

(19)日本国特許庁(JP)

## (12)特許公報(B2)

(11)特許番号  
特許第7428642号  
(P7428642)

(45)発行日 令和6年2月6日(2024.2.6)

(24)登録日 令和6年1月29日(2024.1.29)

(51)国際特許分類

F I

C 0 7 D 213/57 (2006.01)	C 0 7 D 213/57
A 6 1 P 35/00 (2006.01)	A 6 1 P 35/00
A 6 1 P 35/02 (2006.01)	A 6 1 P 35/02
A 6 1 P 7/00 (2006.01)	A 6 1 P 7/00
A 6 1 P 17/00 (2006.01)	A 6 1 P 17/00

請求項の数 21 (全53頁) 最終頁に続く

(21)出願番号	特願2020-525946(P2020-525946)
(86)(22)出願日	平成30年11月9日(2018.11.9)
(65)公表番号	特表2021-502374(P2021-502374 A)
(43)公表日	令和3年1月28日(2021.1.28)
(86)国際出願番号	PCT/US2018/059975
(87)国際公開番号	WO2019/094689
(87)国際公開日	令和1年5月16日(2019.5.16)
審査請求日	令和3年11月8日(2021.11.8)
(31)優先権主張番号	62/584,591
(32)優先日	平成29年11月10日(2017.11.10)
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)

(73)特許権者	500039463 ボード オブ リージェンツ, ザ ユニバ ーシティ オブ テキサス システム BOARD OF REGENTS, TH E UNIVERSITY OF TEX AS SYSTEM アメリカ合衆国 7 8 7 0 1 テキサス州 , オースティン, ウェスト 7 番 ストリ ート 2 1 0 2 1 0 West 7 th Street Austin, Texas 7 8 7 0 1 U . S . A .
(74)代理人	100102978 弁理士 清水 初志
(74)代理人	100160923

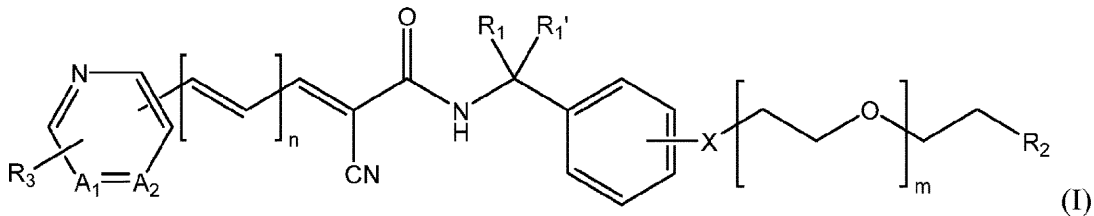
最終頁に続く

(54)【発明の名称】 過剰増殖性疾患を処置するためのコーヒー酸誘導体

(57)【特許請求の範囲】

【請求項1】

以下の式の化合物、または該式の薬学的に許容される塩：



式中：

A<sub>1</sub>およびA<sub>2</sub>はそれぞれ独立に-CH=または-N=であり、ただしA<sub>1</sub>およびA<sub>2</sub>は両方が-N=であることはなく；

mは0～6であり；

nは0であり；

XはOであり；

R<sub>1</sub>およびR<sub>1</sub>'はそれぞれ独立にアルキル(C<sub>1</sub>-8)、シクロアルキル(C<sub>3</sub>-8)、-アルカンジイル(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-シクロアルキル(C<sub>3</sub>-8)、アルケニル(C<sub>2</sub>-8)、アルキニル(C<sub>2</sub>-8)、アリール(C<sub>6</sub>-12)、アラルキル(C<sub>7</sub>-12)、もしくは任意のこれらの基の置換型であり、該任意のこれらの基の置換型における1つまたは複数の水素原子は独立に-OH、-F、-Cl、-Br、-I、-NH<sub>2</sub>、-NO<sub>2</sub>、

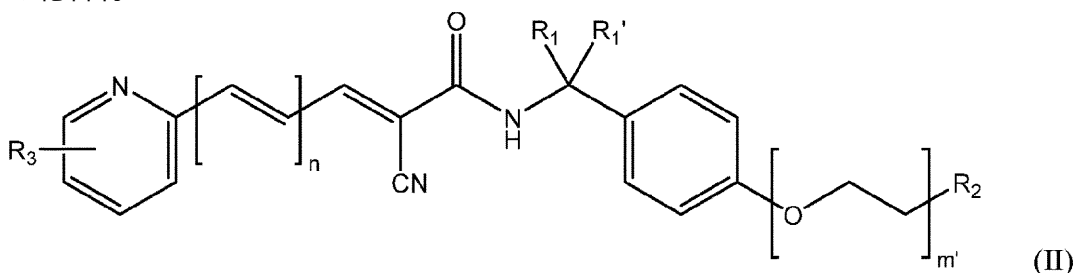
-CO<sub>2</sub>H、-CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-CN、-SH、-OCH<sub>3</sub>、-OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-C(O)CH<sub>3</sub>、-NHCH<sub>3</sub>、-NHCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-C(O)NH<sub>2</sub>、-C(O)NHCH<sub>3</sub>、-C(O)N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-OC(O)CH<sub>3</sub>、-NHC(O)CH<sub>3</sub>、-S(O)<sub>2</sub>OH、または-S(O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>で置き換えられており；

R<sub>2</sub>はヘテロシクロアルキル(C<sub>2</sub>-12)、ジアルキルアミノ(C<sub>2</sub>-8)、ヘテロアリール(C<sub>1</sub>-8)、アルキルアミノ(C<sub>1</sub>-8)、アリールアミノ(C<sub>6</sub>-8)、アルコキシ(C<sub>1</sub>-8)、アリールオキシ(C<sub>6</sub>-12)、または任意のこれらの基の置換型であり、該任意のこれらの基の置換型における1つまたは複数の水素原子は独立に-OH、-F、-Cl、-Br、-I、-NH<sub>2</sub>、-NO<sub>2</sub>、-CO<sub>2</sub>H、-CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-CN、-SH、-OCH<sub>3</sub>、-OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-C(O)CH<sub>3</sub>、-NHCH<sub>3</sub>、-NHCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-C(O)NH<sub>2</sub>、-C(O)NHCH<sub>3</sub>、-C(O)N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-OC(O)CH<sub>3</sub>、-NHC(O)CH<sub>3</sub>、-S(O)<sub>2</sub>OH、または-S(O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>で置き換えられており；かつ

R<sub>3</sub>はハロ、水素、ヒドロキシ、アミノ、シアノまたはメルカプトである。

【請求項 2】

以下の式、または該式の薬学的に許容される塩としてさらに定義される、請求項1記載の化合物：



式中：

m'は1～4であり；

nは0であり；

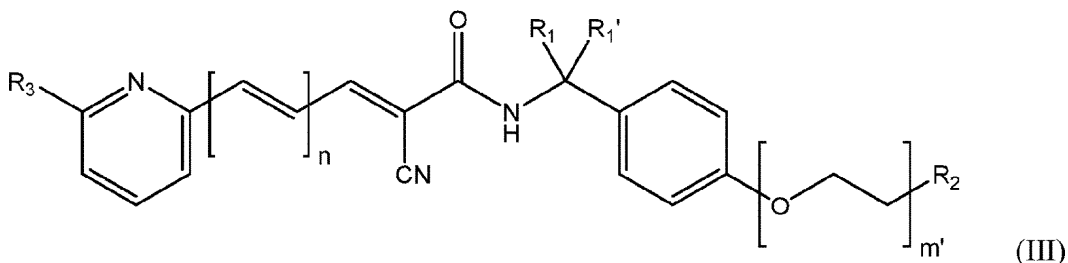
R<sub>1</sub>およびR<sub>1</sub>'はそれぞれ独立にアルキル(C<sub>1</sub>-8)、シクロアルキル(C<sub>3</sub>-8)、-アルカンジイル(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-シクロアルキル(C<sub>3</sub>-8)、アルケニル(C<sub>2</sub>-8)、アルキニル(C<sub>2</sub>-8)、アリール(C<sub>6</sub>-12)、アラルキル(C<sub>7</sub>-12)、または任意のこれらの基の置換型であり；

