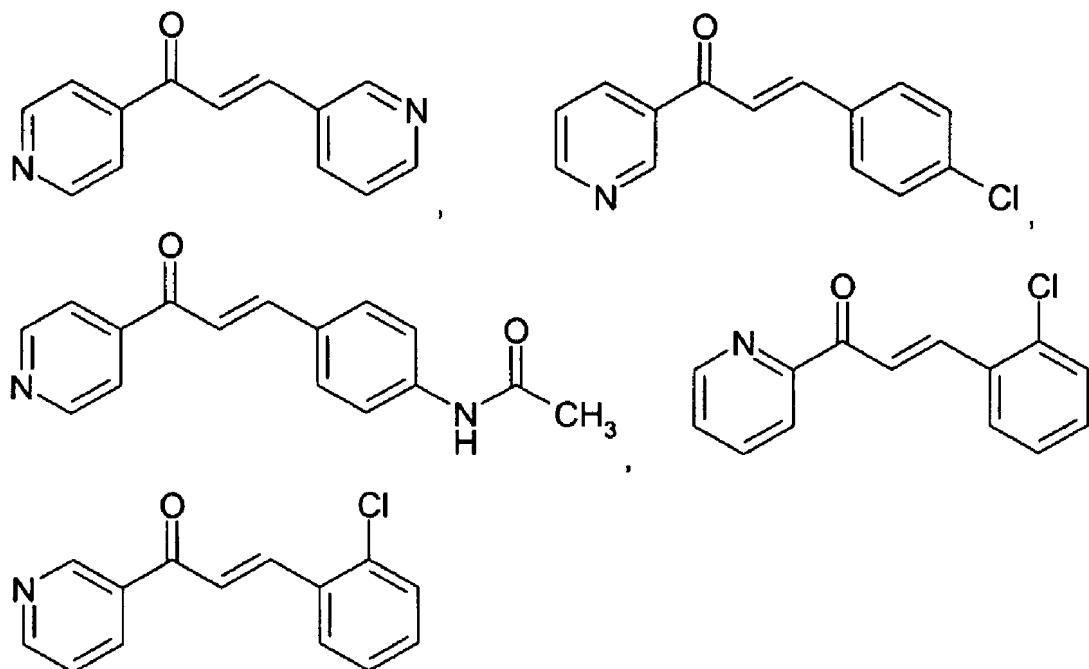


を有する請求項 19 に記載の方法。

【請求項 22】

前記化学式 (III) で表わされる化合物が、以下の化合物：

【化 7】



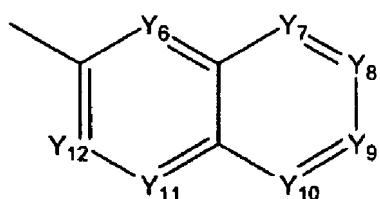
及び

からなる群から選択される請求項 21 に記載の方法。

【請求項 2 3】

Ar, ga:

【化 8】

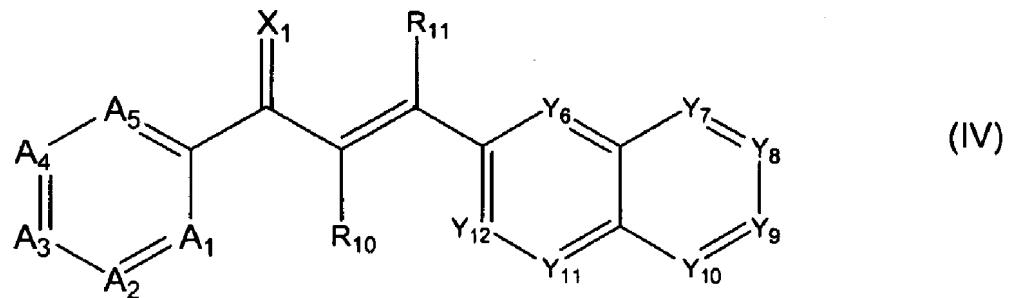


であり、

X_1 、 X_2 及び X_3 が、それぞれ C であり；

X_1 が、O、S、NR₁ 及び C(R₂)₂ からなる群から選択され、式中、R₁ が、水素原子及びアルキル基からなる群から選択され、また各 R₂ が、水素原子、ハロゲン原子、ヒドロキシル基、アルコキシ基及びアルキル基からなる群から独立に選択され、化学式(I I)で表わされる化合物が化学式(I V)で表わされる構造：

【化 9】

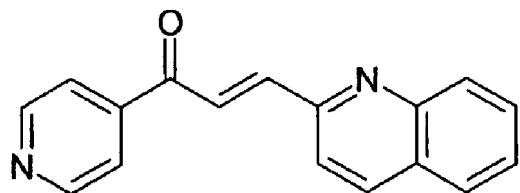


を有する請求項 19 に記載の方法。

【請求項24】

化学式（IV）で表わされる化合物が：

【化10】

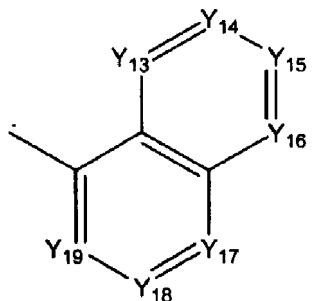


である請求項23に記載の方法。

【請求項25】

Ar₂が：

【化11】

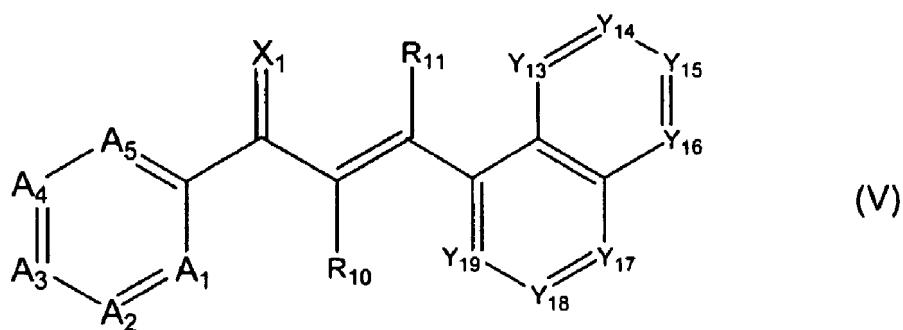


であり、

X₁、X₂及びX₃が、それぞれCであり；

X₁が、O、S、N R₁及びC(R₂)₂からなる群から選択され、式中、R₁が、水素原子及びアルキル基からなる群から選択され、また各R₂が、水素原子、ハロゲン原子、ヒドロキシル基、アルコキシ基及びアルキル基からなる群から独立に選択され、化学式(I)で表わされる化合物が化学式(V)で表わされる構造：

【化12】



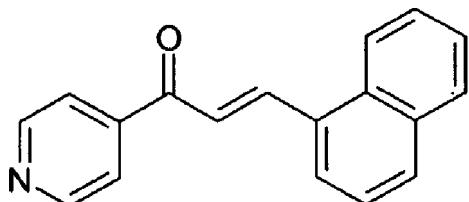
(V)

