

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第5564251号  
(P5564251)

(45) 発行日 平成26年7月30日(2014. 7. 30)

(24) 登録日 平成26年6月20日(2014. 6. 20)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 D 213/56 (2006. 01)

C O 7 D 213/56 C S P

A 6 1 K 31/165 (2006. 01)

A 6 1 K 31/165

A 6 1 K 31/44 (2006. 01)

A 6 1 K 31/44

A 6 1 K 31/4406 (2006. 01)

A 6 1 K 31/4406

A 6 1 K 31/5377 (2006. 01)

A 6 1 K 31/5377

請求項の数 34 (全 209 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2009-518322 (P2009-518322)  
(86) (22) 出願日 平成19年6月29日(2007. 6. 29)  
(65) 公表番号 特表2009-542680 (P2009-542680A)  
(43) 公表日 平成21年12月3日(2009. 12. 3)  
(86) 国際出願番号 PCT/US2007/015273  
(87) 国際公開番号 W02008/002676  
(87) 国際公開日 平成20年1月3日(2008. 1. 3)  
審査請求日 平成22年6月28日(2010. 6. 28)  
(31) 優先権主張番号 11/480, 174  
(32) 優先日 平成18年6月29日(2006. 6. 29)  
(33) 優先権主張国 米国 (US)  
(31) 優先権主張番号 60/923, 496  
(32) 優先日 平成19年4月13日(2007. 4. 13)  
(33) 優先権主張国 米国 (US)

(73) 特許権者 509002648  
キネックス ファーマシューティカルズ,  
エルエルシー  
アメリカ合衆国 ニューヨーク 1420  
3, バッファロー, エリッコット ス  
トリート 701, ニューヨーク セン  
ター フォー エクセレンス イン バイ  
オインフォーマティックス アンド ライ  
フ サイエンシズ  
(74) 代理人 100078282  
弁理士 山本 秀策  
(74) 代理人 100062409  
弁理士 安村 高明  
(74) 代理人 100113413  
弁理士 森下 夏樹

最終頁に続く

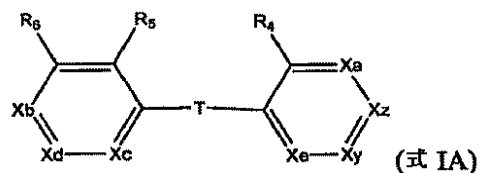
(54) 【発明の名称】 キナーゼカスケードを調節するためのピアリアル組成物および方法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 I A

【化 2 1 1】



(式中：

T は、結合であり；

X<sub>y</sub> は、C<sub>Y</sub>、N、またはN - Oであり；X<sub>z</sub> は、C<sub>Z</sub>であり；

Y は、水素、ヒドロキシル、ハロゲン、低級(C<sub>1</sub>、C<sub>2</sub>、C<sub>3</sub>、C<sub>4</sub>、C<sub>5</sub>、またはC<sub>6</sub>)アルキル、C<sub>1</sub>、C<sub>2</sub>、C<sub>3</sub>、C<sub>4</sub>、C<sub>5</sub>、またはC<sub>6</sub>アルコキシ、O - 低級(C<sub>1</sub>、C<sub>2</sub>、C<sub>3</sub>、C<sub>4</sub>、C<sub>5</sub>、またはC<sub>6</sub>)アルキル - アリール、およびO - ベンジルより選択され；

X<sub>a</sub> は、C<sub>R<sub>a</sub></sub>、N、またはN - Oであり；X<sub>b</sub> は、C<sub>R<sub>b</sub></sub>であり；X<sub>c</sub> は、C<sub>R<sub>c</sub></sub>であり；

10

20

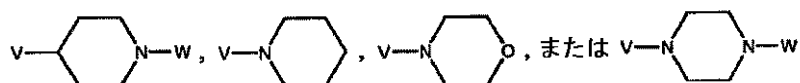
$X_d$  は、 $CR_d$  であり；

$X_e$  は、 $CR_e$ 、N、またはN - Oであり；

$R_a$ 、 $R_b$ 、 $R_c$ 、 $R_d$ 、 $R_e$ 、 $R_4$ 、 $R_5$ 、および $R_6$ は独立して、水素、ヒドロキシル、ハロゲン、A、 $C_1$ 、 $C_2$ 、 $C_3$ 、 $C_4$ 、 $C_5$ 、または $C_6$ アルキル、 $C_1$ 、 $C_2$ 、 $C_3$ 、 $C_4$ 、 $C_5$ 、または $C_6$ アルコキシ、O - 低級 ( $C_1$ 、 $C_2$ 、 $C_3$ 、 $C_4$ 、 $C_5$ 、または $C_6$ ) アルキル - アリール、O - ベンジル、 $C_1$ 、 $C_2$ 、 $C_3$ 、 $C_4$ 、 $C_5$ 、または $C_6$ アルキル - OH、COOH、COO - 低級 ( $C_1$ 、 $C_2$ 、 $C_3$ 、 $C_4$ 、 $C_5$ 、または $C_6$ ) アルキル、 $SO_2H$ 、 $SO_2$  - 低級 ( $C_1$ 、 $C_2$ 、 $C_3$ 、 $C_4$ 、 $C_5$ 、または $C_6$ ) アルキル、あるいは

【化212】

10



であり、式中、WはH、 $C_1$ 、 $C_2$ 、 $C_3$ 、 $C_4$ 、 $C_5$ 、または $C_6$ アルキル、あるいは $C_1$ 、 $C_2$ 、 $C_3$ 、 $C_4$ 、 $C_5$ 、または $C_6$ アルキル - アリールであり；

Aは、 $SO_3H$ 、 $OSO_3H$ 、 $PO_3H_2$ 、 $OPO_3H_2$ 、 $NH_2$ 、 $NHR_{19}$ 、 $NR_{20}R_{21}$ 、

【化213】



20

、テトラゾール、O - 低級 ( $C_1$ 、 $C_2$ 、 $C_3$ 、 $C_4$ 、 $C_5$ 、または $C_6$ ) アルキル - D、O - C(O) - 低級 ( $C_1$ 、 $C_2$ 、 $C_3$ 、 $C_4$ 、 $C_5$ 、または $C_6$ ) アルキル - L、NH - 低級 ( $C_1$ 、 $C_2$ 、 $C_3$ 、 $C_4$ 、 $C_5$ 、または $C_6$ ) アルキル - M、またはO - アリール - Qであり、さらに式中、低級 ( $C_1$ 、 $C_2$ 、 $C_3$ 、 $C_4$ 、 $C_5$ 、または $C_6$ ) アルキルは直鎖または分枝アルキルであり；

Dは、 $C(O)NH_2$ 、COOH、 $SO_3H$ 、 $OSO_3H$ 、 $PO_3H_2$ 、 $OPO_3H_2$ 、 $NH_2$ 、 $NHR_{19}$ 、 $NR_{19}R_{20}$ 、 $SO_2R_{21}$ 、グリコシド、低級 $C_1$ 、 $C_2$ 、 $C_3$ 、 $C_4$ 、 $C_5$ 、 $C_6$ アルコキシ、または

【化214】

30



であり；

Lは、アリール、ヘテロアリール、OH、 $C(O)NH_2$ 、COOH、 $SO_3H$ 、 $OSO_3H$ 、 $PO_3H_2$ 、 $OPO_3H_2$ 、 $NH_2$ 、 $NHR_{19}$ 、 $NR_{19}R_{20}$ 、 $SO_2R_{21}$ 、グリコシド、低級 $C_1$ 、 $C_2$ 、 $C_3$ 、 $C_4$ 、 $C_5$ 、 $C_6$ アルコキシ、または

【化215】



40

であり；

Mは、アリール、ヘテロアリール、OH、 $C(O)NH_2$ 、COOH、 $SO_3H$ 、 $OSO_3H$ 、 $PO_3H_2$ 、 $OPO_3H_2$ 、 $NH_2$ 、 $NHR_{19}$ 、 $NR_{19}R_{20}$ 、 $SO_2R_{21}$ 、グリコシド、低級 $C_1$ 、 $C_2$ 、 $C_3$ 、 $C_4$ 、 $C_5$ 、 $C_6$ アルコキシ、または

【化216】



であり；

50

Qは、アリール、ヘテロアリール、OH、C(O)NH<sub>2</sub>、COOH、SO<sub>3</sub>H、OSO<sub>3</sub>H、PO<sub>3</sub>H<sub>2</sub>、OPO<sub>3</sub>H<sub>2</sub>、NH<sub>2</sub>、NHR<sub>19</sub>、NR<sub>19</sub>R<sub>20</sub>、SO<sub>2</sub>R<sub>21</sub>、グリコシド、低級C<sub>1</sub>、C<sub>2</sub>、C<sub>3</sub>、C<sub>4</sub>、C<sub>5</sub>、C<sub>6</sub>アルコキシ、または  
【化217】



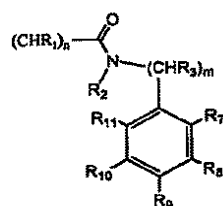
であり；

R<sub>19</sub>、R<sub>20</sub>およびR<sub>21</sub>は独立して、C<sub>1</sub>、C<sub>2</sub>、C<sub>3</sub>、C<sub>4</sub>、C<sub>5</sub>、またはC<sub>6</sub>アルキルであり、あるいはR<sub>19</sub>およびR<sub>20</sub>は結合された窒素原子と一緒に5員環を形成し；

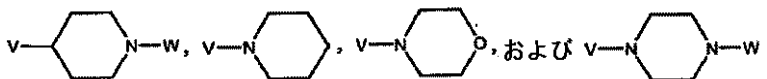
Vは、結合、-CH<sub>2</sub>-、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-、-O-CH<sub>2</sub>-、-OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-または-OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-であり；

Zは、

【化218】



であり、R<sub>7</sub>、R<sub>8</sub>、R<sub>9</sub>、R<sub>10</sub>、およびR<sub>11</sub>が、水素、ヒドロキシル、ハロゲン、C<sub>1</sub>、C<sub>2</sub>、C<sub>3</sub>、C<sub>4</sub>、C<sub>5</sub>、またはC<sub>6</sub>アルキル、C<sub>1</sub>、C<sub>2</sub>、C<sub>3</sub>、C<sub>4</sub>、C<sub>5</sub>、またはC<sub>6</sub>アルコキシ、O-低級(C<sub>1</sub>、C<sub>2</sub>、C<sub>3</sub>、C<sub>4</sub>、C<sub>5</sub>、またはC<sub>6</sub>)アルキル-アリール、O-ベンジル、C<sub>1</sub>、C<sub>2</sub>、C<sub>3</sub>、C<sub>4</sub>、C<sub>5</sub>、またはC<sub>6</sub>アルキル-OH、C<sub>1</sub>、C<sub>2</sub>、C<sub>3</sub>、C<sub>4</sub>、C<sub>5</sub>、またはC<sub>6</sub>アルキル-O-C<sub>1</sub>、C<sub>2</sub>、C<sub>3</sub>、C<sub>4</sub>、C<sub>5</sub>、またはC<sub>6</sub>アルキル、  
【化219】



であり、式中、WがH、C<sub>1</sub>、C<sub>2</sub>、C<sub>3</sub>、C<sub>4</sub>、C<sub>5</sub>、またはC<sub>6</sub>アルキル、あるいはC<sub>1</sub>、C<sub>2</sub>、C<sub>3</sub>、C<sub>4</sub>、C<sub>5</sub>、またはC<sub>6</sub>アルキル-アリールであり；

R<sub>1</sub>は、Hであり；

R<sub>2</sub>およびR<sub>3</sub>は、それぞれHであり；そして

nおよびmはそれぞれ1であり、

但し、R<sub>a</sub>、R<sub>b</sub>、R<sub>c</sub>、R<sub>d</sub>、R<sub>e</sub>、R<sub>4</sub>、R<sub>5</sub>、およびR<sub>6</sub>の少なくとも1つはAであり、X<sub>a</sub>、X<sub>e</sub>、およびX<sub>y</sub>のうちの1つだけがNまたはN-Oである）  
の化合物あるいはその製薬的に許容される塩、または溶媒和物。

【請求項2】

X<sub>y</sub>がNである、請求項1に記載の化合物。

【請求項3】

R<sub>7</sub>、R<sub>8</sub>、R<sub>9</sub>、R<sub>10</sub>、およびR<sub>11</sub>の少なくとも1つが、ハロゲン、C<sub>1</sub>、C<sub>2</sub>、C<sub>3</sub>、C<sub>4</sub>、C<sub>5</sub>、またはC<sub>6</sub>アルコキシ、またはO-ベンジルである、請求項1～2のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項4】

R<sub>4</sub>およびR<sub>6</sub>がそれぞれHである、請求項1～3のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項5】

X<sub>a</sub>、X<sub>c</sub>、X<sub>d</sub>、およびX<sub>e</sub>がそれぞれC-Hである、請求項1～4のいずれか一項に記載の化合物。

10

20

30

40

50

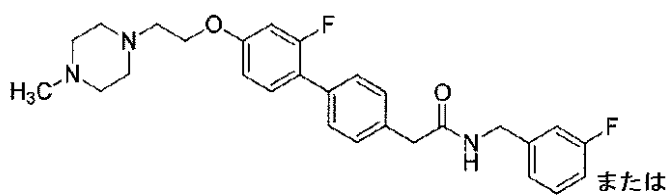
## 【請求項 6】

R<sub>5</sub> がハロゲンである、請求項 1 ~ 5 のいずれか一項に記載の化合物。

## 【請求項 7】

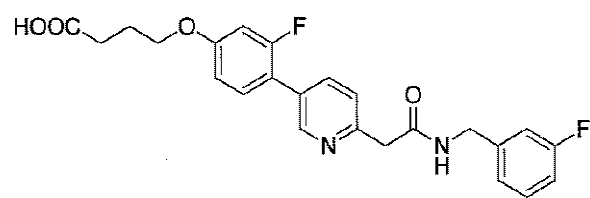
前記化合物が、

## 【化 2 3 0】



10

## 【化 2 3 1】



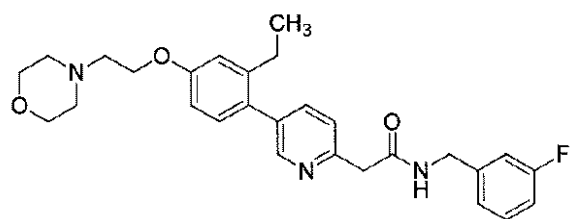
である、請求項 1 に記載の化合物。

20

## 【請求項 8】

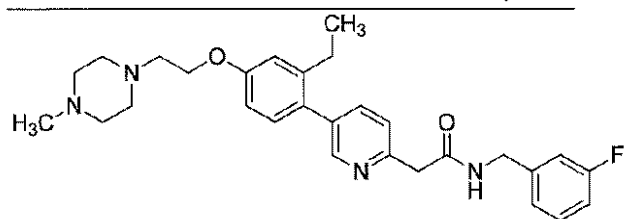
以下：

## 【化 2 3 2】

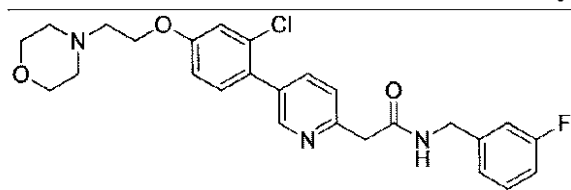


2

30

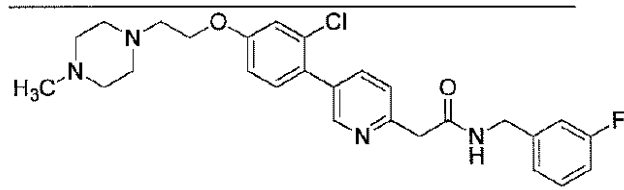


2



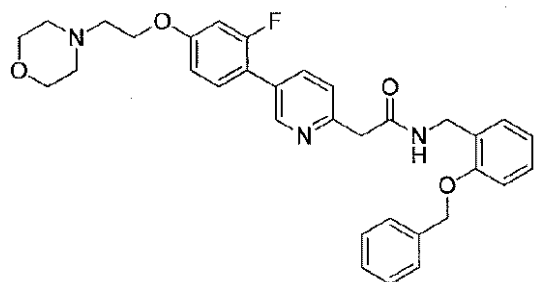
2

40

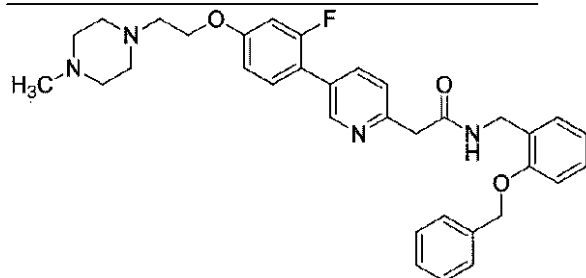


2

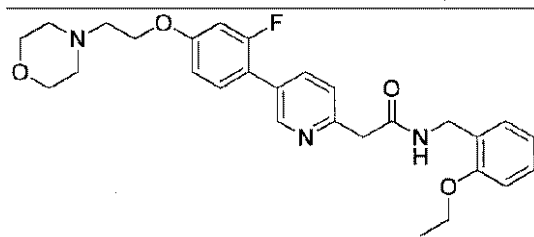
## 【化 2 3 3】



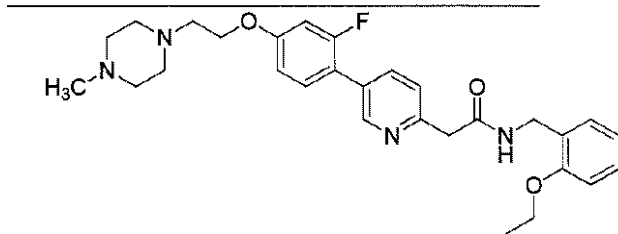
1



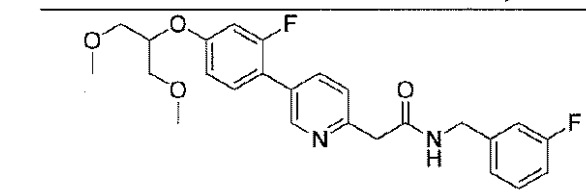
1



1



1

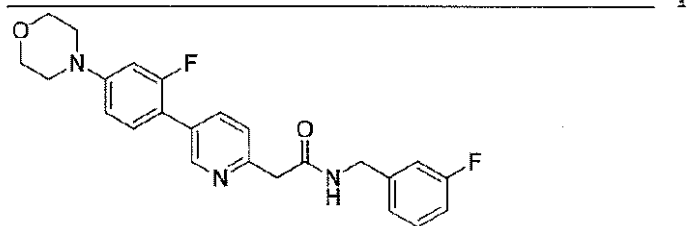
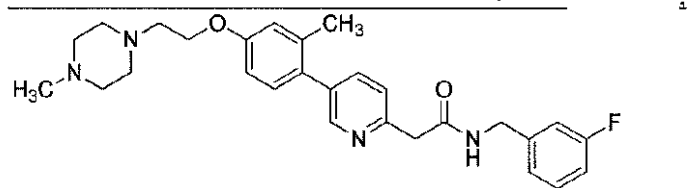
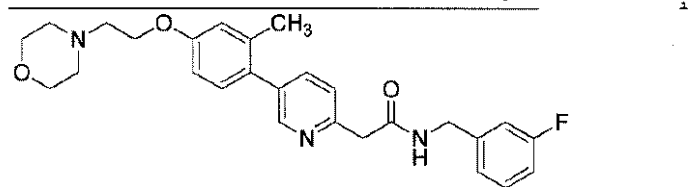


1

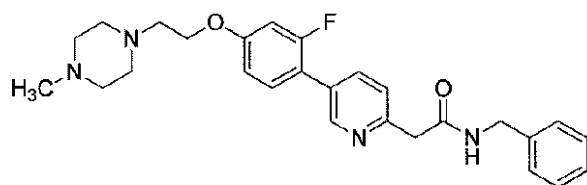
10

20

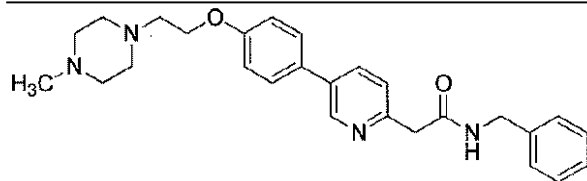
30

CCN1CCN(CC1)CCOC2=CC=C(C=C2)c3cc(F)ccc3c3ccncc3CC(=O)NCc4cc(F)ccc4Nc1nc2cc(F)ccc2n1CCOC3=CC=C(C=C3C4=CC=CC=C4N)C5=CC=CC=C5O=C(NCc1ccccc1)c2ccncc2-c3ccc(OCN4CCOCC4)c(F)c3COc1ccc(cc1)Oc2ccc(cc2)-c3cc(F)nc(Cc4cc(=O)NCCc5ccc(F)cc5)c3

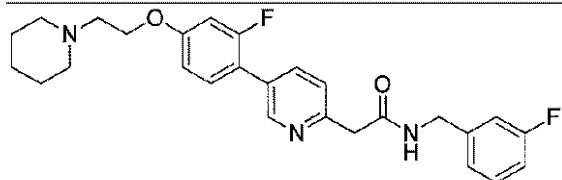
## 【化 2 3 5】



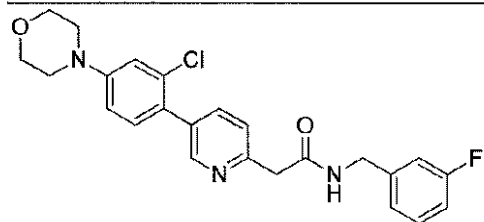
1



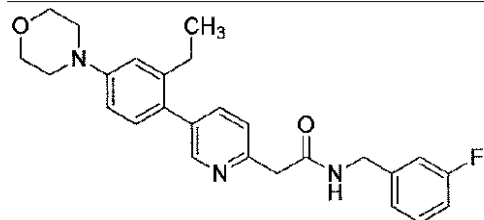
1



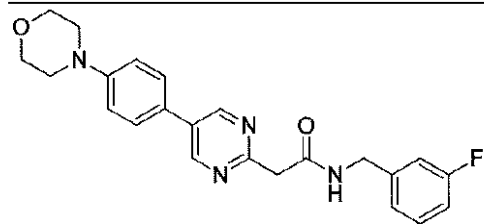
1



1



1



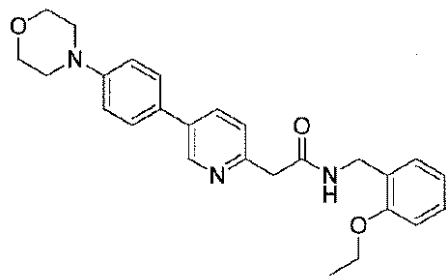
1

10

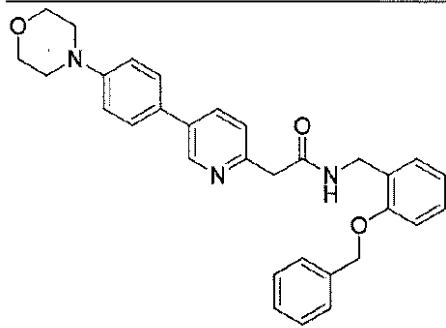
20

30

## 【化 2 3 6】



および



より選択される、化合物。

## 【請求項 9】

前記化合物が溶媒和物である、請求項 1 ~ 8 のいずれか一項に記載の化合物。

## 【請求項 10】

前記化合物が製薬的に許容される塩である、請求項 1 ~ 8 のいずれか一項に記載の化合物。

## 【請求項 11】

前記化合物が酸添加塩である、請求項 1 ~ 8 のいずれか一項に記載の化合物。

## 【請求項 12】

前記化合物が塩酸塩である、請求項 11 に記載の化合物。

## 【請求項 13】

請求項 1 ~ 12 のいずれか一項に記載の化合物と、少なくとも 1 つの製薬的に許容される担体または賦形剤とを含む組成物。

## 【請求項 14】

細胞増殖障害を予防する薬剤の製造における、請求項 1 ~ 12 のいずれか一項に記載の化合物および少なくとも 1 つの製薬的に許容される賦形剤または担体の使用。

## 【請求項 15】

細胞増殖障害を治療する薬剤の製造における、請求項 1 ~ 12 のいずれか一項に記載の化合物および少なくとも 1 つの製薬的に許容される賦形剤または担体の使用。

## 【請求項 16】

癌、前癌状態、細胞増殖障害、過剰増殖性障害、または微生物感染を治療または予防する薬剤の製造における、請求項 1 ~ 12 のいずれか一項に記載の化合物および少なくとも 1 つの製薬的に許容される賦形剤または担体の使用。

## 【請求項 17】

前記微生物感染が細菌、真菌、寄生虫またはウイルス感染である、請求項 16 に記載の使用。

## 【請求項 18】

前記細胞増殖障害が乾癬、糖尿病性網膜症および黄斑変性より選択される過剰増殖性障害である、請求項 16 に記載の使用。

## 【請求項 19】

前記細胞増殖障害が乾癬である、請求項 18 に記載の使用。

## 【請求項 20】

10

20

30

40

50



前記細胞増殖障害が癌である、請求項 16 に記載の使用。

【請求項 21】

前記癌が固形腫瘍である、請求項 20 に記載の使用。

【請求項 22】

前記癌が肺癌、乳癌、結腸癌、卵巣癌、脳腫瘍、肝臓癌、膵臓癌、前立腺癌、悪性黒色腫、または非黒色腫皮膚癌である、請求項 20 に記載の使用。

【請求項 23】

前記癌が血液腫瘍、血液悪性腫瘍、小児白血病、リンパ腫、多発性骨髄腫、ホジキン病、リンパ球または皮膚起源のリンパ腫、急性または慢性白血病、リンパ芽球性白血病、急性骨髄性白血病、慢性骨髄性白血病、形質細胞新生物、リンパ系新生物または A I D S に  
10 関連する癌である、請求項 20 に記載の使用。

【請求項 24】

前記癌が白血病、結腸癌、または脳腫瘍である、請求項 20 に記載の使用。

【請求項 25】

前記癌が脳腫瘍である、請求項 24 に記載の使用。

【請求項 26】

前記細胞増殖障害が表皮嚢腫、類皮嚢腫、脂肪腫、腺腫、毛細血管腫、皮膚血管腫、リンパ管腫、母斑病変、奇形腫、腎腫、筋線維腫症、骨形成腫瘍、または形成異常塊である、請求項 16 に記載の使用。

【請求項 27】

骨粗鬆症、難聴、眼疾患、黄斑浮腫、心血管障害、脳卒中、アテローム性動脈硬化、I I 型糖尿病、肥満、免疫系機能不全、慢性神経因性疼痛または移植片拒絶を治療または予防する薬剤の製造における、請求項 1 ~ 12 のいずれか一項に記載の化合物および少なくとも 1 つの製薬的に許容される賦形剤または担体の使用。  
20

【請求項 28】

前記薬剤が経口投与される、請求項 14 ~ 27 のいずれか一項に記載の使用。

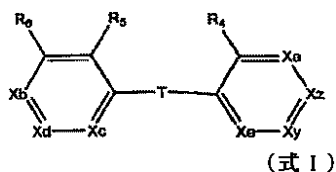
【請求項 29】

前記薬剤が局所投与される、請求項 14 ~ 27 のいずれか一項に記載の使用。

【請求項 30】

式 I

【化 220】



(式中：

T は、結合であり；

X<sub>y</sub> は、C<sub>y</sub>、N、または N - O であり；

X<sub>z</sub> は、C<sub>z</sub> であり；

Y は、水素、ヒドロキシル、ハロゲン、低級 (C<sub>1</sub>、C<sub>2</sub>、C<sub>3</sub>、C<sub>4</sub>、C<sub>5</sub>、または C<sub>6</sub>) アルキル、C<sub>1</sub>、C<sub>2</sub>、C<sub>3</sub>、C<sub>4</sub>、C<sub>5</sub>、または C<sub>6</sub> アルコキシ、O - 低級 (C<sub>1</sub>、C<sub>2</sub>、C<sub>3</sub>、C<sub>4</sub>、C<sub>5</sub>、または C<sub>6</sub>) アルキル - アリール、および O - ベンジルより選択され；  
40

X<sub>a</sub> は、C<sub>R<sub>a</sub></sub>、N、または N - O であり；

X<sub>b</sub> は、C<sub>R<sub>b</sub></sub> であり；

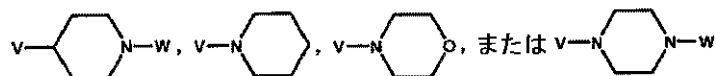
X<sub>c</sub> は、C<sub>R<sub>c</sub></sub> であり；

X<sub>d</sub> は、C<sub>R<sub>d</sub></sub> であり；

X<sub>e</sub> は、C<sub>R<sub>e</sub></sub>、N、または N - O であり；

R<sub>a</sub>、R<sub>b</sub>、R<sub>c</sub>、R<sub>d</sub>、R<sub>e</sub>、R<sub>4</sub>、R<sub>5</sub>、および R<sub>6</sub> は独立して、水素、ヒドロキ  
50

シル、ハロゲン、A、 $C_1$ 、 $C_2$ 、 $C_3$ 、 $C_4$ 、 $C_5$ 、または $C_6$ アルキル、 $C_1$ 、 $C_2$ 、 $C_3$ 、 $C_4$ 、 $C_5$ 、または $C_6$ アルコキシ、O - 低級 ( $C_1$ 、 $C_2$ 、 $C_3$ 、 $C_4$ 、 $C_5$ 、または $C_6$ ) アルキル - アリール、O - ベンジル、 $C_1$ 、 $C_2$ 、 $C_3$ 、 $C_4$ 、 $C_5$ 、または $C_6$ アルキル - OH、COOH、COO - 低級 ( $C_1$ 、 $C_2$ 、 $C_3$ 、 $C_4$ 、 $C_5$ 、または $C_6$ ) アルキル、 $SO_2H$ 、 $SO_2$  - 低級 ( $C_1$ 、 $C_2$ 、 $C_3$ 、 $C_4$ 、 $C_5$ 、または $C_6$ ) アルキル、あるいは  
【化 2 2 1】



10

であり、式中、WはH、 $C_1$ 、 $C_2$ 、 $C_3$ 、 $C_4$ 、 $C_5$ 、または $C_6$ アルキル、あるいは  
 $C_1$ 、 $C_2$ 、 $C_3$ 、 $C_4$ 、 $C_5$ 、または $C_6$ アルキル - アリールであり；

Aは、 $SO_3H$ 、 $OSO_3H$ 、 $PO_3H_2$ 、 $OPO_3H_2$ 、 $NH_2$ 、 $NHR_{19}$ 、 $NR_{20}$ 、 $R_{21}$ 、

【化 2 2 2】

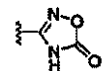


、テトラゾール、O - 低級 ( $C_1$ 、 $C_2$ 、 $C_3$ 、 $C_4$ 、 $C_5$ 、または $C_6$ ) アルキル - D、O - C(O) - 低級 ( $C_1$ 、 $C_2$ 、 $C_3$ 、 $C_4$ 、 $C_5$ 、または $C_6$ ) アルキル - L、N  
H - 低級 ( $C_1$ 、 $C_2$ 、 $C_3$ 、 $C_4$ 、 $C_5$ 、または $C_6$ ) アルキル - M、またはO - アリール - Qであり、さらに式中、低級アルキルは直鎖または分枝アルキルであり；

20

Dは、 $C(O)NH_2$ 、COOH、 $SO_3H$ 、 $OSO_3H$ 、 $PO_3H_2$ 、 $OPO_3H_2$ 、 $NH_2$ 、 $NHR_{19}$ 、 $NR_{19}R_{20}$ 、 $SO_2R_{21}$ 、グリコシド、低級 $C_1$ 、 $C_2$ 、 $C_3$ 、 $C_4$ 、 $C_5$ 、 $C_6$ アルコキシ、または

【化 2 2 3】



であり；

30

Lは、アリール、ヘテロアリール、OH、 $C(O)NH_2$ 、COOH、 $SO_3H$ 、 $OSO_3H$ 、 $PO_3H_2$ 、 $OPO_3H_2$ 、 $NH_2$ 、 $NHR_{19}$ 、 $NR_{19}R_{20}$ 、 $SO_2R_{21}$ 、グリコシド、低級 $C_1$ 、 $C_2$ 、 $C_3$ 、 $C_4$ 、 $C_5$ 、 $C_6$ アルコキシ、または

【化 2 2 4】



であり；

Mは、アリール、ヘテロアリール、OH、 $C(O)NH_2$ 、COOH、 $SO_3H$ 、 $OSO_3H$ 、 $PO_3H_2$ 、 $OPO_3H_2$ 、 $NH_2$ 、 $NHR_{19}$ 、 $NR_{19}R_{20}$ 、 $SO_2R_{21}$ 、グリコシド、低級 $C_1$ 、 $C_2$ 、 $C_3$ 、 $C_4$ 、 $C_5$ 、 $C_6$ アルコキシ、または

40

【化 2 2 5】



であり；

Qは、アリール、ヘテロアリール、OH、 $C(O)NH_2$ 、COOH、 $SO_3H$ 、 $OSO_3H$ 、 $PO_3H_2$ 、 $OPO_3H_2$ 、 $NH_2$ 、 $NHR_{19}$ 、 $NR_{19}R_{20}$ 、 $SO_2R_{21}$ 、グリコシド、低級 $C_1$ 、 $C_2$ 、 $C_3$ 、 $C_4$ 、 $C_5$ 、 $C_6$ アルコキシ、または

## 【化 2 2 6】



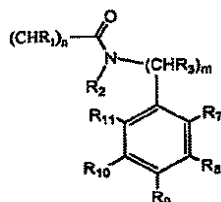
であり；

$R_{19}$ 、 $R_{20}$  および  $R_{21}$  は、独立して  $C_1$ 、 $C_2$ 、 $C_3$ 、 $C_4$ 、 $C_5$ 、または  $C_6$  アルキルであり、あるいは  $R_{19}$  および  $R_{20}$  は結合された窒素原子と一緒に 5 員環を形成し；

V は、結合、 $-CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2CH_2-$ 、 $-O-CH_2-$ 、 $-OCH_2CH_2-$  または  $-OCH_2CH_2CH_2-$  であり；

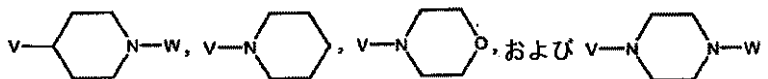
Z は、

## 【化 2 1 8】



であり、 $R_7$ 、 $R_8$ 、 $R_9$ 、 $R_{10}$ 、および  $R_{11}$  が、水素、ヒドロキシル、ハロゲン、 $C_1$ 、 $C_2$ 、 $C_3$ 、 $C_4$ 、 $C_5$ 、または  $C_6$  アルキル、 $C_1$ 、 $C_2$ 、 $C_3$ 、 $C_4$ 、 $C_5$ 、または  $C_6$  アルコキシ、O - 低級 ( $C_1$ 、 $C_2$ 、 $C_3$ 、 $C_4$ 、 $C_5$ 、または  $C_6$ ) アルキル - アリール、O - ベンジル、 $C_1$ 、 $C_2$ 、 $C_3$ 、 $C_4$ 、 $C_5$ 、または  $C_6$  アルキル - OH、 $C_1$ 、 $C_2$ 、 $C_3$ 、 $C_4$ 、 $C_5$ 、または  $C_6$  アルキル - O -  $C_1$ 、 $C_2$ 、 $C_3$ 、 $C_4$ 、 $C_5$ 、または  $C_6$  アルキル、

## 【化 2 1 9】



であり、式中、W が H、 $C_1$ 、 $C_2$ 、 $C_3$ 、 $C_4$ 、 $C_5$ 、または  $C_6$  アルキル、あるいは  $C_1$ 、 $C_2$ 、 $C_3$ 、 $C_4$ 、 $C_5$ 、または  $C_6$  アルキル - アリールであり；そして

n および m はそれぞれ 1 であり

$R_1$  は、H であり；

$R_2$  および  $R_3$  は、それぞれ H である )

の化合物あるいはその製薬的に許容される塩、または溶媒和物 および少なくとも一つの製薬的に許容される賦形剤または担体の、骨粗鬆症、難聴、眼疾患、黄斑浮腫、心血管障害、II 型糖尿病、肥満、免疫系機能不全、慢性神経因性疼痛、および移植片拒絶より選択されるキナーゼ媒介障害を治療または調節する薬剤の製造での使用。

## 【請求項 3 1】

前記眼疾患が黄斑変性、網膜症、加齢黄斑変性、および糖尿病性網膜症より選択される、請求項 3 0 に記載の使用。

## 【請求項 3 2】

$X_y$  が N である、請求項 3 0 ~ 3 1 のいずれか一項に記載の使用。

## 【請求項 3 3】

$R_7$ 、 $R_8$ 、 $R_9$ 、 $R_{10}$ 、および  $R_{11}$  の少なくとも 1 つが、ハロゲン、 $C_1$ 、 $C_2$ 、 $C_3$ 、 $C_4$ 、 $C_5$ 、または  $C_6$  アルキル、あるいは O - ベンジルである、請求項 3 0 に記載の使用。

## 【請求項 3 4】

化合物が

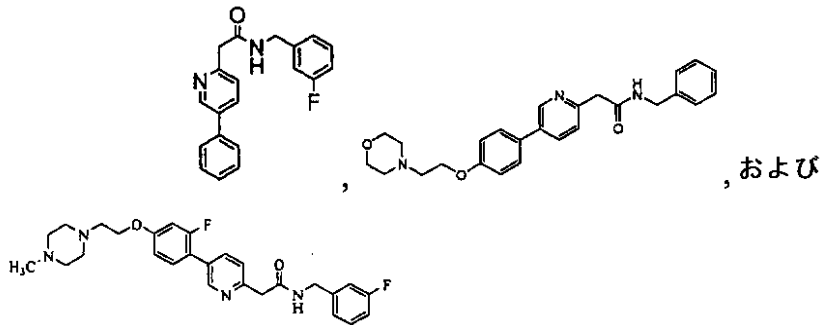
10

20

30

40

## 【化 2 2 9】



10

より選択される、請求項 30 に記載の使用。

## 【発明の詳細な説明】

## 【技術分野】

## 【0001】

関連する出願

本願は、2006年6月29日に出願された米国特許出願第11/480,174号および2007年4月13日に出願された米国特許出願第60/923,496号に対する優先権を主張する。米国特許出願第11/480,174号および米国特許出願第60/923,496号の全ての内容は、本明細書中に参考として援用される。

## 【背景技術】

20

## 【0002】

シグナル伝達は、細胞が1種類のシグナルまたは刺激を別の種類に変換するいずれかのプロセスである。シグナル伝達と呼ばれるプロセスは、酵素によって実行され、第2のメッセンジャーによって連結された細胞内の一連の生化学反応を含むことが多い。多くの伝達プロセスにおいて、より多数の酵素および他の分子が、初期刺激から生じるイベントに関与するようになっている。このような場合、工程の連鎖は「シグナル伝達カスケード」または「第2メッセンジャー経路」と呼ばれ、大規模な応答を誘発する小規模な刺激を生じることが多い。シグナル伝達に関与する分子のクラスの1つは、酵素のキナーゼファミリーである。キナーゼの最大グループはタンパク質キナーゼであり、特異的タンパク質の活性に作用して、それを修飾する。これらは広範囲に使用されて、シグナルを伝達し、細胞内で複雑なプロセスを制御する。

30

## 【0003】

タンパク質キナーゼは、ATPからタンパク質およびペプチド中のSer/ThrまたはTyrの側鎖上のヒドロキシ基への - ホスフェートの移動を触媒して、各種の重要な細胞機能、おそらく最も顕著には：シグナル伝達、分化および増殖の制御に密接に関与する酵素である。人体内には約2,000の別個のタンパク質キナーゼがあると推定され、これらのそれぞれが特定のタンパク質/ペプチド基質をリン酸化するが、それらはすべて同じ第2の基質ATPに高度に保存されたポケット内で結合する。タンパク質ホスファターゼは、ホスフェートの反対方向への移動を触媒する。

## 【0004】

40

チロシンキナーゼは、ホスフェート基をATPからタンパク質内のチロシン残基に移動しうる酵素である。キナーゼによるタンパク質のリン酸化は、酵素活性の調節のためのシグナル伝達における重要な機構である。チロシンキナーゼは2つの群；細胞質タンパク質であるチロシンキナーゼおよび膜貫通受容体結合キナーゼに分類される。ヒトでは、32の細胞質タンパク質チロシンキナーゼおよび58の受容体結合タンパク質チロシンキナーゼがある。細胞表面チロシンキナーゼ結合受容体に作用するホルモンおよび増殖因子は一般に、増殖を促進させて、細胞分割を刺激するように機能する（たとえばインスリン、インスリン様増殖因子1、上皮増殖因子）。

## 【0005】

各種の公知のタンパク質キナーゼまたはタンパク質ホスファターゼのインヒビタは、各

50

種の治療用途を有する。タンパク質キナーゼまたはタンパク質ホスファターゼの1つの有望な潜在的治療用途は、抗癌剤である。公知の癌遺伝子産物の約50%がタンパク質チロシンキナーゼ（PTK）であり、そのキナーゼ活性は、細胞形質転換を生じることが示されている。

【0006】

PTKは、2つの種類、すなわち膜受容体PTK（たとえば増殖因子受容体PTK）および非受容体PTK（たとえば癌原遺伝子産物のSrcファミリー）に分類されうる。非受容体PTKのSrcファミリーには少なくとも9つの構成要素があり、pp60<sup>c-Src</sup>（以下では単に「Src」と呼ぶ）は、約300のアミノ酸触媒ドメインが高度に保存されているプロトタイプPTKである。Srcの過剰活性化は、結腸癌、乳癌、肺癌、膀胱癌、および皮膚癌はもちろんのこと、胃癌、有毛細胞白血病、および神経芽細胞腫も含む、多くのヒトの癌で報告されている。膜貫通受容体（たとえばEGFRおよびp185HER<sub>2</sub>/Neu）から細胞内部への過剰に刺激された細胞増殖シグナルも、Srcを通して思うように思われる。結果として、近年、Srcが癌治療の万能標的であることが提案されているのは、過剰活性化（変異なし）が多くのヒト腫瘍タイプで腫瘍開始、進行、および転移に関与しているためである。

10

【0007】

キナーゼは広範囲にわたる正常細胞シグナル伝達経路（たとえば細胞増殖、分化、生存、接着、移動など）の制御に関与しているので、キナーゼは各種の疾患および障害で役割を果たすと考えられる。それゆえキナーゼシグナル伝達カスケードの調節は、このような疾患および障害を防止するのに重要な方法でありうる。

20

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

【0008】

本発明の化合物は、キナーゼシグナル伝達カスケードの成分の調節に有用である。いくつかの化合物は、キナーゼシグナル伝達カスケードの1つを超える成分の調節に有用でありうる。本発明の化合物は、医薬品として有用である。本発明の化合物は、正常細胞シグナル伝達経路（たとえば細胞増殖、分化、生存、接着、移動など）に関与しうるキナーゼの、あるいは疾患または障害に関与するキナーゼの制御を調節するのに有用でありうる。このような疾患および障害としては、制限なく、癌、骨粗鬆症、心血管障害、免疫系機能不全、II型糖尿病、肥満、および移植片拒絶が挙げられる。

30

【0009】

本発明の化合物は、チロシンキナーゼ阻害によって調節される疾患および障害を治療するのに有用である。たとえば本発明の化合物は、Srcキナーゼによって調節される疾患および障害を治療するのに有用である。本発明の化合物は、接着斑キナーゼ（FAK）によって調節される疾患および障害を治療するのにも有用でありうる。

【0010】

たとえば該化合物は、哺乳類を治療するための、たとえばヒトおよび動物を治療するための抗増殖剤として有用でありうる。該化合物は制限なく、たとえば抗癌剤、抗血管新生剤、抗転移剤、抗微生物剤、抗菌剤、抗真菌剤、駆虫剤および/または抗ウイルス剤として使用されうる。本発明の化合物はたとえば肺癌を治療するのに有用である。本発明の化合物はたとえば結腸癌を治療するのにも有用である。本発明の化合物はたとえば乳癌を治療するのにも有用である。

40

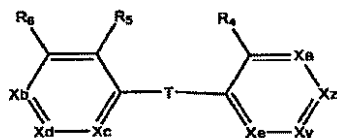
【0011】

本発明の化合物は、式Iの化合物、およびその塩、溶媒和物、水和物、またはプロドラッグを含む：

式I

【0012】

## 【化 1】



式中：

Tは、存在しないか（すなわち環が結合によって連結されている）、 $CR_{12}R_{13}$ 、 $C(O)$ 、O、S、 $S(O)$ 、 $S(O)_2$ 、 $NR_{14}$ 、 $C(R_{15}R_{16})C(R_{17}R_{18})$ 、 $CH_2O$ 、または $OCH_2$ であり；

$X_y$ は、 $CZ$ 、 $CY$ 、N、またはN-Oであり；

$X_z$ は、 $CZ$ 、 $CY$ 、N、またはN-Oであり；

$X_y$ および $X_z$ の少なくとも一方が $CZ$ であり；

Yは、水素、ヒドロキシル、ハロゲン、低級（ $C_1$ 、 $C_2$ 、 $C_3$ 、 $C_4$ 、 $C_5$ 、または $C_6$ ）アルキル、 $C_1$ 、 $C_2$ 、 $C_3$ 、 $C_4$ 、 $C_5$ 、または $C_6$ アルコキシ、O-低級（ $C_1$ 、 $C_2$ 、 $C_3$ 、 $C_4$ 、 $C_5$ 、または $C_6$ ）アルキル-アリール、およびO-ベンジルより選択され；

$X_a$ は、 $CR_a$ 、N、またはN-Oであり；

$X_b$ は、 $CR_b$ 、N、またはN-Oであり；

$X_c$ は、 $CR_c$ 、N、またはN-Oであり；

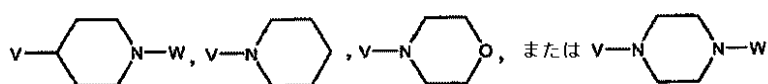
$X_d$ は、 $CR_d$ 、N、またはN-Oであり；

$X_e$ は、 $CR_e$ 、N、またはN-Oであり；

$R_a$ 、 $R_b$ 、 $R_c$ 、 $R_d$ 、 $R_e$ 、 $R_4$ 、 $R_5$ 、および $R_6$ は独立して、水素、ヒドロキシル、ハロゲン、A、 $C_1$ 、 $C_2$ 、 $C_3$ 、 $C_4$ 、 $C_5$ 、または $C_6$ アルキル、 $C_1$ 、 $C_2$ 、 $C_3$ 、 $C_4$ 、 $C_5$ 、または $C_6$ アルコキシ、O-低級（ $C_1$ 、 $C_2$ 、 $C_3$ 、 $C_4$ 、 $C_5$ 、または $C_6$ ）アルキル-アリール、O-ベンジル、 $C_1$ 、 $C_2$ 、 $C_3$ 、 $C_4$ 、 $C_5$ 、または $C_6$ アルキル-OH、 $COOH$ 、 $COO$ -低級（ $C_1$ 、 $C_2$ 、 $C_3$ 、 $C_4$ 、 $C_5$ 、または $C_6$ ）アルキル、 $SO_2H$ 、 $SO_2$ -低級（ $C_1$ 、 $C_2$ 、 $C_3$ 、 $C_4$ 、 $C_5$ 、または $C_6$ ）アルキル、あるいは

【0013】

## 【化 2】



であり、式中、WはH、あるいは $C_1$ 、 $C_2$ 、 $C_3$ 、 $C_4$ 、 $C_5$ 、または $C_6$ アルキル、 $C_1$ 、 $C_2$ 、 $C_3$ 、 $C_4$ 、 $C_5$ 、または $C_6$ アルキル-アリールであり；

Aは、 $SO_3H$ 、 $OSO_3H$ 、P $O_3H_2$ 、 $OPO_3H_2$ 、 $NH_2$ 、 $NHR_{19}$ 、N $R_{20}R_{21}$ 、

【0014】

## 【化 3】



、テトラゾール、O-低級（ $C_1$ 、 $C_2$ 、 $C_3$ 、 $C_4$ 、 $C_5$ 、または $C_6$ ）アルキル-D、O- $C(O)$ -低級（ $C_1$ 、 $C_2$ 、 $C_3$ 、 $C_4$ 、 $C_5$ 、または $C_6$ ）アルキル-L、NH-低級（ $C_1$ 、 $C_2$ 、 $C_3$ 、 $C_4$ 、 $C_5$ 、または $C_6$ ）アルキル-M、またはO-アリーール-Qであり、さらに式中、低級（ $C_1$ 、 $C_2$ 、 $C_3$ 、 $C_4$ 、 $C_5$ 、または $C_6$ ）アルキルは直鎖または分枝アルキルであり；

Dは、 $C(O)NH_2$ 、 $COOH$ 、 $SO_3H$ 、 $OSO_3H$ 、 $PO_3H_2$ 、 $OPO_3H_2$ 、 $NH_2$ 、 $NHR_{19}$ 、 $NR_{19}R_{20}$ 、 $SO_2R_{21}$ 、グリコシド、低級 $C_1$ 、 $C_2$ 、

10

20

30

40

50

C<sub>3</sub>、C<sub>4</sub>、C<sub>5</sub>、C<sub>6</sub> アルコキシ、アリール、ヘテロアリール、または

【0015】

【化4】



であり；

Lは、アリール、ヘテロアリール、OH、C(O)NH<sub>2</sub>、COOH、SO<sub>3</sub>H、OSO<sub>3</sub>H、PO<sub>3</sub>H<sub>2</sub>、OPO<sub>3</sub>H<sub>2</sub>、NH<sub>2</sub>、NHR<sub>19</sub>、NR<sub>19</sub>R<sub>20</sub>、SO<sub>2</sub>R<sub>21</sub>、グリコシド、低級C<sub>1</sub>、C<sub>2</sub>、C<sub>3</sub>、C<sub>4</sub>、C<sub>5</sub>、C<sub>6</sub> アルコキシ、または

【0016】

【化5】



であり；

Mは、アリール、ヘテロアリール、OH、C(O)NH<sub>2</sub>、COOH、SO<sub>3</sub>H、OSO<sub>3</sub>H、PO<sub>3</sub>H<sub>2</sub>、OPO<sub>3</sub>H<sub>2</sub>、NH<sub>2</sub>、NHR<sub>19</sub>、NR<sub>19</sub>R<sub>20</sub>、SO<sub>2</sub>R<sub>21</sub>、グリコシド、低級C<sub>1</sub>、C<sub>2</sub>、C<sub>3</sub>、C<sub>4</sub>、C<sub>5</sub>、C<sub>6</sub> アルコキシ、または

【0017】

【化6】



であり；

Qは、アリール、ヘテロアリール、OH、C(O)NH<sub>2</sub>、COOH、SO<sub>3</sub>H、OSO<sub>3</sub>H、PO<sub>3</sub>H<sub>2</sub>、OPO<sub>3</sub>H<sub>2</sub>、NH<sub>2</sub>、NHR<sub>19</sub>、NR<sub>19</sub>R<sub>20</sub>、SO<sub>2</sub>R<sub>21</sub>、グリコシド、低級C<sub>1</sub>、C<sub>2</sub>、C<sub>3</sub>、C<sub>4</sub>、C<sub>5</sub>、C<sub>6</sub> アルコキシ、または

【0018】

【化7】



であり；

R<sub>19</sub>、R<sub>20</sub> および R<sub>21</sub> は独立して、C<sub>1</sub>、C<sub>2</sub>、C<sub>3</sub>、C<sub>4</sub>、C<sub>5</sub>、またはC<sub>6</sub> アルキルであり、あるいはR<sub>19</sub> およびR<sub>20</sub> は結合された窒素原子と一緒に5員環を形成し；

Vは、結合、-CH<sub>2</sub>-、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-、-O-CH<sub>2</sub>-、-OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-または-OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-であり；

R<sub>12</sub>、R<sub>13</sub>、R<sub>14</sub>、R<sub>15</sub>、R<sub>16</sub>、R<sub>17</sub>、およびR<sub>18</sub> は独立して、HあるいはC<sub>1</sub>、C<sub>2</sub>、C<sub>3</sub>、C<sub>4</sub>、C<sub>5</sub>、またはC<sub>6</sub> アルキルであり；

Zは、(CHR<sub>1</sub>)<sub>n</sub>-C(O)-NR<sub>2</sub>(CHR<sub>3</sub>)<sub>m</sub>-Arであり、式中、Arは置換または非置換アリールあるいは窒素含有ヘテロアリール基、たとえばベンゼン、ピリジン、またはピリミジンである。たとえばZは；

【0019】

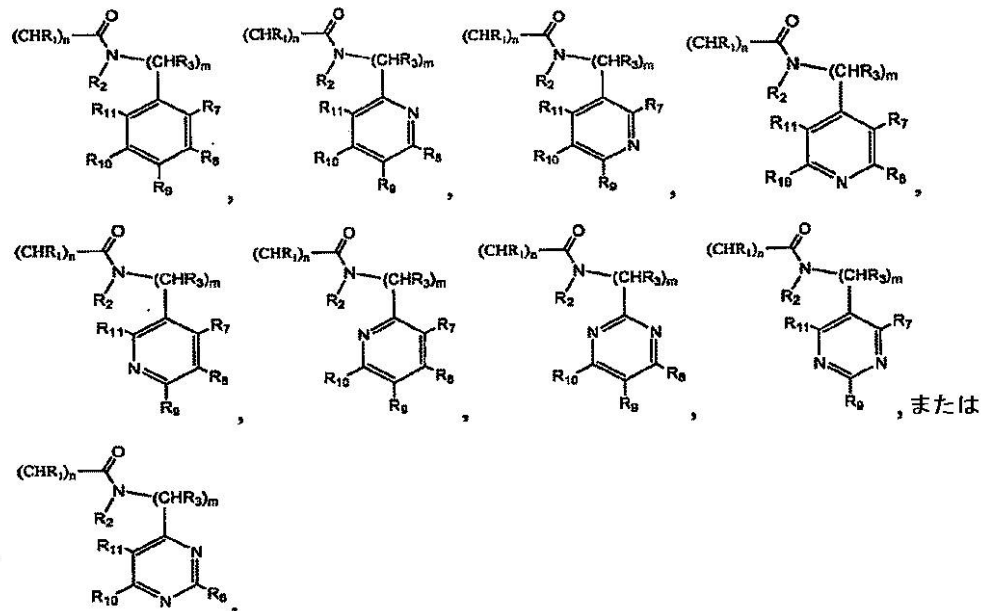
10

20

30

40

## 【化 8】



10

であり、式中、

$R_1$ 、 $R_2$ 、および  $R_3$  は独立して、H、あるいは  $C_1$ 、 $C_2$ 、 $C_3$ 、 $C_4$ 、 $C_5$ 、または  $C_6$  アルキルであり；

20

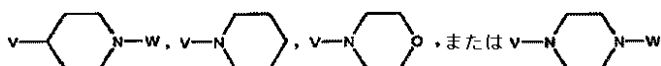
$n$  および  $m$  は独立して、0、1、または 2 であり；

$R_7$ 、 $R_8$ 、 $R_9$ 、 $R_{10}$ 、および  $R_{11}$  は独立して、水素、ヒドロキシル、ハロゲン、A、 $C_1$ 、 $C_2$ 、 $C_3$ 、 $C_4$ 、 $C_5$ 、または  $C_6$  アルキル、 $C_1$ 、 $C_2$ 、 $C_3$ 、 $C_4$ 、 $C_5$ 、または  $C_6$  アルコキシ、O - 低級 ( $C_1$ 、 $C_2$ 、 $C_3$ 、 $C_4$ 、 $C_5$ 、または  $C_6$ ) アルキル - アリール、O - ベンジル、 $C_1$ 、 $C_2$ 、 $C_3$ 、 $C_4$ 、 $C_5$ 、または  $C_6$  アルキル - OH、COOH、COO - 低級 ( $C_1$ 、 $C_2$ 、 $C_3$ 、 $C_4$ 、 $C_5$ 、または  $C_6$ ) アルキル、SO<sub>2</sub>H、SO<sub>2</sub> - 低級 ( $C_1$ 、 $C_2$ 、 $C_3$ 、 $C_4$ 、 $C_5$ 、または  $C_6$ ) アルキル、あるいは

【0020】

30

## 【化 9】



であり、式中、W は H、あるいは  $C_1$ 、 $C_2$ 、 $C_3$ 、 $C_4$ 、 $C_5$ 、または  $C_6$  アルキル、 $C_1$ 、 $C_2$ 、 $C_3$ 、 $C_4$ 、 $C_5$ 、または  $C_6$  アルキル - アリールであり；

A は、SO<sub>3</sub>H、OSO<sub>3</sub>H、PO<sub>3</sub>H<sub>2</sub>、OPO<sub>3</sub>H<sub>2</sub>、NH<sub>2</sub>、NHR<sub>19</sub>、NR<sub>20</sub>R<sub>21</sub>、

【0021】

## 【化 10】



40

、テトラゾール、O - 低級 ( $C_1$ 、 $C_2$ 、 $C_3$ 、 $C_4$ 、 $C_5$ 、または  $C_6$ ) アルキル - D、O - C(O) - 低級 ( $C_1$ 、 $C_2$ 、 $C_3$ 、 $C_4$ 、 $C_5$ 、または  $C_6$ ) アルキル - L、NH - 低級 ( $C_1$ 、 $C_2$ 、 $C_3$ 、 $C_4$ 、 $C_5$ 、または  $C_6$ ) アルキル - M、または O - アリール - Q であり、さらに式中、低級 ( $C_1$ 、 $C_2$ 、 $C_3$ 、 $C_4$ 、 $C_5$ 、または  $C_6$ ) アルキルは直鎖または分枝アルキルであり；

D は、C(O)NH<sub>2</sub>、COOH、SO<sub>3</sub>H、OSO<sub>3</sub>H、PO<sub>3</sub>H<sub>2</sub>、OPO<sub>3</sub>H<sub>2</sub>、NH<sub>2</sub>、NHR<sub>19</sub>、NR<sub>19</sub>R<sub>20</sub>、SO<sub>2</sub>R<sub>21</sub>、グリコシド、低級  $C_1$ 、 $C_2$ 、 $C_3$ 、 $C_4$ 、 $C_5$ 、 $C_6$  アルコキシ、アリル、ヘテロアリル、または

【0022】

50



## 【化 1 1】



であり；

Lは、アリール、ヘテロアリール、OH、C(O)NH<sub>2</sub>、COOH、SO<sub>3</sub>H、OSO<sub>3</sub>H、PO<sub>3</sub>H<sub>2</sub>、OPO<sub>3</sub>H<sub>2</sub>、NH<sub>2</sub>、NHR<sub>19</sub>、NR<sub>19</sub>R<sub>20</sub>、SO<sub>2</sub>R<sub>21</sub>、グリコシド、低級C<sub>1</sub>、C<sub>2</sub>、C<sub>3</sub>、C<sub>4</sub>、C<sub>5</sub>、C<sub>6</sub>アルコキシ、または

## 【0023】

## 【化 1 2】



10

であり；

Mは、アリール、ヘテロアリール、OH、C(O)NH<sub>2</sub>、COOH、SO<sub>3</sub>H、OSO<sub>3</sub>H、PO<sub>3</sub>H<sub>2</sub>、OPO<sub>3</sub>H<sub>2</sub>、NH<sub>2</sub>、NHR<sub>19</sub>、NR<sub>19</sub>R<sub>20</sub>、SO<sub>2</sub>R<sub>21</sub>、グリコシド、低級C<sub>1</sub>、C<sub>2</sub>、C<sub>3</sub>、C<sub>4</sub>、C<sub>5</sub>、C<sub>6</sub>アルコキシ、または

## 【0024】

## 【化 1 3】



20

であり；

Qは、アリール、ヘテロアリール、OH、C(O)NH<sub>2</sub>、COOH、SO<sub>3</sub>H、OSO<sub>3</sub>H、PO<sub>3</sub>H<sub>2</sub>、OPO<sub>3</sub>H<sub>2</sub>、NH<sub>2</sub>、NHR<sub>19</sub>、NR<sub>19</sub>R<sub>20</sub>、SO<sub>2</sub>R<sub>21</sub>、グリコシド、低級C<sub>1</sub>、C<sub>2</sub>、C<sub>3</sub>、C<sub>4</sub>、C<sub>5</sub>、C<sub>6</sub>アルコキシ、または

## 【0025】

## 【化 1 4】



30

であり；

R<sub>19</sub>、R<sub>20</sub> および R<sub>21</sub> は独立して、C<sub>1</sub>、C<sub>2</sub>、C<sub>3</sub>、C<sub>4</sub>、C<sub>5</sub>、またはC<sub>6</sub>アルキルであり、あるいはR<sub>19</sub> および R<sub>20</sub> は結合された窒素原子と一緒に5員環を形成し；

Vは、結合、-CH<sub>2</sub>-、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-、-O-CH<sub>2</sub>-、-OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-または-OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-である。

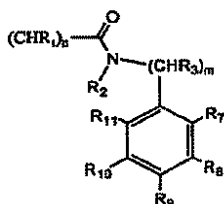
## 【0026】

本発明の特定の化合物において、Zは

## 【0027】

## 【化 1 5】

40



である。

## 【0028】

本発明の特定の化合物は、化合物1～136および137より選択される。たとえば本発明の化合物は、化合物

50

【 0 0 2 9 】

【 化 1 6 】

1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10,

11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35,  
 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60,  
 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85,  
 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100, 101, 102, 103, 104, 105, 106, 107,  
 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 124, 125,  
 126, 127, 128, 129, 130, 131, 132, 133, 134, 135, 136, または 137.

10

である。

【 0 0 3 0 】

本発明の化合物は、化合物 33、38、40、76、133、134、136 および 137 を含む。

【 0 0 3 1 】

本発明の特定の化合物は、化合物 138 ~ 246 および 247 より選択される。たとえば本発明の化合物は、化合物

【 0 0 3 2 】

【 化 1 7 】

138, 139, 140, 141, 142,

20

143, 144, 145, 146, 147, 148, 149, 150, 151, 152, 153, 154, 155, 156, 157, 158, 159, 160,  
 161, 162, 163, 164, 165, 166, 167, 168, 169, 170, 171, 172, 173, 174, 175, 176, 177, 178,  
 179, 180, 181, 182, 183, 184, 185, 186, 187, 188, 189, 190, 191, 192, 193, 194, 195, 196,  
 197, 198, 199, 200, 201, 202, 203, 204, 205, 206, 207, 208, 209, 210, 211, 212, 213, 214,  
 215, 216, 217, 218, 219, 220, 221, 222, 223, 224, 225, 226, 227, 228, 229, 230, 231, 232,  
 233, 234, 235, 236, 237, 238, 239, 240, 241, 242, 243, 244, 245, 246, または 247.

である。

【 0 0 3 3 】

30

本発明の化合物は、化合物 146 および 147 を含む。

【 0 0 3 4 】

本発明の特定の化合物は、化合物 248 ~ 273 および 274 より選択される。たとえば本発明の化合物は、化合物 248、249、250、251、252、253、254、255、256、257、258、259、260、261、262、263、264、265、266、267、268、269、270、271、272、273、または 274 である。

【 0 0 3 5 】

式 I の特定の化合物において、 $X_a$ 、 $X_a$ 、 $X_c$ 、 $X_d$  および  $X_e$  の少なくとも 1 つは、N である。

40

【 0 0 3 6 】

たとえば式 I の化合物において、 $X_a$  は N であり、 $X_b$  は  $CR_b$  であり、 $X_c$  は  $CR_c$  であり、 $X_d$  は  $CR_d$  であり、 $X_e$  は  $CR_e$  である。

【 0 0 3 7 】

式 I の特定の化合物において、 $X_y$  は  $CY$  であり、 $X_z$  は  $CZ$  である。

【 0 0 3 8 】

たとえば式 I の特定の化合物において、Y は水素である。

【 0 0 3 9 】

式 I の特定の化合物において、 $R_b$  は  $C_1$ 、 $C_2$ 、 $C_3$ 、 $C_4$ 、 $C_5$ 、または  $C_6$  アルコキシである。たとえば  $R_b$  は、メトキシまたはエトキシである。式 I の特定の化合物に

50

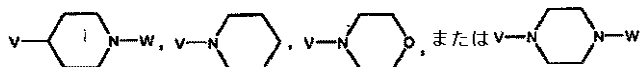
において、 $R_b$  は水素である。式 I の他の化合物において、 $R_b$  は、F、Cl、Br、および I より選択される。

【0040】

式 I の他の化合物において、 $R_b$  は、

【0041】

【化18】



であり、式中、W は、H、あるいは  $C_1$ 、 $C_2$ 、 $C_3$ 、 $C_4$ 、 $C_5$ 、または  $C_6$  アルキル、 $C_1$ 、 $C_2$ 、 $C_3$ 、 $C_4$ 、 $C_5$ 、または  $C_6$  アルキル - アリールであり；V は、結合、 $-CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2CH_2-$ 、 $-O-CH_2-$ 、 $-OCH_2CH_2-$  または  $-OCH_2CH_2CH_2-$  である。たとえば V は結合である。式 I の特定の化合物において、W は水素である。式 I の他の化合物において、W は、 $C_1$ 、 $C_2$ 、 $C_3$ 、 $C_4$ 、 $C_5$ 、または  $C_6$  アルキルである。

【0042】

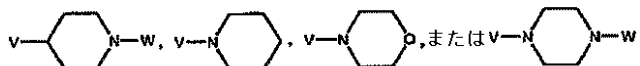
式 I の特定の化合物において、 $R_c$  は  $C_1$ 、 $C_2$ 、 $C_3$ 、 $C_4$ 、 $C_5$ 、または  $C_6$  アルコキシである。たとえば  $R_c$  は、メトキシまたはエトキシである。式 I の他の化合物において、 $R_c$  は、水素、F、Cl、Br、または I である。

【0043】

式 I の他の化合物において、 $R_c$  は、

【0044】

【化19】



であり、式中、W は、H、あるいは  $C_1$ 、 $C_2$ 、 $C_3$ 、 $C_4$ 、 $C_5$ 、または  $C_6$  アルキル、 $C_1$ 、 $C_2$ 、 $C_3$ 、 $C_4$ 、 $C_5$ 、または  $C_6$  アルキル - アリールであり；V は、結合、 $-CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2CH_2-$ 、 $-O-CH_2-$ 、 $-OCH_2CH_2-$  または  $-OCH_2CH_2CH_2-$  である。

【0045】

たとえば V は結合である。式 I の特定の化合物において、W は水素である。式 I の他の化合物において、W は、 $C_1$ 、 $C_2$ 、 $C_3$ 、 $C_4$ 、 $C_5$ 、または  $C_6$  アルキルである。

【0046】

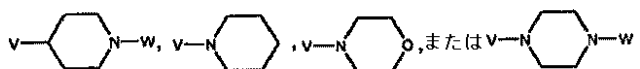
式 I の特定の化合物において、 $R_d$  は  $C_1$ 、 $C_2$ 、 $C_3$ 、 $C_4$ 、 $C_5$ 、または  $C_6$  アルコキシである。たとえば  $R_d$  は、メトキシまたはエトキシである。式 I の他の化合物において、 $R_d$  は、水素、F、Cl、Br、または I である。

【0047】

式 I の他の化合物において、 $R_d$  は、

【0048】

【化20】



であり、式中、W は、H、あるいは  $C_1$ 、 $C_2$ 、 $C_3$ 、 $C_4$ 、 $C_5$ 、または  $C_6$  アルキル、 $C_1$ 、 $C_2$ 、 $C_3$ 、 $C_4$ 、 $C_5$ 、または  $C_6$  アルキル - アリールであり；V は、結合、 $-CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2CH_2-$ 、 $-O-CH_2-$ 、 $-OCH_2CH_2-$  または  $-OCH_2CH_2CH_2-$  である。

【0049】

たとえば V は結合である。式 I の特定の化合物において、W は水素である。式 I の他の

化合物において、Wは、C<sub>1</sub>、C<sub>2</sub>、C<sub>3</sub>、C<sub>4</sub>、C<sub>5</sub>、またはC<sub>6</sub>アルキルである。

【0050】

本発明は、式Iによる化合物の溶媒和物を含む。

【0051】

本発明は、式Iによる化合物の水和物も含む。

【0052】

本発明は、式Iによる化合物の酸添加塩も含む。たとえば塩酸塩（2塩酸塩など）である。

【0053】

本発明は、式Iによる化合物のプロドラッグも含む。

10

【0054】

本発明は、式Iの化合物の製薬的に許容される塩も含む。

【0055】

本発明は、式Iによる化合物および少なくとも1つの製薬的に許容される賦形剤の組成物も含む。

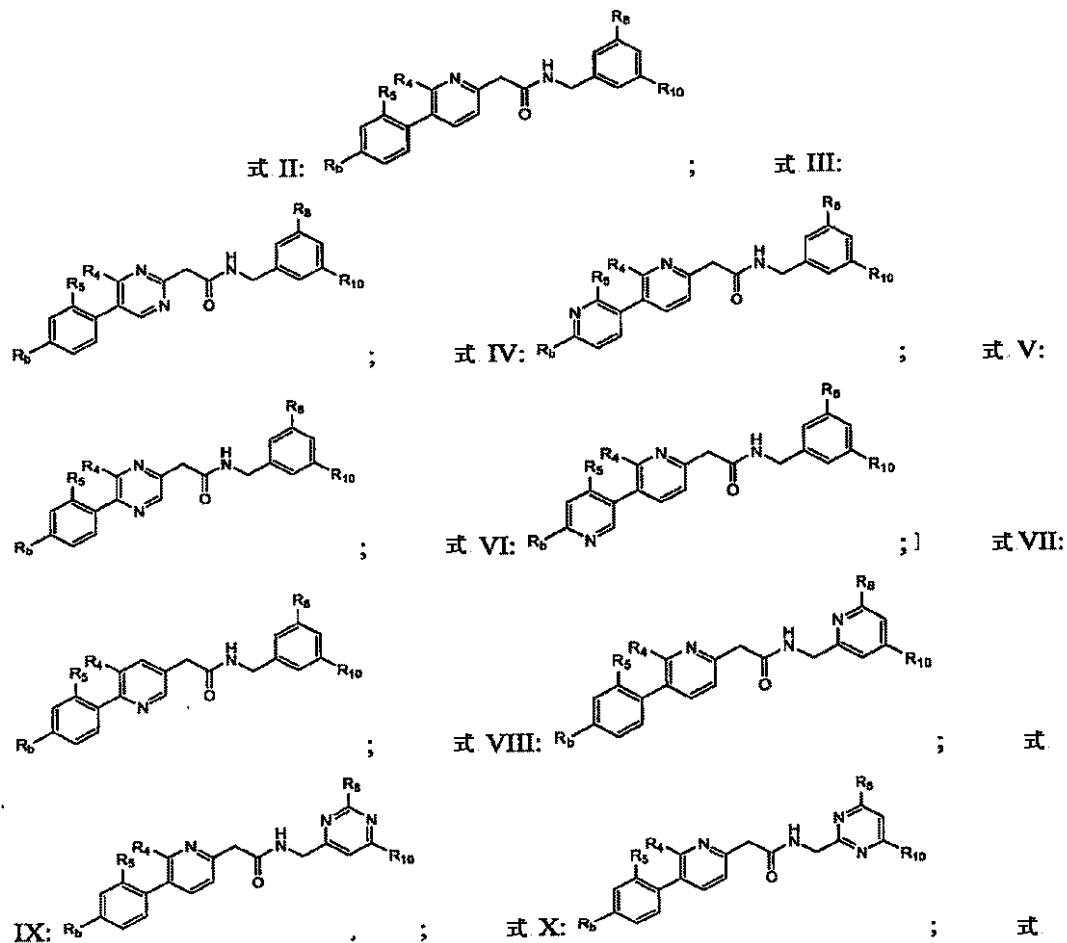
【0056】

本発明は、式II、III、IV、V、VI、VII、VIII、IX、X、XI、XII、およびXIIIの1つによる構造を有する、式Iの化合物：

【0057】

【化21】

20

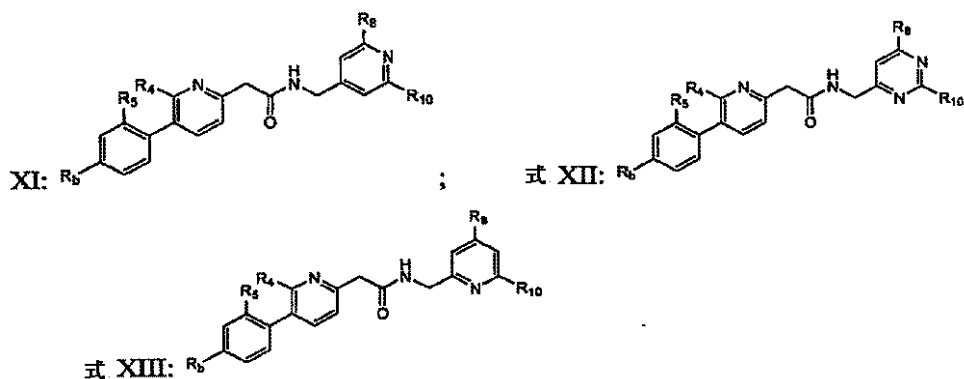


30

40

【0058】

## 【化 2 2】



10

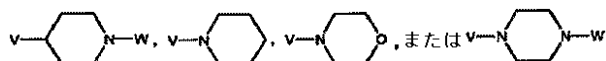
あるいはその塩、溶媒和物、水和物、またはプロドラッグに関し、

式中： $R_b$ 、 $R_4$ 、 $R_5$ 、 $R_8$ 、および $R_{10}$ は独立して、水素、ヒドロキシル、ハロゲン、A、 $C_1$ 、 $C_2$ 、 $C_3$ 、 $C_4$ 、 $C_5$ 、または $C_6$ アルキル、 $C_1$ 、 $C_2$ 、 $C_3$ 、 $C_4$ 、 $C_5$ 、または $C_6$ アルコキシ、O - 低級（ $C_1$ 、 $C_2$ 、 $C_3$ 、 $C_4$ 、 $C_5$ 、または $C_6$ ）アルキル - アリール、O - ベンジル、 $C_1$ 、 $C_2$ 、 $C_3$ 、 $C_4$ 、 $C_5$ 、または $C_6$ アルキル - OH、COOH、COO - 低級（ $C_1$ 、 $C_2$ 、 $C_3$ 、 $C_4$ 、 $C_5$ 、または $C_6$ ）アルキル、SO<sub>2</sub>H、SO<sub>2</sub> - 低級（ $C_1$ 、 $C_2$ 、 $C_3$ 、 $C_4$ 、 $C_5$ 、または $C_6$ ）アルキル、

20

## 【0059】

## 【化 2 3】

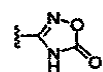


であり、式中、WはH、あるいは $C_1$ 、 $C_2$ 、 $C_3$ 、 $C_4$ 、 $C_5$ 、または $C_6$ アルキル、 $C_1$ 、 $C_2$ 、 $C_3$ 、 $C_4$ 、 $C_5$ 、または $C_6$ アルキル - アリールであり；

Aは、SO<sub>3</sub>H、OSO<sub>3</sub>H、PO<sub>3</sub>H<sub>2</sub>、OPO<sub>3</sub>H<sub>2</sub>、NH<sub>2</sub>、NHR<sub>19</sub>、NR<sub>20</sub>

## 【0060】

## 【化 2 4】



、テトラゾール、O - 低級（ $C_1$ 、 $C_2$ 、 $C_3$ 、 $C_4$ 、 $C_5$ 、または $C_6$ ）アルキル - D、O - C(O) - 低級（ $C_1$ 、 $C_2$ 、 $C_3$ 、 $C_4$ 、 $C_5$ 、または $C_6$ ）アルキル - L、NH - 低級（ $C_1$ 、 $C_2$ 、 $C_3$ 、 $C_4$ 、 $C_5$ 、または $C_6$ ）アルキル - M、またはO - アリール - Qであり、さらに式中、低級（ $C_1$ 、 $C_2$ 、 $C_3$ 、 $C_4$ 、 $C_5$ 、または $C_6$ ）アルキルは直鎖または分枝アルキルであり；

Dは、C(O)NH<sub>2</sub>、COOH、SO<sub>3</sub>H、OSO<sub>3</sub>H、PO<sub>3</sub>H<sub>2</sub>、OPO<sub>3</sub>H<sub>2</sub>、NH<sub>2</sub>、NHR<sub>19</sub>、NR<sub>19</sub>R<sub>20</sub>、SO<sub>2</sub>R<sub>21</sub>、グリコシド、低級 $C_1$ 、 $C_2$ 、 $C_3$ 、 $C_4$ 、 $C_5$ 、 $C_6$ アルコキシ、アリール、ヘテロアリール、または

40

## 【0061】

## 【化 2 5】



であり；

Lは、アリール、ヘテロアリール、OH、C(O)NH<sub>2</sub>、COOH、SO<sub>3</sub>H、OSO<sub>3</sub>H、PO<sub>3</sub>H<sub>2</sub>、OPO<sub>3</sub>H<sub>2</sub>、NH<sub>2</sub>、NHR<sub>19</sub>、NR<sub>19</sub>R<sub>20</sub>、SO<sub>2</sub>R<sub>21</sub>、グリコシド、低級 $C_1$ 、 $C_2$ 、 $C_3$ 、 $C_4$ 、 $C_5$ 、 $C_6$ アルコキシ、または

50

【 0 0 6 2 】

【 化 2 6 】



であり；

Mは、アリール、ヘテロアリール、OH、C(O)NH<sub>2</sub>、COOH、SO<sub>3</sub>H、OSO<sub>3</sub>H、PO<sub>3</sub>H<sub>2</sub>、OPO<sub>3</sub>H<sub>2</sub>、NH<sub>2</sub>、NHR<sub>19</sub>、NR<sub>19</sub>R<sub>20</sub>、SO<sub>2</sub>R<sub>21</sub>、グリコシド、低級C<sub>1</sub>、C<sub>2</sub>、C<sub>3</sub>、C<sub>4</sub>、C<sub>5</sub>、C<sub>6</sub>アルコキシ、または

【 0 0 6 3 】

10

【 化 2 7 】



であり；

Qは、アリール、ヘテロアリール、OH、C(O)NH<sub>2</sub>、COOH、SO<sub>3</sub>H、OSO<sub>3</sub>H、PO<sub>3</sub>H<sub>2</sub>、OPO<sub>3</sub>H<sub>2</sub>、NH<sub>2</sub>、NHR<sub>19</sub>、NR<sub>19</sub>R<sub>20</sub>、SO<sub>2</sub>R<sub>21</sub>、グリコシド、低級C<sub>1</sub>、C<sub>2</sub>、C<sub>3</sub>、C<sub>4</sub>、C<sub>5</sub>、C<sub>6</sub>アルコキシ、または

【 0 0 6 4 】

【 化 2 8 】

20



であり；

R<sub>19</sub>、R<sub>20</sub> および R<sub>21</sub> は独立して、C<sub>1</sub>、C<sub>2</sub>、C<sub>3</sub>、C<sub>4</sub>、C<sub>5</sub>、またはC<sub>6</sub>アルキルであり、あるいはR<sub>19</sub> および R<sub>20</sub> は結合された窒素原子と一緒に5員環を形成し；

Vは、結合、-CH<sub>2</sub>-、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-、-O-CH<sub>2</sub>-、-OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-または-OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-である。

【 0 0 6 5 】

30

たとえば式II、III、IV、V、VI、VII、VIII、IX、X、XI、XII、およびXIIIの化合物において、R<sub>8</sub>は水素、F、Cl、Br、またはIである。たとえばR<sub>8</sub>はFである。特定の化合物においてR<sub>8</sub>はHである。

【 0 0 6 6 】

式II、III、IV、V、VI、VII、VIII、IX、X、XI、XII、およびXIIIの特定の化合物において、R<sub>b</sub>は、C<sub>1</sub>、C<sub>2</sub>、C<sub>3</sub>、C<sub>4</sub>、C<sub>5</sub>、C<sub>6</sub>アルコキシである。たとえばR<sub>b</sub>は、メトキシまたはエトキシである。

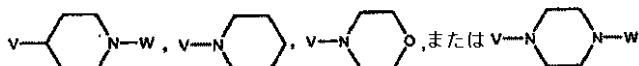
【 0 0 6 7 】

式II、III、IV、V、VI、VII、VIII、IX、X、XI、XII、およびXIIIの特定の化合物において、R<sub>b</sub>は水素、F、Cl、Br、またはIである。式II、III、IV、V、VI、VII、VIII、IX、X、XI、XII、およびXIIIの他の化合物において、R<sub>b</sub>は、

40

【 0 0 6 8 】

【 化 2 9 】



であり、式中、Wは、H、あるいはC<sub>1</sub>、C<sub>2</sub>、C<sub>3</sub>、C<sub>4</sub>、C<sub>5</sub>、またはC<sub>6</sub>アルキル、C<sub>1</sub>、C<sub>2</sub>、C<sub>3</sub>、C<sub>4</sub>、C<sub>5</sub>、またはC<sub>6</sub>アルキル-アリールであり；Vは、結合、-CH<sub>2</sub>-、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-、-O-CH<sub>2</sub>-、-OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-または-OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-である。

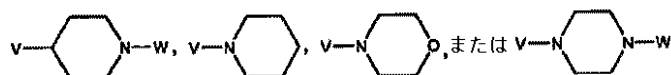
50

## 【 0 0 6 9 】

式 I I、I I I、I V、V、V I、V I I、V I I I、I X、X、X I、X I I、および X I I I の特定の化合物において、 $R_4$  は、水素、 $C_1$ 、 $C_2$ 、 $C_3$ 、 $C_4$ 、 $C_5$ 、または  $C_6$  アルコキシ、F、Cl、Br、または I である。式 I I、I I I、I V、V、V I、V I I、V I I I、I X、X、X I、X I I、および X I I I の他の化合物において、 $R_4$  は、

## 【 0 0 7 0 】

## 【 化 3 0 】



10

であり、式中、W は、H、あるいは  $C_1$ 、 $C_2$ 、 $C_3$ 、 $C_4$ 、 $C_5$ 、または  $C_6$  アルキル、 $C_1$ 、 $C_2$ 、 $C_3$ 、 $C_4$ 、 $C_5$ 、または  $C_6$  アルキル - アリールであり；V は、結合、 $-CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2CH_2-$ 、 $-O-CH_2-$ 、 $-OCH_2CH_2-$  または  $-OCH_2CH_2CH_2-$  である。

## 【 0 0 7 1 】

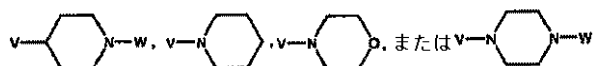
たとえば式 I I、I I I、I V、V、V I、V I I、V I I I、I X、X、X I、X I I、および X I I I の特定の化合物において、 $R_5$  は、水素、 $C_1$ 、 $C_2$ 、 $C_3$ 、 $C_4$ 、 $C_5$ 、または  $C_6$  アルコキシ、F、Cl、Br、または I である。式 I I、I I I、I V、V、V I、V I I、V I I I、I X、X、X I、X I I、および X I I I の他の化合物

20

において、 $R_5$  は、

## 【 0 0 7 2 】

## 【 化 3 1 】



であり、式中、W は、H、あるいは  $C_1$ 、 $C_2$ 、 $C_3$ 、 $C_4$ 、 $C_5$ 、または  $C_6$  アルキル、 $C_1$ 、 $C_2$ 、 $C_3$ 、 $C_4$ 、 $C_5$ 、または  $C_6$  アルキル - アリールであり；V は、結合、 $-CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2CH_2-$ 、 $-O-CH_2-$ 、 $-OCH_2CH_2-$  または  $-OCH_2CH_2CH_2-$  である。

30

## 【 0 0 7 3 】

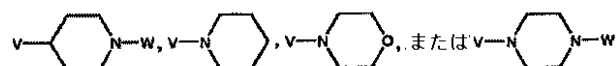
式 I I、I I I、I V、V、V I、V I I、V I I I、I X、X、X I、X I I、および X I I I の特定の化合物において、 $R_{10}$  は、水素、 $C_1$ 、 $C_2$ 、 $C_3$ 、 $C_4$ 、 $C_5$ 、または  $C_6$  アルコキシ、F、Cl、Br、または I である。たとえば  $R_{10}$  は、メトキシ、エトキシまたはイソブトキシである。

## 【 0 0 7 4 】

式 I I、I I I、I V、V、V I、V I I、V I I I、I X、X、X I、X I I、および X I I I の他の化合物において、 $R_{10}$  は、

## 【 0 0 7 5 】

## 【 化 3 2 】



40

であり、式中、W は、H、あるいは  $C_1$ 、 $C_2$ 、 $C_3$ 、 $C_4$ 、 $C_5$ 、または  $C_6$  アルキル、 $C_1$ 、 $C_2$ 、 $C_3$ 、 $C_4$ 、 $C_5$ 、または  $C_6$  アルキル - アリールであり；V は、結合、 $-CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2CH_2-$ 、 $-O-CH_2-$ 、 $-OCH_2CH_2-$  または  $-OCH_2CH_2CH_2-$  である。

## 【 0 0 7 6 】

たとえば式 I I、I I I、I V、V、V I、V I I、V I I I、I X、X、X I、X I I、および X I I I の化合物において、W は、水素、あるいは  $C_1$ 、 $C_2$ 、 $C_3$ 、 $C_4$ 、

50

C<sub>5</sub>、C<sub>6</sub> アルキルである。

【0077】

本発明の特定の化合物は、式ⅠⅠによる化合物を含む。

【0078】

本発明は、式ⅠⅠ、ⅠⅠⅠ、ⅠⅣ、Ⅴ、ⅤⅠ、ⅤⅠⅠ、ⅤⅠⅠⅠ、ⅠⅩ、Ⅹ、ⅩⅠ、ⅩⅠⅠ、およびⅩⅠⅠⅠの1つによる化合物の溶媒和物に関する。本発明は、式ⅠⅠ、ⅠⅠⅠ、ⅠⅣ、Ⅴ、ⅤⅠ、ⅤⅠⅠ、ⅤⅠⅠⅠ、ⅠⅩ、Ⅹ、ⅩⅠ、ⅩⅠⅠ、およびⅩⅠⅠⅠの1つによる化合物の水和物にも関する。

【0079】

本発明は、式ⅠⅠ、ⅠⅠⅠ、ⅠⅣ、Ⅴ、ⅤⅠ、ⅤⅠⅠ、ⅤⅠⅠⅠ、ⅠⅩ、Ⅹ、ⅩⅠ、ⅩⅠⅠ、およびⅩⅠⅠⅠの1つによる化合物の酸添加塩にも関する。たとえば塩酸塩である。

10

【0080】

さらに本発明は、式ⅠⅠ、ⅠⅠⅠ、ⅠⅣ、Ⅴ、ⅤⅠ、ⅤⅠⅠ、ⅤⅠⅠⅠ、ⅠⅩ、Ⅹ、ⅩⅠ、ⅩⅠⅠ、およびⅩⅠⅠⅠの1つによる化合物のプロドラッグに関する。

【0081】

本発明は、式ⅠⅠ、ⅠⅠⅠ、ⅠⅣ、Ⅴ、ⅤⅠ、ⅤⅠⅠ、ⅤⅠⅠⅠ、ⅠⅩ、Ⅹ、ⅩⅠ、ⅩⅠⅠ、およびⅩⅠⅠⅠの1つの化合物の製薬的に許容される塩にも関する。

【0082】

本発明は、式Ⅰ、ⅠⅠ、ⅠⅠⅠ、ⅠⅣ、Ⅴ、ⅤⅠ、ⅤⅠⅠ、ⅤⅠⅠⅠ、ⅠⅩ、Ⅹ、ⅩⅠ、ⅩⅠⅠ、およびⅩⅠⅠⅠの1つによる化合物ならびに少なくとも1つの製薬的に許容される賦形剤を含む組成物を含む。

20

【0083】

本発明は、キナーゼシグナル伝達カスケードの成分を調節するための化合物および該化合物を使用する方法に関する。いくつかの化合物は、キナーゼシグナル伝達カスケードの1つを超える成分の調節に有用でありうる。本発明の化合物は、医薬品として有用である。

【0084】

本発明の特定の化合物は、非ATP競合キナーゼインヒビタである。

【0085】

本発明は、細胞増殖障害を治療するための化合物および該化合物を使用する方法に関する。

30

【0086】

本発明は、式Ⅰ、ⅠⅠ、ⅠⅠⅠ、ⅠⅣ、Ⅴ、ⅤⅠ、ⅤⅠⅠ、ⅤⅠⅠⅠ、ⅠⅩ、Ⅹ、ⅩⅠ、ⅩⅠⅠ、およびⅩⅠⅠⅠの1つによる化合物、あるいはその塩、溶媒和物、水和物、またはプロドラッグ、および少なくとも1つの製薬的に許容される賦形剤を含む製薬組成物をその必要がある対象に投与することによって、細胞増殖障害を予防または治療する方法も含む。

【0087】

本発明は、細胞増殖障害を予防または治療するための薬剤の製造における本発明の化合物の使用を含む。

40

【0088】

たとえば細胞増殖障害は前癌状態または癌である。本発明の化合物によって治療または予防される細胞増殖障害は、癌、たとえば結腸癌または肺癌でありうる。

【0089】

本発明の化合物によって治療または予防される細胞増殖障害は、過剰増殖性障害でありうる。

【0090】

本発明の化合物によって治療または予防される細胞増殖障害は、乾癬でありうる。

【0091】

50



たとえば増殖性障害の治療または予防は、チロシンキナーゼの阻害を通じて行われうる。たとえばチロシンキナーゼは、Srcキナーゼまたは接着斑キナーゼ（FAK）でありうる。

【0092】

本発明は、式Iによる化合物またはII、III、IV、V、VI、VII、VIII、IX、X、XI、XII、およびXIIIの化合物、あるいはその塩、溶媒和物、水和物、またはプロドラッグ、および少なくとも1つの製薬的に許容される賦形剤を含む製薬組成物を投与することによって、チロシンキナーゼ阻害によって調節される疾患または障害を予防または治療する方法に関する。たとえばチロシンキナーゼ阻害によって調節される疾患または障害は、癌、前癌状態、過剰増殖性障害、または微生物感染である。たとえば該化合物は、式IまたはIIによる化合物である。

10

【0093】

本発明は、チロシンキナーゼ阻害によって調節される疾患または障害を治療または予防するための薬剤の製造における、本発明の化合物の使用に関する。

【0094】

本発明の製薬組成物は、キナーゼ経路を調節しうる。

【0095】

たとえばキナーゼ経路は、Srcキナーゼ経路、または接着斑キナーゼ経路である。

【0096】

本発明の製薬組成物は、キナーゼを直接調節しうる。たとえばキナーゼはSrcキナーゼ、または接着斑キナーゼである。

20

【0097】

本発明の特定の製薬組成物は、非ATP競合キナーゼインヒビタである。

【0098】

本発明の化合物は、微生物感染、たとえば細菌、真菌、寄生虫またはウイルス感染を治療または予防するのに有用である。

【0099】

本発明の特定の製薬組成物は、化合物

【0100】

【化33】

30

1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 93, 95, 96, 97, 98, 99, 100, 101, 102, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 124, 125, 126, 127, 128, 129, 130, 131, 132, 133, 134, 135, 136, および 137.

40

より選択される化合物を含む。たとえば製薬組成物は、化合物33、38、40、76、133、134、136または137を含む。

【0101】

本発明の特定の製薬組成物は、化合物

【0102】

## 【化 3 4】

138, 139, 140, 141, 142, 143, 144, 145, 146, 147, 148, 149, 150,  
151, 152, 153, 154, 155, 156, 157, 158, 159, 160, 161, 162, 163, 164, 165, 166, 167, 168,  
169, 170, 171, 172, 173, 174, 175, 176, 177, 178, 179, 180, 181, 182, 183, 184, 185, 186,  
187, 188, 189, 190, 191, 192, 193, 194, 195, 196, 197, 198, 199, 200, 201, 202, 203, 204,  
205, 206, 207, 208, 209, 210, 211, 212, 213, 214, 215, 216, 217, 218, 219, 220, 221, 222,  
223, 224, 225, 226, 227, 228, 229, 230, 231, 232, 233, 234, 235, 236, 237, 238, 239, 240,  
241, 242, 243, 244, 245, 246, および 247.