R<sub>2</sub>はヘテロシクロアルキル(C<sub>2</sub>-12)、ジアルキルアミノ(C<sub>2</sub>-8)、ヘテロアリール(C<sub>1</sub>-8)、アルキルアミノ(C<sub>1</sub>-8)、アリールアミノ(C<sub>6</sub>-8)、アルコキシ(C<sub>1</sub>-8)、アリールオキシ(C<sub>6</sub>-12)、または任意のこれらの基の置換型であり；かつ

R<sub>3</sub>はハロ、水素、ヒドロキシ、アミノ、シアノまたはメルカプトである。

【請求項 3】

以下の式、または該式の薬学的に許容される塩としてさらに定義される、請求項1記載の化合物：



式中：

m'は1～4であり；

nは0であり；

R<sub>1</sub>およびR<sub>1</sub>'はそれぞれ独立にアルキル(C<sub>1</sub>-8)、シクロアルキル(C<sub>3</sub>-8)、-アルカンジイル(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-シクロアルキル(C<sub>3</sub>-8)、アルケニル(C<sub>2</sub>-8)、アルキニル(C<sub>2</sub>-8)、アリール(C<sub>6</sub>-12)、アラルキル(C<sub>7</sub>-12)、または任意のこれらの基の置換型であり；

R<sub>2</sub>はヘテロシクロアルキル(C<sub>2</sub>-12)、ジアルキルアミノ(C<sub>2</sub>-8)、ヘテロアリール(C<sub>1</sub>-8)、ア

ルキルアミノ(C<sub>1-8</sub>)、アリールアミノ(C<sub>6-8</sub>)、アルコキシ(C<sub>1-8</sub>)、アリールオキシ(C<sub>6-12</sub>)、または任意のこれらの基の置換型であり；かつ

R<sub>3</sub>はハロ、水素、ヒドロキシ、アミノ、シアノまたはメルカプトである。

【請求項 4】

mが1である、請求項1記載の化合物。

【請求項 5】

m'が2である、請求項2または請求項3のいずれかに記載の化合物。

【請求項 6】

R<sub>1</sub>がアルキル(C<sub>1-8</sub>)である、請求項1～5のいずれか一項記載の化合物。

【請求項 7】

該アルキル(C<sub>1-8</sub>)がエチルまたはプロピルである、請求項6記載の化合物。

【請求項 8】

R<sub>1</sub>'がアルキル(C<sub>1-8</sub>)である、請求項1～7のいずれか一項記載の化合物。

【請求項 9】

該アルキル(C<sub>1-8</sub>)がエチルまたはプロピルである、請求項8記載の化合物。

【請求項 10】

R<sub>1</sub>およびR<sub>1</sub>'がそれぞれ独立してアルキル(C<sub>1-8</sub>)である、請求項3記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 11】

R<sub>2</sub>がN-ヘテロシクロアルキル(C<sub>2-8</sub>)である、請求項1～10のいずれか一項記載の化合物

。

【請求項 12】

該N-ヘテロシクロアルキル(C<sub>2-8</sub>)がモルホリニルまたは4-メチルピペラジン-1-イルである、請求項11記載の化合物。

【請求項 13】

R<sub>3</sub>がハロである、請求項1～12のいずれか一項記載の化合物。

【請求項 14】

該ハロがクロロまたはブromoである、請求項13記載の化合物。

【請求項 15】

薬学的に許容される塩の形態である、請求項1～14のいずれか一項記載の化合物。

【請求項 16】

該薬学的に許容される塩がHCl塩またはマレイン酸塩である、請求項15記載の化合物。

【請求項 17】

以下の式、または任意の該式の薬学的に許容される塩としてさらに定義される、請求項1記載の化合物：

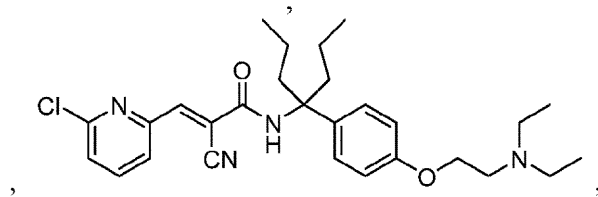
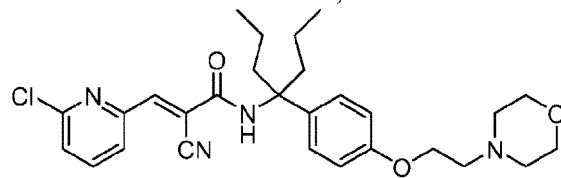
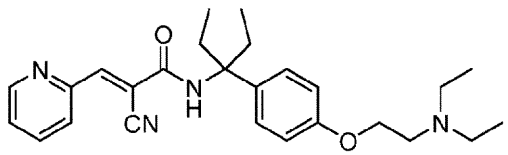
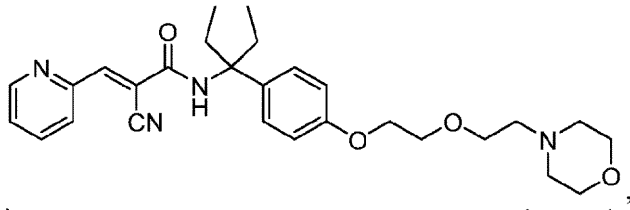
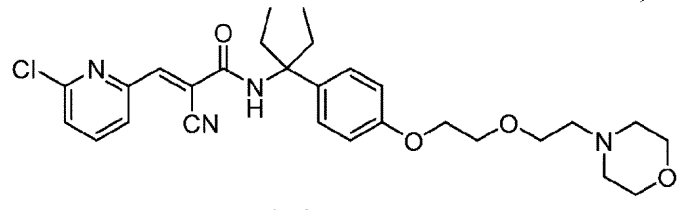
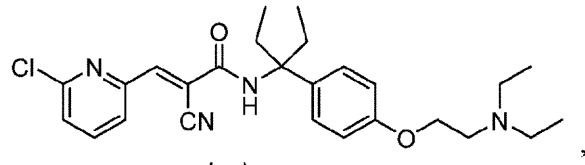
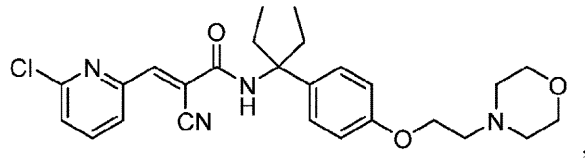
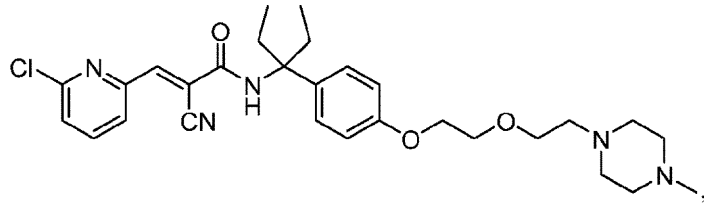
10

20

30

40

50



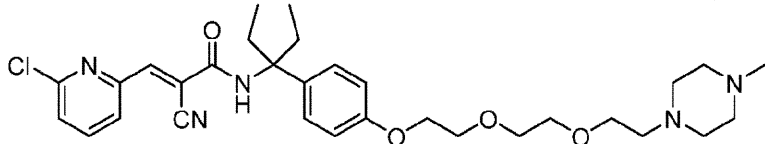
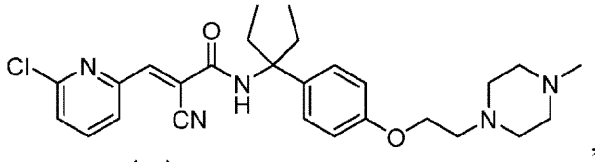
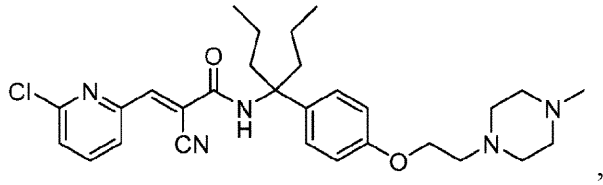
10