を有する請求項19に記載の方法。

【請求項26】

化学式(V)で表わされる化合物が：

【化13】



である請求項25に記載の方法。

【請求項27】

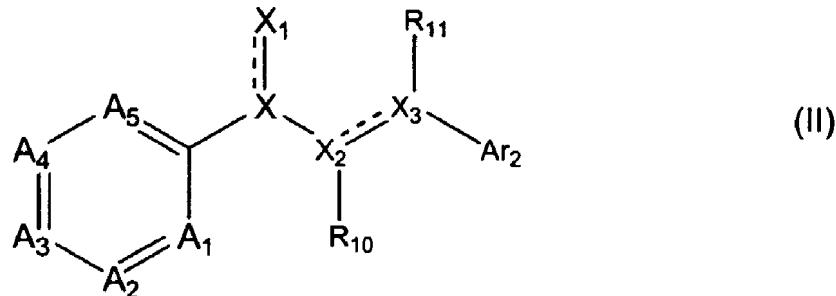
細胞に有効量のPFKFB3阻害剤を接触させることから成る、細胞の増殖能を減少させ

る方法(但し、ヒトの治療方法を除く)。

【請求項 2 8】

細胞に有効量の化学式(II)

【化 2】



(式中、X、X₂及びX₃が、それぞれC又はCHであり；

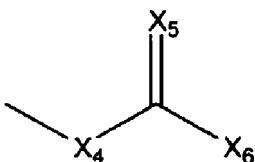
X₁が、O、S、NR₁、C(R₂)₂、OR₃、SR₄、NR₅R₆及びC(R₇)₃からなる群から選択され、式中、R₁、R₃、R₄、R₅及びR₆が、水素原子、アルキル基、アリール基、アラルキル基及びアシル基からなる群から、それぞれ独立に選択され、各R₂及びR₇が、水素原子、ハロゲン原子、ヒドロキシル基、アルコキシ基、アルキル基、アラルキル基及びアリール基からなる群から独立に選択され；

R₁₀が、水素原子、アルキル基、ハロゲン原子、シアノ基、ヒドロキシル基、アリール基及びアラルキル基からなる群から選択され；

R₁₁が、水素原子、アルキル基、ハロゲン原子、シアノ基、ヒドロキシル基、アリール基及びアラルキル基からなる群から選択され；

A₁、A₂、A₃、A₄及びA₅が、それぞれ独立にN又はCR₁₂であり、式中、各R₁₂が水素原子、アルキル基、ハロゲン原子、ニトロ基、シアノ基、ヒドロキシル基、メルカプト基、アミノ基、アルキルアミノ基、ジアルキルアミノ基、カルボキシル基、アシル基、カルバモイル基、アルキルカルバモイル基、ジアルキルカルバモイル基、硫酸基及び次の化学構造：

【化 3】



を有する置換基からなる群から独立に選択され、

式中、X₄がNR₁₄であり、式中、R₁₄が水素原子、アルキル基、ヒドロキシル基、アラルキル基及びアリール基からなる群から選択され；

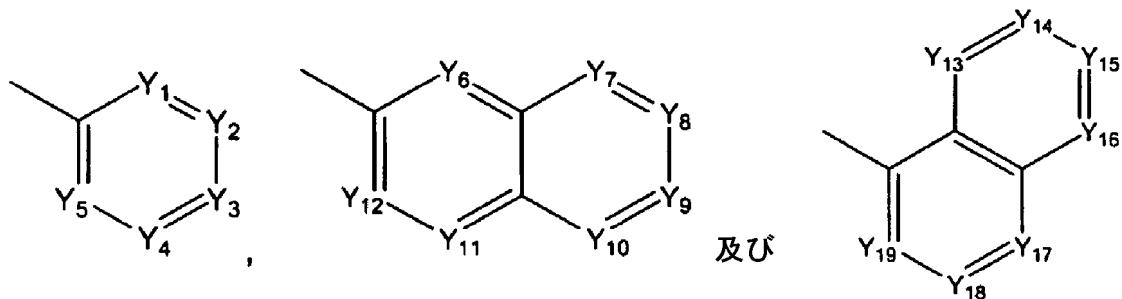
X₅が、O、S、C(R₁₅)₂及びNR₁₄からなる群から選択され、式中、各R₁₅が、水素原子、ヒドロキシル基、アルコキシ基、アルキル基、アラルキル基及びアリール基からなる群から独立に選択され；及び

X₆が、水素原子、アルキル基、アラルキル基、アリール基、ヘテロアリール基、アルキルアミノ基、ジアルキルアミノ基及びアルコキシ基から選択され；

又が、R₁₀及び1個のR₁₂が、一緒にアルキレン基を形成し；

Ar₂が、次の化学式：

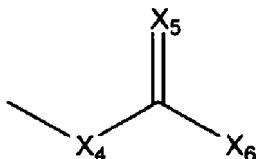
【化4】



からなる群から選択され、

式中、各 $Y_1, Y_2, Y_3, Y_4, Y_5, Y_6, Y_7, Y_8, Y_9, Y_{10}, Y_{11}, Y_{12}, Y_{13}, Y_{14}, Y_{15}, Y_{16}, Y_{17}, Y_{18}$ 及び Y_{19} が、N 及び CR₁₋₃ からなる群から独立に選択され、式中、各 R₁₋₃ が、水素原子、アルキル基、ハロゲン原子、ニトロ基、シアノ基、ヒドロキシル基、メルカブト基、アミノ基、アルキルアミノ基、ジアルキルアミノ基、カルボキシル基、アシル基、カルバモイル基、アルキルカルバモイル基、ジアルキルカルバモイル基、硫酸基及び次の化学構造：

【化3】



を有する置換基からなる群から独立に選択され、

式中、X₄ が NR₁₋₄ であり、式中、R₁₋₄ が、水素原子、アルキル基、ヒドロキシル基、アラルキル基及びアリール基からなる群から選択され；

X₅ が O、S、C(R₁₋₅)₂ 及び NR₁₋₄ からなる群から選択され、式中、各 R₁₋₅ が、水素原子、ヒドロキシル基、アルコキシ基、アルキル基、アラルキル基及びアリール基からなる群から独立に選択され；及び

X₆ が、水素原子、アルキル基、アラルキル基、アリール基、ヘテロアリール基、アルキルアミノ基、ジアルキルアミノ基及びアルコキシ基からなる群から選択され；

又は式中、R₁₋₁₀ 及び 1 個の R₁₋₃ が、一緒にアルキレン基を形成し；及び

式中、A₁, A₂, A₃, A₄, A₅, Y₁, Y₂, Y₃, Y₄, Y₅, Y₆, Y₇, Y₈, Y₉, Y₁₀, Y₁₁, Y₁₂, Y₁₃, Y₁₄, Y₁₅, Y₁₆, Y₁₇, Y₁₈ 及び Y₁₉ の少なくとも一つが、N である。)

で表わされる化合物又はこれらの医薬的に許可された塩を接触させることから成る、細胞の増殖能を減少させる方法（但し、ヒトの治療方法を除く）。

【請求項29】

前記細胞が哺乳動物細胞である請求項28に記載の方法。

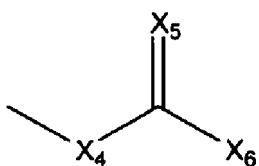
【請求項30】

前記細胞が癌細胞である請求項28に記載の方法。

【請求項31】

Y₁, Y₂, Y₃, Y₄, Y₅, Y₆, Y₇, Y₈, Y₉, Y₁₀, Y₁₁, Y₁₂, Y₁₃, Y₁₄, Y₁₅, Y₁₆, Y₁₇, Y₁₈ 及び Y₁₉ の中の少なくとも一つが、CR₁₋₃ であり、式中、R₁₋₃ が構造：