10

より選択される化合物を含む。たとえば製薬組成物は、化合物 1 4 6 または 1 4 7 を含む。

## 【0 1 0 3】

本発明の特定の化合物は、化合物 2 4 8 ~ 2 7 4 より選択される。たとえば本発明の化合物は、化合物

## 【0 1 0 4】

## 【化 3 5】

248, 249, 250, 251, 252, 253, 254,  
255, 256, 257, 258, 259, 260, 261, 262, 263, 264, 265, 266, 267, 268, 269, 270, 271, 272,  
273, または 274.

20

である。

## 【0 1 0 5】

本発明の化合物は、医薬品として使用されうる。たとえば本発明の化合物は、ヒトおよび/または動物を治療するための、たとえばヒトおよび/または他の哺乳類を治療するための抗増殖剤として使用される。該化合物は制限なく、たとえば抗癌剤、抗血管新生剤、抗微生物剤、抗菌剤、抗真菌剤、駆虫剤および/または抗ウイルス剤として使用されうる。加えて、該化合物は、他の細胞増殖関連障害、たとえば糖尿病性網膜症、黄斑変性および乾癬に使用されうる。抗癌剤は、抗転移剤を含む。

## 【0 1 0 6】

30

本発明の化合物は、抗増殖剤として使用される薬剤の製造で使用されうる。該化合物は制限なく、たとえば抗癌剤、抗血管新生剤、抗微生物剤、抗菌剤、抗真菌剤、駆虫剤および/または抗ウイルス剤として使用されうる。加えて、化合物は、他の細胞増殖関連障害、たとえば糖尿病性網膜症、黄斑変性および乾癬の治療または予防のための薬剤の製造で使用されうる。

## 【0 1 0 7】

医薬品として使用される本発明の化合物は、化合物 1 ~ 1 3 6 および 1 3 7 より選択される化合物を含む。たとえば医薬品として使用される本発明の化合物は、化合物

## 【0 1 0 8】

## 【化 3 6】

40

1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13,  
14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38,  
39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63,  
64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88,  
89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100, 101, 102, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 109,

## 【0 1 0 9】

## 【化 3 7】

110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 124, 125, 126, 127,  
128, 129, 130, 131, 132, 133, 134, 135, 136, または 137.

である。たとえば医薬品として使用される本発明の化合物は、化合物 33、38、40、  
76、133、134、136 および 137 より選択される。

## 【0110】

特定の医薬品は、表 2 に挙げた化合物より選択される化合物を含む。たとえば医薬品と  
して使用される本発明の化合物は、化合物

## 【0111】

10

## 【化 3 8】

138, 139, 140, 141, 142, 143, 144, 145, 146, 147, 148,  
149, 150, 151, 152, 153, 154, 155, 156, 157, 158, 159, 160, 161, 162, 163, 164, 165, 166,  
167, 168, 169, 170, 171, 172, 173, 174, 175, 176, 177, 178, 179, 180, 181, 182, 183, 184,  
185, 186, 187, 188, 189, 190, 191, 192, 193, 194, 195, 196, 197, 198, 199, 200, 201, 202,  
203, 204, 205, 206, 207, 208, 209, 210, 211, 212, 213, 214, 215, 216, 217, 218, 219, 220,  
221, 222, 223, 224, 225, 226, 227, 228, 229, 230, 231, 232, 233, 234, 235, 236, 237, 238,  
239, 240, 241, 242, 243, 244, 245, 246, または 247.

20

である。たとえば医薬品として使用される本発明の化合物は、化合物 146 または 147  
である。

## 【0112】

特定の医薬品は、表 3 に挙げた化合物より選択される化合物を含む。たとえば医薬品と  
して使用される本発明の化合物は、化合物

## 【0113】

## 【化 3 9】

248, 249, 250, 251, 252, 253, 254, 255, 256, 257, 258,  
259, 260, 261, 262, 263, 264, 265, 266, 267, 268, 269, 270, 271, 272, 273, または 274.

30

である。

## 【0114】

本発明の一態様において、本発明の化合物、たとえば式 I の化合物または式 II、II  
I、IV、V、VI、VII、VIII、IX、X、XI、XII、および XIII の化  
合物は、キナーゼカスケードを調節するために使用される。たとえば該化合物は、疾患ま  
たは障害の発現の原因であるキナーゼカスケードの成分を調節するために使用される。

## 【0115】

このような疾患および障害としては、癌、骨粗鬆症、心血管障害、免疫系機能不全、I  
I 型糖尿病、肥満、および移植片拒絶が挙げられる。

## 【0116】

40

たとえば本発明の化合物は、対象における細胞増殖障害を治療または予防するために使  
用されうる。実施形態の一態様において、細胞増殖障害は前癌状態または癌である。実施  
形態の別の態様において、細胞増殖障害は過剰増殖性障害である。別の実施形態において  
、細胞増殖障害、癌または過剰増殖性障害の予防または治療は、キナーゼの阻害を通じて  
行われる。別の実施形態において、細胞増殖障害、癌または過剰増殖性障害の予防または  
治療は、チロシンキナーゼの阻害を通じて行われる。別の実施形態において、細胞増殖障  
害、癌または過剰増殖性障害の予防または治療は、Src キナーゼまたは接着斑キナーゼ  
(FAK) の阻害を通じて行われる。別の実施形態において、対象は哺乳類である。一実  
施形態において、対象はヒトである。

## 【0117】

50

本発明は、本発明の化合物、たとえば式 I の化合物または式 II、III、IV、V、VI、VII、VIII、IX、X、XI、XII、および XIII の化合物の有効量を投与する工程を含む、対象における癌または増殖障害を治療または予防する方法にも関する。たとえば本発明の化合物は、キナーゼインヒビタである。本発明の化合物は、非 ATP 競合キナーゼインヒビタでありうる。本発明の化合物は、キナーゼを直接阻害しうるか、またはそれはキナーゼ経路に影響しうる。

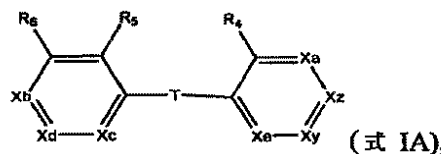
【0118】

本発明の別の態様は、式 IA の化合物、およびその塩、溶媒和物、水和物、またはプロドラッグを含み：

【0119】

10

【化40】



式中：Tは、存在しないか（すなわち環が結合によって連結されている）、 $CR_{12}R_{13}$ 、 $C(O)$ 、O、S、 $S(O)$ 、 $S(O)_2$ 、 $NR_{14}$ 、 $C(R_{15}R_{16})C(R_{17}R_{18})$ 、 $CH_2O$ 、または $OCH_2$ であり；

$X_y$ は、 $CZ$ 、 $CY$ 、N、またはN-Oであり；

20

$X_z$ は、 $CZ$ 、 $CY$ 、N、またはN-Oであり；

$X_y$ および $X_z$ の少なくとも一方が $CZ$ であり；

Yは、水素、ヒドロキシル、ハロゲン、低級（ $C_1$ 、 $C_2$ 、 $C_3$ 、 $C_4$ 、 $C_5$ 、または $C_6$ ）アルキル、 $C_1$ 、 $C_2$ 、 $C_3$ 、 $C_4$ 、 $C_5$ 、または $C_6$ アルコキシ、O-低級（ $C_1$ 、 $C_2$ 、 $C_3$ 、 $C_4$ 、 $C_5$ 、または $C_6$ ）アルキル-アリール、およびO-ベンジルより選択され；

$X_a$ は、 $CR_a$ 、N、またはN-Oであり；

$X_b$ は、 $CR_b$ 、N、またはN-Oであり；

$X_c$ は、 $CR_c$ 、N、またはN-Oであり；

$X_d$ は、 $CR_d$ 、N、またはN-Oであり；

30

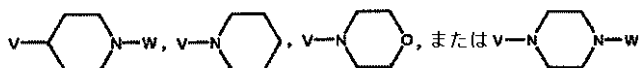
$X_e$ は、 $CR_e$ 、N、またはN-Oであり；

$R_a$ 、 $R_b$ 、 $R_c$ 、 $R_d$ 、 $R_e$ 、 $R_4$ 、 $R_5$ 、および $R_6$ は独立して、水素、ヒドロキシル、ハロゲン、A、 $C_1$ 、 $C_2$ 、 $C_3$ 、 $C_4$ 、 $C_5$ 、または $C_6$ アルキル、 $C_1$ 、 $C_2$ 、 $C_3$ 、 $C_4$ 、 $C_5$ 、または $C_6$ アルコキシ、O-低級（ $C_1$ 、 $C_2$ 、 $C_3$ 、 $C_4$ 、 $C_5$ 、または $C_6$ ）アルキル-アリール、O-ベンジル、 $C_1$ 、 $C_2$ 、 $C_3$ 、 $C_4$ 、 $C_5$ 、または $C_6$ アルキル-OH、 $COOH$ 、 $COO$ -低級（ $C_1$ 、 $C_2$ 、 $C_3$ 、 $C_4$ 、 $C_5$ 、または $C_6$ ）アルキル、 $SO_2H$ 、 $SO_2$ -低級（ $C_1$ 、 $C_2$ 、 $C_3$ 、 $C_4$ 、 $C_5$ 、または $C_6$ ）アルキル、

【0120】

【化41】

40



であり、式中、WはH、あるいは $C_1$ 、 $C_2$ 、 $C_3$ 、 $C_4$ 、 $C_5$ 、または $C_6$ アルキル、 $C_1$ 、 $C_2$ 、 $C_3$ 、 $C_4$ 、 $C_5$ 、または $C_6$ アルキル-アリールであり；

Aは、 $SO_3H$ 、 $OSO_3H$ 、 $PO_3H_2$ 、 $OPO_3H_2$ 、 $NH_2$ 、 $NHR_{19}$ 、 $NR_{20}R_{21}$ 、

【0121】

## 【化 4 2】



、テトラゾール、O - 低級 ( $C_1$ 、 $C_2$ 、 $C_3$ 、 $C_4$ 、 $C_5$ 、または  $C_6$ ) アルキル -  $\underline{D}$ 、O - C (O) - 低級 ( $C_1$ 、 $C_2$ 、 $C_3$ 、 $C_4$ 、 $C_5$ 、または  $C_6$ ) アルキル - L、NH - 低級 ( $C_1$ 、 $C_2$ 、 $C_3$ 、 $C_4$ 、 $C_5$ 、または  $C_6$ ) アルキル - M、または O - アリール - Q であり、さらに式中、低級 ( $C_1$ 、 $C_2$ 、 $C_3$ 、 $C_4$ 、 $C_5$ 、または  $C_6$ ) アルキルは直鎖または分枝アルキルであり；

$\underline{D}$ は、C (O)  $NH_2$ 、COOH、SO<sub>3</sub>H、OSO<sub>3</sub>H、PO<sub>3</sub>H<sub>2</sub>、OPO<sub>3</sub>H<sub>2</sub>、NH<sub>2</sub>、NHR<sub>19</sub>、NR<sub>19</sub>R<sub>20</sub>、SO<sub>2</sub>R<sub>21</sub>、グリコシド、低級  $C_1$ 、 $C_2$ 、 $C_3$ 、 $C_4$ 、 $C_5$ 、 $C_6$  アルコキシ、アリール、ヘテロアリール、または

【0 1 2 2】

## 【化 4 3】



であり；

Lは、アリール、OH、C (O)  $NH_2$ 、COOH、SO<sub>3</sub>H、OSO<sub>3</sub>H、PO<sub>3</sub>H<sub>2</sub>、OPO<sub>3</sub>H<sub>2</sub>、NH<sub>2</sub>、NHR<sub>19</sub>、NR<sub>19</sub>R<sub>20</sub>、SO<sub>2</sub>R<sub>21</sub>、グリコシド、低級  $C_1$ 、 $C_2$ 、 $C_3$ 、 $C_4$ 、 $C_5$ 、 $C_6$  アルコキシ、または

【0 1 2 3】

## 【化 4 4】



であり；

Mは、アリール、ヘテロアリール、OH、C (O)  $NH_2$ 、COOH、SO<sub>3</sub>H、OSO<sub>3</sub>H、PO<sub>3</sub>H<sub>2</sub>、OPO<sub>3</sub>H<sub>2</sub>、NH<sub>2</sub>、NHR<sub>19</sub>、NR<sub>19</sub>R<sub>20</sub>、SO<sub>2</sub>R<sub>21</sub>、グリコシド、低級  $C_1$ 、 $C_2$ 、 $C_3$ 、 $C_4$ 、 $C_5$ 、 $C_6$  アルコキシ、または

【0 1 2 4】

## 【化 4 5】



であり；

Qは、アリール、ヘテロアリール、OH、C (O)  $NH_2$ 、COOH、SO<sub>3</sub>H、OSO<sub>3</sub>H、PO<sub>3</sub>H<sub>2</sub>、OPO<sub>3</sub>H<sub>2</sub>、NH<sub>2</sub>、NHR<sub>19</sub>、NR<sub>19</sub>R<sub>20</sub>、SO<sub>2</sub>R<sub>21</sub>、グリコシド、低級  $C_1$ 、 $C_2$ 、 $C_3$ 、 $C_4$ 、 $C_5$ 、 $C_6$  アルコキシ、または

【0 1 2 5】

## 【化 4 6】



であり；

R<sub>19</sub>、R<sub>20</sub> および R<sub>21</sub> は独立して、 $C_1$ 、 $C_2$ 、 $C_3$ 、 $C_4$ 、 $C_5$ 、または  $C_6$  アルキルであり、あるいは R<sub>19</sub> および R<sub>20</sub> は結合された窒素原子と一緒に 5 員環を形成し；

Vは、結合、-CH<sub>2</sub>-、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-、-O-CH<sub>2</sub>-、-OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>- または -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>- であり；

10

20

30

40

50

$R_{12}$ 、 $R_{13}$ 、 $R_{14}$ 、 $R_{15}$ 、 $R_{16}$ 、 $R_{17}$ 、および $R_{18}$ は独立して、Hあるいは $C_1$ 、 $C_2$ 、 $C_3$ 、 $C_4$ 、 $C_5$ 、または $C_6$ アルキルであり；

Zは、 $(CHR_1)_n - C(O) - NR_2(CHR_3)_m - Ar$ であり、式中、Arは置換または非置換アリールあるいは窒素含有ヘテロアリール基であり、 $R_1$ 、 $R_2$ 、および $R_3$ は独立して、Hまたは $C_1$ 、 $C_2$ 、 $C_3$ 、 $C_4$ 、 $C_5$ 、または $C_6$ アルキルであり；nおよびmは独立して、0、1、または2であり；

但し、 $R_a$ 、 $R_b$ 、 $R_c$ 、 $R_d$ 、 $R_e$ 、 $R_4$ 、 $R_5$ 、および $R_6$ の少なくとも1つはAである。

#### 【0126】

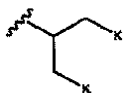
本発明の一実施形態において、 $X_a$ 、 $X_a$ 、 $X_c$ 、 $X_d$ 、 $X_e$ 、 $X_y$ および $X_z$ の少なくとも1つはNである。別の実施形態において、 $X_a$ 、 $X_a$ 、 $X_c$ 、 $X_d$ 、 $X_e$ 、 $X_y$ および $X_z$ の少なくとも2つはNである。別の実施形態において、 $X_a$ および $X_y$ の少なくとも1つはNである。たとえば $X_a$ および $X_y$ のどちらもNである。別の実施形態において、 $X_a$ 、 $X_b$ 、 $X_c$ 、 $X_d$ 、および $X_e$ はそれぞれNまたはN-Oではない。別の実施形態において、 $X_c$ 、 $X_d$ および $X_e$ はそれぞれNまたはN-Oではない。

#### 【0127】

一実施形態において、Tは非存在である。別の実施形態において、 $X_b$ は $CR_b$ である。別の実施形態において、 $R_b$ はAである。たとえば一実施形態において、Aは、O-低級( $C_1$ 、 $C_2$ 、 $C_3$ 、 $C_4$ 、 $C_5$ 、または $C_6$ )アルキル-Dである。一実施形態において、低級( $C_1$ 、 $C_2$ 、 $C_3$ 、 $C_4$ 、 $C_5$ 、または $C_6$ )アルキルは、 $CH_2CH_2CH_2$ である。一実施形態において、低級( $C_1$ 、 $C_2$ 、 $C_3$ 、 $C_4$ 、 $C_5$ 、または $C_6$ )アルキルは、分枝アルキルである。たとえば分枝アルキルは

#### 【0128】

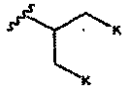
##### 【化47】



である。別の実施形態において、D、L、M、またはQは存在する場合、 $C_1$ 、 $C_2$ 、 $C_3$ 、 $C_4$ 、 $C_5$ 、または $C_6$ アルコキシである。たとえばDはメトキシである。一実施形態において、分枝アルキルは

#### 【0129】

##### 【化48】



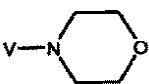
であり、Dはメトキシである。別の実施形態において、D、L、M、またはQは存在する場合、COOHである。たとえば一実施形態において、DはCOOHである。別の実施形態において、D、L、M、またはQは存在する場合、アリールまたはヘテロアリールである。たとえばヘテロアリールはテトラゾールである。

#### 【0130】

一実施形態において、 $R_b$ は

#### 【0131】

##### 【化49】



である。別の実施形態において、 $R_b$ は

#### 【0132】

## 【化50】



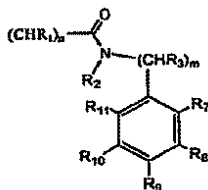
である。一実施形態において、Vは $-OCH_2CH_2-$ である。別の実施形態において、Vは結合である。一実施形態において、Wは、 $C_1$ 、 $C_2$ 、 $C_3$ 、 $C_4$ 、 $C_5$ 、または $C_6$ アルキルである。たとえばWは、メチルまたはエチルである。

## 【0133】

一実施形態において、 $X_z$ はCZであり、さらに式中、Zは

## 【0134】

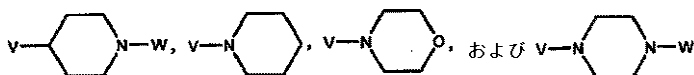
## 【化51】



であり、 $R_7$ 、 $R_8$ 、 $R_9$ 、 $R_{10}$ 、および $R_{11}$ は、水素、ヒドロキシル、ハロゲン、 $C_1$ 、 $C_2$ 、 $C_3$ 、 $C_4$ 、 $C_5$ 、または $C_6$ アルキル、 $C_1$ 、 $C_2$ 、 $C_3$ 、 $C_4$ 、 $C_5$ 、または $C_6$ アルコキシ、O-低級( $C_1$ 、 $C_2$ 、 $C_3$ 、 $C_4$ 、 $C_5$ 、または $C_6$ )アルキル-アリール、O-ベンジル、 $C_1$ 、 $C_2$ 、 $C_3$ 、 $C_4$ 、 $C_5$ 、または $C_6$ アルキル-OH、 $C_1$ 、 $C_2$ 、 $C_3$ 、 $C_4$ 、 $C_5$ 、または $C_6$ アルキル-O- $C_1$ 、 $C_2$ 、 $C_3$ 、 $C_4$ 、 $C_5$ 、または $C_6$ アルキル、

## 【0135】

## 【化52】



であり、式中、WはH、あるいは $C_1$ 、 $C_2$ 、 $C_3$ 、 $C_4$ 、 $C_5$ 、または $C_6$ アルキル、 $C_1$ 、 $C_2$ 、 $C_3$ 、 $C_4$ 、 $C_5$ 、または $C_6$ アルキル-アリールである。別の実施形態において、 $R_7$ 、 $R_8$ 、 $R_9$ 、 $R_{10}$ 、および $R_{11}$ の少なくとも1つは、ハロゲン、 $C_1$ 、 $C_2$ 、 $C_3$ 、 $C_4$ 、 $C_5$ 、または $C_6$ アルコキシ、またはO-ベンジルである。別の実施形態において、 $R_8$ または $R_{10}$ の少なくとも1つはハロゲンである。たとえばハロゲンはフッ素である。別の実施形態において、 $R_7$ または $R_{11}$ の少なくとも1つは、 $C_1$ 、 $C_2$ 、 $C_3$ 、 $C_4$ 、 $C_5$ 、または $C_6$ アルコキシ、またはO-ベンジルである。たとえば $R_7$ または $R_{11}$ の少なくとも1つはエトキシであり、あるいは $R_7$ または $R_{11}$ の少なくとも1つはO-ベンジルである。一実施形態において、 $R_1$ はHである。別の実施形態において、 $n$ は1である。一実施形態において、 $R_2$ はHである。一実施形態において、 $R_3$ はHである。別の実施形態において、 $m$ は1である。別の実施形態において、 $m$ および $n$ はそれぞれ1であり、 $R_2$ および $R_3$ はそれぞれHである。

## 【0136】

一実施形態において、 $R_4$ および $R_6$ はそれぞれHである。別の実施形態において、 $R_5$ は、ハロゲンおよび $C_1$ 、 $C_2$ 、 $C_3$ 、 $C_4$ 、 $C_5$ 、または $C_6$ アルキルより選択される。一実施形態において、 $R_5$ はハロゲンである。たとえば $R_5$ は、ClまたはFである。別の実施形態において、 $R_5$ は、 $C_1$ 、 $C_2$ 、 $C_3$ 、 $C_4$ 、 $C_5$ 、または $C_6$ アルキルである。たとえば $R_5$ は、メチルまたはエチルである。

## 【0137】

本発明は、式IAによる化合物の溶媒和物を含む。本発明は、式IAによる化合物の水和物を含む。本発明は、式IAによる化合物の酸添加塩を含む。たとえば塩酸塩である。別の実施形態において、本発明は製薬的に許容される塩を含む。本発明は、式IAの化合

10

20

30

40

50

物および少なくとも1つの製薬的に許容される賦形剤を含む組成物を含む。

本発明の特定の化合物としては、化合物248、249、250、251、252、253、254、255、256、257、258、259、260、261、262、263、264、265、266、267、268、269、270、271、272、273、および274より選択される化合物が挙げられる。

#### 【0138】

本発明の別の態様は、式I、IA、II、III、IV、V、VI、VII、VIII、IX、X、XI、XII、およびXIIIを有する化合物を投与する工程を含む、対象における難聴から防御する、または難聴を治療する方法を含む。一実施形態において、該化合物はキナーゼシグナル伝達カスケードの1つ以上の成分を阻害する。一実施形態において、該化合物はアロステリックインヒビタである。一実施形態において、該化合物はペプチド基質インヒビタである。一実施形態において、該化合物はタンパク質キナーゼへのATP結合を阻害しない。一実施形態において、該化合物はSrcファミリータンパク質キナーゼを阻害する。一実施形態において、Srcファミリータンパク質キナーゼは、pp60<sup>c-src</sup>チロシンキナーゼである。

10

#### 【0139】

一実施形態において、化合物の投与は、経口的に、非経口的に、皮下的に、静脈内に、筋肉内に、腹腔内へ、鼻内注入によって、腔内へまたは膀胱内注入によって、局所的に、たとえば耳へ点耳薬を投与することにより、動脈内に、病巣内に、定量ポンプにより、または粘膜への塗布により行われる。別の実施形態において、該化合物は製薬的に許容される担体と共に投与される。

20

#### 【0140】

一実施形態において、該化合物は難聴の開始前に投与される。別の実施形態において、該化合物は難聴の開始後に投与される。

#### 【0141】

一実施形態において、該化合物は、難聴を引き起こす薬物、たとえばシスプラチンまたはアミノグリコシド抗生物質を引き起こす薬物と組合せて投与される。別の実施形態において、該化合物は有毛細胞を標的とする薬物と組合せて投与される。

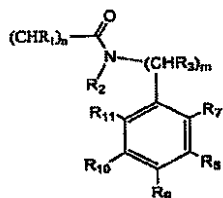
#### 【0142】

本発明の一実施形態において、X<sub>a</sub>、X<sub>b</sub>、X<sub>c</sub>、X<sub>d</sub>、X<sub>e</sub>、X<sub>y</sub> およびX<sub>z</sub>の少なくとも1つはNである。別の実施形態において、Tは非存在、たとえば結合である。別の実施形態において、X<sub>z</sub>はCZであり、Zは

30

#### 【0143】

#### 【化53】



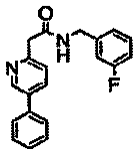
40

である。一実施形態において、mおよびnはそれぞれ1であり、R<sub>2</sub>およびR<sub>3</sub>はそれぞれHである。別の実施形態において、R<sub>7</sub>、R<sub>8</sub>、R<sub>9</sub>、R<sub>10</sub>、およびR<sub>11</sub>の少なくとも1つは、ハロゲン、C<sub>1</sub>、C<sub>2</sub>、C<sub>3</sub>、C<sub>4</sub>、C<sub>5</sub>、またはC<sub>6</sub>アルコキシ、またはO-ベンジルである。一実施形態において、該化合物は：

#### 【0144】



## 【化 5 4】



である。

## 【0145】

本発明の別の態様は、式 I、I A、I I、I I I、I V、V、V I、V I I、V I I I、I X、X、X I、X I I、および X I I I を有する化合物を投与する工程を含む、対象における骨粗鬆症から防御する、または骨粗鬆症を治療する方法を含む。一実施形態において、該化合物はキナーゼシグナル伝達カスケードの 1 つ以上の成分を阻害する。別の実施形態において、該化合物はアロステリックインヒビタである。一実施形態において、該化合物はペプチド基質インヒビタである。一実施形態において、該化合物は S r c ファミリタンパク質キナーゼを阻害する。たとえば S r c ファミリタンパク質キナーゼは、p p 6 0<sup>c</sup> - s r c チロシンキナーゼである。

10

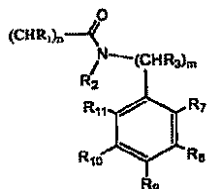
## 【0146】

一実施形態において、X<sub>a</sub>、X<sub>b</sub>、X<sub>c</sub>、X<sub>d</sub>、X<sub>e</sub>、X<sub>y</sub> および X<sub>z</sub> は N である。別の実施形態において、T は非存在、たとえば結合である。別の実施形態において、X<sub>z</sub> は C Z であり、Z は

20

## 【0147】

## 【化 5 5】



である。一実施形態において、m および n はそれぞれ 1 であり、R<sub>2</sub> および R<sub>3</sub> はそれぞれ H である。別の実施形態において、R<sub>7</sub>、R<sub>8</sub>、R<sub>9</sub>、R<sub>10</sub>、および R<sub>11</sub> の少なくとも 1 つは、ハロゲン、C<sub>1</sub>、C<sub>2</sub>、C<sub>3</sub>、C<sub>4</sub>、C<sub>5</sub>、または C<sub>6</sub> アルキル、または O - ベンジルである。一実施形態において、該化合物は、化合物 2 5 ( K X 1 - 3 2 9 )、化合物 3 8 ( K X 2 - 3 7 7 )、化合物 7 6 ( K X 2 - 3 6 1 )、化合物 1 3 3 ( K X 2 - 3 9 2 )、化合物 1 3 4 ( K X 2 - 3 9 1 )、または化合物 1 3 7 ( K X 2 - 3 9 4 ) である。

30

## 【0148】

一実施形態において、化合物の投与は、経口的に、非経口的に、皮下的に、静脈内に、筋肉内に、腹腔内へ、鼻内注入によって、腔内へまたは膀胱内注入によって、局所的に、動脈内に、病巣内に、定量ポンプにより、または粘膜への塗布により行われる。一実施形態において、該化合物は製薬的に許容される担体と共に投与される。一実施形態において、該化合物は骨粗鬆症の開始前に投与される。別の実施形態において、該化合物は骨粗鬆症の開始後に投与される。

40

## 【0149】

本発明の別の態様は、式 I、I A、I I、I I I、I V、V、V I、V I I、V I I I、I X、X、X I、X I I、および X I I I を有する化合物を投与する工程を含む、対象における眼疾患、たとえば黄斑変性、網膜症、黄斑浮腫などから防御する、または眼疾患を治療する方法を含む。本発明の別の態様は、眼疾患から防御する、または眼疾患を治療する薬剤の製造における本発明の化合物の使用を含む。一実施形態において、該化合物はキナーゼシグナル伝達カスケードの 1 つ以上の成分を阻害する。別の実施形態において、該化合物はアロステリックインヒビタである。一実施形態において、該化合物はペプチド

50

基質インヒビタである。一実施形態において、該化合物はS r cファミリータンパク質キナーゼを阻害する。たとえばS r cファミリータンパク質キナーゼは、p p 6 0<sup>c</sup> - s<sup>r</sup> cチロシンキナーゼである。別の実施形態において、該化合物はV E G F経路の1つ以上の成分を阻害する。

【0150】

一実施形態において、化合物の投与は、経口的に、非経口的に、皮下的に、静脈内に、筋肉内に、腹腔内へ、鼻内注入によって、腔内へまたは膀胱内注入によって、局所的に（たとえば眼へ点眼薬を投与することにより）、動脈内に、病巣内に、定量ポンプにより、または粘膜への塗布により行われる。一実施形態において、該化合物は製薬的に許容される担体と共に投与される。一実施形態において、該化合物は眼疾患の開始前に投与される。別の実施形態において、該化合物は眼疾患の開始後に投与される。

10

【0151】

本発明の別の態様は、式I、IA、II、III、IV、V、VI、VII、VIII、IX、X、XI、XII、およびXIIIを有する化合物を投与する工程を含む、対象における糖尿病から防御する、または糖尿病を治療する方法を含む。本発明の別の態様は、糖尿病から防御する、または糖尿病を治療する薬剤の製造における本発明の化合物の使用を含む。一実施形態において、該化合物はキナーゼシグナル伝達カスケードの1つ以上の成分を阻害する。別の実施形態において、該化合物はアロステリックインヒビタである。一実施形態において、該化合物はペプチド基質インヒビタである。一実施形態において、該化合物はS r cファミリータンパク質キナーゼを阻害する。たとえばS r cファミリータンパク質キナーゼは、p p 6 0<sup>c</sup> - s<sup>r</sup> cチロシンキナーゼである。

20

【0152】

一実施形態において、化合物の投与は、経口的に、非経口的に、皮下的に、静脈内に、筋肉内に、腹腔内へ、鼻内注入によって、腔内へまたは膀胱内注入によって、局所的に、動脈内に、病巣内に、定量ポンプにより、または粘膜への塗布により行われる。一実施形態において、該化合物は製薬的に許容される担体と共に投与される。一実施形態において、該化合物は糖尿病の発症前に投与される。別の実施形態において、該化合物は糖尿病の発症後に投与される。

【0153】

本発明の別の態様は、式I、IA、II、III、IV、V、VI、VII、VIII、IX、X、XI、XII、およびXIIIを有する化合物を投与する工程を含む、対象における肥満から防御する、または肥満を治療する方法を含む。本発明の別の態様は、肥満から防御する、または肥満を治療する薬剤の製造における本発明の化合物の使用を含む。一実施形態において、該化合物はキナーゼシグナル伝達カスケードの1つ以上の成分を阻害する。別の実施形態において、該化合物はアロステリックインヒビタである。一実施形態において、該化合物はペプチド基質インヒビタである。一実施形態において、該化合物はS r cファミリータンパク質キナーゼを阻害する。たとえばS r cファミリータンパク質キナーゼは、p p 6 0<sup>c</sup> - s<sup>r</sup> cチロシンキナーゼである。

30

【0154】

一実施形態において、化合物の投与は、経口的に、非経口的に、皮下的に、静脈内に、筋肉内に、腹腔内へ、鼻内注入によって、腔内へまたは膀胱内注入によって、局所的に、動脈内に、病巣内に、定量ポンプにより、または粘膜への塗布により行われる。一実施形態において、該化合物は製薬的に許容される担体と共に投与される。一実施形態において、該化合物は対象が肥満である以前に投与される。別の実施形態において、該化合物は対象が肥満である後に投与される。

40

【0155】

本発明の別の態様は、式I、IA、II、III、IV、V、VI、VII、VIII、IX、X、XI、XII、およびXIIIを有する化合物を投与する工程を含む、対象における脳卒中から防御する、または脳卒中を治療する方法を含む。本発明の別の態様は、脳卒中から防御する、または脳卒中を治療する薬剤の製造における本発明の化合物の使

50

用を含む。別の実施形態において、該化合物はアロステリックインヒビタである。一実施形態において、該化合物はペプチド基質インヒビタである。一実施形態において、該化合物はSrcファミリータンパク質キナーゼを阻害する。たとえばSrcファミリータンパク質キナーゼは、pp60<sup>c-src</sup>チロシンキナーゼである。

#### 【0156】

一実施形態において、化合物の投与は、経口的に、非経口的に、皮下的に、静脈内に、筋肉内に、腹腔内へ、鼻内注入によって、腔内へまたは膀胱内注入によって、局所的に、動脈内に、病巣内に、定量ポンプにより、または粘膜への塗布により行われる。一実施形態において、該化合物は製薬的に許容される担体と共に投与される。一実施形態において、該化合物は脳卒中が発生する前に投与される。別の実施形態において、該化合物は脳卒中が発生した後に投与される。

10

#### 【0157】

本発明の別の態様は、式I、IA、II、III、IV、V、VI、VII、VIII、IX、X、XI、XII、およびXIIIを有する化合物を投与する工程を含む、対象におけるアテローム性動脈硬化症から防御する、またはアテローム性動脈硬化症を治療する方法を含む。本発明の別の態様は、アテローム性動脈硬化症から防御する、またはアテローム性動脈硬化症を治療する薬剤の製造における本発明の化合物の使用を含む。一実施形態において、該化合物はキナーゼシグナル伝達カスケードの1つ以上の成分を阻害する。別の実施形態において、該化合物はアロステリックインヒビタである。一実施形態において、該化合物はペプチド基質インヒビタである。一実施形態において、該化合物はSrcファミリータンパク質キナーゼを阻害する。たとえばSrcファミリータンパク質キナーゼは、pp60<sup>c-src</sup>チロシンキナーゼである。

20

#### 【0158】

一実施形態において、化合物の投与は、経口的に、非経口的に、皮下的に、静脈内に、筋肉内に、腹腔内へ、鼻内注入によって、腔内へまたは膀胱内注入によって、局所的に、動脈内に、病巣内に、定量ポンプにより、または粘膜への塗布により行われる。一実施形態において、該化合物は製薬的に許容される担体と共に投与される。

#### 【0159】

本発明の別の態様は、式I、IA、II、III、IV、V、VI、VII、VIII、IX、X、XI、XII、およびXIIIを有する化合物を投与する工程を含む、対象における免疫系活性を制御する方法を含む。本発明の別の態様は、免疫系活性を制御する薬剤の製造における本発明の化合物の使用を含む。一実施形態において、該化合物はキナーゼシグナル伝達カスケードの1つ以上の成分を阻害する。別の実施形態において、該化合物はアロステリックインヒビタである。一実施形態において、該化合物はペプチド基質インヒビタである。一実施形態において、該化合物はSrcファミリータンパク質キナーゼを阻害する。たとえばSrcファミリータンパク質キナーゼは、pp60<sup>c-src</sup>チロシンキナーゼである。

30

#### 【0160】

一実施形態において、化合物の投与は、経口的に、非経口的に、皮下的に、静脈内に、筋肉内に、腹腔内へ、鼻内注入によって、腔内へまたは膀胱内注入によって、局所的に、動脈内に、病巣内に、定量ポンプにより、または粘膜への塗布により行われる。一実施形態において、該化合物は製薬的に許容される担体と共に投与される。

40

#### 【0161】

本発明の別の態様は、式I、IA、II、III、IV、V、VI、VII、VIII、IX、X、XI、XII、およびXIIIを有する化合物を投与する工程を含む、対象における慢性神経因性疼痛から防御する、または慢性神経因性疼痛を治療する方法を含む。本発明の別の態様は、慢性神経因性疼痛から防御する、または慢性神経因性疼痛を治療する薬剤の製造における本発明の化合物の使用を含む。一実施形態において、該化合物はキナーゼシグナル伝達カスケードの1つ以上の成分を阻害する。別の実施形態において、該化合物はアロステリックインヒビタである。一実施形態において、該化合物はペプチド

50

基質インヒビタである。一実施形態において、該化合物はSrcファミリータンパク質キナーゼを阻害する。たとえばSrcファミリータンパク質キナーゼは、pp60<sup>c-src</sup>チロシンキナーゼである。

#### 【0162】

一実施形態において、化合物の投与は、経口的に、非経口的に、皮下的に、静脈内に、筋肉内に、腹腔内へ、鼻内注入によって、腔内へまたは膀胱内注入によって、局所的に、動脈内に、病巣内に、定量ポンプにより、または粘膜への塗布により行われる。一実施形態において、該化合物は製薬的に許容される担体と共に投与される。一実施形態において、該化合物は慢性神経因性疼痛の発症前に投与される。別の実施形態において、該化合物は慢性神経因性疼痛の発症後に投与される。

10

#### 【0163】

本発明の別の態様は、式I、IA、II、III、IV、V、VI、VII、VIII、IX、X、XI、XII、およびXIIIを有する化合物を投与する工程を含む、対象におけるB型肝炎から防御する、またはB型肝炎を治療する方法を含む。本発明の別の態様は、B型肝炎から防御する、またはB型肝炎を治療する薬剤の製造における本発明の化合物の使用を含む。一実施形態において、該化合物はキナーゼシグナル伝達カスケードの1つ以上の成分を阻害する。別の実施形態において、該化合物はアロステリックインヒビタである。一実施形態において、該化合物はペプチド基質インヒビタである。一実施形態において、該化合物はSrcファミリータンパク質キナーゼを阻害する。たとえばSrcファミリータンパク質キナーゼは、pp60<sup>c-src</sup>チロシンキナーゼである。

20

#### 【0164】

一実施形態において、化合物の投与は、経口的に、非経口的に、皮下的に、静脈内に、筋肉内に、腹腔内へ、鼻内注入によって、腔内へまたは膀胱内注入によって、局所的に、動脈内に、病巣内に、定量ポンプにより、または粘膜への塗布により行われる。一実施形態において、該化合物は製薬的に許容される担体と共に投与される。一実施形態において、該化合物はB型肝炎の発症前に投与される。別の実施形態において、該化合物はB型肝炎の発症後に投与される。

#### 【0165】

本発明の別の態様は、式IAを有する化合物をその必要がある対象に投与する工程を含む、細胞増殖障害を予防または治療する方法である。本発明の別の態様は、細胞増殖障害から防御する、または細胞増殖障害を治療する薬剤の製造における本発明の化合物の使用を含む。一実施形態において、該化合物はタンパク質キナーゼシグナル伝達カスケードの1つ以上の成分を阻害する。別の実施形態において、該化合物はアロステリックインヒビタである。別の実施形態において、該化合物はペプチド基質インヒビタである。別の実施形態において、該化合物はタンパク質キナーゼへのATP結合を阻害しない。一実施形態において、該化合物はSrcファミリータンパク質キナーゼを阻害する。別の実施形態において、Srcファミリータンパク質キナーゼは、pp60<sup>c-src</sup>チロシンキナーゼである。

30

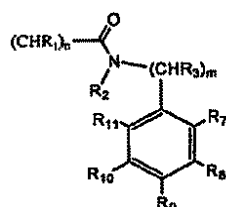
#### 【0166】

本発明の一実施形態において、X<sub>a</sub>、X<sub>b</sub>、X<sub>c</sub>、X<sub>d</sub>、X<sub>e</sub>、X<sub>y</sub>およびX<sub>z</sub>の少なくとも1つはNである。別の実施形態において、X<sub>z</sub>はCZであり、さらに式中、Zは

40

#### 【0167】

#### 【化56】



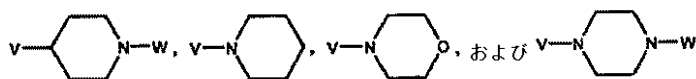
であり、R<sub>7</sub>、R<sub>8</sub>、R<sub>9</sub>、R<sub>10</sub>、およびR<sub>11</sub>は独立して、水素、ヒドロキシル、ハ

50

ロゲン、A、 $C_1$ 、 $C_2$ 、 $C_3$ 、 $C_4$ 、 $C_5$ 、または $C_6$ アルキル、 $C_1$ 、 $C_2$ 、 $C_3$ 、 $C_4$ 、 $C_5$ 、または $C_6$ アルコキシ、 $O$ -低級( $C_1$ 、 $C_2$ 、 $C_3$ 、 $C_4$ 、 $C_5$ 、または $C_6$ )アルキル-アリール、 $O$ -ベンジル、 $C_1$ 、 $C_2$ 、 $C_3$ 、 $C_4$ 、 $C_5$ 、または $C_6$ アルキル- $OH$ 、 $C_1$ 、 $C_2$ 、 $C_3$ 、 $C_4$ 、 $C_5$ 、または $C_6$ アルキル- $O$ - $C_1$ 、 $C_2$ 、 $C_3$ 、 $C_4$ 、 $C_5$ 、または $C_6$ アルキル、

【0168】

【化57】



であり、式中、 $W$ は $H$ 、あるいは $C_1$ 、 $C_2$ 、 $C_3$ 、 $C_4$ 、 $C_5$ 、または $C_6$ アルキル、 $C_1$ 、 $C_2$ 、 $C_3$ 、 $C_4$ 、 $C_5$ 、または $C_6$ アルキル-アリールである。一実施形態において、 $R_7$ 、 $R_8$ 、 $R_9$ 、 $R_{10}$ 、および $R_{11}$ の少なくとも1つは、ハロゲン、 $C_1$ 、 $C_2$ 、 $C_3$ 、 $C_4$ 、 $C_5$ 、または $C_6$ アルコキシ、または $O$ -ベンジルである。別の実施形態において、 $m$ および $n$ はそれぞれ1であり、 $R_2$ および $R_3$ はそれぞれ $H$ である。一実施形態において、 $R_4$ および $R_6$ はそれぞれ $H$ である。本発明の別の実施形態において、化合物は、248、249、250、251、252、253、254、255、256、257、258、259、260、261、262、263、264、265、266、267、268、269、270、271、272、273、または274より選択される。

【0169】

したがって本発明の別の態様は、式I、IA、II、III、IV、V、VI、VII、VIII、IX、X、XI、XII、およびXIIIを有する化合物を患者に投与する工程を含む、宿主における白血病を治療する方法を含む。本発明の別の態様は、白血病を治療する薬剤の製造における本発明の化合物の使用を含む。

【0170】

別の実施形態において、上で定義したような式I、IA、II、III、IV、V、VI、VII、VIII、IX、X、XI、XII、およびXIIIによる化合物の治療的有効量と、抗増殖剤、細胞毒性剤、細胞分裂阻害剤、および化学療法剤ならびにその塩および誘導体より選択される少なくとも1つのさらなる治療剤を患者に投与する工程を含む、宿主における白血病を治療する方法が提供される。ある実施形態により、本発明の化合物は、アルカロイド、アルキル化剤、抗腫瘍抗生物質、代謝拮抗薬、Bcr-Ablチロシンキナーゼインヒビタ、ヌクレオシド類似物質、多剤耐性克服剤、DNA結合剤、微小管結合薬、毒素およびDNAアンタゴニストから成る群より選択される1つ以上の薬剤を用いた併用療法での白血病の治療に使用されうる。当業者は、上記の薬物の1つ以上の特定のクラスに分類された化学療法剤を認識するであろう。

【0171】

一実施形態において、先にBcr-Ablチロシンキナーゼインヒビタで治療されて、Bcr-Ablチロシンキナーゼインヒビタ治療に耐性になっていない患者に、式I、IA、II、III、IV、V、VI、VII、VIII、IX、X、XI、XII、およびXIIIによる化合物の治療的有効量を投与する工程を含む、宿主における白血病を治療する方法が提供される。

【0172】

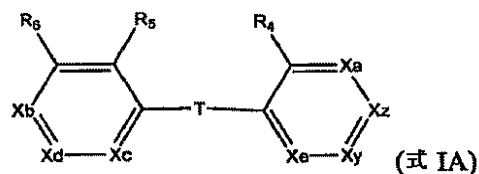
上の説明は、続くその詳細な説明が理解されうるために、および当該分野への本寄与がより良好に認識されうるために、本発明のより重要な特徴をむしろ幅広く述べている。本発明の他の目的および特徴は、実施例と併せて考慮される次の詳細な説明より明らかになるであろう。

【0173】

本発明は、例えば以下の項目を提供する。

(項目1)

式 I A  
【化 2 1 1】



(式中：

Tは、結合、 $CR_{12}R_{13}$ 、 $C(O)$ 、O、S、 $S(O)$ 、 $S(O)_2$ 、 $NR_{14}$ 、 $C(R_{15}R_{16})C(R_{17}R_{18})$ 、 $CH_2O$ 、または $OCH_2$ であり；

$X_y$ は、CZ、CY、N、またはN-Oであり；

$X_z$ は、CZ、CY、N、またはN-Oであり；

$X_y$ および $X_z$ の少なくとも一方がCZであり；

Yは、水素、ヒドロキシル、ハロゲン、低級( $C_1$ 、 $C_2$ 、 $C_3$ 、 $C_4$ 、 $C_5$ 、または $C_6$ )アルキル、 $C_1$ 、 $C_2$ 、 $C_3$ 、 $C_4$ 、 $C_5$ 、または $C_6$ アルコキシ、O-低級( $C_1$ 、 $C_2$ 、 $C_3$ 、 $C_4$ 、 $C_5$ 、または $C_6$ )アルキル-アリール、およびO-ベンジルより選択され；

$X_a$ は、 $CR_a$ 、N、またはN-Oであり；

$X_b$ は、 $CR_b$ 、N、またはN-Oであり；

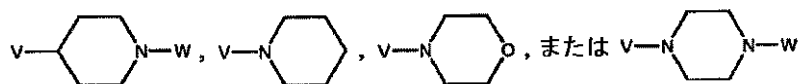
$X_c$ は、 $CR_c$ またはN、またはN-Oであり；

$X_d$ は、 $CR_d$ またはN、またはN-Oであり；

$X_e$ は、 $CR_e$ 、N、またはN-Oであり；

$R_a$ 、 $R_b$ 、 $R_c$ 、 $R_d$ 、 $R_e$ 、 $R_4$ 、 $R_5$ 、および $R_6$ は独立して、水素、ヒドロキシル、ハロゲン、A、 $C_1$ 、 $C_2$ 、 $C_3$ 、 $C_4$ 、 $C_5$ 、または $C_6$ アルキル、 $C_1$ 、 $C_2$ 、 $C_3$ 、 $C_4$ 、 $C_5$ 、または $C_6$ アルコキシ、O-低級( $C_1$ 、 $C_2$ 、 $C_3$ 、 $C_4$ 、 $C_5$ 、または $C_6$ )アルキル-アリール、O-ベンジル、 $C_1$ 、 $C_2$ 、 $C_3$ 、 $C_4$ 、 $C_5$ 、または $C_6$ アルキル-OH、 $COOH$ 、 $COO$ -低級( $C_1$ 、 $C_2$ 、 $C_3$ 、 $C_4$ 、 $C_5$ 、または $C_6$ )アルキル、 $SO_2H$ 、 $SO_2$ -低級( $C_1$ 、 $C_2$ 、 $C_3$ 、 $C_4$ 、 $C_5$ 、または $C_6$ )アルキル、あるいは

【化 2 1 2】



であり、式中、WはH、あるいは $C_1$ 、 $C_2$ 、 $C_3$ 、 $C_4$ 、 $C_5$ 、または $C_6$ アルキル、 $C_1$ 、 $C_2$ 、 $C_3$ 、 $C_4$ 、 $C_5$ 、または $C_6$ アルキル-アリールであり；

Aは、 $SO_3H$ 、 $OSO_3H$ 、P $O_3H_2$ 、 $OPO_3H_2$ 、 $NH_2$ 、 $NHR_{19}$ 、N $R_{20}$ 、 $R_{21}$ 、

【化 2 1 3】



、テトラゾール、O-低級( $C_1$ 、 $C_2$ 、 $C_3$ 、 $C_4$ 、 $C_5$ 、または $C_6$ )アルキル-D、O-C(O)-低級( $C_1$ 、 $C_2$ 、 $C_3$ 、 $C_4$ 、 $C_5$ 、または $C_6$ )アルキル-L、NH-低級( $C_1$ 、 $C_2$ 、 $C_3$ 、 $C_4$ 、 $C_5$ 、または $C_6$ )アルキル-M、またはO-アリール-Qであり、さらに式中、低級( $C_1$ 、 $C_2$ 、 $C_3$ 、 $C_4$ 、 $C_5$ 、または $C_6$ )アルキルは直鎖または分枝アルキルであり；

Dは、 $C(O)NH_2$ 、 $COOH$ 、 $SO_3H$ 、 $OSO_3H$ 、 $PO_3H_2$ 、 $OPO_3H_2$

、 $\text{NH}_2$ 、 $\text{NHR}_{19}$ 、 $\text{NR}_{19}\text{R}_{20}$ 、 $\text{SO}_2\text{R}_{21}$ 、グリコシド、低級 $\text{C}_1$ 、 $\text{C}_2$ 、 $\text{C}_3$ 、 $\text{C}_4$ 、 $\text{C}_5$ 、 $\text{C}_6$ アルコキシ、または  
【化214】



であり；

Lは、アリール、ヘテロアリール、 $\text{OH}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $\text{COOH}$ 、 $\text{SO}_3\text{H}$ 、 $\text{OSO}_3\text{H}$ 、 $\text{PO}_3\text{H}_2$ 、 $\text{OPO}_3\text{H}_2$ 、 $\text{NH}_2$ 、 $\text{NHR}_{19}$ 、 $\text{NR}_{19}\text{R}_{20}$ 、 $\text{SO}_2\text{R}_{21}$ 、グリコシド、低級 $\text{C}_1$ 、 $\text{C}_2$ 、 $\text{C}_3$ 、 $\text{C}_4$ 、 $\text{C}_5$ 、 $\text{C}_6$ アルコキシ、または  
【化215】



であり；

Mは、アリール、ヘテロアリール、 $\text{OH}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $\text{COOH}$ 、 $\text{SO}_3\text{H}$ 、 $\text{OSO}_3\text{H}$ 、 $\text{PO}_3\text{H}_2$ 、 $\text{OPO}_3\text{H}_2$ 、 $\text{NH}_2$ 、 $\text{NHR}_{19}$ 、 $\text{NR}_{19}\text{R}_{20}$ 、 $\text{SO}_2\text{R}_{21}$ 、グリコシド、低級 $\text{C}_1$ 、 $\text{C}_2$ 、 $\text{C}_3$ 、 $\text{C}_4$ 、 $\text{C}_5$ 、 $\text{C}_6$ アルコキシ、または  
【化216】



であり；

Qは、アリール、ヘテロアリール、 $\text{OH}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $\text{COOH}$ 、 $\text{SO}_3\text{H}$ 、 $\text{OSO}_3\text{H}$ 、 $\text{PO}_3\text{H}_2$ 、 $\text{OPO}_3\text{H}_2$ 、 $\text{NH}_2$ 、 $\text{NHR}_{19}$ 、 $\text{NR}_{19}\text{R}_{20}$ 、 $\text{SO}_2\text{R}_{21}$ 、グリコシド、低級 $\text{C}_1$ 、 $\text{C}_2$ 、 $\text{C}_3$ 、 $\text{C}_4$ 、 $\text{C}_5$ 、 $\text{C}_6$ アルコキシ、または  
【化217】



であり；

$\text{R}_{19}$ 、 $\text{R}_{20}$  および  $\text{R}_{21}$  は独立して、 $\text{C}_1$ 、 $\text{C}_2$ 、 $\text{C}_3$ 、 $\text{C}_4$ 、 $\text{C}_5$ 、または  $\text{C}_6$  アルキルであり、あるいは  $\text{R}_{19}$  および  $\text{R}_{20}$  は結合された窒素原子と一緒に5員環を形成し；

Vは、結合、 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{O}-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_2-$  または  $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$  であり；

$\text{R}_{12}$ 、 $\text{R}_{13}$ 、 $\text{R}_{14}$ 、 $\text{R}_{15}$ 、 $\text{R}_{16}$ 、 $\text{R}_{17}$ 、および  $\text{R}_{18}$  は独立して、Hあるいは  $\text{C}_1$ 、 $\text{C}_2$ 、 $\text{C}_3$ 、 $\text{C}_4$ 、 $\text{C}_5$ 、または  $\text{C}_6$  アルキルであり；

Zは、 $(\text{CHR}_1)_n-\text{C}(\text{O})-\text{NR}_2(\text{CHR}_3)_m-\text{Ar}$  であり、式中、Arは置換または非置換アリールあるいは窒素含有ヘテロアリール基であり、 $\text{R}_1$ 、 $\text{R}_2$ 、および  $\text{R}_3$  は独立して、Hまたは  $\text{C}_1$ 、 $\text{C}_2$ 、 $\text{C}_3$ 、 $\text{C}_4$ 、 $\text{C}_5$ 、または  $\text{C}_6$  アルキルであり；

n および m は独立して、0、1、または2であり；

但し、 $\text{R}_a$ 、 $\text{R}_b$ 、 $\text{R}_c$ 、 $\text{R}_d$ 、 $\text{R}_e$ 、 $\text{R}_4$ 、 $\text{R}_5$ 、および  $\text{R}_6$  の少なくとも1つはAである)

の化合物あるいはその塩、溶媒和物、水和物、またはプロドラッグ。

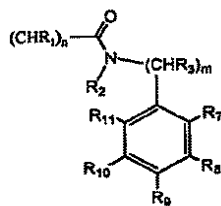
(項目2)

$X_a$ 、 $X_b$ 、 $X_c$ 、 $X_d$ 、 $X_e$ 、 $X_y$  および  $X_z$  の少なくとも 1 つが N である、項目 1 に記載の化合物。

(項目 3)

$X_z$  が CZ であり、さらに式中、Z が

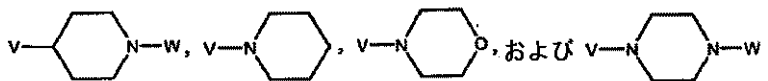
【化 2 1 8】



10

であり、 $R_7$ 、 $R_8$ 、 $R_9$ 、 $R_{10}$ 、および  $R_{11}$  が、水素、ヒドロキシル、ハロゲン、 $C_1$ 、 $C_2$ 、 $C_3$ 、 $C_4$ 、 $C_5$ 、または  $C_6$  アルキル、 $C_1$ 、 $C_2$ 、 $C_3$ 、 $C_4$ 、 $C_5$ 、または  $C_6$  アルコキシ、O - 低級 ( $C_1$ 、 $C_2$ 、 $C_3$ 、 $C_4$ 、 $C_5$ 、または  $C_6$ ) アルキル - アリール、O - ベンジル、 $C_1$ 、 $C_2$ 、 $C_3$ 、 $C_4$ 、 $C_5$ 、または  $C_6$  アルキル - O H、 $C_1$ 、 $C_2$ 、 $C_3$ 、 $C_4$ 、 $C_5$ 、または  $C_6$  アルキル - O -  $C_1$ 、 $C_2$ 、 $C_3$ 、 $C_4$ 、 $C_5$ 、または  $C_6$  アルキル、

【化 2 1 9】



20

であり、式中、W が H、あるいは  $C_1$ 、 $C_2$ 、 $C_3$ 、 $C_4$ 、 $C_5$ 、または  $C_6$  アルキル、 $C_1$ 、 $C_2$ 、 $C_3$ 、 $C_4$ 、 $C_5$ 、または  $C_6$  アルキル - アリールである、項目 1 または 2 に記載の化合物。

(項目 4)

$R_7$ 、 $R_8$ 、 $R_9$ 、 $R_{10}$ 、および  $R_{11}$  の少なくとも 1 つが、ハロゲン、 $C_1$ 、 $C_2$ 、 $C_3$ 、 $C_4$ 、 $C_5$ 、または  $C_6$  アルコキシ、または O - ベンジルである、項目 3 に記載の化合物。

30

(項目 5)

m および n がそれぞれ 1 であり、 $R_2$  および  $R_3$  がそれぞれ H である、項目 1 ~ 4 のいずれか一項に記載の化合物。

(項目 6)

$R_4$  および  $R_6$  がそれぞれ H である、項目 1 ~ 5 のいずれか一項に記載の化合物。

(項目 7)

T が結合である、項目 1 ~ 6 のいずれか一項に記載の化合物。

(項目 8)

前記化合物が、化合物 2 4 8、2 4 9、2 5 0、2 5 1、2 5 2、2 5 3、2 5 4、2 5 5、2 5 6、2 5 7、2 5 8、2 5 9、2 6 0、2 6 1、2 6 2、2 6 3、2 6 4、2 6 5、2 6 6、2 6 7、2 6 8、2 6 9、2 7 0、2 7 1、2 7 2、2 7 3、または 2 7 4 より選択される、項目 1 に記載の化合物。

40

(項目 9)

前記化合物が溶媒和物である、項目 1 ~ 8 のいずれか一項に記載の化合物。

(項目 1 0)

前記化合物が水和物である、項目 1 ~ 8 のいずれか一項に記載の化合物。

(項目 1 1)

前記化合物が製薬的に許容される塩である、項目 1 ~ 8 のいずれか一項に記載の化合物。

。

(項目 1 2)

50



前記化合物が酸添加塩である、項目 1 ~ 8 のいずれか一項に記載の化合物。

(項目 13)

前記化合物が塩酸塩である、項目 12 に記載の化合物。

(項目 14)

項目 1 ~ 13 のいずれか一項に記載の化合物と、少なくとも 1 つの製薬的に許容される担体または賦形剤とを含む組成物。

(項目 15)

細胞増殖障害を予防する薬剤の製造における、項目 1 ~ 13 のいずれか一項に記載の化合物および少なくとも 1 つの製薬的に許容される賦形剤または担体の使用。

(項目 16)

細胞増殖障害を治療する薬剤の製造における、項目 1 ~ 13 のいずれか一項に記載の化合物および少なくとも 1 つの製薬的に許容される賦形剤または担体の使用。

(項目 17)

チロシンキナーゼ阻害によって調節される疾患または障害を治療または予防する薬剤の製造における、項目 1 ~ 13 のいずれか一項に記載の化合物および少なくとも 1 つの製薬的に許容される賦形剤の使用。

(項目 18)

チロシンキナーゼ阻害によって調節される、前記疾患または障害が細胞増殖障害である、項目 17 に記載の使用。

(項目 19)

チロシンキナーゼ阻害によって調節される前記疾患または障害が、癌、前癌状態、過剰増殖性障害、または微生物感染である、項目 17 に記載の使用。

(項目 20)

前記微生物感染が細菌、真菌、寄生虫またはウイルス感染である、項目 19 に記載の使用。

(項目 21)

前記細胞増殖障害が乾癬、糖尿病性網膜症および黄斑変性より選択される過剰増殖性障害である、項目 18 に記載の使用。

(項目 22)

前記細胞増殖障害が癌である、項目 18 に記載の使用。

(項目 23)

前記癌が固形腫瘍である、項目 22 に記載の使用。

(項目 24)

前記癌が肺癌、乳癌、結腸癌、卵巣癌、脳腫瘍、肝臓癌、膵臓癌、または前立腺癌、悪性黒色腫、非黒色腫皮膚癌である、項目 22 に記載の使用。

(項目 25)

前記癌が血液腫瘍、血液悪性腫瘍、小児白血病、リンパ腫、多発性骨髄腫、ホジキン病、リンパ球または皮膚起源のリンパ腫、急性または慢性白血病、リンパ芽球性白血病、急性骨髄性白血病、慢性骨髄性白血病、形質細胞新生物、リンパ系新生物または A I D S に関連する癌である、項目 22 に記載の使用。

(項目 26)

前記細胞増殖障害が表皮嚢腫、類皮嚢腫、脂肪腫、腺腫、毛細血管腫、皮膚血管腫、リンパ管腫、母斑病変、奇形腫、腎腫、筋線維腫症、骨形成腫瘍、または形成異常塊である、項目 18 に記載の使用。

(項目 27)

前記チロシンキナーゼが S r c キナーゼまたは接着斑キナーゼである、項目 17 に記載の使用。

(項目 28)

チロシンキナーゼ阻害によって調節される前記疾患または障害が、骨粗鬆症、難聴、眼疾患、黄斑浮腫、心血管障害、脳卒中、アテローム性動脈硬化、I I 型糖尿病、肥満、免

10

20

30

40

50

疫系機能不全、慢性神経因性疼痛または移植片拒絶である、項目 17 に記載の使用。

(項目 29)

タンパク質キナーゼシグナル伝達カスケードの 1 つ以上の成分を阻害する薬剤の製造における、項目 1 ~ 13 のいずれか一項に記載の化合物および少なくとも 1 つの製薬的に許容される賦形剤の使用。

(項目 30)

前記薬剤が Src ファミリタンパク質キナーゼまたは接着斑キナーゼを阻害する、項目 29 に記載の使用。

(項目 31)

前記化合物がアロステリックインヒビタである、項目 29 に記載の使用。

10

(項目 32)

前記化合物がペプチド基質インヒビタである、項目 29 に記載の使用。

(項目 33)

前記化合物がタンパク質キナーゼへの ATP 結合を阻害しない、項目 29 に記載の使用。

(項目 34)

前記 Src ファミリタンパク質キナーゼが pp60<sup>c-src</sup> チロシンキナーゼである、項目 30 に記載の使用。

(項目 35)

前記薬剤が経口投与される、項目 15 ~ 34 のいずれか一項に記載の使用。

20

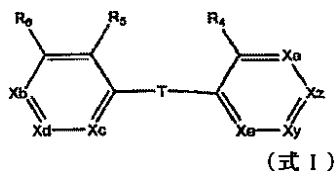
(項目 36)

前記薬剤が局所投与される、項目 15 ~ 34 のいずれか一項に記載の使用。

(項目 37)

式 I

【化 220】



30

(式中：

T は、結合、CR<sub>12</sub>R<sub>13</sub>、C(O)、O、S、S(O)、S(O)<sub>2</sub>、NR<sub>14</sub>、C(R<sub>15</sub>R<sub>16</sub>)C(R<sub>17</sub>R<sub>18</sub>)、CH<sub>2</sub>O、または OCH<sub>2</sub> であり；

X<sub>y</sub> は、CZ、CY、N、または N-O であり；

X<sub>z</sub> は、CZ、CY、N、または N-O であり；

X<sub>y</sub> および X<sub>z</sub> の少なくとも一方が CZ であり；

Y は、水素、ヒドロキシル、ハロゲン、低級 (C<sub>1</sub>、C<sub>2</sub>、C<sub>3</sub>、C<sub>4</sub>、C<sub>5</sub>、または C<sub>6</sub>) アルキル、C<sub>1</sub>、C<sub>2</sub>、C<sub>3</sub>、C<sub>4</sub>、C<sub>5</sub>、または C<sub>6</sub> アルコキシ、O - 低級 (C<sub>1</sub>、C<sub>2</sub>、C<sub>3</sub>、C<sub>4</sub>、C<sub>5</sub>、または C<sub>6</sub>) アルキル - アリール、および O - ベンジルより選択され；

40

X<sub>a</sub> は、CR<sub>a</sub> または N、または N-O であり；

X<sub>b</sub> は、CR<sub>b</sub>、N、または N-O であり；

X<sub>c</sub> は、CR<sub>c</sub> または N、または N-O であり；

X<sub>d</sub> は、CR<sub>d</sub> または N、または N-O であり；

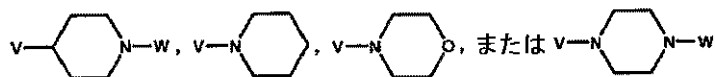
X<sub>e</sub> は、CR<sub>e</sub>、N、または N-O であり；

R<sub>a</sub>、R<sub>b</sub>、R<sub>c</sub>、R<sub>d</sub>、R<sub>e</sub>、R<sub>4</sub>、R<sub>5</sub>、および R<sub>6</sub> は独立して、水素、ヒドロキシル、ハロゲン、A、C<sub>1</sub>、C<sub>2</sub>、C<sub>3</sub>、C<sub>4</sub>、C<sub>5</sub>、または C<sub>6</sub> アルキル、C<sub>1</sub>、C<sub>2</sub>、C<sub>3</sub>、C<sub>4</sub>、C<sub>5</sub>、または C<sub>6</sub> アルコキシ、O - 低級 (C<sub>1</sub>、C<sub>2</sub>、C<sub>3</sub>、C<sub>4</sub>、C<sub>5</sub>、または C<sub>6</sub>) アルキル - アリール、O - ベンジル、C<sub>1</sub>、C<sub>2</sub>、C<sub>3</sub>、C<sub>4</sub>、C<sub>5</sub>、ま

50

たは  $C_6$  アルキル - OH、 $COOH$ 、 $COO$  - 低級 ( $C_1$ 、 $C_2$ 、 $C_3$ 、 $C_4$ 、 $C_5$ 、または  $C_6$ ) アルキル、 $SO_2H$ 、 $SO_2$  - 低級 ( $C_1$ 、 $C_2$ 、 $C_3$ 、 $C_4$ 、 $C_5$ 、または  $C_6$ ) アルキル、あるいは

【化 2 2 1】



であり、式中、WはH、あるいは  $C_1$ 、 $C_2$ 、 $C_3$ 、 $C_4$ 、 $C_5$ 、または  $C_6$  アルキル、 $C_1$ 、 $C_2$ 、 $C_3$ 、 $C_4$ 、 $C_5$ 、または  $C_6$  アルキル - アリールであり；

10

Aは、 $SO_3H$ 、 $OSO_3H$ 、 $PO_3H_2$ 、 $OPO_3H_2$ 、 $NH_2$ 、 $NHR_{19}$ 、 $NR_{20}$

【化 2 2 2】

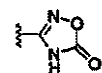


、テトラゾール、O - 低級 ( $C_1$ 、 $C_2$ 、 $C_3$ 、 $C_4$ 、 $C_5$ 、または  $C_6$ ) アルキル - D、O - C(O) - 低級 ( $C_1$ 、 $C_2$ 、 $C_3$ 、 $C_4$ 、 $C_5$ 、または  $C_6$ ) アルキル - L、NH - 低級 ( $C_1$ 、 $C_2$ 、 $C_3$ 、 $C_4$ 、 $C_5$ 、または  $C_6$ ) アルキル - M、またはO - アリール - Qであり、さらに式中、低級アルキルは直鎖または分枝アルキルであり；

20

Dは、 $C(O)NH_2$ 、 $COOH$ 、 $SO_3H$ 、 $OSO_3H$ 、 $PO_3H_2$ 、 $OPO_3H_2$ 、 $NH_2$ 、 $NHR_{19}$ 、 $NR_{19}R_{20}$ 、 $SO_2R_{21}$ 、グリコシド、低級  $C_1$ 、 $C_2$ 、 $C_3$ 、 $C_4$ 、 $C_5$ 、 $C_6$  アルコキシ、または

【化 2 2 3】



であり；

Lは、アリール、ヘテロアリール、OH、 $C(O)NH_2$ 、 $COOH$ 、 $SO_3H$ 、 $OSO_3H$ 、 $PO_3H_2$ 、 $OPO_3H_2$ 、 $NH_2$ 、 $NHR_{19}$ 、 $NR_{19}R_{20}$ 、 $SO_2R_{21}$ 、グリコシド、低級  $C_1$ 、 $C_2$ 、 $C_3$ 、 $C_4$ 、 $C_5$ 、 $C_6$  アルコキシ、または

30

【化 2 2 4】



であり；

Mは、アリール、ヘテロアリール、OH、 $C(O)NH_2$ 、 $COOH$ 、 $SO_3H$ 、 $OSO_3H$ 、 $PO_3H_2$ 、 $OPO_3H_2$ 、 $NH_2$ 、 $NHR_{19}$ 、 $NR_{19}R_{20}$ 、 $SO_2R_{21}$ 、グリコシド、低級  $C_1$ 、 $C_2$ 、 $C_3$ 、 $C_4$ 、 $C_5$ 、 $C_6$  アルコキシ、または

40

【化 2 2 5】



であり；

Qは、アリール、ヘテロアリール、OH、 $C(O)NH_2$ 、 $COOH$ 、 $SO_3H$ 、 $OSO_3H$ 、 $PO_3H_2$ 、 $OPO_3H_2$ 、 $NH_2$ 、 $NHR_{19}$ 、 $NR_{19}R_{20}$ 、 $SO_2R_{21}$ 、グリコシド、低級  $C_1$ 、 $C_2$ 、 $C_3$ 、 $C_4$ 、 $C_5$ 、 $C_6$  アルコキシ、または

50

## 【化 2 2 6】



であり；

$R_{19}$ 、 $R_{20}$  および  $R_{21}$  は、 $C_1$ 、 $C_2$ 、 $C_3$ 、 $C_4$ 、 $C_5$ 、または  $C_6$  アルキルであり、あるいは  $R_{19}$  および  $R_{20}$  は結合された窒素原子と一緒に 5 員環を形成し；

$V$  は、結合、 $-CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2CH_2-$ 、 $-O-CH_2-$ 、 $-OCH_2CH_2-$  または  $-OCH_2CH_2CH_2-$  であり；

$R_{12}$ 、 $R_{13}$ 、 $R_{14}$ 、 $R_{15}$ 、 $R_{16}$ 、 $R_{17}$ 、および  $R_{18}$  は独立して、 $H$  あるいは  $C_1$ 、 $C_2$ 、 $C_3$ 、 $C_4$ 、 $C_5$ 、または  $C_6$  アルキルであり；

$Z$  は、 $(CHR_1)_n - C(O) - NR_2 (CHR_3)_m - Ar$  であり、式中、 $Ar$  は置換または非置換アリールあるいは窒素含有ヘテロアリール基であり、 $R_1$ 、 $R_2$ 、および  $R_3$  は独立して、 $H$  または  $C_1$ 、 $C_2$ 、 $C_3$ 、 $C_4$ 、 $C_5$ 、または  $C_6$  アルキルであり；

$n$  および  $m$  は独立して、0、1、または 2 である）

の化合物あるいはその塩、溶媒和物、水和物、またはプロドラッグおよび少なくとも一つの製薬的に許容される賦形剤または担体の、骨粗鬆症、難聴、眼疾患、黄斑浮腫、心血管障害、II 型糖尿病、肥満、免疫系機能不全、慢性神経因性疼痛、および移植片拒絶より選択されるキナーゼ媒介障害を治療または調節する薬剤の製造での使用。

(項目 38)

前記心血管障害が脳卒中、およびアテローム性動脈硬化より選択される、項目 37 に記載の使用。

(項目 39)

$X_a$ 、 $X_b$ 、 $X_c$ 、 $X_d$ 、 $X_e$ 、 $X_y$  および  $X_z$  の少なくとも 1 つが  $N$  である、項目 37 または 38 に記載の化合物。

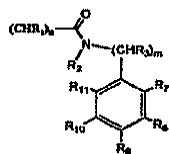
(項目 40)

$T$  が結合である、項目 37 ~ 39 のいずれか一項に記載の使用。

(項目 41)

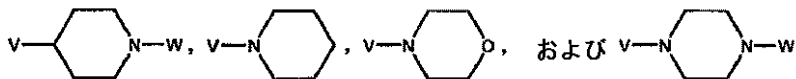
$X_z$  が  $CZ$  であり、 $Z$  が

## 【化 2 2 7】



であり、式中、 $R_7$ 、 $R_8$ 、 $R_9$ 、 $R_{10}$ 、および  $R_{11}$  が、水素、ヒドロキシル、ハロゲン、 $C_1$ 、 $C_2$ 、 $C_3$ 、 $C_4$ 、 $C_5$ 、または  $C_6$  アルキル、 $C_1$ 、 $C_2$ 、 $C_3$ 、 $C_4$ 、 $C_5$ 、または  $C_6$  アルコキシ、 $O$  - 低級 ( $C_1$ 、 $C_2$ 、 $C_3$ 、 $C_4$ 、 $C_5$ 、または  $C_6$ ) アルキル - アリール、 $O$  - ベンジル、 $C_1$ 、 $C_2$ 、 $C_3$ 、 $C_4$ 、 $C_5$ 、または  $C_6$  アルキル -  $OH$ 、 $C_1$ 、 $C_2$ 、 $C_3$ 、 $C_4$ 、 $C_5$ 、または  $C_6$  アルキル -  $O - C_1$ 、 $C_2$ 、 $C_3$ 、 $C_4$ 、 $C_5$ 、または  $C_6$  アルキル、

## 【化 2 2 8】



であり、式中、 $W$  は  $H$ 、あるいは  $C_1$ 、 $C_2$ 、 $C_3$ 、 $C_4$ 、 $C_5$ 、または  $C_6$  アルキル、

C<sub>1</sub>、C<sub>2</sub>、C<sub>3</sub>、C<sub>4</sub>、C<sub>5</sub>、またはC<sub>6</sub>アルキル-アリアルである、項目37~40のいずれか一項に記載の使用。

(項目42)

R<sub>7</sub>、R<sub>8</sub>、R<sub>9</sub>、R<sub>10</sub>、およびR<sub>11</sub>の少なくとも1つが、ハロゲン、C<sub>1</sub>、C<sub>2</sub>、C<sub>3</sub>、C<sub>4</sub>、C<sub>5</sub>、またはC<sub>6</sub>アルキル、あるいはO-ベンジルである、項目41に記載の使用。

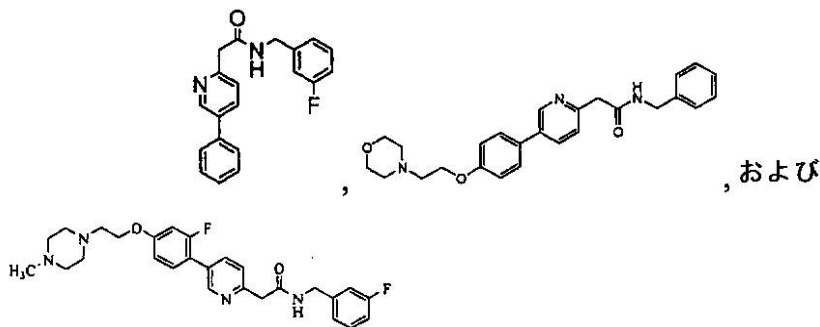
(項目43)

mおよびnがそれぞれ1であり、R<sub>2</sub>およびR<sub>3</sub>がそれぞれHである、項目37~42のいずれか一項に記載の使用。

(項目44)

化合物が

【化229】



より選択される、項目37に記載の使用。

【図面の簡単な説明】

【0174】

【図1A】c-Src/NIH-3T3細胞におけるSrc自己リン酸化に対するAZ28およびKX2-391の効果を示すグラフである。

【図1B】HT-29細胞におけるSrc自己リン酸化に対するAZ28およびKX2-391の効果を示すグラフである。

【図2A】c-Src/NIH-3T3細胞におけるFAKリン酸化に対するAZ28およびKX2-391の効果を示すグラフである。

【図2B】HT-29細胞におけるFAKリン酸化に対するAZ28およびKX2-391の効果を示すグラフである。

【図3A】c-Src/NIH-3T3細胞におけるShcリン酸化に対するAZ28およびKX2-391の効果を示すグラフである。

【図3B】HT-29細胞におけるShcリン酸化に対するAZ28およびKX2-391の効果を示すグラフである。

【図4】c-Src/NIH-3T3細胞におけるパキシリンリン酸化に対するAZ28およびKX2-391の効果を示すグラフである。

【図5A】c-Src/NIH-3T3細胞におけるカスパーゼ-3開裂に対するAZ28およびKX2-391の効果を示すグラフである。

【図5B】HT-29細胞におけるカスパーゼ-3開裂に対するAZ28およびKX2-391の効果を示すグラフである。

【図6A】c-Src/NIH-3T3細胞における総ホスホチロシンレベルに対するAZ28およびKX2-391の効果を示すグラフである。

【図6B】HT-29細胞における総ホスホチロシンレベルに対するAZ28およびKX2-391の効果を示すグラフである。

【図7】c-Src/NIH-3T3細胞におけるPDGFRの自己リン酸化に対するAZ28およびKX2-391の効果を示すグラフである。

【図8A】c-Src/NIH-3T3細胞におけるFAKの自己リン酸化に対するAZ

10

20

30

40

50

28およびKX2-391の効果を示すグラフである。

【図8B】HT-29細胞におけるFAKの自己リン酸化に対するAZ28およびKX2-391の効果を示すグラフである。

【図9A】c-Src/NIH-3T3細胞におけるEGFRの自己リン酸化に対するAZ28およびKX2-391の効果を示すグラフである。

【図9B】HT-29細胞におけるEGFRの自己リン酸化に対するAZ28およびKX2-391の効果を示すグラフである。

【図10】実験操作後、第1日の0.5kg、1kHz、2kHz、4kHz、および8kHz帯域騒音への曝露後のチンチラ蝸牛での平均閾値変動(dB)を示す棒グラフである。

10

【図11】実験操作後、第7日の0.5kg、1kHz、2kHz、4kHz、および8kHz帯域騒音への曝露後のチンチラ蝸牛での平均閾値変動(dB)を示すグラフである。

【図12】実験操作後、第21日の0.5kg、1kHz、2kHz、4kHz、および8kHz帯域騒音への曝露後のチンチラ蝸牛での平均閾値変動(dB)を示すグラフである。

【図13】シスプラチンによる処置後、2kHz、4kHz、8kHz、12kHz、16kHzおよび20kHz帯域騒音への曝露後のモルモット蝸牛での閾値変動(dB)を示す線グラフである。

【図14】シスプラチンによる処置後、2kHz、4kHz、8kHz、12kHz、16kHzおよび20kHz帯域騒音への曝露後の、KX1-004処置モルモット蝸牛での閾値変動(dB)を示す線グラフである。

20

【図15】シスプラチンによる処置後、2kHz、4kHz、8kHz、12kHz、16kHzおよび20kHz帯域騒音への曝露後の、KX1-004処置モルモット蝸牛および未処置対照モルモット蝸牛での平均閾値変動(dB)を示す線グラフである。

【図16A】腫瘍N015からの卵巣腫瘍細胞を使用する、3つのSrcインヒビタ(表Vからの45、43-メタ、および49-メタ)との、タキソールおよびドキシソルビシン(それらは本腫瘍細胞培養物にてエトポシドおよびシスプラチンよりも有効であった)の比較を示す。

【図16B】正常ヒト線維芽細胞増殖の阻害に関するSrcインヒビタの試験による結果を示す。正常細胞増殖の阻害(サブコンフルエントおよびコンフルエントの両方;代わりに多少の増殖向上が観察された)は見出されず、これらのインヒビタが10倍高い濃度においてさえ正常細胞には非毒性であることを示している。

30

【図16C】tsv-Src刺激LA25細胞増殖の阻害についてのSrcインヒビタのうちの2つの試験による結果を示す。

【図16D】正常ラット腎臓細胞増殖の阻害に関するSrcインヒビタのうちの2つの試験による結果を示す。

【図16E】Srcインヒビタ45、43-メタ、および49-メタの構造を与える。

【図16】破骨細胞形成に対する化合物の効果を描いた一連の図である。

【図17】破骨細胞形成に対する化合物の効果を棒グラフで示す。

40

【図18】破骨細胞生存に対する化合物の効果を棒グラフで示す。

【図19】破骨細胞生存に対する化合物の効果を棒グラフで示す。

【図20A】試験管内での骨吸収に対する化合物の効果を棒グラフで示す。

【図20B】吸収窩形成に対する化合物の効果を棒グラフで示す。

【図21A】骨薄片での破骨細胞形成に対する化合物の効果を棒グラフで示す。

【図21B】骨薄片での吸収窩の形成に対する化合物の効果を棒グラフで示す。

【図22】骨芽細胞によるアルカリホスファターゼ発現に対する化合物の効果を棒グラフで示す。

【図23】骨芽細胞によるタンパク質発現に対する化合物の効果を棒グラフで示す。

50

【図24】C O L O - 3 2 0 D M細胞における化合物134 ( K X 2 - 3 9 1 ) およびダサチニブの増殖阻害曲線およびE C <sub>50</sub> / I C <sub>50</sub>を示す。データは最大応答のパーセントを表すために正規化する。ダサチニブはB M S - 3 5 4 8 2 5である。

【図25】C O L O - 3 2 0 D M細胞における化合物134 ( K X 2 - 3 9 1 ) およびダサチニブの増殖阻害曲線およびE C <sub>50</sub> / I C <sub>50</sub>を示す。データは純粋なO D <sub>570</sub> シグナル形式で供給される。

【図26】H 4 6 0細胞における化合物134 ( K X 2 - 3 9 1 ) およびダサチニブの増殖阻害曲線およびE C <sub>50</sub> / I C <sub>50</sub>を示す。データは最大応答のパーセントを表すために正規化する。

【図27】H 4 6 0細胞における化合物134 ( K X 2 - 3 9 1 ) およびダサチニブの増殖阻害曲線およびE C <sub>50</sub> / I C <sub>50</sub>を示す。データは純粋なO D <sub>570</sub> シグナル形式で供給される。

【図28】H 2 2 6細胞における化合物134 ( K X 2 - 3 9 1 ) およびダサチニブの増殖阻害曲線およびE C <sub>50</sub> / I C <sub>50</sub>を示す。データは最大応答のパーセントを表すために正規化する。

【図29】H 2 2 6細胞における化合物134 ( K X 2 - 3 9 1 ) およびダサチニブの増殖阻害曲線およびE C <sub>50</sub> / I C <sub>50</sub>を示す。データは純粋なO D <sub>570</sub> シグナル形式で供給される。

【図30】H C T - 1 1 6細胞における化合物134 ( K X 2 - 3 9 1 ) およびダサチニブの増殖阻害曲線およびE C <sub>50</sub> / I C <sub>50</sub>を示す。データは最大応答のパーセントを表すために正規化する。

【図31】H C T - 1 1 6細胞における化合物134 ( K X 2 - 3 9 1 ) およびダサチニブの増殖阻害曲線およびE C <sub>50</sub> / I C <sub>50</sub>を示す。データは純粋なO D <sub>570</sub> シグナル形式で供給される。

【図32】ダサチニブおよびイマチニブ耐性白血病細胞に対するダサチニブの効果を示すグラフである。

【図33】ダサチニブおよびイマチニブ耐性白血病細胞に対する化合物134 ( K X 2 - 3 9 1 / K X O 1 ) の効果を示すグラフである。

【図34】B r d Uアッセイを使用するL 3 . 6 p l細胞系におけるジェムザールおよび化合物134 ( K X O 1 / K X 2 - 3 9 1 ) の併用の増殖阻害曲線およびG I <sub>50</sub>を示す。

【図35】B r d Uアッセイを使用するL 3 . 6 p l細胞系におけるジェムザールおよび化合物134 ( K X O 1 / K X 2 - 3 9 1 ) の増殖阻害曲線およびG I <sub>50</sub>を示す。

【図36】H T - 2 9細胞においてダサチニブ ( B M S 3 5 4 8 2 5 ) と比較した化合物134 ( K X O 1 / K X 2 - 3 9 1 ) の増殖阻害曲線およびG I <sub>50</sub>を示す。

【図37】S K O V - 3細胞においてダサチニブ ( B M S 3 5 4 8 2 5 ) と比較した化合物134 ( K X O 1 / K X 2 - 3 9 1 ) の増殖阻害曲線およびG I <sub>50</sub>を示す。

【図38】A 5 4 9細胞においてダサチニブ ( B M S 3 5 4 8 2 5 ) と比較した化合物134 ( K X O 1 / K X 2 - 3 9 1 ) の増殖阻害曲線およびG I <sub>50</sub>を示す。

【図39】K 5 6 2細胞においてダサチニブ ( B M S 3 5 4 8 2 5 ) と比較した化合物134 ( K X O 1 / K X 2 - 3 9 1 ) の増殖阻害曲線およびG I <sub>50</sub>を示す。

【図40】M D A - M B - 2 3 1細胞においてダサチニブ ( B M S 3 5 4 8 2 5 ) と比較した化合物134 ( K X O 1 / K X 2 - 3 9 1 ) の増殖阻害曲線およびG I <sub>50</sub>を示す。

【図41】化合物134 ( K X O 1 / K X 2 - 3 9 1 ) の各種濃度における生体内転移を測定するための同所前立腺モデルからの腫瘍重量を示す。

【図42】抗H B V有効性および細胞細胞毒性のスクリーニング結果の棒グラフである。

【図43A】K X O 1化合物による単離キナーゼS r c (図43A) およびF A K (図43B) の阻害を描いた一連のグラフである。K X O 1は単離S r cを弱く阻害した ( I C <sub>50</sub> = 4 6 μ M ) 。

【図43B】K X O 1化合物による単離キナーゼS r c (図43A) およびF A K (図4

10

20

30

40

50

3 B) の阻害を描いた一連のグラフである。K X O 1 は単離 S r c を弱く阻害した ( I C<sub>50</sub> = 46 μM )。

【図 4 4 A】全細胞における S r c キナーゼ活性の阻害を描いた一連のグラフである。c - S r c / N I H - 3 T 3 細胞における S r c 自己リン酸化に対する K X O 1 の効果を描いたグラフである。

【図 4 4 B】全細胞における S r c キナーゼ活性の阻害を描いた一連のグラフである。H T - 29 細胞における S r c 自己リン酸化に対する K X O 1 の効果を示すグラフである。

【図 4 4 C】全細胞における S r c キナーゼ活性の阻害を描いた一連のグラフである。c - S r c / N I H - 3 T 3 細胞における S r c 自己リン酸化に対する K X O 1 の効果を描いたグラフである。

10

【図 4 4 D】全細胞における S r c キナーゼ活性の阻害を描いた一連のグラフである。H T - 29 細胞における S r c 自己リン酸化に対する K X O 1 の効果を示すグラフである。

【図 4 5】現在の臨床試験における A T P 競合 S r c インヒビタであるダサチニブと比較した、全細胞におけるタンパク質チロシンキナーゼ ( P T K ) に対する K X O 1 の選択性を描いた図である。

【図 4 6】マウス異種移植片における K X O 1 の経口効力を描いたグラフである。K X O 1 は、ダサチニブよりもステージド H T 29 ( ヒト結腸癌細胞系 ) においてより高い経口効力を示した。

【図 4 7】2 . 5 m g / 用量 b i d、5 . 0 m g / 用量 b i d の K X O 1、および 7 . 5 m g / 用量 b i d のダサチニブによる処置後の、2 週間の I V I S フォローアップスタ

20

ディを示す。

【発明を実施するための形態】

【0175】

本発明の 1 つ以上の実施形態の詳細を、下の添付の説明に述べる。本明細書に記載するのと同様または同等のいずれの方法および材料も本発明の常法または試験で使用されうるが、好適な方法および材料がここで説明される。本発明の他の特徴、目的、および利点は説明から明らかになるであろう。明細書において、文脈が明らかに別途指示しない限り、単数形は複数形も含む。別途定義しない限り、本明細書で使用するすべての技術用語および科学用語は、本発明が属する分野の当業者によって一般に理解されるのと同じ意味を有する。矛盾がある場合には、本明細書が制御する。

30

【0176】

キナーゼは広範囲にわたる正常細胞シグナル伝達経路 (たとえば細胞増殖、分化、生存、接着、移動など) の制御に関与しているので、キナーゼは各種の疾患および障害で役割を果たすと考えられる。それゆえキナーゼシグナル伝達カスケードの調節は、このような疾患および障害を防止するのに重要な方法でありうる。このような疾患および障害としては、たとえば癌、骨粗鬆症、心血管障害、免疫系機能不全、I I 型糖尿病、肥満、および移植片拒絶が挙げられる。

【0177】

本発明の化合物は、キナーゼシグナル伝達カスケードの成分の調節に有用である。いくつかの化合物は、キナーゼシグナル伝達カスケードの 1 つを超える成分の調節に有用でありうる。「タンパク質キナーゼシグナル伝達カスケードの 1 つ以上の成分を調節する」という句は、キナーゼシグナル伝達カスケードの 1 つ以上の成分が、細胞の機能が変化するように影響されることを意味する。タンパク質キナーゼシグナル伝達カスケードの成分は、第 2 メッセンジャーならびに上流および下流標的を含むキナーゼシグナル伝達経路に直接または間接的に関与するいずれのタンパク質も含む。

40

【0178】

多数のタンパク質キナーゼおよびホスファターゼが公知であり、治療薬の開発のための標的である。たとえば Hidaka and Kobayashi, Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol., 1992, 32: 377-397; Davies ら、Biochem. J., 2000, 351: 95-105 を参照、そのそれぞれは参

50



照として本明細書に組み込まれる。

【0179】

キナーゼの1つのファミリーであるタンパク質チロシンキナーゼは、2つの大きなファミリー：受容体チロシンキナーゼ、すなわちRTK（たとえばインスリン受容体キナーゼ（IRK）、上皮増殖因子受容体（EGFR）、塩基性線維芽細胞増殖因子（FGFR）、血小板由来増殖因子受容体（PDGFR）、血管内皮増殖因子（VEGFR-2またはFlk1/KDR）、および神経増殖因子受容体（NGFR））ならびに非受容体チロシンキナーゼ、すなわちNRTK（たとえばSrcファミリー（Src、Fyn、Yes、Blk、Yrk、Fgr、Hck、Lck、およびLyn）、Fak、Jak、AblおよびZap70）に分けられる。たとえば本明細書に参照として組み込まれる、Parang and Sun, Expert Opin. Ther. Patents, 2005, 15: 1183 - 1207を参照。

10

【0180】

各種の癌におけるSrcキナーゼの役割のために、これらのキナーゼは、高転移性癌細胞増殖を含む癌の治療剤としてのSrcインヒビタの開発に関する多数の研究の主題である。Srcインヒビタは、たとえば結腸癌、前癌結腸病変、卵巣癌、乳癌、上皮癌、食道癌、非小細胞肺癌、膵臓癌、およびその他を含む各種の癌のための治療剤として求められている。たとえばFrame, Biochim. Biophys. Acta, 2002, 1602: 114 - 130およびParang and Sun, Expert Opin. Ther. Patents, 2005, 15: 1183 - 1207を参照。

20

【0181】

他のキナーゼの阻害は、他の種類の疾患および障害の治療および調節に有用でありうる。たとえば各種の眼疾患は、VEGF受容体チロシンキナーゼインヒビタの投与によって阻害または予防されうる。チロシンホスファターゼPTP-IBおよび/またはグリコーゲンホスホリラーゼのインヒビタは、II型糖尿病または肥満の治療を提供しうる。p56lckのインヒビタは、免疫系障害の治療に有用でありうる。他の標的としては、HIV逆転写酵素、トロポキサンシンターゼ、EGFR TK、p55 fynなどが挙げられる。

【0182】

本発明の化合物は、Srcペプチド基質部位で結合するSrcシグナル伝達インヒビタでありうる。本発明の各種の化合物の活性は、c-Src（527F、構成的活性化およびトランスフォーミング）形質転換NIH3T3細胞およびヒト結腸癌細胞（HT29）で研究されてきた。たとえばこれらの細胞系において、KX2-391は、用量依存的な方法で、増殖阻害効果と相関して公知のSrcタンパク質基質のリン酸化レベルを低下させることが示された。それゆえいくつかの実施形態において、本発明の化合物は直接Srcを阻害することができ、（アロステリック部位における結合とは対照的に）ペプチド結合部位での結合によってそうすることができる。

30

【0183】

本発明の化合物がモデルSrc基質部位に適合することを示す分子モデル化実験が実施されてきた（たとえば米国特許第7,005,445号および7,070,936号を参照）。モデル化は、他のキナーゼを標的にする目的で、単に分子に存在する別の側鎖のセットを使用すること、および/または骨格自体を修飾することによって、Srcキナーゼインヒビタ骨格を改善するためにも使用される。

40

【0184】

理論に縛られはしないが、細胞内では多くのキナーゼが多タンパク質シグナル伝達複合体に埋め込まれているので、細胞内の立体配座に対する細胞外のいくつかのキナーゼ（たとえばSrc）の立体配座は顕著に異なることが考えられる。それゆえペプチド基結合部位が単離キナーゼ中で十分に形成されないため（Srcのx線構造によって示されるように）、ペプチド基結合インヒビタの単離キナーゼに対する活性が弱くなるであろうことが考えられる。単離キナーゼ内の本部位への結合は、単離酵素アッセイにおいてイン

50

ヒビタが非常に低いパーセンテージの、細胞内に存在するのと同じ立体配座にある総タンパク量を捕捉することを必要とする。このことによって、大過剰量のインヒビタが著しい量の酵素を検出可能とするために、アッセイにおける触媒サイクルから排出させることが必要となる。