20

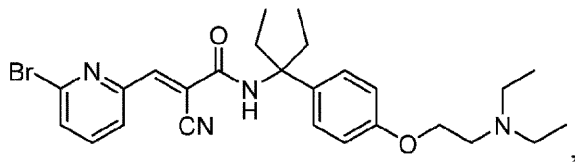
30

40

50



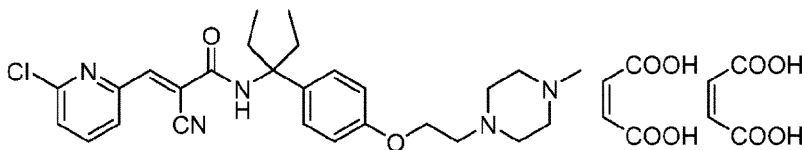
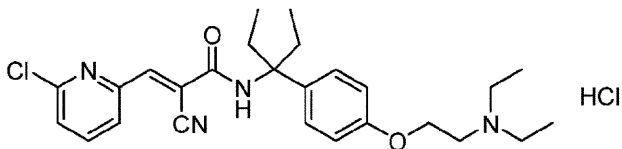
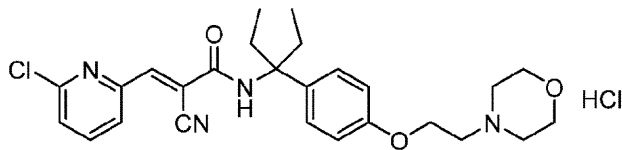
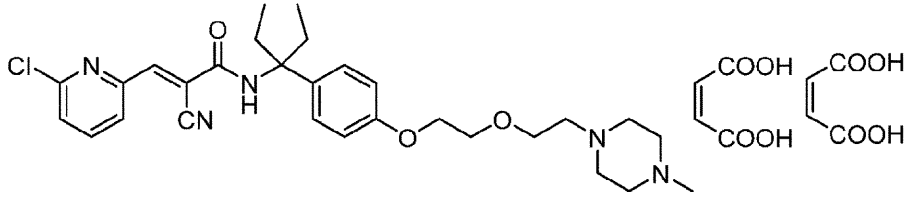
,もしくは



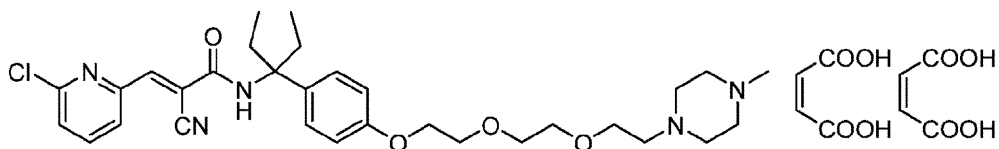
。

【請求項18】

以下の式としてさらに定義される、請求項1記載の化合物：



,または



10

20

30

40

50

## 【請求項 19】

- a. 請求項1～18のいずれか一項記載の化合物；および  
b. 賦形剤

を含む薬学的組成物。

## 【請求項 20】

患者の疾患または障害を処置および/または予防するための薬学的組成物であって、該疾患または障害を処置および/または予防するのに十分な量の請求項1～18のいずれか一項記載の化合物を含む、薬学的組成物。

## 【請求項 21】

該疾患または障害が乾癬またはがんであり、がんががん腫、肉腫、リンパ腫、白血病、黒色腫、中皮腫、多発性骨髄腫、または精上皮腫である、請求項20記載の薬学的組成物。

## 【発明の詳細な説明】

## 【技術分野】

## 【0001】

本出願は、2017年11月10日提出の米国特許仮出願第62/584,591号に対する優先権の恩恵を主張し、その全内容は参照により本明細書に組み入れられる。

## 【0002】

## 1. 分野

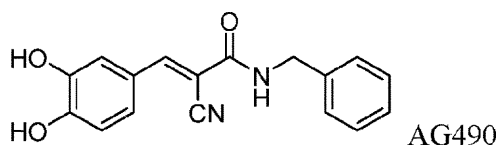
本発明は、概して、がんなどの細胞増殖性疾患の処置に関する。特に、本発明は、がんなどの細胞増殖性疾患の処置のために有用なコーヒー酸誘導体、これらの化合物を含む薬学的組成物、およびこれらの化合物または組成物を用いての処置法に関する。

## 【背景技術】

## 【0003】

## 2. 関連技術

化合物AG490は、ヤヌスキナーゼ2/シグナルトランスデューサーおよび転写活性化因子-3 (Jak2/STAT3)シグナル伝達経路を阻害するキナーゼ阻害剤である。AG490は、親天然物であるコーヒー酸およびコーヒー酸ベンジルエステルのようなその天然誘導体によって定義される化合物群に属する。



## 【0004】

AG490などのコーヒー酸類縁体によるJak2/STAT3経路の標的化阻害は、腫瘍細胞の増殖を阻害し、アポトーシス刺激に対する感受性を増大させ；したがって、この経路の阻害剤は、がん治療に対して可能性のある治療薬として使用し得る (Catlett-Falcone et al., 1999 ; Alas and Bonavida, 2003 ; Burdelya et al., 2002)。AG490は、生体マトリックス (血液、組織など) において潜在的に不安定で、比較的効力が低いという問題がある (Kondo, et al., 2007 ; Burdelya et al., 2002 ; Meydan et al., 1996 ; Constantin et al., 1998)。ヒト腫瘍の生存、増殖および血管新生を促進している、EGF、sc r、およびIL-6 (Bharti et al., 2003、Verma et al., 2003、Kerr et al., 2003) などのような刺激因子 (複数のインターロイキンおよびサイトカイン) によるJak2/STAT3経路の受容体に基づく活性化、または直接の活性化が抗がん薬としての可能性を有するには、AG490よりも強力で安定な阻害剤を必要とする。

## 【0005】

Jak2/STAT3シグナル伝達経路は、様々な悪性腫瘍の進行に関与している。STAT3は、中でも膀胱がん、多形神経膠芽腫、および頭頸部扁平上皮がんにおいて構成的に活性化され、その活性化はインビボでVEGF発現、血管新生、腫瘍成長、および転移に影響を及ぼす

10

20

30

40

50

ことが明らかにされている。したがって、STAT3は依然として、薬物開発のためのすぐれた標的である (Yu and Jove, 2004)。

【0006】

コーヒー酸類縁体であるAG490は、記述的にチロホスチンと呼ばれることもある。米国特許第6,426,366号、第7,745,468号、第8,143,412号および第8,779,151号ならびに米国特許公報第2003/0013748号は、AG490の誘導体を記載している。

【0007】

しかし、AG490は、動物試験において限られた活性しかなく、Jak2/STAT3シグナル伝達の阻害および抗腫瘍効果を達成するには、高濃度 (約50~100 μM) で使用しなければならない。AG490のこの低い効力は、がんの処置に対するこの化合物の臨床試験を正当化するには不十分である (Burdelya et al., 2002; Meydan et al., 1996; Constantin et al., 1998)。また、この間に開発されたWP1066などの、AG490のさらなる誘導体を考慮してもなお、低い治療濃度で強力な抗増殖効果を示し、好ましい薬物動態および毒物学的性質を有する、新しい治療薬が引き続き必要とされている。

【発明の概要】

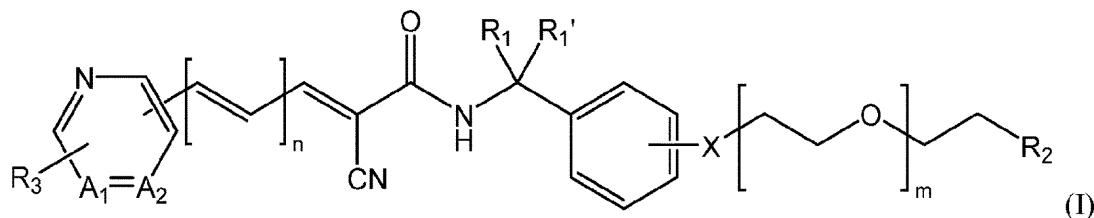
【0008】

概要

いくつかの局面において、本開示は、疾患または障害を処置または予防するために使用し得るコーヒー酸誘導体を提供する。いくつかの態様において、化合物は以下の式によってさらに定義される。