【化3】



(式中、 X_4 が NR_{1-4} であり、式中、 R_{1-4} が水素原子、アルキル基、ヒドロキシル基、アラルキル基及びアリール基からなる群から選択され：

X_5 が、O、S、C(R_{1-5})₂ 及び NR_{1-4} からなる群から選択され、式中、各 R_{1-5} が、水素原子、ヒドロキシル基、アルコキシ基、アルキル基、アラルキル基及びアリール基からなる群から独立に選択され；及び

X_6 が、水素原子、アルキル基、アラルキル基、アリール基、ヘテロアリール基、アルキルアミノ基、ジアルキルアミノ基及びアルコキシ基から選択される。)

を有する置換基である請求項28に記載の方法。

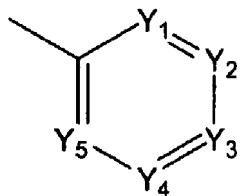
【請求項32】

X_1 がOであり、 X がCである請求項28に記載の方法。

【請求項33】

A_{r_2} が：

【化5】

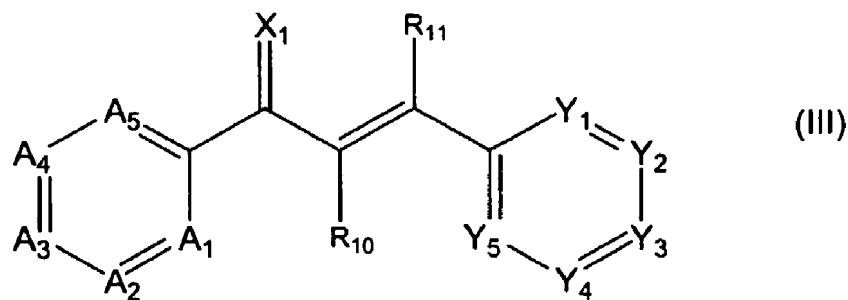


であり；

X 、 X_2 及び X_3 が、それぞれCであり；

X_1 が、O、S、 NR_1 及び C(R_2)₂ からなる群から選択され、式中、 R_1 が、水素原子及びアルキル基からなる群から選択され、また各 R_2 が、水素原子、ハロゲン原子、ヒドロキシル基、アルコキシ基及びアルキル基からなる群から独立に選択され；及び化学式(II)で表わされる化合物が化学式(III)で表わされる構造：

【化6】

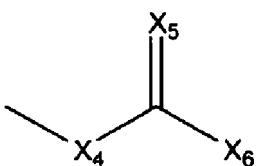


を有する請求項28に記載の方法。

【請求項34】

Y_1 、 Y_2 、 Y_3 、 Y_4 及び Y_5 の中の少なくとも一つが、 CR_{1-3} であり、式中、 R_{1-3} が構造：

【化3】



(式中、 X_4 が NR_{1-4} であり、式中、 R_{1-4} が水素原子、アルキル基、ヒドロキシル基、アラルキル基及びアリール基からなる群から選択され：

X_5 が、O、S、C(R_{1-5})₂ 及び NR_{1-4} からなる群から選択され、式中、各 R_{1-5} が、水素原子、ヒドロキシル基、アルコキシ基、アルキル基、アラルキル基及びアリール基からなる群から独立に選択され；及び

X_6 が、水素原子、アルキル基、アラルキル基、アリール基、ヘテロアリール基、アルキルアミノ基、ジアルキルアミノ基及びアルコキシ基から選択される。)