#### 【0185】

しかしながら細胞ベースアッセイでは、ペプチド結合部位が形成されることが予想されるので、大過剰のインヒビタは必要でない。細胞ベースSrcアッセイにおいて、SH2 & SH3ドメイン結合タンパク質はSrc立体配座をすでに変化させているので、ペプチド基質結合部位が十分に形成される。それゆえ低濃度のインヒビタは、酵素すべてが強束縛にあるので、触媒サイクルから酵素を除去しうる。

10

#### 【0186】

公知のキナーゼインヒビタの大部分がATP競合性であり、一団の単離キナーゼアッセイにおいて低い選択性を示す。しかしながら本発明の化合物の多くはペプチド基質結合インヒビタと考えられる。それゆえ単離酵素、たとえばSrcに対する化合物の伝統的な高スループットスクリーニングは、本発明の化合物の発見をもたらさない。

#### 【0187】

重篤な毒性を引き起こさない幅広く有用な癌治療への手法としてのpp60<sup>c-src</sup>(Src)の標的化について、最近の文献による裏付けがある。たとえばEGF受容体PTKシグナル伝達の向上を示す、または関連するHer-2/neu受容体を過剰発現する腫瘍は、構成的活性化Srcおよび腫瘍侵襲性の向上を有する。これらの細胞におけるSrcの阻害は増殖停止を誘発し、アポトーシスの誘因となり、形質転換表現型を逆転させる(Karniら(1999)Oncogene 18(33):4654-4662)。異常に向上したSrc活性が形質転換細胞を足場から独立した方式で増殖させることが公知である。このことは、細胞外マトリクスシグナル伝達がFAK/Src経路におけるSrc活性を、分裂促進シグナル伝達と協調した方式で向上させて、それにより通常は活性化されているアポトーシス機構を遮断するという事実によって明らかに引き起こされる。結果として、腫瘍細胞におけるFAK/Src阻害は、細胞外マトリクスからの離脱時に通常は活性化されるアポトーシス機構が誘発されるので、アポトーシスを誘発しうる(Hisanoら、Proc. Annu. Meet. Am. Assoc. Cancer Res. 38:A1925(1997))。加えて、Src阻害時にVEGF mRNA発現の低下が認められ、これらのSrc阻害細胞系に由来する腫瘍が血管新生発達の低下を示した(Ellisら、Journal of Biological Chemistry 273(2):1052-1057(1998))。

20

30

#### 【0188】

たとえばマウスにおけるSrc遺伝子のノックアウトは1つの欠陥のみ、すなわち波状縁を形成できず、結果として骨を吸収しない破骨細胞をもたらす。しかしながら破骨細胞骨吸収機能は、これらのマウスでキナーゼ欠損Src遺伝子を挿入することによって救済される(Schwartzbergら、(1997)Genes & Development 11:2835-2844)。このことは、Srcタンパク質の存在が破骨細胞必須シグナル伝達複合体において(破骨細胞機能を維持するのに必須である)他のPTKを補充および活性化するのに明らかに十分であるので、Srcキナーゼ活性が公知の特性のみを引き起こさずに生体内で阻害されうることを示唆している。

40

#### 【0189】

Srcは、より多くのヒト腫瘍で過剰活性化されることが見出されているので、癌治療の「汎用」標的であることが提唱されてきた(Levitzki, Current Opinion in Cell Biology, 8, 239-244(1996); Levitzki, Anti-Cancer Drug Design, 11, 175-182(1996))。癌治療のSrc阻害の潜在的な利点は、自己分泌増殖因子ループ効果によって引き起こされた制御されない細胞増殖の4倍の阻害、細胞マトリクスからの離脱時のアポトーシス誘発による転移の阻害、VEGFレベルの低下による腫瘍細胞新生の阻

50

害、低い毒性であると思われる。

【0190】

前立腺癌細胞は、パキシリンおよび p130cas の両方の過剰発現を有することが報告されており、過剰リン酸化され (Tremblay ら、Int. J. Cancer, 68, 164-171, 1996)、それゆえ Src インヒビタの主な標的でありうる。

【0191】

それゆえ本発明は、細胞増殖障害を治療するための化合物および化合物を使用する方法に関する。

【0192】

本発明の化合物は、医薬品として、たとえばヒトおよび動物を治療する治療剤として有用である。該化合物は制限なく、たとえば抗癌剤、抗血管新生剤、抗転移剤、抗微生物剤、抗菌剤、抗真菌剤、駆虫剤および/または抗ウイルス剤として使用されうる。該化合物は、他の細胞増殖関連障害、たとえば乾癬に使用されうる。

【0193】

本明細書に記載されるとき、本発明の化合物は、対象における難聴から防御する、または難聴を予防するために使用されうる。本発明の別の態様は、難聴から防御する、または難聴を治療する薬剤の製造における本発明の化合物の使用を含む。難聴から防御するために、該化合物は騒音曝露または難聴を誘発する薬物への曝露前に投与されうる。このような薬物としては、化学療法剤 (たとえば有毛細胞を標的とする白金ベース薬) およびアミノグリコシド抗生剤が挙げられる。本発明の化合物は、ある制癌剤との相乗効果も提供しうる。たとえば有望なインヒビタは、特に他の公知の抗癌剤との相互作用を探するために、原発性ヒト腫瘍組織アッセイでスクリーニングされうる。加えて、タンパク質キナーゼインヒビタは、ある制癌薬 (たとえば蝸牛および腎臓に毒性である白金ベース薬物) の毒性を低下させて、それにより投薬量を増加させうる。

【0194】

あるいは本発明の化合物は、対象における難聴を治療するために使用されうる。本実施形態において、該化合物は、難聴のレベルを低下させるために難聴開始後に対象に投与される。本発明の化合物は、キナーゼカスケード、たとえばキナーゼインヒビタ、非ATP競合インヒビタ、チロシンキナーゼインヒビタ、Src インヒビタまたは接着斑キナーゼ (FAK) モジューレータの調節に関与しうる。理論に縛られはしないが、キナーゼインヒビタの投与は、蝸牛有毛細胞のアポトーシスを防止して、それにより難聴を防止することが考えられる。一実施形態において、本発明の化合物の投与は、さらなる難聴を防止するために難聴に罹患した対象に投与される。別の実施形態において、本発明の化合物の投与は、消失した聴力を回復するために難聴に罹患した対象に投与される。特にノイズ曝露後に、蝸牛有毛細胞間の密接な細胞接合は、細胞-細胞外マトリクス相互作用と同様に分裂され、圧迫される。これらの密接な細胞接合の圧迫は、チロシンキナーゼが分子スイッチとして作用して、接着斑キナーゼと相互作用して細胞-マトリクス分裂のシグナルを核に伝達する複雑なシグナル伝達経路を通じて、細胞におけるアポトーシスを開始する。キナーゼインヒビタの投与が本カスケードにおけるアポトーシスの開始を防止することが考えられる。

【0195】

騒音に曝露された蝸牛におけるアポトーシスの同定は、騒音性難聴 (NIHL) の予防のための多数の新たな可能性を生じている (Hura; 2000, Acta Otolaryngol., 120, 19-24)。たとえば耳は、耳の正円窓への抗酸化薬の投与によって NIHL から防御されうる (Hight ら; 2003, Hear. Res., 179, 21-32; Hura; Hear. Res. 113, 198-206)。特に NIHL は、FDA 承認の抗酸化化合物 (N-L-アセチルシステイン (L-NAC) およびサリチラート) のチンチラへの投与によって低減されている (Kopke ら; 2000, Hear. Res., 149, 138-146)。その上、Harris らは近年、Src-PTK インヒビタによる NIHL の予防について説明している (Harris ら; 200

10

20

30

40

50

5, Hear. Res., 2008, 14-25)。それゆえキナーゼの活性を調節する本発明の化合物の投与が難聴を治療するのに有用であることが仮定される。

【0196】

細胞接着または細胞圧迫の変化は、インテグリンの活性化を通じて、およびチロシンキナーゼの Src ファミリを含む PTK のリン酸化を通じて、各種のシグナルを活性化しうる。Src 相互作用は、細胞骨格を修飾して、細胞生存および遺伝子転写を制御する各種のタンパク質キナーゼカスケードを活性化するシグナル伝達経路に結び付けられている (Giancotti and Ruoslahti; 1999, Science, 285, 1028-1032 で総説されている)。実際に、近年の結果は、強い騒音曝露後に細胞ベースから剥離した外有毛細胞 (OHC) がアポトーシス性細胞死を受けたことを示している。特に Src-PTK シグナル伝達カスケードは、蝸牛の感覚細胞にアポトーシスの代謝的および機械的に誘発された開始の両方に関与していると考えられる。最近の研究では、Src インヒビタは、106 dB における 4 時間の 4 kHz オクターブバンド騒音からの防御を与え、Src-PTK が騒音曝露後に外有毛細胞において活性化されうること示した (Harris ら; 2005, Hear. Res., 2008, 14-25)。それゆえ Src の活性を調節する本発明の化合物は、難聴を治療するのに有用である。

【0197】

本発明は、対象における骨粗鬆症から防御する、または骨粗鬆症を治療する方法に関する。本発明の別の態様は、骨粗鬆症から防御する、または骨粗鬆症を治療する薬剤の製造における本発明の化合物の使用を含む。本方法は、骨粗鬆症から防御する、または骨粗鬆症を治療するために本発明の化合物の有効量を対象に投与する工程を含む。骨粗鬆症から防御するために、該化合物は骨粗鬆症の発症前に投与されうる。あるいは該化合物は対象における骨粗鬆症を治療するために使用されうる。本実施形態において、該化合物は、骨粗鬆症のレベルを低下させるために骨粗鬆症開始後に対象に投与される。

【0198】

本発明の化合物はたとえば非 ATP 競合インヒビタでありうる。本発明の化合物は、選択された特定の側鎖および骨格修飾に応じてキナーゼシグナル伝達カスケードを調節しうる。本発明の化合物はキナーゼインヒビタでありうる。たとえば該化合物は、タンパク質チロシンキナーゼ (PTK) インヒビタでありうる。プロリンリッチチロシンキナーゼ (PYK2; 細胞接着キナーゼ、関連する接着焦点チロシンキナーゼ、またはカルシウム依存性チロシンキナーゼとしても公知) および接着斑キナーゼ (FAK) は、各種の細胞外刺激によって制御される別個のファミリの非受容体タンパク質チロシンキナーゼのメンバーである (Avraham ら; 2000, Cell Signal., 12, 123-133; Schlaepfer ら; 1999, Prog. Biophys. Mol. Biol., 71, 435-478)。本発明の化合物は Src インヒビタでありうる。Src 欠損は、破骨細胞機能の消失のために、マウスにおける骨粗鬆症と関連していることが示されている (Soriano ら; 1991, Cell, 64, 693-702)。あるいは本発明の化合物は、インターロイキン 1 受容体関連キナーゼ M (IRAK-M) の発現を調節しうる。IRAK-M が欠失したマウスは重篤な骨粗鬆症を発症し、このことは破骨細胞の分化の高速化、破骨細胞の半減期の増加、およびその活性化に関連している (Hongmei ら; 2005, 7. Exp. Med., 201, 1169-1177)。

【0199】

多核破骨細胞は単核食細胞の融合より生じて、骨吸収による骨発達および再構築で主要な役割を果たす。破骨細胞は、石化マトリクスを分解する多核の高度に分化した細胞である。正常な骨細胞では、骨芽細胞による骨形成と破骨細胞による骨吸収との間にバランスがある。この動的で高度に制御されたプロセスのバランスが乱されると、吸収が骨形成を超えて、定量的な骨減少を生じることがある。破骨細胞は骨の発達および再構築に必須であるため、その数および/または活性の増加は、全身的な骨減少に関連する疾患 (たとえば骨粗鬆症) および局所的な骨減少を伴う他の疾患 (たとえば関節リウマチ、歯周病) をもたらす。

10

20

30

40

50

## 【0200】

破骨細胞および骨芽細胞はどちらも、タンパク質キナーゼを含む、多数の細胞シグナル伝達経路を支配している。破骨細胞活性化は、骨への接着、細胞骨格再配置、シールゾーンの形成、および分極波状膜の形成によって開始される。タンパク質 - チロシンキナーゼ 2 (PYK2) は、破骨細胞においてリン酸化され、接着開始シグナル伝達によって活性化されたチロシンであるため、細胞表面から細胞骨格へのシグナルの伝達に参与することが考えられる (Duongら; 1998, J. Clin. Invest, 102, 881 - 892)。近年の証拠は、PYK2タンパク質レベルの低下が試験管内での破骨細胞形成および骨吸収の障害を生じることを示している (Duongら; 2001, J. Bio. Chem., 276, 7484 - 7492)。したがってPYK2または他のタンパク質チロシンキナーゼの障害は、破骨細胞形成および骨吸収を低下させることによって骨粗鬆症のレベルを低下されうる。それゆえ理論に縛られることなく、本発明の化合物の投与がキナーゼ (たとえばPTK) 活性を調節して、したがって破骨細胞生成および/または骨吸収の障害をもたらして、それにより骨粗鬆症を治療することが仮定される。

10

## 【0201】

Srcチロシンキナーゼは、Srcノックアウトマウス研究および試験管内細胞実験によって検証されたように骨疾患の有望な治療標的として際立っており、破骨細胞 (陽性) および骨芽細胞 (陰性) の両方でのSrcに対する制御の役割を示唆している。破骨細胞において、Srcは、特にサイトカインおよびインテグリンシグナル伝達における各種のシグナル伝達経路を媒介することによって、運動性、分極、生存、活性化 (波状縁形成) および接着において主要な役割を果たす (Parang and Sun; 2005, Expert Opin. Ther. Patents, 15, 1183 - 1207)。その上、マウスにおけるsrc遺伝子の標的化された破壊は、他の組織または細胞における明白な形態的または機能的異常を示さずに、骨吸収の低下を特徴とする疾患である骨粗鬆症を誘発する (Sorianoら; 1991, Cell, 64, 693 - 702)。src<sup>-/-</sup>マウスの大理石骨病表現型は、細胞自律的であり、通常は高レベルのSrcタンパク質を発現する成熟した破骨細胞における欠陥から生じる (Hormeら; 1991, Cell, 119, 1003 - 1013)。破骨細胞活性を誘発して、骨芽細胞を障害するSrcチロシンキナーゼの有効性を制限することによって、Srcインヒビタは骨破壊を減少させて、骨形成を促進すると考えられる。破骨細胞は通常、高レベルのSrcを発現するので、Srcキナーゼ活性の障害は骨粗鬆症の治療に有用でありうる (Missbachら; 1999, Bone, 24, 437 - 449)。それゆえSrcの活性を調節する本発明のPTKインヒビタは、骨粗鬆症を治療するのに有用である。

20

30

## 【0202】

本明細書に記載されるとき、本発明の化合物は、対象における肥満から防御する、または肥満を予防するために使用されうる。本発明の別の態様は、肥満から防御する、または肥満を治療する薬剤の製造における本発明の化合物の使用を含む。肥満から防御するために、該化合物は対象における肥満の発症前に投与されうる。あるいは該化合物は対象における肥満を治療するために使用されうる。本発明の化合物は、キナーゼシグナル伝達カスケード、たとえばキナーゼインヒビタ、非ATP競合インヒビタ、チロシンキナーゼインヒビタ、タンパク質チロシンホスファターゼインヒビタ、またはタンパク質 - チロシンホスファターゼ1Bの調節に参与しうる。

40

## 【0203】

肥満は糖尿病およびインスリン応答性組織、たとえば骨格筋、肝臓、および白色脂肪組織におけるインスリン抵抗性の上昇に関連付けられる (Klamanら; 2000, Mol. Cell. Biol., 20, 5479 - 5489)。インスリンは、グルコース恒常性、脂質代謝およびエネルギーバランスの制御において重要な役割を果たす。インスリンシグナル伝達は、インスリンの、インスリン受容体 (IR) である受容体チロシンキナーゼへの結合によって開始される。インスリン結合は、複数のチロシル残基でのIRの自己リン酸化で始まる、一連のリン酸化イベントを誘発する。自己リン酸化はIRキナーゼ

50

活性を向上させて、下流シグナル伝達イベントを誘発する。タンパク質チロシンキナーゼの刺激効果およびタンパク質チロシンホスファターゼの阻害効果は、インスリン作用を大まかに定義する。好適なインスリンシグナル伝達は、血中グルコース濃度の大幅な変動を最小化して、グルコースの細胞への十分な送達を確実にする。インスリン刺激は多様なチロシルリン酸化イベントを引き起こすので、1つ以上のタンパク質 - チロシンホスファターゼ (PTP) の活性の上昇は、肥満につながりうるインスリン抵抗性を引き起こすことがある。実際に PTP 活性の上昇は、肥満を含む、複数のインスリン抵抗性状態において報告されている (Ahmadら; 1997, Metabolism, 46, 1140 - 1145)。それゆえ理論に縛られはしないが、本発明の化合物の投与はキナーゼ (たとえば PTP) 活性を調節して、それにより対象における肥満を治療する。

10

#### 【0204】

インスリンシグナル伝達は、チロシンリン酸化を介した IR の活性化で開始して、グルコーストランスポーター GLUT 4 による細胞内へのグルコースの摂取に至る (Saltiel and Kahn; 2001, Nature, 414, 799 - 806)。活性化された IR は次に不活性化して、基底状態に戻す必要があり、それはタンパク質 - チロシンホスファターゼ 1B (PTP - 1B) を包含すると考えられるプロセスである (Ahmadら; 1997, J. Biol. Chem., 270, 20503 - 20508)。マウスにおける PTP - 1B をコードする遺伝子の破壊は、インスリンに対する感受性および食餌誘発肥満への抵抗性の上昇を生じる (Elcheblyら; 1999, Science, 283, 1544 - 1548; Klamannら; 2000, Mol. Cell. Biol., 20, 5479 - 5489)。PTP - 1B 欠失マウスにおける脂肪過多の減少は、脂肪細胞の数の減少を伴わない脂肪細胞質量の顕著な減少によるものであった (Klamannら; 2000, Mol. Cell. Biol., 20, 5479 - 5489)。その上、PTP - 1B 欠失マウスの痩せは、脱共役タンパク質 mRNA 発現の顕著な変化なしに、基底代謝速度および総エネルギー消費の上昇を伴っていた。PTP - 1B 遺伝子の破壊は、PTP - 1B の活性を変化させることが、生体内でのインスリンシグナル伝達および食餌誘発肥満を調節しうることを証明した。それゆえ理論に縛られはしないが、インスリンシグナル伝達 (たとえば PTP - 1B 活性) を調節する本発明の化合物の投与は、対象における肥満を治療するのに有用である。

20

#### 【0205】

本明細書に記載されるとき、本発明の化合物は、対象における糖尿病から防御する、または糖尿病を予防するために使用されうる。本発明の別の態様は、糖尿病から防御する、または糖尿病を予防する薬剤の製造における本発明の化合物の使用を含む。糖尿病から防御するために、該化合物は対象における糖尿病の発症前に投与されうる。あるいは該化合物は対象における糖尿病を治療するために使用されうる。本発明の化合物は、キナーゼシグナル伝達カスケード、たとえばキナーゼインヒビタ、非 ATP 競合インヒビタ、チロシンキナーゼインヒビタ、染色体 10 のホスファターゼおよび張力相同体 (phosphatase and tension homologue on chromosome 10) (PTEN) インヒビタ、または配列相同性 2 (sequence homology 2) 含有イノシトール 5' - ホスファターゼ 2 (SHIP2) インヒビタの調節

30

40

#### 【0206】

2 型真性糖尿病 (T2DM) は、エネルギー代謝調節不全の障害である。エネルギー代謝は、タンパク質、炭水化物および脂質の合成および貯蔵を促進して、その分解および循環への再放出を阻害する強力なタンパク同化剤である、ホルモンのインスリンによって主に管理される。インスリン作用はそのチロシンキナーゼ受容体への結合によって開始され、キナーゼの自己リン酸化および触媒活性の上昇を引き起こす (Pattiら; 1998, J. Basic Clin. Physiol. Pharmacol., 9, 89 - 109)。チロシンリン酸化は、インスリン受容体基質 (IRS) タンパク質にホスファチジルイのシトール 3 - キナーゼ (PI3K) の p85 制御サブユニットと相互作用させて、酵

50

素の活性化および細胞の種類に応じた特定の細胞内位置へのその標的化に至らせる。該酵素は、多数のタンパク質の局在化および活性を制御する、脂質生成物のホスファチジルイノシトール-3,4,5-トリホスフェート( $\text{PtdIns}(3,4,5)\text{P}_3$ )を生成する(Kidoら; 2001, J. Clin. Endocrinol. Metab., 86, 972-979)。PI3Kは、インスリン刺激グルコース摂取および貯蔵、脂肪分解の阻害ならびに肝臓遺伝子発現の制御で不可欠な役割を有する(Saltielら; 2001, Nature, 414, 799-806)。PI3Kの優性妨害形の過剰発現は、グルコース摂取およびグルタメートトランスポータ4、GLUT4の原形質膜へのトランスロケーションを遮断しうる(Quonら; 1995, Mol. Cell. Biol., 15, 5403-5411)。それゆえキナーゼ(たとえばPI3K)活性を調節して、したがってグルコース摂取を向上させる発明の化合物の投与は、糖尿病を治療するのに有用である。

10

#### 【0207】

PTENは、多くの細胞種類におけるPI3Kシグナル伝達の主要なレギュレータであり、PI3K経路の抗アポトーシス、増殖および肥厚活性の拮抗作用のために腫瘍抑制剤として機能する(Goberdhanら; 2003, Hum. Mol. Genet., 12, R239-R248; Leslieら; 2004, J. Biochem., 382, 1-11)。理論に縛られはしないが、PTENは $\text{PtdIns}(3,4,5)\text{P}_3$ 分子の脱リン酸化によってPI3K経路を減弱して、この重要な脂質第2メッセンジャーを $\text{PtdIns}(4,5)\text{P}_2$ に分解する。近年の研究において、低分子干渉RNA(sirNA)を使用して内在性PTENタンパク質を50%減少させると、 $\text{PtdIns}(3,4,5)\text{P}_3$ レベルのインスリンに依存した上昇、およびグルコース摂取が促進された(Tangら; 2005, J. Biol. Chem., 280, 22523-22529)。それゆえ理論に縛られはしないが、PTEN活性を調節して、したがってグルコース摂取の増加をもたらす本発明の化合物の投与は、糖尿病を治療するのに有用であることが仮定される。

20

#### 【0208】

$\text{PtdIns}(3,4,5)\text{P}_3$ レベルは、SRC相同体2(SH2)含有イノシトール5'-ホスファターゼ(SHIP)タンパク質のファミリー、SHIP1およびSHIP2によっても制御される(Lazar and Saltiel; 2006, Nature Reviews, 5, 333-342)。インスリン感受性組織の中でも骨格筋において発現されたSHIP2は、 $\text{PtdIns}(3,4,5)\text{P}_3$ の $\text{PtdIns}(3,4)\text{P}_2$ への変換を触媒する(Pesesseら; 1997; Biochem Biophys. Res. Commun., 239, 697-700; Backersら; 2003, Adv. Enzyme Regul., 43, 15-28; Chiら; 2004, J. Biol. Chem., 279, 44987-44995; Sleemanら; 2005, Nature Med., 11, 199-205)。SHIP2の過剰発現は、PI3Kの下流エフェクタの活性化を減弱するSHIP2の提唱された能力と一致して、インスリン刺激 $\text{PtdIns}(3,4,5)\text{P}_3$ レベルを著しく低下させた(Ishiharaら; 1999, Biochem. Biophys. Res. Commun., 260, 265-272)。それゆえ理論に縛られはしないが、SKQP2活性を調節して、したがってグルコース摂取の増加をもたらす本発明の化合物の投与は、糖尿病を治療するのに有用であることが仮定される。

30

40

#### 【0209】

本明細書に記載されるとき、本発明の化合物は、対象における眼疾患から防御する、または眼疾患を予防するために使用されうる。本発明の別の態様は、眼疾患から防御する、または眼疾患を予防する薬剤の製造における本発明の化合物の使用を含む。眼疾患から防御するために、該化合物は対象における眼疾患の発症前に投与されうる。あるいは該化合物は、対象における眼疾患、たとえば黄斑変性、網膜症、および黄斑浮腫を治療するために使用されうる。本発明の化合物は、キナーゼカスケード、たとえばキナーゼインヒビタ

50

、非ATP競合インヒビタ、チロシンキナーゼインヒビタ、たとえば血管内皮増殖因子（VEGF）受容体チロシンキナーゼインヒビタの調節に関与しうる。

【0210】

生理学的に無血管性の角膜の、視力を脅かす新血管新生が発生しうる。増殖性網膜症、主に糖尿病性網膜症および加齢黄斑変性は、網膜浮腫および網膜下液蓄積に至る血管透過性の上昇と、出血しやすい新たな血管の増殖を特徴とする。血管新生は、既存の毛細血管からの新たな血管の形成であり、正常な発達および多くの病理過程の両方の不可欠な部分である。血管新生の複雑なカスケードの中心となるメディエータおよび強力な透過因子であるVEGFは、新規な治療薬にとって魅力的な標的である。VEGFは、2つの膜結合チロシンキナーゼ受容体、VEGFR-1およびVEGFR-2のリガンドである。リガンド結合は、VEGFRの二量体化およびトランスリン酸化を誘発して、細胞内チロシンキナーゼドメインの活性化が続く。次の細胞内シグナル伝達軸が、血管内皮細胞増殖、遊走、および生存を引き起こす。それゆえ理論に縛られはしないが、キナーゼ活性、たとえばチロシンキナーゼ活性を調節して、血管新生および/新血管新生の阻害を引き起こす本発明の化合物の投与が眼疾患、たとえば黄斑変性、網膜症および/または黄斑浮腫を治療するのに有用であることが仮定される。

10

【0211】

黄斑変性は、VEGF媒介網膜漏出（血管透過性の上昇）および眼底における微小血管の異常成長（血管新生）を特徴とする。VEGFは、糖尿病網膜症および加齢性黄斑変性の両方で新生血管膜にて同定されており、該因子の眼内レベルが糖尿病網膜症での新血管新生の重症度と相関している（Kvantaら；1996，Invest．Ophthalmol．Vis．Sci，37，1929-1934；Aielloら；1994，N．Engl．J．Med．，331，1480-1487）。これらのモデルにおけるVEGFの治療的拮抗作用は、網膜および脈絡膜の両方の新血管新生の著しい阻害はもちろんのこと、血管透過性の低下も引き起こす（Aielloら；1995，Proc．Natl．Acad．Sci．USA，92，10457-10461；Krzysztofikら；2002，Arch．Ophthalmol，120，338-346；Qaumら；2001，Invest．Ophthalmol．Vis．Sci，42，2408-2413）。それゆえ理論に縛られはしないが、VEGF活性を調節して、血管新生および/新血管新生の阻害を引き起こす本発明の化合物の投与が眼疾患、たとえば黄斑変性、網膜症および/または黄斑浮腫を治療するのに有用であることが仮定される。

20

30

【0212】

本発明の化合物は、脳卒中に罹患するリスクに瀕した、脳卒中に罹患している、または脳卒中に罹患した対象において脳卒中を治療、予防または緩和する方法で使用される。本発明の化合物は、脳卒中後のリハビリテーションを受けている患者を治療する方法で有用である。本発明の別の態様は、脳卒中を治療、予防または緩和する薬剤の製造における本発明の化合物の使用を含む。

【0213】

脳卒中は脳血管障害（CVA）としても公知であり、脳の一部への血液供給が動脈の閉塞または血管の破裂のどちらかのために中断されることによる急性神経系傷害である。血液供給が中断された脳の一部は、血液によって運搬された酸素および/または栄養素をもらえず収容しない。脳細胞は損傷されるか、または壊死して、それにより脳のその部分における、またはその部分からの機能が損なわれる。脳組織は、酸素が60～90秒間以上欠乏した場合、機能を停止して、2，3分後には回復不能の傷害を被り、おそらく組織の死、すなわち梗塞に至るであろう。

40

【0214】

脳卒中は2つの主要な種類：虚血性、すなわち脳に供給する血管の閉塞と、出血性、すなわち脳内または脳の周囲への出血に分類される。すべての脳卒中の大部分が虚血性脳卒中である。虚血性脳卒中は普通、血栓性脳卒中、塞栓性脳卒中、全身性低灌流（分水界脳卒中）、または静脈血栓症に細分される。血栓性脳卒中において、血栓形成過程は罹患し

50



た動脈において発生して、血栓、すなわち血餅が動脈の管腔を徐々に狭めて、それによる遠位組織への血流を妨害する。これらの血餅は通常、動脈硬化性プラークの周囲に形成する。血栓が形成される血管の種類に基づいて分類される、2種類の血栓性脳卒中がある。大血管血栓性脳卒中は、総頸動脈および内頸動脈、椎骨動脈およびウィリス輪を含む。小血管血栓性脳卒中は、脳内動脈、ウィリス輪の分枝、中大脳動脈幹、ならびに遠位椎骨および脳底動脈から生じる動脈を含む。

#### 【0215】

血栓は、非閉塞性であっても、血栓が破裂した場合に塞栓性脳卒中に至ることがあり、破裂した箇所では血栓は塞栓となる。塞栓は、別の箇所から生じる動脈血流中の移動する粒子または細片を指す。塞栓性脳卒中は、脳の一部への動脈アクセスの血栓による閉塞を指す。塞栓はしばしば血餅であるが、動脈硬化血管からの破裂したプラークまたは脂質、空気、および癌性細胞すら含む他の多くの物質でもありうる。塞栓は別の箇所から生じるので、局所療法のみが問題を一時的に解決する。それゆえ塞栓源を同定する必要がある。塞栓性脳卒中には4つの種類：公知の心臓源によるもの；潜在的な心臓または大動脈源によるもの（経胸郭または経食道心エコー図による）；動脈源によるもの；および未知の源によるものがある。

#### 【0216】

全身性低灌流は、体のあらゆる部分への血流の低下である。それは最も一般的には、心停止または不整脈からの、あるいは心筋梗塞、肺塞栓症、心内膜液浸出、または出血の結果としての心拍出量低下からの心不全のためである。低酸素血症（すなわち低血中酸素含有量）は低灌流に関与しうる。血流の低下が全体的であるため、脳のすべての部分、特に主要な脳動脈によって供給される境界域領域である「分水界」区域が影響されうる。これらの区域への血流は必ずしも停止されていないが、代わりに脳損傷が発生する程度まで低下しうる。

#### 【0217】

脳内の静脈は、血液を再び体に流出させるように機能する。静脈が血栓によって閉塞されると、血液の流出は遮断され、血液が逆流して、脳浮腫を生じる。この脳浮腫は虚血性および出血性脳卒中の両方を引き起こしうる。これは一般にまれな疾患である静脈洞血栓で発生する。

#### 【0218】

脳卒中は、当該分野で公知の各種の技法、たとえば神経学的検査、血液検査、CTスキャン（コントラスト増強なし）、MRIスキャン、ドップラー超音波、および動脈造影（すなわち血流への放射線不透過性物質の注入後の動脈のX線撮影）の1つ以上を使用して、対象または患者において診断される。脳卒中が造影で確認された場合、各種の他の試験を実施して、末梢の塞栓源があるかどうかを判定する。これらの試験としては、たとえば頸動脈の超音波/ドップラー試験（頸動脈狭窄症を検出するため）；心電図（ECG）および心エコー図（不整脈および血流を通じて脳血管へ広がりうる心臓内に生じた血餅を同定するため）；間欠性不整脈を同定するホルター監視試験および脳血管系の血管造影図（出血が動脈瘤または動静脈奇形から生じたと考えられる場合）が挙げられる。

#### 【0219】

脳卒中または脳卒中に関連する症状を治療、予防または緩和する方法で有用な化合物は、脳卒中の前、間、または後にキナーゼシグナル伝達カスケードを調節する化合物である。いくつかの実施形態において、化合物はキナーゼインヒビタである。たとえば化合物はチロシンキナーゼインヒビタである。実施形態において、チロシンキナーゼインヒビタはSrcインヒビタである。好ましくは、本明細書に記載する脳卒中または脳卒中に関連する症状を治療、予防または緩和する方法で使用される化合物は、脳卒中の前、間、または後のキナーゼシグナル伝達カスケードのアロステリックインヒビタである。好ましくは、本明細書に記載する脳卒中または脳卒中に関連する症状を治療、予防または緩和する方法で使用される化合物は、脳卒中の前、間、または後のキナーゼシグナル伝達カスケードの非ATP競合インヒビタである。

## 【0220】

Src 活性の阻害は、脳卒中の間の脳保護を与えることが示されている（参照としてその全体が本明細書に組み込まれる、Paulら、Nature Medicine, vol. 7 (2): 222 - 227 (2001)を参照）。虚血性障害にตอบสนองして産生される血管内皮増殖因子（VEGF）は、血管透過性を促進することが示されている。研究は、Src キナーゼが脳卒中後の脳内でのVEGF 媒介VPを制御して、脳卒中前後のSrc インヒビタの投与が浮腫を減少させ、脳灌流を改善して、障害発生後の梗塞量を減少させることを示している（Paulら、2001）それゆえSrc 阻害は、脳卒中後の2次損傷の予防、治療または緩和に有用でありうる。

## 【0221】

10

本発明の化合物は、脳卒中または脳卒中に関連する症状を防止、治療または緩和する。本発明の別の態様は、脳卒中または脳卒中に関連する症状を治療、予防または緩和する薬剤の製造における本発明の化合物の使用を含む。脳卒中の症状としては、特に体の片側での突然の無感覚または脱力感；突然の錯乱あるいは発話困難または言語理解困難；片目または両目での突然の視覚困難；突然の歩行困難、めまい、あるいは平衡感覚または協調運動障害；あるいは原因不明の突然の激しい頭痛が挙げられる。

## 【0222】

一般に、脳卒中には3つの治療段階：予防、脳卒中直後の療法、および脳卒中後のリハビリテーションがある。最初の、または再発する脳卒中を予防する療法は、脳卒中の潜在的なリスク因子、たとえば高血圧、高コレステロール、心房細動、および糖尿病を治療することに基づいている。急性脳卒中療法は、虚血性脳卒中を引き起こす血餅を迅速に溶解させることによって、または出血性脳卒中の出血を停止させることによって、脳卒中が発生している間に脳卒中を停止しようと努める。脳卒中後のリハビリテーションは、人々が脳卒中損傷から生じる障害を克服するのに補助する。薬剤または薬物療法は、脳卒中の最も一般的な治療である。脳卒中を予防または治療するのに使用される最も普及している薬物は、抗血栓薬（たとえば抗血小板剤および抗凝血薬）ならびに血栓溶解薬である。該化合物は、脳卒中に罹患するリスクに瀕した、脳卒中に罹患している、脳卒中に罹患していた患者に、脳卒中発生の前、間、後の時点、またはそのいずれかの組合せにて投与される。本発明の化合物は、単独で、製薬組成物で、各種の公知の治療のいずれか、たとえば抗血小板薬物療法（たとえばアスピリン、クロピドグレル、ジピリダモール）、抗凝血（たとえばワルファリン）、または血栓溶解薬物療法（たとえば組織プラスミノゲンアクチベータ（t-PA）、レテプララーゼ、ウロキナーゼ、ストレプトキナーゼ、テケテプララーゼ、ラノテプララーゼ、またはアニストレプララーゼとの組合せで投与される。

20

30

## 【0223】

本発明の化合物は、アテローム性動脈硬化のリスクに瀕する、またはアテローム性動脈硬化に罹患している対象において、アテローム性動脈硬化またはその症状を治療、予防、緩和する方法で使用される。本発明の別の態様は、アテローム性動脈硬化を治療、予防または緩和する薬剤の製造における本発明の化合物の使用を含む。

## 【0224】

アテローム性動脈硬化は、動脈血管に影響を及ぼす疾患であり、一般に動脈の「硬化」と呼ばれる。それは動脈内での多数のプラークの形成によって引き起こされる。動脈硬化性プラークは、動脈拡張によって代償されるが、最終的にプラーク破裂および動脈の狭窄（すなわち狭小化）に至り、次にそれが供給する器官への不十分な血液供給をもたらす。あるいは代償の動脈拡張過程が過剰である場合、最終的な動脈瘤が生じる。これらの合併症は慢性、緩徐進行性および累積性である。最も一般的には、軟プラークが突然破裂して、血流を迅速に低下または停止させる血餅（すなわち血栓）の形成を引き起こし、次に動脈によって供給される組織の死をもたらす。この破局的なイベントは梗塞と呼ばれる。たとえば冠動脈の冠動脈血栓症は、心臓麻痺として一般に公知の心筋梗塞を引き起こす。心筋梗塞は、動脈硬化性プラークが冠動脈の内層にゆっくりと蓄積して、次に突然破裂したときに発生して、動脈を完全に閉塞させ、下流への血流を防止する

40

50

アテローム性動脈硬化および急性心筋梗塞は、各種の臨床および／または実験室試験のいずれか、たとえば理学的検査、放射線または超音波検査および血液分析を使用して患者にて診断される。たとえば医師または臨床医は、雑音と呼ばれる異常なシューという音を検知するために対象の動脈を聞くことができる。雑音は聴診器を罹患した動脈の上に配置したときに聞こえる。あるいは、または加えて臨床医または内科医は、たとえば脚または脚にて脈拍を、弱さや非存在などの異常について検査しうる。内科医または臨床医は、コレステロールレベルを検査して、または心筋酵素、たとえばクレアチンキナーゼ、トロポニンおよび乳酸デヒドロゲナーゼのレベルを検査して異常を検出するために、血液検査を実施できる。たとえば心筋に非常に特異的であるトロポニンサブユニットIまたはTは、恒久的な傷害が発生する前に上昇する。胸痛の状況での正のトロポニンは、近い将来における心筋梗塞の高い可能性を正確に予測しうる。アテローム性動脈硬化および／または心筋梗塞を診断する他の試験としては、たとえば対象の心拍の速度および規則性を測定するためのEKG（心電図）；足首の血圧を腕の血圧と比較する、足首／上腕インデックスを測定する胸部；動脈の超音波解析；興味のある区域のCTスキャン；血管造影法；運動負荷試験、心臓核医学検査；ならびに心臓の磁気共鳴画像法（MRI）および陽電子断層撮影法（PET）走査が挙げられる。

10

#### 【0225】

アテローム性動脈硬化またはその症状を治療、防止または緩和するこれらの方法で有用な化合物は、アテローム性動脈硬化のリスクに瀕した、またはアテローム性動脈硬化に罹患した患者においてキナーゼシグナル伝達カスケードを調節する化合物である。いくつかの実施形態において、化合物はキナーゼインヒビタである。たとえば化合物はチロシンキナーゼインヒビタである。実施形態において、チロシンキナーゼインヒビタはSrcインヒビタである。好ましくは、本明細書に記載するアテローム性動脈硬化またはその症状を治療、予防または緩和する方法で使用される化合物は、アテローム性動脈硬化に関連するキナーゼシグナル伝達カスケードのアロステリックインヒビタである。好ましくは、本明細書に記載するアテローム性動脈硬化またはアテローム性動脈硬化に関連する症状を治療、予防または緩和する方法で使用される化合物は、アテローム性動脈硬化に関連するキナーゼシグナル伝達カスケードの非ATP競合インヒビタである。

20

#### 【0226】

Srcによる細胞シグナル伝達は、血管透過性（VP）として既知の、血管の透過性の上昇で主要な役割を果たすと考えられている。たとえば心筋梗塞を含む虚血性障害にตอบสนองして産生される血管内皮増殖因子（VEGF）は、血管透過性を促進することが示されている。研究は、Srcキナーゼの阻害がVEGF媒介VPを低下させることを示している（たとえば、参照としてその全体が本明細書に組み込まれる、Parang and Sun, Expert Opin. Ther. Patents, vol. 15 (9): 1183-1206 (2005)を参照）。Srcインヒビタによって処置されたマウスは、未処置マウスと比較して、心筋梗塞後の血管への外傷または障害に関連する組織損傷の減少を示した（たとえば参照としてその内容がその全体として本明細書に組み込まれる、Chereshらによる米国特許出願第20040214836号および20030130209号を参照）。それゆえSrc阻害は、アテローム性動脈硬化による障害、たとえば心筋梗塞の後の2次損傷の予防、治療または緩和に有用でありうる。

30

40

#### 【0227】

本発明の化合物は、脳卒中またはアテローム性動脈硬化に関連する症状を防止、治療または緩和する。本発明の別の態様は、脳卒中またはアテローム性動脈硬化に関連する症状を治療、予防または緩和する薬剤の製造における本発明の化合物の使用を含む。アテローム性動脈硬化は一般に、それが動脈を大幅に狭くして、血流を制限するまで、またはそれが突然の閉塞を引き起こすまで症状を発生させない。症状は、プラークまたは狭小化が発生する箇所、たとえば心臓、脳、他の重要器官および脚あるいは体内のほぼすべての箇所に応じて変化する。アテローム性動脈硬化の初期症状は、たとえば運動中などの体がさらに酸素を要求するときの、心臓への酸素不足によりヒトが胸痛（アンギナ）を感じうると

50

き、または脚への酸素不足により脚の痙攣を感じうる時の、疼痛または痙攣でありうる。脳に血液を供給する動脈の狭小化は、めまいや一過性脳虚血発作（TIA）を引き起こすことあり、そこで脳卒中の症状または徴候は24時間未満続く。通例、これらの症状は徐々に発生する。

#### 【0228】

心筋梗塞の症状は、種々の程度の胸痛、不快感、発汗、脱力感、悪心、嘔吐、および不整脈を特徴として、場合により意識消失を引き起こす。胸痛は、急性心筋梗塞の最も一般的な症状であり、窮屈感、圧迫感、または締め付け感として説明されることが多い。疼痛は顎、頸部、腕、背中、および上腹部へ、最も頻繁には左腕および頸部へ放射状に広がりうる。胸痛は、心筋梗塞が30分を超えて続くときに心筋梗塞によってより引き起こされやすい。心筋梗塞に罹患している患者は、特に梗塞による心筋収縮能の低下が肺うっ血または肺水腫さえ伴って左心室不全を引き起こすのに十分である場合に、息切れ（呼吸困難）を示しうる。

10

#### 【0229】

本発明の化合物は、単独で、製薬組成物で、またはアテローム性動脈硬化の各種の公知の処置のいずれか、たとえばコレステロール低下薬（たとえばスタチン）、抗血小板薬物療法、または抗凝血薬との組合せで投与される。

#### 【0230】

本発明の化合物は、神経因性疼痛に罹患するリスクに瀕した、神経因性疼痛に罹患している、または神経因性疼痛に罹患した対象における、神経因性疼痛、たとえば慢性神経因性疼痛、またはその症状を治療、予防、緩和する方法で使用される。本発明の別の態様は、神経因性疼痛を治療、予防または緩和する薬剤の製造における本発明の化合物の使用を含む。

20

#### 【0231】

神経因性疼痛は神経痛としても公知であり、普通の侵害受容性疼痛とは定性的に異なる。神経因性疼痛は通常、定常の灼熱感および/または「チクチク」感および/または「電気ショック」感として現れる。侵害受容性疼痛と神経因性疼痛との違いは、「普通の」侵害受容性疼痛が疼痛神経のみを刺激するのに対して、ニューロパシーは同じ区域内の疼痛および非疼痛感覚神経（たとえば触感、温感、冷感に応答する神経）の両方の刺激を引き起こして、それにより脊髄および脳が通常受容することを期待しない信号を生成するという事実によるものである。

30

#### 【0232】

神経因性疼痛は、通常は組織障害を伴う複雑な慢性疼痛状態である。神経因性疼痛によって、神経線維自体が損傷する、機能不全になる、または障害されることがある。これらの損傷された神経線維は他の疼痛中心に誤ったシグナルを送信する。神経線維障害の影響は、障害部位および障害周囲の区域の療法での神経機能の変化を含む。

#### 【0233】

神経因性疼痛は、当該分野で公知の各種の実験室および/または臨床技法の1つ以上、たとえば理学的検査を使用して、対象または患者にて診断される。

#### 【0234】

40

神経因性疼痛、たとえば慢性神経因性疼痛、または神経因性疼痛に関連する症状を治療、予防または緩和するこれらの方法で有用な化合物は、神経因性疼痛に関与するキナーゼシグナル伝達カスケードを調節する化合物である。いくつかの実施形態において、化合物はキナーゼインヒビタである。たとえば化合物はチロシンキナーゼインヒビタである。実施形態において、チロシンキナーゼインヒビタはSrcインヒビタである。好ましくは、神経因性疼痛またはその症状を治療、予防または緩和する方法で使用される化合物は、神経因性疼痛に関与するキナーゼシグナル伝達カスケードのアロステリックインヒビタである。好ましくは、神経因性疼痛またはその症状を治療、予防または緩和する方法で使用される化合物は、神経因性疼痛に関与するキナーゼシグナル伝達カスケードの非ATP競合インヒビタである。

50

## 【0235】

c - Src は、N - メチル - D - アスパルテート ( NMDA ) 受容体の活性を制御することが示されている ( その全体が参照として本明細書に組み込まれる、Yuら、Proc . Natl . Acad . Sci . USA , vol . 96 : 7697 - 7704 ( 1999 ) ) 。研究は、低分子量 Src キナーゼインヒビタである PP2 が NMDA 受容体 NM2 サブユニットのリン酸化を低下させることを示している ( その全体が参照として本明細書に組み込まれる、Guoら、J . Neuro . , vol . 22 : 6208 - 6217 ( 2002 ) を参照 ) 。それゆえ次に NMDA 受容体の活性を阻害する Src 阻害は、神経因性疼痛、たとえば慢性神経因性疼痛の予防、治療または緩和で有用である。

## 【0236】

本発明の化合物は、神経因性疼痛、たとえば慢性神経因性疼痛、または神経因性疼痛に関連する症状を予防、治療または緩和する。神経因性疼痛の症状としては、電撃痛および灼熱痛、刺痛および無感覚が挙げられる。

## 【0237】

本発明の化合物は、単独で、製薬組成物で、または各種の公知の処置のいずれか、たとえば鎮痛薬、オピオイド、三環系抗うつ薬、抗痙攣薬およびセロトニン・ノルエピネフリン再取り込みインヒビタとの組合せで投与される。

## 【0238】

本発明の化合物は、B型肝炎のリスクに瀕する、またはB型肝炎に罹患している対象において、B型肝炎またはその症状を治療、予防、緩和する方法で使用される。本発明の別の態様は、B型肝炎を治療、予防または緩和する薬剤の製造における本発明の化合物の使用を含む。

## 【0239】

ヘパドナウイルスファミリーのメンバであるB型肝炎ウイルスは、1本鎖領域を持つ2本鎖DNAの形であるウイルスゲノムを含有するタンパク性コア粒子および埋め込まれたタンパク質を持つ外部脂質ベースエンベロープより成る。エンベロープタンパク質は、ウイルス結合に関与して、感受性細胞中へ遊離する。内部キャプシドはDNAゲノムを、ウイルスDNAが転写される細胞の核へ再配置する。エンベロープタンパク質をコードする3つのサブゲノム転写物が、Xタンパク質をコードする転写物と共に作製される。第4のプレゲノムRNAが転写され、サイトゾルに搬出されて、ウイルスポリメラーゼおよびコアタンパク質を翻訳する。ポリメラーゼおよびプレゲノムRNAは集合コア粒子内にキャプシド形成されて、そこでプレゲノムRNAのゲノムDNAへの逆転写がポリメラーゼタンパク質によって起こる。成熟したコア粒子は次に、正常な分泌経路を介して細胞を出て、途中でエンベロープを取得する。

## 【0240】

B型肝炎は、複製過程の一部として逆転写を利用する2、3の公知の非レトロウイルスウイルスの1つである。逆転写を使用する他のウイルスとしては、たとえばHTLVまたはHIVが挙げられる。

## 【0241】

HBV感染の間に、宿主免疫応答は、肝細胞損傷およびウイルス排除の両方に関与する。自然免疫応答はこれらの過程で重要な役割を果たさないが、適応的免疫応答、特にウイルス特異性細胞傷害性Tリンパ球 (CTL) は、HBV感染に関連するほぼすべての肝障害に寄与している。感染細胞を死滅させることによって、および生存肝細胞からHBVを一掃する抗ウイルスサイトカインを産生することによって、CTLもウイルスを除去する。肝損傷はCTLによって開始および媒介されるが、抗原非特異的炎症細胞はCTL誘発免疫病理を悪化させることがあり、血小板はCTLの肝臓内への蓄積を促進しうる。

## 【0242】

B型肝炎は、各種の臨床および/または実験室試験のいずれか、たとえば理学的検査、および血液または血清分析を使用して患者において診断される。たとえば血液または血清は、ウイルス抗原および/または宿主によって産生された抗体の存在についてアッセイさ

10

20

30

40

50

れる。B型肝炎の一般的な検査では、B型肝炎表面抗原(HBsAg)の検出を使用して感染の存在をスクリーニングする。それは本ウイルスによる感染中に最初に検出できるウイルス抗原である；しかしながら感染の早期には、本抗原は存在しないことがあり、宿主によって排除されるために感染の後期には検出されないことがある。宿主が感染されたままであるが、ウイルスの排除に成功している、この「ウインドウ」の間では、B型肝炎コア抗原に対するIgM抗体(抗HBc IgM)が、疾患の唯一の血清学的証拠でありうる。

#### 【0243】

HBsAg出現の直後に、B型肝炎e抗原(HBeAg)と呼ばれる別の抗原が現れるであろう。伝統的に、宿主の血清中でのHBeAgの存在は、はるかに高いウイルス複製速度と関連付けられている；しかしながらB型肝炎ウイルスの一部の変異形は、「e」抗原を全く産生しない。感染の自然経過の間、HBeAgは排除されることがあり、「e」抗原に対する抗体(抗HBe)はその直後に生じるであろう。本変換は通常、ウイルス複製の劇的な減少と関連付けられる。宿主が感染を排除できる場合、結局、HBsAgは検出できなくなり、B型肝炎表面抗原に対する抗体(抗HBs)が次に続くであろう。HBsAgが陰性であるが、抗HBsが陽性であるヒトは、感染を排除したか、または先にワクチン接種されているかのどちらかである。HBsAgが陽性の多くの人々が、ウイルス増殖をぐくわずしかし有さないことがあり、それゆえ長期合併症の、または他者へ感染をうつすリスクにはほとんど瀕していない。

#### 【0244】

B型肝炎またはその症状を治療、防止または緩和するこれらの方法で有用な化合物は、B型肝炎のリスクに瀕した、またはB型肝炎に罹患した患者においてキナーゼシグナル伝達カスケードを調節する化合物である。いくつかの実施形態において、化合物はキナーゼインヒビタである。たとえば化合物はチロシンキナーゼインヒビタである。実施形態において、チロシンキナーゼインヒビタはSrcインヒビタである。好ましくは、本明細書に記載するB型肝炎またはその症状を治療、予防または緩和する方法で使用される化合物は、B型肝炎に関与するキナーゼシグナル伝達カスケードのアロステリックインヒビタである。好ましくは、本明細書に記載するB型肝炎またはB型肝炎に関連する症状を治療、予防または緩和する方法で使用される化合物は、B型肝炎に関与するキナーゼシグナル伝達カスケードの非ATP競合インヒビタである。

#### 【0245】

SrcはB型肝炎ウイルスの複製で役割を果たす。ウイルスコード転写因子HBxは、HBVウイルスの伝播から要求される工程でSrcを活性化する(たとえば、それぞれ参照としてその全体が本明細書に組み込まれる、Kleinら、EMBO J., vol. 18: 5019-5027(1999); Kleinら、Mol. Cell. Biol., vol. 17: 6427-6436(1997)を参照)。それゆえ次にHBVウイルスのSrc媒介伝播を阻害するSrc阻害は、B型肝炎またはその症状の予防、治療または緩和に有用でありうる。

#### 【0246】

本発明の化合物は、B型肝炎またはB型肝炎に関連する症状を防止、治療または緩和する。B型肝炎の症状は通例、ウイルスへの曝露後30~180日の間に発生する。しかしながらB型肝炎ウイルスに感染した人々の半分までが無症状である。B型肝炎の症状はインフルエンザと比較されることが多く、たとえば食欲喪失；疲労；悪心および嘔吐、全身のそう痒；肝臓の疼痛(たとえば腹部右側、胸郭下部)、黄疸、および排泄機能の変化が挙げられる。

#### 【0247】

本発明の化合物は、単独で、製薬組成物で、またはB型肝炎の各種の公知の処置のいずれか、たとえばインターフェロナルファ、ラミブジン(エピビル-HBV)およびバラクルード(エンテカビル)との組合せで投与される。

#### 【0248】

本明細書に記載されるとき、本発明の化合物は、対象における免疫系活性を制御して、それにより自己免疫疾患、たとえば関節リウマチ、多発性硬化症、敗血症および狼瘡はもちろんのこと、移植片拒絶およびアレルギー疾患から防御する、またはそれらを予防するために使用されうる。本発明の別の態様は、免疫系を制御する薬剤の製造における本発明の化合物の使用を含む。あるいは該化合物は対象の自己免疫疾患を治療するために使用される。たとえば該化合物は、症状の重症度の低下をもたらしうるか、または対象の自己免疫疾患の切迫した進行を停止しうる。本発明の化合物は、キナーゼシグナル伝達カスケード、たとえばキナーゼインヒビタ、非ATP競合インヒビタ、チロシンキナーゼインヒビタ、たとえばSrcインヒビタ、p59fyn(Fyn)インヒビタまたは56lck(Lck)インヒビタの調節に関与しうる。

10

#### 【0249】

自己免疫疾患は、適応的免疫系が自己抗原に応答して、細胞および組織損傷を媒介するような自己寛容の崩壊によって引き起こされる疾患である。自己免疫疾患は、器官特異的（たとえば甲状腺炎または糖尿病）または全身的（たとえば全身性エリテマトーデス）でありうる。T細胞は、適応的免疫系での細胞媒介免疫応答を調節する。正常条件下で、T細胞は、自己主要組織適合遺伝子複合体分子に結合した異種タンパク質のペプチド断片を認識する抗原受容体（T細胞受容体を）発現する。T細胞受容体（TCR）刺激後の最も早い認識可能なイベントの中で、LckおよびFynの活性化が挙げられ、免疫受容体チロシンベース活性化モチーフ内のチロシン残基でのTCRリン酸化を生じる（Zamoyskaら；2003, Immunol. Rev., 191, 107-118）。チロシンキナーゼ、たとえばLck（タンパク質チロシンキナーゼのSrcファミリーのメンバである）は、ペプチドおよびタンパク質のチロシン残基をホスホリル化することによって、細胞シグナル伝達および細胞増殖の制御において不可欠な役割を果たす（Levitzi；2001, Top. Curr. Chem., 211, 1-15；Longatiら；2001, Curr. Drug Targets, 2, 41-55；Qian, and Weiss；1997, Curr. Opin. Cell Biol., 9, 205-211）。それゆえ理論に縛られはしないが、チロシンキナーゼ（たとえばSrc）活性を調節する本発明の化合物の投与が自己免疫疾患の治療で有用であることが仮定される。

20

#### 【0250】

チロシンキナーゼlckおよびfynはどちらもTCR経路で活性化される；それゆえlckおよび/またはfynのインヒビタは、自己免疫剤として潜在的な有用性を有する（Palacios and Weiss；2004, Oncogene, 23, 7990-8000）。LckおよびFynは、その寿命の大半にわたってT細胞により主に発現される。T細胞の発生、恒常性および活性化におけるLckおよびFynの役割は、動物および細胞系研究によって証明されている（Parang and Sun；2005, Expert Opin. Ther. Patents, 15, 1183-1207）。Lck活性化は、自己免疫疾患および移植片拒絶に関与する（Kamensら；2001, Curr. Opin. Investig. Drugs, 2, 1213-1219）。結果は、lck(-) ジャーカット細胞系がT細胞受容体刺激に応答して、増殖できず、サイトカインを産生できず、細胞内カルシウム、イノシトールリン酸、およびチロシンリン酸化の増加を引き起こせないことを示している（Straus and Weiss；1992, Cell., 70, 585-593；Yamasakiら；1996, Mol. Cell Biol., 16, 7151-7160）。したがってlckを阻害する薬剤は、T細胞機能を効果的に遮断し、免疫抑制剤として作用して、自己免疫疾患、たとえば関節リウマチ、多発性硬化症、および狼瘡においてはもちろんのこと、移植片移植およびアレルギー性疾患の分野においても潜在的な有用性を有する（Hanke and Pollak；1995, Inflammation Res., 44, 357-371）。それゆえ理論に縛られはしないが、タンパク質チロシンキナーゼのSrcファミリーの1つ以上のメンバ（たとえばlckおよび/またはfyn）を調節する本発明の化合物の投与が自己免疫疾患の治療で有用であることが仮定される。

30

40

50

## 【0251】

本発明の化合物は、化合物に水溶性基が追加された化合物 (Wermuth, C. G., The Practice of Medicinal Chemistry 2003, p. 617)、たとえば  $\text{SO}_3\text{H}$ 、 $\text{OSO}_3\text{H}$ 、 $\text{PO}_3\text{H}_2$ 、 $\text{OPO}_3\text{H}_2$ 、アミン、

## 【化58】



、テトラゾールなどが挙げられる。

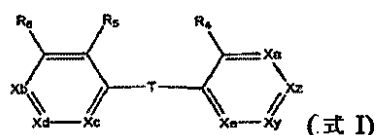
10

## 【0252】

本発明の化合物は、式 I の化合物、およびその塩：

## 【0253】

## 【化59】



を含み、

式中：

20

T は、存在しないか (すなわち環が結合によって連結されている)、 $\text{CR}_{12}\text{R}_{13}$ 、 $\text{C}(\text{O})$ 、 $\text{O}$ 、 $\text{S}$ 、 $\text{S}(\text{O})$ 、 $\text{S}(\text{O})_2$ 、 $\text{NR}_{14}$ 、 $\text{C}(\text{R}_{15}\text{R}_{16})\text{C}(\text{R}_{17}\text{R}_{18})$ 、 $\text{CH}_2\text{O}$ 、または  $\text{OCH}_2$  であり；

$\text{X}_y$  は、 $\text{CZ}$ 、 $\text{CY}$ 、 $\text{N}$ 、または  $\text{N-O}$  であり；

$\text{X}_z$  は、 $\text{CZ}$ 、 $\text{CY}$ 、 $\text{N}$ 、または  $\text{N-O}$  であり；

$\text{X}_y$  および  $\text{X}_z$  の少なくとも一方が  $\text{CZ}$  であり；

Y は、水素、ヒドロキシル、ハロゲン、低級 ( $\text{C}_1$ 、 $\text{C}_2$ 、 $\text{C}_3$ 、 $\text{C}_4$ 、 $\text{C}_5$ 、または  $\text{C}_6$ ) アルキル、 $\text{C}_1$ 、 $\text{C}_2$ 、 $\text{C}_3$ 、 $\text{C}_4$ 、 $\text{C}_5$ 、または  $\text{C}_6$  アルコキシ、 $\text{O}$ -低級 ( $\text{C}_1$ 、 $\text{C}_2$ 、 $\text{C}_3$ 、 $\text{C}_4$ 、 $\text{C}_5$ 、または  $\text{C}_6$ ) アルキル-アリール、および  $\text{O}$ -ベンジルより選択され；

30

$\text{X}_a$  は、 $\text{CR}_a$ 、 $\text{N}$ 、または  $\text{N-O}$  であり；

$\text{X}_b$  は、 $\text{CR}_b$ 、 $\text{N}$ 、または  $\text{N-O}$  であり；

$\text{X}_c$  は、 $\text{CR}_c$ 、 $\text{N}$ 、または  $\text{N-O}$  であり；

$\text{X}_d$  は、 $\text{CR}_d$ 、 $\text{N}$ 、または  $\text{N-O}$  であり；

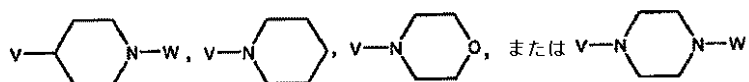
$\text{X}_e$  は、 $\text{CR}_e$ 、 $\text{N}$ 、または  $\text{N-O}$  であり；

$\text{R}_a$ 、 $\text{R}_b$ 、 $\text{R}_c$ 、 $\text{R}_d$ 、 $\text{R}_e$ 、 $\text{R}_4$ 、 $\text{R}_5$ 、および  $\text{R}_6$  は独立して、水素、ヒドロキシル、ハロゲン、A、 $\text{C}_1$ 、 $\text{C}_2$ 、 $\text{C}_3$ 、 $\text{C}_4$ 、 $\text{C}_5$ 、または  $\text{C}_6$  アルキル、 $\text{C}_1$ 、 $\text{C}_2$ 、 $\text{C}_3$ 、 $\text{C}_4$ 、 $\text{C}_5$ 、または  $\text{C}_6$  アルコキシ、 $\text{O}$ -低級 ( $\text{C}_1$ 、 $\text{C}_2$ 、 $\text{C}_3$ 、 $\text{C}_4$ 、 $\text{C}_5$ 、または  $\text{C}_6$ ) アルキル-アリール、 $\text{O}$ -ベンジル、 $\text{C}_1$ 、 $\text{C}_2$ 、 $\text{C}_3$ 、 $\text{C}_4$ 、 $\text{C}_5$ 、または  $\text{C}_6$  アルキル- $\text{OH}$ 、 $\text{COOH}$ 、 $\text{COO}$ -低級 ( $\text{C}_1$ 、 $\text{C}_2$ 、 $\text{C}_3$ 、 $\text{C}_4$ 、 $\text{C}_5$ 、または  $\text{C}_6$ ) アルキル、 $\text{SO}_2\text{H}$ 、 $\text{SO}_2$ -低級 ( $\text{C}_1$ 、 $\text{C}_2$ 、 $\text{C}_3$ 、 $\text{C}_4$ 、 $\text{C}_5$ 、または  $\text{C}_6$ ) アルキル、あるいは

40

## 【0254】

## 【化60】



であり、式中、W は  $\text{H}$ 、あるいは  $\text{C}_1$ 、 $\text{C}_2$ 、 $\text{C}_3$ 、 $\text{C}_4$ 、 $\text{C}_5$ 、または  $\text{C}_6$  アルキル、 $\text{C}_1$ 、 $\text{C}_2$ 、 $\text{C}_3$ 、 $\text{C}_4$ 、 $\text{C}_5$ 、または  $\text{C}_6$  アルキル-アリールであり；

A は、 $\text{SO}_3\text{H}$ 、 $\text{OSO}_3\text{H}$ 、 $\text{PO}_3\text{H}_2$ 、 $\text{OPO}_3\text{H}_2$ 、 $\text{NH}_2$ 、 $\text{NHR}_{19}$ 、NR

50



$20R_{21}$ 、  
 【0255】  
 【化61】



、テトラゾール、O - 低級 ( $C_1$ 、 $C_2$ 、 $C_3$ 、 $C_4$ 、 $C_5$ 、または  $C_6$ ) アルキル - D、O - C(O) - 低級 ( $C_1$ 、 $C_2$ 、 $C_3$ 、 $C_4$ 、 $C_5$ 、または  $C_6$ ) アルキル - L、NH - 低級 ( $C_1$ 、 $C_2$ 、 $C_3$ 、 $C_4$ 、 $C_5$ 、または  $C_6$ ) アルキル - M、または O - アリール - Q であり、さらに式中、低級 ( $C_1$ 、 $C_2$ 、 $C_3$ 、 $C_4$ 、 $C_5$ 、または  $C_6$ ) アルキルは直鎖または分枝アルキルであり； 10

Dは、 $C(O)NH_2$ 、 $COOH$ 、 $SO_3H$ 、 $OSO_3H$ 、 $PO_3H_2$ 、 $OPO_3H_2$ 、 $NH_2$ 、 $NHR_{19}$ 、 $NR_{19}R_{20}$ 、 $SO_2R_{21}$ 、グリコシド、低級  $C_1$ 、 $C_2$ 、 $C_3$ 、 $C_4$ 、 $C_5$ 、 $C_6$  アルコキシ、アリール、ヘテロアリール、または  
 【0256】

【化62】



であり；

Lは、アリール、ヘテロアリール、OH、 $C(O)NH_2$ 、 $COOH$ 、 $SO_3H$ 、 $OSO_3H$ 、 $PO_3H_2$ 、 $OPO_3H_2$ 、 $NH_2$ 、 $NHR_{19}$ 、 $NR_{19}R_{20}$ 、 $SO_2R_{21}$ 、グリコシド、低級  $C_1$ 、 $C_2$ 、 $C_3$ 、 $C_4$ 、 $C_5$ 、 $C_6$  アルコキシ、または  
 【0257】

【化63】



であり；

Mは、アリール、OH、 $C(O)NH_2$ 、 $COOH$ 、 $SO_3H$ 、 $OSO_3H$ 、 $PO_3H_2$ 、 $OPO_3H_2$ 、 $NH_2$ 、 $NHR_{19}$ 、 $NR_{19}R_{20}$ 、 $SO_2R_{21}$ 、グリコシド、低級  $C_1$ 、 $C_2$ 、 $C_3$ 、 $C_4$ 、 $C_5$ 、 $C_6$  アルコキシ、または  
 【0258】

【化64】



であり；

Qは、アリール、ヘテロアリール、OH、 $C(O)NH_2$ 、 $COOH$ 、 $SO_3H$ 、 $OSO_3H$ 、 $PO_3H_2$ 、 $OPO_3H_2$ 、 $NH_2$ 、 $NHR_{19}$ 、 $NR_{19}R_{20}$ 、 $SO_2R_{21}$ 、グリコシド、低級  $C_1$ 、 $C_2$ 、 $C_3$ 、 $C_4$ 、 $C_5$ 、 $C_6$  アルコキシ、または  
 【0259】

【化65】



であり；

$R_{19}$ 、 $R_{20}$  および  $R_{21}$  は独立して、 $C_1$ 、 $C_2$ 、 $C_3$ 、 $C_4$ 、 $C_5$ 、または  $C_6$  アルキルであり、あるいは  $R_{19}$  および  $R_{20}$  は結合された窒素原子と一緒に 5 員環を形成し；

Vは、結合、 $-CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2CH_2-$ 、 $-O-CH_2$  50

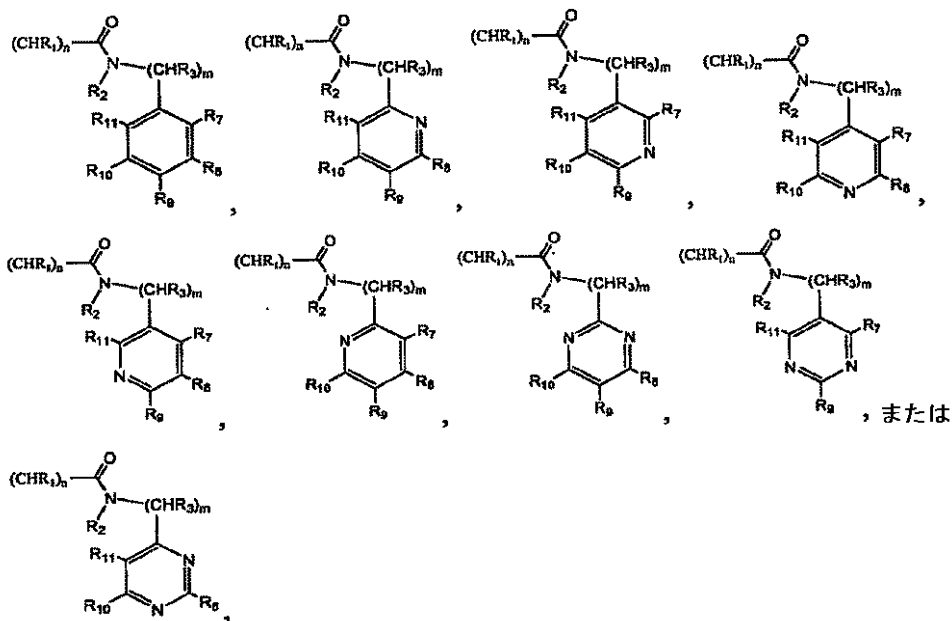
-、 $-OCH_2CH_2-$ または $-OCH_2CH_2CH_2-$ であり；

$R_{12}$ 、 $R_{13}$ 、 $R_{14}$ 、 $R_{15}$ 、 $R_{16}$ 、 $R_{17}$ 、および $R_{18}$ は独立して、Hあるいは $C_1$ 、 $C_2$ 、 $C_3$ 、 $C_4$ 、 $C_5$ 、または $C_6$ アルキルであり；

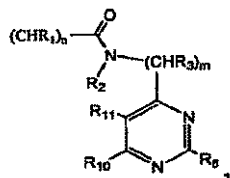
Zは、 $(CHR_1)_n-C(O)-NR_2(CHR_3)_m-Ar$ であり、式中、Arは置換または非置換アリールあるいは窒素含有ヘテロアリール基、たとえばベンゼン、ピリジン、またはピリミジンである。たとえばZは：

【0260】

【化66】



10



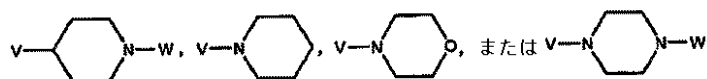
20

であり、式中、 $R_1$ 、 $R_2$ 、および $R_3$ は独立して、Hまたは $C_1$ 、 $C_2$ 、 $C_3$ 、 $C_4$ 、 $C_5$ 、または $C_6$ アルキルであり；

nおよびmは独立して、0、1、または2であり； $R_7$ 、 $R_8$ 、 $R_9$ 、 $R_{10}$ 、および $R_{11}$ は独立して、水素、ヒドロキシル、ハロゲン、A、 $C_1$ 、 $C_2$ 、 $C_3$ 、 $C_4$ 、 $C_5$ 、または $C_6$ アルキル、 $C_1$ 、 $C_2$ 、 $C_3$ 、 $C_4$ 、 $C_5$ 、または $C_6$ アルコキシ、O-低級( $C_1$ 、 $C_2$ 、 $C_3$ 、 $C_4$ 、 $C_5$ 、または $C_6$ )アルキル-アリール、O-ベンジル、 $C_1$ 、 $C_2$ 、 $C_3$ 、 $C_4$ 、 $C_5$ 、または $C_6$ アルキル-OH、COOH、COO-低級( $C_1$ 、 $C_2$ 、 $C_3$ 、 $C_4$ 、 $C_5$ 、または $C_6$ )アルキル、 $SO_2H$ 、 $SO_2H$ -低級( $C_1$ 、 $C_2$ 、 $C_3$ 、 $C_4$ 、 $C_5$ 、または $C_6$ )アルキル、

【0261】

【化67】



であり、式中、WはH、あるいは $C_1$ 、 $C_2$ 、 $C_3$ 、 $C_4$ 、 $C_5$ 、または $C_6$ アルキル、 $C_1$ 、 $C_2$ 、 $C_3$ 、 $C_4$ 、 $C_5$ 、または $C_6$ アルキル-アリールであり；

Aは、 $SO_3H$ 、 $OSO_3H$ 、 $PO_3H_2$ 、 $OPO_3H_2$ 、 $NH_2$ 、 $NHR_{19}$ 、N $R_{20}$ 、 $R_{21}$ 、

【0262】

【化68】



、テトラゾール、O-低級( $C_1$ 、 $C_2$ 、 $C_3$ 、 $C_4$ 、 $C_5$ 、または $C_6$ )アルキル-D、O-C(O)-低級( $C_1$ 、 $C_2$ 、 $C_3$ 、 $C_4$ 、 $C_5$ 、または $C_6$ )アルキル-L、N

50

H - 低級 ( $C_1$ 、 $C_2$ 、 $C_3$ 、 $C_4$ 、 $C_5$ 、または $C_6$ ) アルキル - M、または O - アリール - Q であり、さらに式中、低級 ( $C_1$ 、 $C_2$ 、 $C_3$ 、 $C_4$ 、 $C_5$ 、または $C_6$ ) アルキルは直鎖または分枝アルキルであり；

D は、 $C(O)NH_2$ 、 $COOH$ 、 $SO_3H$ 、 $OSO_3H$ 、 $PO_3H_2$ 、 $OPO_3H_2$ 、 $NH_2$ 、 $NHR_{19}$ 、 $NR_{19}R_{20}$ 、 $SO_2R_{21}$ 、グリコシド、低級  $C_1$ 、 $C_2$ 、 $C_3$ 、 $C_4$ 、 $C_5$ 、 $C_6$  アルコキシ、アリール、ヘテロアリール、または

【0263】

【化69】



10

であり；

L は、アリール、ヘテロアリール、 $OH$ 、 $C(O)NH_2$ 、 $COOH$ 、 $SO_3H$ 、 $OSO_3H$ 、 $PO_3H_2$ 、 $OPO_3H_2$ 、 $NH_2$ 、 $NHR_{19}$ 、 $NR_{19}R_{20}$ 、 $SO_2R_{21}$ 、グリコシド、低級  $C_1$ 、 $C_2$ 、 $C_3$ 、 $C_4$ 、 $C_5$ 、 $C_6$  アルコキシ、または

【0264】

【化70】



20

であり；

M は、アリール、ヘテロアリール、 $OH$ 、 $C(O)NH_2$ 、 $COOH$ 、 $SO_3H$ 、 $OSO_3H$ 、 $PO_3H_2$ 、 $OPO_3H_2$ 、 $NH_2$ 、 $NHR_{19}$ 、 $NR_{19}R_{20}$ 、 $SO_2R_{21}$ 、グリコシド、低級  $C_1$ 、 $C_2$ 、 $C_3$ 、 $C_4$ 、 $C_5$ 、 $C_6$  アルコキシ、または

【0265】

【化71】



であり；

Q は、アリール、ヘテロアリール、 $OH$ 、 $C(O)NH_2$ 、 $COOH$ 、 $SO_3H$ 、 $OSO_3H$ 、 $PO_3H_2$ 、 $OPO_3H_2$ 、 $NH_2$ 、 $NHR_{19}$ 、 $NR_{19}R_{20}$ 、 $SO_2R_{21}$ 、グリコシド、低級  $C_1$ 、 $C_2$ 、 $C_3$ 、 $C_4$ 、 $C_5$ 、 $C_6$  アルコキシ、または

【0266】

【化72】



30

であり；

$R_{19}$ 、 $R_{20}$  および  $R_{21}$  は独立して、 $C_1$ 、 $C_2$ 、 $C_3$ 、 $C_4$ 、 $C_5$ 、または $C_6$  アルキルであり、あるいは  $R_{19}$  および  $R_{20}$  は結合された窒素原子と一緒に 5 員環を形成し；

V は、結合、 $-CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2CH_2-$ 、 $-O-CH_2-$ 、 $-OCH_2CH_2-$  または  $-OCH_2CH_2CH_2-$  である。

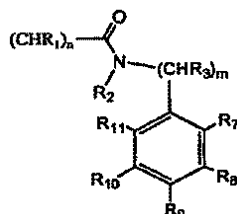
【0267】

本発明の特定の化合物において、Z は

【0268】

40

## 【化 7 3】



である。

## 【 0 2 6 9 】

10

本発明の特定の化合物は、化合物 1 ~ 1 3 6 および 1 3 7 より選択される。たとえば本発明の化合物は、化合物

## 【 0 2 7 0 】

## 【化 7 4】

1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10,

11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35,

36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60,

61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85,

86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100, 101, 102, 103, 104, 105, 106, 107,

20

108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 124, 125,

126, 127, 128, 129, 130, 131, 132, 133, 134, 135, 136, または 137.

である。

## 【 0 2 7 1 】

本発明の化合物は、化合物 3 3、3 8、4 0、7 6、1 3 3、1 3 4、1 3 6 および 1 3 7 を含む。

## 【 0 2 7 2 】

本発明の特定の化合物は、化合物 1 3 8 ~ 2 4 6 および 2 4 7 より選択される。たとえば本発明の化合物は、化合物

30

## 【 0 2 7 3 】

## 【化 7 5】

138, 139, 140, 141, 142,

143, 144, 145, 146, 147, 148, 149, 150, 151, 152, 153, 154, 155, 156, 157, 158, 159, 160,

161, 162, 163, 164, 165, 166, 167, 168, 169, 170, 171, 172, 173, 174, 175, 176, 177, 178,

179, 180, 181, 182, 183, 184, 185, 186, 187, 188, 189, 190, 191, 192, 193, 194, 195, 196,

## 【 0 2 7 4 】

## 【化 7 6】

40

197, 198, 199, 200, 201, 202, 203, 204, 205, 206, 207, 208, 209, 210, 211, 212, 213, 214,

215, 216, 217, 218, 219, 220, 221, 222, 223, 224, 225, 226, 227, 228, 229, 230, 231, 232,

233, 234, 235, 236, 237, 238, 239, 240, 241, 242, 243, 244, 245, 246, または 247.

である。

## 【 0 2 7 5 】

本発明の化合物は、化合物 1 4 6 および 1 4 7 を含む。

## 【 0 2 7 6 】

本発明の特定の化合物は、化合物 2 4 8 ~ 2 7 3 および 2 7 4 より選択される。たとえば本発明の化合物は、化合物

50

【 0 2 7 7 】

【 化 7 7 】

248, 249, 250, 251, 252,

253, 254, 255, 256, 257, 258, 259, 260, 261, 262, 263, 264, 265, 266, 267, 268, 269, 270,

271, 272, 273, または 274.

である。

【 0 2 7 8 】

式 I の特定の化合物において、 $X_a$ 、 $X_b$ 、 $X_c$ 、 $X_d$  および  $X_e$  の少なくとも 1 つが N である。

10

【 0 2 7 9 】

たとえば式 I の化合物において、 $X_a$  は N であり、 $X_b$  のそれぞれは  $CR_b$  であり、 $X_c$  は  $CR_c$  であり、 $X_d$  は  $CR_d$  であり、 $X_e$  は  $CR_e$  である。

【 0 2 8 0 】

式 I の特定の化合物において、 $X_y$  は  $CY$  であり、 $X_z$  は  $CZ$  である。

【 0 2 8 1 】

たとえば式 I の特定の化合物において、Y は水素である。

【 0 2 8 2 】

本発明の化合物は、広範囲にわたる官能基を許容しうるので、それらを合成するために各種の置換開始物質が使用されうる。本明細書に記載する合成は一般に、プロセス全体の終りまたは終り近くに所望の最終ビアリル化合物を供給するが、ある例においては該化合物をその製薬的に許容される塩、エステル、またはプロドラッグにさらに変換することも所望でありうる。

20

【 0 2 8 3 】

式 I の特定の化合物において、 $R_b$  は  $C_1$ 、 $C_2$ 、 $C_3$ 、 $C_4$ 、 $C_5$ 、または  $C_6$  アルコキシである。たとえば  $R_b$  は、メトキシまたはエトキシである。式 I の特定の化合物において、 $R_b$  は水素である。式 I の他の化合物において、 $R_b$  は、F、Cl、Br、および I より選択される。たとえば  $R_b$  はフッ素である。

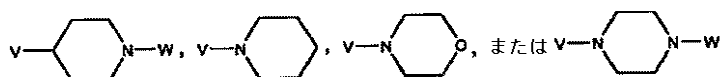
【 0 2 8 4 】

式 I の他の化合物において、 $R_b$  は、

30

【 0 2 8 5 】

【 化 7 8 】



であり、式中、W は、H、あるいは  $C_1$ 、 $C_2$ 、 $C_3$ 、 $C_4$ 、 $C_5$ 、または  $C_6$  アルキル、 $C_1$ 、 $C_2$ 、 $C_3$ 、 $C_4$ 、 $C_5$ 、または  $C_6$  アルキル - アリールであり；V は、結合、 $-CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2CH_2-$ 、 $-O-CH_2-$ 、 $-OCH_2CH_2-$  または  $-OCH_2CH_2CH_2-$  である。たとえば V は結合である。式 I の特定の化合物において、V は  $-CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2-$  または  $-CH_2CH_2CH_2-$  である。他の化合物において、V は  $-O-CH_2-$ 、 $-OCH_2CH_2-$  または  $-OCH_2CH_2CH_2-$  である。

40

【 0 2 8 6 】

式 I の特定の化合物において、W は水素である。他の化合物において、W は、 $C_1$ 、 $C_2$ 、 $C_3$ 、 $C_4$ 、 $C_5$ 、または  $C_6$  アルキルである。いくつかの化合物において、W はメチルである。

【 0 2 8 7 】

式 I の特定の化合物において、 $R_c$  はハロゲン、たとえば  $R_c$  は F、Cl、Br、または I である。いくつかの化合物において、 $R_c$  は F である。他の化合物において、 $R_c$  は Cl である。

50

## 【 0 2 8 8 】

式 I の特定の化合物において、 $R_c$  は  $C_1$ 、 $C_2$ 、 $C_3$ 、 $C_4$ 、 $C_5$ 、または  $C_6$  アルコキシである。たとえば  $R_c$  は、メトキシまたはエトキシである。いくつかの実施形態において、 $R_c$  はエトキシである。

## 【 0 2 8 9 】

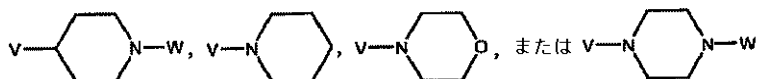
式 I の他の化合物において、 $R_c$  は水素である。

## 【 0 2 9 0 】

式 I の他の化合物において、 $R_c$  は、

## 【 0 2 9 1 】

## 【 化 7 9 】



であり、式中、 $W$  は、 $H$ 、あるいは  $C_1$ 、 $C_2$ 、 $C_3$ 、 $C_4$ 、 $C_5$ 、または  $C_6$  アルキル、 $C_1$ 、 $C_2$ 、 $C_3$ 、 $C_4$ 、 $C_5$ 、または  $C_6$  アルキル - アリールであり； $V$  は、結合、 $-CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2CH_2-$ 、 $-O-CH_2-$ 、 $-OCH_2CH_2-$  または  $-OCH_2CH_2CH_2-$  である。いくつかの化合物において、 $V$  は結合である。他の化合物において、 $V$  は  $-CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2-$  または  $-CH_2CH_2CH_2-$  である。他の化合物において、 $V$  は  $-O-CH_2-$ 、 $-OCH_2CH_2-$  または  $-OCH_2CH_2CH_2-$  である。

## 【 0 2 9 2 】

式 I のいくつかの化合物において、 $W$  は水素である。他の化合物において、 $W$  は、 $C_1$ 、 $C_2$ 、 $C_3$ 、 $C_4$ 、 $C_5$ 、または  $C_6$  アルキルである。特定の化合物において、 $W$  はメチルである。

## 【 0 2 9 3 】

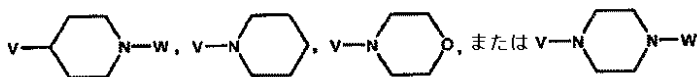
式 I の特定の化合物において、 $R_b$  は  $C_1$ 、 $C_2$ 、 $C_3$ 、 $C_4$ 、 $C_5$ 、または  $C_6$  アルコキシである。たとえば  $R_b$  は、メトキシまたはエトキシである。式 I の特定の化合物において、 $R_b$  は水素である。式 I の他の化合物において、 $R_b$  は、 $F$ 、 $Cl$ 、 $Br$ 、および  $I$  より選択される。たとえば  $R_b$  はフッ素である。

## 【 0 2 9 4 】

式 I の他の化合物において、 $R_b$  は、

## 【 0 2 9 5 】

## 【 化 8 0 】



であり、式中、 $W$  は、 $H$ 、あるいは  $C_1$ 、 $C_2$ 、 $C_3$ 、 $C_4$ 、 $C_5$ 、または  $C_6$  アルキル、 $C_1$ 、 $C_2$ 、 $C_3$ 、 $C_4$ 、 $C_5$ 、または  $C_6$  アルキル - アリールであり； $V$  は、結合、 $-CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2CH_2-$ 、 $-O-CH_2-$ 、 $-OCH_2CH_2-$  または  $-OCH_2CH_2CH_2-$  である。たとえば  $V$  は結合である。式 I の特定の化合物において、 $V$  は  $-CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2-$  または  $-CH_2CH_2CH_2-$  である。他の化合物において、 $V$  は  $-O-CH_2-$ 、 $-OCH_2CH_2-$  または  $-OCH_2CH_2CH_2-$  である。

## 【 0 2 9 6 】

式 I の特定の化合物において、 $W$  は水素である。他の化合物において、 $W$  は、 $C_1$ 、 $C_2$ 、 $C_3$ 、 $C_4$ 、 $C_5$ 、または  $C_6$  アルキルである。いくつかの化合物において、 $W$  はメチルである。

## 【 0 2 9 7 】

式 I の特定の化合物において、 $R_d$  はハロゲンであり、たとえば  $R_d$  は  $F$ 、 $Cl$ 、 $Br$ 、または  $I$  である。いくつかの化合物において、 $R_d$  は  $F$  である。他の化合物において、

$R_d$  は  $C_1$  である。

【0298】

いくつかの化合物において、 $R_d$  は  $C_1$ 、 $C_2$ 、 $C_3$ 、 $C_4$ 、 $C_5$ 、または  $C_6$  アルコキシである。いくつかの化合物において、 $R_d$  は、メトキシまたはエトキシである。いくつかの実施形態において、 $R_d$  はエトキシである。

【0299】

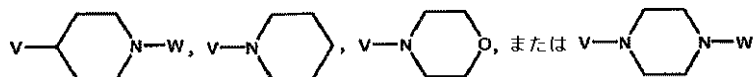
式 I の他の化合物において、 $R_d$  は水素である。

【0300】

式 I の他の化合物において、 $R_d$  は、

【0301】

【化81】



であり、式中、 $W$  は、 $H$ 、あるいは  $C_1$ 、 $C_2$ 、 $C_3$ 、 $C_4$ 、 $C_5$ 、または  $C_6$  アルキル、 $C_1$ 、 $C_2$ 、 $C_3$ 、 $C_4$ 、 $C_5$ 、または  $C_6$  アルキル - アリールであり； $V$  は、結合、 $-CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2CH_2-$ 、 $-O-CH_2-$ 、 $-OCH_2CH_2-$  または  $-OCH_2CH_2CH_2-$  である。いくつかの化合物において、 $V$  は結合である。他の化合物において、 $V$  は  $-CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2-$  または  $-CH_2CH_2CH_2-$  である。他の化合物において、 $V$  は  $-O-CH_2-$ 、 $-OCH_2CH_2-$  または  $-OCH_2CH_2CH_2-$  である。

【0302】

式 I のいくつかの化合物において、 $W$  は水素である。他の化合物において、 $W$  は、 $C_1$ 、 $C_2$ 、 $C_3$ 、 $C_4$ 、 $C_5$ 、または  $C_6$  アルキルである。特定の化合物において、 $W$  はメチルである。

【0303】

本発明は、式 II、III、IV、V、VI、VII、VIII、IX、X、XI、XII、および XII の 1 つによる構造を有する、式 I の化合物：

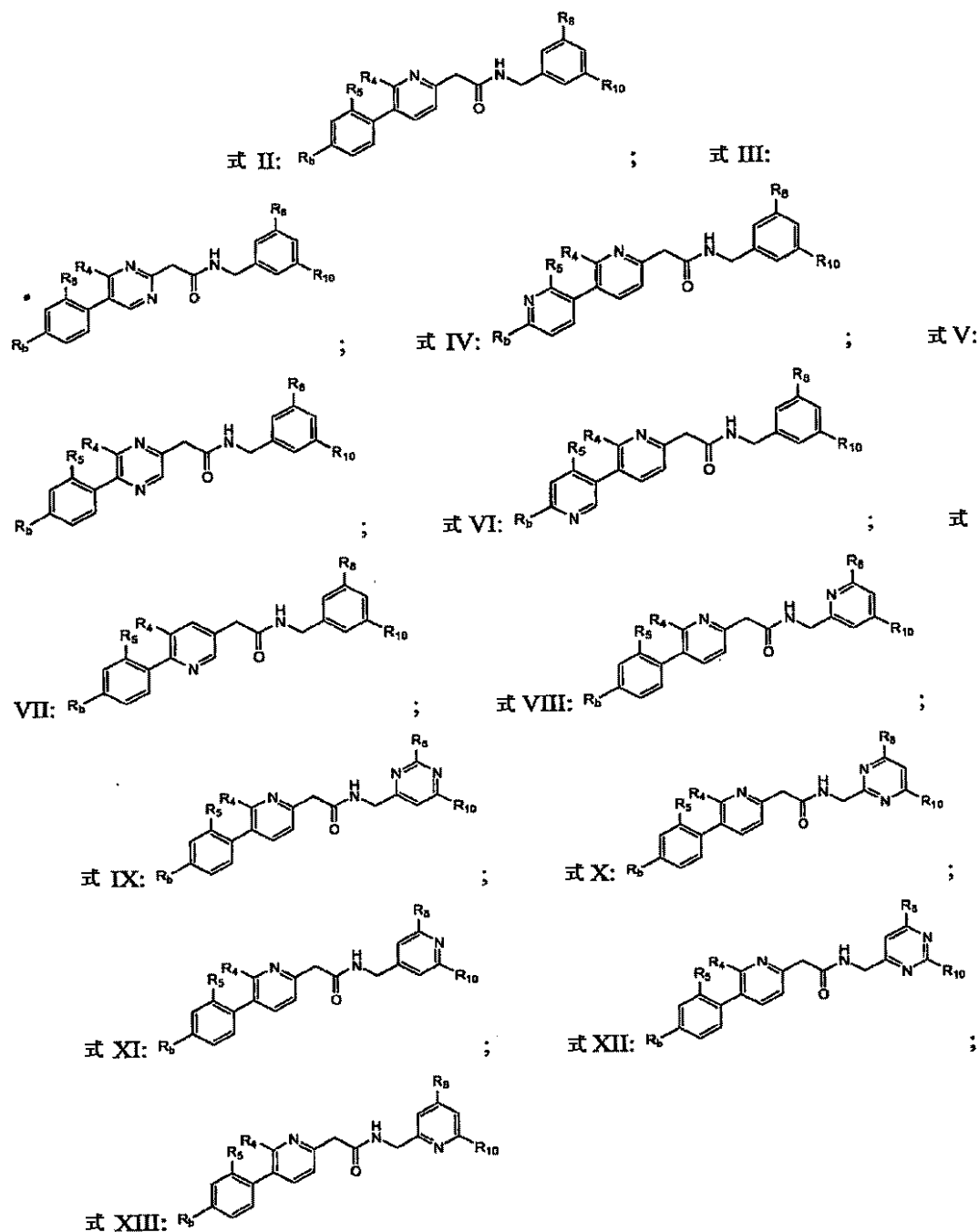
【0304】

10

20

30

【化 8 2】



、あるいはその塩、溶媒和物、水和物、またはプロドラッグに関し、  
式中：

R<sub>b</sub>、R<sub>4</sub>、R<sub>5</sub>、R<sub>8</sub>、およびR<sub>10</sub>は独立して、水素、ヒドロキシル、ハロゲン、  
C<sub>1</sub>、C<sub>2</sub>、C<sub>3</sub>、C<sub>4</sub>、C<sub>5</sub>、またはC<sub>6</sub>アルキル、C<sub>1</sub>、C<sub>2</sub>、C<sub>3</sub>、C<sub>4</sub>、C<sub>5</sub>、  
またはC<sub>6</sub>アルコキシ、O-低級(C<sub>1</sub>、C<sub>2</sub>、C<sub>3</sub>、C<sub>4</sub>、C<sub>5</sub>、またはC<sub>6</sub>)アルキル  
-アリール、O-ベンジル、C<sub>1</sub>、C<sub>2</sub>、C<sub>3</sub>、C<sub>4</sub>、C<sub>5</sub>、またはC<sub>6</sub>アルキル-O  
H、C<sub>1</sub>、C<sub>2</sub>、C<sub>3</sub>、C<sub>4</sub>、C<sub>5</sub>、またはC<sub>6</sub>アルキル-O-低級(C<sub>1</sub>、C<sub>2</sub>、C<sub>3</sub>  
、C<sub>4</sub>、C<sub>5</sub>、またはC<sub>6</sub>)アルキル、COOH、COO-低級(C<sub>1</sub>、C<sub>2</sub>、C<sub>3</sub>、C<sub>4</sub>  
、C<sub>5</sub>、またはC<sub>6</sub>)アルキル、SO<sub>2</sub>H、SO<sub>2</sub>-低級(C<sub>1</sub>、C<sub>2</sub>、C<sub>3</sub>、C<sub>4</sub>、  
C<sub>5</sub>、またはC<sub>6</sub>)アルキル、あるいは