【0009】

いくつかの局面において、本開示は、以下の式の化合物、またはその薬学的に許容される塩を提供する：



式中：

A<sub>1</sub>およびA<sub>2</sub>はそれぞれ独立に-CH=または-N=であり、ただしA<sub>1</sub>およびA<sub>2</sub>は両方が-N=であることはなく；

mは0~6であり；

nは0、1、または2であり；

XはO、S、またはNR<sub>4</sub>であり；

ここでR<sub>4</sub>は水素、アルキル(C<sub>1-6</sub>)、または置換アルキル(C<sub>1-6</sub>)であり；

R<sub>1</sub>およびR<sub>1</sub>'はそれぞれ独立にアルキル(C<sub>1-8</sub>)、シクロアルキル(C<sub>3-8</sub>)、-アルカンジイル(C<sub>1-8</sub>)-シクロアルキル(C<sub>3-8</sub>)、アルケニル(C<sub>2-8</sub>)、アルキニル(C<sub>2-8</sub>)、アリール(C<sub>6-12</sub>)、アラルキル(C<sub>7-12</sub>)、もしくは任意のこれらの基の置換型であるか、または

R<sub>1</sub>およびR<sub>1</sub>'は一緒になって、アルカンジイル(C<sub>2-8</sub>)もしくは置換アルカンジイル(C<sub>2-8</sub>)であり；

R<sub>2</sub>はヘテロシクロアルキル(C<sub>2-12</sub>)、ジアルキルアミノ(C<sub>2-8</sub>)、ヘテロアリール(C<sub>1-8</sub>)、アルキルアミノ(C<sub>1-8</sub>)、アリールアミノ(C<sub>6-8</sub>)、アルコキシ(C<sub>1-8</sub>)、アリールオキシ(C<sub>6-12</sub>)、または任意のこれらの基の置換型であり；かつ

R<sub>3</sub>はハロ、水素、ヒドロキシ、アミノ、シアノまたはメルカプトである。

【0010】

いくつかの態様において、化合物は下記、またはその薬学的に許容される塩としてさらに定義される：

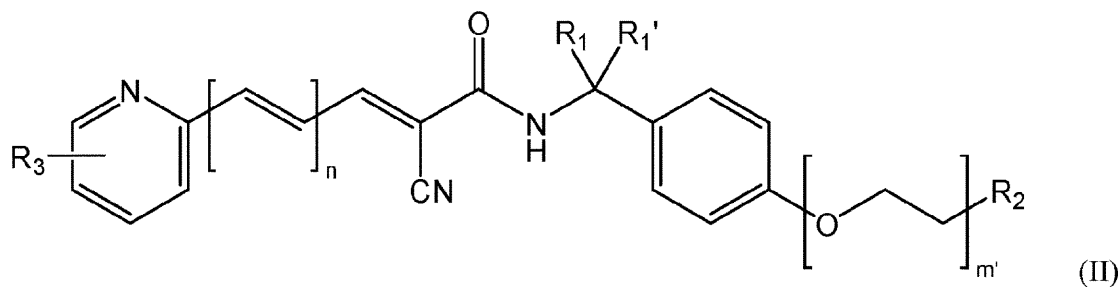
10

20

30

40

50



式中：

$m'$ は1～4であり；

$n$ は0または1であり；

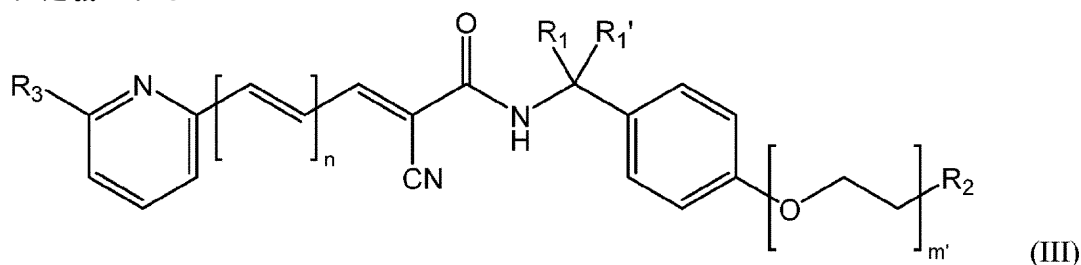
$R_1$ および $R_1'$ はそれぞれ独立にアルキル(C1-8)、シクロアルキル(C3-8)、-アルカンジイル(C1-C8)-シクロアルキル(C3-8)、アルケニル(C2-8)、アルキニル(C2-8)、アリール(C6-12)、アラルキル(C7-12)、または任意のこれらの基の置換型であり；

$R_2$ はヘテロシクロアルキル(C2-12)、ジアルキルアミノ(C2-8)、ヘテロアリール(C1-8)、アルキルアミノ(C1-8)、アリールアミノ(C6-8)、アルコキシ(C1-8)、アリールオキシ(C6-12)、または任意のこれらの基の置換型であり；かつ

$R_3$ はハロ、水素、ヒドロキシ、アミノ、シアノまたはメルカプトである。

【0011】

いくつかの態様において、化合物は下記、またはその薬学的に許容される塩としてさらに定義される：



式中：

$m'$ は1～4であり；

$n$ は0または1であり；

$R_1$ および $R_1'$ はそれぞれ独立にアルキル(C1-8)、シクロアルキル(C3-8)、-アルカンジイル(C1-C8)-シクロアルキル(C3-8)、アルケニル(C2-8)、アルキニル(C2-8)、アリール(C6-12)、アラルキル(C7-12)、または任意のこれらの基の置換型であり；

$R_2$ はヘテロシクロアルキル(C2-12)、ジアルキルアミノ(C2-8)、ヘテロアリール(C1-8)、アルキルアミノ(C1-8)、アリールアミノ(C6-8)、アルコキシ(C1-8)、アリールオキシ(C6-12)、または任意のこれらの基の置換型であり；かつ

$R_3$ はハロ、水素、ヒドロキシ、アミノ、シアノまたはメルカプトである。

【0012】

いくつかの態様において、 $m$ は0～2である。いくつかの態様において、 $m$ は0または1である。いくつかの態様において、 $m$ は0である。他の態様において、 $m$ は1である。さらに他の態様において、 $m$ は2である。いくつかの態様において、 $m'$ は1～3である。いくつかの態様において、 $m'$ は1または2である。いくつかの態様において、 $m'$ は1である。他の態様において、 $m'$ は2である。さらに他の態様において、 $m'$ は3である。いくつかの態様において、 $n$ は0である。他の態様において、 $n$ は1である。いくつかの態様において、 $R_1$ はエチルまたはプロピルなどのアルキル(C1-8)である。いくつかの態様において、 $R_1'$ はエチルまたはプロピルなどのアルキル(C1-8)である。いくつかの態様において、 $R_2$ はヘテロシクロアルキル(C2-12)である。いくつかの態様において、 $R_2$ はヘテロシクロアルキル(C2-8)