を有する置換基である請求項33に記載の方法。

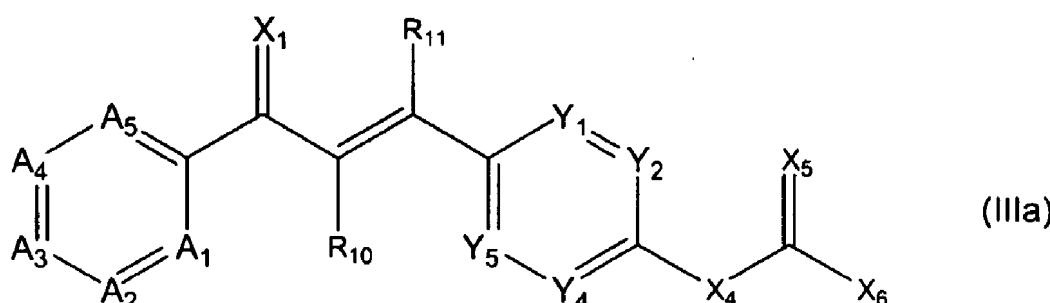
【請求項35】

X_5 がOであり、 X_6 が水素原子、アルキル基、アラルキル基及びアリール基から選択される請求項34に記載の方法。

【請求項36】

化学式(III)で表わされる化合物が化学式(IIIa)：

【化14】



で表わされる化合物である請求項33に記載の方法。

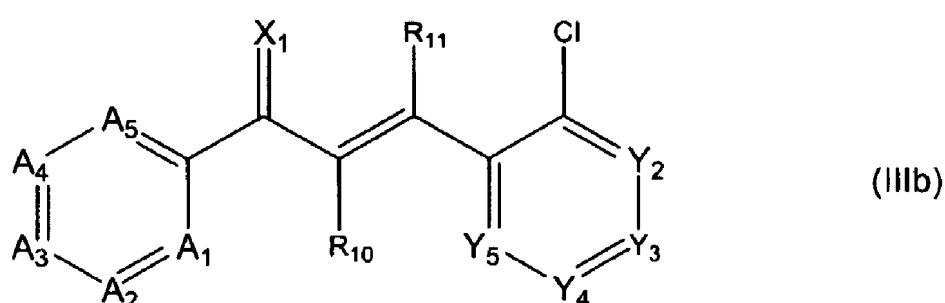
【請求項37】

A_3 がNである請求項36に記載の方法。

【請求項38】

化学式(III)で表わされる化合物が化学式(IIIb)：

【化15】



で表わされる化合物である請求項33に記載の方法。

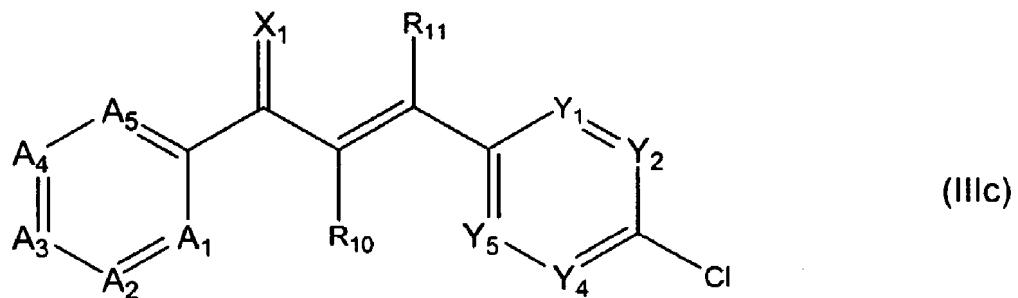
【請求項39】

A_4 及び A_5 の中の一つがNである請求項38に記載の方法。

【請求項40】

化学式(III)で表わされる化合物が化学式(IIIc)：

【化16】



で表わされる化合物である請求項33に記載の方法。

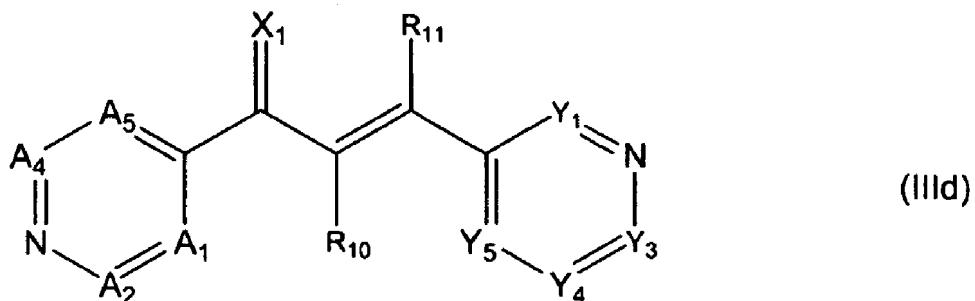
【請求項41】

A₂がNである請求項40に記載の方法。

【請求項42】

化学式(III)で表わされる化合物が化学式(IIId)：

【化17】

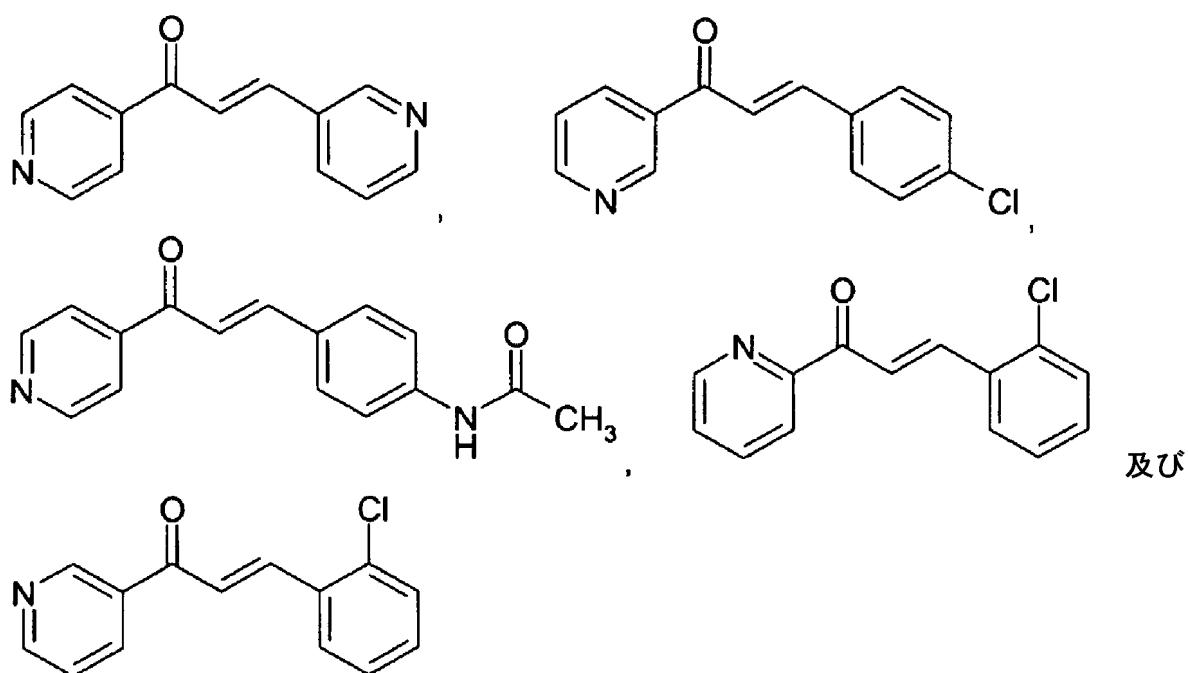


で表わされる化合物である請求項33に記載の方法。

【請求項43】

化学式(III)で表わされる化合物が以下の化合物：

【化7】

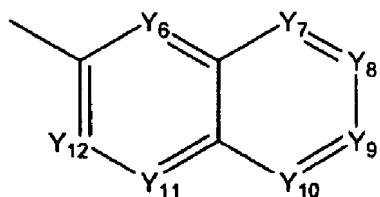


からなる群から選択される請求項33に記載の方法。

【請求項44】

Ar₂が：

【化 8】

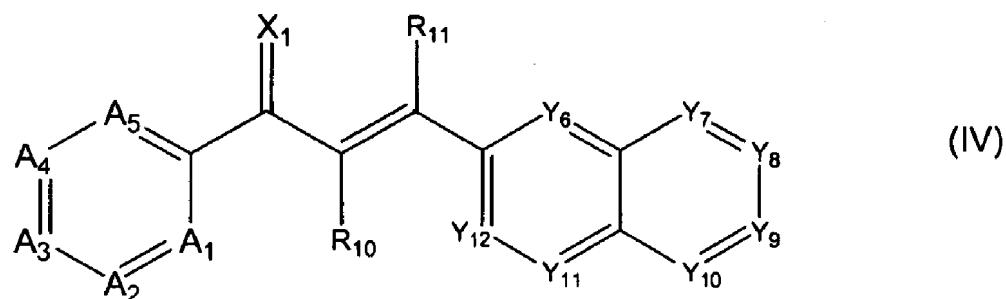


であり、

X_1 、 X_2 及び X_3 が、それぞれ C であり；

X_1 が、O、S、N R_1 及び C (R_2)₂ からなる群から選択され、式中、 R_1 が、水素原子及びアルキル基からなる群から選択され、また各 R_2 が、水素原子、ハロゲン原子、ヒドロキシル基、アルコキシ基及びアルキル基からなる群から独立に選択され；及び化学式 (II) で表わされる化合物が化学式 (IV) で表わされる構造：