【0305】

10

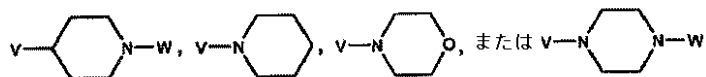
20

30

40



## 【化 8 3】



であり、式中、WはH、あるいはC<sub>1</sub>、C<sub>2</sub>、C<sub>3</sub>、C<sub>4</sub>、C<sub>5</sub>、またはC<sub>6</sub>アルキル、C<sub>1</sub>、C<sub>2</sub>、C<sub>3</sub>、C<sub>4</sub>、C<sub>5</sub>、またはC<sub>6</sub>アルキル-アリールであり、Vは、結合、-CH<sub>2</sub>-、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-、-O-CH<sub>2</sub>-、-OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-または-OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-である。

## 【0306】

たとえば式II、III、IV、V、VI、VII、VIII、IX、X、XI、XII、およびXIIIの化合物において、R<sub>8</sub>は水素、F、Cl、Br、またはIである。たとえばR<sub>8</sub>はFである。特定の化合物においてR<sub>8</sub>はHである。

## 【0307】

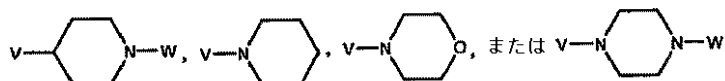
式II、III、IV、V、VI、VII、VIII、IX、X、XI、XII、およびXIIIの化合物において、R<sub>b</sub>は、C<sub>1</sub>、C<sub>2</sub>、C<sub>3</sub>、C<sub>4</sub>、C<sub>5</sub>、C<sub>6</sub>アルコキシである。たとえばR<sub>b</sub>は、メトキシまたはエトキシである。特定の化合物において、R<sub>b</sub>はエトキシである。特定の化合物において、R<sub>b</sub>は水素である。

## 【0308】

式II、III、IV、V、VI、VII、VIII、IX、X、XI、XII、およびXIIIの化合物において、R<sub>b</sub>は、Cl、Br、またはIである。たとえばR<sub>b</sub>はFまたはClである。他の化合物において、式II、III、IV、V、VI、VII、VIII、IX、X、XI、XII、およびXIIIの他の化合物において、R<sub>b</sub>は、

## 【0309】

## 【化 8 4】



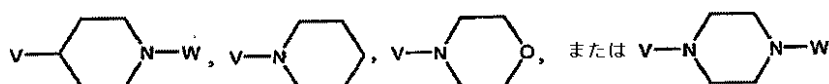
であり、式中、Wは、H、あるいはC<sub>1</sub>、C<sub>2</sub>、C<sub>3</sub>、C<sub>4</sub>、C<sub>5</sub>、またはC<sub>6</sub>アルキル、C<sub>1</sub>、C<sub>2</sub>、C<sub>3</sub>、C<sub>4</sub>、C<sub>5</sub>、またはC<sub>6</sub>アルキル-アリールであり；Vは、結合、-CH<sub>2</sub>-、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-、-O-CH<sub>2</sub>-、-OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-または-OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-である。いくつかの化合物において、Vは-O-CH<sub>2</sub>-、-OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-または-OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-である。特定の化合物において、WはHである。他の化合物において、Wは、C<sub>1</sub>、C<sub>2</sub>、C<sub>3</sub>、C<sub>4</sub>、C<sub>5</sub>、またはC<sub>6</sub>アルキルである。たとえばWはメチルである。

## 【0310】

式II、III、IV、V、VI、VII、VIII、IX、X、XI、XII、およびXIIIの特定の化合物において、R<sub>4</sub>は、水素、C<sub>1</sub>、C<sub>2</sub>、C<sub>3</sub>、C<sub>4</sub>、C<sub>5</sub>、またはC<sub>6</sub>アルコキシ、F、Cl、Br、またはIである。いくつかの化合物において、R<sub>4</sub>はC<sub>1</sub>、C<sub>2</sub>、C<sub>3</sub>、C<sub>4</sub>、C<sub>5</sub>、またはC<sub>6</sub>アルコキシである。たとえばR<sub>4</sub>は、メトキシまたはエトキシである。特定の化合物において、R<sub>4</sub>はエトキシである。他の化合物において、式II、III、IV、V、VI、VII、VIII、IX、X、XI、XII、およびXIIIの他の化合物において、R<sub>4</sub>は、

## 【0311】

## 【化 8 5】



であり、式中、Wは、H、あるいはC<sub>1</sub>、C<sub>2</sub>、C<sub>3</sub>、C<sub>4</sub>、C<sub>5</sub>、またはC<sub>6</sub>アルキル、C<sub>1</sub>、C<sub>2</sub>、C<sub>3</sub>、C<sub>4</sub>、C<sub>5</sub>、またはC<sub>6</sub>アルキル-アリールであり；Vは、結合、-CH<sub>2</sub>-、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-、-O-CH<sub>2</sub>-、-OCH<sub>2</sub>

$\text{CH}_2$  - または  $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$  である。特定の化合物において、V は結合である。他の化合物において、V は  $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$  または  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$  である。他の化合物において、V は  $-\text{O}-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_2-$  または  $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$  である。

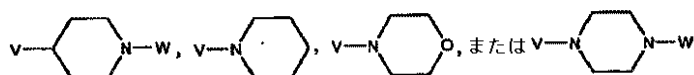
【0312】

式II、III、IV、V、VI、VII、VIII、IX、X、XI、XII、およびXIIIの特定の化合物において、 $R_5$  は、水素、 $C_1$ 、 $C_2$ 、 $C_3$ 、 $C_4$ 、 $C_5$ 、または $C_6$ アルコキシ、F、Cl、Br、またはIである。たとえば $R_5$ は水素である。いくつかの化合物において、 $R_5$ はエトキシである。いくつかの化合物において、 $R_5$ はFである。他の化合物において、式II、III、IV、V、VI、VII、VIII、IX、X、XI、XII、およびXIIIの他の化合物において、 $R_5$ は、

10

【0313】

【化86】



であり、式中、Wは、H、あるいは $C_1$ 、 $C_2$ 、 $C_3$ 、 $C_4$ 、 $C_5$ 、または $C_6$ アルキル、 $C_1$ 、 $C_2$ 、 $C_3$ 、 $C_4$ 、 $C_5$ 、または $C_6$ アルキル-アリールであり；Vは、結合、 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{O}-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_2-$  または  $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$  である。特定の化合物において、Vは結合である。他の化合物において、Vは $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$  または  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$  である。他の化合物において、Vは $-\text{O}-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_2-$  または  $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$  である。

20

【0314】

式II、III、IV、V、VI、VII、VIII、IX、X、XI、XII、およびXIIIの特定の化合物において、 $R_{10}$  は、水素、 $C_1$ 、 $C_2$ 、 $C_3$ 、 $C_4$ 、 $C_5$ 、または $C_6$ アルコキシ、F、Cl、Br、またはIである。いくつかの化合物において、 $R_{10}$ は、 $C_1$ 、 $C_2$ 、 $C_3$ 、 $C_4$ 、 $C_5$ 、または $C_6$ アルコキシである。たとえば $R_{10}$ は、メトキシまたはエトキシである。いくつかの化合物において、 $R_{10}$ はイソブトキシである。いくつかの化合物において、 $R_{10}$ は水素である。特定の化合物において、 $R_{10}$ はハロゲンである。たとえば $R_{10}$ はFまたはClである。

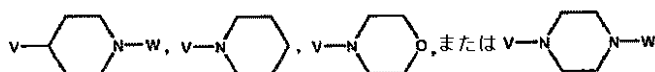
30

【0315】

式II、III、IV、V、VI、VII、VIII、IX、X、XI、XII、およびXIIIの他の化合物において、 $R_{10}$ は、

【0316】

【化87】



であり、式中、Wは、H、あるいは $C_1$ 、 $C_2$ 、 $C_3$ 、 $C_4$ 、 $C_5$ 、または $C_6$ アルキル、 $C_1$ 、 $C_2$ 、 $C_3$ 、 $C_4$ 、 $C_5$ 、または $C_6$ アルキル-アリールであり；Vは、結合、 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{O}-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_2-$  または  $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$  である。特定の化合物において、Vは結合である。他の化合物において、Vは $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$  または  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$  である。他の化合物において、Vは $-\text{O}-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_2-$  または  $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$  である。

40

【0317】

たとえば式II、III、IV、V、VI、VII、VIII、IX、X、XI、XII、およびXIIIの化合物において、Wは、水素、あるいは $C_1$ 、 $C_2$ 、 $C_3$ 、 $C_4$ 、 $C_5$ 、 $C_6$ アルキルである。いくつかの化合物において、Wはメチルである。

50

【 0 3 1 8 】

本発明の特定の化合物は、式 I I による化合物を含む。

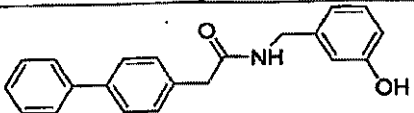
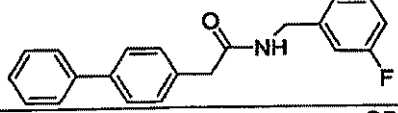
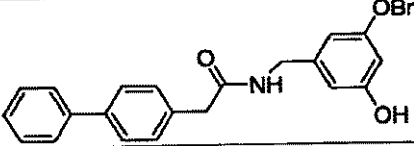
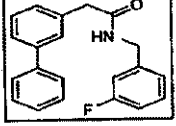
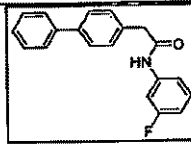
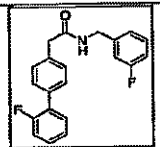
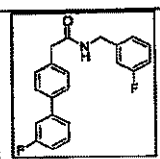
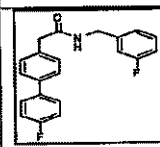
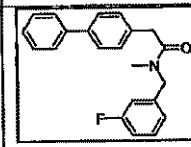
【 0 3 1 9 】

本発明の化合物は、表 1 に挙げる化合物を含む：

【 0 3 2 0 】

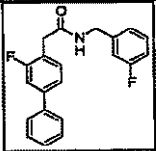
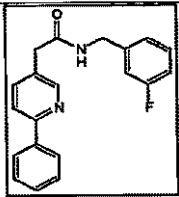
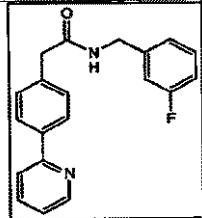
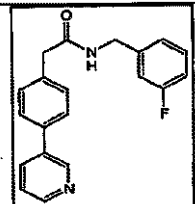
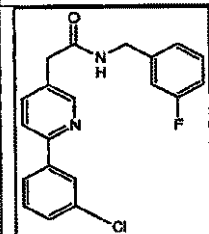
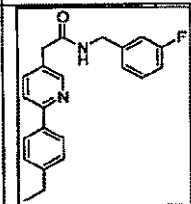
【 表 1 A 】

表 1

化合物 #	KX #	化合物
1	1-136	
2	1-305	
3	1-306	
4	1-307	
5	1-308	
6	1-309	
7	1-310	
8	1-311	
9	1-312	

【 0 3 2 1 】

【表 1 B】

10	1-313		
11	1-314		
12	1-315		
13	1-316		
14	1-317		
15	1-318		

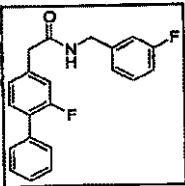
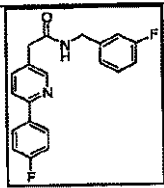
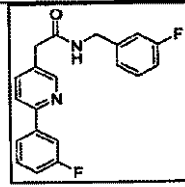
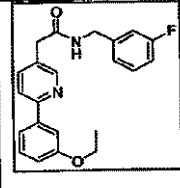
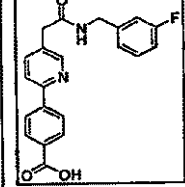
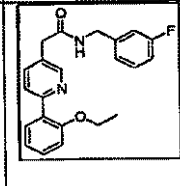
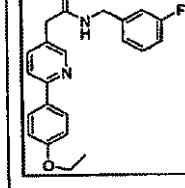
【 0 3 2 2 】

10

20

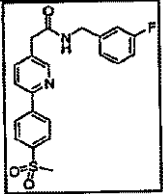
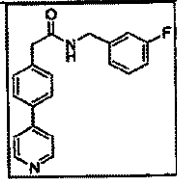
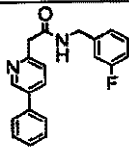
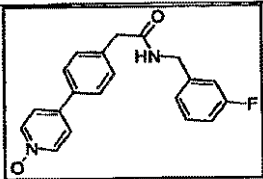
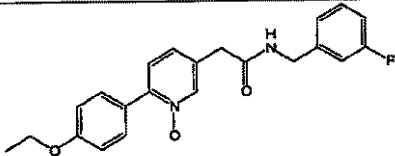
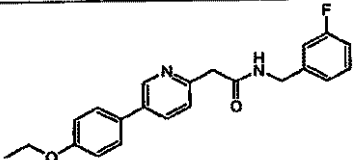
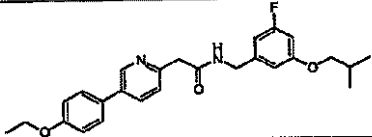
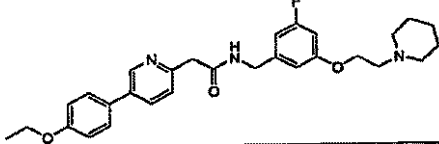
30

【表 1 C】

16	1-319	
17	1-320	
18	1-321	
19	1-322	
20	1-323	
21	1-324	
22	1-325	

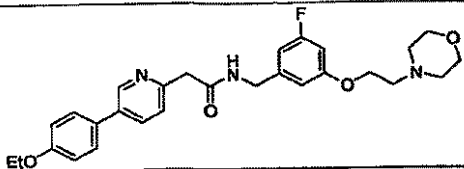
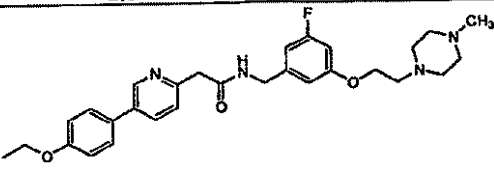
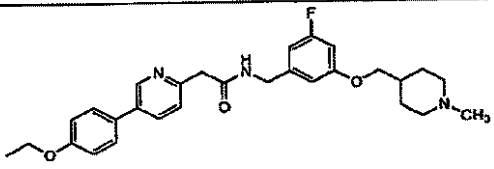
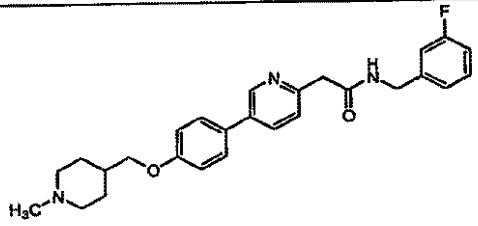
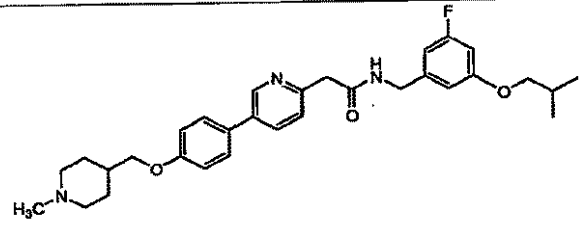
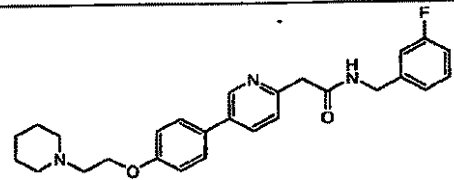
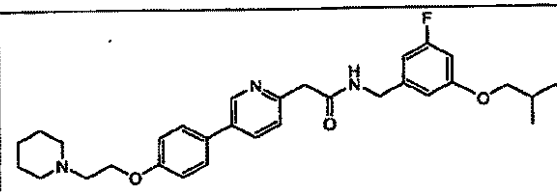
【 0 3 2 3 】

【 0 3 2 4 】

23	1-326	
24	1-327	
25	1-329	
26	1-357	
27	1-358	
28	2-359	
29	2-368	
30	2-380	

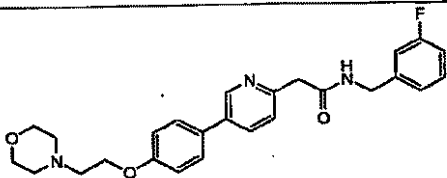
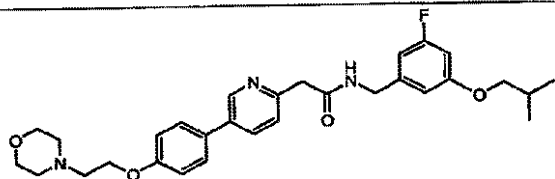
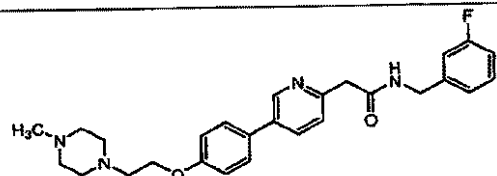
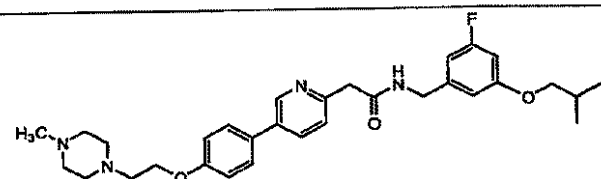
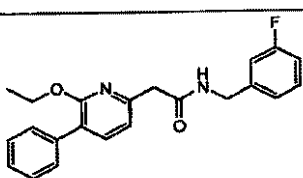
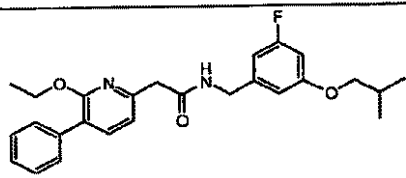
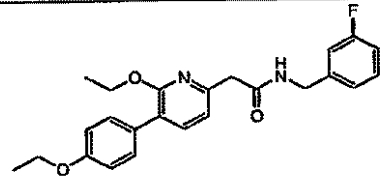
40

【表 1 E】

31	2-378	
32		
33	2-381	
34		
35		
36	2-375	
37	2-386	

【 0 3 2 5 】

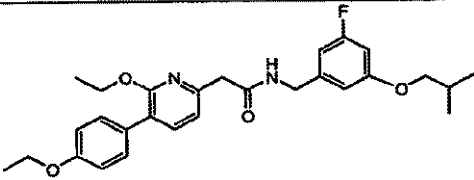
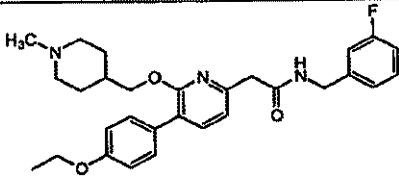
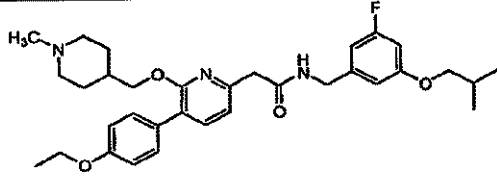
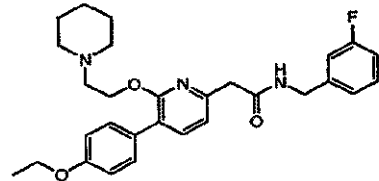
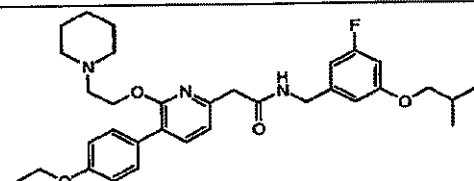
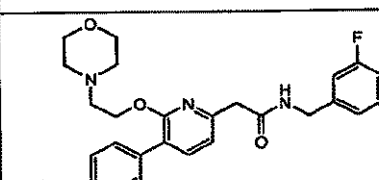
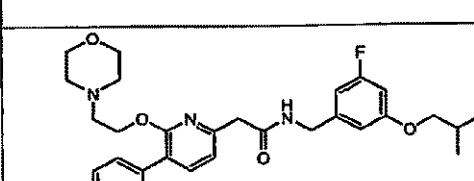
【 0 3 2 6 】

38	2-377	
39	2-387	
40	2-365	
41	2-367	
42		
43		
44		

40

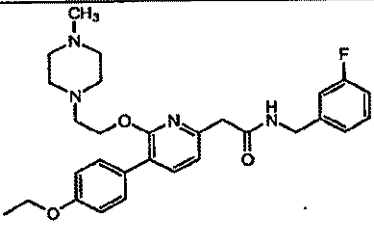
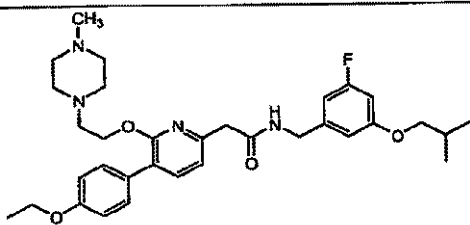
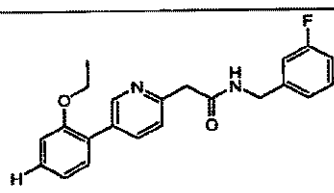
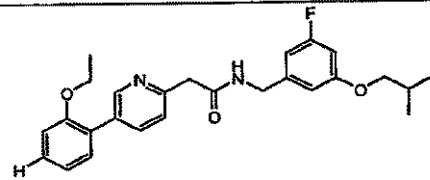
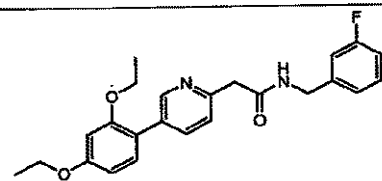
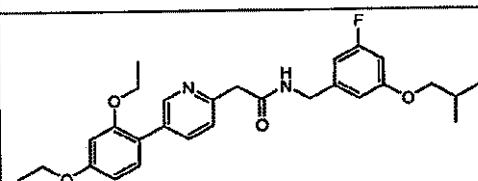
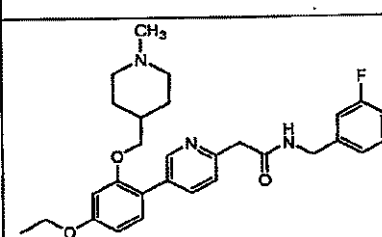


【表 1 G】

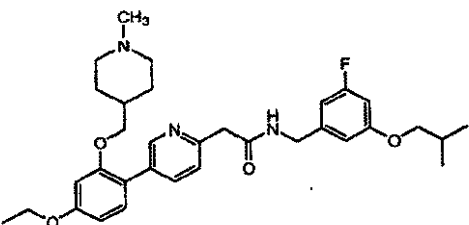
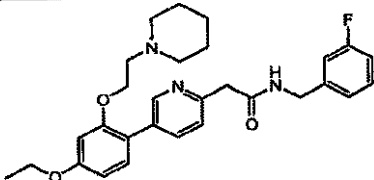
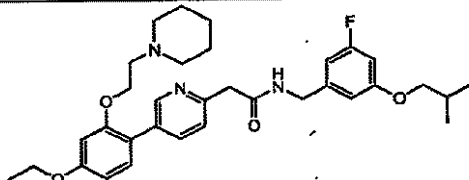
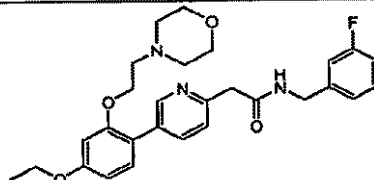
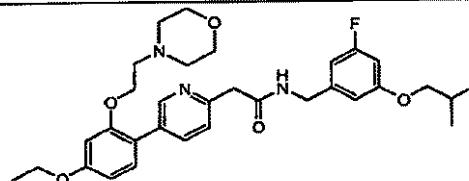
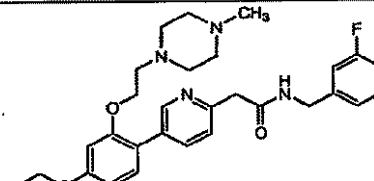
45		
46		
47		
48		
49		
50		
51		

【 0 3 2 7 】

【表 1 H】

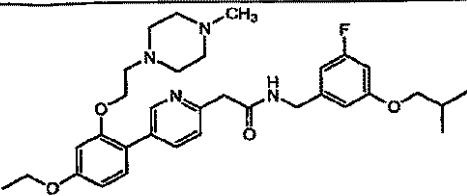
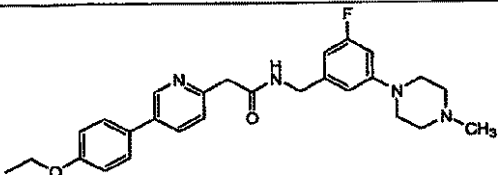
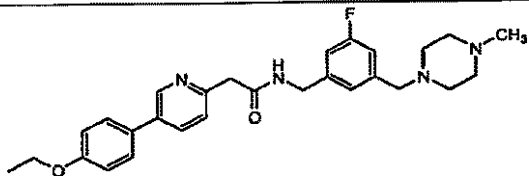
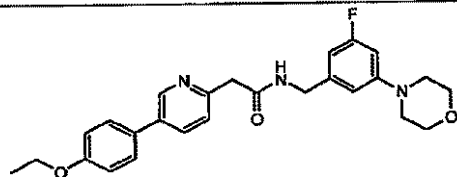
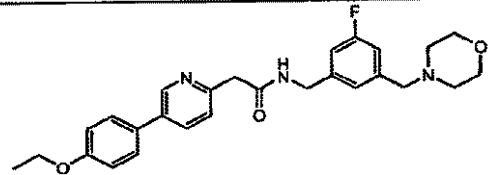
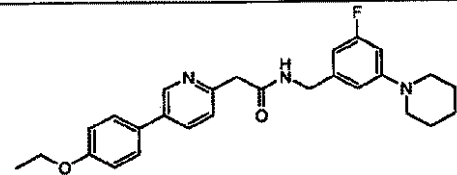
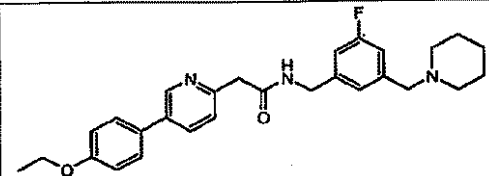
52		
53		
54	2-360	
55	2-369	
56		
57		
58		

【表 1 I】

59		
60	2-389	
61		
62		
63		
64	2-384	

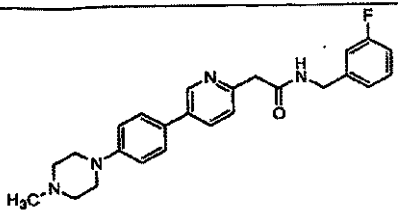
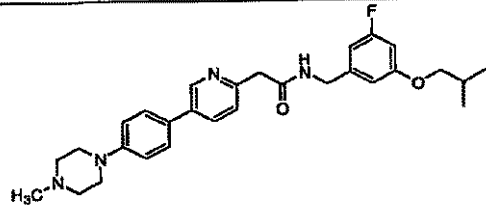
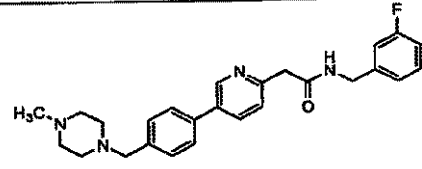
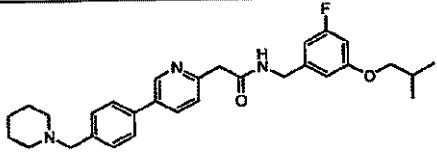
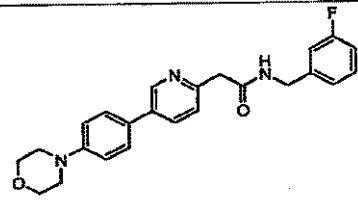
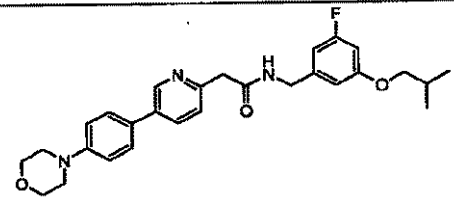
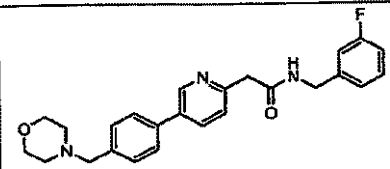
【 0 3 2 9 】

【表 1 J】

65		
66	2-388	
67		
68	2-382	
69		
70	2-379	
71		

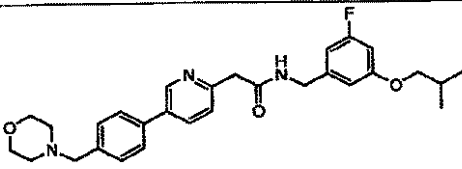
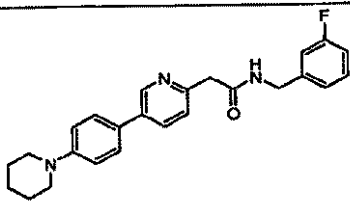
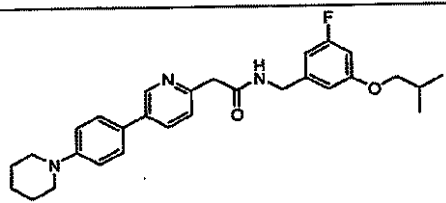
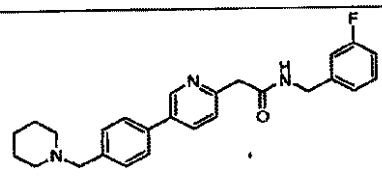
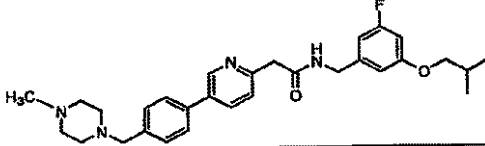
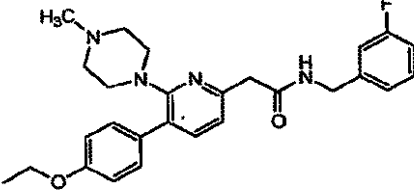
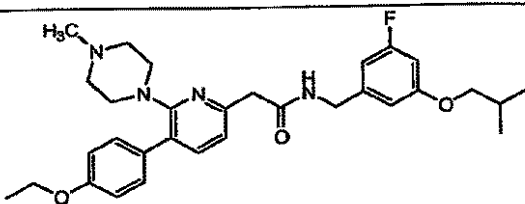
【 0 3 3 0 】

【表 1 K】

72	2-373	
73		
74	2-376	
75	2-366	
76	2-361	
77	2-370	
78	2-362	

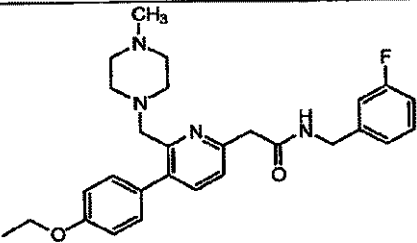
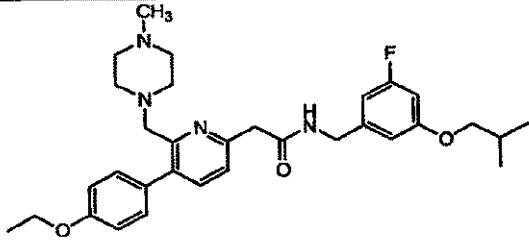
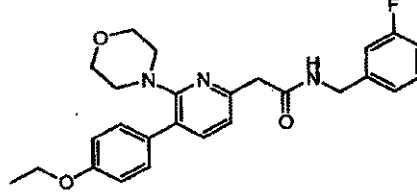
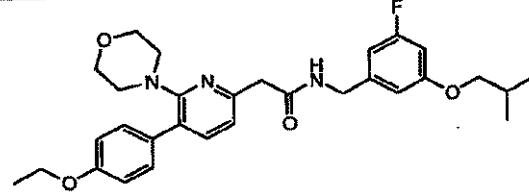
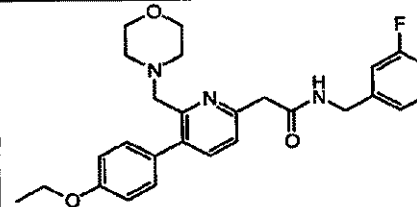
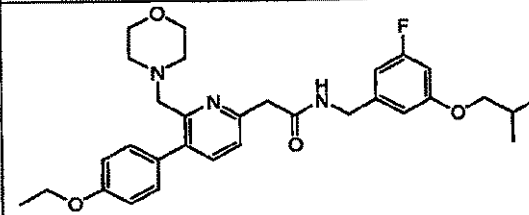
【 0 3 3 1 】

【表 1 L】

79	2-363	
80	2-372	
81	2-371	
82	2-364	
83	2-385	
84		
85		

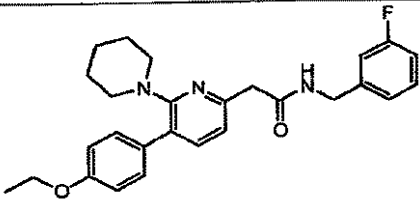
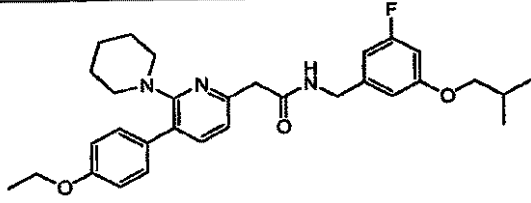
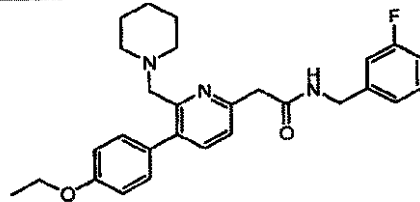
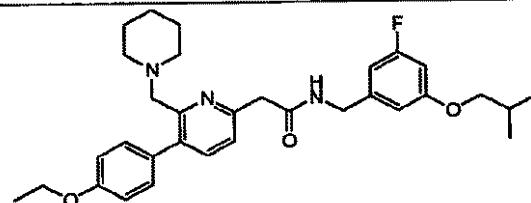
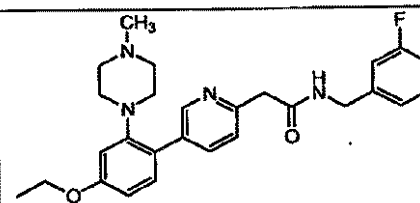
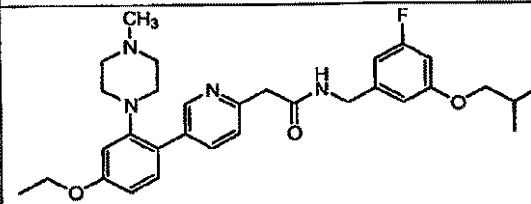
【 0 3 3 2 】

【表 1 M】

86		
87		
88		
89		
90		
91		

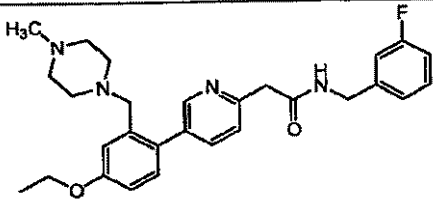
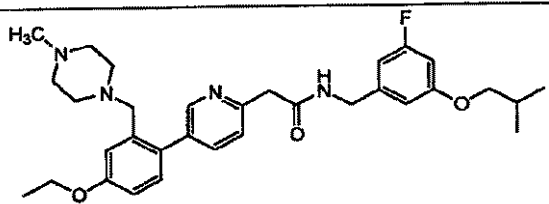
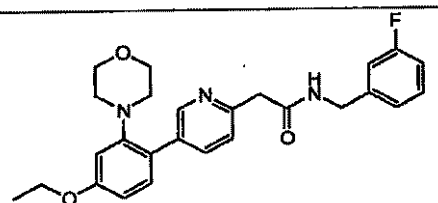
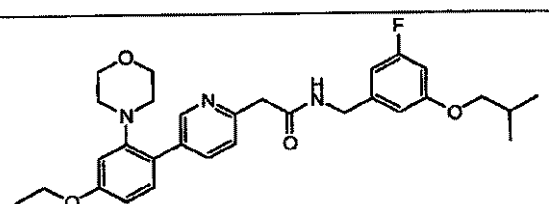
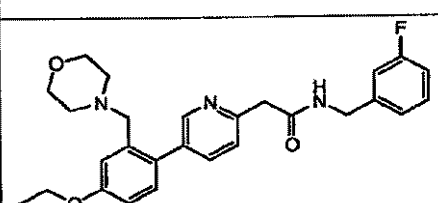
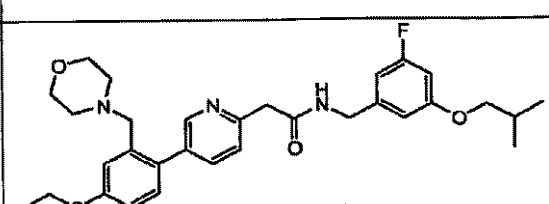
【 0 3 3 3 】

【表 1 N】

92		
93		
94		
95		
96		
97		

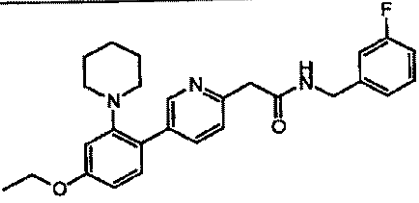
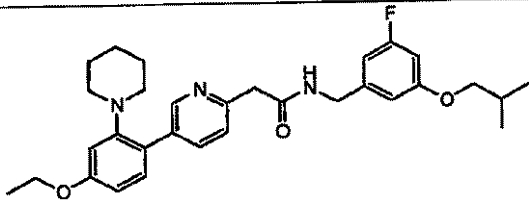
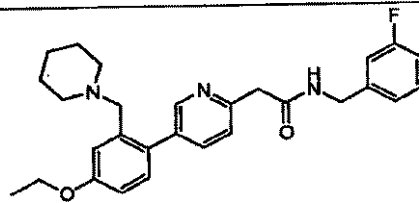
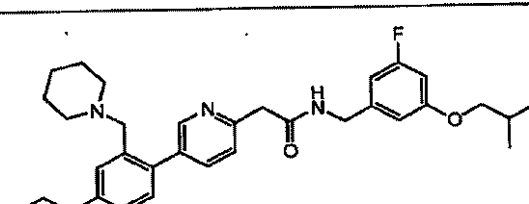
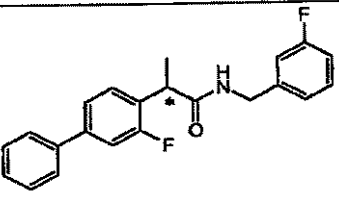
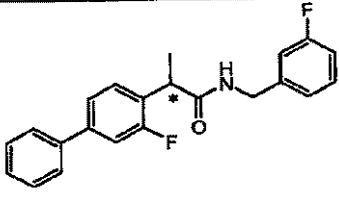
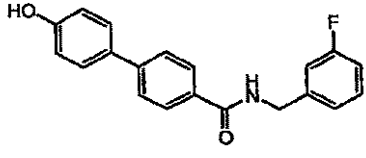


【表 10】

98	
99	
100	
101	
102	
103	

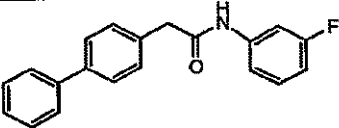
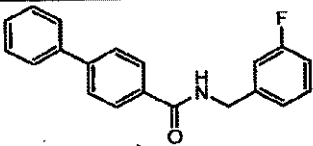
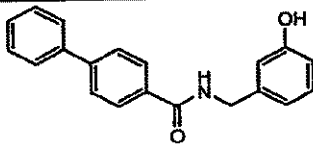
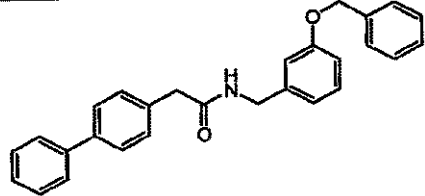
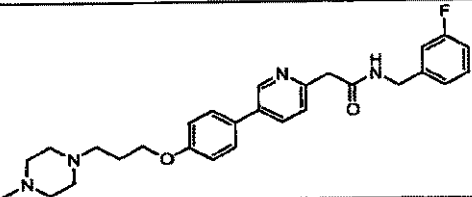
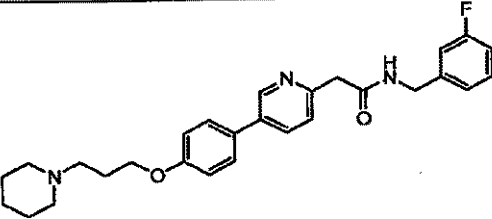
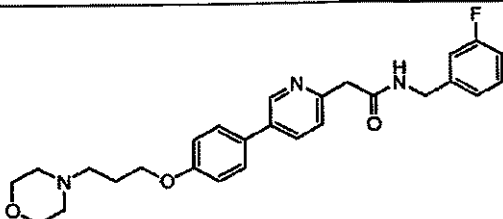
【 0 3 3 5 】

【表 1 P】

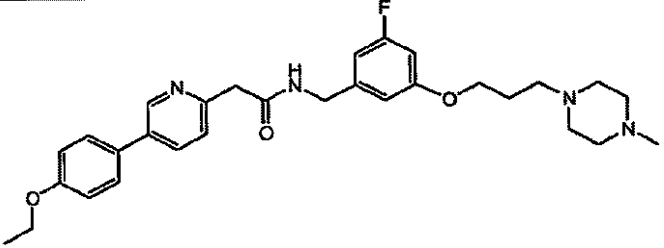
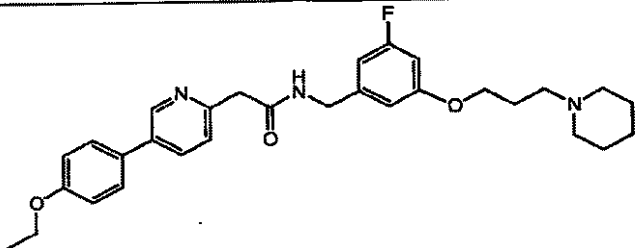
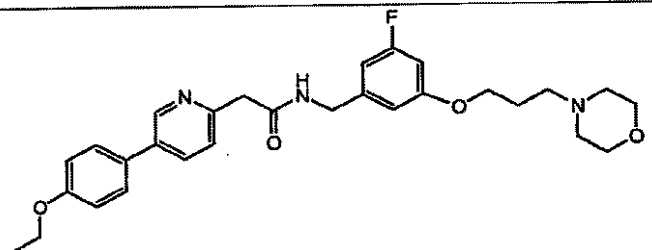
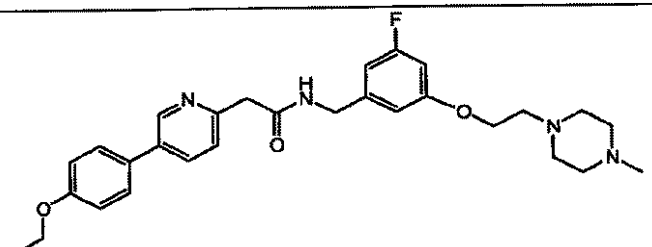
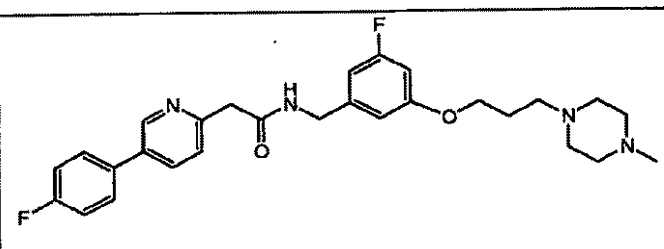
104		
105		
106		
107		
108A	1-072 (キラル中心)	
108B	1-121 (108Aの反対のエナンチオマー)	
109	1-75	

【 0 3 3 6 】

【表 1 Q】

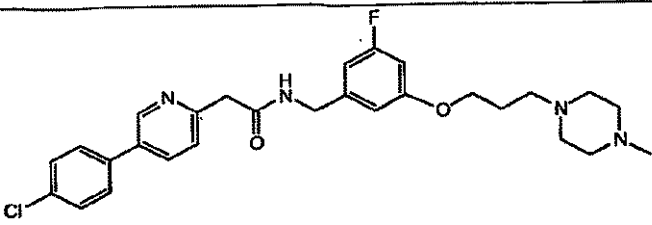
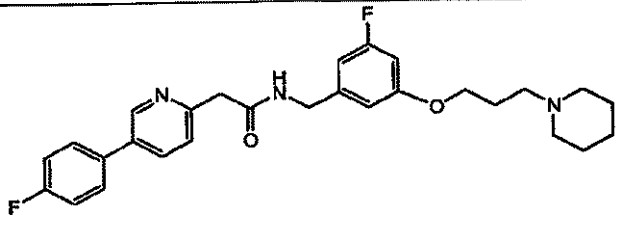
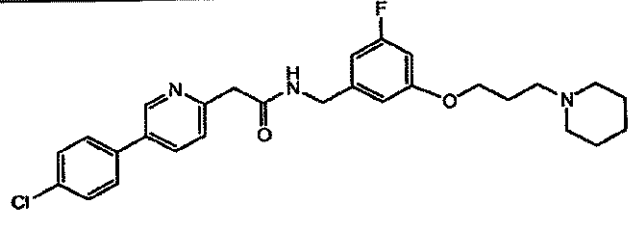
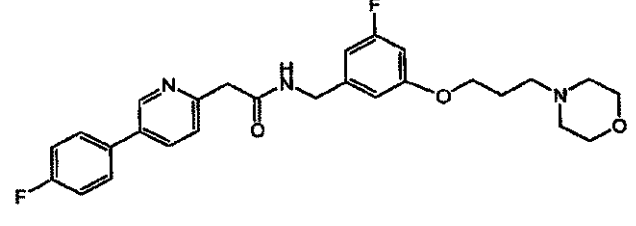
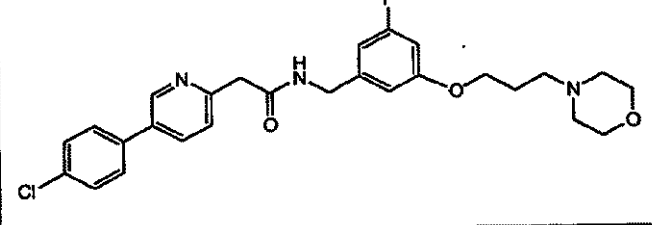
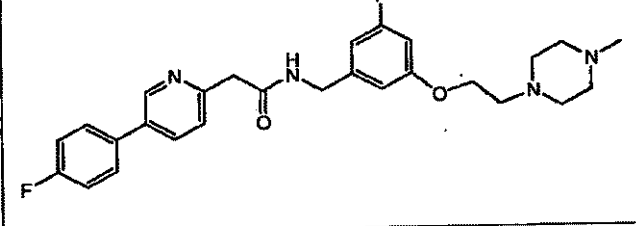
110	1-62	
111	1-64	
112	1-117	
113		
114	2-390	
115	2-374	
116	2-383	

【 0 3 3 7 】

117		
118		
119		
120		
121		

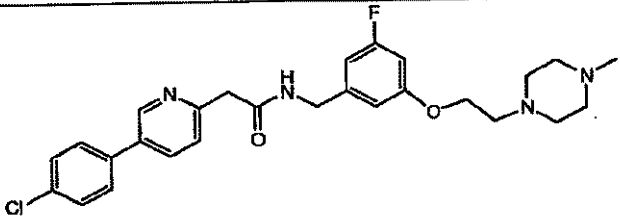
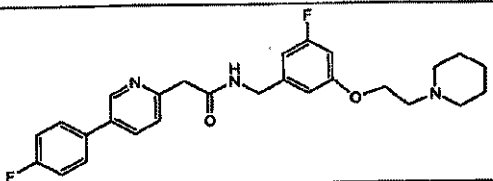
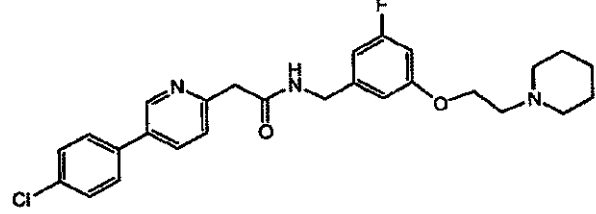
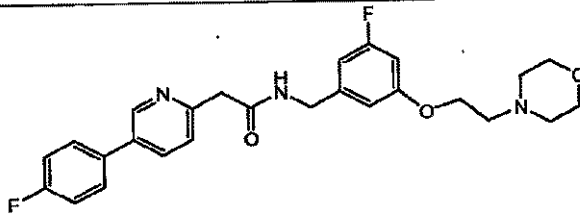
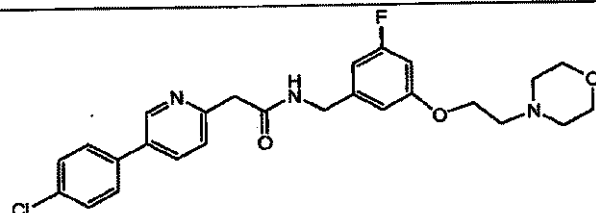
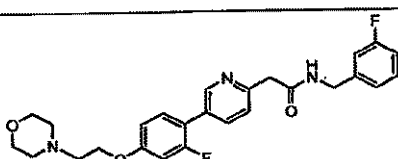
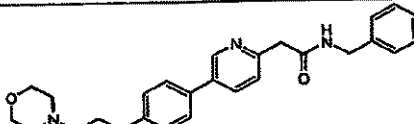
30

【表 1 S】

122		
123		
124		
125		
126		
127		

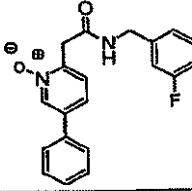
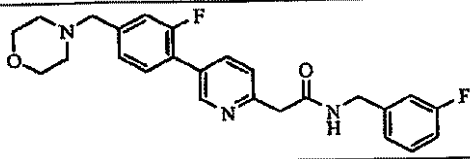
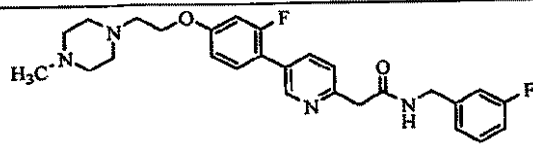
【 0 3 3 9 】

【表 1 T】

128		
129		
130		
131		
132		
133	2-392	
134	2-391	

【 0 3 4 0 】

【表 1 U】

135	329-N oxide	
136	2-393	
137	2-394	

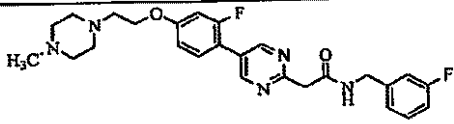
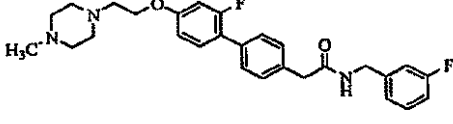
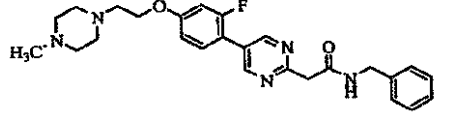
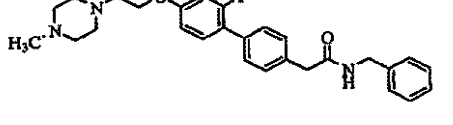
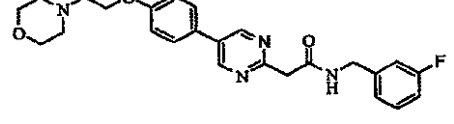
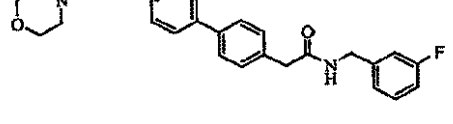
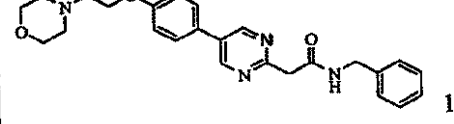
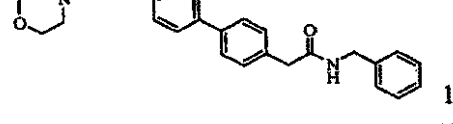
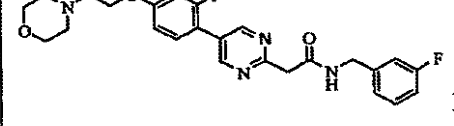
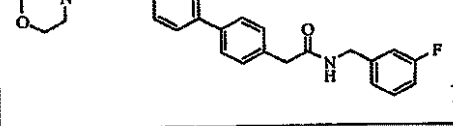
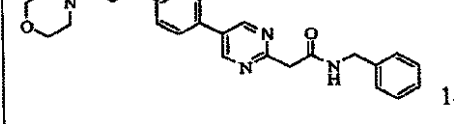
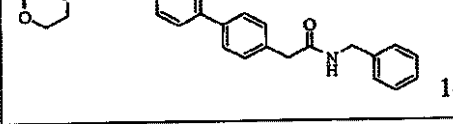
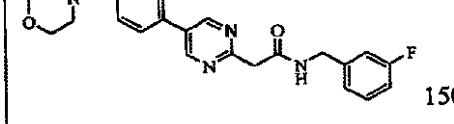
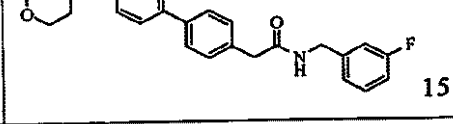
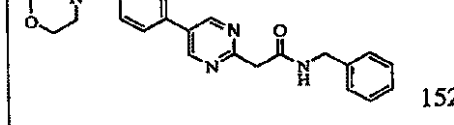
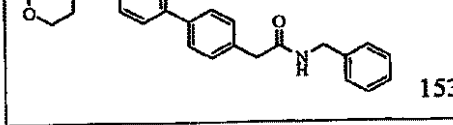
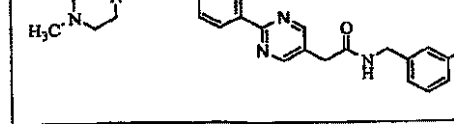
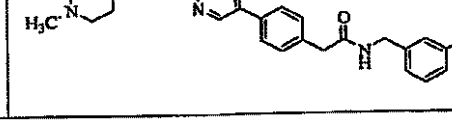
10

他の化合物は表 2 に挙げられる：

【 0 3 4 1 】

【表 2 A】

表 2

 138	 139
 140	 141
 142	 143
 144	 145
 146	 147
 148	 149
 150	 151
 152	 153
 154	 155

【 0 3 4 2 】

10

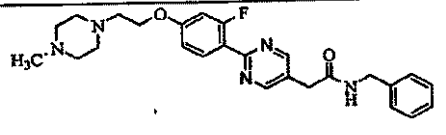
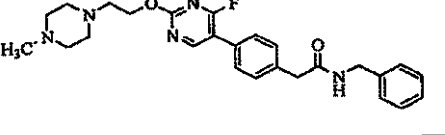
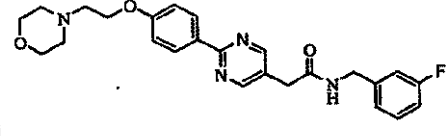
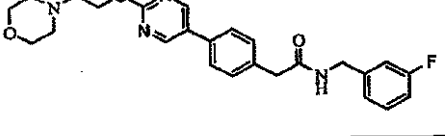
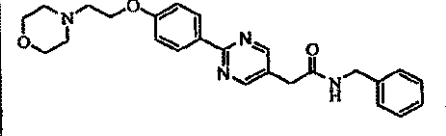
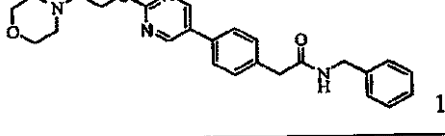
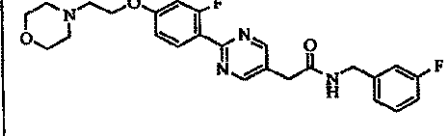
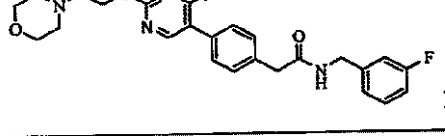
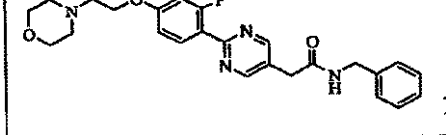
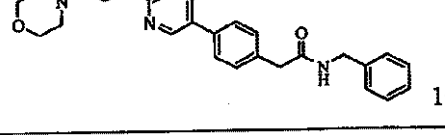
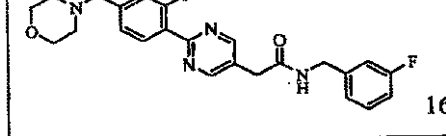
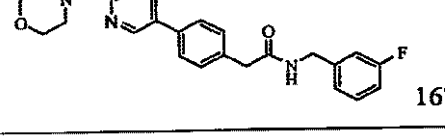
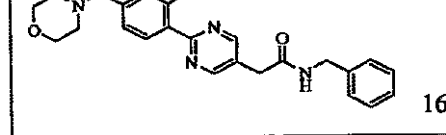
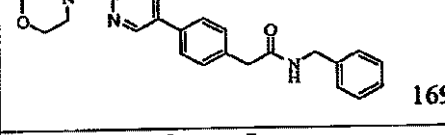
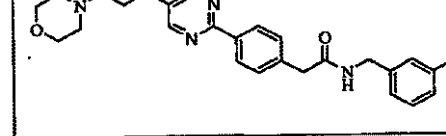
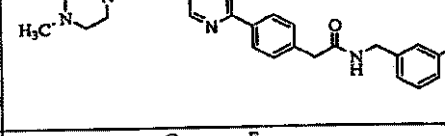
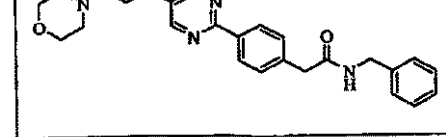
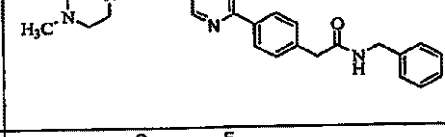
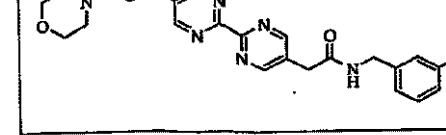
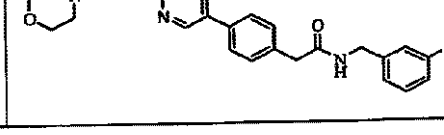
20

30

40

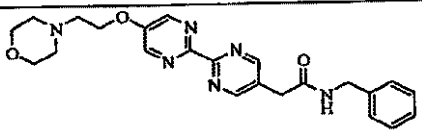
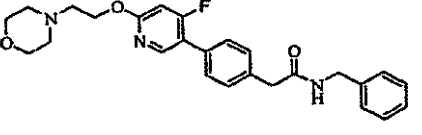
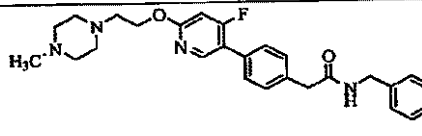
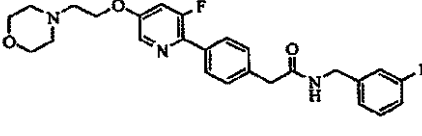
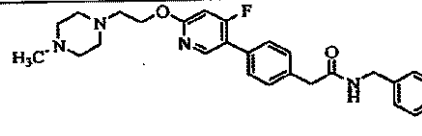
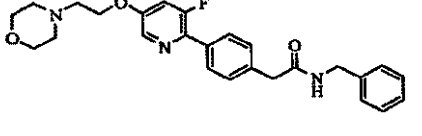
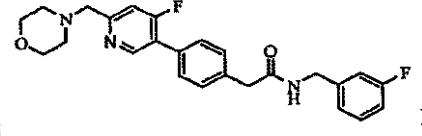
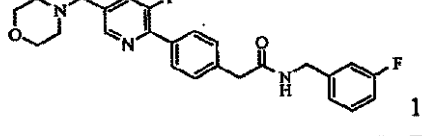
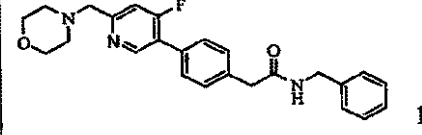
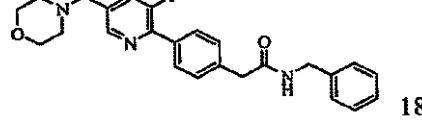
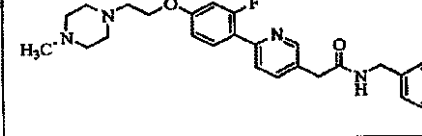
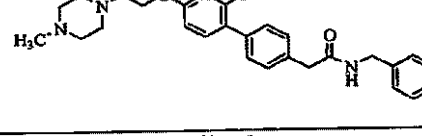
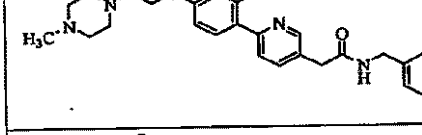
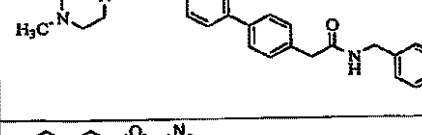
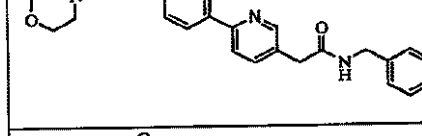
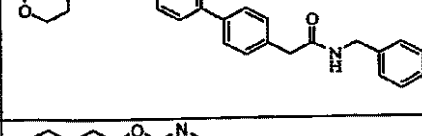
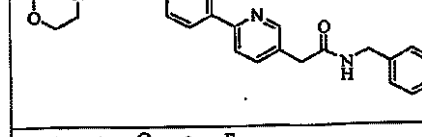
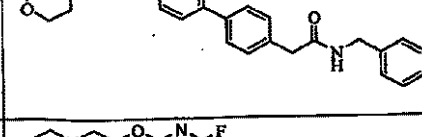
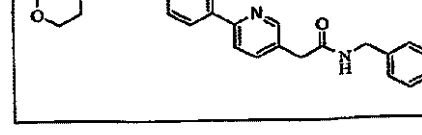
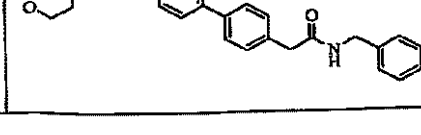


【表 2 B】

 156	 157
 158	 159
 160	 161
 162	 163
 164	 165
 166	 167
 168	 169
 170	 171
 172	 173
 174	 175

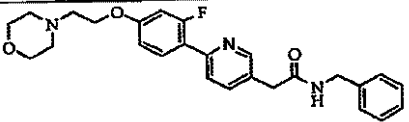
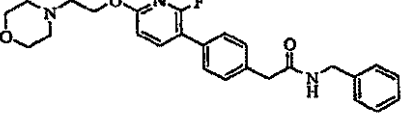
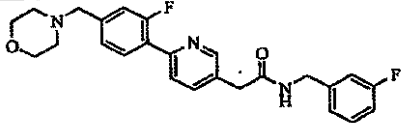
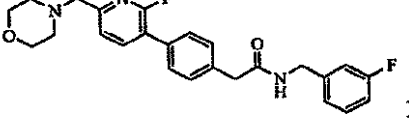
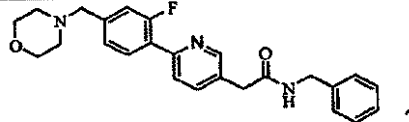
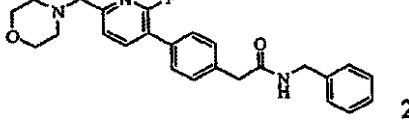
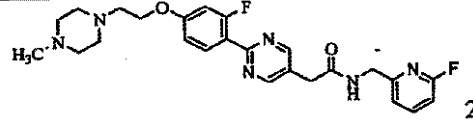
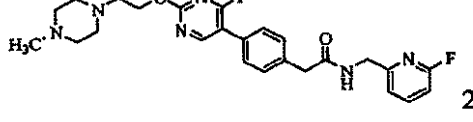
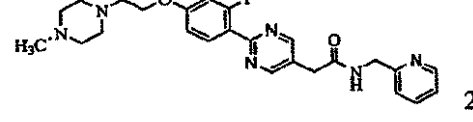
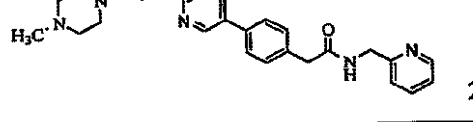
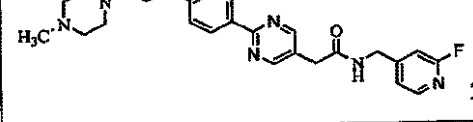
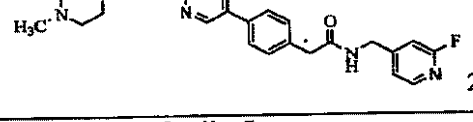
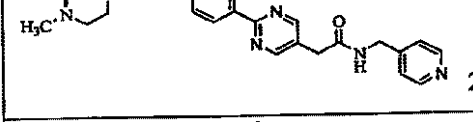
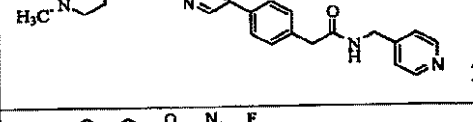
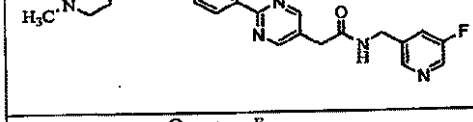
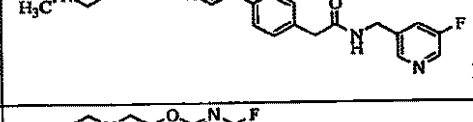
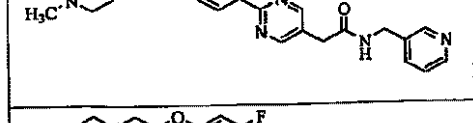
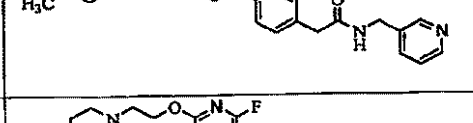
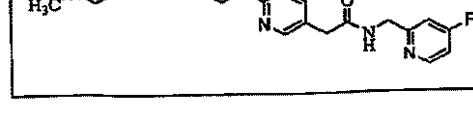
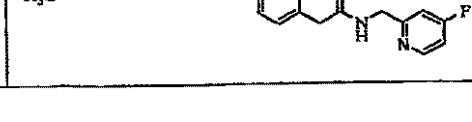
【 0 3 4 3 】

【表 2 C】

 176	 177
 178	 179
 180	 181
 182	 183
 184	 185
 186	 187
 188	 189
 190	 191
 192	 193
 194	 195

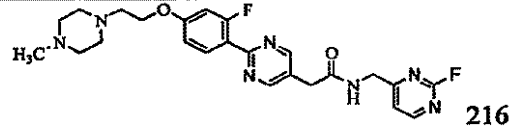
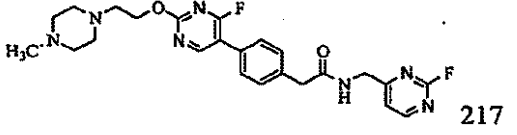
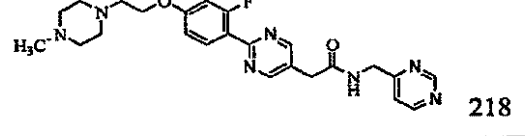
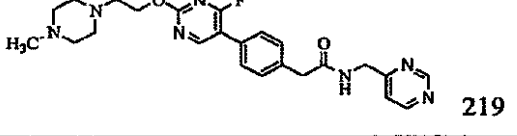
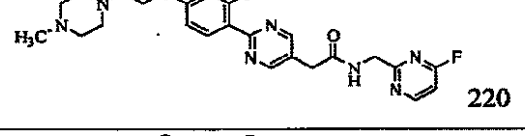
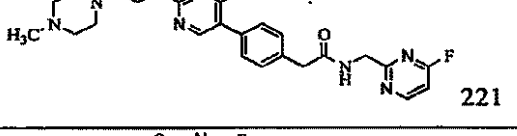
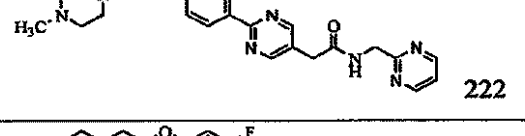
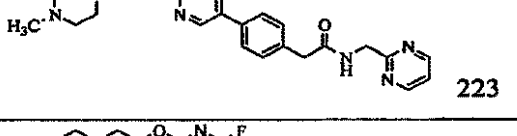
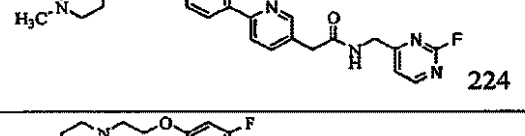
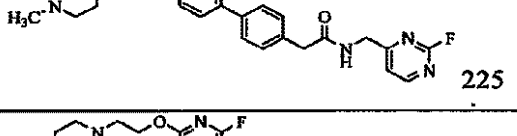
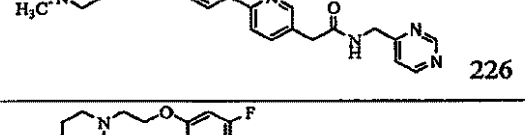
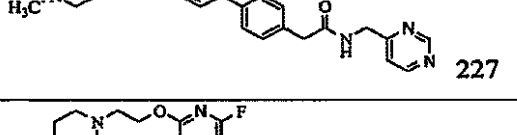
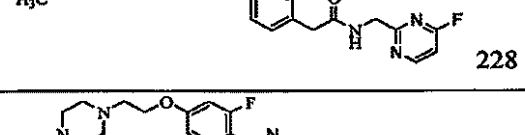
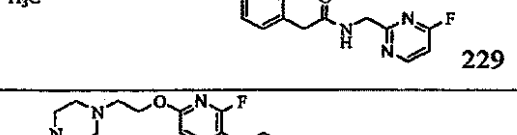
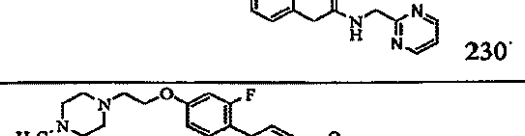
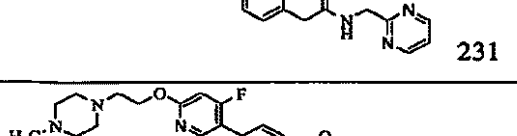
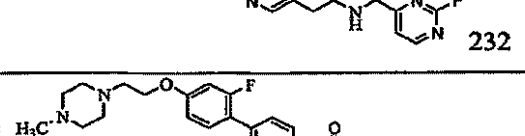
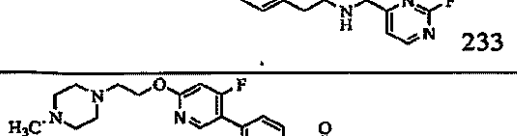


【 0 3 4 4 】

【表 2 D】

 196	 197
 198	 199
 200	 201
 202	 203
 204	 205
 206	 207
 208	 209
 210	 211
 212	 213
 214	 215

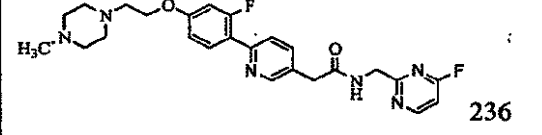
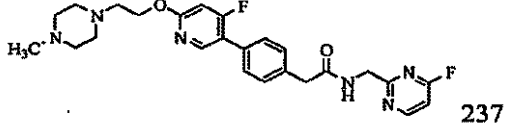
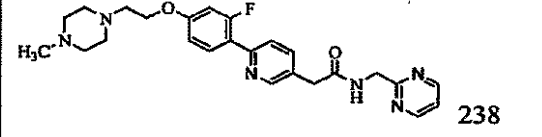
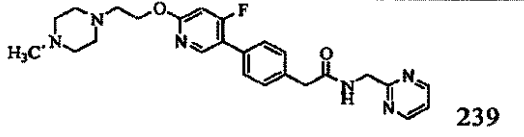
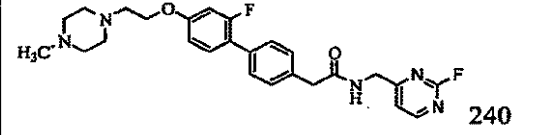
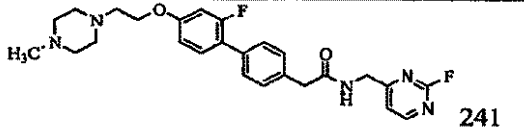
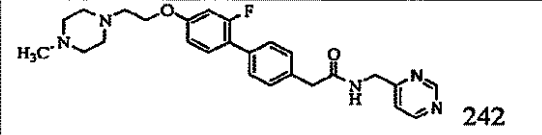
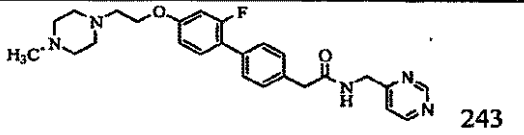
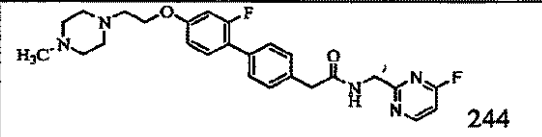
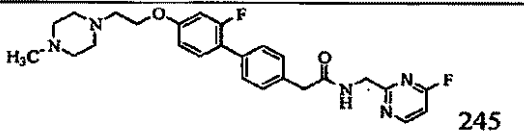
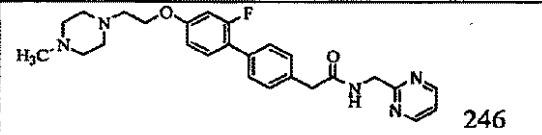
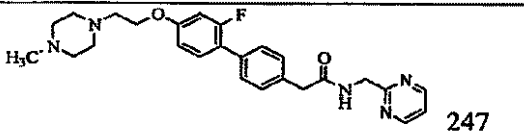
【 0 3 4 5 】

【表 2 E】

 216	 217
 218	 219
 220	 221
 222	 223
 224	 225
 226	 227
 228	 229
 230	 231
 232	 233
 234	 235

【 0 3 4 6 】

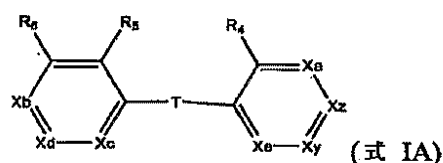
【表 2 F】

本発明の化合物は、式 I A の化合物、およびその塩、溶媒和物、水和物、またはプロドラッグ：

【 0 3 4 7 】

【 化 8 8 】



を含み；式中：Tは、存在しないか（すなわち環が結合によって連結されている）、C R<sub>12</sub> R<sub>13</sub>、C ( O )、O、S、S ( O )、S ( O )<sub>2</sub>、N R<sub>14</sub>、C ( R<sub>15</sub> R<sub>16</sub> ) C ( R<sub>17</sub> R<sub>18</sub> )、C H<sub>2</sub> O、またはO C H<sub>2</sub> であり；

X<sub>y</sub> は、C Z、C Y、N、またはN - Oであり；

X<sub>z</sub> は、C Z、C Y、N、またはN - Oであり；

X<sub>y</sub> およびX<sub>z</sub> の少なくとも一方がC Zであり；

Yは、水素、ヒドロキシル、ハロゲン、低級（C<sub>1</sub>、C<sub>2</sub>、C<sub>3</sub>、C<sub>4</sub>、C<sub>5</sub>、またはC<sub>6</sub>）アルキル、C<sub>1</sub>、C<sub>2</sub>、C<sub>3</sub>、C<sub>4</sub>、C<sub>5</sub>、またはC<sub>6</sub> アルコキシ、O - 低級（C<sub>1</sub>、C<sub>2</sub>、C<sub>3</sub>、C<sub>4</sub>、C<sub>5</sub>、またはC<sub>6</sub>）アルキル - アリール、およびO - ベンジルより選択され；

X<sub>a</sub> は、C R<sub>a</sub>、N、またはN - Oであり；

X<sub>b</sub> は、C R<sub>b</sub>、N、またはN - Oであり；

X<sub>c</sub> は、C R<sub>c</sub>、N、またはN - Oであり；

X<sub>d</sub> は、C R<sub>d</sub>、N、またはN - Oであり；

X<sub>e</sub> は、C R<sub>e</sub>、N、またはN - Oであり；

10

20

30

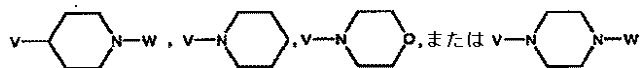
40

50

$R_a$ 、 $R_b$ 、 $R_c$ 、 $R_d$ 、 $R_e$ 、 $R_4$ 、 $R_5$ 、および $R_6$ は独立して、水素、ヒドロキシル、ハロゲン、A、 $C_1$ 、 $C_2$ 、 $C_3$ 、 $C_4$ 、 $C_5$ 、または $C_6$ アルキル、 $C_1$ 、 $C_2$ 、 $C_3$ 、 $C_4$ 、 $C_5$ 、または $C_6$ アルコキシ、 $O$ -低級( $C_1$ 、 $C_2$ 、 $C_3$ 、 $C_4$ 、 $C_5$ 、または $C_6$ )アルキル-アリール、 $O$ -ベンジル、 $C_1$ 、 $C_2$ 、 $C_3$ 、 $C_4$ 、 $C_5$ 、または $C_6$ アルキル- $OH$ 、 $COOH$ 、 $COO$ -低級( $C_1$ 、 $C_2$ 、 $C_3$ 、 $C_4$ 、 $C_5$ 、または $C_6$ )アルキル、 $SO_2H$ 、 $SO_2$ -低級( $C_1$ 、 $C_2$ 、 $C_3$ 、 $C_4$ 、 $C_5$ 、または $C_6$ )アルキル、

【0348】

【化89】



10

であり、式中、 $W$ は $H$ 、あるいは $C_1$ 、 $C_2$ 、 $C_3$ 、 $C_4$ 、 $C_5$ 、または $C_6$ アルキル、 $C_1$ 、 $C_2$ 、 $C_3$ 、 $C_4$ 、 $C_5$ 、または $C_6$ アルキル-アリールであり；

Aは、 $SO_3H$ 、 $OSO_3H$ 、P $O_3H_2$ 、 $OPO_3H_2$ 、 $NH_2$ 、 $NHR_{19}$ 、N $R_{20}$ 、 $R_{21}$ 、

【0349】

【化90】



20

、テトラゾール、 $O$ -低級( $C_1$ 、 $C_2$ 、 $C_3$ 、 $C_4$ 、 $C_5$ 、または $C_6$ )アルキル-D、 $O-C(O)$ -低級( $C_1$ 、 $C_2$ 、 $C_3$ 、 $C_4$ 、 $C_5$ 、または $C_6$ )アルキル- $L$ 、 $NH$ -低級( $C_1$ 、 $C_2$ 、 $C_3$ 、 $C_4$ 、 $C_5$ 、または $C_6$ )アルキル- $M$ 、または $O$ -アリーール- $Q$ であり、さらに式中、低級( $C_1$ 、 $C_2$ 、 $C_3$ 、 $C_4$ 、 $C_5$ 、または $C_6$ )アルキルは直鎖または分枝アルキルであり；

Dは、 $C(O)NH_2$ 、 $COOH$ 、 $SO_3H$ 、 $OSO_3H$ 、 $PO_3H_2$ 、 $OPO_3H_2$ 、 $NH_2$ 、 $NHR_{19}$ 、 $NR_{19}R_{20}$ 、 $SO_2R_{21}$ 、グリコシド、低級 $C_1$ 、 $C_2$ 、 $C_3$ 、 $C_4$ 、 $C_5$ 、 $C_6$ アルコキシ、アリーール、ヘテロアリーール、または

【0350】

【化91】



30

であり；

$L$ は、アリーール、ヘテロアリーール、 $OH$ 、 $C(O)NH_2$ 、 $COOH$ 、 $SO_3H$ 、 $OSO_3H$ 、 $PO_3H_2$ 、 $OPO_3H_2$ 、 $NH_2$ 、 $NHR_{19}$ 、 $NR_{19}R_{20}$ 、 $SO_2R_{21}$ 、グリコシド、低級 $C_1$ 、 $C_2$ 、 $C_3$ 、 $C_4$ 、 $C_5$ 、 $C_6$ アルコキシ、または

【0351】

【化92】



40

であり；

$M$ は、アリーール、ヘテロアリーール、 $OH$ 、 $C(O)NH_2$ 、 $COOH$ 、 $SO_3H$ 、 $OSO_3H$ 、 $PO_3H_2$ 、 $OPO_3H_2$ 、 $NH_2$ 、 $NHR_{19}$ 、 $NR_{19}R_{20}$ 、 $SO_2R_{21}$ 、グリコシド、低級 $C_1$ 、 $C_2$ 、 $C_3$ 、 $C_4$ 、 $C_5$ 、 $C_6$ アルコキシ、または

【0352】

## 【化 9 3】



であり；

Qは、アリール、ヘテロアリール、OH、C(O)NH<sub>2</sub>、COOH、SO<sub>3</sub>H、OSO<sub>3</sub>H、PO<sub>3</sub>H<sub>2</sub>、OPO<sub>3</sub>H<sub>2</sub>、NH<sub>2</sub>、NHR<sub>19</sub>、NR<sub>19</sub>R<sub>20</sub>、SO<sub>2</sub>R<sub>21</sub>、グリコシド、低級C<sub>1</sub>、C<sub>2</sub>、C<sub>3</sub>、C<sub>4</sub>、C<sub>5</sub>、C<sub>6</sub>アルコキシ、または

## 【0353】

## 【化 9 4】



であり；

R<sub>19</sub>、R<sub>20</sub> および R<sub>21</sub> は独立して、C<sub>1</sub>、C<sub>2</sub>、C<sub>3</sub>、C<sub>4</sub>、C<sub>5</sub>、またはC<sub>6</sub>アルキルであり、あるいはR<sub>19</sub> および R<sub>20</sub> は結合された窒素原子と一緒に5員環を形成し；

Vは、結合、-CH<sub>2</sub>-、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-、-O-CH<sub>2</sub>-、-OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-または-OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-であり；

R<sub>12</sub>、R<sub>13</sub>、R<sub>14</sub>、R<sub>15</sub>、R<sub>16</sub>、R<sub>17</sub>、およびR<sub>18</sub> は独立して、HあるいはC<sub>1</sub>、C<sub>2</sub>、C<sub>3</sub>、C<sub>4</sub>、C<sub>5</sub>、またはC<sub>6</sub>アルキルであり；

Zは、(CHR<sub>1</sub>)<sub>n</sub>-C(O)-NR<sub>2</sub>(CHR<sub>3</sub>)<sub>m</sub>-Arであり、式中、Arは置換または非置換アリールあるいは窒素含有ヘテロアリール基であり、R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、およびR<sub>3</sub>は独立して、HまたはC<sub>1</sub>、C<sub>2</sub>、C<sub>3</sub>、C<sub>4</sub>、C<sub>5</sub>、またはC<sub>6</sub>アルキルであり；nおよびmは独立して、0、1、または2であり；

但し、R<sub>a</sub>、R<sub>b</sub>、R<sub>c</sub>、R<sub>d</sub>、R<sub>e</sub>、R<sub>4</sub>、R<sub>5</sub>、およびR<sub>6</sub>の少なくとも1つはAである。

## 【0354】

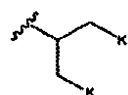
本発明の一実施形態において、X<sub>a</sub>、X<sub>b</sub>、X<sub>c</sub>、X<sub>d</sub>、X<sub>e</sub>、X<sub>y</sub> およびX<sub>z</sub>の少なくとも1つはNである。別の実施形態において、X<sub>a</sub>、X<sub>b</sub>、X<sub>c</sub>、X<sub>d</sub>、X<sub>e</sub>、X<sub>y</sub> およびX<sub>z</sub>の少なくとも2つはNである。別の実施形態において、X<sub>a</sub> およびX<sub>y</sub>の少なくとも1つはNである。たとえばX<sub>a</sub> およびX<sub>y</sub>のどちらもNである。別の実施形態において、X<sub>a</sub>、X<sub>b</sub>、X<sub>c</sub>、X<sub>d</sub> およびX<sub>e</sub>はそれぞれNまたはN-Oではない。別の実施形態において、X<sub>c</sub>、X<sub>d</sub> およびX<sub>e</sub>はそれぞれNまたはN-Oではない。

## 【0355】

一実施形態において、Tは非存在、たとえば結合である。別の実施形態において、X<sub>a</sub>はCR<sub>b</sub>である。別の実施形態において、R<sub>b</sub>はAである。たとえば一実施形態において、Aは、O-低級(C<sub>1</sub>、C<sub>2</sub>、C<sub>3</sub>、C<sub>4</sub>、C<sub>5</sub>、またはC<sub>6</sub>)アルキル-Dである。一実施形態において、低級(C<sub>1</sub>、C<sub>2</sub>、C<sub>3</sub>、C<sub>4</sub>、C<sub>5</sub>、またはC<sub>6</sub>)アルキルは、CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>である。一実施形態において、低級(C<sub>1</sub>、C<sub>2</sub>、C<sub>3</sub>、C<sub>4</sub>、C<sub>5</sub>、またはC<sub>6</sub>)アルキルは、分枝アルキルである。たとえば分枝アルキルは

## 【0356】

## 【化 9 5】



である。別の実施形態において、D、L、M、またはQは存在する場合、C<sub>1</sub>、C<sub>2</sub>、C<sub>3</sub>、C<sub>4</sub>、C<sub>5</sub>、またはC<sub>6</sub>アルコキシである。たとえばDはメトキシである。一実施形態において、分枝アルキルは

10

20

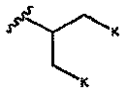
30

40

50

【 0 3 5 7 】

【 化 9 6 】



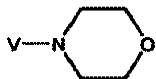
であり、Dはメトキシである。別の実施形態において、D、L、M、またはQは存在する場合、COOHである。たとえば一実施形態において、DはCOOHである。別の実施形態において、D、L、M、またはQは存在する場合、アリールまたはヘテロアリールである。たとえばヘテロアリールはテトラゾールである。

【 0 3 5 8 】

一実施形態において、R<sub>b</sub>は

【 0 3 5 9 】

【 化 9 7 】



である。別の実施形態において、R<sub>b</sub>は

【 0 3 6 0 】

【 化 9 8 】



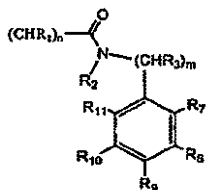
である。一実施形態において、Vは-OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-である。一実施形態において、Vは結合である。一実施形態において、Wは、C<sub>1</sub>、C<sub>2</sub>、C<sub>3</sub>、C<sub>4</sub>、C<sub>5</sub>、またはC<sub>6</sub>アルキルである。たとえばWは、メチルまたはエチルである。

【 0 3 6 1 】

一実施形態において、X<sub>z</sub>はCZであり、さらに式中、Zは

【 0 3 6 2 】

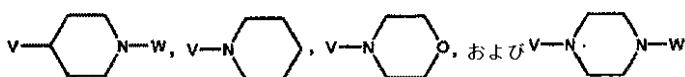
【 化 9 9 】



であり、R<sub>7</sub>、R<sub>8</sub>、R<sub>9</sub>、R<sub>10</sub>、およびR<sub>11</sub>は、水素、ヒドロキシル、ハロゲン、C<sub>1</sub>、C<sub>2</sub>、C<sub>3</sub>、C<sub>4</sub>、C<sub>5</sub>、またはC<sub>6</sub>アルキル、C<sub>1</sub>、C<sub>2</sub>、C<sub>3</sub>、C<sub>4</sub>、C<sub>5</sub>、またはC<sub>6</sub>アルコキシ、O-低級(C<sub>1</sub>、C<sub>2</sub>、C<sub>3</sub>、C<sub>4</sub>、C<sub>5</sub>、またはC<sub>6</sub>)アルキル-アリール、O-ベンジル、C<sub>1</sub>、C<sub>2</sub>、C<sub>3</sub>、C<sub>4</sub>、C<sub>5</sub>、またはC<sub>6</sub>アルキル-OH、C<sub>1</sub>、C<sub>2</sub>、C<sub>3</sub>、C<sub>4</sub>、C<sub>5</sub>、またはC<sub>6</sub>アルキル-O-C<sub>1</sub>、C<sub>2</sub>、C<sub>3</sub>、C<sub>4</sub>、C<sub>5</sub>、またはC<sub>6</sub>アルキル、

【 0 3 6 3 】

【 化 1 0 0 】



であり、式中、WはH、あるいはC<sub>1</sub>、C<sub>2</sub>、C<sub>3</sub>、C<sub>4</sub>、C<sub>5</sub>、またはC<sub>6</sub>アルキル、C<sub>1</sub>、C<sub>2</sub>、C<sub>3</sub>、C<sub>4</sub>、C<sub>5</sub>、またはC<sub>6</sub>アルキル-アリールである。別の実施形態において、R<sub>7</sub>、R<sub>8</sub>、R<sub>9</sub>、R<sub>10</sub>、およびR<sub>11</sub>の少なくとも1つは、ハロゲン、C<sub>1</sub>、C<sub>2</sub>、C<sub>3</sub>、C<sub>4</sub>、C<sub>5</sub>、またはC<sub>6</sub>アルコキシ、またはO-ベンジルである。別の実

10

20

30

40

50



施形態において、 $X_8$  および  $X_{10}$  の少なくとも1つはハロゲンである。たとえばハロゲンはフッ素である。別の実施形態において、 $R_7$  または  $R_{11}$  の少なくとも1つは、 $C_1$ 、 $C_2$ 、 $C_3$ 、 $C_4$ 、 $C_5$ 、または  $C_6$  アルコキシ、または  $O$ -ベンジルである。たとえば  $R_7$  または  $R_{11}$  の少なくとも1つはエトキシであり、あるいは  $R_7$  または  $R_{11}$  の少なくとも1つは  $O$ -ベンジルである。一実施形態において、 $R_1$  は  $H$  である。別の実施形態において、 $n$  は1である。一実施形態において、 $R_2$  は  $H$  である。一実施形態において、 $R_3$  は  $H$  である。別の実施形態において、 $m$  は1である。別の実施形態において、 $m$  および  $n$  はそれぞれ1であり、 $R_2$  および  $R_3$  はそれぞれ  $H$  である。

【0364】

一実施形態において、 $R_4$  および  $R_6$  はそれぞれ  $H$  である。別の実施形態において、 $R$  は、ハロゲンおよび  $C_1$ 、 $C_2$ 、 $C_3$ 、 $C_4$ 、 $C_5$ 、または  $C_6$  アルキルより選択される。一実施形態において、 $R_5$  はハロゲンである。たとえば  $R_5$  は、 $Cl$  または  $F$  である。別の実施形態において、 $R_5$  は、 $C_1$ 、 $C_2$ 、 $C_3$ 、 $C_4$ 、 $C_5$ 、または  $C_6$  アルキルである。たとえば  $R_5$  は、メチルまたはエチルである。

【0365】

本発明は、式 I A による化合物の溶媒和物を含む。本発明は、式 I A による化合物の水和物を含む。本発明は、式 I A による化合物の酸添加塩を含む。たとえば塩酸塩である。別の実施形態において、本発明は製薬的に許容される塩を含む。本発明は、式 I A の化合物および少なくとも1つの製薬的に許容される賦形剤を含む組成物を含む。