10

20

30

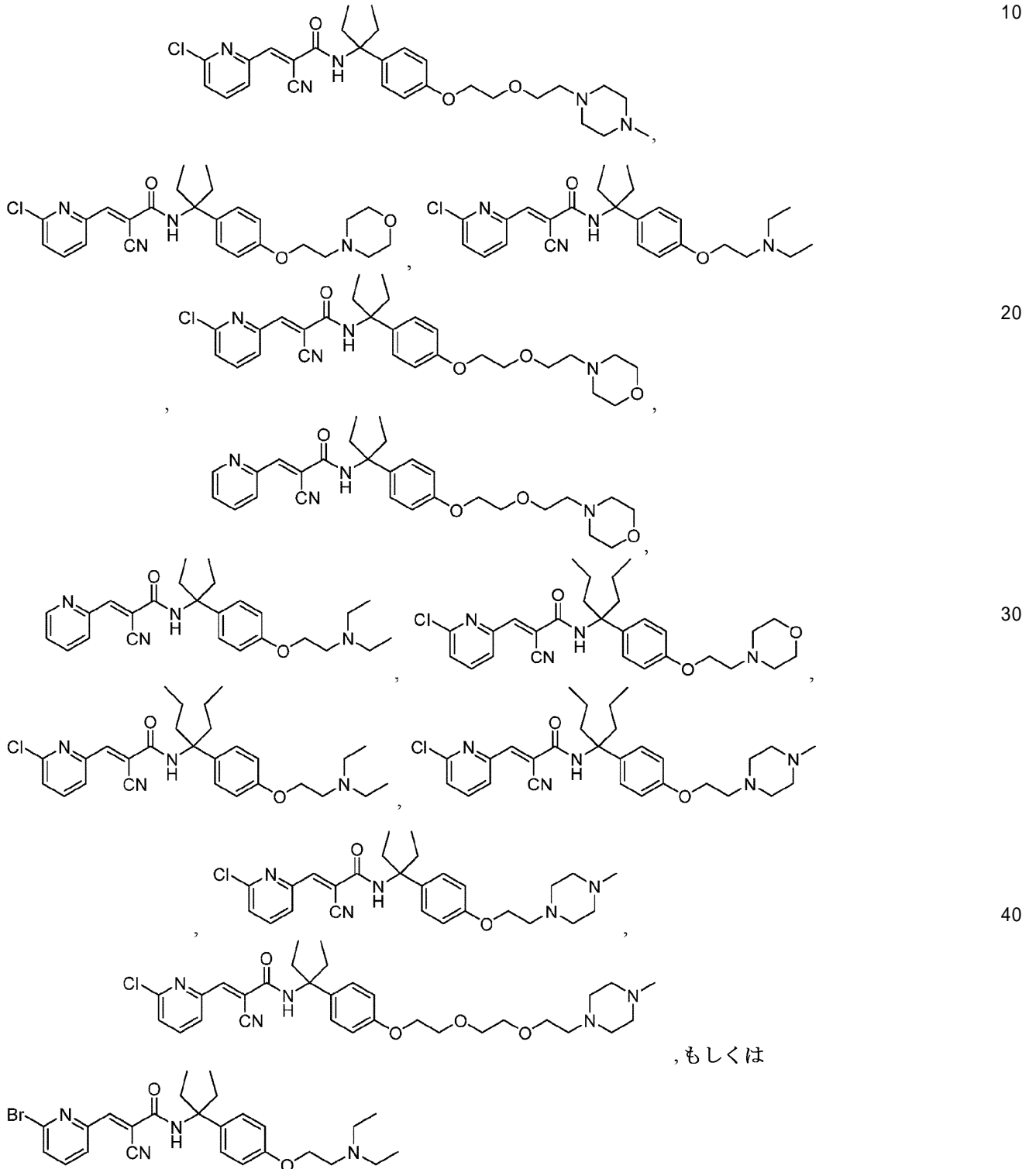
40

50

である。いくつかの態様において、 $R_2$ はモルホリニルまたは4-メチルピペラジン-1-イルなどのN-ヘテロシクロアルキル(C<sub>2-8</sub>)である。他の態様において、 $R_2$ はジエチルアミノなどのジアルキルアミノ(C<sub>2-8</sub>)である。いくつかの態様において、 $R_3$ はクロロまたはプロモなどのハロゲンである。他の態様において、 $R_3$ は水素である。いくつかの態様において、化合物はHCl塩またはマレイン酸塩などの薬学的に許容される塩の形態である。他の態様において、化合物は塩の形態ではない。

【0013】

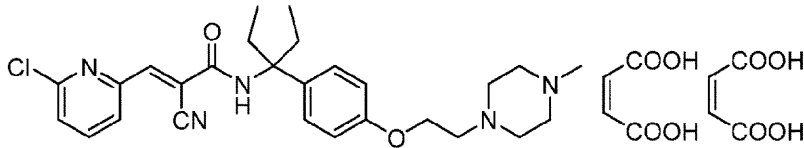
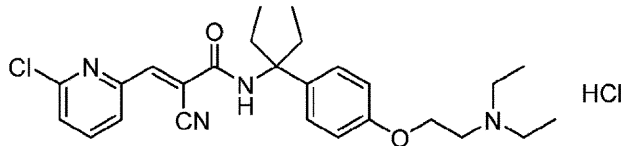
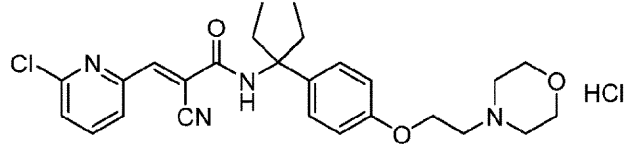
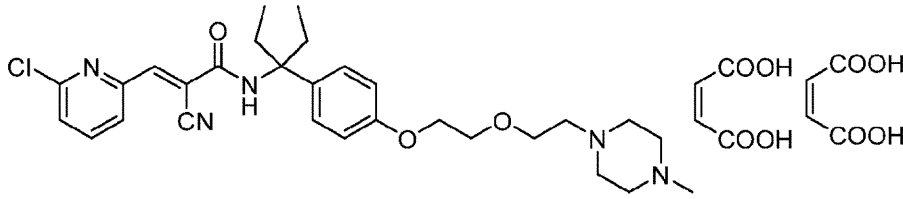
いくつかの態様において、化合物は下記、または任意のこれらの式の薬学的に許容される塩としてさらに定義される：



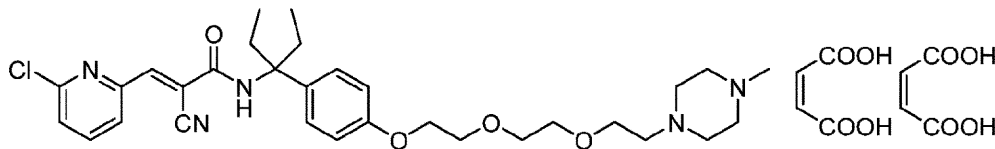
。いくつかの態様において、薬学的に許容される塩はHClまたはマレイン酸を含む。

【0014】

いくつかの態様において、化合物は下記としてさらに定義される：



,または



【0015】

いくつかの局面において、本開示は：

a) 本明細書において開示する化合物；および

b) 賦形剤

を含む薬学的組成物を提供する。

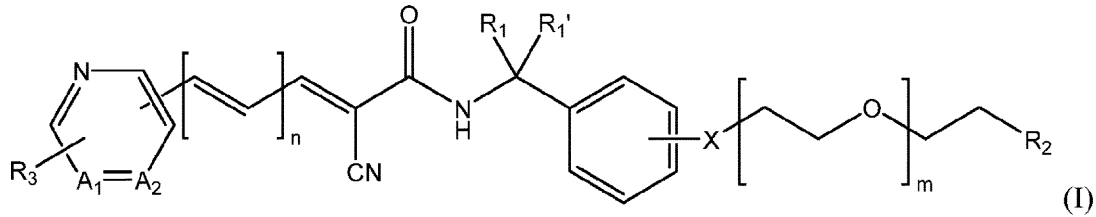
【0016】

いくつかの局面において、本開示は、それを必要としている患者の疾患または障害の処置法および/または予防法であって、疾患または障害を処置および/または予防するのに十分な量の明細書において開示する化合物または薬学的組成物を患者に投与する段階を含む、方法を提供する。いくつかの態様において、疾患または障害は過剰増殖性疾患である。いくつかの態様において、過剰増殖性疾患は、乾癬などの皮膚疾患である。他の態様において、過剰増殖性疾患はがんである。いくつかの態様において、がんはがん腫、肉腫、リンパ腫、白血病、黒色腫、中皮腫、多発性骨髄腫、または精上皮腫である。いくつかの態様において、がんは皮膚T細胞リンパ腫（CTCL）である。他の態様において、がんは膀胱、血液、骨、脳、乳房、中枢神経系、子宮頸、結腸、子宮内膜、食道、胆嚢、生殖器、尿生殖路、頭部、腎臓、喉頭、肝臓、肺、筋組織、頸部、口腔もしくは鼻粘膜、卵巣、膵臓、前立腺、皮膚、脾臓、小腸、大腸、胃、精巣、または甲状腺のがんである。いくつかの態様において、化合物または薬学的組成物を経口、動脈内、静脈内、または局所投与する。いくつかの態様において、化合物または薬学的組成物を局所投与する。

【0017】

[本発明1001]

以下の式の化合物、または該式の薬学的に許容される塩：



式中：

$A_1$ および $A_2$ はそれぞれ独立に $-CH=$ または $-N=$ であり、ただし $A_1$ および $A_2$ は両方が $-N=$ であることはなく；