【化 9】



を有する請求項 2 8 に記載の方法。

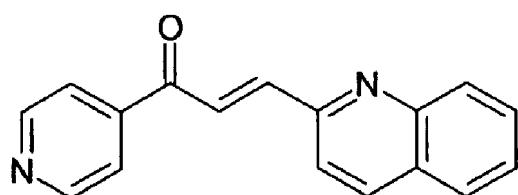
【請求項 4 5】

Y_6 及び A_3 が、それぞれ N である請求項 4 4 に記載の方法。

【請求項 4 6】

化学式 (IV) で表わされる化合物が：

【化 10】

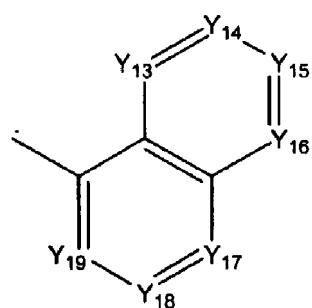


である請求項 4 5 に記載の方法。

【請求項 4 7】

A_{r_2} が：

【化 11】

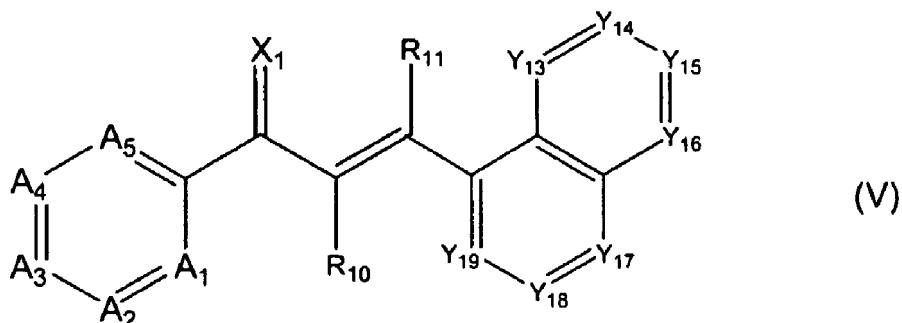


であり、

X_1 、 X_2 及び X_3 が、それぞれ C であり；

X_1 が、O、S、NR₁ 及びC(R₂)₂ からなる群から選択され、式中、R₁ が、水素原子及びアルキル基からなる群から選択され、また各R₂ が、水素原子、ハロゲン原子、ヒドロキシル基、アルコキシ基及びアルキル基からなる群から独立に選択され；及び化学式(II)で表わされる化合物が化学式(V)で表わされる構造：

【化12】



を有する請求項28に記載の方法。

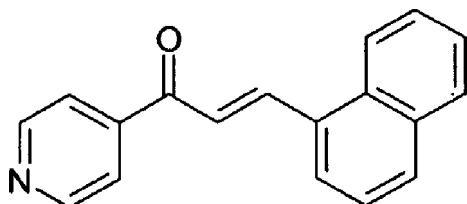
【請求項48】

A₃ がNである請求項47に記載の方法。

【請求項49】

化学式(V)で表わされる化合物が：

【化13】

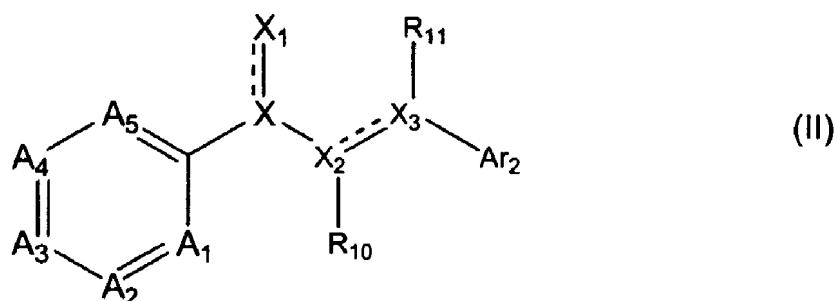


である請求項48に記載の方法。

【請求項50】

有効量のPFKFB3阻害剤から成る、治療を必要とする患者の癌を治療するための医薬組成物であって、該PDKFB3阻害剤が、化学式(II)

【化2】



(式中、X、X₂ 及びX₃ が、それぞれC又はCHであり；

X₁ が、O、S、NR₁、C(R₂)₂、OR₃、SR₄、NR₅R₆ 及びC(R₇)₃ からなる群から選択され、式中、R₁、R₃、R₄、R₅ 及びR₆ が、水素原子、アルキル基、アリール基、アラルキル基及びアシル基からなる群から、それぞれ独立に選択され、各R₂ 及びR₇ が、水素原子、ハロゲン原子、ヒドロキシル基、アルコキシ基、アルキル基、アラルキル基及びアリール基からなる群から独立に選択され；

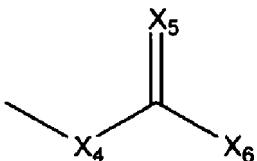
R₁₀ が、水素原子、アルキル基、ハロゲン原子、シアノ基、ヒドロキシル基、アリール基及びアラルキル基からなる群から選択され；

R₁₁ が、水素原子、アルキル基、ハロゲン原子、シアノ基、ヒドロキシル基、アリ-

ル基及びアラルキル基からなる群から選択され；

A_1, A_2, A_3, A_4 及び A_5 が、それぞれ独立に N 又は $C R_{1-2}$ であり、式中、各 R_{1-2} が水素原子、アルキル基、ハロゲン原子、ニトロ基、シアノ基、ヒドロキシル基、メルカプト基、アミノ基、アルキルアミノ基、ジアルキルアミノ基、カルボキシル基、アシル基、カルバモイル基、アルキルカルバモイル基、ジアルキルカルバモイル基、硫酸基及び次の化学構造：

【化3】



を有する置換基からなる群から独立に選択され、

式中、 X_4 が $N R_{1-4}$ であり、式中、 R_{1-4} が水素原子、アルキル基、ヒドロキシル基、アラルキル基及びアリール基からなる群から選択され：

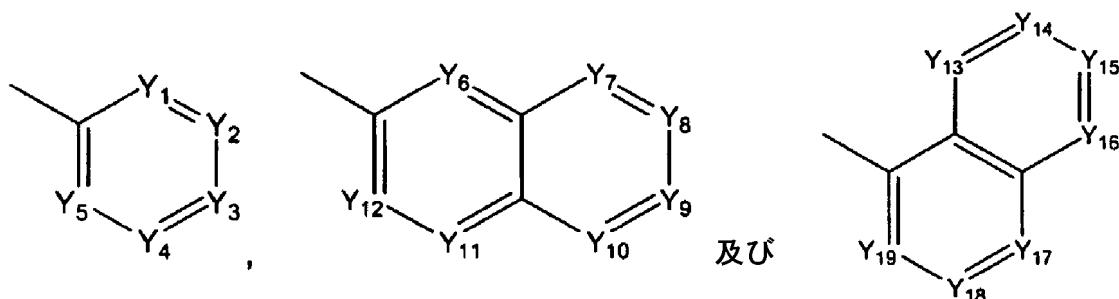
X_5 が、 $O, S, C(R_{1-5})_2$ 及び $N R_{1-4}$ からなる群から選択され、式中、各 R_{1-5} が、水素原子、ヒドロキシル基、アルコキシ基、アルキル基、アラルキル基及びアリール基からなる群から独立に選択され；及び

X_6 が、水素原子、アルキル基、アラルキル基、アリール基、ヘテロアリール基、アルキルアミノ基、ジアルキルアミノ基及びアルコキシ基から選択され；

又は、 R_{1-10} 及び 1 個の R_{1-2} が、一緒にアルキレン基を形成し；

$A r_2$ が、次の化学式：

【化4】

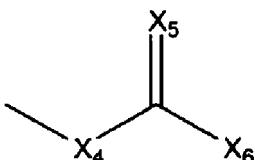


からなる群から選択され、

式中、

各 $Y_1, Y_2, Y_3, Y_4, Y_5, Y_6, Y_7, Y_8, Y_9, Y_{10}, Y_{11}, Y_{12}, Y_{13}, Y_{14}, Y_{15}, Y_{16}, Y_{17}, Y_{18}$ 及び Y_{19} が、 N 及び $C R_{1-3}$ からなる群から独立に選択され、式中、各 R_{1-3} が、水素原子、アルキル基、ハロゲン原子、ニトロ基、シアノ基、ヒドロキシル基、メルカプト基、アミノ基、アルキルアミノ基、ジアルキルアミノ基、カルボキシル基、アシル基、カルバモイル基、アルキルカルバモイル基、ジアルキルカルバモイル基、硫酸基及び次の化学構造：