【0366】

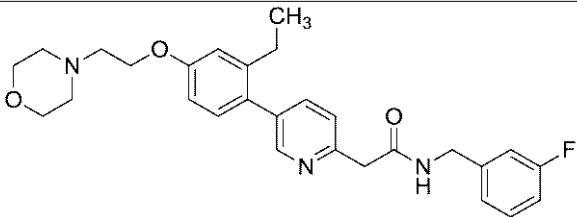
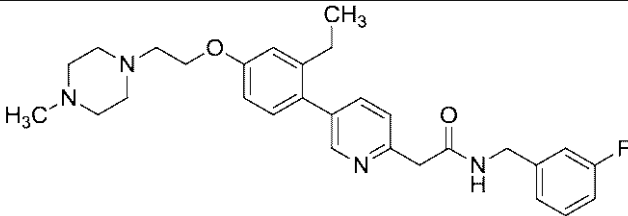
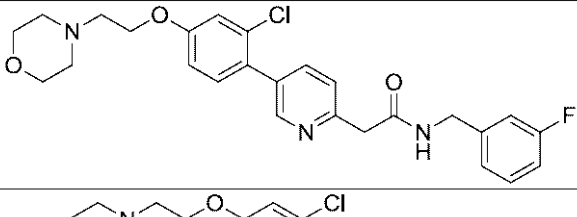
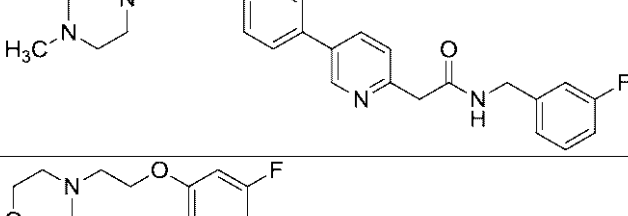
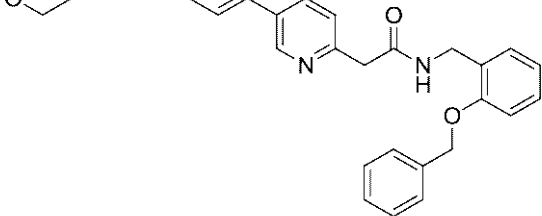
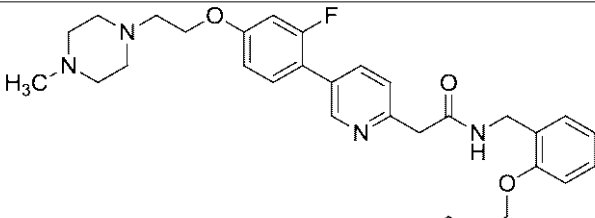
本発明の特定の化合物は、表3より選択される化合物を含む。

【0367】

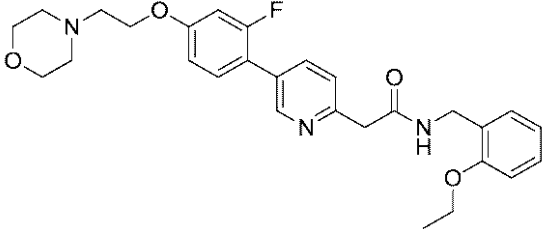
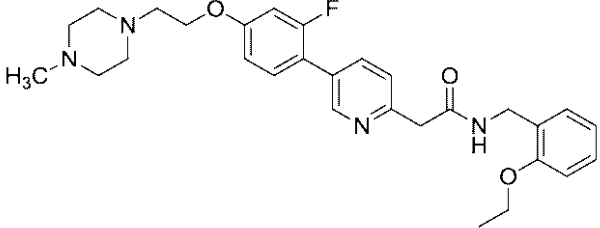
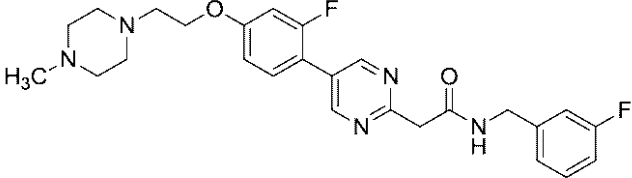
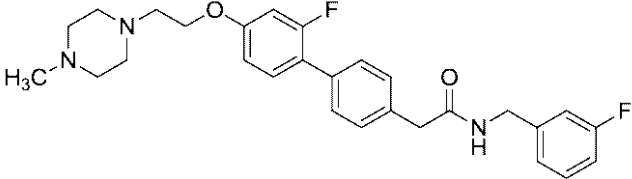
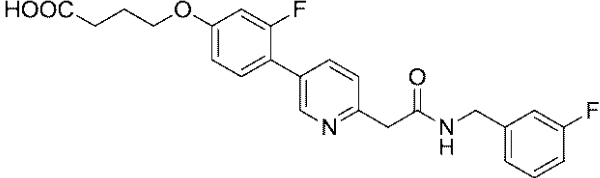
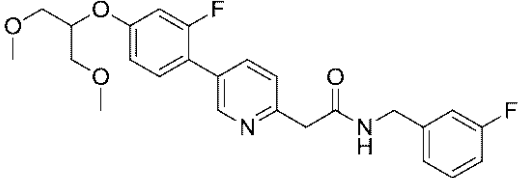
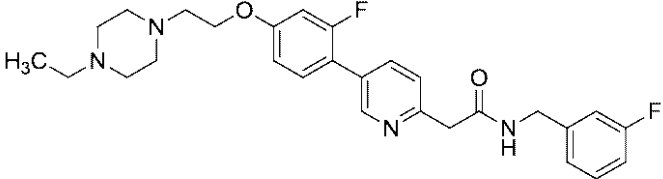
10

20

表 3

化合物#	構造
248	
249	
250	
251	
252	
253	

40

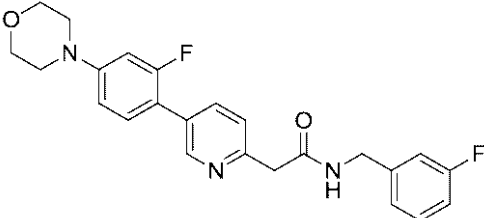
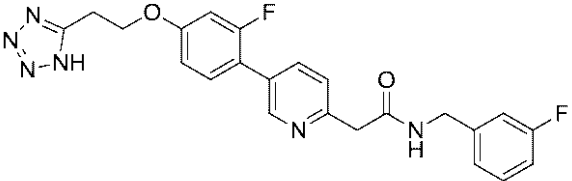
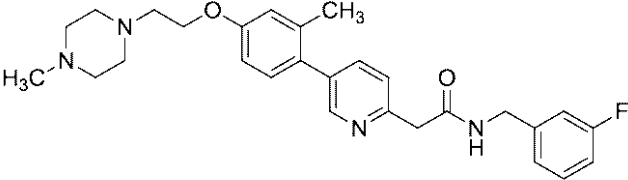
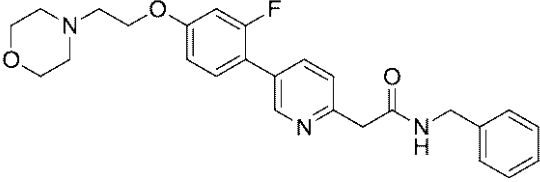
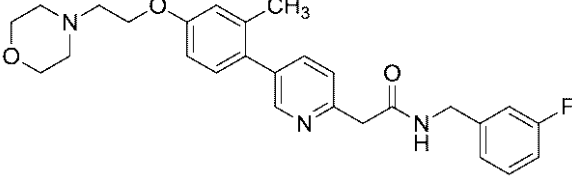
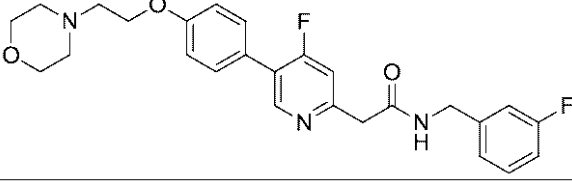
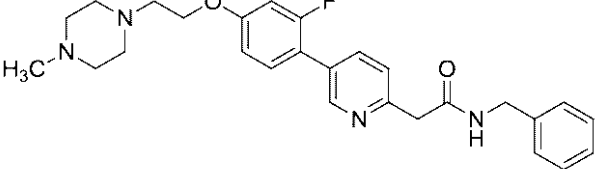
254	
255	
256	
257	
258	
259	
260	

10

20

30

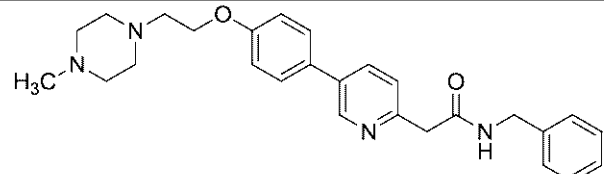
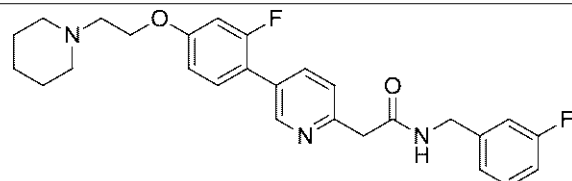
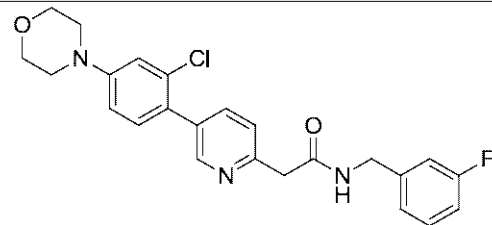
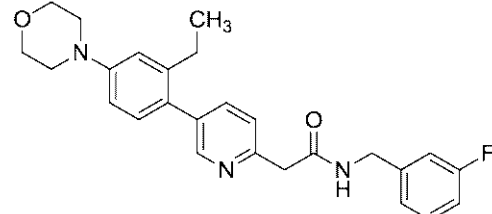
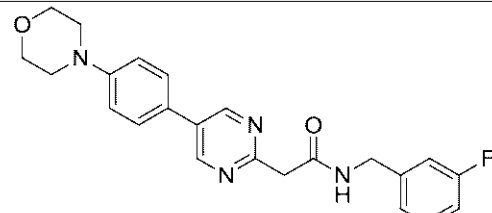
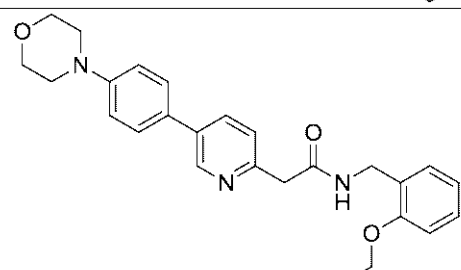
【表 3 B】

261	
262	
263	
264	
265	
266	
267	

10

20

30

268	
269	
270	
271	
272	
273	

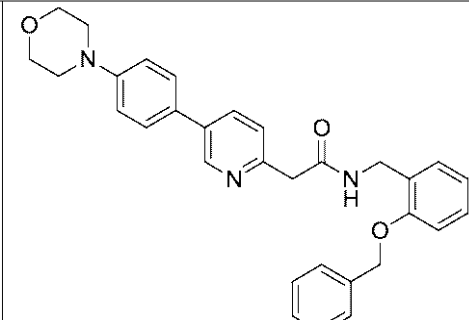
10

20

30

【 0 3 6 9 】

【 表 3 C 】

274	
-----	---

40

本発明は、式 I、I A、I I、I I I、I V、V、V I、V I I、V I I I、I X、X  
 、X I、X I I、またはX I I Iの1つによる化合物の溶媒和物に関する。本発明は、式

50

I、I A、I I、I I I、I V、V、V I、V I I、V I I I、I X、X、X I、X I I、またはX I I Iの1つによる化合物の水和物にも関する。

【0370】

本発明は、式I、I A、I I、I I I、I V、V、V I、V I I、V I I I、I X、X、X I、X I I、またはX I I Iの1つによる化合物の酸添加塩にも関する。たとえば塩酸塩、たとえば2塩酸塩である。

【0371】

さらに本発明は、式I、I A、I I、I I I、I V、V、V I、V I I、V I I I、I X、X、X I、X I I、またはX I I Iの1つによる化合物のプロドラッグに関する。

【0372】

本発明は、式I、I A、I I、I I I、I V、V、V I、V I I、V I I I、I X、X、X I、X I I、またはX I I Iの1つの化合物の製薬的に許容される塩にも関する。

【0373】

本発明は、式I、I A、I I、I I I、I V、V、V I、V I I、V I I I、I X、X、X I、X I I、またはX I I Iの1つによる化合物ならびに少なくとも1つの製薬的に許容される賦形剤を含む組成物を含む。

【0374】

本発明の特定の化合物は、非ATP競合キナーゼインヒビタである。

【0375】

本発明は、式I、I A、I I、I I I、I V、V、V I、V I I、V I I I、I X、X、X I、X I I、またはX I I Iの1つによる化合物、あるいはその塩、溶媒和物、水和物、またはプロドラッグ、および少なくとも1つの製薬的に許容される賦形剤を含む製薬組成物をその必要がある対象に投与することによって、細胞増殖障害を予防または治療する方法も含む。本発明は、細胞増殖障害を予防または治療するための薬剤の製造における本発明の化合物の使用も含む。

【0376】

たとえば細胞増殖障害は前癌状態または癌である。本発明の化合物によって治療または予防される細胞増殖障害は、癌、たとえば結腸癌または肺癌でありうる。

【0377】

本発明の化合物によって治療または予防される細胞増殖障害は、過剰増殖性障害でありうる。

【0378】

本発明の化合物によって治療または予防される細胞増殖障害は、乾癬でありうる。

【0379】

たとえば増殖性障害の治療または予防は、チロシンキナーゼの阻害を通じて行われうる。たとえばチロシンキナーゼは、Srcキナーゼまたは接着斑キナーゼ(FAK)でありうる。

【0380】

本発明は、式IまたはI Aによる化合物またはI I、I I I、I V、V、V I、V I I、V I I I、I X、X、X I、X I I、またはX I I Iの化合物、あるいはその塩、溶媒和物、水和物、またはプロドラッグ、および少なくとも1つの製薬的に許容される賦形剤を含む製薬組成物を投与することによって、チロシンキナーゼ阻害によって調節される疾患または障害を予防または治療する方法に関する。たとえばチロシンキナーゼ阻害によって調節される疾患または障害は、癌、前癌状態、過剰増殖性障害、または微生物感染である。たとえば該化合物は、式I、I AまたはI Iによる化合物である。

【0381】

本発明の製薬組成物は、キナーゼ経路を調節しうる。たとえばキナーゼ経路は、Srcキナーゼ経路、または接着斑キナーゼ経路である。

【0382】

本発明の製薬組成物は、キナーゼを直接調節しうる。たとえばキナーゼはSrcキナー

10

20

30

40

50

ぜ、または接着斑キナーゼである。

【0383】

本発明の特定の製薬組成物は、非ATP競合キナーゼインヒビタである。

【0384】

たとえば本発明の化合物は、微生物感染、たとえば細菌、真菌、寄生虫またはウイルス感染を治療または予防するのに有用である。本発明は、微生物感染を予防または治療するための薬剤の製造における本発明の化合物の使用も含む。

【0385】

本発明の特定の製薬組成物は、化合物

【0386】

10

【化101】

1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100, 101, 102, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 124, 125, 126, 127, 128, 129, 130, 131, 132, 133, 134, 135, 136, および 137.

より選択される化合物を含む。たとえば製薬組成物は、化合物33、38、40、76、133、134、136または137を含む。

【0387】

本発明の特定の製薬組成物は、化合物

【0388】

【化102】

138, 139, 140, 141, 142, 143, 144, 145, 146, 147, 148, 149, 150, 151, 152, 153, 154, 155, 156, 157, 158, 159, 160, 161, 162, 163, 164, 165, 166, 167, 168, 169, 170, 171, 172, 173, 174, 175, 176, 177, 178, 179, 180, 181, 182, 183, 184, 185, 186, 187, 188, 189, 190, 191, 192, 193, 194, 195, 196, 197, 198, 199, 200, 201, 202, 203, 204, 205, 206, 207, 208, 209, 210, 211, 212, 213, 214, 215, 216, 217, 218, 219, 220, 221, 222, 223, 224, 225, 226, 227, 228, 229, 230, 231, 232, 233, 234, 235, 236, 237, 238, 239, 240, 241, 242, 243, 244, 245, 246, または 247.

30

より選択される化合物を含む。たとえば製薬組成物は、化合物146または147を含む。

【0389】

本発明の特定の製薬組成物は、化合物248～274より選択される化合物を含む。たとえば本発明の化合物は、化合物

【0390】

40

【化103】

248, 249, 250, 251, 252, 253, 254, 255, 256, 257, 258, 259, 260, 261, 262, 263, 264, 265, 266, 267, 268, 269, 270, 271, 272, 273, または 274.

である。

【0391】

本発明の化合物は、医薬品として使用されうる。たとえば本発明の化合物は、ヒトおよび/または動物を治療するための、たとえばヒトおよび/または他の哺乳類を治療するための抗増殖剤として使用される。該化合物は制限なく、たとえば抗癌剤、抗血管新生剤、抗微生物剤、抗菌剤、抗真菌剤、駆虫剤および/または抗ウイルス剤として使用されうる

50

。加えて、該化合物は、他の細胞増殖関連障害、たとえば糖尿病性網膜症、黄斑変性および乾癬に使用されうる。抗癌剤は、抗転移剤を含む。

【 0 3 9 2 】

医薬品として使用される本発明の化合物は、化合物 1 ~ 1 3 6 および 1 3 7 より選択されうる。たとえば医薬品として使用される本発明の化合物は、化合物

【 0 3 9 3 】

【 化 1 0 4 】

1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17,  
18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42,  
43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67,  
68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92,  
93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100, 101, 102, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 109, 110, 111, 112,  
113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 124, 125, 126, 127, 128, 129, 130,  
131, 132, 133, 134, 135, 136, または 137.

10

である。たとえば医薬品として使用される本発明の化合物は、化合物 3 3、3 8、4 0、7 6、1 3 3、1 3 4、1 3 6 および 1 3 7 より選択される。

【 0 3 9 4 】

特定の医薬品は、化合物

20

【 0 3 9 5 】

【 化 1 0 5 】

138, 139, 140, 141, 142, 143, 144, 145, 146, 147, 148, 149, 150, 151, 152, 153,  
154, 155, 156, 157, 158, 159, 160, 161, 162, 163, 164, 165, 166, 167, 168, 169, 170, 171,  
172, 173, 174, 175, 176, 177, 178, 179, 180, 181, 182, 183, 184, 185, 186, 187, 188, 189,  
190, 191, 192, 193, 194, 195, 196, 197, 198, 199, 200, 201, 202, 203, 204, 205, 206, 207,  
208, 209, 210, 211, 212, 213, 214, 215, 216, 217, 218, 219, 220, 221, 222, 223, 224, 225,  
226, 227, 228, 229, 230, 231, 232, 233, 234, 235, 236, 237, 238, 239, 240, 241, 242, 243,  
244, 245, 246, または 247.

30

より選択される化合物を含む。たとえば医薬品として使用される本発明の化合物は、化合物 1 4 6 および 1 4 7 より選択される。

【 0 3 9 6 】

特定の医薬品は、化合物

【 0 3 9 7 】

【 化 1 0 6 】

248, 249, 250, 251, 252, 253, 254, 255, 256, 257, 258, 259, 260, 261, 262, 263, 264, 265,  
266, 267, 268, 269, 270, 271, 272, 273, または 274.

40

より選択される化合物を含む。

【 0 3 9 8 】

本発明の一態様において、本発明の化合物、たとえば式 I または I A の化合物、あるいは式 I I、I I I、I V、V、V I、V I I、V I I I、I X、X、X I、X I I、または X I I I の化合物は、対象における細胞増殖障害を治療または予防するために使用される。実施形態の一態様において、細胞増殖障害は前癌状態または癌である。実施形態の別の態様において、細胞増殖障害は過剰増殖性障害である。別の実施形態において、細胞増殖障害、癌または過剰増殖性障害の予防または治療は、キナーゼの阻害を通じて行われる。別の実施形態において、細胞増殖障害、癌または過剰増殖性障害の予防または治療は、チロシンキナーゼの阻害を通じて行われる。別の実施形態において、細胞増殖障害、癌ま

50



たは過剰増殖性障害の予防または治療は、Srcキナーゼまたは接着斑キナーゼ（FAK）の阻害を通じて行われる。別の実施形態において、対象は哺乳類である。一実施形態において、対象はヒトである。

【0399】

本発明の別の態様は、式I、IA、II、III、IV、V、VI、VII、VIII、IX、X、XI、XII、およびXIIIを有する化合物を投与する工程を含む、対象における難聴から防御する、または難聴を治療する方法を含む。本発明は、難聴から防御する、または難聴を治療するための薬剤の製造における本発明の化合物の使用も含む。

【0400】

一実施形態において、該化合物はキナーゼシグナル伝達カスケードの1つ以上の成分を阻害する。一実施形態において、該化合物はアロステリックインヒビタである。一実施形態において、該化合物はペプチド基質インヒビタである。一実施形態において、該化合物はタンパク質キナーゼへのATP結合を阻害しない。一実施形態において、該化合物はSrcファミリータンパク質キナーゼを阻害する。別の実施形態において、Srcファミリータンパク質キナーゼは、pp60<sup>c-src</sup>チロシンキナーゼである。

【0401】

一実施形態において、化合物の投与は、経口的に、非経口的に、皮下的に、静脈内に、筋肉内に、腹腔内へ、鼻内注入によって、腔内へまたは膀胱内注入によって、局所的に、たとえば耳へ点耳薬を投与することにより、動脈内に、病巣内に、定量ポンプにより、または粘膜への塗布により行われる。別の実施形態において、該化合物は製薬的に許容される担体と共に投与される。

【0402】

一実施形態において、該化合物は難聴の開始前に投与される。別の実施形態において、該化合物は難聴の開始後に投与される。

【0403】

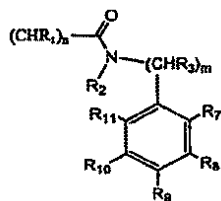
一実施形態において、該化合物は、難聴を引き起こす薬物、たとえばシスプラチンまたはアミノグリコシド抗生物質を引き起こす薬物と組合せて投与される。別の実施形態において、該化合物は有毛細胞を標的とする薬物と組合せて投与される。

【0404】

一実施形態において、X<sub>a</sub>、X<sub>b</sub>、X<sub>c</sub>、X<sub>d</sub>、X<sub>e</sub>、X<sub>y</sub>およびX<sub>z</sub>はNである。別の実施形態において、Tは非存在、たとえば結合である。別の実施形態において、X<sub>z</sub>はCZであり、Zは

【0405】

【化107】



である。一実施形態において、mおよびnはそれぞれ1であり、R<sub>2</sub>およびR<sub>3</sub>はそれぞれHである。別の実施形態において、R<sub>7</sub>、R<sub>8</sub>、R<sub>9</sub>、R<sub>10</sub>、およびR<sub>11</sub>の少なくとも1つは、ハロゲン、C<sub>1</sub>、C<sub>2</sub>、C<sub>3</sub>、C<sub>4</sub>、C<sub>5</sub>、またはC<sub>6</sub>アルコキシ、またはO-ベンジルである。一実施形態において、化合物は化合物25（KX1-329）である。

【0406】

本発明の別の態様は、式I、IA、II、III、IV、V、VI、VII、VIII、IX、X、XI、XII、およびXIIIを有する化合物を投与する工程を含む、対象における骨粗鬆症から防御する、または骨粗鬆症を治療する方法を含む。本発明は、骨粗鬆症を予防または治療するための薬剤の製造における本発明の化合物の使用も含む。

## 【 0 4 0 7 】

一実施形態において、該化合物はキナーゼシグナル伝達カスケードの1つ以上の成分を阻害する。別の実施形態において、該化合物はアロステリックインヒビタである。一実施形態において、該化合物はペプチド基質インヒビタである。一実施形態において、該化合物はSrcファミリータンパク質キナーゼを阻害する。たとえばSrcファミリータンパク質キナーゼは、pp60<sup>c-src</sup>チロシンキナーゼである。

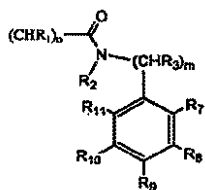
## 【 0 4 0 8 】

本発明の一実施形態において、X<sub>a</sub>、X<sub>b</sub>、X<sub>c</sub>、X<sub>d</sub>、X<sub>e</sub>、X<sub>y</sub>およびX<sub>z</sub>の少なくとも1つはNである。別の実施形態において、Tは非存在、たとえば結合である。別の実施形態において、X<sub>z</sub>はCZであり、Zは

10

## 【 0 4 0 9 】

## 【 化 1 0 8 】



である。一実施形態において、mおよびnはそれぞれ1であり、R<sub>2</sub>およびR<sub>3</sub>はそれぞれHである。別の実施形態において、R<sub>7</sub>、R<sub>8</sub>、R<sub>9</sub>、R<sub>10</sub>、およびR<sub>11</sub>の少なくとも1つは、ハロゲン、C<sub>1</sub>、C<sub>2</sub>、C<sub>3</sub>、C<sub>4</sub>、C<sub>5</sub>、またはC<sub>6</sub>アルコキシ、またはO-ベンジルである。一実施形態において、該化合物は、化合物25(KX1-329)、化合物38(KX2-377)、化合物76(KX2-361)、化合物133(KX2-392)、化合物134(KX2-391)、または化合物137(KX2-394)である。

20

## 【 0 4 1 0 】

一実施形態において、化合物の投与は、経口的に、非経口的に、皮下的に、静脈内に、筋肉内に、腹腔内へ、鼻内注入によって、腔内へまたは膀胱内注入によって、局所的に、動脈内に、病巣内に、定量ポンプにより、または粘膜への塗布により行われる。一実施形態において、該化合物は製薬的に許容される担体と共に投与される。一実施形態において、該化合物は骨粗鬆症の開始前に投与される。別の実施形態において、該化合物は骨粗鬆症の開始後に投与される。

30

## 【 0 4 1 1 】

本発明の別の態様は、式I、IA、II、III、IV、V、VI、VII、VIII、IX、X、XI、XII、およびXIIIを有する化合物を投与する工程を含む、対象における眼疾患、たとえば黄斑変性、網膜症、黄斑浮腫などから防御する、または眼疾患を治療する方法を含む。本発明は、眼疾患を予防または治療するための薬剤の製造における本発明の化合物の使用も含む。

## 【 0 4 1 2 】

一実施形態において、該化合物はキナーゼシグナル伝達カスケードの1つ以上の成分を阻害する。別の実施形態において、該化合物はアロステリックインヒビタである。一実施形態において、該化合物はペプチド基質インヒビタである。一実施形態において、該化合物はSrcファミリータンパク質キナーゼを阻害する。たとえばSrcファミリータンパク質キナーゼは、pp60<sup>c-src</sup>チロシンキナーゼである。別の実施形態において、該化合物はVEGF経路の1つ以上の成分を阻害する。

40

## 【 0 4 1 3 】

一実施形態において、化合物の投与は、経口的に、非経口的に、皮下的に、静脈内に、筋肉内に、腹腔内へ、鼻内注入によって、腔内へまたは膀胱内注入によって、局所的に(たとえば眼へ点眼薬を投与することにより)、動脈内に、病巣内に、定量ポンプにより、または粘膜への塗布により行われる。一実施形態において、該化合物は製薬的に許容され

50

る担体と共に投与される。一実施形態において、該化合物は眼疾患の開始前に投与される。別の実施形態において、該化合物は眼疾患の開始後に投与される。

【0414】

本発明の別の態様は、式 I、IA、II、III、IV、V、VI、VII、VIII、IX、X、XI、XII、および XIII を有する化合物を投与する工程を含む、対象における糖尿病から防御する、または糖尿病を治療する方法を含む。本発明は、糖尿病から防御する、または糖尿病を治療するための薬剤の製造における本発明の化合物の使用も含む。

【0415】

一実施形態において、該化合物はキナーゼシグナル伝達カスケードの1つ以上の成分を阻害する。別の実施形態において、該化合物はアロステリックインヒビタである。一実施形態において、該化合物はペプチド基質インヒビタである。一実施形態において、該化合物は Src ファミリタンパク質キナーゼを阻害する。たとえば Src ファミリタンパク質キナーゼは、pp60<sup>c-src</sup> チロシンキナーゼである。

【0416】

一実施形態において、化合物の投与は、経口的に、非経口的に、皮下的に、静脈内に、筋肉内に、腹腔内へ、鼻内注入によって、腔内へまたは膀胱内注入によって、局所的に、動脈内に、病巣内に、定量ポンプにより、または粘膜への塗布により行われる。一実施形態において、該化合物は製薬的に許容される担体と共に投与される。一実施形態において、該化合物は糖尿病の開始前に投与される。別の実施形態において、該化合物は疾患の開始後に投与される。

【0417】

本発明の別の態様は、式 I、IA、II、III、IV、V、VI、VII、VIII、IX、X、XI、XII、および XIII を有する化合物を投与する工程を含む、対象における肥満から防御する、または肥満を治療する方法を含む。本発明は、肥満から防御する、または肥満を治療するための薬剤の製造における本発明の化合物の使用も含む。

【0418】

一実施形態において、該化合物はキナーゼシグナル伝達カスケードの1つ以上の成分を阻害する。別の実施形態において、該化合物はアロステリックインヒビタである。一実施形態において、該化合物はペプチド基質インヒビタである。一実施形態において、該化合物は Src ファミリタンパク質キナーゼを阻害する。たとえば Src ファミリタンパク質キナーゼは、pp60<sup>c-src</sup> チロシンキナーゼである。

【0419】

一実施形態において、化合物の投与は、経口的に、非経口的に、皮下的に、静脈内に、筋肉内に、腹腔内へ、鼻内注入によって、腔内へまたは膀胱内注入によって、局所的に、動脈内に、病巣内に、定量ポンプにより、または粘膜への塗布により行われる。一実施形態において、該化合物は製薬的に許容される担体と共に投与される。一実施形態において、該化合物は対象が肥満である以前に投与される。別の実施形態において、該化合物は対象が肥満である後に投与される。

【0420】

本発明の別の態様は、式 I、IA、II、III、IV、V、VI、VII、VIII、IX、X、XI、XII、および XIII を有する化合物を投与する工程を含む、対象における脳卒中から防御する、または脳卒中を治療する方法を含む。本発明は、脳卒中から防御する、または脳卒中を治療するための薬剤の製造における本発明の化合物の使用も含む。

【0421】

一実施形態において、該化合物はキナーゼシグナル伝達カスケードの1つ以上の成分を阻害する。別の実施形態において、該化合物はアロステリックインヒビタである。一実施形態において、該化合物はペプチド基質インヒビタである。一実施形態において、該化合物は Src ファミリタンパク質キナーゼを阻害する。たとえば Src ファミリタンパク質

10

20

30

40

50

キナーゼは、 $pp60^{c-sr}$  チロシンキナーゼである。

【0422】

一実施形態において、化合物の投与は、経口的に、非経口的に、皮下的に、静脈内に、筋肉内に、腹腔内へ、鼻内注入によって、腔内へまたは膀胱内注入によって、局所的に、動脈内に、病巣内に、定量ポンプにより、または粘膜への塗布により行われる。一実施形態において、該化合物は製薬的に許容される担体と共に投与される。一実施形態において、該化合物は脳卒中が発生する前に投与される。別の実施形態において、該化合物は脳卒中が発生した後に投与される。

【0423】

本発明の別の態様は、式 I、IA、II、III、IV、V、VI、VII、VIII、IX、X、XI、XII、および XIII を有する化合物を投与する工程を含む、対象におけるアテローム性動脈硬化から防御する、またはアテローム性動脈硬化を治療する方法を含む。本発明は、アテローム性動脈硬化から防御する、またはアテローム性動脈硬化を治療するための薬剤の製造における本発明の化合物の使用も含む。

10

【0424】

一実施形態において、該化合物はキナーゼシグナル伝達カスケードの1つ以上の成分を阻害する。別の実施形態において、該化合物はアロステリックインヒビタである。一実施形態において、該化合物はペプチド基質インヒビタである。一実施形態において、該化合物は  $Src$  ファミリタンパク質キナーゼを阻害する。たとえば  $Src$  ファミリタンパク質キナーゼは、 $pp60^{c-sr}$  チロシンキナーゼである。

20

【0425】

一実施形態において、化合物の投与は、経口的に、非経口的に、皮下的に、静脈内に、筋肉内に、腹腔内へ、鼻内注入によって、腔内へまたは膀胱内注入によって、局所的に、動脈内に、病巣内に、定量ポンプにより、または粘膜への塗布により行われる。一実施形態において、該化合物は製薬的に許容される担体と共に投与される。

【0426】

本発明の別の態様は、式 I、IA、II、III、IV、V、VI、VII、VIII、IX、X、XI、XII、および XIII を有する化合物を投与する工程を含む、対象における免疫系活性を制御する方法を含む。本発明は、免疫系活性を調節するための薬剤の製造における本発明の化合物の使用も含む。

30

【0427】

一実施形態において、該化合物はキナーゼシグナル伝達カスケードの1つ以上の成分を阻害する。別の実施形態において、該化合物はアロステリックインヒビタである。一実施形態において、該化合物はペプチド基質インヒビタである。一実施形態において、該化合物は  $Src$  ファミリタンパク質キナーゼを阻害する。たとえば  $Src$  ファミリタンパク質キナーゼは、 $pp60^{c-sr}$  チロシンキナーゼである。

【0428】

一実施形態において、化合物の投与は、経口的に、非経口的に、皮下的に、静脈内に、筋肉内に、腹腔内へ、鼻内注入によって、腔内へまたは膀胱内注入によって、局所的に、動脈内に、病巣内に、定量ポンプにより、または粘膜への塗布により行われる。一実施形態において、該化合物は製薬的に許容される担体と共に投与される。

40

【0429】

本発明の別の態様は、式 I、IA、II、III、IV、V、VI、VII、VIII、IX、X、XI、XII、および XIII を有する化合物を投与する工程を含む、対象におけるB型肝炎から防御する、またはB型肝炎を治療する方法を含む。本発明は、B型肝炎から防御する、またはB型肝炎を治療するための薬剤の製造における本発明の化合物の使用も含む。

【0430】

一実施形態において、該化合物はキナーゼシグナル伝達カスケードの1つ以上の成分を阻害する。別の実施形態において、該化合物はアロステリックインヒビタである。一実施

50

【 0 4 3 1 】

10

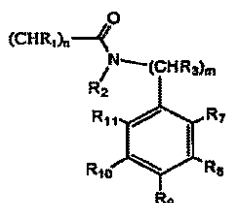
【 0 4 3 2 】

20

【 0 4 3 3 】

【 0 4 3 4 】

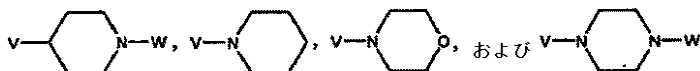
【化 1 0 9】



30

【 0 4 3 5 】

【化 1 1 0】



40

50

択される。

【0436】

本発明は、本発明の化合物、たとえば式Ⅰの化合物または式ⅠⅠ、ⅠⅠⅠ、ⅠⅣ、Ⅴ、ⅤⅠ、ⅤⅠⅠ、ⅤⅠⅠⅠ、ⅠⅩ、Ⅹ、ⅩⅠ、ⅩⅠⅠ、およびⅩⅠⅠⅠの化合物の有効量を投与する工程を含む、対象における癌または増殖障害を治療または予防する方法にも関する。たとえば本発明の化合物は、キナーゼインヒビタである。本発明の化合物は、非ATP競合キナーゼインヒビタでありうる。本発明の化合物は、キナーゼを直接阻害しうるか、またはそれはキナーゼ経路に影響しうる。

【0437】

ある実施形態において、細胞増殖障害は、固形腫瘍および非固形腫瘍を含むいずれの種類の癌も含む。具体的な実施形態において、固形腫瘍は、CNS（中枢神経系）における腫瘍、肝臓癌、直腸結腸癌、乳癌、胃癌、膵臓癌、膀胱癌、子宮頸癌、頭部および頸部腫瘍、外陰癌ならびに黒色腫、扁平上皮癌および基底細胞癌を含む皮膚新生物より選択される。他の実施形態において、非固形腫瘍としては、白血病およびリンパ腫を含むリンパ球増殖性障害が挙げられる。他の実施形態において、障害は転移性疾患である。

【0438】

本発明の化合物は、下の表4に報告されているように、広範な固形腫瘍活性を示す。

【0439】

【表4】

表4

ヒト腫瘍細胞系	KXO1 GI50 (nM)	ダサチニブ GI50 (nM)
HT29（結腸）	25	20
SKOV-3（卵巣）	9.8	3.2
PC3-MM2（前立腺）	8.9	8.9
L3.6pl（膵臓）	25 (n=3)	3.9
MDA231（乳房）	20	6.9
A549（肺）	9.4	13

本発明の化合物は、1つ以上の抗癌治療、たとえば放射線療法、ならびに/または抗増殖剤、細胞毒性剤、細胞分裂阻害剤、および化学療法剤ならびにその塩および誘導体から成る群より選択される1つ以上の抗癌剤との併用療法での、癌または細胞増殖障害の治療でも使用されうる。ある実施形態により、本発明の化合物は、アルカロイド、アルキル化剤、抗腫瘍抗生物質、代謝拮抗薬、Bcr-Ablチロシンキナーゼインヒビタ、ヌクレオシド類似物質、多剤耐性克服剤、DNA結合剤、微小管結合薬、毒素およびDNAアンタゴニストから成る群より選択されるいずれか1つの薬剤を用いた併用療法での癌または細胞増殖障害の治療に使用されうる。当業者は、上記の化学療法剤の1つ以上の特定のクラスに分類された化学療法剤を認識するであろう。

【0440】

好ましい実施形態により、本発明の化合物は、代謝拮抗薬（ゲムシタビン）、トポイソメラーゼⅠおよびⅡのインヒビタ、アルキル化剤および微小管インヒビタ（たとえばタキソール）はもちろんのこと、チロシンキナーゼインヒビタ（たとえばソラフェニブ）、EGFキナーゼインヒビタ（たとえばタルセバまたはエルロチニブ）、白金錯体（たとえばオキサリプラチン）；およびABLキナーゼインヒビタ（たとえばグリーベックまたはイマチニブ）から成る群より選択される1つ以上の薬剤との併用療法での、癌または細胞増殖障害の治療に使用されうる。

【0441】

アルカロイドとしては、これに限定されるわけではないが、ドセタキセル、エトポシド、イリノテカン、パクリタキセル（タキソール）、テニポシド、トポテカン、ビンブラスチン、ビンクリスチン、ビンデシンが挙げられる。

## 【0442】

アルキル化剤としては、これに限定されるわけではないが、ブスルファン、インプロスルファン、ピボスルファン、ベンゾデパ、カルボコン、メツレデパ、ウレデパ、アルトレタミン、トリエチレンメラミン、トリエチレンホスホラミド、トリエチレンチオホスホラミド、クロラムブシル、クロラナファジン (chloranaphazine)、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、メクロレタミンオキシドHCl、メルファラン、ノベメビキン (novemebichin)、ベルホスファミド、フェネステリン、プレドニムスチン、トロホスファミド、ウラシルマスタード、カルムスチン、クロロゾトシン、フォテムスチン、ロムスチン、ニムスチン、セムスチン、ラニムスチン、ダカルバジン、モノムスチン、ミトブロニトール、ミトラクトール、ピボプロマン、テモゾロミドが挙げられる。

10

## 【0443】

抗生剤およびその類似物質としては、これに限定されるわけではないが、アクラシノマイシン、アクチノマイシン、アントラマイシン、アザセリン、プレオマイシン、カクチノマイシン、カルピシン、カルジノフィリン、クロモマイシン、ダクチノマイシン、ダウノルピシン6-ジアゾ-5-オキソ-1-ノルロイシン、ドキシソルピシン、エピルピシン、イダルピシン、メノガリル、マイトマイシン、ミコフェノール酸、ノガラマイシン、オリボマイシン、ペプロマイシン、ピラルピシン、プリカマイシン、ポルフィロマイシン、ピューロマイシン、ストレプトニグリン、ストレプトゾシン、ツベルシジン、ジノスタチン、ゾルピシンが挙げられる。

20

## 【0444】

代謝拮抗薬としては、これに限定されるわけではないが、デノブテリン、エダトレキサート、メルカプトプリン (6-MP)、メトトレキサート、ピリトレキシム、プテロプテリン、ペントスタチン (2'-DCF)、トムデックス、トリメトレキサート、クラドリジン (cladridine)、フルダラビン、チアミプリン、アンシタビン、アザシチジン、6-アザウリジン、カルモフチル (carmofthir)、シタラビン、ドキシフルリジン、エミテフル、フロクスウリジン、フルオロウラシル、ゲムシタビン、テガフル、ヒドロキシ尿素およびウレタンが挙げられる。

## 【0445】

白金錯体としては、これに限定されるわけではないが、カロプラチン、シスプラチン、ミボプラチン、オキサリプラチンが挙げられる。

30

## 【0446】

分裂阻害剤または微小管結合剤としては、これに限定されるわけではないが、ビンクリスチン、およびビンブラスチン、およびタキソールが挙げられる。

## 【0447】

追加の抗増殖剤と組合せて使用するとき、本発明の化合物はこれらの薬剤の活性を向上させうる（たとえば相乗作用を与えうる）。さらにこのような相乗作用は、本発明の化合物、追加の抗増殖剤、または両方がより少ない投薬量で投与されることを可能にする、および/または該化合物の抗増殖特性をいかなる用量においても著しく向上させうる。表5は、本発明の化合物および追加の抗増殖剤を使用する併用治療の結果を与える。

40

## 【0448】

【表 5】

表 5

細胞系	薬物 1 -GI <sub>50</sub> (nM)	KXO1-GI <sub>50</sub> (nM)	薬物 1 :KXO1 GI <sub>50</sub> 比	薬物 1 +KXO1 併用 GI <sub>50</sub> (nM)	結果
HT29 (結腸)	1,480 (n=2) オキサリプラチン	25 (n=5)	59	180 + 1.8 (100Xを使用)	相乗効果 , 約 10 X
SKOV-3 (卵巣)	3.9 (n=2) タキソール	9.8 (n=1)	0.40	3.9 + 11	干渉なし
A549 (肺)	1,735 (n=2) タルセバ	13 (n=3)	134	2,500 + 11 (233Xを使用)	干渉なし
L3.6pl (脾臓)	2.0 (n=2) ゲムシタピン	32 (n=4)	1/13	0.09 + 1.15	相乗効果 , 約 25 X

10

本発明の別の実施形態により、式 I、I A、I I、I I I、I V、V、V I、V I I、V I I I、I X、X、X I、X I I、および X I I I を有する化合物を患者に投与する工程を含む、宿主における白血病を治療する方法が提供される。

## 【0449】

別の実施形態において、上で定義したような式 I、I A、I I、I I I、I V、V、V I、V I I、V I I I、I X、X、X I、X I I、および X I I I による化合物の治療の有効量と、抗増殖剤、細胞毒性剤、細胞分裂阻害剤、および化学療法剤ならびにその塩および誘導体より選択される少なくとも 1 つのさらなる治療剤を患者に投与する工程を含む、宿主における白血病を治療する方法が提供される。ある実施形態により、本発明の化合物は、アルカロイド、アルキル化剤、抗腫瘍抗生物質、代謝拮抗薬、B c r - A b l チロシンキナーゼインヒビタ、ヌクレオシド類似物質、多剤耐性克服剤、DNA 結合剤、微小管結合薬、毒素および DNA アンタゴニストから成る群より選択される 1 つ以上の薬剤を用いた併用療法での白血病の治療に使用されうる。当業者は、上記の薬物の 1 つ以上の特定のクラスに分類された化学療法剤を認識するであろう。

20

## 【0450】

白血病は、骨髄および血液の悪性癌であり、血球の制御不能な増殖を特徴とする。白血病の一般的な種類は 4 つの種類：骨髄の骨髄要素（白血球、赤血球、巨核球）を含む、急性または慢性骨髄性およびリンパ球系の細胞を含む、急性および慢性リンパ球性に細分される。白血病の治療は一般に、白血病の種類によって変わる。白血病の標準治療は通常、化学療法および / または骨髄移植および / または放射線療法を含む。たとえば参照としてその全体が本明細書に組み込まれる、米国特許第 6,645,972 を参照。

30

## 【0451】

白血病の化学療法は、2 つ以上の抗癌剤の併用を含みうる。白血病の治療には現在、約 40 の異なる薬物が単独、または併用のどちらかで使用されている。白血病の他の治療としては、悪性細胞に化学療法剤の損傷効果から逃れさせる（そして不応性または再発に至らせる）機構を減少させる薬剤の使用を含む、多剤耐性の逆転；および悪性細胞が持つ相補的抗原と反応する抗体に毒素が結合する、モノクローナル抗体の使用を含む生物療法；および治療後に血液細胞産生を刺激して、血液細胞数をより迅速に回復させるのを助ける天然型化学物質であるサイトカイン（たとえばインターフェロン、インターロイキン、コロニー刺激因子）も挙げられる。これらの薬物の例としては、多剤耐性克服剤 P S C 833、モノクローナル抗体リツキサンおよび次のサイトカイン：赤血球の産生を刺激するエリスロポエチンおよびエポエチン；白血球の産生を刺激する G - C S F、G M - C S F 5 フィルグラスチム、およびサルグラモスチム；ならびに血小板の産生を刺激するトロンボポイエチンが挙げられる。

40

## 【0452】

多くのヌクレオシド類似物質が、抗癌活性を有することが見出されている。シタラビン、フルダラビン、ゲムシタピンおよびクラドリピンは、白血病の治療において現在重要な

50



薬物であるヌクレオシド類似物質の一部の例である。 - L - Odd C (Shire BioChem Inc. からの (-) - L - ジオキソラン - シチジン、トロキサチル (登録商標) ) も、Bellevue によって抗ウイルス剤として最初に説明され (参照としてその全体が本明細書に組み込まれる、EP 337713)、強力な抗腫瘍活性を有することが示された (K. L. Grove ら、Cancer Res., 55 (14), 3008 - 11, 1995; K. L. Grove ら、Cancer Res., 56 (18), 4187 - 4191, 1996, K. L. Grove ら、Nucleosides Nucleotides, 16:1229 - 33, 1997; S. A. Kadhim ら、Can. Cancer Res., 57 (21), 4803 - 10, 1997)、ヌクレオシド類似物質である。臨床試験において、 - L - Odd C は、進行白血病の患者において著しい活性を有することが報告されている (Giles ら、J. Clin. Oncology, Vol 19, No 3, 2001)。

10

#### 【0453】

Bcr - Abl チロシンキナーゼインヒビタ、たとえば STI 0571 (Novartis Pharmaceuticals Corp. からのグリーベック (登録商標)、イマチニブメシラート) は、著しい抗白血病活性を、特に慢性骨髄性白血病において示している。STI - 571 はたとえば、Bcr - Abl を標的とする患者の群において有望な療法となった。しかしながら著しい血液および細胞発生応答にもかかわらず、Bcr - Abl チロシンキナーゼインヒビタへの耐性が、特に慢性骨髄性白血病の進行期に発生する。このような耐性は、Bcr - Abl チロシンキナーゼインヒビタのイマチニブ、ダサチニブ、AZD 0530 で証明された。

20

#### 【0454】

したがって、Bcr - Abl チロシンキナーゼインヒビタによって以前に治療されて、Bcr - Abl チロシンキナーゼインヒビタに耐性となった白血病患者の治療のための薬剤のさらなる開発への多大な要求がある。それゆえ本発明の別の実施形態において、先に Bcr - Abl チロシンキナーゼインヒビタで治療されて、Bcr - Abl チロシンキナーゼインヒビタ治療に耐性になっていない患者に、式 I、IA、II、III、IV、V、VI、VII、VIII、IX、X、XI、XII、および XIII による化合物の治療的有効量を投与する工程を含む、宿主における白血病を治療する方法が提供される。さらに式 I、IA、II、III、IV、V、VI、VII、VIII、IX、X、XI、XII、および XIII による化合物の治療的有効量と組合せた Bcr - Abl チロシンキナーゼインヒビタを患者に投与する工程を含む、宿主における白血病の併用療法の方法が提供される。好ましい実施形態において、組合せは Bcr - Abl チロシンキナーゼインヒビタ治療に耐性となった患者に投与される。

30

#### 【0455】

本発明の化合物は、下の表 6 に示すように、既存の治療剤と比較して抗白血病活性を示す。

#### 【0456】

【表 6】

表 6

ヒト白血病細胞系	KXO1 GI50 (nM)	ダサニチブ GI50 (nM)
K562 (CML)	13 (n=2)	0.37 (n=1-2)
K562R (グリーベック耐性 CML)	0.64 (n=1-2)	0.81 (n=2)
MOLT-4 (成人リンパ芽球性白血病)	13 (n=1)	644 (n=1)
CCRF-HSB-2 (成人リンパ芽球性白血病)	12 (n=1)	不活性 (n=1)
Jurkat (成人 T 細胞白血病)	10 (n=1)	8 (n=1)
Ba/F3 (IL-3 誘発)	3.5	不活性
Ba/F3 + WT BCR-Abl	85	1
Ba/F3 + BCR-Abl E225K 変異体	80	1
Ba/F3 + BCR-Abl T315I 変異体	35	>10,000

10

一実施形態において、化合物の投与は、経口的に、非経口的に、皮下的に、静脈内に、筋肉内に、腹腔内へ、鼻内注入によって、腔内へまたは膀胱内注入によって、局所的に、動脈内に、病巣内に、定量ポンプにより、または粘膜への塗布により行われる。一実施形態において、該化合物は製薬的に許容される担体と共に投与される。

20

【 0 4 5 7 】

## 定義

便宜上、本明細書、実施例および添付請求項で使用するある用語をここに集める。

【 0 4 5 8 】

タンパク質キナーゼは、A T P からタンパク質およびペプチド中の S e r / T h r または T y r の側鎖上のヒドロキシ基への - ホスフェートの転移を触媒して、各種の重要な細胞機能、おそらく最も顕著には：シグナル伝達、分化および増殖の制御に密接に関連する酵素である。人体内には約 2 , 0 0 0 の別個のタンパク質キナーゼがあると推定され、これらのそれぞれが特定のタンパク質 / ペプチド基質をリン酸化するが、それらはすべて同じ第 2 の基質 A T P に高度に保存されたポケット内で結合する。公知の癌遺伝子産物の約 5 0 % がタンパク質チロシンキナーゼ ( P T K ) であり、そのキナーゼ活性は、細胞形質転換を生じることが示されている。

30

【 0 4 5 9 】

P T K は、2 つの種類、すなわち膜受容体 P T K (たとえば増殖因子受容体 P T K ) および非受容体 P T K (たとえば癌原遺伝子産物の S r c ファミリーおよび接着斑キナーゼ ( F A K ) ) に分類されうる。S r c の過剰活性化は、結腸癌、乳癌、肺癌、膀胱癌、および皮膚癌はもちろんのこと、胃癌、有毛細胞白血病、および神経芽細胞腫も含む、多くのヒトの癌で報告されている。

40

【 0 4 6 0 】

「タンパク質キナーゼシグナル伝達カスケードの 1 つ以上の成分を阻害する」という句は、キナーゼシグナル伝達カスケードの 1 つ以上の成分が、細胞の機能が変化するようにもたらされることを意味する。タンパク質キナーゼシグナル伝達カスケードの成分は、第 2 メッセンジャーならびに上流および下流標的を含むキナーゼシグナル伝達経路に直接または間接的に関与するいずれのタンパク質も含む。

【 0 4 6 1 】

「治療すること」は、状態、疾患、障害などの改善を生じるいずれの効果、たとえば低下、減少、調節、または排除も含む。疾患状態の「治療すること」または「治療」として

50

は：（１）疾患状態を予防すること、すなわち疾患状態に曝露されうる、または疾患状態にかかりやすいが、疾患状態の症状をまだ経験または提示していない対象において、疾患状態の臨床症状を発生させないこと；（２）、疾患状態を抑制すること、すなわち疾患状態またはその臨床症状を停止させること；あるいは（３）疾患状態を軽減すること、すなわち疾患状態またはその臨床症状の一時的または恒久的後退を引き起こすことが挙げられる。

【 0 4 6 2 】

「疾患状態」は、いずれの疾患、障害、状態、症状、または適応症も意味する。

【 0 4 6 3 】

本明細書で使用するとき、「細胞増殖障害」という用語は、制御されないおよび／または異常な細胞の増殖が、癌性または非癌性でありうる望ましくない状態または疾患、たとえば乾癬状態の発生をもたらしうる状態を指す。本明細書で使用するとき、「乾癬状態」または「乾癬」は、ケラチノサイト過剰増殖、炎症性細胞浸潤、およびサイトカイン変質を含む障害を指す。

【 0 4 6 4 】

一実施形態において、細胞増殖障害は癌である。本明細書で使用するとき、「癌」という用語は、固形癌、たとえば肺癌、乳癌、結腸癌、卵巣癌、脳腫瘍、肝臓癌、膵臓癌、前立腺癌、悪性黒色腫、非黒色腫皮膚癌はもちろんのこと、血液腫瘍および／または悪性疾患、たとえば小児白血病およびリンパ腫、多発性骨髄腫、ホジキン病、リンパ球および皮膚起源のリンパ腫、急性および慢性白血病、たとえば急性リンパ芽球性、急性骨髄性または慢性骨髄性白血病、形質細胞新生物、リンパ系新生物およびA I D Sに関連する癌を含む。乾癬状態に加え、本発明の組成物を使用して治療されうる増殖疾患の種類は、表皮および類皮嚢腫、脂肪腫、腺腫、毛細血管腫および皮膚血管腫、リンパ管腫、母斑病変、奇形腫、腎腫、筋線維腫症、骨形成腫瘍、および他の形成異常塊などである。増殖疾患は、形成異常および同様の障害を含みうる。

【 0 4 6 5 】

開示した発明の化合物の「有効量」は、疾患または障害を有する対象への投与時に対象における疾患または障害の後退を生じる量である。それゆえ開示した発明の化合物の「有効量」は、細胞増殖障害を有する対象への投与時に対象における細胞増殖の後退を生じる量である。対象に投与される開示された化合物の量は、特定の障害、投与様式、ある場合には同時投与される化合物、および対象の特徴、たとえば一般健康状況、他の疾患、年齢、性別、遺伝子型、体重および薬物耐性によって変化するであろう。当業者は、これらおよび他の因子に応じて好適な投薬量を決定できるであろう。

【 0 4 6 6 】

本明細書で使用するとき、「有効量」という用語は、単独で、または抗増殖剤として組合せて投与されるときに有効な本発明の化合物の、または化合物の組合せの量を指す。たとえば、有効量は、生物活性、たとえば抗増殖活性、たとえば抗癌活性または抗腫瘍性活性を誘発するのに十分な、受容する患者または対象に与えられる製剤または医療機器に存在する該化合物の量を指す。化合物の組合せは場合により、相乗効果的組合せである。たとえばChou and Talalay, Adv. Enzyme Regul. vol. 22, pp. 27-55 (1984)によって記載された相乗効果は、組合せて投与されたとき化合物の効果が、単剤として単独で投与されたときの化合物の添加効果よりも大きい場合に発生する。一般に、相乗効果は化合物の最適以下の濃度で明らかに示される。相乗効果は、より低い細胞傷害性、または上昇した抗増殖効果、または組合せの他の有益な効果の点から、個々の成分と比較されうる。

【 0 4 6 7 】

「治療的有效量」とは、疾患を治療するために哺乳類に投与されたときに、疾患のこのような治療を行うのに十分で特定の化合物の量を意味する。「治療的有效量」は、化合物、疾患およびその重症度、治療される哺乳類の年齢、体重などによって変化するであろう。

10

20

30

40

50

## 【0468】

化合物の1つ上の治療的有効量は、動物のヒトへの投与のための製薬的に許容される担体を用いて製剤されうる。したがって化合物または製剤は、化合物の有効量を供給するために、たとえば経口、非経口、または局所経路を介して投与されうる。代替の実施形態において、本発明にしたがって調製された化合物は、医療機器、例えばステントをコーティングまたは含浸するのに使用されうる。

## 【0469】

「予防的有效量」という用語は、望ましくない細胞増殖のリスクを予防または低減するために本発明の（複数の）化合物の有効量を意味する。

## 【0470】

「薬理学的効果」は本明細書で使用する時、治療の所期の目的を達成する、対象にて生成される効果を含む。一実施形態において、薬理学的効果は、治療される対象の主な適応症が予防、軽減、または低減されることを意味する。たとえば薬理学的効果は、治療された対象における主な適応症の予防、軽減または低減を生じる効果であろう。別の実施形態において、薬理学的効果は、治療される対象の主な適応症の障害または症状が予防、軽減、または低減されることを意味する。たとえば薬理学的効果は、治療された対象における主な適応症の予防または低減を生じる効果であろう。

## 【0471】

本発明で有用な化学化合物に関して、次の用語が利用されうる：

「置換された」という用語は、本明細書で使用する時、指定された原子の通常の価数を超えないという条件で、および置換が安定な化合物をもたらすという条件で、指定された原子上のいずれの1個以上の水素が指示された群からの選択により置換されることを意味する。置換基がケト（すなわち = O）であるとき、ここで原子上の2個の水素が置換される。ケト置換基は、芳香族部分に存在しない。環二重結合は、本明細書で使用する時、2個の隣接する環原子間に形成される二重結合である（たとえば C = C、C = N、または N = N）。

## 【0472】

本発明は、本化合物において生じる原子のすべての同位体を含むものとする。同位体は、同じ原子数を有するが、異なる質量数を有する原子を含む。一般的な例として、制限なく、水素の同位体としては、三重水素および重水素が挙げられ、炭素の同位体としては C - 13 および C - 14 が挙げられる。

## 【0473】

本明細書に記載した化合物は、不斉中心を有しうる。不斉置換原子を含有する本発明の化合物は、光学活性またはラセミ形で単離されうる。当該分野では、たとえばラセミ形の分割によって、または光学活性開始物質からの合成によって、光学活性形を調製する方法が公知である。オレフィンの多くの幾何異性体、C = N 二重結合なども本明細書に記載した化合物中に存在可能であり、すべてのこのような安定した異性体は本明細書で検討される。本発明の化合物のシスおよびトランス幾何異性体が説明され、異性体の混合物として、または単離された異性形として単離されうる。特定の立体化学または異性形が特に指摘されない限り、構造のすべてのキラル、ジアステレオマー、ラセミおよび幾何異性形が意図される。提示または記載した化合物のすべての互変異性体も、本発明の一部として考慮される。

## 【0474】

いずれかの変数（たとえば  $R_1$ ）が化合物のいずれかの構成要素または式で1回以上出現するとき、各出現でのその定義は、他のすべての出現でのその定義とは無関係である。それゆえたとえば基が0～2個の  $R_1$  部分によって置換されることが示される場合、ここで該基は最大2個の  $R_1$  部分によって場合により置換され、 $R_1$  は各出現において  $R_1$  の定義から独立して選択されるまたは置換基および/または変数の組合せは、このような組合せが安定な化合物をもたらす場合に限り許容される。

## 【0475】

置換基への結合が環内の2個の原子を連結する結合と交差して示されるとき、このような置換基は環内のいずれの原子にも結合されうる。置換基が、このような置換基が原子であって、それを介して所与の式の化合物の残りに結合される原子を指摘せずに挙げられているとき、このような置換基はこのような置換基内のいずれの原子を介しても結合される。置換基および/または変数の組合せは、そのような組合せが安定な化合物をもたらす場合に限り許容される。

【0476】

窒素を含有する本発明の化合物は、本発明の別の化合物を得るために、酸化剤（たとえば3-クロロペルオキシ安息香酸（m-C P B A）および/または過酸化水素）を用いた処理によってN-オキシドに酸化することができる。それゆえすべての提示および請求した窒素含有化合物が、価数および構造によって許容されるときに、提示した化合物およびそのNオキシド誘導体（N-OまたはN<sup>+</sup>-O<sup>-</sup>と呼ばれうる）の両方を含むと考えられる。さらに他の例において、本発明の化合物中の窒素は、N-ヒドロキシまたはN-アルコキシ化合物に変換されうる。たとえばN-ヒドロキシ化合物は、m-C P B Aなどの酸化剤によって親アミンの酸化によって調製されうる。すべての提示および請求した窒素含有化合物も、価数および構造によって許容されるときに、提示した化合物およびそのN-ヒドロキシ（すなわちN-OH）およびN-アルコキシ（すなわちN-OR、式中、Rは、置換または非置換C<sub>1</sub>~6アルキル、C<sub>1</sub>~6アルケニル、C<sub>1</sub>~6アルキニル、C<sub>3</sub>~14炭素環、または3~14員複素環である）誘導体の両方を含むと考えられる。

【0477】

原子または化学部分に下付きの数値範囲が続くとき（たとえばC<sub>1</sub>~6）、本発明は範囲内の各数はもちろんのこと、すべての中間範囲も含むものとする。たとえば「C<sub>1</sub>~6アルキル」は、1、2、3、4、5、6、1~6、1~5、1~4、1~3、1~2、2~6、2~5、2~4、2~3、3~6、3~5、3~4、4~6、4~5、および5~6個の炭素を持つアルキル基を含むものとする。

【0478】

本明細書で使用するとき、「アルキル」は、指定された数の炭素原子を有する分枝および直鎖の両方の飽和脂肪族炭化水素基を含むものとする。たとえばC<sub>1</sub>~6アルキルは、C<sub>1</sub>、C<sub>2</sub>、C<sub>3</sub>、C<sub>4</sub>、C<sub>5</sub>、およびC<sub>6</sub>アルキル基を含むものとする。アルキルの例としては、これに限定されるわけではないが、メチル、エチル、n-プロピル、i-プロピル、n-ブチル、s-ブチル、t-ブチル、n-ペンチル、s-ペンチル、およびn-ヘキシルが挙げられる。「アルキル」はさらに、1個以上の炭化水素主鎖炭素基を置換している酸素、窒素、硫黄またはリン原子を有するアルキル基を含む。ある実施形態において、直鎖または分枝鎖アルキルはその主鎖に6個以下の炭素原子を有し（たとえば直鎖ではC<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>、分枝鎖ではC<sub>3</sub>~C<sub>6</sub>）、別の実施形態において、直鎖または分枝鎖アルキルは4個以下の炭素原子を有する。同様に、シクロアルキルはその環構造に3~8個の炭素原子を有し、別の実施形態において、シクロアルキルは環構造に5または6個の炭素を有する。

【0479】

炭素の数が別途規定されない限り、「低級アルキル」は、上で定義した通りであるが、1~10個の、または別の実施形態において1~6個の炭素原子をその主鎖構造に有するアルキル基を含む。「低級アルケニル」および「低級アルキニル」は、たとえば2~5個の炭素原子の鎖長を有する。

【0480】

「置換アルキル」という用語は、炭化水素主鎖の1個以上の炭素上の水素を置換する置換基を有するアルキル部分を指す。このような置換基としては、たとえばアルキル、アルケニル、アルキニル、ハロゲン、ヒドロキシル、アルキルカルボニルオキシ、アリールカルボニルオキシ、アルコキシカルボニルオキシ、アリールオキシカルボニルオキシ、カルボキシラート、アルキルカルボニル、アリールカルボニル、アルコキシカルボニル、アミノカルボニル、アルキルアミノカルボニル、ジアルキルアミノカルボニル、アルキルチオ

カルボニル、アルコキシ、ホスフェート、ホスホナート、ホスフィナート、シアノ、アミノ（アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アリールアミノ、ジアリールアミノ、およびアルキルアリールアミノを含む）、アシルアミノ（アルキルカルボニルアミノ、アリールカルボニルアミノ、カルバモイルおよびウレイドを含む）、アミジノ、イミノ、スルフヒドリル、アルキルチオ、アリールチオ、チオカルボキシラート、サルフェート、アルキルスルフィニル、スルホナート、スルファモイル、スルホンアミド、ニトロ、トリフルオロメチル、シアノ、アジド、ヘテロシクリル、アルキルアリール、あるいは芳香族またはヘテロ芳香族部分が挙げられる。シクロアルキルは、たとえば上述の置換基によってさらに置換されうる。「アルキルアリール」または「アラルキル」部分は、アリールによって置換されたアルキル（たとえばフェニルメチル（ベンジル））である。

10

#### 【0481】

「アルケニル」は、長さおよび可能な置換が上述のアルキルに類似しているが、少なくとも1個の二重結合を含有する、不飽和脂肪族基を含む。たとえば「アルケニル」という用語としては、直鎖アルケニル基（たとえばエテニル、プロペニル、ブテニル、ペンテニル、ヘキセニル、ヘプテニル、オクテニル、ノネニル、デセニル）、分枝鎖アルケニル基、シクロアルケニル（たとえば脂環式）基（たとえばシクロプロペニル、シクロペンテニル、シクロヘキセニル、シクロヘプテニル、シクロオクテニル）、アルキルまたはアルケニル置換シクロアルケニル基、およびシクロアルキルまたはシクロアルケニル置換アルケニル基が挙げられる。「アルケニル」という用語はさらに、1個以上の炭化水素主鎖炭素基を置換している酸素、窒素、硫黄またはリン原子を含むアルケニル基を含む。ある実施形態において、直鎖または分枝鎖アルケニル基は、その主鎖に6個以下の炭素原子を有する（たとえば直鎖では $C_2 \sim C_6$ 、分枝鎖では $C_3 \sim C_6$ ）。同様に、シクロアルケニル基はその環構造に3～8個の炭素原子を有することができ、別の実施形態において、シクロアルケニル基は環構造に5または6個の炭素を有する。「 $C_2 \sim C_6$ 」という用語は、2～6個の炭素原子を有するアルケニル基を含む。「 $C_3 \sim C_6$ 」という用語は、3～6個の炭素原子を有するアルケニル基を含む。

20

#### 【0482】

「置換アルケニル」という用語は、1個以上の炭化水素主鎖の炭素原子上の水素を置換する置換基を有するアルケニル部分を指す。このような置換基としては、たとえばアルキル基、アルキニル基、ハロゲン、ヒドロキシル、アルキルカルボニルオキシ、アリールカルボニルオキシ、アルコキシカルボニルオキシ、アリールオキシカルボニルオキシ、カルボキシラート、アルキルカルボニル、アリールカルボニル、アルコキシカルボニル、アミノカルボニル、アルキルアミノカルボニル、ジアルキルアミノカルボニル、アルキルチオカルボニル、アルコキシ、ホスフェート、ホスホナート、ホスフィナート、シアノ、アミノ（アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アリールアミノ、ジアリールアミノ、およびアルキルアリールアミノを含む）、アシルアミノ（アルキルカルボニルアミノ、アリールカルボニルアミノ、カルバモイルおよびウレイドを含む）、アミジノ、イミノ、スルフヒドリル、アルキルチオ、アリールチオ、チオカルボキシラート、サルフェート、アルキルスルフィニル、スルホナート、スルファモイル、スルホンアミド、ニトロ、トリフルオロメチル、シアノ、アジド、ヘテロシクリル、アルキルアリール、あるいは芳香族またはヘテロ芳香族部分が挙げられる。

30

40

#### 【0483】

「アルキニル」は、長さおよび可能な置換が上述のアルキルに類似しているが、少なくとも1個の三重結合を含有する、不飽和脂肪族基を含む。たとえば「アルキニル」は、直鎖アルキニル基（たとえばエチニル、プロピニル、ブチニル、ペンチニル、ヘキシニル、ヘプチニル、オクチニル、ノニニル、デシニル）、分枝鎖アルキニル基、およびシクロアルキルまたはシクロアルケニル置換アルキニル基が挙げられる。「アルキニル」という用語はさらに、1個以上の炭化水素主鎖炭素基を置換している酸素、窒素、硫黄またはリン原子を有するアルキニル基を含む。ある実施形態において、直鎖または分枝鎖アルキニル基は、その主鎖に6個以下の炭素原子を有する（たとえば直鎖では $C_2 \sim C_6$ 、分枝鎖で

50

は $C_3 \sim C_6$ )。「 $C_2 \sim C_6$ 」という用語は、2～6個の炭素原子を有するアルキニル基を含む。「 $C_3 \sim C_6$ 」という用語は、3～6個の炭素原子を有するアルキニル基を含む。

#### 【0484】

「置換アルキニル」という用語は、1個以上の炭化水素主鎖の炭素原子上の水素を置換する置換基を有するアルキニル部分を指す。このような置換基としては、たとえばアルキル基、アルキニル基、ハロゲン、ヒドロキシル、アルキルカルボニルオキシ、アリールカルボニルオキシ、アルコキシカルボニルオキシ、アリールオキシカルボニルオキシ、カルボキシラート、アルキルカルボニル、アリールカルボニル、アルコキシカルボニル、アミノカルボニル、アルキルアミノカルボニル、ジアルキルアミノカルボニル、アルキルチオカルボニル、アルコキシ、ホスフェート、ホスホナート、ホスフィナート、シアノ、アミノ(アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アリールアミノ、ジアリールアミノ、およびアルキルアリールアミノを含む)、アシルアミノ(アルキルカルボニルアミノ、アリールカルボニルアミノ、カルバモイルおよびウレイドを含む)、アミジノ、イミノ、スルフヒドリル、アルキルチオ、アリールチオ、チオカルボキシラート、サルフェート、アルキルスルフィニル、スルホナート、スルファモイル、スルホンアミド、ニトロ、トリフルオロメチル、シアノ、アジド、ヘテロシクリル、アルキルアリール、あるいは芳香族またはヘテロ芳香族部分が挙げられる。

#### 【0485】

「アリール」は、0～4個のヘテロ原子を含みうる5および6員「非共役」または単環芳香族基はもちろんのこと、少なくとも1個の芳香環を備えた「共役」または多環式系も含む、芳香族性を備えた基を含む。アリール基の例としては、ベンゼン、フェニル、ピロール、フラン、チオフエン、チアゾール、イソチアゾール、イミダゾール、トリアゾール、テトラゾール、ピラゾール、オキサゾール、イソオキサゾール、ピリジン、ピラジン、ピリダジン、およびピリミジンなどが挙げられる。さらに「アリール」という用語は、多環式アリール基、たとえば3環式、2環式、たとえばナフタレン、ベンゾオキサゾール、ベンゾジオキサゾール、ベンゾチアゾール、ベンゾイミダゾール、ベンゾチオフエン、メチレンジオキシフェニル、キノリン、イソキノリン、ナフチリジン、インドール、ベンゾフラン、プリン、ベンゾフラン、デアザプリン、またはインドリジンを含む。環構造にヘテロ原子を有するこれらのアリール基は、「アリール複素環」、「複素環」、「ヘテロアリール」または「複素芳香族」とも呼ばれうる。芳香環は、上記のような置換基、ハロゲン、ヒドロキシル、アルコキシ、アルキルカルボニルオキシ、アリールカルボニルオキシ、アルコキシカルボニルオキシ、アリールオキシカルボニルオキシ、カルボキシラート、アルキルカルボニル、アルキルアミノカルボニル、アラキルアミノカルボニル、アルケニルアミノカルボニル、アルキルカルボニル、アリールカルボニル、アラキルカルボニル、アルケニルカルボニル、アルコキシカルボニル、アミノカルボニル、アルキルチオカルボニル、ホスフェート、ホスホナート、ホスフィナート、シアノ、アミノ(アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アリールアミノ、ジアリールアミノ、およびアルキルアリールアミノを含む)、アシルアミノ(アルキルカルボニルアミノ、アリールカルボニルアミノ、カルバモイルおよびウレイドを含む)、アミジノ、イミノ、スルフヒドリル、アルキルチオ、アリールチオ、チオカルボキシラート、サルフェート、アルキルスルフィニル、スルホナート、スルファモイル、スルホンアミド、ニトロ、トリフルオロメチル、シアノ、アジド、ヘテロシクリル、アルキルアリール、あるいは芳香族またはヘテロ芳香族部分によって、1個以上の環位置において置換されうる。アリール基は、多環式系(たとえばテトラリン、メチレンジオキシフェニル)を形成するために、芳香族でない脂環式または複素環式環によって縮合または架橋することもある。

#### 【0486】

本明細書で使用する時、「ハロ」または「ハロゲン」は、フルオロ、クロロ、ブロモ、およびヨードを指す。「過ハロゲン化」という用語は一般異、すべての水素がハロゲン原子によって置換された部分を指す。

10

20

30

40

50

## 【 0 4 8 7 】

「対イオン」は、小型の負に帯電した種、たとえばクロライド、ブロミド、ヒドロキシド、アセテート、およびサルフェートを表すのに使用される。

## 【 0 4 8 8 】

「非水素置換基」という用語は、水素以外の置換基を指す。非制限的な例としては、アルキル基、アルコキシ基、ハロゲン基、ヒドロキシ基、アリール基などが挙げられる。

## 【 0 4 8 9 】

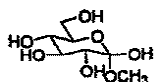
本明細書で使用するとき、「炭素環」または「炭素環式環」は、規定された数の炭素有するいずれの安定した単環式、2環式、または3環式環を意味するものとし、そのいずれも飽和、不飽和、または芳香族でありうる。たとえば $C_3 \sim 14$ 炭素環は、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、または14個の炭素原子を有する、単環式、2環式、または3環式環を意味するものとする。炭素環の例としては、これに限定されるわけではないが、シクロプロピル、シクロブチル、シクロブテニル、シクロペンチル、シクロペンテニル、シクロヘキシル、シクロヘブテニル、シクロヘブチル、シクロヘブテニル、アダマンチル、シクロオクチル、シクロオクテニル、シクロオクタジエニル、フルオレニル、フェニル、ナフチル、インダニル、アダマンチル、およびテトラヒドロナフチルが挙げられる。架橋環も炭素環の定義に含まれ、たとえば[3.3.0]ビシクロオクタン、[4.3.0]ビシクロノナン、[4.4.0]ビシクロデカン、および[2.2.2]ビシクロオクタンを含む。架橋基は、1個以上の炭素原子が2個の隣接しない炭素原子を連結するときに出現する。一実施形態において、架橋環は2個以上の炭素原子である。架橋は常に単環式環を3環式環に変換することに注目する。環が架橋されるとき、環について列挙された置換基も架橋上に存在しうる。縮合（たとえばナフチルおよびテトラヒドロナフチル）およびスピロ環も含まれる。

## 【 0 4 9 0 】

本明細書で使用するとき、「グリコシド」という用語は、糖基がそのアノマー炭素を通じて別の基に結合されているいずれの分子も意味する。グリコシドの例としては、たとえばメチル -  $\alpha$  - D - グルコピラノシド (

## 【 0 4 9 1 】

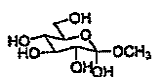
## 【 化 1 1 1 】



)、メチル -  $\alpha$  - D - グルコピラノシド (

## 【 0 4 9 2 】

## 【 化 1 1 2 】



)、グルコシド、ガラクトシド、ラクトシド、ラクトシドグリコシド、マルトシドなどが挙げられる。グリコシドはアノマー炭素を通じて別の基に結合されるので、非還元糖としても公知である（すなわちそれはカルボニル基を攻撃する試薬による攻撃を受けない）。

## 【 0 4 9 3 】

本明細書で使用するとき、「複素環」または「複素環式」という用語は、飽和、不飽和、または芳香族であり、炭素原子および1個以上の環原子、たとえば窒素、酸素、および硫黄から成る群より独立して選択される1個または1～2個または1～3個または1～4個または1～5個または1～6個のヘテロ原子を含むいずれの安定な単環式、2環式、または3環式環も意味するものとする。2環式または3環式複素環は、1個の環に位置する1個以上のヘテロ原子を有しうるか、またはヘテロ原子は1個を超える環に位置しうる。窒素および硫黄ヘテロ原子は、場合により酸化されうる（すなわちN=OおよびS(O)



$p$ 、式中、 $p = 1$ または $2$ ）。窒素原子が環に含まれるとき、窒素原子が環内の2重結合に結合されるかどうかによって、窒素原子はNまたはNHのどちらかである（すなわち窒素原子の3価を維持するために必要な場合には、水素が存在する）。窒素原子は置換されうるか、または非置換でありうる（すなわちNまたはNR、式中、Rは、Hまたは定義されたような別の置換基である）。複素環式環は、安定な構造を生じるいずれかのヘテロ原子または炭素原子においてそのペンダント基に結合しうる。本明細書に記載する複素環式環は、得られる化合物が安定である場合、炭素または窒素原子にて置換されうる。複素環内の窒素は、場合により4級化されうる。一実施形態において、複素環内のSおよびO原子の総数が1を超えると、これらのヘテロ原子は相互に隣接していない。架橋環は、複素環の定義にも含まれる。架橋環は、1個以上の原子（すなわちC、O、N、またはS）が2個の隣接していない炭素または窒素原子を連結するときに出現する。架橋としては、これに限定されるわけではないが、1個の炭素原子、2個の炭素原子、1個の窒素原子、2個の窒素原子、および炭素-窒素基が挙げられる。架橋は常に単環式環を3環式環に変換することに注目する。環が架橋されるとき、環について列挙された置換基も架橋上に存在しうる。スピロおよび縮合環も含まれる。

#### 【0494】

本明細書で使用するとき、「芳香族複素環」または「ヘテロアリアル」という用語は、炭素原子ならびに窒素、酸素および硫黄から成る群より独立して選択される1個以上のヘテロ原子、たとえば1個または1～2個または1～3個または1～4個または1～5個または1～6個のヘテロ原子より成る、安定な5、6、または7員単環式または2環式芳香族複素環式環あるいは7、8、9、10、11、または12員2環式芳香族複素環式を意味するものとする。2環式複素環式芳香族環の場合、2個の環の一方のみが芳香族である（たとえば2,3ジヒドロインドール）ことが必要だが、両方が芳香族でもよい（たとえばキノリン）。第2の環も、複素環について上で定義したように縮合または架橋されうる。窒素原子は置換されうるか、または非置換でありうる（すなわちNまたはNR、式中、Rは、Hまたは定義されたような別の置換基である。窒素および硫黄ヘテロ原子は、場合により酸化されうる（すなわちN=OおよびS(O) $p$ 、式中、 $p = 1$ または $2$ ）。芳香族複素環内のSおよびO原子の総数が1を超えないことに注目すべきである。

#### 【0495】

複素環の例としては、これに限定されるわけではないが、アクリジニル、アゾシニルベンズイミダゾリル、ベンゾフラニル、ベンゾチオフラニル、ベンゾチオフェニル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾオキサゾリニル、ベンズチアゾリル、ベンズトリアゾリル、ベンズテトラゾリル、ベンズイソキサゾリル、ベンズイソチアゾリル、ベンズイミダゾリニル、カルバゾリル、4aH-カルバゾリル、カルボリニル、クロマニル、クロメニル、シンノリニル、デカヒドロキノリニル、2H,6H-1,5,2-ジチアジニル、ジヒドロフロ[2,3-b]テトラヒドロフラン、フラニル、フラザニル、イミダゾリジニル、イミダゾリニル、イミダゾリル、1H-インダゾリル、インドレニル、インドリニル、インドリジニル、インドリル、3H-インドリル、イサチノイル、イソベンゾフラニル、イソクロマニル、イソインダゾリル、イソインドリニル、イソインドリル、イソキノリニル、イソチアゾリル、イソキサゾリル、メチレンジオキシフェニル、モルホリニル、ナフチリジニル、オクタヒドロイソキノリニル、オキサジアゾリル、1,2,3-オキサジアゾリル、1,2,4-オキサジアゾリル、1,2,5-オキサジアゾリル、1,3,4-オキサジアゾリル、1,2,4-オキサジアゾール5(4H)-オン、オキサゾリジニル、オキサゾリル、オキシインドリル、ピリミジニル、フェナントリジニル、フェナントロリニル、フェナジニル、フェノチアジニル、フェノキサチニル、フェノキサジニル、フタラジニル、ピペラジニル、ピペリジニル、ピペリドニル、4-ピペリドニル、ピペロニル、プテリジニル、プリニル、ピラニル、ピラジニル、ピラゾリジニル、ピラゾリニル、ピラゾリル、ピリダジニル、ピリドオキサゾール、ピリドイミダゾール、ピリドチアゾール、ピリジニル、ピリジル、ピリミジニル、ピロリジニル、ピロリニル、2H-ピロリル、ピロリル、キナゾリニル、キノリニル、4H-キノリジニル、キノキサリニル、キヌクリジニル、

テトラヒドロフラニル、テトラヒドロイソキノリニル、テトラヒドロキノリニル、テトラゾリル、6H-1,2,5-チアジアジニル、1,2,3-チアジアゾリル、1,2,4-チアジアゾリル、1,2,5-チアジアゾリル、1,3,4-チアジアゾリル、チアントレニル、チアゾリル、チエニル、チエノチアゾリル、チエノオキサゾリル、チエノイミダゾリル、チオフェニル、トリアジニル、1,2,3-トリアゾリル、1,2,4-トリアゾリル、1,2,5-トリアゾリル、1,3,4-トリアゾリル、およびキサンテニルが挙げられる。

【0496】

「アシル」は、アシルラジカル( $\text{CH}_3\text{CO}\cdot$ )またはカルボニル基を含有する化合物および部分を含む。「置換アシル」としては、水素原子の1個以上がたとえばアルキル基、アルキニル基、ハロゲン、ヒドロキシル、アルキルカルボニルオキシ、アリールカルボニルオキシ、アルコキシカルボニルオキシ、アリールオキシカルボニルオキシ、カルボキシラート、アルキルカルボニル、アリールカルボニル、アルコキシカルボニル、アミノカルボニル、アルキルアミノカルボニル、ジアルキルアミノカルボニル、アルキルチオカルボニル、アルコキシ、ホスフェート、ホスホナート、ホスフィナート、シアノ、アミノ(アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アリールアミノ、ジアリールアミノ、およびアルキルアリールアミノを含む)、アシルアミノ(アルキルカルボニルアミノ、アリールカルボニルアミノ、カルバモイルおよびウレイドを含む)、アミジノ、イミノ、スルフヒドリル、アルキルチオ、アリールチオ、チオカルボキシラート、サルフェート、アルキルスルフィニル、スルホナート、スルファモイル、スルホンアミド、ニトロ、トリフルオロメチル、シアノ、アジド、ヘテロシクリル、アルキルアリール、あるいは芳香族またはヘテロ芳香族部分によって置換されたアシル基が挙げられる。

【0497】

「アシルアミノ」は、アシル部分がアミノ基に結合された部分を含む。たとえば該用語は、アルキルカルボニルアミノ、アリールカルボニルアミノ、カルバモイルおよびウレイド基を含む。

【0498】

「アロイル」は、アリールまたはヘテロ芳香族部分がカルボニル基に結合した化合物および部分を含む。アロイル基の例としては、フェニルカルボキシ、ナフチルカルボキシなどが挙げられる。

【0499】

「アルコキシアルキル」、「アルキルアミノアルキル」および「チオアルコキシアルキル」は、1個以上の炭化水素主鎖炭素原子を置換する酸素、窒素または硫黄原子、たとえば酸素、窒素または硫黄原子をさらに含む、上記のようなアルキル基を含む。

【0500】

「アルコキシ」または「アルコキシル」という用語は、酸素原子に共有結合された置換および非置換アルキル、アルケニルおよびアルキニル基を含む。アルコキシ基(またはアルコキシラジカル)の例としては、メトキシ、エトキシ、イソプロピルオキシ、プロポキシ、ブトキシ、およびペントキシ基が挙げられる。置換アルコキシ基の例としては、ハロゲン化アルコキシ基が挙げられる。アルコキシ基は、アルケニル、アルキニル、ハロゲン、ヒドロキシル、アルキルカルボニルオキシ、アリールカルボニルオキシ、アルコキシカルボニルオキシ、アリールオキシカルボニルオキシ、カルボキシラート、アルキルカルボニル、アリールカルボニル、アルコキシカルボニル、アミノカルボニル、アルキルアミノカルボニル、ジアルキルアミノカルボニル、アルキルチオカルボニル、アルコキシ、ホスフェート、ホスホナート、ホスフィナート、シアノ、アミノ(アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アリールアミノ、ジアリールアミノ、およびアルキルアリールアミノを含む)、アシルアミノ(アルキルカルボニルアミノ、アリールカルボニルアミノ、カルバモイルおよびウレイドを含む)、アミジノ、イミノ、スルフヒドリル、アルキルチオ、アリールチオ、チオカルボキシラート、サルフェート、アルキルスルフィニル、スルホナート、スルファモイル、スルホンアミド、ニトロ、トリフルオロメチル、シアノ、アジド、ヘテ

ロシクリル、アルキルアリアル、あるいは芳香族またはヘテロ芳香族部分などの基によって置換されうる。ハロゲン置換アルコキシ基の例としては、これに限定されるわけではないが、フルオロメトキシ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、クロロメトキシ、ジクロロメトキシ、およびトリクロロメトキシが挙げられる。

【0501】

「チオカルボニル」または「チオカルボキシ」という用語は、2重結合によって硫黄原子に結合された炭素を含有する化合物および部分を含む。

【0502】

「エーテル」または「アルコキシ」という用語は、2つの異なる炭素原子またはヘテロ原子に結合された酸素を含有する化合物および部分を含む。たとえば該用語は、別のアルキル基に共有結合された酸素原子に共有結合されたアルキル、アルケニル、またはアルキニル基を指す「アルコキシアルキル」を含む。

【0503】

「エステル」という用語は、カルボニル基の炭素に結合された酸素原子に結合された炭素またはヘテロ原子を含有する化合物および部分を含む。「エステル」という用語は、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、ブトキシカルボニル、ペントキシカルボニルなどのアルコキシカルボキシ基を含む。アルキル、アルケニル、またはアルキニル基は上で定義した通りである。

【0504】

「チオエーテル」という用語は、2つの異なる炭素またはヘテロ原子に結合された硫黄原子を含有する化合物および部分を含む。チオエーテルの例としては、これに限定されるわけではないが、アルクチオアルキル、アルクチオアルケニル、およびアルクチオアルキニルが挙げられる。「アルクチオアルキル」という用語は、アルキル基に結合された硫黄原子に結合したアルキル、アルケニル、またはアルキニル基を持つ化合物を含む。同様に、「アルクチオアルケニル」および「アルクチオアルキニル」は、アルキル、アルケニル、またはアルキニル基が、アルキニル基に共有結合された硫黄原子に結合された化合物または部分を指す。

【0505】

「ヒドロキシ」または「ヒドロキシル」という用語は、 $-OH$ または $-O^-$ を持つ基を含む。

【0506】

「ポリシクリル」または「多環式ラジカル」は、2個以上の炭素が2つの隣接環に共通である2個以上の環式環（たとえばシクロアルキル、シクロアルケニル、シクロアルキニル、アリアルおよび/またはヘテロシクリル）を指す。隣接しない原子を通じて結合される環は「架橋」環と呼ばれる。多環の環はそれぞれ、上記のような置換基、ハロゲン、ヒドロキシル、アルキルカルボニルオキシ、アリアルカルボニルオキシ、アルコキシカルボニルオキシ、アリアルオキシカルボニルオキシ、カルボキシラート、アルキルカルボニル、アルコキシカルボニル、アルキルアミノカルボニル、アラルキルアミノカルボニル、アルケニルアミノカルボニル、アルキルカルボニル、アリアルカルボニル、アラルキルカルボニル、アルケニルカルボニル、アミノカルボニル、アルキルチオカルボニル、アルコキシ、ホスフェート、ホスホナート、ホスフィナート、シアノ、アミノ（アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アリアルアミノ、ジアリアルアミノ、およびアルキルアリアルアミノを含む）、アシルアミノ（アルキルカルボニルアミノ、アリアルカルボニルアミノ、カルバモイルおよびウレイドを含む）、アミジノ、イミノ、スルフヒドリル、アルキルチオ、アリアルチオ、チオカルボキシラート、サルフェート、アルキルスルフィニル、スルホナート、スルファモイル、スルホンアミド、ニトロ、トリフルオロメチル、シアノ、アジド、ヘテロシクリル、アルキル、アルキルアリアル、あるいは芳香族またはヘテロ芳香族部分によって置換されうる。

【0507】

「アニオン性基」は本明細書で使用するときに、生理学的 pH において負に帯電した基を

10

20

30

40

50

指す。アニオン性基としては、カルボキシラート、サルフェート、スルホナート、スルフィナート、スルファメート、テトラゾリル、ホスフェート、ホスホナート、ホスフィナート、またはホスホロチアオートあるいはその機能的等価物が挙げられる。アニオン性基の「機能的等価物」は、生物学的等価体、たとえばカルボキシラート基の生物学的等価体を含むものとする。生物学的等価体は、古典的な生物学的等価物および非古典的な生物学的等価物の両方を含む。古典的および非古典的な生物学的等価体は当該分野で公知である（たとえば Silverman, R. B. The Organic Chemistry of Drug Design and Drug Action, Academic Press, Inc.: San Diego, Calif., 1992, pp. 19 - 23）を参照。一実施形態において、アニオン性基はカルボキシラートである。

10

#### 【0508】

本明細書において、化合物の構造式は、一部の場合で便宜上、特定の異性体を表すが、本発明は、すべての異性体、たとえば幾何異性体、不斉炭素に基づく光学異性体、立体異性体、互変異性体および構造的に出現する異性体ならびに異性体混合物を含み、便宜上の式の説明に限定されず、異性体のいずれか1つまたは混合物でありうる。したがって不斉炭素原子は分子内に存在することがあり、光学活性化合物およびラセミ化合物は本化合物に存在することがあるが、本発明のそれらに限定されず、いずれも含む。加えて結晶多形が存在しうるが、制限的ではなく、いずれの結晶形も単一の結晶形または結晶形混合物、あるいは無水物または水和物でありうる。さらに本化合物の試験管内での分解によって生成されるいわゆる代謝産物は、本発明の範囲に含まれる。

20

#### 【0509】

「異性」とは、同一の分子式を有するが、性質またはその原子の結合の順序、あるいは空間におけるその原子の配列が異なる化合物を意味する。空間におけるその原子の配列が異なる異性体は、「立体異性体」と呼ばれる。相互の鏡像でない立体異性体は「ジアステレオ異性体」と呼ばれ、重ね合わすことができない鏡像である立体異性体は「エナンチオマー」、または時に光学異性体と呼ばれる。4個の同じでない置換基に結合された炭素原子は、「キラル中心」と呼ばれる。

#### 【0510】

「キラル異性体」は、少なくとも1個のキラル中心を持つ化合物を意味する。それはキラリティが反対の2個のエナンチオマー形を有し、個別のエナンチオマーとして、またはエナンチオマーの混合物として存在しうる。キラリティが反対の個別のエナンチオマー形を等量含有する混合物は「ラセミ混合物」と呼ばれる。1個を超えるキラル中心を有する化合物は、 $2^{n-1}$  個のエナンチオマー対を有し、式中、 $n$  はキラル中心の数である。1個を超えるキラル中心を持つ化合物は、個別のジアステレオマー、または「ジアステレオマー混合物」と呼ばれるジアステレオマーの混合物のどちらかとして存在しうる。1個のキラル中心が存在するとき、立体異性体はそのキラル中心の絶対配置（RおよびS）を特徴としうる。絶対配置は、キラル中心に結合された置換基の空間での配列を指す。検討中の、キラル中心に結合された置換基は、カーン、インゴールドおよびプレログの順序則にしたがって位置付けられる（Cahnら、Angew. Chem. Intern. Edit. 1966, 5, 385; errata 511; Cahnら、Angew. Chem. 1966, 78, 413; Cahn and Ingold, J. Chem. Soc. 1951 (London), 612; Cahnら、Experientia 1956, 12, 81; Cahn, J., Chem. Educ. 1964, 41, 116）。

30

40

#### 【0511】

「幾何異性体」は、存在するのが2重結合を中心とした回転障害のためであるジアステレオマーを意味する。これらの配置は、カーン-インゴールド-プレログ則にしたがって、基が分子内の2重結合の同じ側または反対側にあることを示す、その名称における接頭辞シスおよびトランス、またはZおよびEにより区別される。

#### 【0512】

さらに本出願で議論する構造および他の化合物は、そのアトロプ異性体すべてを含む。

50

「アトロプ異性体」は、2個の異性体の原子が空間において異なって配列された立体異性体の種類である。アトロプ異性体が存在するのは、中心結合を中心とした大型基の回転障害によって引き起こされた回転制限のためである。このようなアトロプ異性体は通例混合物として存在するが、しかしながらクロマトグラフィー技法の近年の進歩の結果として、選択ケースにおいて2つのアトロプ異性体の混合物を分離することが可能である。

【0513】

「結晶多形」または「多形」または「結晶形」は、化合物（あるいはその塩または溶媒輪物）が異なる結晶充填配列で結晶化する結晶構造を意味して、そのすべてが同じ元素組成を有する。異なる結晶形は通常、異なるX線回折パターン、赤外スペクトル、融点、密度硬度、結晶形状、光学および電気的特性、安定性および溶解度を有する。再結晶溶媒、結晶化速度、貯蔵温度、および他の因子は、1つの結晶形を優勢にする。該化合物の結晶多形は、異なる条件下での結晶化によって調製される。