$m$ は0~6であり；

$n$ は0、1、または2であり；

$X$ はO、S、または $NR_4$ であり；

ここで $R_4$ は水素、アルキル(C1-6)、または置換アルキル(C1-6)であり；

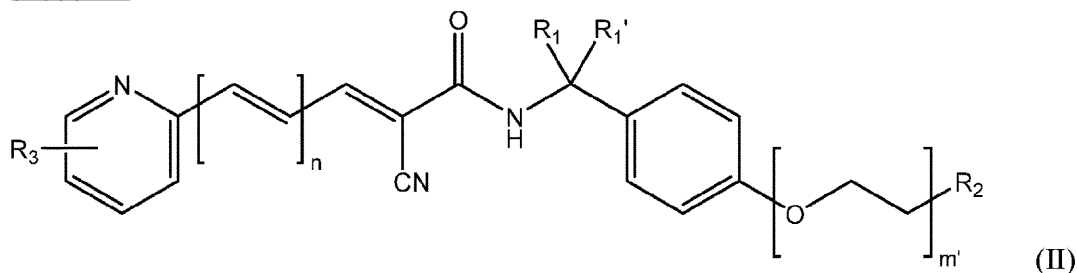
$R_1$ および $R_1'$ はそれぞれ独立にアルキル(C1-8)、シクロアルキル(C3-8)、-アルカンジイル(C1-C8)-シクロアルキル(C3-8)、アルケニル(C2-8)、アルキニル(C2-8)、アリール(C6-12)、アラルキル(C7-12)、もしくは任意のこれらの基の置換型であるが、または $R_1$ および $R_1'$ は一緒になって、アルカンジイル(C2-8)もしくは置換アルカンジイル(C2-8)であり；

$R_2$ はヘテロシクロアルキル(C2-12)、ジアルキルアミノ(C2-8)、ヘテロアリール(C1-8)、アルキルアミノ(C1-8)、アリールアミノ(C6-8)、アルコキシ(C1-8)、アリールオキシ(C6-12)、または任意のこれらの基の置換型であり；かつ

$R_3$ はハロ、水素、ヒドロキシ、アミノ、シアノまたはメルカプトである。

[本発明1002]

以下の式、または該式の薬学的に許容される塩としてさらに定義される、本発明1001の化合物：



式中：

$m'$ は1~4であり；

$n$ は0または1であり；

$R_1$ および $R_1'$ はそれぞれ独立にアルキル(C1-8)、シクロアルキル(C3-8)、-アルカンジイル(C1-C8)-シクロアルキル(C3-8)、アルケニル(C2-8)、アルキニル(C2-8)、アリール(C6-12)、アラルキル(C7-12)、または任意のこれらの基の置換型であり；

$R_2$ はヘテロシクロアルキル(C2-12)、ジアルキルアミノ(C2-8)、ヘテロアリール(C1-8)、アルキルアミノ(C1-8)、アリールアミノ(C6-8)、アルコキシ(C1-8)、アリールオキシ(C6-12)、または任意のこれらの基の置換型であり；かつ

$R_3$ はハロ、水素、ヒドロキシ、アミノ、シアノまたはメルカプトである。

[本発明1003]

以下の式、または該式の薬学的に許容される塩としてさらに定義される、本発明1001の化合物：

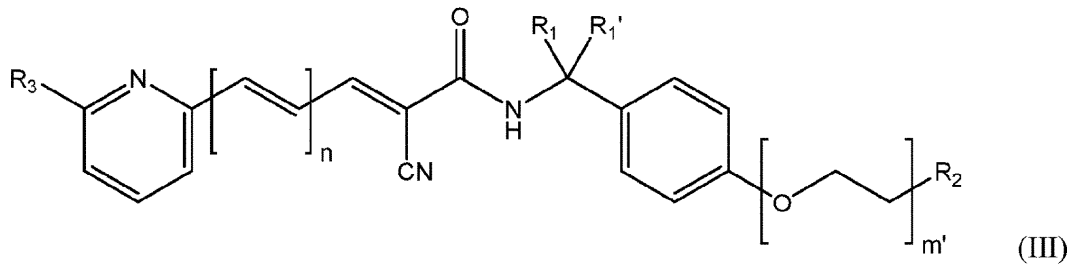
10

20

30

40

50



式中：

$m'$ は1～4であり；

$n$ は0または1であり；

$R_1$ および $R_1'$ はそれぞれ独立にアルキル(C1-8)、シクロアルキル(C3-8)、-アルカンジイル(C1-C8)-シクロアルキル(C3-8)、アルケニル(C2-8)、アルキニル(C2-8)、アリール(C6-12)、アラールキル(C7-12)、または任意のこれらの基の置換型であり；

$R_2$ はヘテロシクロアルキル(C2-12)、ジアルキルアミノ(C2-8)、ヘテロアリール(C1-8)、アルキルアミノ(C1-8)、アリールアミノ(C6-8)、アルコキシ(C1-8)、アリールオキシ(C6-12)、または任意のこれらの基の置換型であり；かつ

$R_3$ はハロ、水素、ヒドロキシ、アミノ、シアノまたはメルカプトである。

[本発明1004]

$m$ が0～2である、本発明1001の化合物。

[本発明1005]

$m$ が0または1である、本発明1004の化合物。

[本発明1006]

$m$ が0である、本発明1005の化合物。

[本発明1007]

$m$ が1である、本発明1005の化合物。

[本発明1008]

$m$ が2である、本発明1004の化合物。

[本発明1009]

$m'$ が1～3である、本発明1002または本発明1003のいずれかの化合物。

[本発明1010]

$m'$ が1または2である、本発明1009の化合物。

[本発明1011]

$m'$ が1である、本発明1010の化合物。

[本発明1012]

$m'$ が2である、本発明1010の化合物。

[本発明1013]

$m'$ が3である、本発明1009の化合物。

[本発明1014]

$n$ が0である、本発明1001～1013のいずれかの化合物。

[本発明1015]

$n$ が1である、本発明1001～1013のいずれかの化合物。

[本発明1016]

$R_1$ がアルキル(C1-8)である、本発明1001～1015のいずれかの化合物。

[本発明1017]

$R_1$ がエチルである、本発明1016の化合物。

[本発明1018]

$R_1$ がプロピルである、本発明1016の化合物。

[本発明1019]

$R_1'$ がアルキル(C1-8)である、本発明1001～1018のいずれかの化合物。

10

20

30

40

50

[本発明1020]

R<sub>1</sub>'がエチルである、本発明1019の化合物。

[本発明1021]

R<sub>1</sub>'がプロピルである、本発明1019の化合物。

[本発明1022]

R<sub>2</sub>がヘテロシクロアルキル(C<sub>2</sub>-12)である、本発明1001~1021のいずれかの化合物。

[本発明1023]

R<sub>2</sub>がヘテロシクロアルキル(C<sub>2</sub>-8)である、本発明1001~1021のいずれかの化合物。

[本発明1024]

R<sub>2</sub>がN-ヘテロシクロアルキル(C<sub>2</sub>-8)である、本発明1022の化合物。

10

[本発明1025]

R<sub>2</sub>がモルホリニルまたは4-メチルピペラジン-1-イルである、本発明1024の化合物。

[本発明1026]

R<sub>2</sub>がジアルキルアミノ(C<sub>2</sub>-8)である、本発明1001~1021のいずれかの化合物。

[本発明1027]

R<sub>2</sub>がジエチルアミノである、本発明1026の化合物。

[本発明1028]

R<sub>3</sub>が八口である、本発明1001~1027のいずれかの化合物。

[本発明1029]

R<sub>3</sub>がク口である、本発明1028の化合物。

20

[本発明1030]

R<sub>3</sub>がプロモである、本発明1028の化合物。

[本発明1031]

R<sub>3</sub>が水素である、本発明1001~1027のいずれかの化合物。

[本発明1032]

薬学的に許容される塩の形態である、本発明1001~1031のいずれかの化合物。

[本発明1033]

薬学的に許容される塩がHCl塩である、本発明1032の化合物。

[本発明1034]

薬学的に許容される塩がマレイン酸塩である、本発明1032の化合物。

30

[本発明1035]

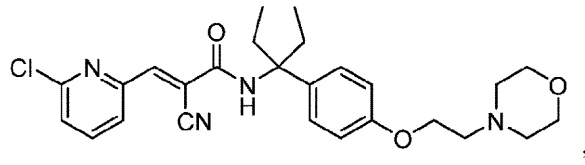
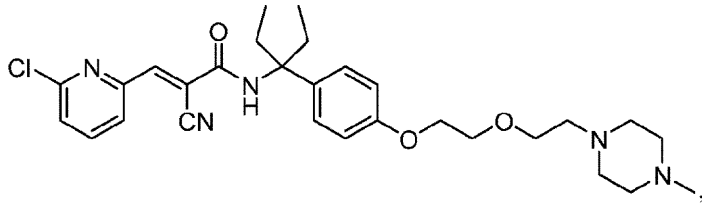
塩の形態ではない、本発明1001~1031のいずれかの化合物。