【化3】



を有する置換基からなる群から独立に選択され、

式中、 X_4 が $N R_{1-4}$ であり、式中、 R_{1-4} が、水素原子、アルキル基、ヒドロキシル基

、アラルキル基及びアリール基からなる群から選択され；

X_5 が O、S、C(R_{1-5})₂ 及び NR₁₋₄ からなる群から選択され、式中、各 R_{1-5} が、水素原子、ヒドロキシル基、アルコキシ基、アルキル基、アラルキル基及びアリール基からなる群から独立に選択され；及び

X_6 が、水素原子、アルキル基、アラルキル基、アリール基、ヘテロアリール基、アルキルアミノ基、ジアルキルアミノ基及びアルコキシ基からなる群から選択され；

又は式中、 R_{1-10} 及び 1 個の R_{1-3} が、一緒にアルキレン基を形成し；及び

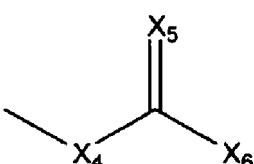
式中、 $A_1, A_2, A_3, A_4, A_5, Y_1, Y_2, Y_3, Y_4, Y_5, Y_6, Y_7, Y_8, Y_9, Y_{10}, Y_{11}, Y_{12}, Y_{13}, Y_{14}, Y_{15}, Y_{16}, Y_{17}, Y_{18}$ 及び Y_{19} の少なくとも一つが、N である。)

で表わされる化合物又はこれらの医薬的に許可された塩である医薬組成物。

【請求項 5 1】

$Y_1, Y_2, Y_3, Y_4, Y_5, Y_6, Y_7, Y_8, Y_9, Y_{10}, Y_{11}, Y_{12}, Y_{13}, Y_{14}, Y_{15}, Y_{16}, Y_{17}, Y_{18}$ 及び Y_{19} の中の少なくとも一つが、C R_{1-3} であり、式中、 R_{1-3} が、次の化学構造：

【化 3】



(式中、 X_4 が NR₁₋₄ であり、式中、 R_{1-4} が、水素原子、アルキル基、ヒドロキシル基、アラルキル基及びアリール基からなる群から選択され；

X_5 が O、S、C(R_{1-5})₂ 及び NR₁₋₄ からなる群から選択され、式中、各 R_{1-5} が、水素原子、ヒドロキシル基、アルコキシ基、アルキル基、アラルキル基及びアリール基からなる群から独立に選択され；及び

X_6 が、水素原子、アルキル基、アラルキル基、アリール基、ヘテロアリール基、アルキルアミノ基、ジアルキルアミノ基及びアルコキシ基からなる群から選択される。)

で表わされる請求項 5 0 に記載の医薬組成物。

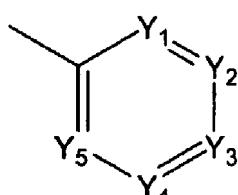
【請求項 5 2】

X_1 が O であり、X が C である請求項 5 0 に記載の医薬組成物。

【請求項 5 3】

A_{r-2} が：

【化 5】



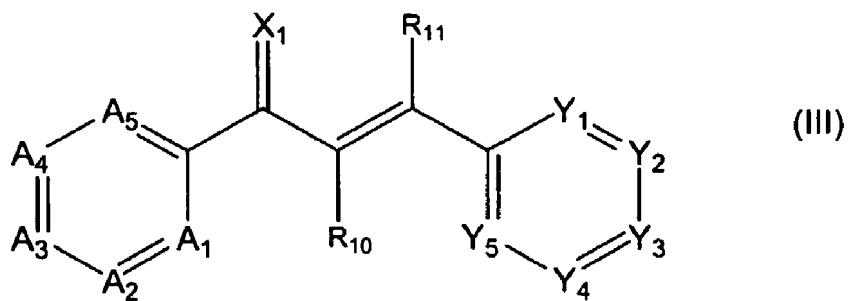
であり；

X 、 X_2 及び X_3 が、それぞれ C であり；

X_1 が、O、S、NR₁ 及び C(R_{2-2})₂ からなる群から選択され、式中、 R_1 が、水素原子及びアルキル基、からなる群から選択され、また各 R_2 が、水素原子、ハロゲン原子、ヒドロキシル基、アルコキシ基及びアルキル基からなる群から独立に選択され；及び

、化学式 (II) で表わされる化合物が化学式 (III) で表わされる構造：

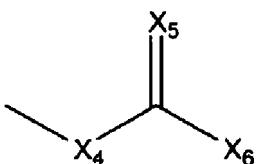
【化6】

を有する請求項5_0に記載の医薬組成物。

【請求項5_4】

Y_1, Y_2, Y_3, Y_4 及び Y_5 の中の少なくとも一つが、 CR_{1-3} であり、式中、 R_{1-3} が、次の化学構造：

【化3】



(式中、 X_4 が NR_{1-4} であり、式中、 R_{1-4} が、水素原子、アルキル基、ヒドロキシル基、アラルキル基及びアリール基からなる群から選択され；

X_5 が O 、 S 、 $C(R_{1-5})_2$ 及び NR_{1-4} からなる群から選択され、式中、各 R_{1-5} が、水素原子、ヒドロキシル基、アルコキシ基、アルキル基、アラルキル基及びアリール基からなる群から独立に選択され；及び

X_6 が、水素原子、アルキル基、アラルキル基、アリール基、ヘテロアリール基、アルキルアミノ基、ジアルキルアミノ基及びアルコキシ基からなる群から選択される。)