10

【0514】

加えて、本発明の化合物、たとえば該化合物の塩は、水和または非水和（無水）形のどちらかで、あるいは他の溶媒分子との溶媒和物として存在する。水和物の非制限的な例としては、1水和物、2水和物などが挙げられる。溶媒和物の非制限的な例としては、エタノール溶媒和物、アセトン溶媒和物などが挙げられる。

【0515】

「溶媒和物」は、溶媒の化学量論的または非化学量論的量を含有する溶媒添加形を意味する。いくつかの化合物は、固定モル比の溶媒分子を結晶性固体状態で捕捉する傾向を有し、それゆえ溶媒和物を形成する。溶媒が水である場合、形成された溶媒和物は水和物であり、溶媒がアルコールであるとき、形成された溶媒和物はアルコールートである。水和物は1個以上の水分子と、水がその分子状態を $H_2O$ として維持する物質の1つとの組合せによって形成され、このような組合せは1個以上の水和物を形成できる。

20

【0516】

「互変異性体」は、その構造が原子の配列に関して顕著に異なるが、容易かつ迅速な平衡で存在する化合物を指す。本発明の化合物は、異なる互変異性体として描かれうることが理解されるものとする。化合物が互変異性形を有するとき、すべての互変異性形は本発明の範囲内であるものとし、化合物の命名はいずれの互変異性形も除外しないことも理解されるべきである。

30

【0517】

本発明のいくつかの化合物は、また本発明の範囲内に含まれるものとされる互変異性形で存在する。

【0518】

本発明の化合物、塩およびプロドラッグは、エノールおよびイミン形、ならびにケトおよびエナミン形ならびに幾何異性体およびその混合物を含む、複数の互変異性形で存在する。すべてのこのような互変異性形は、本発明の範囲内に含まれる。互変異性体は、溶液中で互変異性セットの混合物として存在する。固体形では、通常、1つの互変異性体が優勢である。1つの互変異性体が記載されうるともかわらず、本発明は本化合物のすべての互変異性体を含む。

40

【0519】

互変異性体は、平衡で存在して、1つの互変異性形から別の互変異性形にただちに変換される2つ以上の構造異性体の一方である。本反応は、水素原子の隣接共役2重結合の切り換えを伴う、水素結合の形式移動を生じる。互変異性化が可能である溶液において、互変異性体の化学平衡が達成されるであろう。互変異性体の正確な比は、温度、溶媒、およびpHを含む、複数の因子によって変わる。互変異性化によって相互変換可能である互変異性体の概念は、互変異性と呼ばれる。

【0520】

可能な互変異性の多様な種類のうち、2つが一般に観察される。ケト-エノール互変異性において、電子および水素原子の同時移動が起こる。環-鎖互変異性はグルコースによ

50

って示される。環 - 鎖互変異性は、糖鎖分子を環式（環形状）形にするために糖鎖分子内のアルデヒド基（ $-CHO$ ）が同じ分子内のヒドロキシル基（ $-OH$ ）の1つと反応する結果として生じる。

#### 【0521】

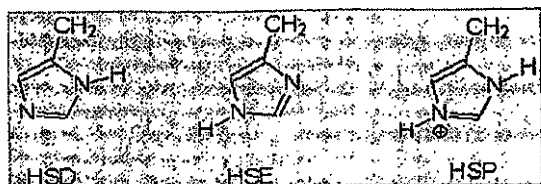
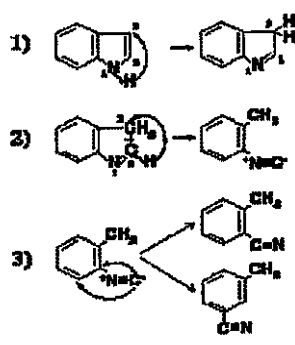
互変異性は：塩基：1．脱プロトン化；2．非局在化アニオンの形成（たとえばエノラート）；3．アニオンの別の位置でのプロトン化；酸：1．プロトン化；2．非局在化カチオンの形成；3．カチオンに隣接する別の位置での脱プロトン化によって触媒される。

#### 【0522】

一般的な互変異性対は：複素環式環における（たとえば核酸塩基グアニン、チミン、およびシトシンにおける）ケトン - エノール、アミド - ニトリル、ラクタム - ラクチム、アミド - イミド酸互変異性化、アミン - エナミンおよびエナミン - エナミンである。例としては：

#### 【0523】

#### 【化113】



が挙げられる。

#### 【0524】

本発明の化合物の一部の構造が不斉炭素原子を含むことが注目されるであろう。したがってこのような不斉から生じる異性体（たとえばすべてのエナンチオマーおよびジアステレオマー）が別途指摘されない限り、本発明の範囲内に含まれることが理解されるものとする。このような異性体は、古典的な分離技法によって、および立体化学的に制御された合成によって実質的に純粋な形で得られる。さらに本出願で議論する構造ならびに他の化合物および部分は、そのすべての互変異性体も含む。アルカンは、好適な場合にはEまたはZ幾何配置のどちらも含みうる。本発明の化合物は立体異性形で存在しうるので、したがって個々の立体異性体または混合物として産生されうる。

#### 【0525】

本明細書に記載されるとき、「類似物質」という用語は、別の化合物に構造的に似ているが、（1つの原子の、別の元素の原子による置換で、または特定の官能基の存在下で、または1つの官能基の、別の官能基による置換でのように）組成がわずかに異なる化学化合物を指す。それゆえ類似物質は、基準の化合物に対して機能および外観が同様または比較可能であるが、構造または起源は同様または比較可能でない化合物である。

#### 【0526】

本明細書で定義するように、「誘導体」という用語は、共通のコア構造を有し、本明細書で記載するような各種の基によって置換された化合物を指す。たとえば式Iによって表される化合物はすべてインドール誘導体であり、式Iを共通コアとして有する。

#### 【0527】

「生物学的等価体」は、原子または原子の群の、別の、広範には同様な原子または原子の群との交換から生じる化合物を指す。生物学的等価置換の目的は、親化合物と同様な生物学的特性を備えた新たな化合物を作製することである。生物学的等価置換は、物理化学または形態に基づきうる。カルボン酸生物学的等価体の例としては、アシル、スルホンイ

10

20

30

40

50

ミド、テトラゾール、スルホナート、およびホスフェートが挙げられる。たとえば Patani and LaVoie, Chem. Rev. 96, 3147-3176 (1996) を参照。

#### 【0528】

「製薬組成物」は、開示した化合物を対象への投与に適した形で含有する製剤である。一実施形態において、製薬調製物はバルクまたは単位投薬形である。単位投薬形は、たとえばカプセル、IV バッグ、錠剤、エアゾール吸入器の単一ポンプ、またはバイアルを含む、各種の形のいずれかである。組成物の単位用量中の活性成分の量（たとえば開示した化合物あるいはその塩、水和物、溶媒和物、または異性体の製剤）は、有効量であり、含まれる特定の治療にしたがって変わる。当業者は、時には患者の年齢および状態に応じて投薬量の日常的な変更を行うことが必要であることを認識するであろう。投薬量は投与経路によっても変わるであろう。経口、肺、直腸、非経口、経皮、皮下、静脈内、筋肉内、腹腔内、吸入、頬側、舌下、胸膜内、髄腔内、鼻腔内などの各種の経路が検討される。本発明の化合物の局所または経皮投与用の投薬形としては、粉剤、スプレー剤、軟膏、ペースト剤、クリーム、ローション、ゲル、液剤、パッチ剤または吸入剤が挙げられる。一実施形態において、活性化合物は滅菌条件下で製薬的に許容される担体、および要求されるいずれの保存料、緩衝剤、または噴霧剤と混合される。

10

#### 【0529】

「フラッシュ用量」は、迅速に分散する投薬形で特定の化合物製剤を指す。

#### 【0530】

「即時放出」という用語は、比較的短い期間、一般に約 60 分間以内の投薬形からの化合物の放出として定義される。「放出調節」という用語は、遅延放出、持続放出、およびパルス放出を含むように定義される。「パルス放出」という用語は、投薬形からの一連の薬物の放出として定義される。「徐放」または「持続放出」という用語は、長期の期間にわたる投薬形からの化合物の連続放出として定義される。

20

#### 【0531】

「対象」としては、哺乳類、たとえばヒト、コンパニオンアニマル（たとえばイヌ、ネコ、トリなど）、家畜（たとえばウシ、ヒツジ、ブタ、ウマ、家禽など）および実験動物（たとえばラット、マウス、モルモット、トリなど）が挙げられる。一実施形態において、対象はヒトである。

30

#### 【0532】

本明細書で使用するとき、「製薬的に許容される」という句は、正常な医学的判断の範囲内で、過剰な毒性、刺激、アレルギー反応、あるいは他の問題または合併症を伴わずに、ヒトおよび動物の組織との接触での使用に好適であり、合理的な利益/リスク比と釣り合っている化合物、物質、組成物、担体および/または投薬形を指す。

#### 【0533】

「製薬的に許容される賦形剤」は、一般に安全で非毒性であり、生物学的にも、そうでなくても望ましくはない製薬組成物を調製するのに有用である賦形剤を意味し、動物用途はもちろんのこと、ヒトの製薬用途にも許容される賦形剤を含む。「製薬的に許容される賦形剤」は、本明細書および請求項で使用されるように、1つのこのような賦形剤および1つを超えるこのような賦形剤の両方を含む。

40

#### 【0534】

本発明の化合物はさらに塩を形成できる。これらの形もすべて本発明の範囲内で検討される。

化合物の「製薬的に許容される塩」は、製薬的に許容され、親化合物の所望の薬理学的活性を所有する塩を意味する。

#### 【0535】

本明細書で使用するとき、「製薬的に許容される塩」は、親化合物がその酸性塩または塩基性塩を作製することによって修飾される開示された化合物の誘導体を指す。製薬的に許容される塩の例としては、これに限定されるわけではないが、アミンなどの塩基性残基

50

の無機または有機酸塩、あるいはカルボン酸などの酸性残基のアルカリまたは有機塩などが挙げられる。製薬的に許容される塩としては、たとえば非毒性無機または有機酸から形成される親化合物の在来の非毒性塩または4級アンモニウム塩が挙げられる。たとえばこのような在来の非毒性塩としては、これに限定されるわけではないが、2-アセトキシ安息香酸、2-ヒドロキシエタンスルホン酸、酢酸、アスコルビン酸、ベンゼンスルホン酸、安息香酸、重炭酸、炭酸、クエン酸、エデト酸、エタンジスルホン酸、1,2-エタンスルホン酸、フマル酸、グルコヘプトン酸、グルコン酸、グルタミン酸、グリコール酸、グリコリルアルサニル酸、ヘキシルレゾルシン酸、ヒドラバム酸(h y d r a b a m i c)、臭化水素酸、塩酸、ヨウ化水素酸、ヒドロキシマレイン酸、ヒドロキシナフトエ酸、イセチオン酸、乳酸、ラクトビオン酸、ラウリルスルホン酸、マレイン酸、リンゴ酸、マンデル酸、メタンスルホン酸、ナプシル酸、硝酸、シュウ酸、パモン酸、パントテン酸、フェニル酢酸、リン酸、ポリガラクトン酸、プロピオン酸、サリチル酸、ステアリン酸、次酢酸、コハク酸、スルファミン酸、スルファニル酸、硫酸、タンニン酸、酒石酸、トルエンスルホン酸、および一般に発生するアミン酸、たとえばグリシン、アラニン、フェニルアラニン、アルギニンなどより選択される無機および有機酸に由来する塩が挙げられる。

10

#### 【0536】

他の例としては、ヘキサノ酸、シクロペンタンプロピオン酸、ピルピン酸、マロン酸、3-(4-ヒドロキシベンゾイル)安息香酸、桂皮酸、4-クロロベンゼンスルホン酸、2-ナフタレンスルホン酸、4-トルエンスルホン酸、カンファースルホン酸、4-メチルピシクロ-[2.2.2]-オクタ-2-エン-1-カルボン酸、3-フェニルプロピオン酸、トリメチル酢酸、3級ブチル酢酸、ムコン酸などが挙げられる。本発明は、親化合物中に存在する酸性プロトンが金属イオン、たとえばアルカリ金属イオン、アルカリ土類イオン、またはアルミニウムイオンによって置換されるとき；またはエタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン、トロメタミン、N-メチルグルカミンなどの有機塩基を配位するときのどちらかに形成された塩も含む。

20

#### 【0537】

製薬的に許容される塩へのすべての言及が、同じ塩の、本明細書で定義したような溶媒添加形(溶媒和物)または結晶形(多形)を含むことが理解されるべきである。

#### 【0538】

本発明の製薬的に許容される塩は、塩基性または酸性部分を含有する親化合物から在来の化学的方法によって合成されうる。一般にこのような塩は、水中または有機溶媒中で、あるいはその2つの混合物中でこれらの化合物の遊離酸または塩基形に、好適な塩基または酸の化学量論的量を反応させることによって調製されうる；エーテル、酢酸エチル、エタノール、イソプロパノール、またはアセトニトリルなどの非水性媒体が使用されうる。好適な塩のリストは、Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th ed. (Mack Publishing Company, 1990)に見出される。たとえば塩としては、これに限定されるわけではないが、本発明の脂肪族アミン含有、ヒドロキシルアミン含有、およびイミン含有化合物の塩酸塩または酢酸塩が挙げられる。

30

40

#### 【0539】

本発明の化合物は、エステル、たとえば製薬的に許容されるエステルとしても調製されうる。たとえば化合物中のカルボン酸官能基は、その対応するエステル、たとえばメチル、エチル、または他のエステルに変換されうる。化合物中のアルコール基もその対応するエステル、たとえば酢酸、プロピオン酸、または他のエステルに変換されうる。

#### 【0540】

本発明の化合物は、プロドラッグ、たとえば製薬的に許容されるプロドラッグとしても調製されうる。「プロ-ドラッグ」および「プロドラッグ」という用語は、本明細書で互換的に使用され、生体内で活性親薬物を放出するいずれの化合物も指す。プロドラッグは医薬品の多くの望ましい品質(たとえば可溶性、生物学的利用能、製造など)を向上させ

50



ることが公知であるので、本発明の化合物は、プロドラッグ形で送達されうる。それゆえ本発明は、現在請求される化合物のプロドラッグ、それを送達する方法およびそれを含有する組成物を含むものとする。「プロドラッグ」は、このようなプロドラッグが対象に投与されたときに生体内で本発明の活性親薬物を放出するいずれの共有結合担体も含むものとする。本発明のプロドラッグは、化合物中に存在する官能基を、日常的な操作または生体内のどちらかで修飾が親化合物に開裂されるような方法で修飾することによって調製される。プロドラッグは、ヒドロキシ、アミノ、スルフヒドリル、カルボキシ、またはカルボニル基が生体内で開裂されて遊離ヒドロキシル、遊離アミノ、遊離スルフヒドリル、遊離カルボキシまたは遊離カルボニル基をそれぞれ形成しうるいずれかの基に結合される、本発明の化合物を含む。

10

#### 【0541】

プロドラッグの例としては、これに限定されるわけではないが、ヒドロキシ官能基のエステル（たとえばアセテート、ジアルキルアミノアセテート、ホルメート、ホスフェート、サルフェート、およびベンゾアート誘導体）およびカルバメート（たとえばN, N - ジメチルアミノカルボニル）、カルボキシ官能基のエステル基（たとえばエチルエステル、モルホリノエタノールエステル）、N - アシル誘導体（たとえばN - アセチル）N - マンニヒ塩基、シッフ塩基およびアミノ官能基のエナミノン、式Iの化合物中のケトンおよびアルデヒド官能基のオキシム、アセタール、ケタールおよびエノールエステルなどが挙げられ、Bundegaard, H. "Design of Prodrugs" p1 - 92, Elsevier, New York - Oxford (1985) を参照。

20

#### 【0542】

「保護基」は、分子中の反応性基に結合されたときにその反応をマスキング、低減または防止する原子のグループ化を指す。保護基の例は、Green and Wuts, Protective Groups in Organic Chemistry, (Wiley, 2<sup>nd</sup> ed. 1991); Harrison and Harrison, Compendium of Synthetic Organic Methods, Vols. 1 - 8 (John Wiley and Sons, 1971 - 1996); およびKocienski, Protecting Groups, (Verlag, 3<sup>rd</sup> ed. 2003) に見出される。

#### 【0543】

「アミン保護基」という用語は、アミン、アミド、または他の窒素含有部分を、特定の化学反応条件に対して実質的に不活性である別の化学基に変換する官能基を意味するものとする。アミン保護基は好ましくは、分子の他の官能基に影響を及ぼさない条件下で、良好な収率で容易および選択的に除去される。アミン保護基の例としては、これに限定されるわけではないが、ホルミル、アセチル、ベンジル、t - ブチルジメチルシリル、t - ブチルジフェニルシリル、t - ブチルオキシカルボニル (Boc)、p - メトキシベンジル、メトキシメチル、トシル、トリフルオロアセチル、トリメチルシリル (TMS)、フルオレニル - メチルオキシカルボニル、2 - トリメチルシリル - エトキシカルボニル、1 - メチル - 1 - (4 - ピフェニル) エトキシカルボニル、アリルオキシカルボニル、ベンジルオキシカルボニル (CBZ)、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トリチル基、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 (NVOC) などが挙げられる。他の好適なアミノ保護基は、当業者によって簡単に同定される。

30

40

#### 【0544】

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またはアルキル化のどちらかをなされる保護基、たとえばベンジル、およびトリチルエーテルはもちろんのこと、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も挙げられる。

#### 【0545】

「安定な化合物」、および「安定な構造」は、反応混合物、および製剤から有用な純度

50

での有効な治療剤への単離に耐え抜くために十分頑強で特定の化合物を示すものである。

【0546】

明細書において、文脈が明らかに別途指示しない限り、単数形は複数形も含む。別途定義しない限り、本明細書で使用するすべての技術的および科学的擁護は、本発明が属する分野の当業者によって一般に理解されるのと同じ意味を有する。矛盾がある場合には、本明細書が制御する。

【0547】

本明細書で使用するすべてのパーセンテージおよび比は、別途指摘しない限り、重量による。

【0548】

「併用療法」（または「同時療法」）は、本発明の化合物および特定の治療計画の一部としての少なくとも第2の薬剤の投与を含み、これらの治療剤の同時投与による有益な効果を与えることを目的としている。組合せの有益な効果としては、これに限定されるわけではないが、治療剤の組合せから生じる薬物動態学的または薬力学的同時作用を含む。組合せられたこれらの治療剤の投与は通例、定義された期間（選択した組合せに応じて通常、分、時間、日または週）にわたって実施される。「併用療法」は、本発明の組合せを偶発的および任意に生じる独立した単剤療法治療計画の一部としてこれらの治療剤の2つ以上の投与を含みうるが、一般には含まないものとする。

【0549】

「併用療法」は、このような治療剤の連続方式での、すなわち各治療剤が異なる時点で投与される投与はもちろんのこと、これらの治療剤、または治療剤の少なくとも2つの実質的同時方式での投与も含むものとする。実質的同時投与は、たとえば対象に、各治療剤を固定比で有する単一のカプセルまたは治療剤それぞれの単一のカプセルを複数個投与することによって達成されうる。各治療剤の連続または実質的同時投与は、これに限定されるわけではないが、経口経路、静脈内経路、筋肉内経路、および粘膜組織を通じた直接吸収を含むいずれの好適な経路によっても行われうる。治療剤は、同じ経路によって、または別の経路によって投与されうる。たとえば選択した組合せの第1治療剤は静脈内注射によって投与されうるのに対して、組合せの残りの治療剤は経口投与されうる。あるいはたとえば、すべての治療剤が経口投与されうるか、またはすべての治療剤が静脈内注射によって投与されうる。治療剤が投与される順序は厳密には重要ではない。

【0550】

「併用療法」は、他の生物活性成分および非薬物療法（たとえば外科手術または放射線治療）とのさらなる組合せにおける、上記のような治療剤の投与も含む。併用療法が非薬物治療をさらに含む場合、非薬物治療は、治療剤および非薬物治療の組合せの同時作用からの有益な効果が達成される限り、いずれの好適な時点に実施してもよい。たとえば好適な場合では、有益な効果は、非薬物治療が治療剤の投与から一時的に、おそらく数日、または数週間すら除去されたときにもなお達成される。

【0551】

説明を通じて、組成物が特定の成分を有する、含む、特定の生物より構成されるとして説明される場合、組成物が列挙された成分によっても実質的に成る、または成ることも検討される。同様にプロセスが特定のプロセス工程を有する、含む、またはプロセス工程より構成される場合、プロセスは列挙されたプロセス工程によっても実質的に成る、または成る。さらに工程の順序またはある動作を実施するための順序は、本発明が操作可能なままである限り重要ではないことを理解すべきである。その上、2つ以上の工程または動作は同時に実施されうる。

【0552】

化合物、またはその製薬的に許容される塩は、経口的に、鼻内に、経皮的に、肺に、吸入により、頬側に、舌下に、腹腔内に、皮下に、筋肉内に、静脈内に、直腸に、胸膜内に、髄腔内に、および非経口的に投与される。一実施形態において、該化合物は経口投与される。当業者は、ある投与経路の利点を認識するであろう。

10

20

30

40

50

## 【0553】

該化合物を利用する投薬治療計画は、患者の種類、種、年齢、体重、性別および病状；治療される状態の重症度；投与経路；患者の腎臓および肝臓機能；ならびに利用される特定の化合物またはその塩を含む、各種の因子にしたがって選択される。当業医師および獣医師は、状態の進行を予防、進行に対抗、または進行を停止するために必要な薬物の有効量をただちに決定および処方できる。

## 【0554】

本発明の開示した化合物の製剤および投与技法は、Remington: the Science and Practice of Pharmacy, 19<sup>th</sup> edition, Mack Publishing Co., Easton, PA (1995)に見出される。一実施形態において、本明細書に記載した化合物、およびその製薬的に許容される塩は、製薬的に許容される担体または希釈剤と組合された製薬調製物で使用される。好適な製薬的に許容される担体としては、不活性固体充填剤または希釈剤および滅菌水性または有機溶液が挙げられる。該化合物は、本明細書に記載した範囲で所望の投薬量を供給するのに十分な量でこのような製薬組成物中に存在するであろう。

10

## 【0555】

一実施形態において、該化合物は経口投与のために調製され、開示された化合物またはその塩は、カプセル剤、錠剤、丸剤、粉剤、シロップ剤、液剤、懸濁剤などを形成するために好適な固体または液体担体と組合わされる。

## 【0556】

20

錠剤、丸剤、カプセル剤などは、約1～約99重量%の活性成分および結合剤、たとえばトラガカントゴム、アラビアゴム、コーンスターチまたはゼラチン；賦形剤、たとえばリン酸2カルシウム；崩壊剤、たとえばコーンスターチ、ジャガイモデンプン、またはアルギン酸；潤滑剤、たとえばステアрил酸マグネシウム；および/または甘味剤、たとえばスクロース、ラクトース、サッカリン、キシリトールなどを含有する。投薬単位がカプセル剤であるとき、それは上の種類の材料に加えて、液体担体、たとえば脂肪油を含有することが多い。

## 【0557】

いくつかの実施形態において、各種の他の材料がコーティングとして、または投薬単位の物理形を修飾するために存在する。たとえばいくつかの実施形態において、錠剤はシェラック、糖または両方によってコーティングされる。いくつかの実施形態において、シロップ剤またはエリキシル剤は、活性成分に加えて、甘味剤としてのスクロースと、保存料としてのメチルおよびプロピルパラベン、染料および香料、たとえばサクランボまたはオレンジフレーバーなどを含有する。

30

## 【0558】

非経口投与に関するいくつかの実施形態では、開示した化合物、あるいはその塩、溶媒和物、互変異性体または多形は、注射用液剤または懸濁剤を生成するために滅菌水性または有機媒体を組合せらる。一実施形態において、注射用組成物は水性等張液剤または懸濁剤である。該組成物は滅菌せらる、および/またはアジュバント、たとえば保存剤、安定剤、湿潤剤または乳化剤、溶解促進剤、浸透圧を制御するための塩および/または緩衝剤を含有しう。加えて、それらは他の治療的に貴重な物質も含有しう。該組成物は、在来の混合、造粒またはコーティング方法にそれぞれにしたがって調製され、約0.1～75%の活性成分を含有し、別の実施形態において、該組成物は約1～50%の活性成分を含有する。

40

## 【0559】

たとえば注射用液剤は、ゴマ油またはラッカセイ油または水性プロピレングリコールなどの溶媒はもちろんのこと、化合物の水溶性の製薬的に許容される塩の水溶液も使用して製造される。ある実施形態において、分散剤はグリセロール、液体ポリエチレングリコール、および油中のその混合物で調製される。通常の貯蔵および使用条件下では、これらの調製物は、微生物の増殖を防止するために保存料を含有する。「非経口投与」および「非

50

経口的に投与される」という用語は、本明細書で使用する時、通常は注射による経腸および局所投与以外の投与様式を意味して、制限なく静脈内、筋肉内、動脈内、髄腔内、嚢内、眼窩内、心臓内、皮内、腹腔内、経気管、皮下、表皮下、関節内、被膜下、クモ膜下、脊髄内および胸骨内注射および輸液を含む。

【0560】

直腸投与では、好適な製薬組成物はたとえば、局所調製物、坐剤または浣腸剤である。坐剤は脂肪乳剤または懸濁剤より好都合に調製される。該組成物は滅菌されうる、および/またはアジュバント、たとえば保存剤、安定剤、湿潤剤または乳化剤、溶解促進剤、浸透圧を制御するための塩および/または緩衝剤を含有しうる。加えて、それらは他の治療的に貴重な物質も含有しうる。該組成物は、在来の混合、造粒またはコーティング方法にそれぞれしたがって調製され、約0.1～75%の活性成分を含有し、別の実施形態において、該組成物は約1～50%の活性成分を含有する。

10

【0561】

いくつかの実施形態において、該化合物は、肺投与、たとえばたとえば手動ポンプスプレー、ネブライザまたは加圧定量吸入器から活性剤を含有するエアゾール製剤の投与によって、活性剤を送達するように調合される。いくつかの実施形態において、この種の好適な製剤は、開示した化合物を有効なエアゾールとして維持するために他の薬剤、たとえば帯電防止剤も含む。

【0562】

エアゾールを送達するための薬物送達機器としては、記載したような製薬エアゾール製剤およびキャニスタを保持して、薬物送達を可能にするのに適したアクチュエータハウジングを含有する、計量弁を備えた好適なエアゾールキャスタを含む。該薬物送達機器のキャニスタは、キャニスタの全容積の約15%超に相当する頭隙を有する。しばしば肺投与を目的とするポリマーは、溶媒、界面活性剤および噴霧剤の混合物に溶解、懸濁または乳化される。混合物は、計量弁によって密閉されたキャニスタ内にて圧力下で維持される。

20

【0563】

鼻内投与では、固体または液体担体のどちらかが使用されうる。固体担体は、たとえば約20～約500ミクロンの範囲の粒径を有する粗い粉末を含み、このような製剤は鼻孔を通じた高速吸入によって投与される。いくつかの実施形態において、液体担体を使用され、製剤は経鼻スプレーとして投与され、活性成分の油性または水性溶液を含む。

30

【0564】

「フラッシュ投薬」形としても公知である、高速分散投薬形である製剤も検討される。特に本発明のいくつかの実施形態は、その活性成分を短期間の間に、たとえば通例、約5分未満で、別の実施形態において、約90秒未満で、別の実施形態において、約30秒未満で、別の実施形態において、約10または15秒未満で放出する組成物として調合される。このような製剤は、各種の経路を介した、たとえば体腔への挿入または湿潤体表または開放創への塗布による投与に好適である。

【0565】

通例、「フラッシュ投薬」は、経口投与されて、口内で迅速に分散する固体投薬形であり、それゆえ嚥下に多大な労力を必要とせず、口腔粘膜を通じて化合物を迅速に摂取または吸収させる。いくつかの実施形態において、好適な高速分散投薬形は、外部から供給される水分による薬剤の放出が不可能である創傷および他の体の傷害および疾患状態の治療を含む、他の用途でも使用される。

40

【0566】

「フラッシュ投薬」形は当該分野で公知である；たとえば米国特許第5,578,322号および5,607,697号の不溶性微粒子の発泡投薬形および高速放出コーティング；米国特許第4,642,903号および5,631,023号の凍結乾燥フォームおよび液体；米国特許第4,855,326号、5,380,473号および5,518,730号の投薬形のメルトスピン；米国特許第6,471,992号の固体遊離形の製造；米国特許第5,587,172号、5,616,344号、6,277,406号、お

50

よび 5, 622, 719 号のサッカライドベース担体マトリクスおよび液体バイнда; 当該分野で公知の他の形を参照。

【0567】

本発明の化合物は、製薬組成物から化合物が一連の放出（たとえばパルス）として放出される、「パルス放出」製剤としても調合される。化合物は、長期の期間にわたって化合物が製薬組成物から連続的に放出される「徐放」製剤としても調合される。

【0568】

製剤、たとえば環式または非環式カプセル化または溶媒和剤、たとえばシクロデキストリン、ポリエーテル、またはポリサッカライド（たとえばメチルセルロース）、あるいは別の実施形態において、アルキルエーテルスパーサ基またはポリサッカライドによってスルホン酸ナトリウム塩基が親油性空洞から離れたポリアニオン性 - シクロデキストリン誘導体を含む、液体製剤も検討される。一実施形態において、薬剤はメチルセルロースである。別の実施形態において、薬剤は、ブチルエーテルスパーサ基によってスルホン酸ナトリウム塩が親油性空洞から離れたポリアニオン性 - シクロデキストリン誘導体、たとえば CAPTISOL（登録商標）（CyDex、オーバーランド、カンザス州）である。当業者は、薬剤の水溶液、たとえば 40% 水溶液を調製することによって；たとえば 20%、10%、5%、2.5%、0%（対照）などの溶液を作製するために段階希釈を調整することによって；開示した化合物の過剰量（薬剤によって可溶化されうる量と比較して）を添加することによって；たとえば加熱、攪拌、超音波処理などの好適な条件下で混合することによって；透明溶液を得るために得られた混合物を遠心分離または濾過することによって；開示した化合物の濃度について溶液を分析することによって；好適な薬剤 / 開示した化合物の製剤を評価できる。

【0569】

本明細書で引用したすべての刊行物および特許文書は、このような刊行物または文書が参照として本明細書に組み入れられるように特別および個々に指示されたかのように、参照として本明細書に組み入れられる。刊行物および特許文書の引用は、いずれかが関連先行技術であると認めるものではなく、その内容および日付について一切認めるものでもない。本発明はここで書面での記載によって説明されてきたが、当業者は、本発明が多様な実施形態で実施されうることに、上記の説明および以下の実施例が例示的であり、続く請求項の制限でないことを認識するであろう。

【実施例】

【0570】

（実施例 1）

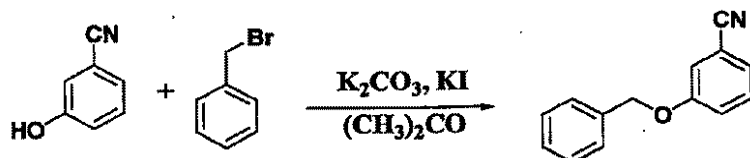
合成

本発明の化合物の代表的な合成を本明細書に記載する。化合物 1 および 2（KX1-136 および KX1-305）の合成

3-ベンジルオキシベンズニトリル

【0571】

【化 114】



3-シアノフェノール（5.00 g、42.00 mmol）のアセトン（100 ml）溶液に、炭酸カリウム（5.79 g、42.0 mmol）、ヨウ化カリウム（335 mg、21.0 mmol）および臭化ベンジル（4.20 ml、42.00 mmol）を添加して、反応混合物を 12 時間還流して（TLC、酢酸エチル：ヘキサン 1：1、 $R_f = 0.6$ ）、次に溶媒を真空下で除去して、残渣を水（50 ml）と酢酸エチル（50 ml）で分配し、有機層を水で 2 回洗浄して、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で蒸発

させて、標的エーテルを黄色油 ( 8 . 4 6 g ) を収率 9 6 % で得た ;

【 0 5 7 2 】

【 化 1 1 5 】

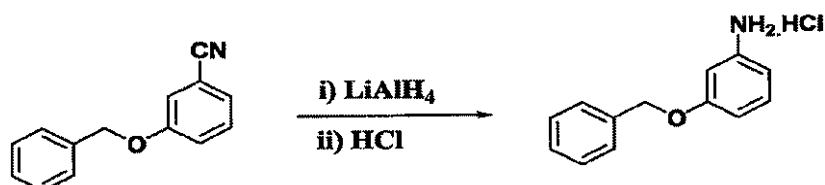
<sup>1</sup>H NMR (DMSO

(ジメチルスルホキシド), 400 MHz): δ 7.51-7.33(m, 9H), 5.16(s, 2H).

3 - ベンジルオキシベンジルアミンヒドロクロライド

【 0 5 7 3 】

【 化 1 1 6 】



10

水素化アルミニウムリチウム、L A H ( 4 . 3 1 4 g 、 1 1 3 . 6 8 4 m m o l ) の無水エーテル ( 2 0 0 m l ) による懸濁物に、3 - ベンジルオキシベンゾニトリルのエーテル ( 7 . 9 2 g 、 3 7 . 8 9 4 m m o l ) 溶液を室温にて 1 0 分間にわたって滴加して、4 時間撹拌して ( T L C 、 酢酸エチル : ヘキサン 1 : 3 、  $R_f = 0 . 5$  ) 、反応を酢酸エチル 1 0 m l および水 1 0 m l によって停止させ、濾過した。有機層を水で洗浄して、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥させて、濃 H C l 1 0 m l で処理すると、すぐに白色沈殿 ( 6 g ) が収率 6 8 % で生成した。

20

【 0 5 7 4 】

【 化 1 1 7 】

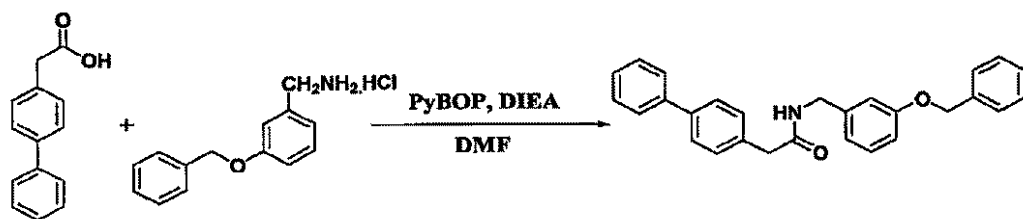
<sup>1</sup>H NMR

(DMSO, 400 MHz): δ 8.33(s, 3H), 7.45-7.37(m, 4H), 7.34-7.30(m, 2H), 7.19(s, 1H), 7.02(t,  $J=10\text{Hz}$ , 2H), 5.10(s, 2H), 3.97(s, 2H).

N ( 3 - ベンジルオキシ - ベンジル ) - 4 - ビフェニルアセトアミド

【 0 5 7 5 】

【 化 1 1 8 】



30

4 - ビフェニル酢酸 ( 2 . 2 9 g 、 1 0 . 4 5 m m o l ) のジメチルホルムアミド、D M F ( 3 0 m l ) 溶液に、ジイソプロピルエチルアミン、D I E A ( 5 . 4 7 m l 、 3 1 . 3 5 m m o l ) を添加して、室温にて 1 5 分間撹拌し、次にベンゾトリアゾリルオキシ - トリス [ ピロリジノ ] - ホスホニウムヘキサフルオロホスフェート、P y B O P ( 商標 ) ( 5 . 4 3 g 、 1 0 . 4 5 m m o l ) を添加して、撹拌をさらに 3 0 分間継続し、次に 3 - ベンジルオキシベンジルアミンヒドロクロライド ( 2 . 6 g 、 1 0 . 4 5 m m o l ) を添加して、撹拌を 2 4 時間継続した。反応混合物を次に、( 1 0 m l ) 1 N H C l で酸性化した氷冷水に注ぎ、酢酸エチル ( 1 0 0 m l ) で抽出して、有機層を  $\text{NaHCO}_3$  の飽和溶液、水および塩水で洗浄し、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥させて、溶媒を真空下で除去して、所望の化合物の黄色がかった白色粉末 ( 2 . 6 5 g ) を収率 6 2 % で得た。

40

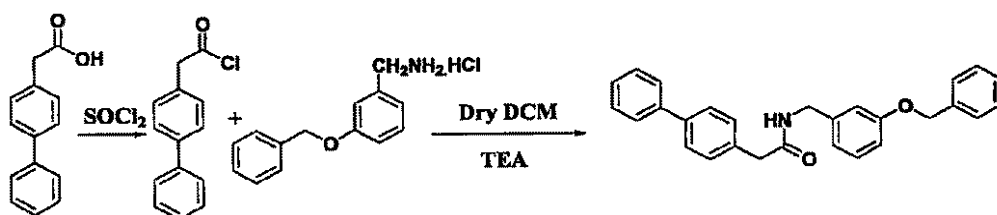
【 0 5 7 6 】

別の手順は、次の反応で示すような酸塩化物を使用するアミド形成を含む。

50

【 0 5 7 7 】

【 化 1 1 9 】



フラスコ内の4 - ビフェニル酢酸 ( 2 . 5 g ) に、塩化チオニル ( 2 0 m l ) を添加して、加熱して1時間にわたって還流させて、冷却し、過剰な塩化チオニルを真空下で乾燥まで除去し、次に產生された粗酸塩化物 2 . 8 g を無水 D C M ( ジクロロメタン ) ( 3 0 m l ) に溶解させて、0 にて等モル量の3 - ベンジルオキシベンジルアミンの、トリエチルアミン ( T E A ) ( 1 . 5 m o l ) を含む D C M ( 1 0 m l ) による溶液に滴加して、5 時間攪拌し、次に酸性化冷水に注いで、有機層を水、塩水、および溶媒で洗浄して、溶媒を減圧下で除去して、標的アミドを収率 8 0 % で得た。

10

【 0 5 7 8 】

【 化 1 2 0 】

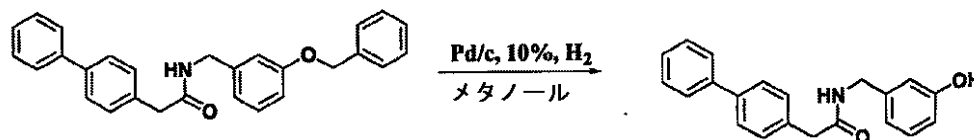
<sup>1</sup>H NMR (DMSO, 500 MHz): δ 8.58 (t, J=12Hz 1H), 7.60-7.57 (m, 4H), 7.44-7.29(m, 10H), δ 7.21(t, J=16.5Hz, 2H), 6.85(d, J=6.5Hz, 2H), 6.81(d, J=8.0Hz, 1H), 5.00(s, 2H), 4.24(d, J=6Hz, 2H), 3.51(s, 2H).

20

化合物 1 : N ( 3 - ヒドロキシ - ベンジル ) - 4 - ビフェニルアセトアミド

【 0 5 7 9 】

【 化 1 2 1 】



メタノール ( 2 0 m l ) に溶解させた本エーテル ( 5 . 0 0 g 、 1 3 . 3 5 m m o l ) のベンジル基を除去するために、P a r r 水素添加装置 ( 5 5 p s i ) にて本溶液に触媒量の 1 0 % P d / C ( 3 5 5 m g 、 2 . 2 1 m m o l ) を 5 分間にわたって添加し、セライトで濾過して、溶媒を真空下で除去して、標的フェノールを黄色がかった粉末 ( 3 . 2 0 g ) として収率 8 4 % で得て、メタノールから結晶化させて、白色結晶性物質 ( 1 . 5 g ) を得た、m p = 1 6 9 ~ 1 7 0 。

30

【 0 5 8 0 】

【 化 1 2 2 】

<sup>1</sup>H NMR (DMSO, 400 MHz): δ 9.34(s, 1H), 8.53(s, 1H), 7.63(d, J=8Hz, 2H), 7.58(d, J=8.4Hz, 2H), 7.44(t, J=7.6Hz, 2H), 7.35(d, J=8Hz, 3H), 7.07(t, J=8Hz, 1H), 6.65-6.60(m, 3H), 4.17(d, J=5.6Hz, 2H), 3.5(s, 2H).

40

F A B ( 高速原子衝撃 )

【 0 5 8 1 】

【 化 1 2 3 】

HRMS *m/e* calcd. (M+H) C<sub>21</sub>H<sub>20</sub>NO<sub>2</sub> に関して : 318.1449; 検出 : 318.1484.

化合物 2 : N ( 3 - フルオロ - ベンジル ) - 4 - ビフェニルアセトアミド

【 0 5 8 2 】

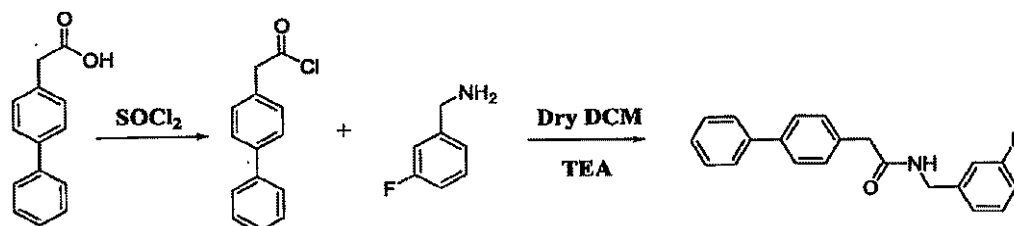
## 【化 1 2 4】



4 - ビフェニル酢酸 (2.00 g、9.42 mmol) の DMF (20 ml) 溶液に、DIEA (3.29 ml、18.84 mmol) を添加して、室温にて 15 分間攪拌して、次に PyBOP (4.90 g、9.42 mmol) を添加して、攪拌をさらに 30 分間継続し、次に 3 - フルオロベンジルアミン (1.18 g、9.42 mmol) を添加して、攪拌を 24 時間継続し、次に反応混合物を (10 ml) 1 N HCl で酸性化した氷冷水に注ぎ、酢酸エチル (100 ml) で抽出し、有機層を NaHCO<sub>3</sub> の飽和溶液、水、および塩水で洗浄して、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させて、溶媒を真空下で除去して、所望の化合物の白色粉末 (1.00 g) を収率 33% で得た。別の方法は、下で説明する酸塩化物カップリング法を含む。

## 【0583】

## 【化 1 2 5】



4 - ビフェニル酢酸 (2.5 g、11.78 mmol) をフラスコに入れ、次に塩化チオニル (15 ml) を添加して、加熱して 1 時間にわたって還流させて、冷却し、過剰な塩化チオニルを真空下で乾燥まで除去し、次に產生された粗酸塩化物 (2.8 g、12.13 mmol) を無水 DCM (30 ml) に溶解させて、0℃にて 3 - ベンジルオキシベンジルアミン (1.38 ml、12.13 mmol) の、TEA (1.69 ml、12.13 mmol) を含む DCM (10 ml) による溶液に滴加して、5 時間攪拌し、次に酸性化冷水に注いで、有機層を水、塩水、および溶媒で洗浄して、溶媒を減圧下で除去して、標的アミド (3.1 g) を収率 80% で得た。メタノールから再結晶化させた、mp = 170 ~ 172℃。

## 【0584】

## 【化 1 2 6】

<sup>1</sup>H NMR (DMSO

500 MHz): δ 8.62(t, J=11Hz, 1H), 7.63(d, J=8Hz, 2H), 7.59(d, J=8.5Hz, 2H), 7.44(t,

J=7.5Hz, 2H), 7.37-7.31(m, 4H), 7.08-7.01(m, 3H), 4.28(d, J=5.5Hz, 2H), 3.52(s, 2H). FAB

HRMS m/e calcd. For (M+H) C<sub>21</sub>H<sub>18</sub>FNO: 320.1406; 検出: 320.2, および検出された基準ピーク

: (M+Na) に関して 342.1262 ; calcd. 342.1372.

化合物 3、KX1-306 の合成

スキーム 1 に概説した合成は、ビフェニル酢酸の酸塩化物生成で始まり、3, 5 - ジベンジルオキシベンジルアミンによるアミドカップリングが続いた。多くの不純物が酸塩化物生成によって導入された。しかしながら他のアミドカップリング手順、たとえば PyBOP またはカルボジイミドも本反応で使用されうる。

## 【0585】

ベンジル基の 1 個の開裂は、15 分間にわたって高圧水素 (50 ~ 60 psi) 下で達

10

20

30

40

50



成した。反応はTLCによって監視した。シリカゲルクロマトグラフィーを使用して生成物を開始物質からはもちろんのこと、ジヒドロキシ副生成物からも分離した。

【0586】

ビフェニル酢酸(220mg、1.00mmol)をDCMに溶解させて、塩化チオニル5当量(0.38mL)を添加して、反応物を4時間還流させた。溶媒を真空中で除去して、残渣をDCMに溶解させた。3,5-ジベンジルオキシベンジルアミン(1.1当量)、続いてTEA(1当量)を添加した。次に反応混合物を室温にて一晩撹拌した。反応物を(DCM)によって45mLまで希釈して、1N HCl(3×20L)、飽和重炭酸ナトリウム(3×20mL)、および塩水(3×20mL)で洗浄した。反応物を次に硫酸ナトリウムで乾燥させて、真空中で除去して、粗生成物330mgを得た。シリカゲルクロマトグラフィー(1:1 DCM:EtOAc(酢酸エチル))によって、純生成物220mgを得た。TLC  $R_f = 0.2$  (単一スポット、7:3 ヘキサン:EtOAc)。

【0587】

【化127】

LCMS 514.2(m+H), 536.2(m+Na),  $^1\text{H}$ NMR (300 MHz,

$\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 3.65(s, 2H), 4.50(d, 5.7Hz, 2H), 4.96(s, 4H), 5.71(s, 1H), 6.43(s, 2H), 6.49(s, 1H), 7.58-7.26(m, 19H).

ジベンジルオキシアミド(1)を、パールボトル内で穏やかに加熱しながらEtOAc(酢酸エチル)15mLに溶解させた。これを50psi水素の水素添加装置に15時間入れた。反応物をセライトで濾過して、溶媒を真空中で除去し、開始物質および生成物の粗混合物を得た。シリカゲルクロマトグラフィーにより、50mgの1および41mgの所望の生成物KX1-306を得た；

【0588】

【化128】

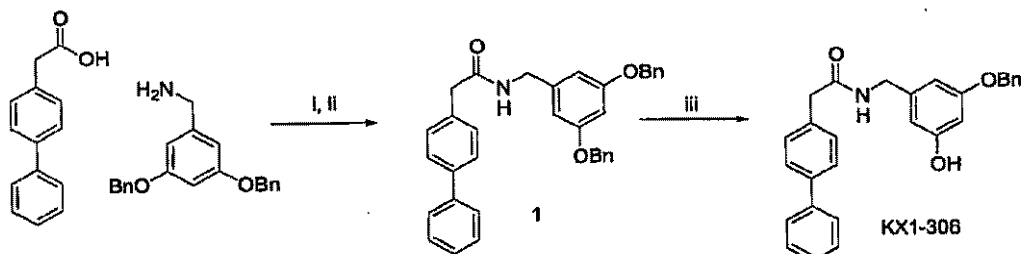
LCMS 424.1(m+H), 446.2(m+Na), 847.0(2m+H),

868.9(2m+Na).  $^1\text{H}$ NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 3.66(s, 2H), 4.38(d, 5.6Hz, 2H), 4.98(s, 2H), 5.71(s, 1H), 6.43(s, 2H), 6.49(s, 1H), 7.30-7.45(m, 10H), 7.54-7.57(m, 4H).

スキーム1

【0589】

【化129】



試薬: i)  $\text{SOCl}_2$ , DCM. ii) 3,5-ジベンジルオキシベンジルアミン(1.0当量)、TEA(2.0当量) 収率20%(2工程、クロマトグラフィーによる)、iii) 10% Pd/C(10mol%),  $\text{H}_2$ , 55psi, EtOAc 24時間(53%、クロマトグラフィー後、BORMS).

化合物4、KX1-307の合成

合成はスキーム2に概説されている。1つの合成において、反応はアミド結合生成で始まり、2を得て、フェニルボロン酸を用いたSuzukiカップリングが続き、メタビフェニル生成物で特定の化合物4、KX1-307を得た。Suzuki反応では、ビフェニル生成物が産生されたが、反応は追加の時間、加熱および余分の触媒にもかかわらず完

10

20

30

40

50

了まで進まなかった（NMRおよびLCMSにより）。シリカゲルクロマトグラフィーを使用すると、生成物はブromo開始物質2から分離できなかった。Suzukiとアミドカップリングを逆転させると分離における問題が解決され、メタビフェニルアミドKX1-307はもちろんのこと、2'-フルオロビフェニル-4-アセトアミドKX1-309（化合物6、スキーム3）も正しく産生された。

【0590】

3-ブromoフェニル酢酸（250 mg、1.163 mmol）およびフェニルボロン酸156 mg（1.1当量）を水：イソプロパノール（6：1）6 mLに溶解させた。炭酸ナトリウム（160 mg、1.3当量）を蒸留水0.5 mLに溶解させて、反応物に添加して、次にPd(OH)<sub>2</sub>/C（74 mg、3 mol %）を添加した。これを65 °Cの水浴で5時間回転させた。反応物を濾紙で濾過した。濾紙をイソプロパノール：水：1 N NaOH（35：5：1）25 mLで洗浄した。洗浄液を合せ、1 N硫酸によってpH<sub>2</sub>まで酸性化した。イソプロパノールを真空中で除去して、水（10 mL）を添加した。本水層はジクロロメタン（3 × 20 mL）で洗浄した。有機洗浄液を合せて、硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空中で除去して、ビフェニル生成物3 215 mg（収率87 %）を得た。TLC R<sub>f</sub> = 0.7（長いストリーク、1：1 EtOAc：DCM）。

【0591】

【化130】

<sup>1</sup>HNMR (300 MHz,

CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 3.72 (s, 2H), 7.26-7.60 (m, 9H).

3-ビフェニル酢酸（3）（100 mg、0.472 mmol）、3-フルオロベンジルアミン（1.1当量）、1-（3-ジメチルアミノプロピル）-3-エチルカルボジイミドヒドロクロライド、EDCI（1.1当量）、およびHOBt（1-ヒドロキシベンゾトリアゾール、1.0当量）をすべて無水DCM 10 mLに溶解させた。10分後、DIEA（1.1当量）を添加して、反応を一晩進めさせた。反応物を25 mLまで希釈して、1 N HCl（3 × 10 L）、飽和重炭酸ナトリウム（3 × 10 mL）、および塩水（2 × 20 mL）で洗浄した。反応物を硫酸ナトリウムで乾燥させて、真空中で除去して、純KX1-307 124 mg（収率83 %）を得た。TLC R<sub>f</sub> = 0.7（単一スポット、1：1 EtOAc：DCM）。

【0592】

【化131】

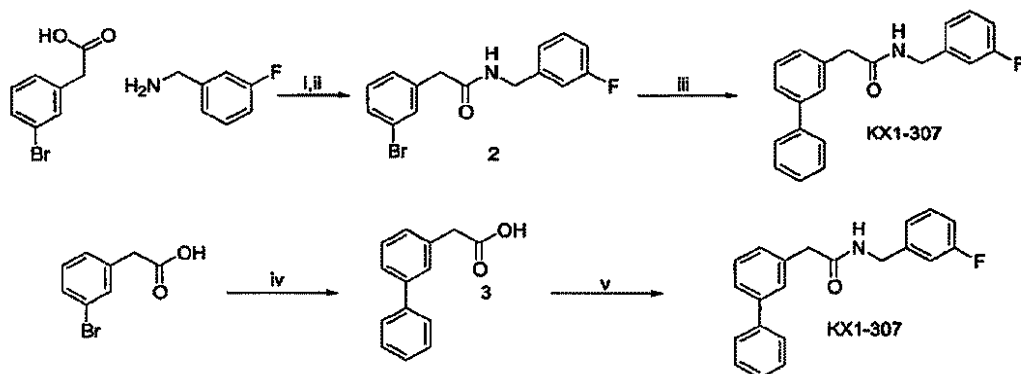
<sup>1</sup>HNMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 3.69 (s, 2H) 4.40 (d, 6.0Hz) 5.77 (s, 1H)

6.86-6.96 (m, 3H) 7.10-7.26 (m, 2H) 7.32 (m, 8H).

スキーム2

【0593】

【化132】



10

20

30

40

50

試薬：i)  $\text{SOCl}_2$ 、DCM。ii) 3-フルオロベンジルアミン (1.1 当量)、DIEA (2.2 当量) (クロマトグラフィー後 20%)、iii) フェニルボロン酸 (1.2 当量)、2 M 炭酸ナトリウム、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  (3 mol%)、トルエン (分離不能混合物)。iv) フェニルボロン酸 (1.1 当量)、 $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (1.3 当量)、 $\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}$  (3 mol%)、1:6 イソプロパノール:水 (収率 87%)。v) 3-フルオロベンジルアミン (1.1 当量)、EDCI (1.1 当量)、HOBT (1.0 当量)、DIEA (1.1 当量) (収率 83%)。

【0594】

化合物 6、KX-309 の合成

10

合成はスキーム 3 に概説されている。4-ブロモフェニル酢酸 (500 mg、2.33 mmol) および 2-フルオロフェニルボロン酸 358 mg (1.1 当量) を 6:1 水:イソプロパノール 12 mL に溶解させた。炭酸ナトリウム (320 mg、1.3 当量) を蒸留水 1 mL に溶解させて、反応物に添加して、次に  $\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}$  (148 mg、3 mol%) を添加した。これを 65 の水浴で 5 時間回転させた。反応物を濾紙で濾過した。濾紙をイソプロパノール:水:1 N NaOH (35:5:1) 50 mL で洗浄した。洗浄液を合せ、1 N 硫酸によって pH 2 まで酸性化した。イソプロパノールを真空中で除去して、水 (20 mL) を添加して、ジクロロメタン (3 x 30 mL) で洗浄した。有機洗浄液を合せて、硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空中で除去して、ビフェニル生成物 4 177 mg (収率 35%) を得た。TLC  $R_f = 0.7$  (長いストリーク、1:1 EtOAc:DCM)。

20

【0595】

【化133】

$^1\text{H}$ NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm)

3.73 (s, 2H), 7.16 (t, 10.5Hz, 1H), 7.22 (t, 7.5Hz, 1H), 7.32 (qd, 1.5Hz, 7.5Hz, 1H), 7.38 (d, 8.0Hz, 2H), 7.44 (td, 1.5Hz, 7.5Hz, 1H), 7.54 (d, 8.0Hz, 2H).

2'-フルオロビフェニル酢酸 (4) (103 mg、0.448 mmol)、3-フルオロベンジルアミン (1.1 当量)、EDCI (1.1 当量)、および HOBT (1.0 当量) をすべて無水 DCM 6 mL に溶解させた。10 分後、DIEA (1.1 当量) を添加して、反応を一晩進めさせた。反応物を 25 mL まで希釈して、1 N HCl (3 x 10 L)、飽和重炭酸ナトリウム (3 x 10 mL)、および塩水 (2 x 20 mL) で洗浄した。反応物を硫酸ナトリウムで乾燥させて、真空中で除去して、化合物 6、KX-309 126 mg (収率 83%) を得た。

30

【0596】

【化134】

LCMS 360.1

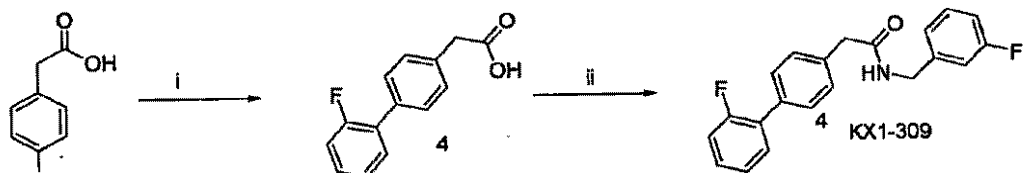
(m+Na) 696.8(2m+Na).  $^1\text{H}$ NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 3.67 (s, 2H) 4.21 (d, 6.0Hz, 2H) 5.79 (s, 1H) 6.87-6.98 (m, 3H) 7.10-7.44 (m, 7H) 7.53 (dd, 1.5Hz, 7.5Hz, 2H).

40

スキーム 3

【0597】

## 【化 1 3 5】



試薬：i) フェニルボロン酸 (1.1 当量)、 $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (1.3 当量)、 $\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}$  (3 mol %)、1:6 イソプロパノール:水 (収率 35%)、ii) 3-フルオロベンジルアミン (1.1 当量)、EDCI (1.1 当量)、HOBT (1.0 当量)、DIEA (1.1 当量)、収率 83%。

10

化合物 5 : N - ( 3 - フルオロフェニル ) - 4 - ビフェニルアセトアミド K X I - 3 0 8 の合成

塩化チオニル ( 0 . 3 8 m l 、 5 . 0 m m o l e ) を 4 - ビフェニル酢酸 ( 0 . 2 g 、 0 . 9 m m o l e ) のジクロロメタン 5 m l による氷水冷却溶液に添加して、溶液を室温まで加温して、次に還流下で 1 時間加熱し、溶媒および過剰な塩化チオニルを真空下で除去して、生成した油をジクロロメタン 5 m l に再溶解させ、4 - ジメチルアミノピリジン ( 0 . 1 2 g m 、 1 . 0 m m o l e ) および 3 - フルオロアニリン ( 0 . 1 1 g m 、 1 . 0 m m o l e ) の添加を続け、室温にて一晩攪拌して、次に反応混合物をジクロロメタン 1 0 m l および水 2 0 m l で希釈し、有機層を 1 N H C l 、飽和  $\text{NaHCO}_3$  溶液、および飽和  $\text{NaCl}$  溶液で洗浄して、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$  を使用して乾燥させ、乾燥まで蒸発させた ( 0 . 2 g m 、 7 2 % ) 。

20

## 【 0 5 9 8 】

## 【化 1 3 6】

$\text{H}_1$ -NMR INOVA-500 ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3.805 (s,

2H), 6.815 (t,  $J=8.5$  Hz, 1H), 7.068 (d,  $J=8.0$  Hz, 1H), 7.218-7.284 (m, 2H), 7.380-7.499 (m,

6H) 7.620-7.664 (m, 4H). MS ( $m/z$ ) 306.2 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

化合物 7 : N - ( 3 - フルオロフェニル ) - 4 - ( 3 - フルオロフェニル ) フェニルアセトアミド K X I - 3 1 0 の合成

30

( 4 ' - フルオロ - ビフェニル - 4 - イル ) 酢酸の合成 : 4 - ブロモ - フェニル酢酸 ( 0 . 5 g m 、 2 . 3 m m o l e ) 、 3 - フルオロフェニルボロン酸 ( 0 . 3 6 g m 、 2 . 4 m m o l e ) および 5 0 % の水で湿潤させた 1 0 % パラジウム炭素 ( 0 . 1 6 g m 、 0 . 0 7 5 m m o l e Pd ) を 5 : 1 水 : イソプロパノール混合物 1 0 0 m l に添加して、水 3 m l に溶解させた  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  ( 0 . 3 2 g m 、 3 m m o l e ) を上の混合物に添加し、反応物を 6 5 ~ 7 0 にて一晩加熱して、反応物を室温まで冷却し、7 0 : 1 5 : 1 i - P r O H /  $\text{H}_2\text{O}$  / 1 0 %  $\text{NaOH}$  2 0 m l で希釈して、濾過して、触媒は上の混合物を使用して 2 0 m l  $\times$  3 で洗浄し、濾液は 2 0 %  $\text{H}_2\text{SO}_4$  を使用して酸性化して、濾過し、( 3 ' - フルオロ - ビフェニル - 4 - イル ) - 酢酸を乾燥させた : ( 0 . 4 g m 、 7 5 % )

40

## 【 0 5 9 9 】

## 【化 1 3 7】

$\text{H}^1$ -NMR

INOVA-500 ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  3.623 (s, 2H), 7.192 (m, 1H), 7.358 (d,  $J=8.0$  Hz, 2H), 7.474-

7.515 (m, 3H), 7.652 (d,  $J=8.0$  Hz, 2H), 12.316 (s, 1H).

3 - フルオロベンジルアミン ( 0 . 1 4 m l 、 1 . 1 m m o l e ) 、  $\text{PyBOP}$  ( 0 . 5 7 g m 、 1 . 1 m m o l e ) 、 および  $\text{DIEA}$  ( 0 . 3 6 m l 、 2 . 2 m m o l e ) を  $\text{DMF}$  に溶解させて一晩攪拌して、次に反応混合物を水に注いで、固体を濾過により収集し、水 - メタノールを使用して再結晶させた ( 0 . 2 2 g m 、 7 6 % ) ;

50

【 0 6 0 0 】

【 化 1 3 8 】

$^1\text{H-NMR}$  INOVA-500 (DMSO  $d_6$ )  $\delta$  3.550(s, 2H), 4.303(d,  $J=6.5\text{Hz}$ , 2H), 7.027-7.097(m, 3H), 7.197(m, 1H), 7.350(m, 1H), 7.389(d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 2H), 7.477-7.518(m, 3H), 7.657(d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 2H), 8.652(t,  $J=5.5\text{Hz}$ , 1H). MS ( $m/z$ ) 338.1 ( $M+H$ ) $^+$ .

化合物 8 : N - ( 3 - フルオロベンジル ) - 4 - ( 4 - フルオロフェニル ) フェニルアセトアミド K X I - 3 1 1 の合成

( 4 ' - フルオロ - ビフェニル - 4 - イル ) 酢酸の合成 : 4 - ブロモ - フェニル酢酸 ( 0 . 5 g m 、 2 . 3 m m o l e ) 、 4 - フルオロフェニルボロン酸 ( 0 . 3 6 g m 、 2 . 4 m m o l e ) および 5 0 % の水で湿潤させた 1 0 % パラジウム炭素 ( 0 . 1 6 g m 、 0 . 0 7 5 m m o l e P d ) を 5 : 1 水 : イソプロパノール混合物 1 0 m l に添加して、次に水 3 m l に溶解させた  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  ( 0 . 3 2 g m 、 3 m m o l e ) を上の混合物に添加し、反応物を 6 5 ~ 7 0 にて一晩加熱して、反応物を室温まで冷却し、7 0 : 1 5 : 1 i - P r O H / H \_ 2 O / 1 0 % N a O H 2 0 m l で希釈して、濾過して、触媒は上の混合物を使用して 2 0 m l x 3 で洗浄し、濾液は 2 0 % H \_ 2 S O \_ 4 を使用して酸性化して、濾過、乾燥させた : ( 0 . 4 g m 、 7 5 % )

【 0 6 0 1 】

【 化 1 3 9 】

$^1\text{H-NMR}$  INOVA-500 (DMSO  $d_6$ )  $\delta$  3.621(s, 2H), 7.290(t,  $J=8.5\text{Hz}$ , 2H), 7.351(d,  $J=7.5\text{Hz}$ , 2H), 7.593(d,  $J=7.5\text{Hz}$ , 2H), 7.695(t,  $J=7\text{Hz}$ , 2H), 12.386(s, 1H).

( 4 ' - フルオロ - ビフェニル - 4 - イル ) 酢酸 ( 0 . 2 g m 、 0 . 9 m m o l e ) 、 3 - フルオロベンジルアミン ( 0 . 1 4 m l 、 1 . 1 m m o l e ) 、 P y B O P ( 0 . 5 7 g m 、 1 . 1 m m o l e ) 、 および D I E A ( 0 . 3 6 m l 、 2 . 2 m m o l e ) を D M F に溶解させて一晩攪拌して、次に反応混合物を水に注いで、固体を濾過により収集し、水 - メタノールを使用して再結晶させた ( 0 . 2 6 g m 、 9 0 % ) ;

【 0 6 0 2 】

【 化 1 4 0 】

$^1\text{H-NMR}$  INOVA-500 (DMSO  $d_6$ )  $\delta$  3.541(s, 2H), 4.304(d,  $J=5.5\text{Hz}$ , 2H), 7.027-7.098(m, 3H), 7.273-7.382(m, 5H), 7.582(d,  $J=8.0$ , 2H), 7.694(m, 2H), 8.641(t,  $J=5.5\text{Hz}$ , 2H) MS ( $m/z$ ) 338.1 ( $M+H$ ) $^+$ .

化合物 9 : N - ( 3 - フルオロベンジル ) - N - メチル - 4 - ビフェニルアセトアミド、K X I - 3 1 2 の合成

4 - ビフェニル酢酸 ( 0 . 2 5 g m 、 1 . 2 m m o l e ) 、 N - メチル - 3 - フルオロベンジルアミン ( 0 . 1 6 g m 、 1 . 2 m m o l e ) 、 E D C I ( 0 . 2 3 g m 、 1 . 2 m m o l e ) 、 および D I E A ( 0 . 4 2 m l 、 2 . 4 m m o l e ) を D C M 1 0 m l に溶解させて、一晩攪拌した。反応混合物を D C M 1 0 m l で希釈して、1 0 % H C l 、飽和  $\text{NaHCO}_3$  溶液、および飽和  $\text{NaCl}$  溶液で洗浄し、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$  を使用して乾燥させて、蒸発させて粘性透明油 ( 1 6 0 m g 、 4 3 % ) を産生させ、 $^1\text{H-NMR}$  INOVA - 5 0 0 ( D M S O  $d_6$  ) は 1 : 2 の比のシスおよびトランス異性体の混合物の存在を示し、NMR 実験を 5 0 にて行くと、化学シフトの値がわずかに変化した、比にはほとんど影響がなかった。プロトンは、それが一方の異性体または他方の異性体に属することを示すために、 $H_a$  または  $H_b$  と標識される。

【 0 6 0 3 】

【化 1 4 1】

 $^1\text{H}$ -NMR INOVA-500 (DMSO  $d_6$ ) 2.813(s, 3H<sub>a</sub>),

【 0 6 0 4】

【化 1 4 2】

3.000(s, 3 H<sub>b</sub>), 3.784(s, 2H<sub>a</sub>), 3.841(s, 2H<sub>b</sub>), 4.543(s, 2H<sub>b</sub>), 4.681(s, 2H<sub>a</sub>), 6.931-7.649(m, 13 H<sub>a</sub>+13 H<sub>b</sub>). MS ( $m/z$ ) 334.2 (M+H)<sup>+</sup>.

化合物 10、N - ( 3 - フルオロベンジル ) - 4 - フェニル - 2 - フロオロフェニルアセ  
トアミド、K X 1 - 3 1 3 の合成。

10

【 0 6 0 5】

4 - ブロモ - 2 - フルオロ - フェニルアセトアミドの合成 : 4 - ブロモ - 2 - フルオロ  
ベンジルブロミド ( 5 g m、18.7 mmol ) をエタノール 30 ml に溶解させて、  
これに KCN ( 2.43 g m、37.4 mmol ) の水溶液 ( 10 ml ) を添加し、一  
晩還流させて、次にそれを室温まで冷却して、碎氷 200 ml 中に注ぎ、濾過して、1 :  
1 酢酸エチル、続いて酢酸エチルを使用してクロマトグラフィーにかけて ( シアノ化合  
物をシリカゲルで加水分解して、カルボキサミドを産生した )、これを蒸発させて、白色  
固体を産生させた ( 1.3 g m、32% )。

【 0 6 0 6】

20

【化 1 4 3】

$^1\text{H}$ -NMR INOVA-500 (DMSO  $d_6$ )  $\delta$  3.436 (s, 2H), 7.005(s, 1H), 7.289(t, J=8.0Hz,  
1H), 7.361(d, J=8.0Hz, 1H), 7.478(m, 1H), 7.517(s, 1H).

4 - ブロモ - 2 - フルオロ - フェニル酢酸の合成 : 4 - ブロモ - 2 - フルオロ - フェニ  
ルアセトアミド ( 1.3 g m ) を 30% NaOH 100 ml に懸濁させて、還流温度に  
て 24 時間加熱し、室温まで冷却して、DCM および酢酸エチルによって洗浄した。水層  
を濃 HCl によって酸性化して、酢酸エチルで抽出し、蒸発させた ; 残渣をイソプロパノ  
ール - 水から結晶化させて、針状結晶 ( 0.5 g m、38% ) を得た。

【 0 6 0 7】

30

【化 1 4 4】

 $^1\text{H}$ -

NMR INOVA-500 (DMSO  $d_6$ )  $\delta$  3.619(s, 2H), 7.316(t, J=8.0Hz, 1H), 7.379(dd, J=8.0,  
1.5Hz, 1H), 7.516(dd, J=8.0, 1.5Hz, 1H), 12.555(s, 1H).

4 - フェニル - 2 - フルオロフェニル酢酸の合成 : 4 - ブロモ - 2 - フルオロ - フェニ  
ル酢酸 ( 0.25 g m、1.1 mmol )、フェニルボロン酸 ( 0.15 g m、1.2  
mmol ) および 50% の水で湿潤させた 10% パラジウム炭素 ( 0.07 g m、0.  
033 mmol Pd ) を 5 : 1 水 : イソプロパノール混合物 10 ml に添加して、  
次に水 3 ml に溶解させた Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> ( 0.14 g m、1.3 mmol ) を上の混合  
物に添加し、反応物を 65 ~ 70 にて一晩加熱して、反応物を室温まで冷却し、70 :  
15 : 1 i - PrOH / H<sub>2</sub>O / 10% NaOH 20 ml で希釈して、濾過して、  
触媒は上の混合物を使用して 20 ml x 3 で洗浄し、濾液は 20% H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> を使用し  
て酸性化して、濾過、乾燥させた : ( 0.2 g m、83% )

40

【 0 6 0 8】

【化 1 4 5】

 $^1\text{H}$ -NMR INOVA-500 (DMSO

$d_6$ )  $\delta$  3.675(s, 2H), 7.382-7.518(m, 6H), 7.707(d, J=7.5Hz, 2H), 12.498(s, 1H).

N - ( 3 - フルオロベンジル ) - 4 - フェニル - 2 - フロオロフェニルアセトアミドの

50

合成：4 - フェニル - 2 - フルオロフェニル酢酸 ( 0 . 2 g m、0 . 9 m m o l e )、3 - フルオロベンジルアミン ( 0 . 1 4 m l、1 . 1 m m o l e )、Py B O P ( 0 . 5 7 g m、1 . 1 m m o l e )、および D I E A ( 0 . 3 6 m l、2 . 2 m m o l e ) を D M F に溶解させて一晩攪拌して、次に反応混合物を水に注いで、固体を濾過により収集し、水 - メタノールを使用して再結晶させた ( 0 . 2 0 g m、7 0 % ) ;

【 0 6 0 9 】

【 化 1 4 6 】

#### $H^1$ -NMR INOVA-500 (DMSO $d_6$ ) $\delta$

3.612(s, 2H), 4.318(d, J=6Hz, 2H), 7.064-7.117(m, 3H), 7.345-7.503(m, 7H), 7.695(d, J=7.5Hz, 2H), 8.660(t, J=6Hz, 1H). MS ( $m/z$ ) 338.1 (M+H) $^+$ .

10

化合物 1 1、N ( 3 - フルオロベンジル ) - 2 - フェニルピリジン - 5 - アセトアミド、K X 1 - 3 1 4 の合成

2 - フェニルピリジン - 5 - 酢酸の合成：2 - クロロピリジン - 5 - 酢酸 ( 0 . 2 g m、1 . 2 1 m m o l e )、フェニルボロン酸 ( 0 . 1 6 g m、1 . 3 m m o l e ) および 5 0 % の水で湿潤させた 1 0 % パラジウム炭素 ( 0 . 0 8 g m、0 . 0 3 6 m m o l e P d ) を 5 : 1 水：イソプロパノール混合物 1 0 m l に添加して、次に水 3 m l に溶解させた  $Na_2CO_3$  ( 0 . 1 5 g m、1 . 4 m m o l e ) を上の混合物に添加し、反応物を 6 5 ~ 7 0 にて一晩加熱して、反応物を室温まで冷却し、7 0 : 1 5 : 1 i - P r O H / H  $_2$  O / 1 0 % N a O H 2 0 m l で希釈して、濾過して、触媒は上の混合物を使用して 2 0 m l x 3 で洗浄し、濾液は真空下で乾燥させて、粗混合物は一切精製せずに次の工程で使用した。N - ( 3 - フルオロベンジル ) - 2 - フェニルピリジン - 5 - フェニルアセトアミドの合成：上の反応からの粗生成物に、3 - フルオロベンジルアミン ( 0 . 1 5 g m、1 . 2 m m o l )、Py B O P ( 0 . 6 7 g m、1 . 3 m m o l e )、および D I E A ( 0 . 3 2 g m、2 . 6 m m o l e )、DMF 中で一晩攪拌した。反応混合物を次に水に注いだ；固体を濾過により収集して、水 - メタノールを使用して再結晶させた ( 0 . 0 6 g m、2 工程で 1 8 % )。

20

【 0 6 1 0 】

【 化 1 4 7 】

30

#### $H^1$ -NMR INOVA-500 ( $CDCl_3$ ) $\delta$ 3.645(s, 2H),

4.438(d, J=5.5Hz, 2H), 5.867(s, 1H), 6.925-7.009(m, 3H), 7.268(m, 1H), 7.408-7.493(m, 3H), 7.735(m, 2H), 7.965-7.982(m, 2H), 8.582(s, 1H). MS ( $m/z$ ) 321.2 (M+H) $^+$ .

化合物 1 2、N - ( 3 - フルオロ - ベンジル ) - 2 - ( 4 - ピリジン - 2 - イル - フェニル ) - アセトアミド、K X 1 - 3 1 5

4 - ( 2 - ピリジニル ) ベンジルアルコールの合成：4 - ( 2 - ピリジニル ) ベンズアルデヒド ( 2 g m、1 1 m m o l )、および  $NaBH_4$  ( 0 . 4 2 g m、1 1 m m o l ) を室温で 2 時間攪拌して、エタノールを蒸発させて、残渣を酢酸エチルに溶解させて、飽和  $NaHCO_3$  溶液、および飽和  $NaCl$  溶液で洗浄し、 $Na_2SO_4$  を使用して乾燥させ、蒸発させて、白色固体を産生させた ( 1 . 5 g m、7 5 % )。

40

【 0 6 1 1 】

( 4 - ピリジン - 2 - イル - フェニル ) 酢酸の合成：4 - ( 2 - ピリジニル ) ベンジルアルコールの粗生成物を D C M 2 0 m l に溶解させ、氷 / メタノールを使用して冷却し、トリエチルアミン ( 1 . 2 5 m l、8 . 9 m o l ) を添加して、続いてメタンスルホンクロライド ( 0 . 7 m l、8 . 9 m m o l e ) を 5 分間にわたって滴加した。T L C が開始物質の消費を示すまで ( 3 時間 ) 反応物を室温にて攪拌して、反応の完了後、反応混合物を水、飽和  $NaHCO_3$  溶液、および飽和  $NaCl$  溶液で洗浄して、蒸発させて、黄色油を産生させ、産生された油を 9 0 % エタノール 2 5 m l に溶解させて、次に K C N (

50

1.05 g m、16.2 mmol e) を添加して、還流下で一晩加熱した。エタノールを蒸発させた；固体を水 50 mL で洗浄して、濾過した。固体を濃 HCl 30 mL に溶解させて、48 時間還流させた；木炭を添加して、1 時間還流させて、濾過した。HCl を蒸発させて、生成された固体を水 5 mL に溶解させ、NaOH 1 N を滴加し、その間に酢酸エチルで抽出し、酢酸エチル抽出物を Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させ、蒸発させて、白色固体 (0.6 g m、3 工程で 35 %) を産生させた。

【0612】

【化148】

<sup>1</sup>H-NMR INOVA-500 (DMSO *d*<sub>6</sub>) δ 3.641(s,

2H), 7.345(t, J=6.0Hz, 1H), 7.381(d, J=8.5Hz, 2H), 7.879(t, J=8.0Hz, 1H), 7.951(d,

J=8.0Hz, 1H), 8.034(d, J=8.0Hz, 2H), 8.662(d, J=4.0Hz, 1H), 12.390(s, 1H).

10

N - ( 3 - フルオロ - ベンジル ) - 2 - ( 4 - ピリジン - 2 - イル - フェニル ) - アセトアミドの合成：(4 - ピリジン - 2 - イル - フェニル) 酢酸 (0.2 g m、0.9 mmol e)、3 - フルオロベンジルアミン (0.14 mL、1.1 mmol e)、PyBOP (0.57 g m、1.1 mmol e)、および DIEA (0.36 mL、2.2 mmol e) を DMF に溶解させて一晩攪拌して、次に反応混合物を水に注いで、固体を濾過により収集し、水 - メタノールを使用して再結晶させた (0.13 g m、45 %)；

【0613】

【化149】

20

<sup>1</sup>H-NMR INOVA-500

(DMSO *d*<sub>6</sub>) δ 3.563(s, 2H), 4.305(d, J=6.0Hz, 2H), 7.032-7.095(m, 3H), 7.332-7.360(m, 2H),

7.404(d, J=8.0Hz, 2H), 7.874(t, J=7.0Hz, 1H), 7.948(d, J=8.0Hz, 1H), 8.034(d, J=8.0Hz, 2H),

8.659(d, J=4.0Hz, 2H). MS (*m/z*) 321.2 (M+H)<sup>+</sup>.

化合物 13 および 24 の合成

ピリジル誘導体、化合物 13、KX1-316、および化合物 24、KX1-327 の合成をスキーム 4 に示す。アミドを最初に EDCI カップリングによって作製して、アミド 5 を得た。次に 3 - または 4 - ピリジルボロン酸を用いた Suzuki を実施した。ピリジン環の塩基性の性質を利用して、生成物を残存する開始物質から精製した。1 N HCl を使用して、生成物を開始物質から水相中へ取り込んだ。有機物で数回洗浄した後、水層を塩基性化して、生成物を酢酸エチルで抽出した。本精製手順は良好に作用して、クロマトグラフィーの必要性を排除した。

KX1-316 (化合物 13)

コンデンサーを 2 個備えた、火力で乾燥させた 50 mL 丸底フラスコにアルゴンを注入した。ジメトキシエタン 15 mL および 2 M 炭酸カリウム 1 mL を 45 ° で加熱して、その間に該溶液にアルゴンを通気させた。1 時間後、プロモアミド (240 mg、0.7475 mmol) および 3 - ピリジルボロン酸 (92 mg、1.1 当量) を添加した。1 時間後、Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (43 mg、5 mol %) を希釈せずに添加した。反応物を 65 ~ 75 ° にて 48 時間加熱した。溶媒を丸底フラスコに注入して、残存する残渣を酢酸エチルで洗浄した。溶媒を合せて、真空中で除去した。残渣を 1 N HCl 20 mL に取り、酢酸エチル (3 x 10 mL) で洗浄した。酸層を次に、2 N NaOH および飽和重炭酸ナトリウムの組合せによって pH 8 ~ 9 まで塩基性化した。次に水層を酢酸エチル (3 x 20 mL) で洗浄した。溶媒抽出物を合せて、硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空中で除去した。残渣をシリカゲルカラム (1 : 1 DCM : EtOAc) で精製して、所望の生成物 90 mg (収率 38 %) を得た。

【0614】

30

40

50



【化 1 5 0】

TLC, Rf 0.2

(1:1DCM:EtOAc). LCMS 321.3 (m+H) 640.8 (2m+Na) 662.9 (2M+Na). <sup>1</sup>HNMR (500 MHz, DMSO) 3.54 (s, 2H) 4.29 (d, 6.0Hz, 2H) 7.00-7.08 (m, 3H) 7.34 (q, 8.0 Hz, 1H) 7.40

【 0 6 1 5】

【化 1 5 1】

(d, 10.0Hz, 2H) 7.47 (dd, 6.0Hz, 10.0Hz, 1H) 7.66 (d, 10.0Hz, 2H) 8.05 (dt, 2.5Hz, 10.0Hz, 1H) 8.55 (dd, 2.0Hz, 6.0Hz, 1H) 6.40 (t, 7.0Hz, 1H) 8.78 (d, 2.5Hz, 1H).

10

K X 1 - 3 2 7 (化合物 2 4)

コンデンサーを 2 個備えた、火力で乾燥させた 50 mL 丸底フラスコにアルゴンを注入した。ジメトキシエタン 15 mL および 2 M 炭酸カリウム 1 mL を 45 で加熱して、その間に該溶液にアルゴンを通気させた。1 時間後、プロモアミド (150 mg、0.4672 mmol) および 4 - ピリジルボロン酸 (57 mg、1 当量) を添加した。1 時間後、Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (27 mg、5 mol%) を希釈せずに添加した。反応物を 65 ~ 75 にて 72 時間加熱した。溶媒を丸底フラスコに注入して、残存する残渣を酢酸エチルで洗浄した。溶媒を合せて、真空中で除去した。残渣を 1 N HCl 20 mL に取り、酢酸エチル (3 x 10 mL) で洗浄した。酸層を次に、2 N NaOH および飽和重炭酸ナトリウムの組合せによって pH 8 ~ 9 まで塩基性化した。次に水層を酢酸エチル (3 x 20 mL) で洗浄した。溶媒抽出物を合せて、硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空中で除去して、所望の生成物 71 mg (収率 48%) を得た。

20

【 0 6 1 6】

【化 1 5 2】

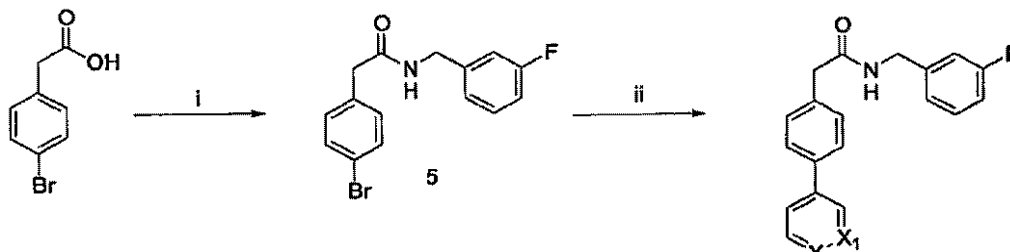
TLC, Rf 0.2 (1:1DCM:EtOAc). LCMS 321.3 (m+H). <sup>1</sup>HNMR (500 MHz, DMSO) 3.56 (s, 2H) 4.29 (d, 6.0Hz, 2H) 7.04 (m, 3H) 7.34 (q, 6.5Hz, 1H) 7.42 (d, 8.0Hz, 2H) 7.69 (d, 6.0Hz, 2H) 7.75 (d, 8.5Hz, 2H) 8.61 (d, 6.0Hz, 2H) 8.64 (t, 5.5Hz, 1H).

30

スキーム 4

【 0 6 1 7】

【化 1 5 3】



40

試薬: I) 3-フルオロベンジルアミン (1.1 当量)、EDCI (1.1 当量)、HOBT (1.0 当量)、DIEA (1.1 当量)、収率 88%。II) 3 (または 4) - ピリジンボロン酸 (1.1 当量)、Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1.3 当量)、Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (5 mol%)、ジメトキシエタン、2 M Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2 当量)。KX1-316 (X<sub>1</sub>=N, X<sub>2</sub>=C) 38%、KX1-327 (X<sub>1</sub>=C, X<sub>2</sub>=N) 47%。

化合物 14、2 - [6 - (3 - クロロ - フェニル) - ピリジン - 3 - イル] - N - (3 - フルオロ - ベンジル) - アセトアミド、KX1 - 317 の合成

2 - (3 - クロロ - フェニル) - ピリジン - 5 - 酢酸の合成: 2 - クロロピリジン - 5 - 酢酸 (0.2 g, 1.21 mmol)、3 - クロロフェニルボロン酸 (0.2 g, 1.3 mmol) および 50% の水で湿潤させた 10% パラジウム炭素 (0.08 g, 0.036 mmol Pd) を 5 : 1 水 : イソプロパノール混合物 10 mL に添

50

加して、次に水 3 ml に溶解させた  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (0.15 gm、1.4 mmole) を上の混合物に添加し、反応物を 65 ~ 70 にて一晩加熱して、反応物を室温まで冷却し、70 : 15 : 1 *i*-PrOH /  $\text{H}_2\text{O}$  / 10% NaOH 20 ml で希釈して、濾過して、触媒は上の混合物を使用して 20 ml x 3 で洗浄し、濾液は真空下で乾燥させて、粗混合物は一切精製せずに次の工程で使用了。

【0618】

2 - [ 6 - ( 3 - クロロ - フェニル ) - ピリジン - 3 - イル ] - N - ( 3 - フルオロ - ベンジル ) - アセトアミドの合成 上の反応からの粗生成物に、3 - フルオロベンジルアミン (0.15 gm、1.2 mmole)、PyBOP (0.67 gm、1.3 mmole)、および DIEA (0.32 gm、2.6 mmole)、DMF 中で一晩撹拌した。反応混合物を次に水に注いだ；固体を濾過により収集して、水 - メタノールを使用して再結晶させた (0.02 gm、2 工程で 6%)。

【0619】

【化154】

#### $^1\text{H}$ -NMR INOVA-500

(DMSO  $d_6$ )  $\delta$  3.611(s, 2H), 4.314(d,  $J=6.0\text{Hz}$ , 2H), 7.048-7.106(m, 3H), 7.364(m, 1H), 7.500-7.545(m, 2H), 7.808(dd,  $J=8.0, 2.0\text{Hz}$ , 1H), 7.997(d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H), 8.046(d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H), 8.126(d,  $J=2.0\text{Hz}$ , 1H), 8.578(s, 1H), 8.699(bs, 1H). MS ( $m/z$ ) 355.2 ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

化合物 14、2 - [ 6 - ( 4 - エチル - フェニル ) - ピリジン - 3 - イル ] - N - ( 3 - フルオロ - ベンジル ) - アセトアミド、KX1-318 の合成

2 - ( 6 - クロロ - ピリジン - 3 - イル ) - N - ( 3 - フルオロ - ベンジル ) - アセトアミドの合成 2 - クロロピリジン - 5 - 酢酸 (0.2 gm、1.21 mmole)、3 - フルオロベンジルアミン (0.15 ml、1.2 mmole)、PyBOP (0.67 gm、1.3 mmole)、および DIEA (0.43 ml、2.6 mmole) を DMF に溶解させて一晩撹拌して、次に反応混合物を水に注いで、固体を濾過により収集し、水 - メタノールを使用して再結晶させた (0.3 gm、85%)；

【0620】

【化155】

#### $^1\text{H}$ -NMR INOVA-500

( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3.562(s, 2H), 4.429(d,  $J=6.5\text{Hz}$ , 2H), 5.868(s, 1H), 6.929-7.015(m, 3H), 7.300-7.333(m, 2H), 7.668(dd,  $J=8, 2.5\text{Hz}$ , 1H), 8.280(d,  $J=2.5\text{Hz}$ , 1H).

2 - [ 6 - ( 4 - エチル - フェニル ) - ピリジン - 3 - イル ] - N - ( 3 - フルオロ - ベンジル ) - アセトアミドの合成：2 - ( 6 - クロロ - ピリジン - 3 - イル ) - N - ( 3 - フルオロ - ベンジル ) - アセトアミド (0.125 gm、0.5 mmole) および 4 - エチルベンゼンボロン酸 (0.083 gm、0.55 mmole) をジメトキシメタン (DME) に溶解させて、水 5 ml 中の  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (0.11 gm、1 mmole) を DME 溶液に添加して、次に溶液を 30 分間脱気して (溶液に Ar を通して、真空を最初の 5 分間印加した)、パラジウムテトラキストリフェニルホスフィン (0.029 gm、0.025 mmole) を添加し、さらに 15 分間脱気して、24 時間還流させた。反応物を室温まで冷却して、濾過して、固体を酢酸エチルで洗浄した；有機層を乾燥させ、蒸発させた。残渣は酢酸エチル / ヘキサン 3 : 2 を使用してクロマトグラフィーにかけた。生成物は白色固体 (0.08 gm、47%) である。

【0621】

【化 1 5 6】

$^1\text{H}$ -NMR INOVA-500 (DMSO  $d_6$ )  $\delta$  1.228(t,  $J=7.5$  Hz, 3H), 2.669(q,  $J=7.5$  Hz, 2H), 3.590(s, 2H), 4.321(d,  $J=6$  Hz, 2H), 7.053-7.113(m, 3H), 7.324-7.375(m, 3H), 7.766(dd,  $J=9.0, 2.0$  Hz, 1H), 7.887(d,  $J=8.5$  Hz, 1H), 7.994(d,  $J=8.0$  Hz, 2H), 8.548(s, 1H), 8.696(t,  $J=5.5$  Hz, 1H). MS ( $m/z$ ) 349.3 ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

化合物 16、N-(3-フルオロ-ベンジル)-2-(2-フルオロ-ビフェニル-4-イル)-アセトアミド、KX1-319の合成

10

2-フルオロ-ビフェニル-4-カルバルデヒドの合成：4-ブromo-2-フルオロ-ビフェニル(2 gm、8 mmole)を無水テトラヒドロフラン、THF 20 mlに溶解させて、アルゴン(Ar)下で-78℃まで冷却し、n-ブチルリチウム2.5 M(3.5 ml、8.8 mmole)を10分間にわたって滴加して、さらに1時間攪拌し、次に無水DMF(0.68 ml、8.8 mmole)を添加して、さらに1時間攪拌し、次に4時間にわたって室温まで加温して、それを次にエーテルで抽出し、エーテルを乾燥、蒸発させて、産生された化合物は、9:1ヘキサン/酢酸エチルを使用して精製し、白色固体(1 gm、62.5%)を産生した；

【0622】

【化 1 5 7】

20

$^1\text{H}$ -NMR INOVA-500 (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.416-7.495(m, 3H), 7.581-7.661(m, 4H), 7.723(d,  $J=8.0$  Hz, 1H), 9.991(s, 1H).

(2-フルオロ-ビフェニル-4-イル)-メタノールの合成：2-フルオロ-ビフェニル-4-カルバルデヒド(1 gm、5 mmole)、NaBH<sub>4</sub>をエタノールに溶解させて、2時間攪拌し、NaOH 10%を添加して、エタノールを蒸発させて、反応混合物を酢酸エチルで抽出し、酢酸エチル抽出物をNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、蒸発させて、白色固体(0.8 gm、80%)を産生した。

【0623】

【化 1 5 8】

30

$^1\text{H}$ -NMR INOVA-500 (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  2.266(s, 1H), 4.683(s, 2H), 7.142-7.168(m, 2H), 7.339-7.442(m, 4H), 7.519-7.535(m, 2H).

(2-フルオロ-ビフェニル-4-イル)-酢酸の合成：(2-フルオロ-ビフェニル-4-イル)-メタノール(0.75 gm、3.7 mmole)をDCM 20 mlに溶解させて、氷/メタノールを使用して冷却し、トリエチルアミン(0.55 ml、5.0 mmole)を添加し、続いてメタンスルホニルクロライド(0.3 ml、4.0 mmole)を5分間にわたって滴下した。TLCが開始物質の消費を示すまで(2時間)反応物を室温にて攪拌して、反応の完了後、反応混合物を水、飽和NaHCO<sub>3</sub>溶液、および飽和NaCl溶液で洗浄して、蒸発させて、黄色油を産生させ、産生された油を70%エタノール25 mlに溶解させて、次にKCN(0.5 gm、6 mmole)を添加して、還流下で一晩加熱した。エタノールを蒸発させた；固体を水50 mlで洗浄して、濾過した。固体をエタノール20 mlに溶解させて、次に濃H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 20 mlを添加し、一晩還流させた；溶液を室温まで冷却させて、砕氷200 mlに注入し、固体を真空濾過によって収集して、NaOH 30% 25 mlに懸濁させて、還流温度にて24時間加熱して、室温まで冷却し、DCMおよび酢酸エチルで洗浄した。水層を濃HClによって酸性化して、酢酸エチルで抽出し、蒸発させた；残渣をイソプロパノール-水から結晶化させて、白色固体(0.15 gm、3工程で18%)を得た。

40

【0624】

【化 1 5 9】

 $H^1$ -NMR INOVA-500(DMSO  $d_6$ )  $\delta$  3.672(s, 2H), 7.191-7.254(m, 2H), 7.389-7.560(m, 6H), 12.494(s, 1H).