[本発明1036]

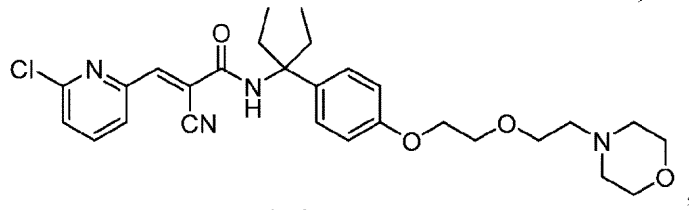
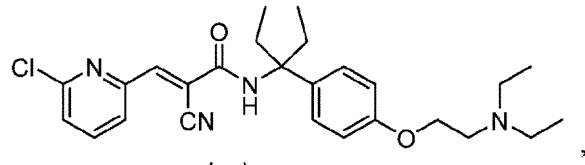
以下の式、または任意の該式の薬学的に許容される塩としてさらに定義される、本発明1001の化合物：

40

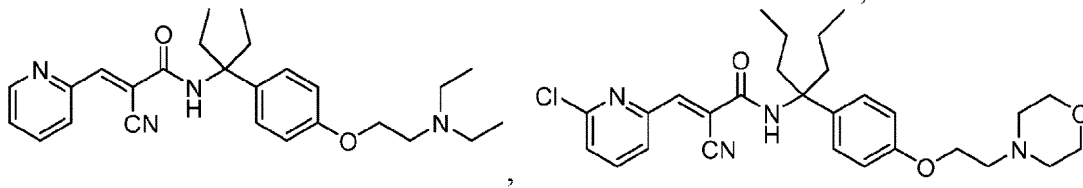
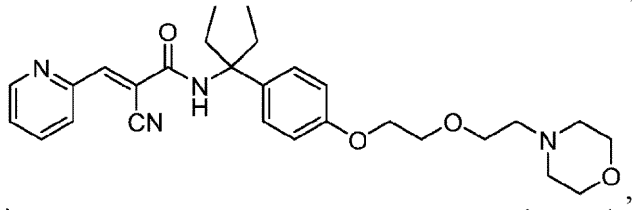
50



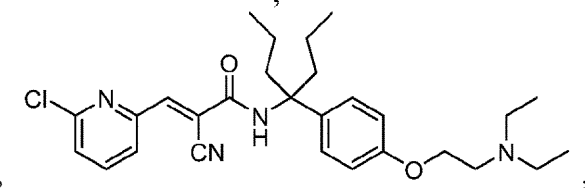
10



20

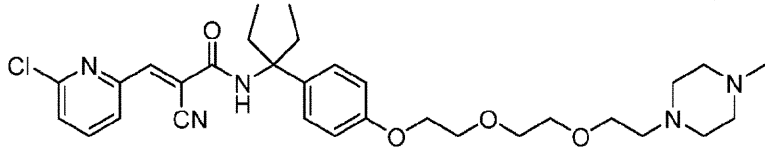
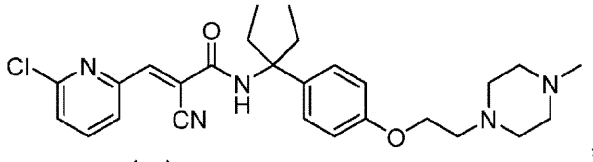
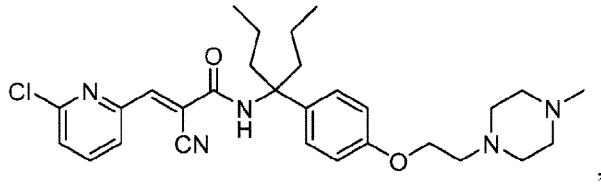


30

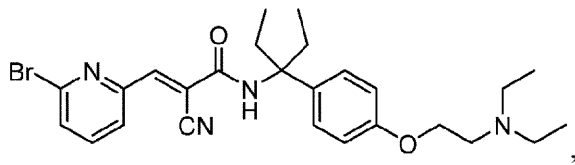


40

50



,もしくは



[本発明1037]

薬学的に許容される塩がHClまたはマレイン酸を含む、本発明1036の化合物。

[本発明1038]

以下の式としてさらに定義される、本発明1037の化合物：

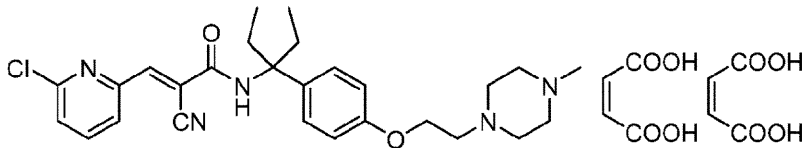
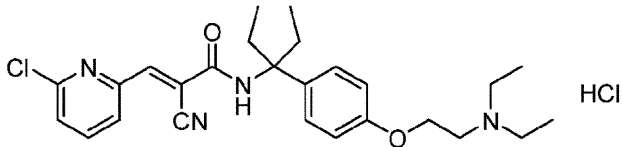
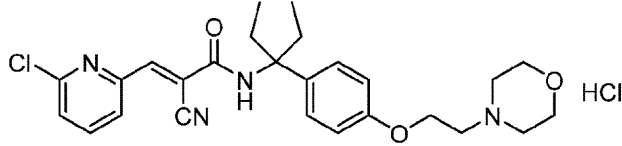
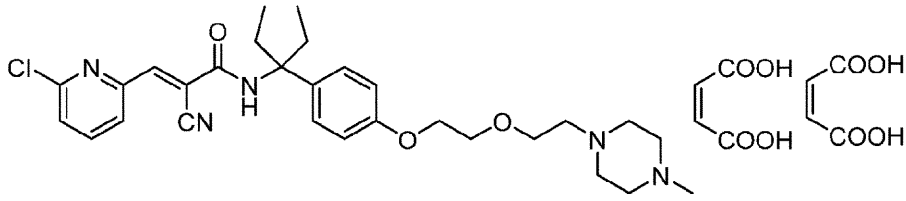
10

20

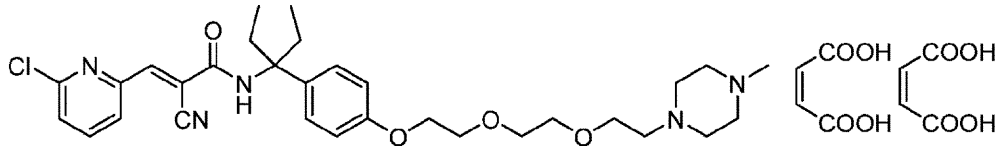
30

40

50



,または



[本発明1039]

- a. 本発明1001 ~ 1038のいずれかの化合物；および
- b. 賦形剤

を含む薬学的組成物。

[本発明1040]

それを必要としている患者の疾患または障害の処置法および/または予防法であって、該疾患または障害を処置および/または予防するのに十分な量の本発明1001 ~ 1039のいずれかの化合物または薬学的組成物を該患者に投与する段階を含む、方法。

[本発明1041]

疾患または障害が過剰増殖性疾患である、本発明1040の方法。

[本発明1042]

過剰増殖性疾患が皮膚疾患である、本発明1041の方法。

[本発明1043]

皮膚疾患または障害が乾癬である、本発明1042の方法。

[本発明1044]

過剰増殖性疾患ががんである、本発明1041の方法。

[本発明1045]

がんが、がん腫、肉腫、リンパ腫、白血病、黒色腫、中皮腫、多発性骨髄腫、または精上皮腫である、本発明1044の方法。

[本発明1046]

がんが皮膚T細胞リンパ腫（CTCL）である、本発明1045の方法。

[本発明1047]

10

20

30

40

50

がんが、膀胱、血液、骨、脳、乳房、中枢神経系、子宮頸、結腸、子宮内膜、食道、胆嚢、生殖器、尿生殖路、頭部、腎臓、喉頭、肝臓、肺、筋組織、頸部、口腔もしくは鼻粘膜、卵巣、膵臓、前立腺、皮膚、脾臓、小腸、大腸、胃、精巣、または甲状腺のがんである、本発明1044の方法。