で表わされる請求項5_3に記載の医薬組成物。

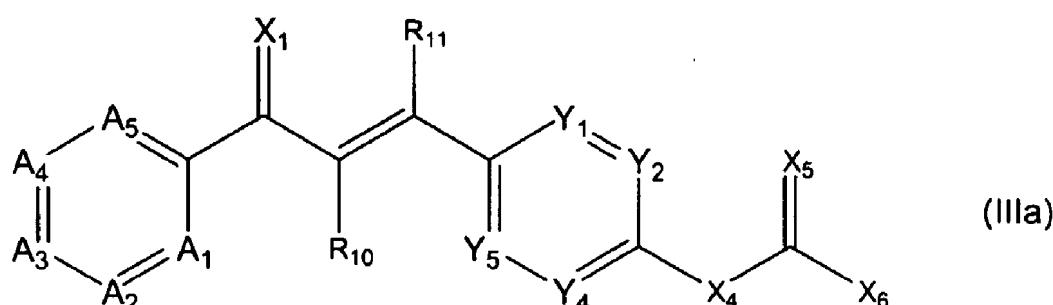
【請求項5_5】

X_5 が O であり、 X_6 が水素原子、アルキル基、アラルキル基及びアリール基から選択される請求項5_4に記載の医薬組成物。

【請求項5_6】

化学式(III)で表わされる化合物が化学式(IIIa)：

【化14】

で表わされる化合物である請求項5_3に記載の医薬組成物。

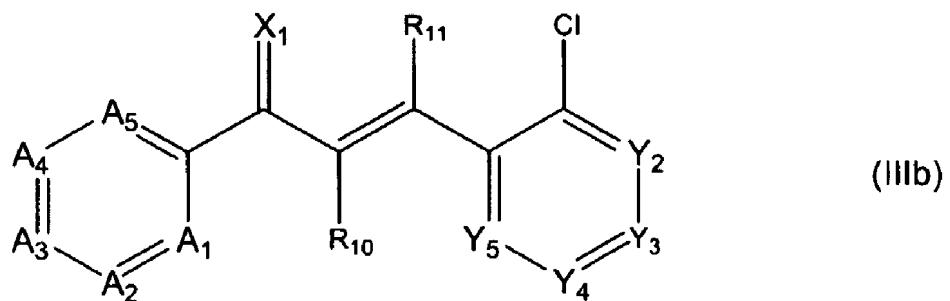
【請求項5_7】

Ar₂ が N である請求項5_6に記載の医薬組成物。

【請求項5_8】

化学式(III)で表わされる化合物が化学式(IIIb)：

【化15】

で表わされる化合物である請求項5_3に記載の医薬組成物。

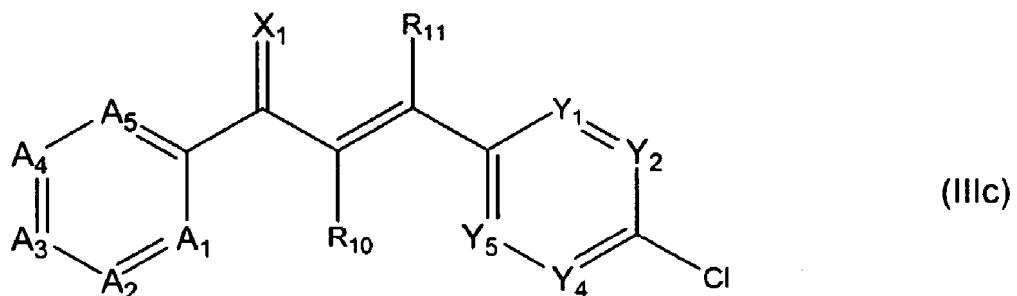
【請求項 5_9】

A₄ 及び A₅ の中の一つが N である請求項5_8に記載の医薬組成物。

【請求項 6_0】

化学式 (III) で表わされる化合物が化学式 (IIIc) :

【化16】

で表わされる化合物である請求項5_3に記載の医薬組成物。

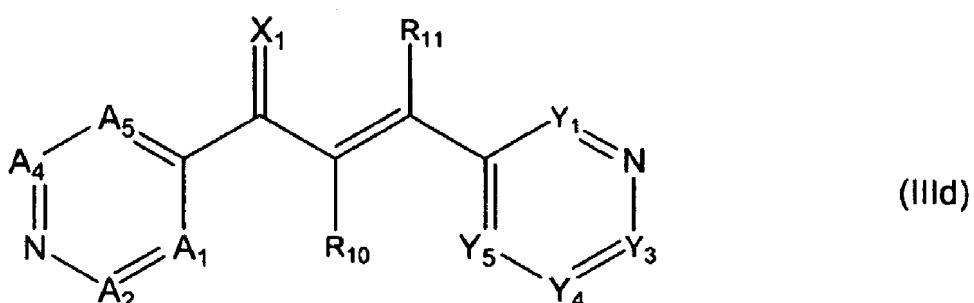
【請求項 6_1】

A₂ が N である請求項6_0に記載の医薬組成物。

【請求項 6_2】

化学式 (III) で表わされる化合物が化学式 (IIId) :

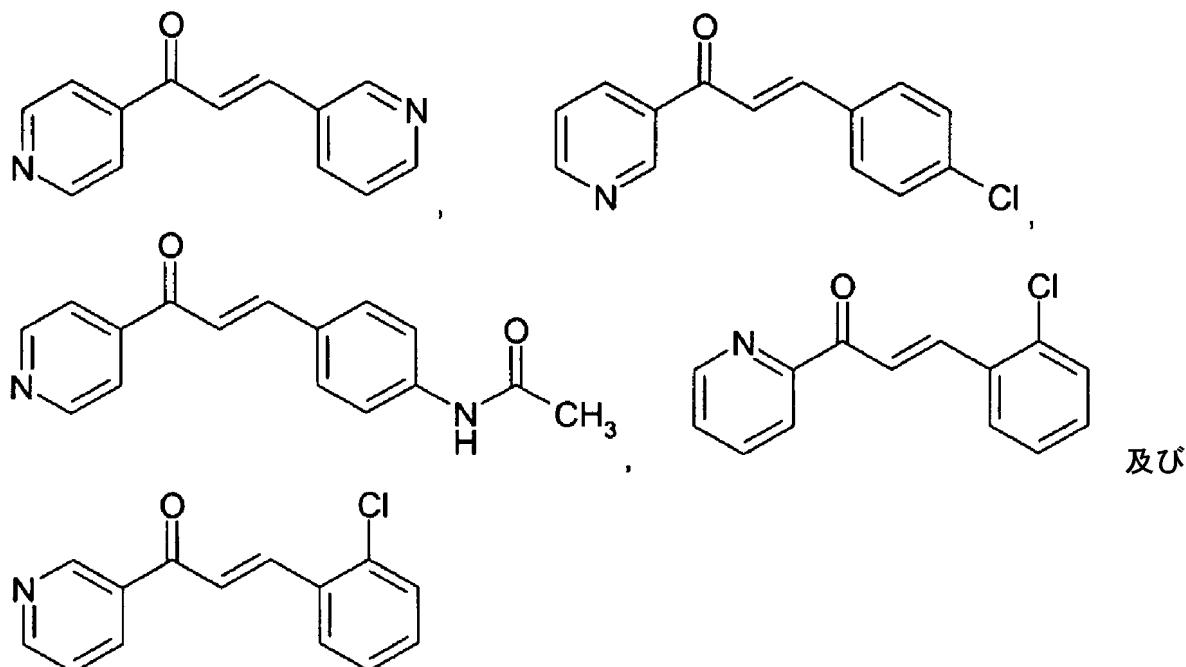
【化17】

で表わされる化合物である請求項5_3に記載の医薬組成物。

【請求項 6_3】

化学式 (III) で表わされる化合物が以下の化合物 :

【化7】

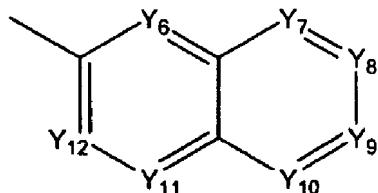


からなる群から選択される請求項5_3に記載の医薬組成物。

【請求項 6_4】

A_{r_2} が：

【化8】

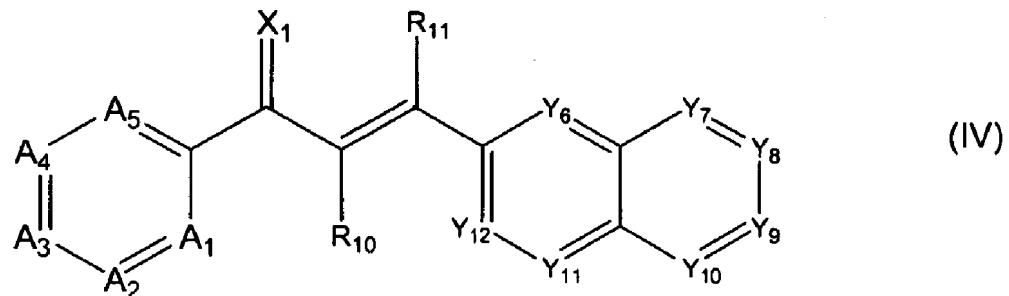


であり、

X 、 X_2 及び X_3 が、それぞれ C であり；

X_1 が、O、S、NR₁ 及び C(R₂)₂ からなる群から選択され、式中、R₁ が、水素原子及びアルキル基からなる群から選択され、また各 R₂ が、水素原子、ハロゲン原子、ヒドロキシル基、アルコキシ基及びアルキル基からなる群から独立に選択され；及び化学式 (II) で表わされる化合物が化学式 (IV) で表わされる構造：