N - ( 3 - フルオロ - ベンジル ) - 2 - ( 2 - フルオロ - ビフェニル - 4 - イル ) - アセトアミドの合成 : ( 2 - フルオロ - ビフェニル - 4 - イル ) - 酢酸 ( 0 . 1 2 g m、0 . 5 m m o l e )、3 - フルオロベンジルアミン ( 0 . 0 8 m l、0 . 6 m m o l e )、PyBOP ( 0 . 3 4 g m、0 . 6 m m o l e )、および DIEA ( 6 . 2 2 m l、1 . 3 m m o l e ) を DMF に溶解させて一晩攪拌して、次に反応混合物を水に注いで、固体を濾過により収集し、水 - メタノールを使用して再結晶させた ( 0 . 1 4 0 g m、8 3 % ) ;

【 0 6 2 5 】

【化 1 6 0】

 $H^1$ -NMR INOVA-500

(DMSO  $d_6$ )  $\delta$  3.580(s, 2H), 4.316(d, J=5.5Hz, 2H), 7.037-7.110(m, 3H), 7.210-7.247(m, 2H), 7.343-7.372(m, 2H), 7.457-7.501(m, 3H), 7.544(d, J=8.0Hz, 2H), 8.660(t, J=6.0Hz, 1H). MS ( $m/z$ ) 338.1 ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

20

化合物 1 7、N - ( 3 - フルオロ - ベンジル ) - 2 - [ 6 - ( 4 - フルオロ - フェニル ) - ピリジン - 3 - イル ] - アセトアミド、K X 1 - 3 2 0 の合成

2 - ( 6 - クロロ - ピリジン - 3 - イル ) - N - ( 3 - フルオロ - ベンジル ) - アセトアミドの合成 : 2 - クロロピリジン - 5 - 酢酸 ( 0 . 2 g m、1 . 2 1 m m o l e )、3 - フルオロベンジルアミン ( 0 . 1 5 m l、1 . 2 m m o l e )、PyBOP ( 0 . 6 7 g m、1 . 3 m m o l e )、および DIEA ( 0 . 4 3 m l、2 . 6 m m o l e ) を DMF に溶解させて一晩攪拌して、次に反応混合物を水に注いで、固体を濾過により収集し、水 - メタノールを使用して再結晶させた ( 0 . 3 g m、8 5 % ) ;

【 0 6 2 6 】

【化 1 6 1】

30

 $H^1$ -NMR INOVA-500

(CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  3.562(s, 2H), 4.429(d, J=6.5Hz, 2H), 5.868(s, 1H), 6.929-7.015(m, 3H), 7.300-7.333(m, 2H), 7.668(dd, J=8, 2.5Hz, 1H), 8.280(d, J=2.5Hz, 1H).

N - ( 3 - フルオロ - ベンジル ) - 2 - [ 6 - ( 4 - フルオロ - フェニル ) - ピリジン - 3 - イル ] アセトアミドの合成 : 2 - ( 6 - クロロ - ピリジン - 3 - イル ) - N - ( 3 - フルオロ - ベンジル ) - アセトアミド ( 0 . 0 9 3 g m、0 . 3 3 m m o l e ) および 4 - フルオロベンゼンボロン酸 ( 0 . 0 5 2 g m、0 . 3 7 m m o l e ) を DME に溶解させて、水 5 m l 中の Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> ( 0 . 0 7 g m、0 6 6 m m o l e ) を DME 溶液に添加して、次に溶液を 3 0 分間脱気して ( 溶液に Ar を通して、真空を最初の 5 分間印加した )、パラジウムテトラキストリフェニルホスフィン ( 0 . 0 1 6 g m、0 . 0 1 5 m m o l e ) を添加し、さらに 1 5 分間脱気して、2 4 時間還流させた。反応物を室温まで冷却して、濾過して、固体を酢酸エチルで洗浄した ; 有機層を乾燥させ、蒸発させた。残渣は酢酸エチル / ヘキサン 3 : 2 を使用してクロマトグラフィーにかけて、次にメタノール - 水から結晶化して、白色固体 ( 0 . 0 1 3 g m、1 2 % ) を産生した。

【 0 6 2 7 】

40

【化 1 6 2】

$^1\text{H}$ -NMR INOVA-500 (DMSO  $d_6$ )  $\delta$  3.587(s, 2H), 4.306(d,  $J=5.0\text{Hz}$ , 2H), 7.041-7.099(m, 3H), 7.295-7.363(m, 3H), 7.777(d,  $J=7.5$ , 1H), 7.913(d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H), 8.119(s, 2H), 8.546(s, 1H), 8.702(s, 1H). MS ( $m/z$ ) 339.2 ( $M+H$ ) $^+$ .

化合物 18、N - (3 - フルオロ - ベンジル) - 2 - [6 - (3 - フルオロ - フェニル) - ピリジン - 3 - イル] アセトアミド、K X 1 - 3 2 1 の合成

2 - (6 - クロロ - ピリジン - 3 - イル) - N - (3 - フルオロ - ベンジル) - アセトアミドの合成 2 - クロロピリジン - 5 - 酢酸 (0.2 g m、1.21 mmol e)、3 - フルオロベンジルアミン (0.15 ml、1.2 mmol e)、PyBOP (0.67 g m、1.3 mmol e)、および DIEA (0.43 ml、2.6 mmol e) を DMF に溶解させて一晩攪拌して、次に反応混合物を水に注いで、固体を濾過により収集し、水 - メタノールを使用して再結晶させた (0.3 g m、85%) ;

【0 6 2 8】

【化 1 6 3】

 $^1\text{H}$ -NMR INOVA-500

(CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  3.562(s, 2H), 4.429(d,  $J=6.5\text{Hz}$ , 2H), 5.868(s, 1H), 6.929-7.015(m, 3H), 7.300-7.333(m, 2H), 7.668(dd,  $J=8$ , 2.5Hz, 1H), 8.280(d,  $J=2.5\text{Hz}$ , 1H).

N - (3 - フルオロ - ベンジル) - 2 - [6 - (3 - フルオロ - フェニル) - ピリジン - 3 - イル] - アセトアミドの合成 : 2 - (6 - クロロ - ピリジン - 3 - イル) - N - (3 - フルオロ - ベンジル) - アセトアミド (0.125 g m、0.5 mmol e) および 3 - フルオロベンゼンボロン酸 (0.08 g m、0.55 mmol e) を DME に溶解させて、水 5 ml 中の Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0.11 g m、1.0 mmol e) を DME 溶液に添加して、次に溶液を 30 分間脱気して (溶液に Ar を通して、真空を最初の 5 分間印加した)、パラジウムテトラキストリフェニルホスフィン (0.029 g m、0.025 mmol e) を添加し、さらに 15 分間脱気して、24 時間還流させた。反応物を室温まで冷却して、濾過して、固体を酢酸エチルで洗浄した ; 有機層を乾燥させ、蒸発させた。残渣は酢酸エチル / ヘキサン 3 : 2 を使用してクロマトグラフィーにかけて、次にメタノール - 水から結晶化して、白色固体 (0.075 g m、45%) を産生した。

【0 6 2 9】

【化 1 6 4】

 $^1\text{H}$ -NMR INOVA-500 (DMSO  $d_6$ )  $\delta$  3.614(s,

2H), 4.318(d,  $J=6.0\text{Hz}$ , 2H), 7.053-7.099(m, 3H), 7.273(t,  $J=9.0\text{Hz}$ , 1H), 7.367(q,  $J=7.0\text{Hz}$ , 1H), 7.542(q,  $J=7.0\text{Hz}$ , 1H), 7.812(d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H), 7.891(d,  $J=10.0\text{Hz}$ , 1H), 7.942(d,  $J=7.5\text{Hz}$ , 1H), 7.992(d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H), 8.583(s, 1H), 8.717(s, 1H). MS 339.2 ( $M+H$ ) $^+$ .

化合物 19、2 - [6 - (3 - エトキシ - フェニル) - ピリジン - 3 - イル] - N - (3 - フルオロ - ベンジル) - アセトアミド、K X 1 - 3 2 2

2 - (6 - クロロ - ピリジン - 3 - イル) - N - (3 - フルオロ - ベンジル) - アセトアミドの合成 : 2 - クロロピリジン - 5 - 酢酸 (0.2 g m、1.21 mmol e)、3 - フルオロベンジルアミン (0.15 ml、1.2 mmol e)、PyBOP (0.67 g m、1.3 mmol e)、および DIEA (0.43 ml、2.6 mmol e) を DMF に溶解させて一晩攪拌して、次に反応混合物を水に注いで、固体を濾過により収集し、水 - メタノールを使用して再結晶させた (0.3 g m、85%) ;

【0 6 3 0】

10

20

30

40

【化 1 6 5】

 $H^1$ -NMR INOVA-500

( $CDCl_3$ )  $\delta$  3.562(s, 2H), 4.429(d,  $J=6.5$ Hz, 2H), 5.868(s, 1H), 6.929-7.015(m, 3H), 7.300-7.333(m, 2H), 7.668(dd,  $J=8, 2.5$ Hz, 1H), 8.280(d,  $J=2.5$ Hz, 1H).

N - ( 3 - フルオロ - ベンジル ) - 2 - [ 6 - ( 3 - フルオロ - フェニル ) - ピリジン - 3 - イル ] アセトアミドの合成 : 2 - ( 6 - クロロ - ピリジン - 3 - イル ) - N - ( 3 - フルオロ - ベンジル ) - アセトアミド ( 0 . 1 5 g m 、 0 . 5 4 m m o l e ) および 3 - エトキシベンゼンボロン酸 ( 0 . 0 9 6 g m 、 0 . 6 m m o l e ) を D M E に溶解させて、水 5 m l 中の  $Na_2CO_3$  ( 0 . 1 1 g m 、 1 . 0 8 m m o l e ) を D M E 溶液に添加して、次に溶液を 3 0 分間脱気して ( 溶液に A r を通して、真空を最初の 5 分間印加した ) 、パラジウムテトラキストリフェニルホスフィン ( 0 . 0 3 1 g m 、 0 . 0 2 7 m m o l e ) を添加し、さらに 1 5 分間脱気して、2 4 時間還流させた。反応物を室温まで冷却して、濾過して、固体を酢酸エチルで洗浄した ; 有機層を乾燥させ、蒸発させた。残渣は酢酸エチル / ヘキサン 3 : 2 を使用してクロマトグラフィーにかけて、次にメタノール - 水から結晶化して、白色固体 ( 0 . 0 3 g m 、 1 7 % ) を産生した。

10

【 0 6 3 1】

【化 1 6 6】

 $H^1$ -NMR INOVA-500 (DMSO  $d_6$ )  $\delta$  1.366(t,

$J=7.0$ Hz, 3H), 3.591(s, 2H), 4.110(q,  $J=7.0$ Hz, 2H), 4.312(d,  $J=5.5$ Hz, 2H), 6.985(d,  $J=7.5$ Hz, 1H), 7.048-7.105(m, 3H), 7.342-7.402(m, 2H), 7.621(m, 2H), 7.770(d,  $J=7.0$ Hz,

20

【 0 6 3 2】

【化 1 6 7】

1H), 7.826(d,  $J=8.0$ Hz, 1H), 7.942(d,  $J=7.5$ Hz, 1H), 8.550(s, 1H), 8.701(s, 1H). MS ( $m/z$ ) 365.2 ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

化合物 2 0 、 4 - { 5 - [ ( 3 - フルオロ - ベンジルカルバモイル ) - メチル ] - ピリジン - 2 - イル } - 安息香酸、K X 1 - 3 2 3 の合成

30

2 - ( 6 - クロロ - ピリジン - 3 - イル ) - N - ( 3 - フルオロ - ベンジル ) - アセトアミドの合成 : 2 - クロロピリジン - 5 - 酢酸 ( 0 . 2 g m 、 1 . 2 1 m m o l e ) 、 3 - フルオロベンジルアミン ( 0 . 1 5 m l 、 1 . 2 m m o l e ) 、 P y B O P ( 0 . 6 7 g m 、 1 . 3 m m o l e ) 、 および D I E A ( 0 . 4 3 m l 、 2 . 6 m m o l e ) を D M F に溶解させて一晩攪拌して、次に反応混合物を水に注いで、固体を濾過により収集し、水 - メタノールを使用して再結晶させた ( 0 . 3 g m 、 8 5 % ) ;

【 0 6 3 3】

【化 1 6 8】

 $H^1$ -NMR INOVA-500

40

( $CDCl_3$ )  $\delta$  3.562(s, 2H), 4.429(d,  $J=6.5$ Hz, 2H), 5.868(s, 1H), 6.929-7.015(m, 3H), 7.300-7.333(m, 2H), 7.668(dd,  $J=8, 2.5$ Hz, 1H), 8.280(d,  $J=2.5$ Hz, 1H).

N - ( 3 - フルオロ - ベンジル ) - 2 - [ 6 - ( 3 - フルオロ - フェニル ) - ピリジン - 3 - イル ] アセトアミドの合成 : 2 - ( 6 - クロロ - ピリジン - 3 - イル ) - N - ( 3 - フルオロ - ベンジル ) - アセトアミド ( 0 . 1 5 g m 、 0 . 5 4 m m o l e ) および 4 - カルボキシベンゼンボロン酸 ( 0 . 0 9 6 g m 、 0 . 6 m m o l e ) を D M E に溶解させて、水 5 m l 中の  $Na_2CO_3$  ( 0 . 1 1 g m 、 1 . 0 8 m m o l e ) を D M E 溶液に添加して、次に溶液を 3 0 分間脱気して ( 溶液に A r を通して、真空を最初の 5 分間印加した ) 、パラジウムテトラキストリフェニルホスフィン ( 0 . 0 3 1 g m 、 0 . 0 2 7 m

50

m o l e ) を添加し、さらに 15 分間脱気して、24 時間還流させた。反応物を室温まで冷却して、濾過して、固体を酢酸エチル、NaOH 10% で洗浄して、水層を酢酸エチルで数回洗浄し、溶媒中に酢酸エチルを有する HCl 1% の滴加によって、HCl の各滴加後に振とうしながら中和して、酢酸エチルを蒸発させて、生成した固体をメタノール-水から結晶化して、白色固体を産生した (0.07 gm、40%)。

【0634】

【化169】

$^1\text{H-NMR}$  INOVA-500 (DMSO  $d_6$ )  $\delta$  3.625(s, 2H), 4.318(d,  $J=5.5\text{Hz}$ , 2H), 7.053-7.111(m, 3H), 7.376(q,  $J=7.0\text{Hz}$ , 1H), 7.8341(d,  $J=8.0$ , 1H), 8.015-8.063(m, 3H), 8.206(d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H), 8.613(s, 1H), 8.724(t,  $J=5.5$ , 1H). MS ( $m/z$ ) 365.3 ( $M+H$ ) $^+$ .

10

化合物 21、2-[6-(2-エトキシ-フェニル)-ピリジン-3-イル]-N-(3-フルオロ-ベンジル)-アセトアミド、KX1-324 の合成：

2-(6-クロロ-ピリジン-3-イル)-N-(3-フルオロ-ベンジル)-アセトアミドの合成：2-クロロピリジン-5-酢酸 (0.2 gm、1.21 mmol)、3-フルオロベンジルアミン (0.15 ml、1.2 mmol)、PyBOP (0.67 gm、1.3 mmol)、および DIEA (0.43 ml、2.6 mmol) を DMF に溶解させて一晩攪拌して、次に反応混合物を水に注いで、固体を濾過により収集し、水-メタノールを使用して再結晶させた (0.3 gm、85%)；

20

【0635】

【化170】

$^1\text{H-NMR}$  INOVA-500

( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3.562(s, 2H), 4.429(d,  $J=6.5\text{Hz}$ , 2H), 5.868(s, 1H), 6.929-7.015(m, 3H), 7.300-7.333(m, 2H), 7.668(dd,  $J=8$ , 2.5Hz, 1H), 8.280(d,  $J=2.5\text{Hz}$ , 1H).

2-[6-(2-エトキシ-フェニル)-ピリジン-3-イル]-N-(3-フルオロ-ベンジル)-アセトアミドの合成：2-(6-クロロ-ピリジン-3-イル)-N-(3-フルオロ-ベンジル)-アセトアミド (0.15 gm、0.54 mmol) および 2-エトキシベンゼンボロン酸 (0.096 gm、0.6 mmol) を DME に溶解させて、水 5 ml 中の  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (0.11 gm、1.08 mmol) を DME 溶液に添加して、次に溶液を 30 分間脱気して (溶液に Ar を通して、真空を最初の 5 分間印加した)、パラジウムテトラキストリフェニルホスフィン (0.031 gm、0.027 mmol) を添加し、さらに 15 分間脱気して、24 時間還流させた。反応物を室温まで冷却して、濾過して、固体を酢酸エチルで洗浄した；有機層を乾燥させ、蒸発させた。残渣は酢酸エチル/ヘキサン 2:11 を使用してクロマトグラフィーにかけて、次にメタノール-水から結晶化して、白色固体 (0.075 gm、40%) を産生した。

30

【0636】

【化171】

40

$^1\text{H-NMR}$  INOVA-500 (DMSO  $d_6$ )  $\delta$

1.339(t,  $J=7.0\text{Hz}$ , 3H), 3.581(s, 2H), 4.112(q,  $J=7.0\text{Hz}$ , 2H), 4.322(d,  $J=5.5\text{Hz}$ , 2H), 7.032-7.135(m, 5H), 7.358-7.387(m, 2H), 7.703(d,  $J=7.0$ , 1H), 7.748(d,  $J=7.0\text{Hz}$ , 1H), 7.871(d,  $J=7.0\text{Hz}$ , 1H), 8.548(s, 1H), 8.725(s, 1H). MS ( $m/z$ ) 365.2 ( $M+H$ ) $^+$ .

化合物 22、2-[6-(4-エトキシ-フェニル)-ピリジン-3-イル]-N-(3-フルオロ-ベンジル)-アセトアミド、KX1-325 の合成

2-(6-クロロ-ピリジン-3-イル)-N-(3-フルオロ-ベンジル)-アセト

50

アミドの合成：2 - クロロピリジン - 5 - 酢酸 (0.2 gm、1.21 mmole)、3 - フルオロベンジルアミン (0.15 ml、1.2 mmole)、PyBOP (0.67 gm、1.3 mmole)、および DIEA (0.43 ml、2.6 mmole) を DMF に溶解させて一晩攪拌して、次に反応混合物を水に注いで、固体を濾過により収集し、水 - メタノールを使用して再結晶させた (0.3 gm、85%) ;

【0637】

【化172】

#### $^1\text{H}$ -NMR INOVA-500

( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3.562(s, 2H), 4.429(d,  $J=6.5\text{Hz}$ , 2H), 5.868(s, 1H), 6.929-7.015(m, 3H), 7.300-7.333(m, 2H), 7.668(dd,  $J=8, 2.5\text{Hz}$ , 1H), 8.280(d,  $J=2.5\text{Hz}$ , 1H).

10

2 - [6 - (4 - エトキシ - フェニル) - ピリジン - 3 - イル] - N - (3 - フルオロ - ベンジル) - アセトアミドの合成：2 - (6 - クロロ - ピリジン - 3 - イル) - N - (3 - フルオロ - ベンジル) - アセトアミド (0.15 gm、0.54 mmole) および 4 - エトキシベンゼンボロン酸 (0.096 gm、0.6 mmole) を DME に溶解させて、水 5 ml 中の  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (0.11 gm、1.08 mmole) を DME 溶液に添加して、次に溶液を 30 分間脱気して (溶液に Ar を通して、真空を最初の 5 分間印加した)、パラジウムテトラキストリフェニルホスフィン (0.031 gm、0.027 mmole) を添加し、さらに 15 分間脱気して、24 時間還流させた。反応物を室温まで冷却して、濾過して、固体を酢酸エチルで洗浄した；有機層を乾燥させ、蒸発させた。残渣は酢酸エチル / ヘキサン 2 : 1 を使用してクロマトグラフィーにかけて、次にメタノール - 水から結晶化して、白色固体 (0.08 gm、42%) を産生した。

20

【0638】

【化173】

#### $^1\text{H}$ -NMR INOVA-500 ( $\text{DMSO}-d_6$ ) $\delta$ 1.357(t,

$J=7.0\text{Hz}$ , 3H), 3.564(s, 2H), 4.090(q,  $J=7.0\text{Hz}$ , 2H), 4.309(d,  $J=6.0\text{Hz}$ , 2H), 7.012-7.103(m, 5H), 7.361(q,  $J=7.0\text{Hz}$ , 1H), 7.726(d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H), 7.842(d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H), 8.012(d,  $J=8.5\text{Hz}$ , 2H), 8.503(s, 1H), 8.686(s, 1H). MS ( $m/z$ ) 365.2 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

30

化合物 22、HCl、2 - [6 - (4 - エトキシ - フェニル) - ピリジン - 3 - イル] - N - (3 - フルオロ - ベンジル) - アセトアミド HCl、KX1-325 HCl の合成  
2 - (6 - クロロ - ピリジン - 3 - イル) - N - (3 - フルオロ - ベンジル) - アセトアミド HCl の合成：2 - クロロピリジン - 5 - 酢酸 (6.0 gm、34 mmole)、3 - フルオロベンジルアミン (4.5 ml、34 mmole)、PyBOP (18 gm、36 mmole)、および DIEA (12.5 ml、75 mmole) を DMF に溶解させて一晩攪拌して、次に反応混合物を水に注いで、固体を濾過により収集し、水 - メタノールを使用して再結晶させた (6.3 gm、70%) ;

【0639】

【化174】

#### $^1\text{H}$ -NMR INOVA-500 ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$

3.562(s, 2H), 4.429(d,  $J=6.5\text{Hz}$ , 2H), 5.868(s, 1H), 6.929-7.015(m, 3H), 7.300-7.333(m, 2H), 7.668(dd,  $J=8, 2.5\text{Hz}$ , 1H), 8.280(d,  $J=2.5\text{Hz}$ , 1H).

40

2 - [6 - (4 - エトキシ - フェニル) - ピリジン - 3 - イル] - N - (3 - フルオロ - ベンジル) - アセトアミドの合成：2 - (6 - クロロ - ピリジン - 3 - イル) - N - (3 - フルオロ - ベンジル) - アセトアミド (4.8 gm、17.2 mmole) および 4 - エトキシベンゼンボロン酸 (3.14 gm、18.9 mmole) を DME (100 ml) に溶解させて、水 15 ml 中の  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (3.6 gm、34.4 mmole) を DME 溶液に添加して、次に溶液を 30 分間脱気して (溶液に Ar を通して、真空を最初

50



の5分間印加した)、パラジウムテトラキストリフェニルホスフィン(0.99 gm、0.86 mmol)を添加し、さらに15分間脱気して、24時間還流させた。反応物を室温まで冷却して、濾過して、固体を酢酸エチルおよび飽和NaHCO<sub>3</sub>溶液で洗浄し、次に固体をメタノールから再結晶して、白色固体(4.8 gm)を産生した。

【0640】

遊離アミン4.6 gmを穏やかに加熱しながらエタノール50 mlに溶解させて、次に酢酸エチル中4N HCl 25 mlを添加し、溶液を20 mlまで濃縮して、次に酢酸エチル100 mlで希釈し、生成した固体を濾過して、さらに酢酸エチル(50 x 2)で洗浄し、乾燥させた(4.3 gm、65%)；

【0641】

【化175】

#### <sup>1</sup>H-NMR INOVA-500 (DMSO d<sub>6</sub>) δ

1.386(t, J=7.0Hz, 3H), 3.822(s, 2H), 4.179(q, J=7.0Hz, 2H), 4.339(d, J=6.0Hz, 2H), 7.074-7.182(m, 5H), 7.374(m, 1H), 8.106(d, J=8.0Hz, 1H), 8.263(d, J=8.0Hz, 1H), 8.312(s, 2H), 8.718(s, 1H), 8.981(s, 1H). MS (m/z) 365.2 (M+H)<sup>+</sup>.

遊離塩基の融点：HCl塩の0.1 gmを20% NaOH 10 ml中で10分間攪拌して、濾過した；固体をエタノール水から結晶化して、100 の乾燥器で2時間乾燥させた。融点は173 ~ 176 と判明した。

【0642】

化合物23、N-(3-フルオロ-ベンジル)-2-[6-(4-メタンスルホニル-フェニル)-ピリジン-3-イル]アセトアミド、KX1-326の合成

2-(6-クロロ-ピリジン-3-イル)-N-(3-フルオロ-ベンジル)-アセトアミドの合成 2-クロロピリジン-5-酢酸(0.2 gm、1.21 mmol)、3-フルオロベンジルアミン(0.15 ml、1.2 mmol)、PyBOP(0.67 gm、1.3 mmol)、およびDIEA(0.43 ml、2.6 mmol)をDMFに溶解させて一晩攪拌して、次に反応混合物を水に注いで、固体を濾過により収集し、水-メタノールを使用して再結晶させた(0.3 gm、85%)；

【0643】

【化176】

#### <sup>1</sup>H-NMR INOVA-500

(CDCl<sub>3</sub>) δ 3.562(s, 2H), 4.429(d, J=6.5Hz, 2H), 5.868(s, 1H), 6.929-7.015(m, 3H), 7.300-7.333(m, 2H), 7.668(dd, J=8, 2.5Hz, 1H), 8.280(d, J=2.5Hz, 1H).

N-(3-フルオロ-ベンジル)-2-[6-(4-メタンスルホニル-フェニル)-ピリジン-3-イル]アセトアミドの合成：2-(6-クロロ-ピリジン-3-イル)-N-(3-フルオロ-ベンジル)-アセトアミド(0.15 gm、0.54 mmol)および4-メタンスルホニルベンゼンボロン酸(0.12 gm、0.6 mmol)をDMEに溶解させて、水5 ml中のNa<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(0.11 gm、1.08 mmol)をDME溶液に添加して、次に溶液を30分間脱気して(溶液にArを通して、真空を最初の5分間印加した)、パラジウムテトラキストリフェニルホスフィン(0.031 gm、0.027 mmol)を添加し、さらに15分間脱気して、24時間還流させた。反応物を室温まで冷却して、濾過して、固体を酢酸エチルで洗浄した；有機層を乾燥させ、蒸発させた。残渣は酢酸エチル/ヘキサン 2：1を使用してクロマトグラフィーにかけて、次にメタノール-水から結晶化して、白色固体(0.02 gm、10%)を産生した。

【0644】

10

20

30

40

【化 1 7 7】

 $^1\text{H}$ -NMR

INOVA-500 (DMSO  $d_6$ )  $\delta$  3.341(s, 3H), 3.635(s, 2H), 4.315(d,  $J=7.0\text{Hz}$ , 2H), 7.047-7.110(m, 3H), 7.366(q,  $J=9.0\text{Hz}$ , 1H), 7.857(d,  $J=8.5\text{Hz}$ , 1H), 8.027-8.081(m, 3H), 8.343(d,  $J=10.5\text{Hz}$ , 2H), 8.631(s, 1H), 8.731(s, 1H). MS ( $m/z$ ) 399.2 ( $M+H$ ) $^+$ .

化合物 2 4、K X 1 - 3 2 7 および化合物 2 6、K X 1 - 3 5 7 の合成

合成はスキーム 5 に示されている。

10

【0 6 4 5】

化合物 2 4、K X 1 - 3 2 7 H C l

1, 2 - ジメトキシエタン 7 5 m L および 2 M 炭酸ナトリウム 1 6 m L の溶液は、5 0 にてアルゴン流を溶媒に通して加熱することによって、完全に脱気した。4 - プロモフェニルアセトアミド 5 . 0 0 g ( 5 . 1 5 . 6 m m o l ) および 4 - ピリジルボロン酸 1 . 9 5 グラム ( 1 . 0 0 当量 ) を添加して、脱気を 1 時間継続した。テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム ( 5 m o l % ) を希釈せずに添加して、反応物を 2 4 時間還流させた。反応物を冷却して、蒸留水 3 0 0 m L に注入し、濾過して、粗生成物 5 . 0 1 4 g を得た。本粗生成物を 1 N H C l および酢酸エチルの 1 : 1 混合物 1 L に取った。有機層を廃棄して、水層を E t O A c によってさらに 2 回洗浄した。水層を固体重炭酸ナトリウムによって p H 7 . 5 まで塩基性化した。これを次に E t O A c 3 x 3 0 0 m L で抽出して、半純生成物約 3 . 2 5 g を得た。遊離塩基の純結晶は、穏やかに加熱および超音波処理しながら、酢酸エチルの最少量に 2 0 0 m g を溶解させた。本溶液が不透明になるまで、ヘキサンを本溶液に添加した。これを透明になるまで加熱した。さらなるヘキサンの添加と、続いての加熱とをさらに 2 回反復した。本透明溶液を密閉容器に一晩静置した。生成された白色結晶をヘキサンで洗浄し、乾燥させて、約 5 0 m g を得た ( m p 1 4 5 ~ 1 4 6 ) 。生成物の残りをエタノールに溶解させて、塩酸 2 当量 ( E t O A c 中 1 . 1 M ) を添加した。1 時間後、エタノールを除去して、4 0 の最少量のエタノールに再溶解させた。溶液が不透明になるまで E t O A c を添加した。溶液を静置すると、所望の生成物が純白色結晶として結晶化した。結晶を濾過して、E t O A c で洗浄し、乾燥させて、2 . 4 グラムを得た ( 総収率 4 8 % ) ;

20

30

【0 6 4 6】

【化 1 7 8】

LCMS 321.3 ( $m+H$ ).  $^1\text{HNMR}$  (500 MHz, DMSO) 3.61 (s, 2H) 4.29 (d, 7.5Hz, 2H) 7.04 (m, 3H) 7.34 (q, 9.5Hz, 1H) 7.50 (d, 10.5Hz, 2H) 7.95 (d, 10.5Hz, 2H) 8.24 (d, 8.0Hz, 2H) 8.70 (s, 1H) 8.87(d, 8.0Hz, 2H).

化合物 2 6、K X 1 - 3 5 7

40

K X 1 - 3 5 7 4 7 . 0 m g を D C M 5 m L に溶解させた。メタ - クロロペルオキシ安息香酸 ( 3 5 . 0 m g 、 1 . 4 当量 ) を添加して、反応物を 1 3 時間攪拌した。反応物を飽和重炭酸ナトリウム 3 x 5 m L で洗浄して、硫酸ナトリウムによって乾燥させ、濃縮して、黄色固体 4 5 m g を得た。NMR は、生成物が約 1 5 % の不純物を含み、不純物は m - クロロ安息香酸 ( またはペルオキシド ) でありうる。固体を D C M 5 m L に再溶解させて、飽和重炭酸ナトリウム 3 x 5 m L で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させて、濃縮して、所望の生成物 2 6 m g を黄色固体として得た ;

【0 6 4 7】

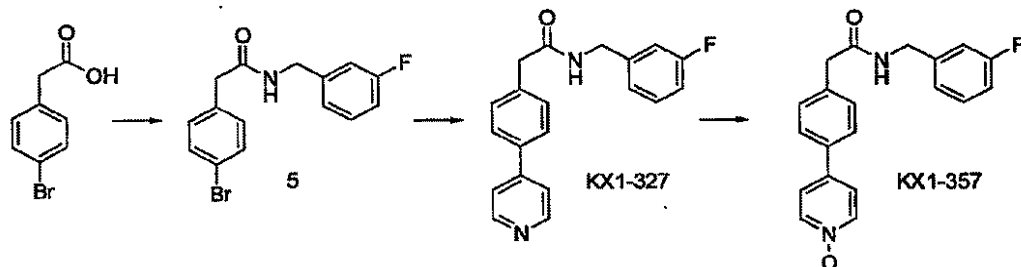
【化 1 7 9】

LCMS 337.2 (M+H), 672.9 (2M+H), 694.8 (2M+Na). <sup>1</sup>HNMR (400 MHz, DMSO)  
 3.54 (s, 2H), 4.28 (d, 6.0Hz, 2H), 7.00-7.08 (m, 3H), 7.34 (q, 8.0Hz, 1H), 7.40 (d, 8.4Hz,  
 2H), 7.72 (d, 8.4Hz, 2H), 7.75 (d, 7.2Hz, 2H), 8.24 (d, 8.4Hz, 2H), 8.63 (t, 5.6Hz, 1H).

スキーム 5

【 0 6 4 8】

【化 1 8 0】



10

4 - ブロモフェニル酢酸 (6.00 g、47.9 mmol) をアルゴン雰囲気下で無水ジクロロメタン 40 mL に溶解させて、冷浴で冷却した。3 - フルオロベンジルアミン (1.00 当量) を添加すると、酢酸 / ベンジルアミン塩の意図せぬ沈殿が生じた。さらなるジクロロメタン (20 mL) を、続いて DIEA (2.2 当量)、HOBt (1.0 当量) および EDCI (1.1 当量) を添加した。約 2 時間後、固体が崩壊して、その 4 時間後に TLC によって反応が終了された。反応物をジクロロメタン 200 mL および 1 N 塩酸 200 mL で希釈した。分液漏斗で振とうすると、エマルジョンが生成した。本エマルジョンを半分に分けて、ジクロロメタンを除去した。酢酸エチル 500 mL と、さらなる 1 N HCl 300 mL を各半量に添加した。有機層を 1 N HCl でさらに 2 回、飽和重炭酸ナトリウム 3 x 300 mL、および飽和塩化ナトリウム 3 x 200 mL で洗浄した。各抽出からの有機層を合せ、硫酸ナトリウムで乾燥させ、溶媒を除去して、所望の生成物 13.12 g (収率 85%) を得た；

20

【 0 6 4 9】

30

【化 1 8 1】

<sup>1</sup>HNMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 3.58 (s, 2H), 4.45 (d, 6.0Hz, 2H), 5.70(bs, 1H) 6.93 (m, 3H), 7.16 (d, 8.1Hz, 2H), 7.26 (m, 1H) 7.48 (d, 8.1Hz, 2H).

化合物 25、KX1-329 の合成

スキーム 6 に示すように、5 - ヒドロキシ - 2 - メチルピリジン をトリフラート 6 に変換して、Suzuki 反応を続け、5 - フェニル - 2 - メチルピリジンを得た。メチルピリジン 7 を n - ブチルリチウムによって脱プロトン化して、炭酸エチルの溶液に添加した。鹸化と、続いての PyBOP によるアミドカップリングにより、所望の生成物を得た。

40

【 0 6 5 0】

5 - ヒドロキシ - 2 - メチルピリジン (3.00 g、27.5 mmol) を無水ピリジン 15 mL に溶解させて、0 °C まで冷却した。トリフル酸無水物 (7.76 g、1.1 当量) を 3 分間にわたって滴加した。添加後、反応物を氷浴から外して、6 時間撹拌した。次に真空中で体積を 8 mL まで減少させて、蒸留水 50 mL で希釈し、次に EtOAc 75 mL で抽出した。次に有機層を 1 N HCl (3 x 50 mL) で洗浄して、硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空中で除去して、琥珀油 (6) 2.78 g (42%) を得た；

【 0 6 5 1】

【化 1 8 2】

LCMS 242.1 (m+H). <sup>1</sup>HNMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 2.58 (s, 3H)

7.26 (d, 8.4Hz, 1H) 7.52 (dd, 2.8Hz, 8.4Hz, 1H) 8.47 (d, 2.8Hz, 1H).

コンデンサーを 2 個備えた、火力で乾燥させた 50 mL 丸底フラスコにアルゴンを入れた。ジメトキシエタン 25 mL および 2 M 炭酸ナトリウム 6 mL を 45 で加熱して、その間に該溶液にアルゴンを通気させた。1 時間後、ピリジルトリフレート (6) (1.538 g、6.382 mmol) およびフェニルボロン酸 (856 mg、1.1 当量) を添加した。1 時間後、Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (370 mg、5 mol %) を添加して、反応物を 65 ~ 75 で 48 時間加熱した。溶媒を丸底フラスコに注入して、残存する残渣を酢酸エチルで洗浄した。溶媒を合せて、真空中で除去した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン : EtOAc) によって精製して、所望の生成物 7 702 mg (収率 65 %) を得た。

10

【0 6 5 2】

【化 1 8 3】

LCMS 170.2(m+H). <sup>1</sup>HNMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 3.60 (s, 3H) 7.22 (d, 8.0Hz, 1H) 7.38 (t,

7.2Hz, 1H) 7.46 (t, 7.2Hz, 2H) 7.56 (d, 8.0Hz, 2H) 7.77(dd, 2.4Hz, 8.0Hz, 1H) 8.73 (d, 2.4Hz, 1H).

5 - フェニル - 2 - メチルピリジン (7, 205 mg、1.223 mmol) を、アルゴン下にて火力で乾燥させたガラス溶液内の新たに蒸留した THF に溶解させた。ドライアイス / アセトン浴内で 20 分間にわたって - 78 まで冷却した。N - ブチルリチウム (0.485 mL、1.0 当量) を 5 分間にわたって滴加した。カニユールを介して本溶液を炭酸エチル (1.5 当量) の THF 溶液に添加した。溶液を 2 時間攪拌してから、滴下したメタノールによって反応停止させた。1 N 水酸化ナトリウム (1 mL) を添加してから、有機溶媒を真空中で除去した。残存する水溶液をエーテル (3 x 15 mL) で抽出した。有機層を合せて、硫酸ナトリウムによって乾燥させて、真空中で乾燥させ、8 208 mg (収率 71 %) を得た。

20

【0 6 5 3】

【化 1 8 4】

<sup>1</sup>HNMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 1.30 (m, 3H) 2.61 (s, 2H) 4.20 (m, 3H) 7.22 (d, 8.0Hz, 1H)

7.38 (t, 7.5Hz, 1H) 7.48 (t, 7.5Hz, 2H) 7.58(m, 2H) 7.78 (dd, 2.5Hz, 8.0Hz, 1H) 8.73 (d, 2.5Hz, 1H).

エチルエステル 8 (208 mg、0.86 mmol) を THF 5 mL に溶解させた。1 N NaOH (約 1 mL) を添加して、反応物を 35 の水浴に一晩入れた。反応物の体積を約 1 mL まで減少させて、次に 1 N HCl によって酸性化して所望の生成物を沈殿させた。沈殿物をデカンテーションによって単離し、真空中で乾燥させて 9 54 mg (収率 30 %) を得た ;

【0 6 5 4】

【化 1 8 5】

LCMS 214.1 (m+H) 236.0(m+Na). <sup>1</sup>HNMR (400 MHz,CD<sub>3</sub>OD) 3.64 (s, 2H) 7.24-7.28 (m, 4H) 7.25 (t, 8.4Hz, 2H) 7.52 (d, 8.4Hz, 2H) 7.87 (dd, 2.0Hz, 8.0Hz, 1H) 8.53 (d, 2.0Hz, 1H).

カルボン酸 9 (54 mg、0.232 mmol)、3 - フルオロベンジルアミン (1.1 当量)、および PyBOP (1.1 当量) を無水 DMF 3 mL に溶解させた。10 分後、DIEA (1.1 当量) を添加して、反応物を一晩攪拌した。DMF を真空中で除去して、残渣をメタノールに取り、メタノール / 水から結晶化して、化合物 25、KX 1 - 329 44 mg (55 %) を透明針状結晶として得た ;

50

【 0 6 5 5 】

【 化 1 8 6 】

TLC, Rf 0.2 (1:1DCM:EtOAc).

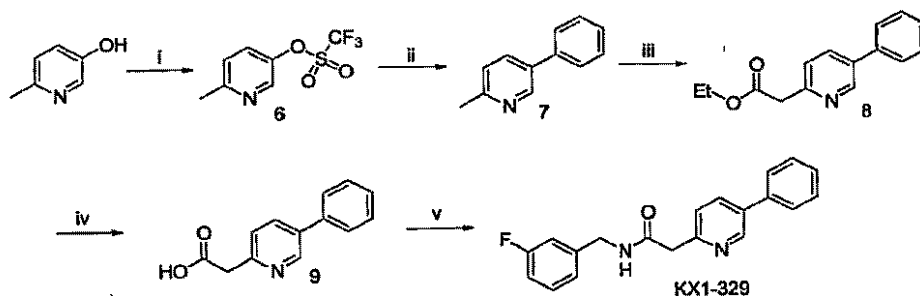
LCMS 321.2 (m+H), 343.1 (m+Na), 662.9 (2m+Na).  $^1\text{H}$ NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 3.82 (s, 2H), 4.46 (d, 8.8Hz, 2H), 6.91(t, 9.2Hz, 2H) 6.99 (d, 7.6Hz, 1H), 7.25 (t, 8.4Hz, 2H), 7.34 (d, 8.0Hz, 2H) 7.40 (tt, 1.2Hz, 7.2Hz, 2H) 7.55 (d, 7.6Hz, 2H) 7.80 (b, 1H) 7.86 (dd, 2.0Hz, 7.6Hz, 1H) 8.73 (d, 2.0Hz, 1H).

10

スキーム 6

【 0 6 5 6 】

【 化 1 8 7 】



20

試薬: i)  $\text{Tf}_2\text{O}$ 、ピリジン (43%)。II) フェニルボロン酸 (1.1当量)、 $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (1.3当量)、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  (5mol%)、ジメトキシエタン、2M  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (2当量) (クロマトグラフィー後65%)。III) *n*-ブチルリチウム (1.0当量)、ジエチルカルボネート (1.5当量)、無水THF。iv)  $\text{LiOH}$ 、THF、30°C (結晶化後18%)。v) 3-フルオロベンジルアミン (1.1当量)、PyBOP (1.1当量)、DIEA (1.1当量)、DMF (収率55%)。

化合物 27、2 - [ 6 - ( 4 - エトキシ - フェニル ) - 1 - オキソ - ピリジン - 3 - イル ] - N - ( 3 - フルオロ - ベンジル ) - アセトアミド、KX1-358 の合成 :

2 - [ 6 - ( 4 - エトキシ - フェニル ) - ピリジン - 3 - イル ] - N - ( 3 - フルオロ - ベンジル ) - アセトアミド 0.2 gm の DCM 80 ml による氷冷溶液に、*m*-クロロ過安息香酸 0.13 gm を固体として添加した。一晩撹拌した後、反応物を飽和重炭酸ナトリウム溶液によって洗浄して、硫酸ナトリウムで乾燥させて、真空下で乾燥まで蒸発させ、次に酢酸エチル、続いて酢酸エチル中 10 % メタノールを使用してクロマトグラフィー (シリカゲル) にかけて、0.16 gm (78 %) を産生した。

【 0 6 5 7 】

【 化 1 8 8 】

 $^1\text{H}$ -NMR INOVA-400 ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  1.357(t, J=7.0Hz, 3H),

3.564(s, 2H), 4.090(q, J=6.8Hz, 2H), 4.309(d, J=5.60Hz, 2H), 7.012-7.103(m, 5H), 7.245(d,

J=8.0Hz, 1H), 7.729(m, 1H), 7.529(d, J=8.0Hz, 1H), 7.800(d, J=8.5Hz, 2H), 8.225(s, 1H),

8.663(t, J=5.6 Hz, 1H). MS ( $m/z$ ) 380 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

40

次の合成では、別途記載しない限り、試薬および溶媒は商品供給者から受け取ったまま使用した。プロトンおよび炭素核磁気共鳴スペクトルは、Bruker AC 300またはBruker AV 300分光計で、プロトンは300 MHzにて、炭素は75 MHzにて得た。スペクトルはppm ( ) で与え、カップリング定数Jはヘルツで報告する。テトラメチルシランをプロトンスペクトルの内部標準として使用し、溶媒ピークを炭素スペクトルの基準ピークとして使用した。質量スペクトルおよびLC-MS質量データはPerkin Elmer Sciex 100大気圧イオン化 (APCI) 質量分析計で得た。LC-MS分析は、Luna C8 (2) カラム (100 x 4.6 mm、Phenomenex) を使用して、254 nmにおけるUV検出により、標準溶媒勾配ブ

50

ログラム（方法B）を使用して得た。薄層クロマトグラフィー（TLC）は、Analtechシリカゲルプレートを使用して実施し、紫外（UV）光、ヨウ素、またはエタノール中20wt%ホスホモリブデン酸によって描出した。HPLC分析は、Prevail C18カラム（53×7mm、Alltech）を使用して、254nmにおけるUV検出により、標準溶媒勾配プログラム（方法A）を使用して得た。

【0658】

【化189】

方法A：

時間 (分)	流量 (mL/分)	%A	%B
0.0	3.0	95.0	5.0
10.0	3.0	0.0	100.0
11.0	3.0	0.0	100.0

A=0.1v/vトリフルオロ酢酸を含む水

B=0.1v/vトリフルオロ酢酸を含むアセトニトリル

方法B：

時間 (分)	流量 (mL/分)	%A	%B
0.0	2.0	95.0	5.0
4.0	2.0	5.0	95.0

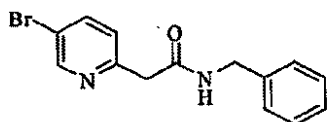
A=0.02v/vトリフルオロ酢酸を含む水

B=0.02v/vトリフルオロ酢酸を含むアセトニトリル

N-ベンジル-2-(5-ブロモピリジン-2-イル)アセトアミドの合成：

【0659】

【化190】

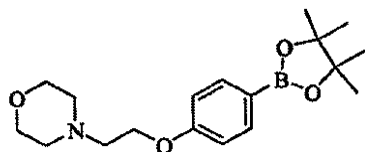


フラスコに5-(5-ブロモピリジン-2(1H)-イリデン)-2,2-ジメチル-1,3-ジオキササン-4,6-ジオン(1.039g、3.46mmol)、ベンジルアミン(0.50mL、4.58mmol)、およびトルエン(20mL)を注入した。反応物を窒素下で18時間還流させ、次に冷却して、低温になるまで冷凍庫に置いた。生成物を濾過により収集して、ヘキサンで洗浄し、明白色結晶塊(1.018g、96%)を得た。

4-(2-(4-(4,4,5,5-テトラメチル[1,3,2]ジオキサボロラン-2-イル)-フェノキシ)エチル)モルホリンの合成：

【0660】

【化191】



4-(4,4,5,5-テトラメチル[1,3,2]ジオキサボロラン-2-イル)-フェノール(2.55g、11.58mmol)、2-モルホリン-4-イルエタノール(1.60mL、1.73g、13.2mmol)およびトリフェニルホスフィン(3.

6.4 g、13.9 mmol) の塩化メチレン (60 mL) による 0 の溶液に、DIAD (2.82 g、13.9 mmol) を滴加した。反応物を室温まで加温して、一晩撹拌した。18 時間後、トリフェニルホスフィン (1.51 g、5.8 mmol)、2 - モルホリン - 4 - イルエタノール (0.70 mL、5.8 mmol)、および DIAD (1.17 g、5.8 mmol) の追加の分量を添加した。室温でさらに 2 時間撹拌した後、反応物を濃縮して、残渣をフラッシュクロマトグラフィー (CHCl<sub>3</sub> 中 5% ~ 25% EtOAc) によって精製して、生成物を白色固体 (2.855 g、74%) として得た。

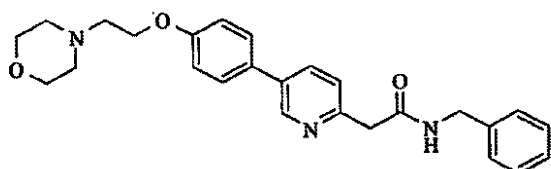
【0661】

化合物 134、KX2 - 391 または KXO1 の合成：

10

【0662】

【化192】



隔壁閉止具および撹拌棒を備えた 10 mL 反応管に、N - ベンジル - 2 - (5 - ブロモピリジン - 2 - イル) アセトアミド (123 mg、0.403 mmol)、4 - (2 - (4 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル [1, 3, 2] ジオキサボロラン - 2 - イル) - フェノキシ) エチル) モルホリン (171 mg、0.513 mmol)、および Fibre Cat 1007<sup>1</sup> (30 mg、0.015 mmol) を注入した。エタノール (3 mL) と、続いて炭酸カリウム水溶液 (0.60 mL、1.0 M、0.60 mmol) を添加した。

20

【0663】

<sup>1</sup> Johnson Matthey, Inc. が製造して、Aldrich (catalog # 590231) より入手できる、ポリマー結合ジ (アセタート) ジシクロヘキシルフェニルホスフィンパラジウム (II)。

【0664】

30

管を密閉して、マイクロ波条件下で 150 にて 10 分間加熱した。反応物を冷却し、濃縮してエタノールの大部分を除去して、次に酢酸エチル 10 mL に取り、水および飽和塩化ナトリウム溶液で続けて洗浄した。有機層を MgSO<sub>4</sub> で乾燥させ、濾過して、白色固体まで濃縮した。本白色固体を酢酸エチルで粉碎して、ALB30349 を白色固体 (137 mg、79%) として得た：mp 135 ~ 137 ;

【0665】

【化193】

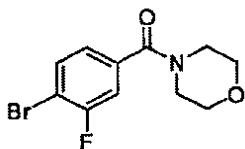
<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.70 (d, 1H, J=2.0 Hz), 7.81 (dd, 1H, J=2.4 Hz, J=8.0 Hz), 7.65 (br s, 1H), 7.49 (d, 2H, J=8.8 Hz), 7.37-7.20 (m, 6H), 7.01 (d, 2H, J=8.8 Hz), 4.49 (d, 2H, J=5.8 Hz), 4.16 (t, 2H, J=5.7 Hz), 3.82 (s, 2H), 3.78-3.72 (m, 4H), 2.84 (t, 2H, J=5.7 Hz), 2.62-2.58 (m, 4H); HPLC (方法 B) 98.0% (AUC), t<sub>R</sub> = 1.834 分 ; APCI MS m/z 432 [M+H]<sup>+</sup>.

40

(4 - ブロモ - 3 - フルオロフェニル) (モルホリノ) メタノン：

【0666】

## 【化 1 9 4】

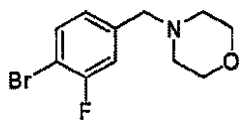


500 mL フラスコに 4 - ブロモ - 3 - フルオロ安息香酸 (5.00 g、22.83 mmol)、DMF 100 mL、モルホリン (2.4 mL、27.5 mmol)、および 4 - エチルモルホリン (8.6 mL、67.9 mmol) を注入した。HOBt (4.32 g、32.0 mmol) と、続いて EDC (5.25 g、27.4 mmol) とを添加して、反応物を室温にて 18 時間撹拌した。反応物を濃縮して、得られたオレンジ色シロップを EtOAc 100 mL および水 100 mL に取った。オレンジ色有機層を 2 N HCl 100 mL、飽和重炭酸ナトリウム 100 mL、および飽和塩化ナトリウム 100 mL で洗浄した。有機物を次に  $MgSO_4$  で乾燥させて、濾過して、濃縮して粘性黄色油 6.476 g (98%) を得た。本物質をさらに精製せずに使用した。

4 - (4 - ブロモ - 3 - フルオロベンジル) モルホリン :

## 【0667】

## 【化 1 9 5】



250 mL フラスコに (4 - ブロモ - 3 - フルオロフェニル) (モルホリノ) メタノン (4.569 g、15.86 mmol) を注入して、THF 16 mL に溶解させた。ジフェニルシラン (6.2 mL、33.4 mmol) と、続いてカルボニルトリス (トリフェニルホスフィン) ロジウム (I) ヒドリド (100 mg、0.109 mmol) とを添加して、反応物を室温にて 20 時間撹拌した。

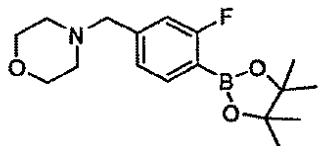
## 【0668】

反応物を エーテル 200 mL で希釈して、1 N HCl (2 x 150 mL) で抽出した。これは分液漏斗内での白色沈殿の生成を生じた。酸層および生じた白色沈殿を エーテル (2 x 100 mL) で洗浄して、次に固体 NaOH ペレット (23 g) で塩基性化した。次に水層を エーテル (3 x 125 mL) で抽出して、 $MgSO_4$  で乾燥させ、濾過して、濃縮して無色油 1.35 g (31%) を得た。本物質をさらに精製せずに使用した。

4 - (3 - フルオロ - 4 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) ベンジル) モルホリン :

## 【0669】

## 【化 1 9 6】



隔壁閉止具を備えた 10 mL マイクロ波反応管に、4 - (4 - ブロモ - 3 - フルオロベンジル) モルホリン (405 mg、1.48 mmol)、ビス (ピナコラート) ジボロン (516 mg、2.03 mmol)、Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> · CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (62 mg、0.076 mmol)、酢酸カリウム (659 mg、6.72 mmol)、および DMF (3.6 mL) を注入した。バイアルを排気 / 再充填 (5 サイクル) によって窒素下に置き、80 °C にて 8 時間撹拌した。反応物を冷却して、酢酸エチル (25 mL) で希釈し、濾過した。有機物を水 (25 mL) および飽和塩化ナトリウム (25 mL) で洗浄した。次に有機層を  $MgSO_4$  で乾燥させて、暗油となるまで濃縮した。生成物を、CHCl<sub>3</sub>



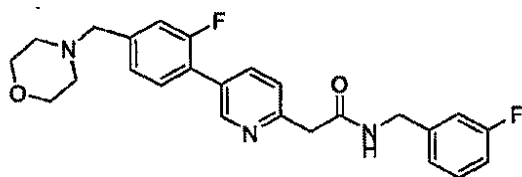
3 中 2 % MeOH で溶離させてシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、オフホワイト色固体 310 mg (65%) を得た。

【0670】

化合物 136、KX2-393 の合成：

【0671】

【化197】



10

隔壁閉止具を備えた 10 mL マイクロ波反応管に、4-(3-フルオロ-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ベンジル)モルホリン (307 mg, 0.96 mmol)、2-(5-ブロモピリジン-2-イル)-N-(3-フルオロベンジル)アセトアミド (247 mg, 0.77 mmol)、および FibreCat 1007 (60 mg, 0.03 mmol) を注入した。エタノール (3 mL) と、続いて炭酸カリウム水溶液 (1.2 mL, 1.0 M, 1.2 mmol) をと添加した。管を密閉して、マイクロ波条件下で 150 °C にて 10 分間加熱した。反応物を冷却し、濃縮してエタノールの大部分を除去して、次に酢酸エチル 10 mL に取り、水および飽和塩化ナトリウム溶液で続けて洗浄した。有機相を MgSO<sub>4</sub> で乾燥させ、濾過、および濃縮した。物質をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、100:0 CHCl<sub>3</sub>/MeOH ~ 95:5 CHCl<sub>3</sub>/MeOH) で精製して、ALB 30351 を白色固体 (240 mg, 74%) として得た：mp 91 ~ 92 °C；

20

【0672】

【化198】

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ

8.71 (br s, 1H), 7.86–7.84 (m, 1H), 7.78 (br s, 1H), 7.37 (t, 2H, J=7.5 Hz), 7.28–7.21 (m,

【0673】

【化199】

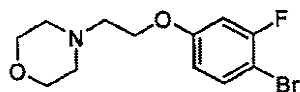
3H), 7.02 (dd, 1H, J=0.6 Hz, J=7.7 Hz), 6.98–6.90 (m, 2H), 4.49 (d, 2H, J=5.9 Hz), 3.84 (s, 2H), 3.72–3.75 (m, 4H), 3.52 (s, 2H), 2.47–2.50 (m, 4H); HPLC (方法 A) 98.7% (AUC), t<sub>R</sub> = 3.866 分；APCI MS m/z 438 [M+H]<sup>+</sup>。

30

4-(2-(4-ブロモ-3-フルオロフェノキシ)エチル)モルホリン：

【0674】

【化200】



40

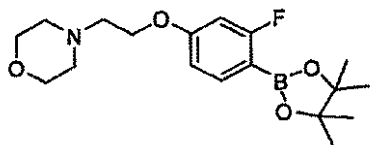
フラスコに 4-ブロモ-3-フルオロフェノール (4.999 g, 26.2 mmol) およびトリフェニルホスフィン (10.298 g, 39.3 mmol) を注入した。塩化メチレン (120 mL) と、続いて 2-モルホリンエタノール (4 mL, 33.0 mmol) とを添加して、溶液を氷水浴で攪拌して冷却した。5 分後、ジイソプロピルアゾジカルボキシレート (7.6 mL, 39.1 mmol) を 6 ~ 8 分間にわたって添加した。反応物を冷浴にて攪拌したままにして、一晩低速で室温まで加温した。反応物を濃縮して、残渣をフラッシュクロマトグラフィー (ヘキサン中 25% ~ 100% EtOAc) によって精製して、生成物を無色油 (2.621 g, 33%) として得た。

50

4 - ( 2 - ( 3 - フルオロ - 4 - ( 4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル ) フェノキシ ) エチル ) モルホリン :

【 0 6 7 5 】

【 化 2 0 1 】



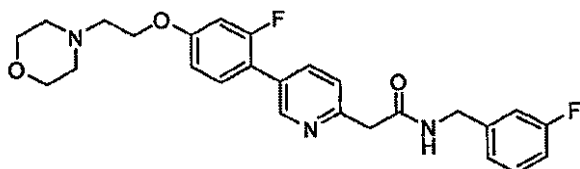
隔壁閉止具および攪拌棒を備えた 40 mL マイクロ波反応管に、4 - ( 2 - ( 4 - プロモ - 3 - フルオロフェノキシ ) エチル ) モルホリン ( 307 mg、1.0 mmol )、ビス ( ピナコラート ) ジボロン ( 318 mg、1.25 mmol )、Pd ( dppf ) Cl<sub>2</sub> · CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> ( 68 mg、83 μmol ) および酢酸カリウム ( 316 mg、3.22 mmol ) を注入した。DME ( 20 mL ) を添加して、管を密閉した。管を N<sub>2</sub> によって排気 / 再充填して ( 5 サイクル )、125 °C にて 30 分間、マイクロ波処理した。反応物を室温まで冷却して、濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィー ( シリカゲル、CHCl<sub>3</sub> 中 2 % MeOH ) によって精製して、生成物を無色油 ( 356 mg、> 99 % ) として得た。<sup>1</sup>H NMR スペクトルは、生成物が少量のピナコール様不純物を含むことを示す。物質はそのまま使用した。

【 0 6 7 6 】

化合物 133、KX2 - 392 の合成 :

【 0 6 7 7 】

【 化 2 0 2 】



隔壁閉止具を備えた 10 mL マイクロ波反応管に、4 - ( 2 - ( 3 - フルオロ - 4 - ( 4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル ) フェノキシ ) エチル ) モルホリン ( 175 mg、0.50 mmol )、2 - ( 5 - プロモピリジン - 2 - イル ) - N - ( 3 - フルオロベンジル ) アセトアミド ( 121 mg、0.37 mmol )、および FibreCat 1007 ( 30 mg、0.03 mmol ) を注入した。エタノール ( 3 mL ) と、続いて炭酸カリウム水溶液 ( 0.600 mL、1.0 M、0.60 mmol ) をと添加した。管を密閉して、マイクロ波条件下で 150 °C にて 10 分間加熱した。反応物を冷却して、濾過し、濃縮して、エタノールの大部分を除去した。残渣を酢酸エチル 10 mL に取り、水および飽和塩化ナトリウム溶液で続けて洗浄した。有機層を MgSO<sub>4</sub> で乾燥させて、濾過して、濃縮した。物質をカラムクロマトグラフィー ( シリカゲル、100 : 0 CHCl<sub>3</sub> / MeOH ~ 95 : 5 CHCl<sub>3</sub> / MeOH ) で精製して、ALB 30350 を白色固体 ( 70 mg、40 % ) として得た : mp 126 ~ 127 °C ;

【 0 6 7 8 】

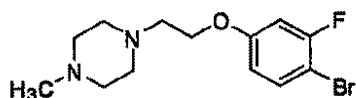
【化 2 0 3】

<sup>1</sup>H NMR (500

MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.67 (br s, 1H), 7.77–7.85 (m, 2H), 7.21–7.37 (m, 3H), 7.02 (d, 1H, *J*=7.7Hz), 6.90–6.97 (m, 2H), 6.82 (dd, 1H, *J*=2.5Hz, *J*=8.6Hz), 6.76 (dd, 1H, *J*=2.4Hz, *J*=12.4Hz), 4.49 (d, 2H, *J*=5.9Hz), 4.15 (t, 2H, *J*=5.7Hz), 3.83 (s, 2H), 3.71–3.78 (m, 4H), 2.83 (t, 2H, *J*=5.7Hz), 2.56–2.63 (m, 4H); HPLC (方法 A) >99% (AUC), *t*<sub>R</sub> = 4.026 分 ; APCI MS *m/z* 468 [M+H]<sup>+</sup>.

1 - ( 2 - ( 4 - ブロモ - 3 - フルオロフェノキシ ) エチル ) - 4 - メチルピペラジン : 10  
【 0 6 7 9 】

【化 2 0 4】

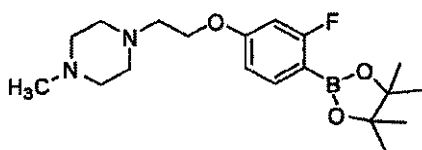


フラスコに 4 - ブロモ - 3 - フルオロフェノール ( 5 . 0 0 g 、 2 6 m m o l ) およびトリフェニルホスフィン ( 1 0 . 3 0 g 、 3 9 m m o l ) を注入した。塩化メチレン ( 1 2 0 m L ) と、続いて 2 - ( 4 - メチルピペラジン - 1 - イル ) エタノール ( 4 . 6 1 g 、 3 2 m m o l ) とを添加して、溶液を氷水浴で撹拌して冷却した。5 分後、ジイソプロピルアゾジカルボキシレート ( 7 . 6 m l 、 3 9 . 1 m m o l ) を 6 ~ 8 分間にわたって添加した。反応物を冷浴にて撹拌したままにして、一晩低速で室温まで加温した。反応物を濃縮して、残渣をフラッシュクロマトグラフィー ( ヘキサン中 2 5 % ~ 1 0 0 % E t O A c ) によって精製して、生成物を無色油 ( 2 . 6 2 g 、 3 3 % ) として得た。

1 - ( 2 - ( 3 - フルオロ - 4 - ( 4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル ) フェノキシ ) エチル ) - 4 - メチルピペラジン :

【 0 6 8 0 】

【化 2 0 5】



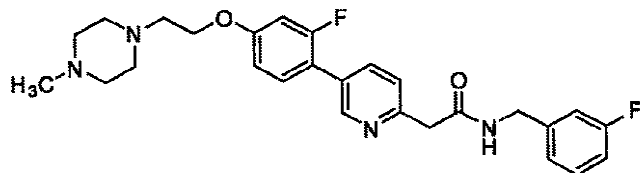
隔壁閉止具および撹拌棒を備えた 4 0 m L マイクロ波反応管に、1 - ( 2 - ( 4 - ブロモ - 3 - フルオロフェノキシ ) エチル ) - 4 - メチルピペラジン ( 4 2 8 m g 、 1 . 3 5 m m o l ) 、ビス ( ピナコレート ) ジボロン ( 3 7 5 m g 、 1 . 4 8 m m o l ) 、Pd ( d p p f ) C l <sub>2</sub> - C H <sub>2</sub> C l <sub>2</sub> ( 6 3 m g 、 7 7 μ m m o l ) および酢酸カリウム ( 4 1 0 m g 、 4 . 1 8 m m o l ) を注入した。DME ( 1 0 m l ) を添加して、管を密閉した。管を N<sub>2</sub> によって排気 / 再充填して ( 5 サイクル ) 、1 0 0 ° にて 3 0 分間、マイクロ波処理した。追加の Pd ( d p p f ) C l <sub>2</sub> - C H <sub>2</sub> C l <sub>2</sub> ( 6 3 m g 、 7 7 μ m m o l ) を添加して、反応物を 1 0 0 ° にて 6 0 分間マイクロ波処理した。反応物を室温まで冷却して、濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィー ( シリカゲル、C H C l <sub>3</sub> 中 1 % ~ 2 % M e O H ) によって精製して、生成物を無色油 ( 3 5 4 m g 、 7 2 % ) として得た。

【 0 6 8 1 】

化合物 1 3 7 、 K X 2 - 3 9 2 の合成 :

【 0 6 8 2 】

## 【化 2 0 6】



隔壁閉止具を備えた 10 mL マイクロ波反応管に、1 - (2 - (3 - フルオロ - 4 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル)フェノキシ)エチル) - 4 - メチルピペラジン (340 mg、0.93 mmol)、2 - (5 - ブロモピリジン - 2 - イル) - N - (3 - フルオロベンジル) アセトアミド (201 mg、0.62 mmol)、および Fibre Cat 1007 (125 mg、0.06 mmol) を注入した。エタノール (3 mL) と、続いて炭酸カリウム水溶液 (1.00 mL、1.0 M、1.00 mmol) をと添加した。管を密閉して、マイクロ波条件下で 150 にて 10 分間加熱した。反応物を冷却して、濾過し、濃縮して、エタノールの大部分を除去した。残渣を酢酸エチル 10 mL に取り、水および飽和塩化ナトリウム溶液で続けて洗浄した。有機層を  $MgSO_4$  で乾燥させて、濾過して、濃縮した。物質をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、98 : 2  $CHCl_3$  /  $MeOH$  ~ 90 : 10  $CHCl_3$  /  $MeOH$ ) で精製して、ALB 30352 - 2 を黄褐色ゴム (28 mg、9%) として得た：

## 【0683】

## 【化 2 0 7】

 $^1H$  NMR (300

MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8.66 (br s, 1H), 7.78–7.94 (m, 2H), 7.20–7.40 (m, 3H), 6.88–7.06 (m, 3H), 6.70–6.85 (m, 2H), 4.47 (d, 2H,  $J=5.9$ Hz), 4.14 (t, 2H,  $J=5.7$ Hz), 3.83 (s, 2H), , 2.85 (t, 2H,  $J=5.7$ Hz), 2.41–2.77 (m, 8H), 2.34 (s, 3H); HPLC (方法 A) >99% (AUC),  $t_R = 3.778$  分 ; APCI MS  $m/z$  481  $[M+H]^+$ .

## (実施例 2)

## 細胞増殖阻害

対照サンプルに対して正味細胞増殖を 50% 遮断するのに必要な薬物濃度を  $GI_{50}$  として測定する。本発明の複数の化合物の  $GI_{50}$  は本明細書に記載されるときアッセイした。

## 【0684】

HT29 細胞系は、NCI 標準ヒト結腸癌細胞系である。HT-29 細胞は、ATCC より継代 125 にて入手して、継代 126 ~ 151 での阻害試験に使用した。HT29 細胞系はウシ胎仔血清 (1.5% v/v) および L - グルタミン (2 mM) を添加した McCoy の 5A 培地で日常的に培養した。

## 【0685】

c - Src 3T3 は、チロシン 527 がフェニルアラニンに変換されたヒト c - Src の点変異体によって形質移入された、マウス線維芽細胞 NIH 3T3 正常細胞系である。本変異が「構成的活性」c - Src を生じるのは、チロシン 527 でのリン酸化が、Src をそれ自体の SH2 ドメインに折り返すことによって Src の自己阻害を生じるためである。Phe がそこにあると、本リン酸化は生じえないので、自己阻害は起こりえない。それゆえ常時完全活性変異体 Src が次に、正常マウス線維芽細胞を迅速に増殖する腫瘍細胞に変換する。高活性 Src はこれらの細胞で増殖を促進する主な因子であるため (時に低い増殖血清条件下で培養されるとき)、本増殖の遮断に活性で特定の化合物は、Src シグナル伝達を遮断することにより (たとえば直接 Src キナーゼインヒビタとし

10

20

30

40

50

て、またはSrcシグナル伝達カスケード内の別の場所で作用するインヒビタとして)作用すると考えられる。細胞は、ウシ胎仔血清(2.0% v/v)、L-グルタミン(2 mM)およびピルビン酸ナトリウム(1 mM)を添加したDMEMで日常的に培養した。

#### 【0686】

細胞増殖阻害のBrdUアッセイにおいて、細胞増殖の定量は、DNA合成中のBrdU包含の測定に基づいていた。細胞増殖ELISA BrdUアッセイキット(比色)をRoche Applied Scienceより入手して、販売者の説明書にしたがって実施した。

#### 【0687】

増殖阻害はGI<sub>50</sub>として表され、GI<sub>50</sub>は細胞増殖の50%を阻害するサンプル用量である。増殖阻害(GI)は、式 $GI = (T_0 - T_n \times 100 / T_0 - CON_n)$ から決定し、式中、T<sub>0</sub>は時間「0」における未処置細胞のBrdU増殖であり、T<sub>n</sub>は「n」日における未処置細胞のBrdU増殖であり、CON<sub>n</sub>は「n」日における対照細胞の対照BrdU増殖である。GI<sub>50</sub>を外挿して、XL-Fit 4.0ソフトウェアを使用してデータをプロットした。

#### 【0688】

活性増殖培養物をトリプシン処理して、96ウェル培養プレートの各ウェル内に1.05% FBSを添加した好適な培地190 µLに細胞を再懸濁させた(HT-29細胞1000個; c-Src 3T3細胞2500個)。96ウェル培養プレート実験では、c-Src 3T3培地に10 mM HEPES緩衝液を添加した。HT-29細胞を標準組織培養96ウェルプレートに播種して、c-Src 3T3細胞はポリ-D-リジン(BIOCOAT(商標))でコーティングした96ウェルプレートに播種した。CO<sub>2</sub>拡散を向上させるために、滅菌ゴムキャップを使用して蓋を~2 mm上げて、c-Src 3T3 96ウェルプレートをインキュベートした。

#### 【0689】

播種した96ウェルプレートは一晚18~24時間にわたって、HT-29では37および5% CO<sub>2</sub>またはc-Src 3T3では37および10% CO<sub>2</sub>のどちらかで付着させた。播種の約18~24時間後、BrdUアッセイを使用して未処置細胞の細胞の初期増殖(T<sub>0</sub>)を決定した。サンプルを20 mMにてDMSO中で再構成して、10% FBSを含有するDMEMを使用して中間希釈物を作製した。最終アッセイ濃度は、FBSで1.5%およびDMSOで0.05%であった。サンプルは10 mL一定分量として3通り添加して、プレートは上のように~72時間インキュベートした。負(ビヒクル)および正の対照(たとえばAZ(KX2-328))が含まれていた。プレートはBrdUについてアッセイして、データをGI<sub>50</sub>について上のように分析した。

#### 【0690】

結果は表7に示す。本表において、データは、示された濃度で小さいほうの数字がその腫瘍細胞系の増殖を遮断する化合物のより大きい効力を示すように、対照の増殖%として示す。すべての化合物は最初に20 mM DMSOストック溶液として調製して、次に試験管内腫瘍増殖アッセイ用の緩衝液で希釈した。NGは、対照を超えた細胞増殖がないことを意味して、Tは薬物処置ウェルにおける細胞の数が対照よりも少ない(すなわち正味細胞損失)を意味する。NTは試験が実施されなかったことを示す。化合物AZ(KX2-328)は、Pleら、J. Med. Chem., 47: 871-887 (2004)に記載されているようなATP競合チロシンキナーゼインヒビタである。

#### 【0691】

表7に示すように、GI<sub>50</sub>は他の細胞系の多数の化合物について得られた。これらのGI<sub>50</sub>は、上のHT29細胞系、および次の細胞系: 結腸腫瘍細胞系KM12、肺癌細胞系H460および肺癌細胞系A549(すべてNCI標準腫瘍細胞系である)について詳説されたものと同様の、標準腫瘍増殖阻害アッセイを使用して決定した。

#### 【0692】

【表 7 - 1】

表 7

KX-#	CMPD	HT-29 対照の増殖% 平均、n=3			GI <sub>50</sub>	c-Src 3T3 対照の増殖% 平均、n=3		
		5 uM	500 nM	50 nM		10 uM	1.0 uM	100 nM
KX2-328	AZ	T	10.0	73.0	99 nM (c-Src 3T3), 794 nM (HT29)	T	T	13.0
KX1-136	1	T	T	83.1	53 nM (c-Src 3T3), 484 nM (HT29) 105 nM (KM12) 280 nM (H460) 330 nM (A549)	T	T	46.3
KX1-305	2	T	T	107.7	349 nM (c-Src 3T3), 877 nM (HT29), 410 nM (KM12) 890 nM (H460) 1.03 uM (A549)	T	T	35.0
KX1-307	4	39.4	93.8	85.9		4.2	45.3	65.7
KX1-308	5	32.3	76.1	87.9		67.1	77.7	94.5
KX1-312	9	33.7	67.6	93.7		12.1	94.5	98.5
KX1-306	3	T	T	124.4		T	T	47.0
KX1-313	10	T	T	80.2		T	T	91.6
KX1-319	16	T	T	101.2		T	T	88.2
KX1-309	6	T	T	29.5		T	T	T
KX1-310	7	T	T	93.3		T	T	101.8
KX1-311	8	T	T	60.4		T	T	81.3
KX1-327	24	T	T	31.6	>200 nM (c-Src 3T3), 680 nM (HT29)	T	T	81.3
KX1-316	13	T	45.1	77.8	>200 nM (c-Src 3T3)	T	T	88.2
KX1-315	12	T	50.3	66.0		T	88.1	89.3
KX1-314	11	14.4	83.7	53.21		39.3	88.4	93.6
KX1-317	14	T	64.0	83.5		T	85.6	94.2
KX1-318	15	T	93.2	164.7		T	71.0	91.4
KX1-320	17	86.2	132.0	111.2		73.1	86.5	90.4

【 0 6 9 3 】

【表 7 - 2】

KX1-321	18	23.7	118.1	127.2		55.8	96.2	95.5
KX1-322	19	T	87.2	114.1	3,730 nM (Src 3T3)	T	T	94.6
KX1-323	20	60.8	106.9	105.6		93.2	97.3	96.6
KX1-324	21	NG	95.7	91.0		T	90.0	96.0
KX1-325	22	T	T	85.0	207 nM (c-Src 3T3), 215 nM (HT29)	T	54.2	97.6
KX1-326	23	43.7	73.2	65.4		55.7	87.3	92.2
KX1-329	25	T	T	101	269 nM (c-Src 3T3), 338 nM (HT29)	T	T	96.0
KX1-357	26	NT	NT	NT		9.0	95.4	101.3
KX1-358	27	NT	NT	NT		82.7	91.4	92.2
KX2-359	28	T	T	T	34 nM (c-Src 3T3), 45 nM (HT29)	T	T	T
KX2-360	54	T	T	91		T	T	106.0
KX2-361	76	T	T	T	11 nM (c-Src 3T3), 10 nM (HT29)	T	T	T
KX2-362	78	T	T	86	56 nM (c-Src 3T3), 56 nM (HT29)	T	T	101
KX2-363	79	T	67	92		100	70	92
KX2-364	82	T	80	105		T	81	92
KX2-365	40	T	T	88	133 nM (c-Src 3T3), 93 nM (HT29)	T	T	88
KX2-366	75	T	54	89		T	83	103
KX2-367	41	T	6	64		T	T	102
KX2-368, わずかに 不溶性	29	T	70	107		27	101	99
KX2-369	55	T	72	87		T	101	100
KX2-370	77	81	93	112		106	105	104
KX2-371	81	16	33	98		16	72	75
KX2-372	80	T	T	T	58 nM (c-Src 3T3); 67nM (HT-29)	T	T	T
KX2-373	72	T	T	64	96 nM (c-Src 3T3); 639 nM (HT-29)	T	T	97
KX2-374	115	T	57	74		T	84	110
KX2-375	36	T	T	99	206 nM (c-Src 3T3); 354 nM (HT-29)	T	T	T
KX2-376	74	T	93	96	>1,600 nM (c-Src 3T3); >400 nM (HT-29)	T	T	T
KX2-377	38	T	T	T	118 nM (c-Src 3T3); 111 nM (HT-29)	T	T	T
KX2-378	31	T	61	88		48	107	122
KX2-379	70	T	88	89		T	104	106
KX2-380	30	T	50	100		T	119	124
KX2-381	33	T	T	58	914 nM (c-Src 3T3); 375 nM (HT-29)	T	T	116
KX2-382	68	50	97	80		103	114	117
KX2-383	116				327 nM (c-Src 3T3); 248 nM (HT-29)			
KX2-384	64				1,430 nM (c-Src 3T3); 不活性 (HT-29)			
KX2-385	83				232 nM (c-Src 3T3)			
KX2-386	37				897 nM (c-Src 3T3); 不活性 (HT-29)			
KX2-387	38				不活性 (c-Src 3T3); 1,860 nM (HT-29)			
KX2-388	66				>1,600 nM (c-Src 3T3); 906 nM (HT-29)			
KX2-389	60				不活性 (c-Src 3T3); 不活性 (HT-29)			
KX1-329 N-oxide	135				不活性 (c-Src 3T3); 不活性 (HT-29)			
KX2-390	114				797 nM (c-Src 3T3); 868 nM (HT-29)			
KX2-391	133				13 nM (c-Src 3T3); 23 nM (HT-29)			
KX2-392	134				13 nM (c-Src 3T3); 21 nM (HT-29)			
KX2-393	136				24 nM (c-Src 3T3); 52 nM (HT-29)			
KX2-394	137				13 nM (c-Src 3T3); 26 nM (HT-29)			

【 0 6 9 4 】

【表 7 - 3】

NG=増殖なし、完全増殖阻害；T=細胞に対する細胞傷害性効果、増殖なし；NT=試験せず

下の表 7 A は、現在臨床試験中の ATP 競合 Src インヒビタと比較した、Src に促進された腫瘍細胞増殖の KXO1 阻害を示す。

10

20

30

40

50

【 0 6 9 5 】

【 表 7 A 】

表 7 A

化合物	c-Src527F/NIH3T3 GI <sub>50</sub> (nM)	HT29 (結腸 ) GI <sub>50</sub> (nM)
KXO1	23	25
AZ28	87	647
ダサチニブ	3	20
SKI-606	208	173
AZD0530	203	330

10

( 実施例 3 )

単離キナーゼの阻害

細胞外と細胞内の S r c の立体配座が顕著に異なるのは、細胞内では S r c が多タンパク質シグナル伝達複合体に埋め込まれているためと考えられる。それゆえペプチド基結合部位が単離キナーゼ中で十分に形成されないため ( S r c の x 線構造によって示されるように )、ペプチド基結合インヒビタの単離 S r c に対する活性が弱くなるであろうことが考えられる。本部位への結合は、単離酵素アッセイにおいてインヒビタが非常に小さいパーセンテージの、細胞内に存在するのと同じ立体配座にある総 S r c タンパク量を捕捉することを必要とするであろう。このことによって、大過剰量のインヒビタが著しい量の酵素をアッセイにおける触媒サイクルから排出させることが必要となる。

20

【 0 6 9 6 】

しかしながら細胞内では、ペプチド基結合部位が完全に形成されるように S H<sub>2</sub> および S H<sub>3</sub> ドメイン結合タンパク質が S r c 立体配座をすでに変化させているので、このように大過剰のインヒビタは必要ない。ここで低濃度のインヒビタは、酵素すべてが強束縛にあるので、触媒サイクルから酵素を除去しうる。

【 0 6 9 7 】

30

K X 2 - 3 2 8 は、A s t r a Z e n e c a が公開した A T P 競合 S r c インヒビタ ( A Z 2 8 ) であり、本明細書に記載した実験の多くで正の対照として使用される。ペプチド結合部位が細胞外部で十分に形成されていないが ( よく似た類似物質、K X 2 - 3 9 4 は単離 S r c に対してもう少し効力がある )、全細胞内部では非常に強力な活性を有するので、K X 2 - 3 9 1 が単離キナーゼに対して弱い活性を有することに注目する。理論に縛られはしないが、活性の相違は、単離キナーゼアッセイに対して、多タンパク質シグナル伝達複合体における結合タンパク質パートナーのアロステリック効果のために、ペプチド結合部位が細胞内で今や十分に形成されているという事実に起因することが考えられる。表 8 は、対照 ( 未処置 ) 単離キナーゼに対する、A s t r a Z e n e c a A T P 競合インヒビタ ( K X 2 - 3 2 8、A Z - 2 8 ) または K X 2 - 3 9 1 の存在下で単離された

40

【 0 6 9 8 】



【表 8】

表 8

標的	AZ28 @ 10 $\mu$ M	KX2-391 @ 10 $\mu$ M
Abl(h)	1	120
CHK1(h)	NT	105
EGFR(h)	3	134
FGFR2(h)	94	94
Fyn(h)	2	85
IGF-1R(h)	110	101
IR(h)	125	112
Lck(h)	1	109
Lyn(h)	0	113
MAPK2(h)	105	112
PDGFRB(h)	98	110
PKC $\alpha$ (h)	111	111
Pyk2(h)	43	97
Yes(h)	1	92
ZAP-70(h)	97	108
PI3キナーゼ	99	100

AstraZeneca ATP競合インヒビタは、ATP競合インヒビタに対して代表的な標的外キナーゼ阻害活性、Abl、EGFR TK、Fyn、Lck、Lyn & Yesの強い阻害によって証明されたような弱い選択性を示す。これに対して、このような標的外キナーゼの弱い阻害はKX2-391によって見られる。

## 【0699】

しかしながらKX2-391は、実施例2で述べたようにアッセイされた、Srcによって促進された細胞増殖のより強力なインヒビタである。c-Src/NIH-3T3組み換え細胞系において、GI<sub>50</sub>は、AZ28で99 nMであるのに対して、KX2-391では13 nMであり、NCIヒト結腸癌細胞系HT29において、GI<sub>50</sub>は、AZ28で794 nMであるのに対して、KX2-391では23 nMである。KX2-391と同様に、c-Src/NIH-3T3組み換え細胞系におけるKX2-394のGI<sub>50</sub>は13 nMであり、NCIヒト結腸癌細胞系HT29におけるKX2-394のGI<sub>50</sub>は、33 nMに対して、794 nMである。

## 【0700】

別個の実施例において、滴定データは、AZ28が単離Srcの効力があるインヒビタであることを示す(IC<sub>50</sub> = 80)。FAKによる滴定データは、AZ28が、単離FAKに対して少なくとも約100分の1の効力であることを示す(IC<sub>50</sub> > 500 nM)。これに対して、滴定データは、KX2-391およびKX2-394が単離Srcのあまり効力がないインヒビタであることを示す(それぞれIC<sub>50</sub> = 46  $\mu$ Mおよび5  $\mu$ M)。FAKを用いた滴定データは、KX2-391およびKX2-394が単離FAKに対して同様に効力があることを示す(IC<sub>50</sub> > 48  $\mu$ M)。

## 【0701】

AZ28が、細胞増殖に対しては、単離Srcに対する効力の10～100分の1であることを注目する。このことは、競合ATPの濃度が単離酵素アッセイにおけるよりも全

細胞においてはるかに高いために、A T P 競合インヒビタに特有である。

【 0 7 0 2 】

図 4 3 の化合物は、単離 c - S r c および F A K に対する K X O 1 活性を示す。K X O 1 は、c S r c に対して  $I C_{50} = 46 \text{ mM}$  を示した。

【 0 7 0 3 】

( 実施例 4 )

細胞内リン酸化レベルに対する化合物の影響

H T 2 9 ( 結腸癌 ) および c - S r c 5 7 2 F / N I H - 3 T 3 ( S r c 形質転換 ) 細胞系は、K X 2 - 3 9 1 または A s t r a Z e n e c a の A T P 競合 S r c インヒビタ A Z 2 8 によって処置した。A Z 2 8 は、検証された S r c インヒビタがこれらのアッセイですべきことを示すための正のコンパレータとして作用する。化合物による処置の後、細胞を溶解させて、P A G E にかけて、一連の抗体によってプローブした。化合物が公知の S r c 物質のリン酸化の変化を引き起こしたかどうかを判定するために後退が選択した。加えて、標的外タンパク質リン酸化も調査した。さらにアポトーシスの誘発をカスパーゼ 3 開裂によって評価した。上昇する薬物濃度に対する傾向が活性の最も信頼できる指標であるために、各化合物の複数の用量を試験した。

K X 2 - 3 9 1 の用量反応曲線は、2つの細胞系それぞれでの本化合物の  $G I_{50}$  を I X 濃度として使用して作成した。3つの追加の用量である  $G I_{50}$  の 0.2 X、5 X および 25 X 倍数も、薬物なしの対照「C」に加えて試験した。これらの2つの細胞系において A Z 2 8 について同じ範囲の  $G I_{50}$  の倍数を比較として実験した。図 1 に示すように、S r c - Y 4 1 6 自己リン酸化の予想された用量反応は、両方の細胞系において、両方の化合物で得られた。本データは、K X 2 - 3 9 1 が細胞内で S r c インヒビタであることを示す。

【 0 7 0 4 】

図 2 は、細胞内での公知の S r c トランスリン酸化基質である、F A K T y r 9 2 5 のリン酸化を示す。K X 2 - 3 9 1 および A Z 2 8 は、S r c トランスリン酸化を阻害した。本データは、K X 2 - 3 9 1 が細胞内で S r c インヒビタであることを示す。

【 0 7 0 5 】

図 3 は、細胞内での公知の S r c トランスリン酸化基質である、S h e Y 2 3 9 / 2 4 0 のリン酸化を示す。K X 2 - 3 9 1 および A Z 2 8 は、S r c トランスリン酸化を阻害した。本データは、K X 2 - 3 9 1 が細胞内で S r c インヒビタであることを示す。

【 0 7 0 6 】

図 4 は、細胞内での公知の S r c トランスリン酸化基質である、P a x i l l i n Y - 3 1 のリン酸化を示す。K X 2 - 3 9 1 および A Z 2 8 は、S r c トランスリン酸化を阻害した。本データは、K X 2 - 3 9 1 が細胞内で S r c インヒビタであることを示す。注記：P a x i l l i n Y - 3 1 は、薬物を添加しても、しなくても H T 2 9 細胞で検出されなかった。

【 0 7 0 7 】

カスパーゼ - 3 の開裂は、アポトーシス誘発の良好な尺度である。A Z 2 8 が H T 2 9 ( 結腸癌 ) および c - S r c 5 2 7 F / N I H - 3 T 3 ( S r c 形質転換 ) 細胞系においてアポトーシスを誘発するのに有効でないことが公知である。これに対して、図 5 に示すように、K X 2 - 3 9 1 はアポトーシスの誘発に非常に有効である。

【 0 7 0 8 】

S r c 活性が H T 2 9 ( 結腸癌 ) および c - S r c 5 2 7 F / N I H - 3 T 3 ( S r c 形質転換 ) 細胞系の両方で非常に高いので、S r c 活性が阻害されるときに総リン酸化レベルの低下が見られることが予想される。図 6 は、A Z 2 8 および K X 2 - 3 9 1 の両方でこれがあてはまることを示している。本データは、K X 2 - 3 9 1 が細胞内で S r c インヒビタであることを示す。

【 0 7 0 9 】

10

20

30

40

50

P D G F 受容体チロシンキナーゼは、Y 5 7 2 / 5 7 4 で自己リン酸化する。これは細胞における直接 S r c 基質でないと考えられる。A Z 2 8 は単離された P D G F 受容体チロシンキナーゼの効力のあるインヒビタでないことが公知である（表 8 を参照）。それにもかかわらず、P D G F 受容体自己リン酸化の用量反応性低下が、図 7 に示すように、A Z 2 8 によって見られる。これはこのことが間接効果であることを示唆している。一部の効果が K X 2 - 3 9 1 によって見られるが、それはややあまり効力がない。それゆえ K X 2 - 3 9 1 は、間接的な P D G F 自己リン酸化阻害に対して、A Z 2 8 よりも活性が低い。P D G F 受容体チロシンキナーゼ Y 5 7 2 / 5 7 4 は、薬物を添加しないと（薬物を添加するのと同様に）、H T 2 9 細胞で検出されなかった。

【 0 7 1 0 】

10

F A K Y 3 9 7 は主に F A K 自己リン酸化部位であり、唯一の不十分な S r c トランスリン酸化部位である。A Z 2 8 は、効力のある F A K インヒビタではない（表 8 の単離酵素データを参照）。それにもかかわらず、c - S r c 5 2 7 F / N I H - 3 T 3 細胞における F A K 自己リン酸化の、A Z 2 8 による一部の阻害を図 8 に示す。しかしながら c - S r c 5 2 7 F / N I H - 3 T 3 細胞における F A K の自己リン酸化の阻害は K X - 3 9 1 によっては見られない。N C I ヒト結腸癌細胞系 H T 2 9 においては、反対のことが当てはまる。

【 0 7 1 1 】

表 8 に示す単離酵素データは、A Z 2 8 が効力のある E G F R チロシンキナーゼインヒビタであることを証明した。このことと一致して、図 9 の腫瘍細胞データは、A Z 2 8 が E G F R チロシンキナーゼ自己リン酸化を効力に阻害することを示している。本部位は、直接 S r c リン酸化部位ではない。図 9 の腫瘍細胞データは、K X - 3 9 1 が E G F R T K の標的外自己リン酸化に対してあまり活性でないことも示している。

20

【 0 7 1 2 】

自己リン酸化の阻害は、本発明の化合物の G I <sub>50</sub> と相関する。図 4 4 A および 4 4 B は、c - S r c 5 2 7 F / N I H - 3 T 3 細胞および H T - 2 9 細胞における A Z 2 8 と比較した、K X O 1 による S r c 自己リン酸化（Y 4 1 6）の阻害を示す。トランスリン酸化の阻害も、本発明の化合物の G I <sub>50</sub> と相関する。図 4 4 D および 4 4 E は、c - S r c 5 2 7 F / N I H - 3 T 3 細胞および H T - 2 9 細胞における A Z 2 8 と比較した、K X O 1 による S h e Y 2 3 9 / 2 4 0 の S r c トランスリン酸化の阻害を示す。

30

【 0 7 1 3 】

本発明の化合物は、全細胞アッセイにおいて非常に高いタンパク質チロシンキナーゼ選択性を示す。たとえば図 4 5 は、ダサチニブと比べると、タンパク質チロシンキナーゼ活性に対する K X O 1 選択性を示す。

【 0 7 1 4 】

（実施例 5）

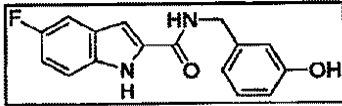
P T K インヒビタを使用する騒音性難聴からの防御

騒音性難聴の試験では、チンチラ（N = 6）を使用した。実験操作の前に、標準電気物理技法を使用して該動物の聴覚感度を測定した。特に聴覚閾値は、標準実験室処置の後に、下丘に慢性的に植え込まれた記録電極からの誘発電位によって測定した。動物に麻酔して、耳囊を開いて、左右の蝸牛を見えるようにした。蝸牛の鼓室階につながる正円窓を、薬物適用のアクセスポイントとして使用した。動物は、1 0 0 0 m M 食塩溶液中の、D M S O で乳化した K X 1 - 0 0 4、K X 1 - 1 4 1、K X 1 - 3 2 9 または K X 2 - 3 2 8（A s t r a Z e n e c a からの非 A T P 競合インヒビタ、K X 2 - 2 3 8）を片耳の正円窓に配置して処置した。

40

【 0 7 1 5 】

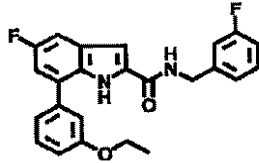
【化208】



【0716】

【化209】

KX1-141



10

1000 mM 食塩溶液中の、3 mM DMSOの対照溶液を反対側の耳の正円窓に配置した。溶液を正円窓に30分間配置して、次に耳嚢を閉じた。次に動物を105 dB SPLにて4 kHz帯域騒音に4時間曝露した。騒音曝露の後、動物の聴覚を第1日、第7日、および第21日に試験して、誘発電位閾値変動を判定した。永久閾値変動は第21日に評価した。

【0717】

20

図10～12は、KX1-004、KX1-141、KX1-329またはKX2-328によって処置した動物の平均閾値変動を示す。特に図10は、実験操作後、第1日の0.5 kg、1 kHz、2 kHz、4 kHz、および8 kHz帯域騒音への曝露後の平均閾値変動を示す。図11は、実験操作後、第7日の0.5 kg、7 kHz、2 kHz、4 kHz、および8 kHz帯域騒音への曝露後の平均閾値変動を示す。図12は、実験操作後、第21日の0.5 kg、7 kHz、2 kHz、4 kHz、および8 kHz帯域騒音への曝露後の平均閾値変動を示す。図10～12に示すように、大半の場合で、KX1-004、KX1-141、KX1-329またはKX2-328で処置した耳の平均dB閾値変動はより低く、化合物が未処置対照動物と比較して、処置動物における難聴のレベルを低下させたことを示した。

30

【0718】

(実施例6)

PTKインヒビタを使用するシスプラチン誘発難聴からの防御

高レベル騒音および聴器毒性薬物、たとえばシスプラチンまたはアミノグリコシドのクラスの効果は、内耳においていくつかの共通の特徴を共有している。第1に、騒音および/または薬物は、蝸牛(内耳)におけるフリーラジカル/抗酸化物レベルを変化させる。フリーラジカルの増加は、感覚細胞のアポトーシス死の原因因子であることが示されている。シスプラチン誘発難聴の試験では、モルモット(N=7)を使用した。実験操作の前に、標準電気物理技法を使用して該動物の聴覚感度を測定した。特に聴覚閾値は、標準実験室処置の後に、下丘に慢性的に植え込まれた記録電極からの誘発電位によって測定した。動物に麻酔をして、シスプラチンで処置した。次に誘発電位閾値変動を決定するために、動物の聴覚を試験した。

40

【0719】

図13は、シスプラチンによる処置後、2 kHz、4 kHz、8 kHz、12 kHz、16 kHzおよび20 kHz帯域騒音への曝露後の多数のモルモットの閾値変動を示す。図14は、KX1-004で処置した動物の閾値変動を示す。KX1はCH65である。動物はシスプラチン誘発難聴の前に、KX1-004によって皮下処置した。図15は、未処置対照動物およびKX1-004(CH65)処置動物の両方でのシスプラチン誘発難聴後の中央CAP閾値を示す。図15に示すように、KX1-004処置はシスプラチ

50

ン誘発難聴から防御した。

【0720】

(実施例7)

破骨細胞形成に対する化合物の効果

破骨細胞形成に対する化合物を決定するために、脾臓細胞から得た破骨細胞前駆細胞に化合物を添加した。脾臓由来破骨細胞の生成のために、破骨細胞前駆細胞を含む脾臓細胞を核性因子- B リガンド (RANKL) およびマクロファージコロニー刺激因子 (M-CSF) の存在下で、ラパマイシン、KX1-141、KX2-328 (Astrazeneca 化合物)、または KX1-329 で5日間処置した。試験管内マウスまたはヒト破骨細胞モデルにおいて、溶解性 RANKL は、M-CSF の存在下で破骨細胞前駆細胞を分化させることができる (Quinnら; 1998, Endocrinology, 139, 4424-4427; Jimiら; 1999, J. Immunol., 163, 434-442)。未処置対照細胞を RANKL および M-CSF のみの存在下でインキュベートした。ラパマイシンは、破骨細胞形成の阻害のために正の対照として使用した。図16は、上昇する濃度のラパマイシン (0.0001  $\mu$ M、0.001  $\mu$ M、0.01  $\mu$ M、または0.1  $\mu$ M)、KX1-141 (0.5  $\mu$ M、2.5  $\mu$ M、12.5  $\mu$ M、または20  $\mu$ M)、KX2-328 (0.02  $\mu$ M、0.1  $\mu$ M、0.5  $\mu$ M、または2.5  $\mu$ M)、あるいは KX1-329 (0.06  $\mu$ M、0.3  $\mu$ M、1.5  $\mu$ M または 7.5  $\mu$ M) が脾臓細胞に添加されたことを示す。細胞は図16に示すように染色した。正の対照のラパマイシンを含めて、4つすべての化合物が、未処置対照と比較して破骨細胞の形成を阻害した。

【0721】

脾臓由来破骨細胞を生成するために、脾臓細胞を上記のように処置した。図17は、上昇する濃度のラパマイシン (0.1 nM、1 nM、10 nM、または100 nM)、KX1-141 (0.5  $\mu$ M、2.5  $\mu$ M、12.5  $\mu$ M、または20  $\mu$ M)、KX2-328 (0.02  $\mu$ M、0.1  $\mu$ M、0.5  $\mu$ M、または2.5  $\mu$ M)、あるいは KX1-329 (0.06  $\mu$ M、0.3  $\mu$ M、1.5  $\mu$ M または 7.5  $\mu$ M) が脾臓細胞に添加されたことを示す。次に細胞を破骨細胞マーカー酒石酸耐性酸性ホスファターゼ (TRAP) で染色して、分化した細胞を描出した。TRAP陽性破骨細胞の数を計測した。正の対照のラパマイシンを含めて、4つすべての化合物が、未処置対照 (Ctr) と比較して TRAP陽性破骨細胞の数を減少させた。

【0722】

(実施例8)

破骨細胞生存に対する化合物の効果

破骨細胞生存に対する化合物の効果を判定するために、破骨細胞を RANKL および M-CSF の存在下で、ラパマイシン、KX1-141、KX2-328、または KX1-329 によって48時間処置した。未処置対照細胞を RANKL および M-CSF のみの存在下でインキュベートした。ラパマイシンは、破骨細胞生存の阻害のために正の対照として使用した。図18は、上昇する濃度のラパマイシン (0.0001  $\mu$ M、0.001  $\mu$ M、0.01  $\mu$ M、または0.1  $\mu$ M)、KX1-141 (0.5  $\mu$ M、2.5  $\mu$ M、12.5  $\mu$ M、または20  $\mu$ M)、KX2-328 (0.02  $\mu$ M、0.1  $\mu$ M、0.5  $\mu$ M、または2.5  $\mu$ M)、あるいは KX1-329 (0.06  $\mu$ M、0.3  $\mu$ M、1.5  $\mu$ M または 7.5  $\mu$ M) が脾臓細胞に添加されたことを示す。細胞は図18に示すように染色した。正の対照のラパマイシンを含めて、4つすべての化合物が、未処置対照と比較して破骨細胞の生存を阻害した。

【0723】

上記のように、破骨細胞を RANKL および M-CSF の存在下で、ラパマイシン、KX1-141、KX2-328、または KX1-329 によって48時間処置した。図1

10

20

30

40

50

9 は、上昇する濃度のラパマイシン（0.1 nM、1 nM、10 nM、または100 nM）、KX1-141（0.5 μM、2.5 μM、12.5 μM、または20 μM）、KX2-328（0.02 μM、0.1 μM、0.5 μM、または2.5 μM）、あるいはKX1-329（0.06 μM、0.3 μM、1.5 μMまたは7.5 μM）が破骨細胞に添加されたことを示す。細胞を次にTRAPで染色して、TRAP陽性破骨細胞の数を計測した。正の対照のラパマイシンを含めて、4つすべての化合物が、未処置対照と比較してTRAP陽性破骨細胞の数を減少させた。

【0724】

（実施例9）

10

試験管内での骨吸収に対する効果

骨切片での破骨細胞形成に対する化合物の効果を判定するために、骨切片をラパマイシン、KX1-141、KX2-328、またはKX1-329によって処置した。図20Aは、上昇する濃度のラパマイシン（0.1 nM、1 nM、または10 nM）、KX1-141（2.5 μM、12.5 μM、または20 μM）、KX2-328（0.1 μM、0.5 μM、または2.5 μM）、あるいはKX1-329（0.3 μM、1.5 μMまたは7.5 μM）を骨切片に添加することを示す。骨切片における破骨細胞の数を計測した。正の対照のラパマイシンを含めて、4つすべての化合物が、未処置対照（Ctr）と比較して骨切片における破骨細胞の数を減少させた。

【0725】

20

骨の吸収の間、破骨細胞は吸収窩を形成する。骨切片での吸収窩形成に対する化合物の効果を判定するために、骨切片を上のようにラパマイシン、KX1-141、KX2-328、またはKX1-329によって処置した。図20Bは、上昇する濃度のラパマイシン（0.1 nM、1 nM、または10 nM）、KX1-141（2.5 μM、12.5 μM、または20 μM）、KX2-328（0.1 μM、0.5 μM、または2.5 μM）、あるいはKX1-329（0.3 μM、1.5 μMまたは7.5 μM）を骨切片に添加することを示す。骨切片における吸収窩の数を決定した。化合物は、未処置対照（Ctr）と比較して骨切片における吸収窩の数を減少させた。

【0726】

骨切片は上で示したように処置した。図21は、上昇する濃度のラパマイシン（0.001 μM、0.01 μM、または0.1 μM）、KX1-141（2.5 μM、12.5 μM、または20 μM）、KX2-328（0.1 μM、0.5 μM、または2.5 μM）、あるいはKX1-329（0.3 μM、1.5 μMまたは7.5 μM）が骨切片に添加されたことを示す。骨切片を次にTRAPで染色した。正の対照のラパマイシンを含めて、4つすべての化合物が、未処置対照と比較して骨切片におけるTRAP陽性破骨細胞の数を減少させた。特に、12.5 μM KX1-141は、未処置対照と比較して骨切片におけるTRAP陽性破骨細胞の数を著しく減少させた。

【0727】

30

骨切片は上で示したように処置した。図21Bは、上昇する濃度のラパマイシン（0.001 μM、0.01 μM、または0.1 μM）、KX1-141（2.5 μM、12.5 μM、または20 μM）、KX2-328（0.1 μM、0.5 μM、または2.5 μM）、あるいはKX1-329（0.3 μM、1.5 μMまたは7.5 μM）が骨切片に添加されたことを示す。破骨細胞媒介骨吸収の指標である吸収窩を示すために、骨切片をトルイジンブルーで染色した。正の対照のラパマイシンを含めて、4つすべての化合物が、未処置対照と比較して骨切片における吸収窩の数を減少させた。

【0728】

40

（実施例10）

骨芽細胞に対する化合物の効果

酵素のアルカリホスファターゼは、それがリン酸塩を骨の石灰化に利用できるようにす

50

ることに関与しているため、骨芽細胞活性の指標として使用されてきた。骨芽細胞活性に対する化合物の効果を判定するために、骨芽細胞を K X 1 - 1 4 1 ( 0 . 5  $\mu$  M、2 . 5  $\mu$  M、1 2 . 5  $\mu$  M、または 2 0  $\mu$  M )、K X 2 - 3 2 8 ( 0 . 0 2  $\mu$  M、0 . 1  $\mu$  M、0 . 5  $\mu$  M、または 2 . 5  $\mu$  M )、あるいは K X 1 - 3 2 9 ( 0 . 0 6  $\mu$  M、0 . 3  $\mu$  M、1 . 5  $\mu$  M または 7 . 5  $\mu$  M ) で処置して、アルカリホスファターゼ発現を判定した ( n M アルカリホスファターゼ /  $\mu$  g タンパク質 / 分 ( 図 2 2 ) )。対照として、骨芽細胞を培地のみ、ジメチルスルホキシド ( D M S O )、または骨形成タンパク質 - 2 ( B M P - 2 ) で処置した。B M P は、骨外部位に植え込まれたときに骨形成を誘発するその能力によって骨誘導と定義され、未分化間葉細胞の骨産生骨芽細胞への形質転換を媒介すると考えられている。

10

#### 【 0 7 2 9 】

骨芽細胞活性およびタンパク質発現に対する化合物の効果を判定するために、骨芽細胞を上で示したように、培地、D M S O、B M P 2、K X 1 - 1 4 1、K X 2 - 3 2 8、または K X 1 - 3 2 9 で処置した。細胞溶解液のタンパク質濃度を決定した (  $\mu$  g / 1 0  $\mu$  l ) ( 図 2 3 )。特に K X 1 - 1 4 1 は、0 . 5  $\mu$  M および 2 . 5  $\mu$  M で投与したときにタンパク質濃度を上昇させるが、1 2 . 5  $\mu$  M および 2 0  $\mu$  M で投与したときに細胞溶解液のタンパク質濃度を低下させた。加えて、K X 1 - 3 2 9 は、0 . 0 6  $\mu$  M および 0 . 3  $\mu$  M で投与したときにタンパク質濃度を上昇させるが、1 . 5  $\mu$  M および 7 . 5  $\mu$  M で投与したときにタンパク質濃度を低下させた。

#### 【 0 7 3 0 】

20

#### ( 実施例 1 1 )

##### 肥満に対する化合物の効果

次の実施例は、本発明の化合物が肥満を治療するために使用されうることを示す。化合物は、先に記載された方法を使用して試験する ( 参照として本明細書に組み込まれる、M i n e t - R i n g u e t ら ; 2 0 0 6 , P s y c h o p h a r m a c o l o g y , E p u b a h e a d o f p r i n t )。最初に体重が 1 7 5 ~ 2 0 0 g のオススプレーグ・ドーリー・ラット 3 0 匹を、 $24 \pm 1$  および湿度  $55 \pm 5\%$  に維持した室内にて、人工 1 2 : 1 2 時間明暗サイクル ( 0 8 : 0 0 時に点灯 ) を用いて個々の P l e x i g l a s ケージに収容する。食餌および水は完全に自由に入手できる。全乳タンパク質 1 4 0 g / k g、コーンスターチ 5 3 8 . 1 g / k g、スクロース 8 7 . 6 g / k g、大豆油 1 3 7 g / k g より成る中脂肪食 ( 代謝エネルギー 1 7 . 5 0 k J / g ) を与え、本食餌に無機物およびビタミンを添加する ( 無機塩 3 5 g / k g、ビタミン 1 0 g / k g、セルロース 5 0 g / k g、およびコリン 2 . 3 g / k g )。P 1 4 - L という本食餌は、通常のヒトの食餌に似ており ( タンパク質 1 4 %、脂質 3 1 %、および炭水化物 5 4 % )、実験室にて粉末の形で調製できる。

30

#### 【 0 7 3 1 】

対照溶液に加えて、本発明の化合物の複数の用量 : 0 . 0 1、0 . 1、0 . 5、および 2 m g / k g を試験する。化合物を水に溶解させて、次に食餌に包含させる。順応期間の間、基本食餌摂取を記録して、食餌に包含された本発明の化合物の 1 日量を決定するために使用した。化合物を実験室で食餌中に混合する。実験室条件への 1 週間の順応の後、ラットを均一な体重の 5 つの群 ( 群当たり n = 6 ) に分けて、食餌中の本発明の化合物を 6 週間にわたって投与する。体重を週に 3 回記録する。体組成は、解剖ならびに主要器官および組織の秤量によって、試験の終りに測定する。簡潔には、ラットを過剰用量の麻酔剤 ( ナトリウムペンタバルビタール 4 8 m g / k g ) の腹腔内注射によって深麻酔して、ヘパリン処置する ( 1 0 0 U ヘパリン / 1 0 0 g 体重 )。ラットは、大静脈および腹部大動脈を切断することによって放血させてから ( 組織中での凝固を防ぐため )、主な新しい器官 ( 肝臓、脾臓、腎臓、および膵臓 ) ならびに組織 ( 腎周囲および肩甲骨褐色脂肪組織、精巣上体、後腹膜、内臓、および皮下白色脂肪組織 ( W A T )、および筋肉および骨格によって画成された死体 ) を除去および秤量する。本発明の化合物は、動物の体重を減少さ

40

50

せ、対象における肥満を治療するために使用されうる。

【0732】

(実施例12)

3T3-L1脂肪細胞におけるインスリン誘発GLUT移動に対する化合物の効果

次の実施例は、本発明の化合物が糖尿病を治療するために使用されうることを示す。先に記載された方法を使用して化合物を試験する(Nakashimaら; 2000, J. Biol. Chem., 275, 12889-12895)。対照IgG、または本発明の化合物のどちらかを、カバースリップ上の分化した3T3-L1脂肪細胞の核に注入する。グルタチオン5-トランスフェラーゼ融合タンパク質をそれぞれ、検出目的で5mg/mlヒツジIgGと同時に注入する。染色前に、1時間の期間にわたって細胞を回収する。細胞を無血清培地中で2時間飢餓させて、インスリン(0.5nMまたは17nM)を用いて、または用いずに20分間刺激して、固定する。

10

【0733】

ウサギポリクローナル抗GLUT4(F349)(1μg/ml)を使用して免疫染色を実施する各フルオレセインイソチオシアナート陽性微量注入細胞を、原形質膜結合GLUT染色の存在について評価する。対照細胞には免疫前ヒツジIgGを注入して、次に実験的に注入した細胞と同じ方法で処理する。免疫蛍光GLUT4染色によって定量されるように、インスリンは原形質膜へのGLUT4トランスロケーションの増加をもたらす。細胞は、基礎およびインスリン誘発GLUT4トランスロケーションを遮断するための対照としてワートマニンによってインキュベートする。本発明の化合物は、インスリン誘発GLUT4トランスロケーションを刺激することができ、このことは本発明の化合物の投与がキナーゼ活性、たとえばPTEN機能を阻害して、GLUT4トランスロケーションを刺激する細胞内ホスファチジルイノシトール3, 4, 5-トリホスフェートレベルの上昇をもたらすことを示しうる。

20

【0734】

(実施例13)

網膜血管新生に対する化合物の効果

次の実施例は、本発明の化合物が眼疾患、たとえば黄斑変性、網膜症、および黄斑浮腫を治療するために使用されうることを示す。網膜血管新生に対する化合物の効果は、先に記載された網膜血管新生のモデルを使用して決定する(Aielloら; 1995, Proc. Natl. Acad. Sci., 92, 10457-10461)。簡潔には、C57B1/6Jマウスを75% O<sub>2</sub>に出生後第7日(P7)からP12まで、授乳中の母親と共に曝露する。P12にマウスを室内空気に戻す。眼内注射を後述のようにP12、時にはP14に実施する。P17にマウスをリン酸緩衝生理食塩水中4%パラホルムアルデヒドの心臓灌流によって殺処分して、眼球を除去し、パラフィン包埋前に4%パラホルムアルデヒドで固定する。

30

【0735】

すべての処置でマウスをトリブromoエタノールによって深麻酔する。瞼裂を切開して(n o. 11メスブレードを使用)、眼球を突出させる。最初に左眼の後縁にEthicon TG 140-8進入させることによって、硝子体内注射を行う。32ゲージHamilton針および注射器を使用して、Alcon平衡塩類溶液で希釈した本発明の化合物を既存の入口部位を通じて送達する。眼を次に他の位置に移動させて、瞼裂は角膜を覆うように近づける。2日後に、先に操作しなかった縁の部分を通じて反復注射を実施する。対照として、等量の食塩水を右眼に注入する。

40

【0736】

視神経乳頭から始めて50枚を超える連続6μmパラフィン包埋軸位断面を得る。過ヨウ素酸/シッフ試薬およびヘマトキシリンによって染色した後(Pierceら; 1995, Proc. Natl. Acad. Sci. USA., 92, 905-909; Sm

50



ithら; 1994, Invest. Ophthalm. Vis. Sci., 35, 101-111)、それぞれ30  $\mu$ m離れた同じ長さの10個の断面を300  $\mu$ mの範囲にわたって評価する。網膜剥離または眼内炎を示す眼は評価から除外する。内境界膜の前のすべての網膜血管細胞核を完全遮断プロトコル(fully masked protocol)各断面でカウントする。10個のカウントされた断面すべての平均によって、眼球ごとに6  $\mu$ m当たりの平均新生血管細胞核を得る。内境界膜の前の血管細胞核は正常な操作されていない動物では見られない(Smithら; 1994, Invest. Ophthalm. Vis. Sci., 35, 101-111)。本発明の化合物で処置した眼では、食塩水対照群の眼と比較して、血管新生の減少が見られた。

【0737】

10

(実施例14)

脳卒中と関連するキナーゼシグナル伝達カスケードを調節する化合物の同定

脳卒中のための多くの動物モデルが開発され、特徴付けられており、たとえばAndaluzら、Neurosurg. Clin. North Am., vol. 13:385-393(2002); Ashwal, S. and W. J. Pearce., Curr. Opin. Pediatr., vol. 13:506-516(2001); De Lencinanaら、Cerebrovasc. Dis., vol. 11(Suppl. 1):20-30(2001); Ginsberg and Busto, Stroke, vol. 20:1627-1642(1989); Linら、J. Neurosci. Methods, vol. 123:89-97(2003); Macrae, I. M., Br. J. Clin. Pharmacol., vol. 34:302-308(1992); McAuley, M. A., Cerebrovasc. Brain Metab. Rev., vol. 7:153-180(1995); Megyesiら、Neurosurgery, vol. 46:448-460(2000); Stefanovich, V. (ed.), Stroke: animal models. Pergamon Press, Oxford(1983); およびTraystman, R. J., ILAR J. 44:85-95(2003)を参照、そのそれぞれは参照としてその全体が本明細書に組み込まれる。局所(脳卒中)および全体(心停止)脳虚血の動物モデルの総説については、たとえばTraystman, ILAR J., vol. 44(2):85-95(2003)およびCarmichael, NeuroRx(R): The Journal of the American Society for Experimental Neurotherapeutics, vol. 2:396-409(2005)を参照、そのそれぞれは参照としてその全体が本明細書に組み込まれる。

20

30

【0738】

脳卒中における細胞死を調節する化合物は、当該分野で認識された脳卒中のモデルのいずれかを使用して同定される。本明細書に記載する試験では、内頸動脈を通じた中大脳動脈(MCA)の動脈内縫合閉塞、MCAoとして公知の処置が、脳卒中での細胞死のモデルとして使用される。ラットの対照群および試験群において、外頸動脈が横切され、総頸動脈が結紮されて、外頸動脈が次に内頸動脈を通じて縫合系を通過させる経路として使用され、そこで縫合系は前および中大脳動脈の接合部に停止する。クモ膜下出血および早期再灌流を減少させるために、縫合系は好ましくはシリコンなどの薬剤によってコーティングされる。縫合系を使用して、MCAをたとえば60、90、または120分の期間にわたって閉塞させ、およびMCAを永久に閉塞させる。

40

【0739】

試験群では、ラットに本発明の化合物を縫合系によるMCAの閉塞前、閉塞中、および閉塞後の各種の時点で投与する。たとえば各MCAo群における細胞死の程度を測定することによって、試験群に対する化合物の効果を対照群で見られる効果と比較する。通例、対照群において、細胞死のパターンは線条体の早期梗塞から線条体に覆い被さっている側背皮質の遅延梗塞までの進行に続く。線条体はほとんど壊死性であり、迅速に発生する。

50

試験群における細胞死のパターンを対照群の細胞死のパターンと比較して、脳卒中における細胞死を調節する化合物を同定する。

【0740】

(実施例15)

アテローム性動脈硬化と関連するキナーゼシグナル伝達カスケードを調節する化合物の同定

アテローム性動脈硬化のための多くの動物モデルが開発され、特徴付けられている。アテローム性動脈硬化、再狭窄および血管内グラフト研究の動物モデルの総説については、Narayananswamyら、JVIR, vol. 11 (1): 5 - 17 (2000)を参照、その全体が参照として本明細書に組み込まれる。アテローム性動脈硬化は、高脂肪/高コレステロール(HFHC)食餌を使用して好適な動物モデルにおいて誘発される。試験動物は、コレステロールエステルトランスフェラーゼを含有する動物、たとえばウサギまたはブタである。HFHC食餌は、脂肪を添加した市販食を使用して作製する。コレステロール摂取は食餌の0.5~2.0%である。動物、たとえばウサギまたはブタの試験群は本発明の化合物を投与される。試験化合物の効果を、動物の未処置対照群におけるアテローム性動脈硬化の効果と比較する。比較される効果としてはたとえば、プラーク形成の程度、動物の各群で見られる心筋梗塞の数および/または頻度、冠動脈組織で示される心筋梗塞に二次的な組織損傷の程度が挙げられる。

【0741】

ラットまたはマウスなどの各種の動物モデルを使用して心筋梗塞について試験する。心筋梗塞の大部分は、たとえばラットおよびマウスの左冠状動脈の結紮によって動物モデルで模倣される、冠動脈の既存の動脈硬化性プラークの急性トランスポティック(transbotic)閉塞から生じる。心筋梗塞は、心室構造の全体的な変更、すなわち心室リモデリングと呼ばれるプロセスを引き起こす。梗塞した心臓はより膨張して、最終的に心不全を引き起こす左心室機能不全の悪化を加速させる。

【0742】

心筋虚血は、動物、たとえばマウスまたはラットの試験および対照群において、冠動脈左前下行枝を結紮することによって誘発される。影響を受けた心組織は、虚血誘発後にたとえば腹腔内注射によって、本発明の化合物を接触させる。高分解能磁気共鳴撮像(MRI)、乾燥重量測定、梗塞サイズ、心臓容積、およびリスクに瀕した区域を、術後24時間で決定する。生存率および心エコー検査は、本発明の化合物の注射を投与されているラットで術後、各種の時点で決定する。試験化合物の他の効果は、ラットの対照群と比較した。たとえば左心室形状および機能の変化は、心エコー検査を使用して拡張終期直径、相對壁厚、および短縮率のパーセンテージを比較して特徴付ける。切除した心臓において、梗塞サイズを計算して、左室表面積のパーセンテージとして表した。

【0743】

(実施例16)

神経因性疼痛と関連するキナーゼシグナル伝達カスケードを調節する化合物の同定

神経因性疼痛、たとえば慢性神経因性疼痛の多くの動物モデルが開発され、特徴付けられており、たとえばBennett & Xie, Pain, vol. 33, 87 - 107 (1988); Seltzerら、Pain, vol. 43, 205 - 18 (1990); Kim & Chung, Pain, vol. 50, 355 - 63 (1992); Malmberg & Basbaum, Pain, vol. 76, 215 - 22 (1998); Sungら、Neurosci Lett., vol. 246, 117 - 9 (1998); Leeら、Neuroreport, vol. 11, 657 - 61 (2000); Decosterd & Woolf, Pain, vol. 87, 149 - 58 (2000); Vadakkanら、J Pain, vol. 6, 747 - 56 (2005)を参照、そのそれぞれはその全体が参照として本明細書に組み込まれる。神経因性疼痛に使

用される動物モデルの総説については、たとえばEaton, J. Rehabilitation Research and Development, vol. 40 (4 Supplement): 41 - 54 (2003)を参照、その内容はその全体が参照として本明細書に組み込まれる。

#### 【0744】

神経因性疼痛を調節する化合物は、当該分野で認識された神経因性疼痛のモデルのいずれかを使用して同定される。たとえば神経因性疼痛のモデルは一般に、骨神経の損傷を含むが、損傷を誘発するために使用される方法は多様である。たとえば坐骨神経は部分的狭窄、完全横切、神経の凍結、神経への代謝的、化学的、または免疫的傷害のために損傷される。これらの種類の神経損傷を持つ動物は、神経因性疼痛患者によって報告されるものと類似した異常痛覚を発生することが示されてきた。本明細書に記載する試験では、対象、たとえばマウスの試験および対照群の坐骨神経に損傷を与える。試験群では、対象に本発明の化合物を坐骨神経への損傷前、損傷中および損傷後の各種の時点で投与する。対照の身体観察および検査によって、試験群に対する該化合物の効果を対象群で観察された効果と比較する。たとえばマウスにおいて、対象の後足を使用して、非侵害刺激、たとえば触覚刺激に対する応答を試験するか、または通常の事象の間の侵害性である刺激、たとえば後足に送達される放射熱に対する対象の応答を試験する。通常は痛くない刺激が疼痛を誘発する状態である異痛症、または疼痛に対する過剰な過敏性または感受性である痛覚過敏の証明は、試験化合物が試験対象における神経因性疼痛を効果的に調節していないことを示す。

#### 【0745】

#### (実施例17)

B型肝炎と関連するキナーゼシグナル伝達カスケードを調節する化合物の同定

B型肝炎のための多くの動物モデルが開発され、特徴付けられている。B型肝炎の動物モデルの総説については、たとえばGuhaら、Lab Animal, vol. 33 (7): 37 - 46 (2004)を参照、その全体が参照として本明細書に組み込まれる。このような動物モデルとしては、たとえばチンパンジー、ツパイ(系統学的に霊長類に近い非げっ歯類小動物、Walterら、Hepatology, vol. 24 (1): 1 - 5 (1996)を参照、その全体が参照として本明細書に組み込まれる)、およびウッドチャック、アヒルおよびジリスなどの代理モデルが挙げられる(たとえばTennant and Gerin, ILAR Journal, vol. 42 (2): 89 - 102 (2001)、その全体が参照として本明細書に組み込まれる)。

#### 【0746】

たとえば初代肝細胞をツパイ種コモンツパイの肝臓から単離して、HBVに感染させる。試験管内感染は、肝細胞におけるウイルスDNAおよびRNA合成ならびにB型肝炎表面抗原(HBsAg)およびB型肝炎e抗原(HBeAg)の培地への分泌を生じる。ツパイは生体内でHBVに感染させることもでき、ツパイ肝臓でのウイルスDNA複製および遺伝子発現を生じる。ヒトの急性自己制限B型肝炎と同様に、HBsAgは血清から迅速に排除され、抗HBeおよび抗HBsへのセロコンバージョンが続く。

#### 【0747】

B型肝炎を調節する化合物は、当該分野で認識されたB型肝炎のモデルのいずれかを使用して同定される。本明細書に記載する試験において、動物、たとえばチンパンジーまたはツパイの試験および対照群をHBVに感染させる。試験群では、対象に本発明の化合物をHBVへの曝露前、曝露中および曝露後の各種の時点で投与する。たとえば対象の身体観察および検査によって、および感染が対象から排除される時点を判定するために血液または血清分析によって、試験群に対する該化合物の効果を対照群で観察された効果と比較する。たとえばアッセイは、表面抗原と呼ばれるB型肝炎ウイルスまたはその断片の存在および/または量を検出するために実施する。あるいは、または加えて、対象の肝臓を分析する。肝臓機能試験は、あるタンパク質および酵素、たとえばアスパラギン酸アミノト

ランスフェラーゼ (AST、以前は血清グルタミン酸 - オキザロ酢酸トランスアミナーゼ (SGOT)) およびアラニンアミノトランスフェラーゼ (ALT、以前は血清グルタミン酸 - ピルビン酸トランスアミナーゼ (SGPT)) のレベルを分析する。

【0748】

(実施例18)

チロシンキナーゼ阻害に対する化合物の効果

次の実施例は、本発明の化合物が自己免疫疾患を治療するために使用されうることを示す。先に記載された方法を使用して化合物を試験する (Goldbergら; 2003, J. Med. Chem., 46, 1337-1349)。キナーゼ活性は、ユウロピウムキレート標識抗ホスホチロシン抗体を利用してランダムポリマー poly-Glu4-Tyr1 (PGTYR) へのリン酸塩転移を検出する、DELTA (解離増感ランタニド蛍光イムノアッセイ) を使用して測定する。キナーゼアッセイは、ニュートラアビジンでコーティングした96ウェル白色プレートで、キナーゼアッセイ緩衝液 (50 mM HEPES、pH 7.0、25 mM MgCl<sub>2</sub>、5 mM MnCl<sub>2</sub>、50 mM KCl、100 μM Na<sub>3</sub>VO<sub>4</sub>、0.2% BSA、0.01% CHAPS) 中にて実施する。DMSO中に1 mg/mLで最初に溶解させた試験サンプル (本発明の化合物) は、用量反応 (1 μg/mLの最終濃度から始まる10の用量、1~3.5の段階希釈) のためにアッセイ緩衝液で予め希釈する。本希釈サンプルの25 μL一定分量および希釈酵素 (1 c k) の25 μL一定分量 (0.8 nM最終濃度) を各ウェルに連続的に添加する。反応は、キナーゼ緩衝液中に2 μM ATP (最終ATP濃度は1 μMである) および7.2 ng/μL PGTYR - ビオチンを含む基質の混合物50 μL/ウェルで開始する。バックグラウンドウェルは緩衝液および基質のみでインキュベートする。室温での45分のインキュベーションの後、アッセイプレートをDELTA洗浄緩衝液300 μL/ウェルで3回洗浄する。DELTAアッセイ緩衝液で希釈したユウロピウム標識 (Eu<sup>3+</sup> - PT66、1 nM、Wallac CR04-100) の100 μL/ウェル一定分量を各ウェルに添加して、室温にて30分間インキュベートする。インキュベーションの完了時に、プレートを洗浄緩衝液300 μL/ウェルおよびDELTA洗浄緩衝液100 μL/ウェルで4回洗浄する。増感溶液 (Wallac) を各ウェルに添加する。15分後、時間分解蛍光を250 μsの遅延時間後にLJLのアナリスト (360 nmにて励起、620 nmにて発光、EU4002色性ミラー) で測定する。本発明の化合物は、1 c kのキナーゼ活性を阻害することができ、該化合物が対象における自己免疫疾患を治療するために使用されうることを示す。

【0749】

(実施例19)

ダサチニブ耐性細胞系におけるKXO1およびダサチニブのIC<sub>50</sub>; 各細胞系におけるインヒビタの12の濃度

KXO1/KX2-391の細胞増殖阻害に対する効果を判定するために、最新の文献でダサチニブ耐性と報告された癌細胞系 (すなわちCOLO-320DM、H460、H226、およびHCT-116) をKXO1/KX2-391 Srcインヒビタまたはダサチニブ対照の存在下で培養した。細胞増殖/増殖阻害は、MTT比色アッセイを使用して評価した。加えてKXO1/KX2-391およびダサチニブ対照の両方のIC<sub>50</sub>を決定した。表9は、本増殖阻害試験で使用した細胞系のリストを与える。

【0750】

【表 9】

表 9

名称	ATCC番号	種類
H460	HTB-177	NSCLC
H226	CRL-5826	NSCLC
COLO-320DM	CCL-220	結腸直腸腺癌
HCT116	CCL-247	結腸直腸癌

COLO-320DM、H460、H226、およびHCT-116ヒト細胞系を、2 % FBSを含有する基本培地中で、37 °C、5 % CO<sub>2</sub>にて日常的に培養および維持した。実験では、細胞を基本培地 / 1.5 % FBS中の96ウェルプレートのウェルごとに  $4.0 \times 10^3 / 190 \mu\text{L}$  および  $8.0 \times 10^3 / 190 \mu\text{L}$  にて播種した。細胞は、KXO1 / KX2-391およびダサチニブ添加の前に、37 °Cにて好適なCO<sub>2</sub>条件中で96ウェルプレート内にて一晚(16時間)培養する。

## 【0751】

KXO1 / KX2-391およびダサチニブ(BMS354825)希釈では、20 mMストック溶液サンプルを基本培地 / 1.5 % FBS中で1:3希釈物を使用して連続希釈して、131  $\mu\text{M}$  ~ 0.74 nMの範囲の20x濃度を得た。20x希釈物10  $\mu\text{L}$  を次に、癌細胞系190  $\mu\text{L}$  を含有する好適なウェル(n=3)に添加して、6561 nM ~ 0.037 nMの範囲の最終濃度を得た。次の対照を使用した: 細胞およびサンプルなしのピヒクル対照; 細胞、サンプルなしおよび0.03 % DMSOの培地対照(サンプル中に存在する最高DMSO濃度; 結果では報告されていない)。

## 【0752】

処置した癌細胞を37 °Cにて、好適なCO<sub>2</sub>条件下で3日間(78時間)インキュベートした。第3日に、MTT(5 mg/mL)10  $\mu\text{L}$  を各ウェルに添加した。細胞を次にMTTの存在下で、37 °Cにて、好適なCO<sub>2</sub>条件下で4時間インキュベートした。本インキュベーション期間の後に、10 % SDS(+HCl)90  $\mu\text{L}$  を各ウェルに添加して、細胞を溶解させて、ホルマザンを可溶化させた。細胞を次に37 °Cにて好適なCO<sub>2</sub>条件下でインキュベートした。

## 【0753】

マイクロプレートリーダーを使用してOD<sub>570</sub>を測定した。増殖阻害曲線およびEC<sub>50</sub>/IC<sub>50</sub>は、GraphPad Prism 4統計ソフトウェアを使用して決定した。データを正規化して最大反応のパーセントを示し、図24、26、28、および30に示す。図25、27、29、および31は、純粋なOD<sub>570</sub>シグナル形式のデータを与える。

## 【0754】

表10は、78時間後の癌細胞系( $8.0 \times 10^3$  細胞/ウェル、1.5 % FBS)中のKXO1 / KX2-391およびダサチニブのIC<sub>50</sub>を示す(正規化反応データからの結果)。

## 【0755】

10

20

30

40

【表 10 A】

表 10

ヒト固形腫瘍 細胞系	KXO1 nM			ダサチニブ nM			ダサチニブ nM
	IC <sub>50</sub>	IC <sub>50</sub>	IC <sub>50</sub>	IC <sub>50</sub>	IC <sub>50</sub>	IC <sub>50</sub>	文献 IC <sub>50</sub>
H460	51	105	162	90	7,110	48,880	1,800*
H226	98	277	490	163	7,758	34,340	10,000*
COLO-320DM	30	80	144	1	2	14	10,000**

【 0 7 5 6 】

【表 10 B】

HCT116	31	106	195	880	NA	NA	5,000**
--------	----	-----	-----	-----	----	----	---------

\* Johnson et al., Clin Cancer Res 2005;11(19):6924-6932, October 1,2005

\*\* Puputti et al., Mol Cancer Ther 2006;5 (12): 927-934, December 2006

(実施例 20)

ダサチニブおよびイマチニブ耐性白血病細胞に対する KXO1 / KX2 - 391 の効果

Ba / F3 細胞 (たとえば Palacios ら、Nature 309:126-131 (1984); Palacios ら、Cell 41:727-734 (1985)) を 96 ウェルプレートにて完全培地 + IL-3 中で培養した。Ba / F3 細胞の培養物は、野生種 (WT) Bcr - Abl、Bcr - Abl の E255K 変異、または Bcr - Abl の T315I 変異を発現するために形質移入も行い、96 ウェルプレートにて IL-3 を含まない完全培地中で培養した。Bcr / Abl チロシンキナーゼ E225K における変異が存在するときには、Ba / F3 細胞系をグリーベック耐性にする。Bcr / Abl チロシンキナーゼ T315I 変異が存在するときには、Ba / F3 細胞系をグリーベックおよびダサチニブの両方に耐性とする。次に各群の細胞を薬物なし、0.1 ~ 10,000 nM ダサチニブ、または 0.1 ~ 10,000 nM KXO1 によって 10 倍希釈物にて 96 時間にわたって処置した。MTT アッセイを実施した (570 nM にてプレート読み取り)。すべてのアッセイを 3 通り実施する。

【 0 7 5 7 】

図 32 ~ 33 および下の表 11 にまとめた本試験の結果は、KXO1 が BCR - Abl の T315I 変異体を GI = 35 で阻害するのに対して、ダサチニブは 10,000 nM にて阻害しないことを示す。さらにダサチニブは、Ba / F3 細胞の IL 誘発増殖を阻害するが、KXO1 は効力のあるインヒビタである (GI<sub>50</sub> = 3.5 nM)。

【 0 7 5 8 】

【表 11】

表 11

細胞系	GI <sub>50</sub> 値 (nM)	
	ダサチニブ	KXO1
Ba/F3	---	3.5
+ WT BCR-Abl	1	85
+ E225K	1	80
+ T315I	>10,000	35

(実施例 21)

KX2-391およびBMS354825を用いた、5つの細胞系でのGI<sub>50</sub>/BrdUアッセイ

5つの細胞系(SKOV-3、K562、HT-29、A549およびMDA-MB-231)での、KX2-391(KXO1またはCompound 134)およびBMS354825を用いた評価は、BrdUを使用してT=0またはT=72にてアッセイした。

#### 【0759】

これらの実験では、細胞系ごとに細胞を2枚の96ウェルプレートに播種して、細胞数は1.5% FBSを含有する200μL増殖培地の下に示した。評価される細胞系は：SKOV-2、K562、HT-29、A549、およびMDA231である。HT-29(2000細胞)およびMDA MB231(5000細胞)を除いて、すべてはウェルごとに1000細胞を播種した。播種後にプレートを37 °Cおよび5% CO<sub>2</sub>にて24時間インキュベートした。MDA231は除き、本細胞系は37 °Cおよび0% CO<sub>2</sub>で培養した。

#### 【0760】

播種24時間後、KX2-391およびBMS354825を各細胞系のプレート(n=3)に128 nM、64 nM、32 nM、16 nM、8 nM、4 nM、2 nM、および1 nMにて添加した。

#### 【0761】

KX2-391およびBMS354825で処置した細胞系プレートのセットを37 °Cおよび5% CO<sub>2</sub>で72時間インキュベートした。MDA231は除き、本細胞系は37 °Cおよび0% CO<sub>2</sub>で培養した。BrdUアッセイをT=0およびT=72にて実施した。

#### 【0762】

増殖阻害。BrdUデータを使用して、式を使用して各サンプル濃度の増殖阻害%を決定した：

#### 【0763】

#### 【化210】

$$GI = [(T_1 - T_0) / (Con - T_0)] \times 100$$

式中、T<sub>0</sub> = 時間0における細胞の蛍光；T<sub>1</sub> = x時間後の処置細胞の蛍光；Con = x時間後の対照細胞の蛍光。T<sub>1</sub>値、T<sub>0</sub>値は、T、細胞傷害性と呼ばれた。T<sub>1</sub>値、T<sub>0</sub>(細胞傷害性)を除外して、XLFitを使用してGI<sub>50</sub>を概算した。本試験の結果を図36~40および下の表12にまとめる。

#### 【0764】

#### 【表12】

表12

GI <sub>50</sub> データのまとめ		
	KX2-391	BMS-354825
HT-29	1.54E-08 M	2.05E-08 M
SKOV-3	9.75E-09 M	3.24E-09 M
A549	9.39E-09 M	1.25E-08 M
K562	1.09E-08 M	<1.0E-9 M
MDA-MB-321	1.98E-08 M	6.02E-09 M

(実施例22)

BrdUアッセイを使用するL3.6p1細胞におけるジェムザールおよび(KXO1/KX2-391)の組合せGI<sub>50</sub>

本試験は、BrdUアッセイ(Roche:カタログ番号、11647229001)

を使用して  $T = 0$  および  $T = 72$  にてアッセイされた  $L3.6p1$  細胞系におけるジェムザール ±  $KX2-391$  の  $GI_{50}$  の評価を含んでいた。ヒト膀胱癌細胞系の  $L3.6p1$  細胞を、3枚の96ウェルプレートに、 $L3.6p1$  2000細胞/ウェルにて1.5% FBSを含有する190  $\mu$ L増殖培地中に播種した。 $L3.6p1$ 細胞は、本明細書によってその全体が参照として本明細書に組み込まれる、Trevinoら、Am J Pathol. 2006 Mar; 168(3): 962-72に記載されている。播種後18~24時間にわたって、細胞を37 °Cおよび5%  $CO_2$ にてインキュベートした。24時間後、ジェムザール +  $KX2-391$ 、ジェムザール、および $KX2-391$ を $L3.6p1$ 細胞に添加した ( $n = 3$ )。ジェムザールを8 nM、4 nM、2 nM、1 nM、0.5 nM、0.25 nM、0.125 nM、0.063 nMの濃度にて評価した。10  
 $KX2-391$ は、100 nM、50 nM、25 nM、12.5 nM、6.25 nM、3.125 nM、1.56 nM、および0.78 nMの濃度にて評価した。各サンプル処置プレートを72時間にわたって、37 °C + 5%  $CO_2$ でインキュベートした。BrdUアッセイは $T = 0$ にて、再度インキュベーションの72時間後、 $T = 72$ にて実施した。試験の結果を図34および35に与える。表13は、ジェムザール ±  $KX2-391$ の計算した $GI_{50}$ のまとめを与える。

【0765】

【表13】

表13

GI <sub>50</sub> まとめ表		
	KX2-391 nM	ジェムザールnM
単剤	53.03	1.76
組合せ	1.15	0.09

(実施例23)

生体内転移を測定するための同所前立腺モデル

本明細書によってその全体が参照として本明細書に組み込まれる、Pettawayら、Clin Cancer Res 1996, 2: 1627-1636で先に記載されたように、Nu/Nuマウス(8~12週齢)の前立腺にPC3-MM2前立腺癌細胞を注射した。PC3-MM2細胞の同所注射の14日後、マウスを無作為に4群:ダサチニブ(15 mg/kg/日)処置;  $KXO1$  (5 mg/kg/日)処置;  $KX2-391$  (10 mg/kg/日)処置; および対照(ビヒクル)に分けた。ダサチニブ、 $KXO1$ 、およびビヒクルを経口胃管栄養法によって投与した。すべてのマウスを約42日目に頸椎脱臼によって殺処分した。腫瘍体積(カリパスによって測定)、重量、局所(腹腔または傍大動脈)リンパ節転移の発生率を記録した。実験結果を表14に報告して、図41および47に示す。

【0766】

【表14】

表14

	腫瘍発生率	腫瘍重量 (g)		リンパ節転移
		中央値	(IQR)	
対照	5/6	2.27	(1.94 ~ 2.61)	5/5
KX 01 (5.0mg/kg/日)	5/6	1.16	(0.94 ~ 1.28)	4/5
KX 01 (10.0mg/kg/日)	5/6	0.35	(0.24 ~ 0.56)	2/5
ダサチニブ(15mg/kg/日)	5/6	0.43	(0.30 ~ 1.34)	2/5

10

20

30

40

50



## (実施例 24)

## HBV 1 次アッセイ

開発した HBV 1 次アッセイは、ウイルス DNA 検出および定量が改善および簡易化されたことは除いて (Korba ら、Antiviral Res. 19: 55 - 70 (1992))、Korba ら (Antiviral Res. 15: 217 - 228 (1991)) および Antiviral Res. 19: 55 - 70 (1992)) によって記載されたアッセイと同様に実施した。

## 【0767】

化合物 38 (KX2 - 377)、化合物 136 (KX2 - 393)、および化合物 137 (KX2 - 394) は、標準化 Hep G2 - 2.2.15 抗ウイルスアッセイにおいて化合物の単一の高試験濃度を使用して、潜在的な抗 HBV 活性を評価した。Hep G2 - 2.2.15 は安定な細胞系であり、HBV の野生種 ayw 1 株を高レベルで産生する。簡潔には、Hep G2 - 2.2.15 細胞を 96 ウェルプレートに平板培養した。細胞培養中に観察される「エッジ効果」を低減するために、内側のウェルのみを利用した；外側のウェルは、サンプル蒸発を最小限に抑えるのを補助するために、完全培地を充填する。翌日、Hep G2 - 2.2.15 細胞のコンフルエント単層を洗浄して、培地は、試験品の試験濃度を 3 通りで含有する完全培地と交換する。3TC を正の対照として使用するのに対して、培地のみを未処置対照として細胞に添加した。3 日後、培地を好適に希釈した薬物を含有する新しい培地と交換した。試験化合物の初期投与の 6 日後、細胞培養上清を収集して、プロナーゼおよび DNAse で処置して、次に ABI Prism 7900 配列検出システム (Applied Biosystems、フォスターシティ、カリフォルニア) を使用する HBV DNA 複製の直接測定のために、リアルタイム定量 TaqMan PCR アッセイで使用した。

## 【0768】

各試験化合物の抗ウイルス活性は、その HBV DNA 複製を未処置対照細胞 (100%) の複製と比較することによって計算して、阻害レベルパーセントを得た。上清除去後、残存する細胞に Cell Titer 96 Aqueous One (Promega、マディソン、ウィスコンシン州) 溶液細胞増殖アッセイ (MTS ベース) を受けさせて、細胞生存能を測定した。化合物の細胞傷害性はその細胞生存能を未処置細胞対照の細胞生存能と比較することによって測定して、細胞対照のパーセンテージを得た。本試験の結果を下の表 15 および図 42 に与える。

## 【0769】

## 【表 15 A】

表 15

化合物	試験濃度	抗ウイルス活性	細胞傷害性	解釈
		細胞対照の阻害パーセント	細胞対照のパーセント	
3TC	1 $\mu$ M	92.0%	103.3%	活性
KX01:2HCl (KX2-391)	10 $\mu$ M	48.2%	51.3%	細胞傷害性
KX0-D (KX2-392)	10 $\mu$ M	83.3%	81.2%	活性

## 【0770】

【表 15 B】

KX0-E (KX2-394)	10 $\mu$ M	62.3%	32.2%	細胞傷害性
KX0-C (KX2-377)	10 $\mu$ M	69.62%	94.5%	活性

## (実施例 25)

全細胞における S r c キナーゼ活性の阻害

本発明の化合物は、図 44 A、44 B、44 C、および 44 D に示すように全細胞の S r c キナーゼ活性を阻害する。図 44 A は、c - S r c / N I H - 3 T 3 細胞における S r c 自己リン酸化に対する K X O 1 の効果を描いたグラフである；図 44 B は、H T - 2 9 細胞における S r c 自己リン酸化に対する K X O 1 の効果を示すグラフである；図 44 C は、c - S r c / N I H - 3 T 3 細胞における S r c 自己リン酸化に対する K X O 1 の効果を描いたグラフである；図 44 D は、H T - 2 9 細胞における S r c 自己リン酸化に対する K X O 1 の効果を示すグラフである。K X O 1 は、全細胞における S r c キナーゼ活性の効力のあるインヒビタである。図 44 A ~ 44 D に示すように、K X O 1 は、全細胞における S r c キナーゼ活性の効力のあるインヒビタである。特に、K X O 1 は、各種の細胞系における S r c 自己リン酸化（図 44 A および 44 B）および S r c トランスリン酸化（図 44 C および 44 D）の効力のあるインヒビタである。同様の全細胞阻害結果は、追加のトランスリン酸化基質、すなわち F A K Y 9 2 5 および パキシリン Y 3 1 で得られた。P D G F Y 5 7 2 / 5 7 4、E G F Y 8 4 5、J A K 1 Y 1 0 2 2 / 1 0 2 3 および J A K 2 Y 1 0 0 7 / 1 0 0 8、L c k Y 4 0 5 および Z A P 7 0 Y 3 1 9 のリン酸化は全細胞において阻害されなかった。L y n Y 4 1 6 ならびに B c r / A b l および 2 4 5 は、あまり強力に阻害されなかった。

【0771】

## (実施例 26)

全細胞におけるタンパク質チロシンキナーゼの選択性

本発明の化合物は、タンパク質チロシンキナーゼ（P T K）に対して選択性である。図 45 は、現在の臨床試験における A T P 競合 S r c インヒビタであるダサチニブと比較した、全細胞におけるタンパク質チロシンキナーゼ（P T K）に対する K X O 1 の選択性を描いた図である。S Y F 細胞は、S r c キナーゼファミリーメンバ S r c、Y e s および F y n が欠失したマウス線維芽細胞である。K X O 1 は、ダサチニブと比較して全細胞において非常に高い P T K 選択性を示した。

【0772】

## (実施例 27)

経口効力

本発明の化合物は、高い経口効力を示す。たとえば図 46 は、ダサチニブと比較した K X O 1 の経口効力を示す。経口効力は、ステージド H T 2 9（ヒト結腸癌）マウス異種移植片を使用して 29 日の処置期間にわたって決定した。K X O 1 は 2.0 および 4 m g / k g b i d で試験した。ダサチニブは 25 m g / k g b i d で試験した。第 5 日に、ダサチニブは体重減少のために 15 m g / k g b i d に低下させた。

【0773】

## (実施例 28)

H C V 1 次アッセイ

本発明の化合物は、H C V を治療するために使用できる。該化合物は、P i e t s c h m a n n, T. ら、J. V i r o l. 76: 4008 - 4021 の方法を使用して試験す

10

20

30

40

50

る。ET細胞系は、HCV RNAレプリコン（遺伝子型1b）を安定なルシフェラーゼ（Luc）レポーターおよび3つの細胞培養適応変異を中に有する、ヒト肝腫細胞系、Hu h-7である。細胞は、ダルベッコ変法必須培地（DMEM）、10%ウシ胎仔血清（FBS）、1%ペニシリン-ストレプトマイシン（pen-strep）、1%グルタミン、5mg/ml G418中で、37℃の5% CO<sub>2</sub> インキュベータ内で増殖させる。細胞培養試薬はすべてたとえばMediatech（ハートランド、バージニア州）による。

【0774】

#### 他の実施形態

10

本発明をその詳細な説明と併せて記載してきたが、上記の説明は例示であり、添付請求項の範囲によって定義される本発明の範囲を制限するものではない。他の態様、利点、および修正形態は、次の請求項の範囲内である。形式および詳細事項の多様な変更がその中で、添付請求項によって含まれる本発明の範囲を逸脱せずに行われうることが当業者によって理解されるであろう。

【図1A】

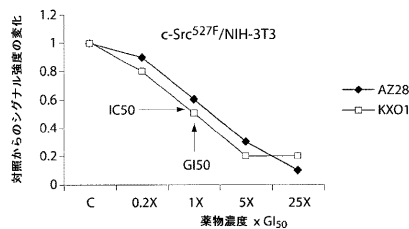


Fig. 1A

【図1B】

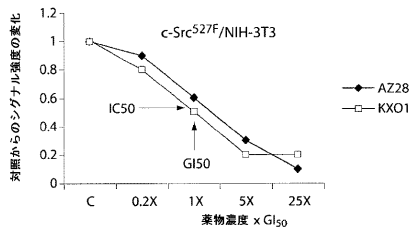


Fig. 1A

【図2A】

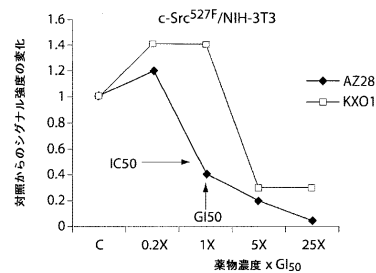


Fig. 2A

【図2B】

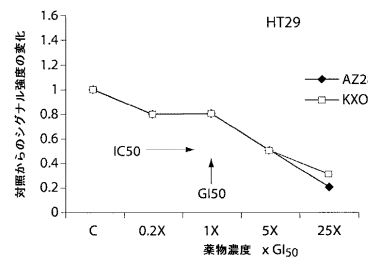


Fig. 2B

【図 3 A】

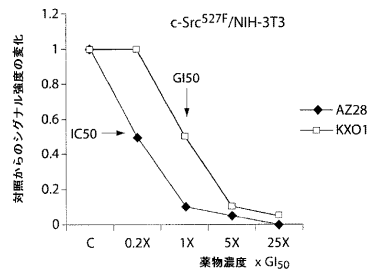


Fig. 3A

【図 4】

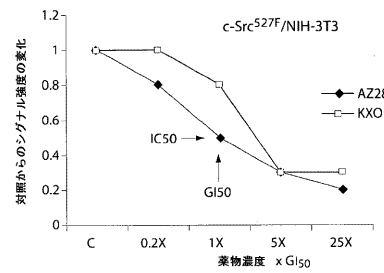


Fig. 4

【図 3 B】

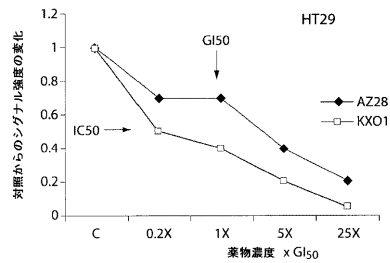


Fig. 3B

【図 5 A】

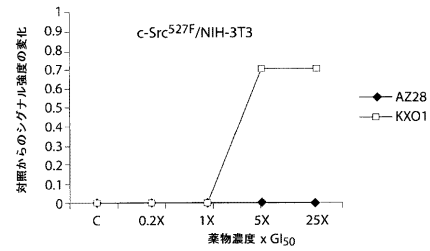


Fig. 5A

【図 5 B】

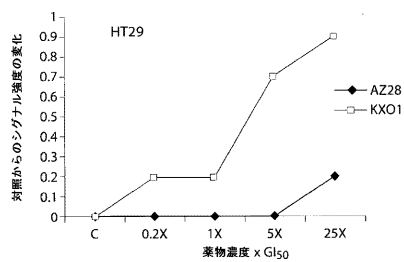


Fig. 5B

【図 6 B】

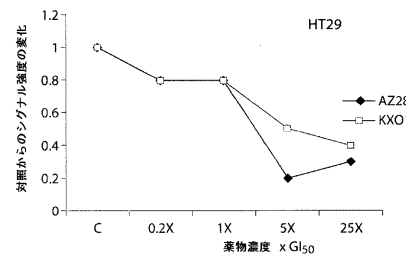


Fig. 6B

【図 6 A】

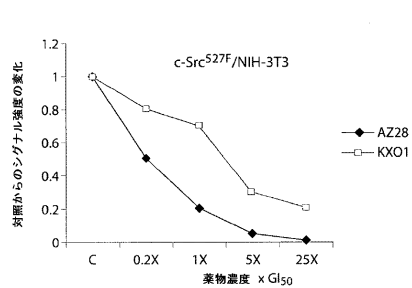


Fig. 6A

【図 7】

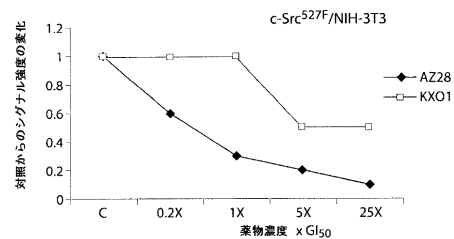


Fig. 7

【図 8 A】

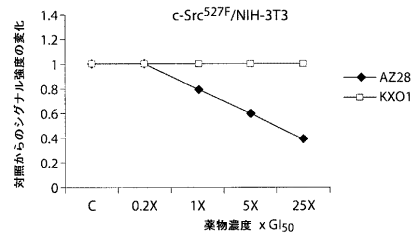


Fig. 8A

【図 8 B】

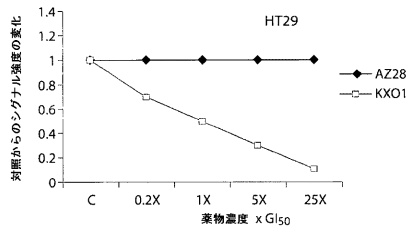


Fig. 8B

【図 9 A】

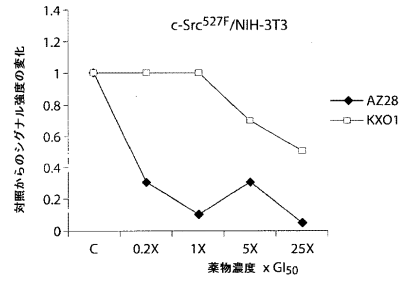


Fig. 9A

【図 9 B】

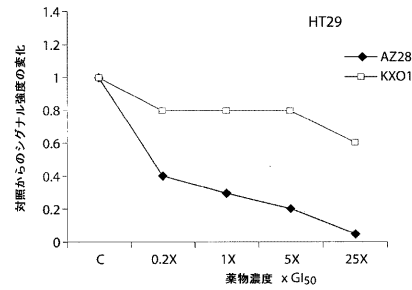


Fig. 9B

【図 10】

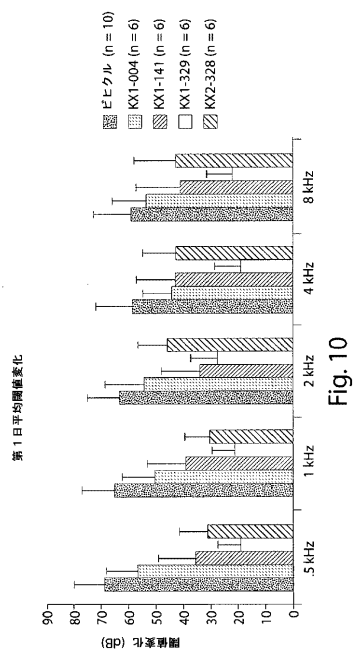


Fig. 10

【図 11】

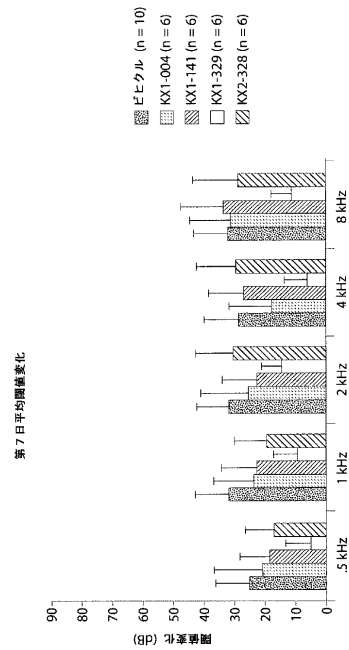


Fig. 11

【図 1 2】

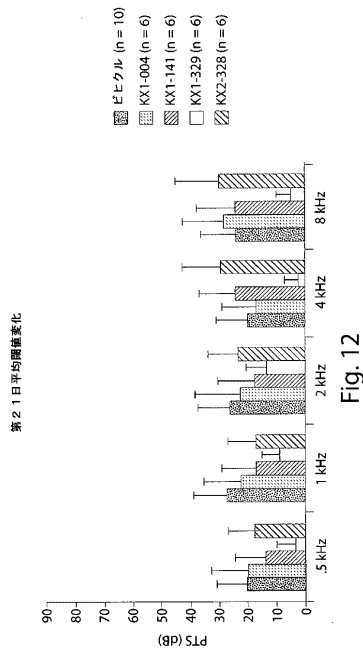


Fig. 12

【図 1 3】

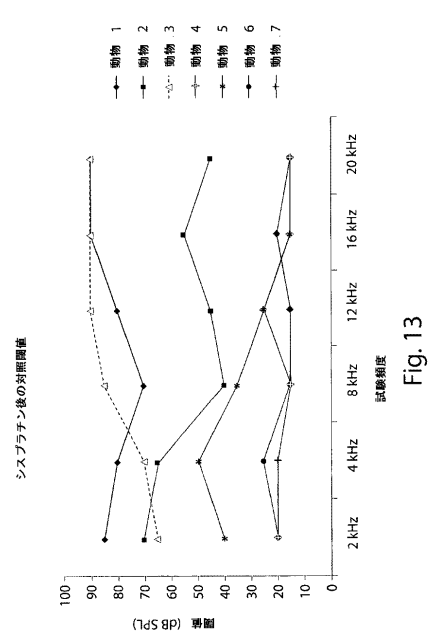


Fig. 13

【図 1 4】

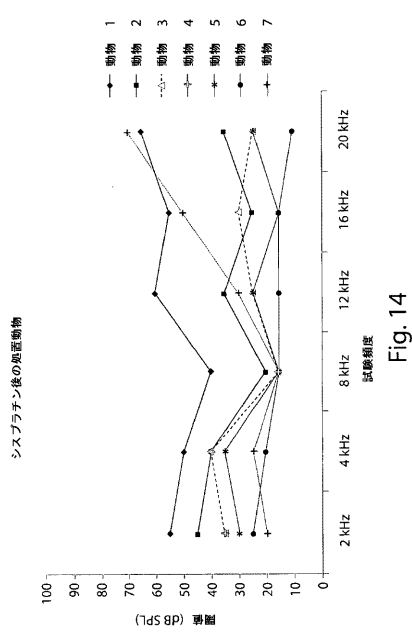


Fig. 14

【図 1 5】

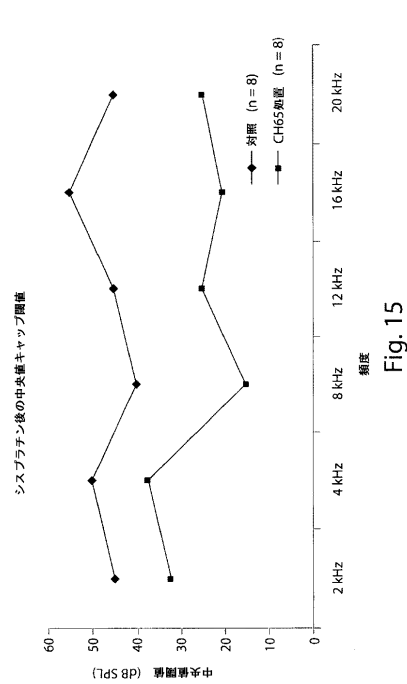


Fig. 15

【図 16】

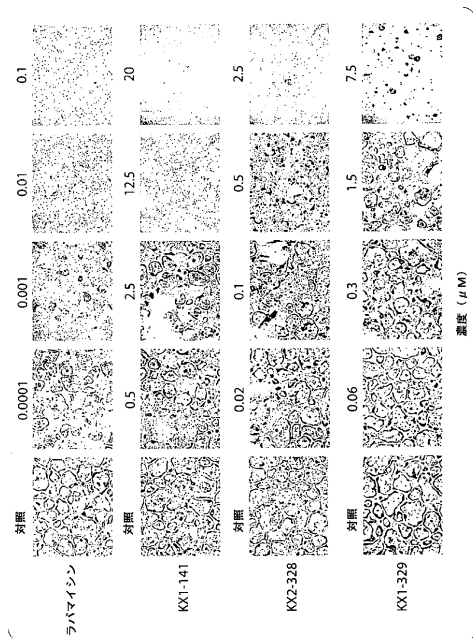


Fig. 16

【図 16 A】

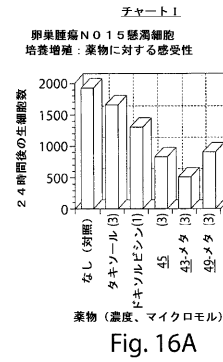


Fig. 16A

【図 16 B】

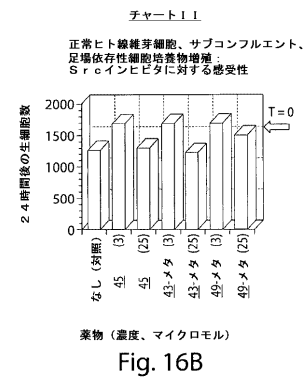


Fig. 16B

【図 16 C】

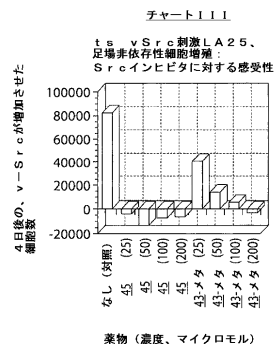


Fig. 16C

【図 16 E】

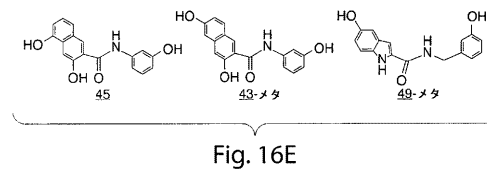


Fig. 16E

【図 16 D】

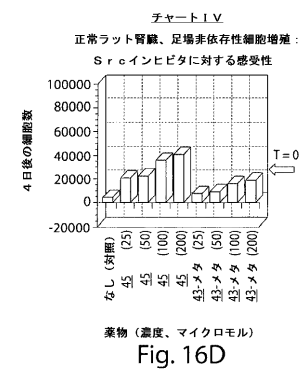


Fig. 16D

【図 17】

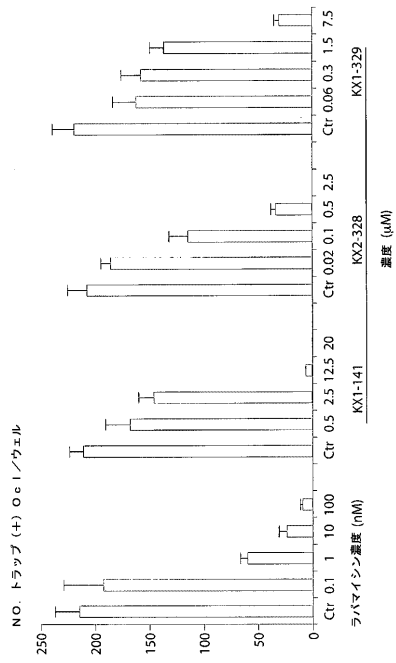


Fig. 17

【図 18】

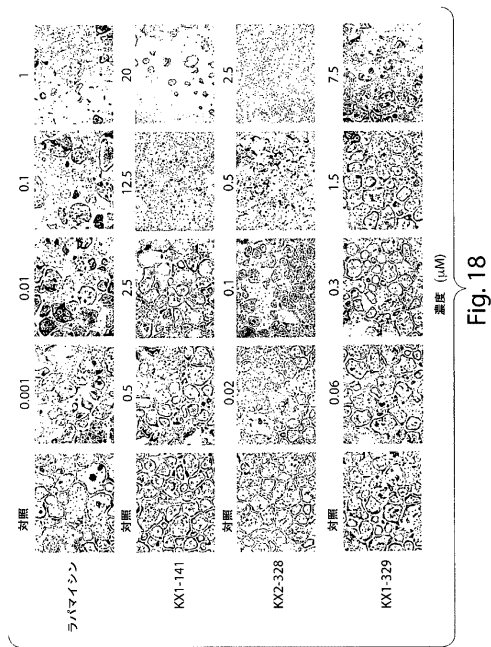


Fig. 18

【図 19】

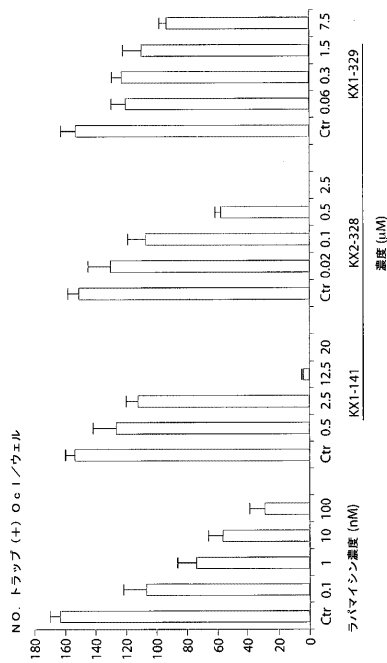


Fig. 19

【図 20 A】

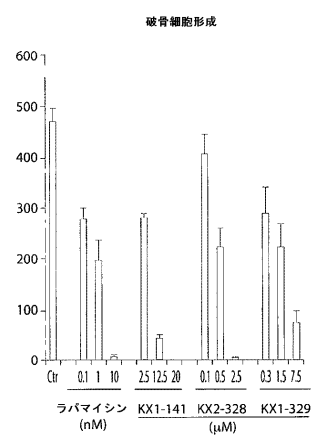


Fig. 20A



【図 20 B】

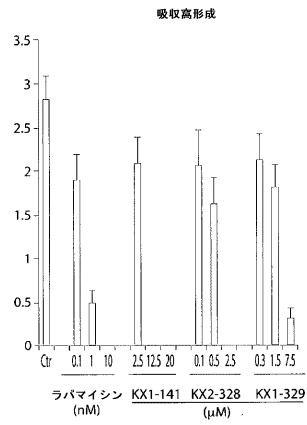


Fig. 20B

【図 21 A】

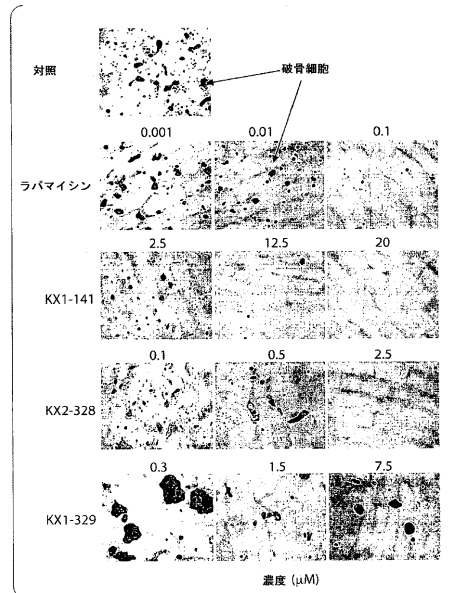


Fig. 21A

【図 21 B】

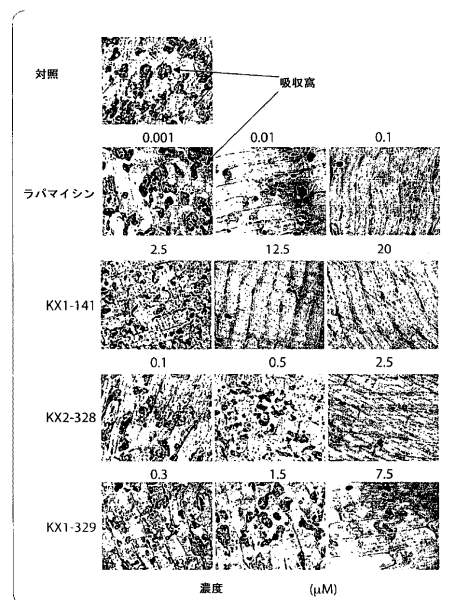
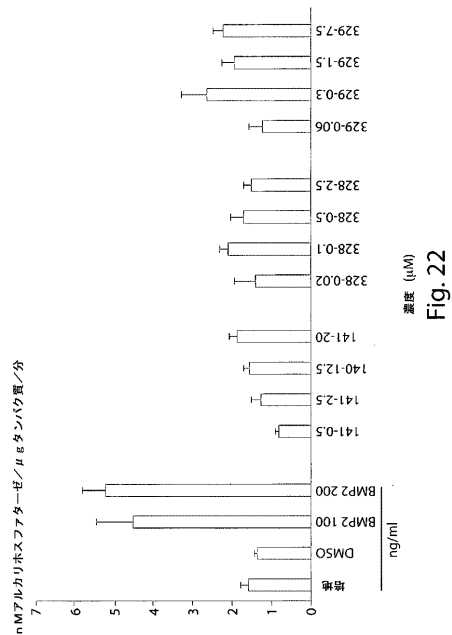
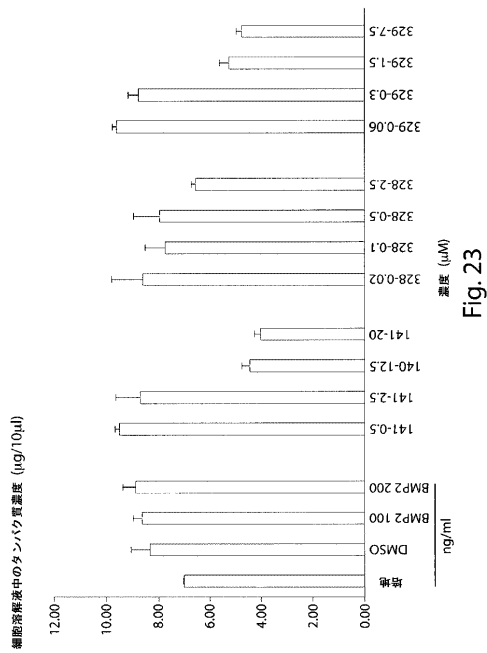


Fig. 21B

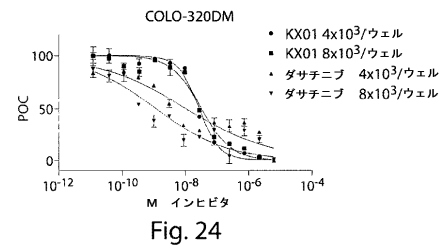
【図 22】



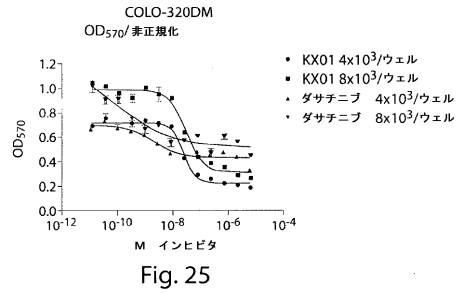
【図 23】



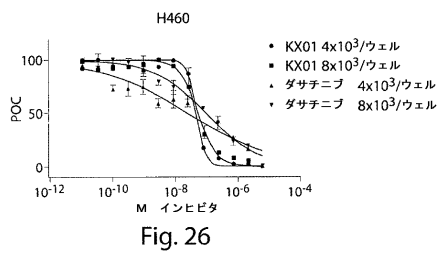
【図 24】



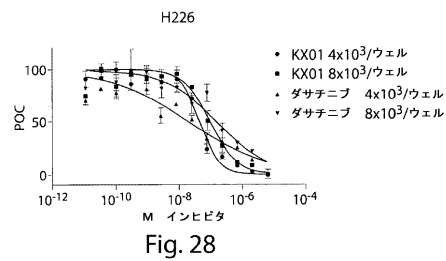
【図 25】



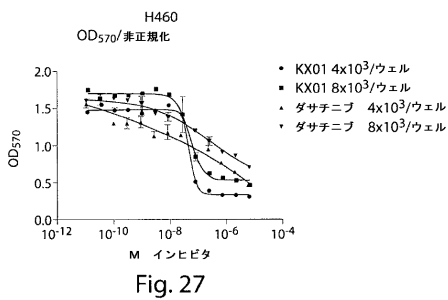
【図 26】



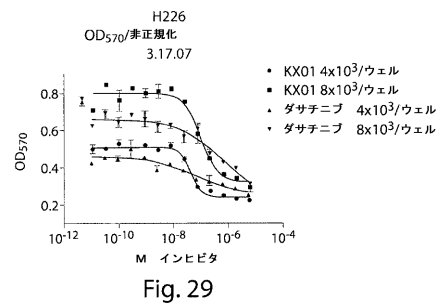
【図 28】



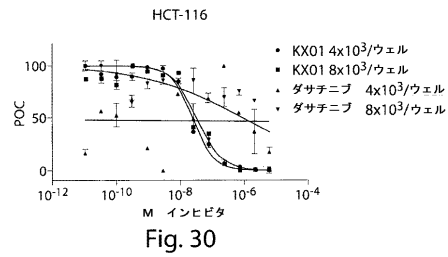
【図 27】



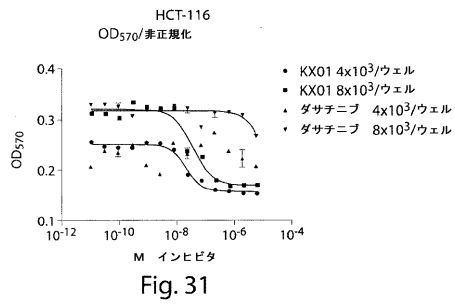
【図 29】



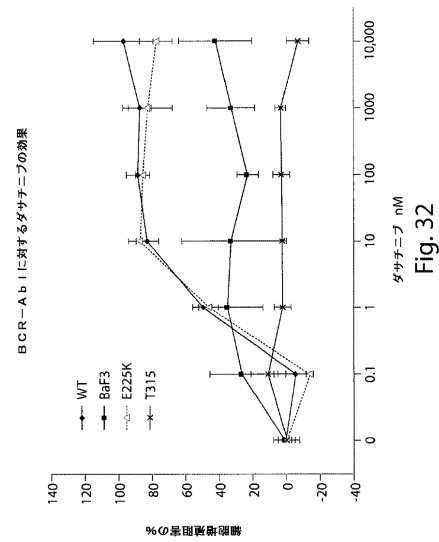
【図 30】



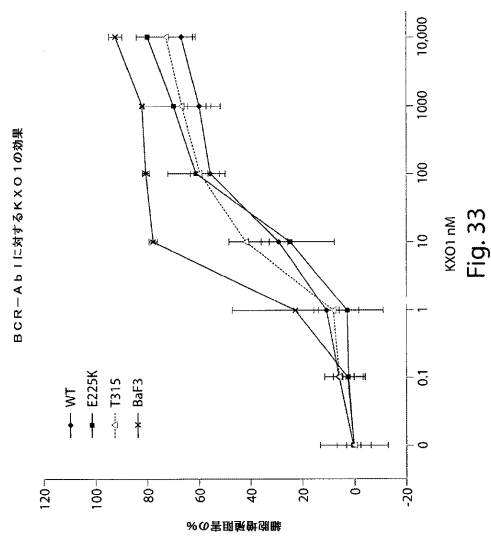
【図 31】



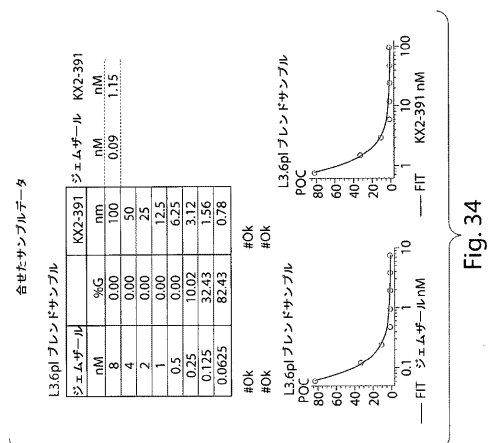
【図 32】



【図 33】



【図 34】



【 図 3 5 】

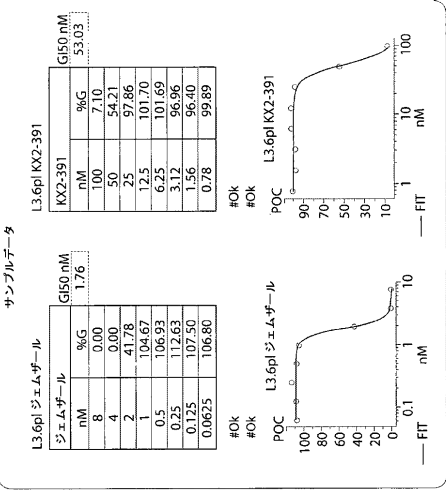


Fig. 35

【 図 3 6 】

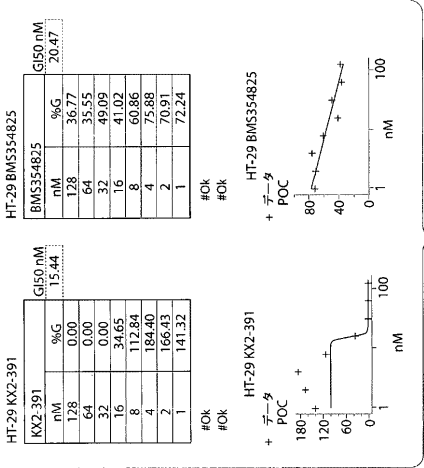


Fig. 36

【 図 3 7 】

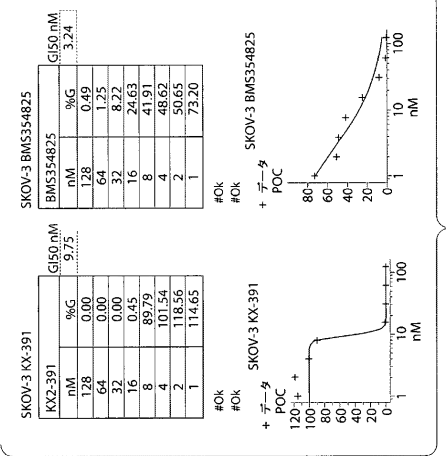


Fig. 37

【 図 3 8 】

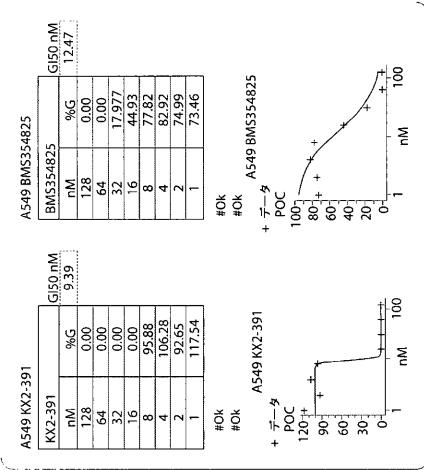


Fig. 38

【図 39】

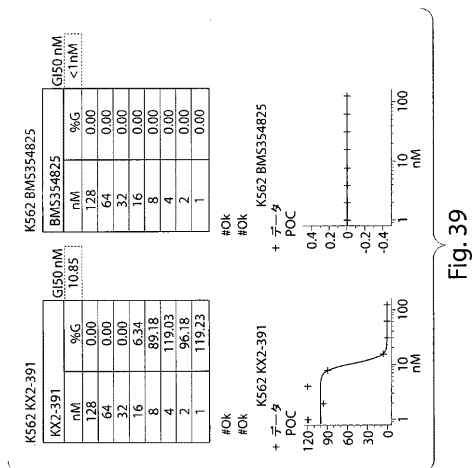


Fig. 39

【図 40】

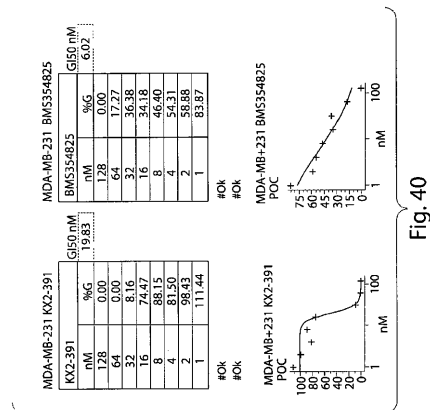


Fig. 40

【図 41】

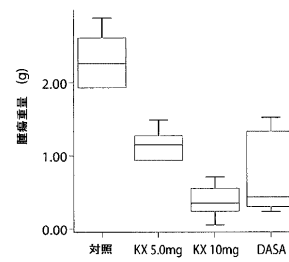


Fig. 41

【図 42】

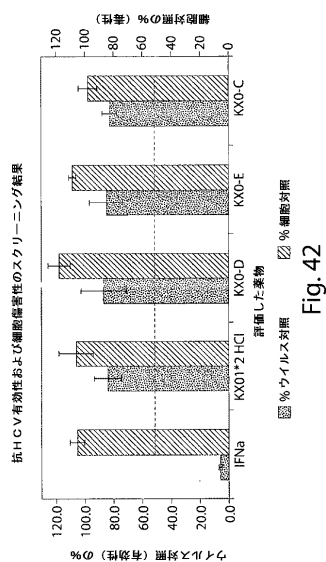


Fig. 42

【図 43 A】

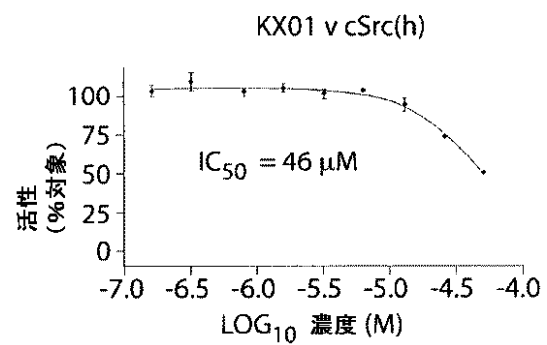


Fig. 43A

【図 43 B】

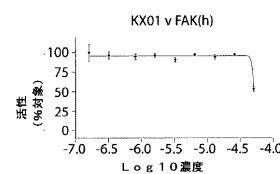


Fig. 43B

## 【図 4 4 A】

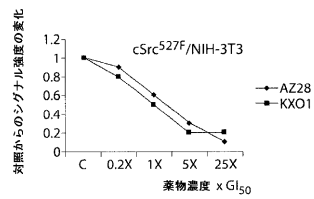
G1<sub>50</sub>と相関するSrc自己リン酸化(Y416)阻害

Fig. 44A

## 【図 4 4 C】

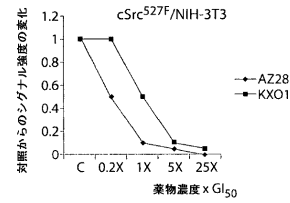
G1<sub>50</sub>と相関する, Sho Y239/240のSrc自己リン酸化(Y416)阻害

Fig. 44C

## 【図 4 4 B】

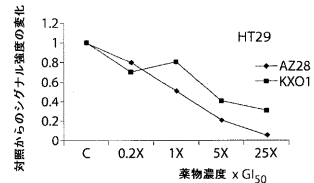


Fig. 44B

## 【図 4 4 D】

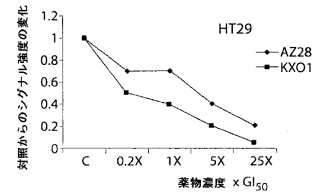


Fig. 44D

## 【図 4 5】

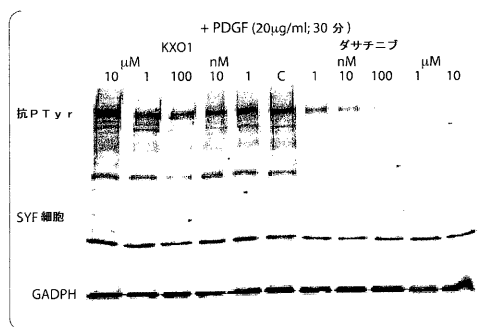


Fig. 45

## 【図 4 6】

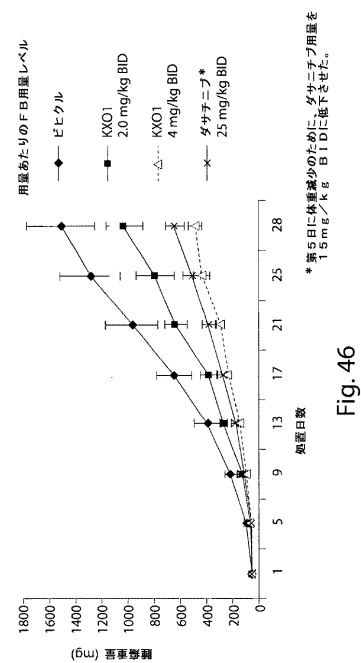


Fig. 46

\* 第5日に体重減少のためにダサチニブ用量を15 mg/kg BIDに低下させた。

## 【図 47】

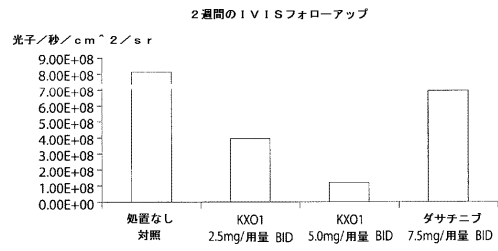


Fig. 47

## フロントページの続き

(51)Int.Cl.

F I

A 6 1 K 31/496 (2006.01)	A 6 1 K 31/496	
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 1 1
A 6 1 P 35/00 (2006.01)	A 6 1 P 35/00	
A 6 1 P 31/04 (2006.01)	A 6 1 P 31/04	
A 6 1 P 31/10 (2006.01)	A 6 1 P 31/10	
A 6 1 P 31/12 (2006.01)	A 6 1 P 31/12	
A 6 1 P 33/00 (2006.01)	A 6 1 P 33/00	
A 6 1 P 17/06 (2006.01)	A 6 1 P 17/06	
A 6 1 P 9/10 (2006.01)	A 6 1 P 9/10	
A 6 1 P 27/02 (2006.01)	A 6 1 P 27/02	
A 6 1 P 35/02 (2006.01)	A 6 1 P 35/02	
A 6 1 P 19/10 (2006.01)	A 6 1 P 19/10	
A 6 1 P 27/16 (2006.01)	A 6 1 P 27/16	
A 6 1 P 9/00 (2006.01)	A 6 1 P 9/00	
A 6 1 P 3/10 (2006.01)	A 6 1 P 3/10	
A 6 1 P 3/04 (2006.01)	A 6 1 P 3/04	
A 6 1 P 37/06 (2006.01)	A 6 1 P 37/06	
A 6 1 P 25/04 (2006.01)	A 6 1 P 25/04	

(72)発明者 ハンガウアー, デイビッド ジー. ジュニア

アメリカ合衆国 ニューヨーク 1 4 0 5 1, イースト アマースト, ヒドゥン オークス  
ドライブ 8 4 3 1

審査官 松澤 優子

(56)参考文献 特許第 5 1 2 4 2 8 5 ( J P , B 2 )

特表 2 0 0 5 - 5 2 7 5 2 9 ( J P , A )

国際公開第 9 2 / 0 2 0 6 4 5 ( W O , A 1 )

米国特許第 0 3 7 6 1 4 7 7 ( U S , A )

特開 2 0 0 1 - 0 2 3 2 5 9 ( J P , A )

特表 2 0 0 5 - 5 1 7 0 0 7 ( J P , A )

特表 2 0 0 5 - 5 2 7 6 2 2 ( J P , A )

特表 2 0 0 5 - 5 3 3 0 0 2 ( J P , A )

特表 2 0 0 6 - 5 0 2 1 0 5 ( J P , A )

特表 2 0 0 6 - 5 1 0 7 3 7 ( J P , A )

特表 2 0 0 6 - 5 1 2 3 1 4 ( J P , A )

特表 2 0 0 4 - 5 2 9 1 4 0 ( J P , A )

特表 2 0 0 6 - 5 0 7 2 4 6 ( J P , A )

国際公開第 2 0 0 4 / 0 1 4 2 7 9 ( W O , A 1 )

BACKES,B.J. and ELLMAN,J.A., Carbon-Carbon Bond-Forming Methods on Solid Support. Util  
ization of Kenner's "Safety-Catch" Linker, Journal of the American Chemical Society,  
1 9 9 4 年, Vol.116, No.24, p.11171-11172

MASOOD,M. et al, A convenient synthesis of sendaverine, Synthetic Communications, 1 9  
8 0 年, Vol.10, No.7, p.541-4

(58)調査した分野(Int.Cl., D B 名)

C 0 7 D



A 6 1 K

A 6 1 P

C A p l u s / R E G I S T R Y ( S T N )