【化9】



を有する請求項5_0に記載の医薬組成物。

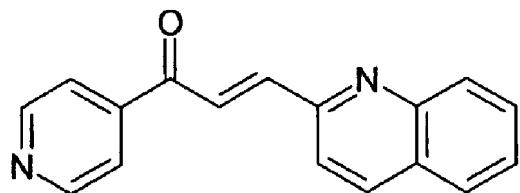
【請求項 6_5】

Y_6 及び A_3 がそれぞれ N である請求項6_4に記載の医薬組成物。

【請求項 6_6】

化学式 (IV) で表わされる化合物が：

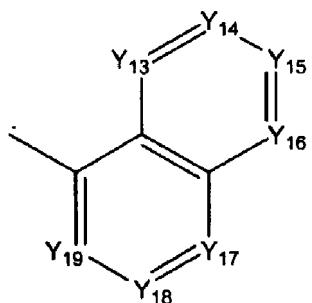
【化10】

である請求項6_5に記載の医薬組成物。

【請求項6_7】

Ar₂が：

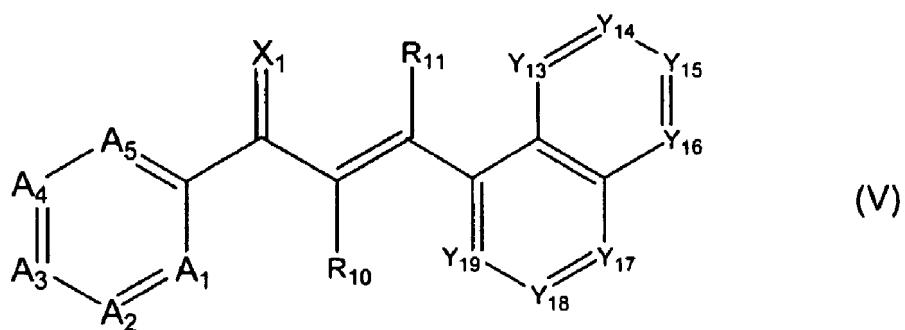
【化11】



であり、

X₁、X₂及びX₃が、それぞれCであり；X₁が、O、S、N R₁及びC(R₂)₂からなる群から選択され、式中、R₁が、水素原子及びアルキル基からなる群から選択され、また各R₂が、水素原子、ハロゲン原子、ヒドロキシル基、アルコキシ基及びアルキル基からなる群から独立に選択され；及び化学式(I I)で表わされる化合物が化学式(V)で表わされる構造：

【化12】

を有する請求項5_0に記載の医薬組成物。

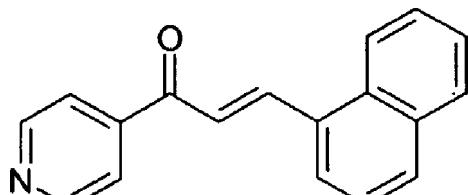
【請求項6_8】

A₃がNである請求項6_7に記載の医薬組成物。

【請求項6_9】

化学式(V)で表わされる化合物が：

【化13】

である請求項6_8に記載の医薬組成物。

【請求項 7 0】

前記患者が哺乳動物である請求項5 0に記載の医薬組成物。

【請求項 7 1】

前記癌が乳癌、肺癌、子宮頸癌、皮膚癌及び白血病からなる群から選択される請求項5 0に記載の医薬組成物。

【請求項 7 2】

更に1又は2以上の治療用化合物を含む請求項5 0に記載の医薬組成物。

【請求項 7 3】

前記1又は2以上の治療用化合物がシスプラチニン及びタキソールからなる群から選択される請求項7 2に記載の医薬組成物。

【請求項 7 4】

6 - ホスホフルクト - 2 - キナーゼ / フルクトース - 2 , 6 - ビスホスファターゼ (P F K F B 3) を阻害する能力を有する化合物をスクリーニングする方法であって、(a) P F K F B 3 の 3 D モデルを提供すること、但し該 P F K F B 3 モデルはフルクトース - 6 - リン酸塩 (F 6 P) 結合ポケットを含む；(b) ある化合物の 3 D モデルを提供すること；及び(c) この化合物が、該 P F K F B 3 の F 6 P 結合ポケット中の 1 又は 2 以上の溶媒接触部位に接触する能力を決定するために、P F K F B 3 のモデルに対してこの化合物をスクリーニングすること、から成る方法。

【請求項 7 5】

腫瘍増殖を阻害する能力を有する化合物をスクリーニングする方法であって、(a) P F K F B 3 の 3 D モデルを提供すること、但し該 P F K F B 3 モデルはフルクトース - 6 - リン酸塩 (F 6 P) 結合ポケットを含む；(b) ある化合物の 3 D モデルを提供すること；及び(c) この化合物が、該 P F K F B 3 の F 6 P 結合ポケット中の 1 又は 2 以上の溶媒接触部位に接触する能力を決定するために、P F K F B 3 のモデルに対してこの化合物をスクリーニングすること、から成る方法。

【請求項 7 6】

化合物をスクリーニングすることが、P F K F B 3 のモデルに対して多くの化合物をスクリーニングして、それぞれの化合物が、該 P F K F B 3 の F 6 P 結合ポケット中の 1 又は 2 以上の溶媒接触部位に接触する能力を決定することから成る請求項7 5に記載の方法。

【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0 0 2 1

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0 0 2 1】

幾つかの実施態様において、該細胞は、哺乳動物細胞である。幾つかの実施態様において、該細胞はヒト細胞である。幾つかの実施態様において、該細胞は、癌細胞である。

幾つかの実施態様において、本明細書に開示した発明は、有効量の P F K F B 3 阻害剤から成る、治療を必要とする患者の癌を治療するための医薬組成物を提供する。幾つかの実施態様において、この P F K F B 3 阻害剤は、化学式 (I I) で表わされる化合物又はこれらの医薬的に許可された塩である。幾つかの実施態様において、該化合物は化学式 (I I I a) 、(I I I b) 、(I I I c) 及び(I I I d) の中の一つで表わされる化合物である。幾つかの実施態様において、該患者は、哺乳動物である。幾つかの実施態様において、該患者はヒトである。幾つかの実施態様において、該癌は、乳癌、肺癌、子宮頸癌、皮膚癌及び白血病からなる群から選択される。

【手続補正 3】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0 0 2 2

【補正方法】変更

【補正の内容】

【 0 0 2 2 】

幾つかの実施態様において、該医薬組成物は更に、1又は2以上の付加的な治療用化合物を含む。幾つかの実施態様において、1又は2以上の付加的治療用化合物は、抗癌治療薬である。幾つかの実施態様において、1又は2以上の付加的治療用化合物は、シスプラチン及びタキソールからなる群から選択される。