[本発明1048]

前記化合物または薬学的組成物を経口、動脈内、静脈内、または局所投与する、本発明1040~1047のいずれかの方法。

[本発明1049]

前記化合物または薬学的組成物を局所投与する、本発明1048の方法。

本開示の他の目的、特徴および利点は、以下の詳細な説明から明らかになるであろう。しかしながら、詳細な説明および具体的な例は、本発明の具体的な態様を示しているが、この詳細な説明から本発明の精神および範囲内の様々な変更および改変が当業者には明らかとなるため、例示として提供されるにすぎないことが理解されるべきである。特定の化合物が1つの特定の一般式に帰属するからといって、その化合物が別の一般式にも属し得ないことを意味するものではないことに留意されたい。

10

【発明を実施するための形態】

【0018】

例示的態様の説明

本開示はコヒー酸誘導体を提供する。同様に、本明細書において提供するのは、その薬学的組成物ならびにこれらの化合物およびそれらの薬学的組成物の使用法である。

20

【0019】

1. 化合物および合成法

本発明の化合物（「本開示の化合物」とも呼ぶ）を、例えば、上記、本発明の概要の項、および添付の特許請求の範囲において示す。これらは、実施例の項に概略を示す合成法を用いて作製してもよい。これらの方法は、当業者によって適用される有機化学の原理および技術を用いて、さらに改変および最適化することができる。そのような原理および技術は、例えば、Smith, March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure, (2013)において教示され、これは参照により本明細書に組み入れられる。加えて、合成法は、当業者によって適用されるプロセス化学の原理および技術を用いて、バッチまたは連続のどちらでも、予備的、パイロットまたは大規模生産のために、さらに改変および最適化してもよい。そのような原理および技術は、例えば、Anderson, Practical Process Research & Development - A Guide for Organic Chemists (2012)において教示され、これは参照により本明細書に組み入れられる。

30

【0020】

本発明の化合物はすべて、本明細書に記載の、またはそれ以外の1つまたは複数の疾患または障害の予防および処置のために有用であり得る。いくつかの態様において、中間体、代謝産物、および/またはプロドラッグとして本明細書において特徴づけ、または例示する1つまたは複数の化合物も、やはり、1つまたは複数の疾患または障害の予防および処置のために有用であり得る。したがって、そうではないと明白に記載されない限り、本発明の化合物はすべて、薬学的活性成分（API）としての使用が企図される「活性化合物」および「治療用化合物」と見なされる。ヒトまたは動物に使用するための実際の適合性は、典型的には、臨床試験プロトコルおよび食品医薬品局（FDA）によって管理されるものなどの規制手順の組み合わせを用いて決定される。米国において、FDAはヒトおよび動物用薬物、ワクチンおよび他の生物学的製品、ならびに医用装置の安全性、有効性、品質、および保証を確実にすることにより、公衆衛生の保護を担っている。

40

【0021】

いくつかの態様において、本発明の化合物は、本明細書に記載の適応症における使用またはそれ以外のいずれに対しても、先行技術において公知の化合物よりも、有効で、毒性が低く、長期間作用し、効力が強く、副作用が少なく、容易に吸収され、かつ/もしくは良好な薬物動態特性（例えば、高い経口バイオアベイラビリティおよび/または低いクリアラ

50

ンス)を有する可能性があるという利点を有し、ならびに/または他の有用な薬理、物理、もしくは化学的性質を有する。

#### 【0022】

本発明の化合物は、1つまたは複数の不斉に置換された炭素または窒素原子を含んでもよく、光学活性型またはラセミ型で単離されてもよい。したがって、特定の立体化学または異性体型が具体的に示されない限り、化学式のすべてのキラル、ジアステレオマー、ラセミ型、エピマー型、およびすべての幾何異性型が意図される。化合物はラセミ体およびラセミ混合物、単一の鏡像異性体、ジアステレオマー混合物および個々のジアステレオマーとして出現し得る。いくつかの態様において、単一のジアステレオマーを得る。本発明の化合物のキラル中心は、SまたはR立体配置を有し得る。

10

#### 【0023】

本発明の化合物を表すために用いる化学式は、典型的には、可能ないくつかの異なる互変異性体の1つを示すにすぎない。例えば、ケトン基の多くの型が対応するエノール基と平衡で存在することが公知である。同様に、イミン基の多くの型がエナミン基と平衡で存在する。所与の化合物についてどの互変異性体を示すかに関係なく、またどの1つが最も多いかに関係なく、所与の化学式のすべての互変異性体が意図される。

#### 【0024】

加えて、本発明の化合物を構成する原子は、そのような原子のすべての同位体型を含むことが意図される。本明細書において用いられる同位体は、原子番号が同じであるが質量数は異なる原子を含む。一般的な例として、水素の同位体にはトリチウムおよび重水素が含まれ、炭素の同位体には $^{13}\text{C}$ および $^{14}\text{C}$ が含まれるが、それらに限定されない。

20

#### 【0025】

本発明の化合物は、プロドラッグ型で存在してもよい。プロドラッグは薬剤の多くの望ましい特質(例えば、溶解性、バイオアベイラビリティ、製造など)を増強することが公知であるため、本発明のいくつかの方法で用いる化合物は、必要に応じて、プロドラッグ型で送達してもよい。したがって、本発明は、本発明の化合物のプロドラッグ、ならびにプロドラッグの送達法を企図する。本発明において用いる化合物のプロドラッグは、修飾が、日常的な操作またはインピボのいずれかで、親化合物へと切断されるような様式で、化合物中に存在する官能基を修飾することによって調製してもよい。したがって、プロドラッグには、例えば、ヒドロキシ、アミノ、またはカルボキシル基が任意の基に結合されており、プロドラッグを対象に投与すると、切断されてそれぞれヒドロキシ、アミノ、またはカルボン酸を生成する、本明細書に記載の化合物が含まれる。

30

#### 【0026】

薬学的に許容される塩ならびにそれらの調製法および使用法のさらなる例は、Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, and Use (2002)に示され、これは参照により本明細書に組み入れられる。

#### 【0027】

多くの有機化合物は、それらがその中で反応する溶媒、またはそれらがそこから沈殿もしくは結晶化する溶媒との複合体を形成し得ることが理解されるであろう。これらの複合体は「溶媒和物」として公知である。溶媒が水である場合、複合体は「水和物」として公知である。また、多くの有機化合物は、結晶型および非晶質型を含む、複数の固体形態で存在し得ることも理解されるであろう。その任意の溶媒和物を含む、本明細書において提供する化合物のすべての固体形態は、本発明の範囲内である。

40

#### 【0028】

### II. 薬学的製剤および投与経路

そのような処置を必要としている患者への投与のために、薬学的製剤(薬学的調製物、薬学的組成物、薬学的製品、薬用製品、薬剤、薬物治療、または薬物とも呼ぶ)は、指示された投与経路に適した1つまたは複数の賦形剤および/または薬物担体と共に製剤した、本発明の化合物の治療的有効量を含む。いくつかの態様において、本発明の化合物を、ヒトおよび/または動物患者の処置に適した様式で製剤する。いくつかの態様において、製剤

50

は、本発明の化合物の1つまたは複数を、以下の賦形剤の1つまたは複数と混和または混合することを含む：ラクトース、スクロース、デンプン粉末、アルカン酸のセルロースエステル、セルロースアルキルエステル、タルク、ステアリン酸、ステアリン酸マグネシウム、酸化マグネシウム、リン酸および硫酸のナトリウムおよびカルシウム塩、ゼラチン、アカシア、アルギン酸ナトリウム、ポリビニルピロリドン、ならびに/またはポリビニルアルコール。いくつかの態様において、例えば、経口投与のために、薬学的製剤を錠剤化またはカプセル化してもよい。いくつかの態様において、化合物を、水、ポリエチレングリコール、プロピレングリコール、エタノール、トウモロコシ油、綿実油、ピーナッツ油、ゴマ油、ベンジルアルコール、塩化ナトリウム、および/または様々な緩衝液中に溶解またはスラリー化してもよい。薬学的製剤を、滅菌などの通常の薬学的操作に供してもよく、かつ/または保存剤、安定剤、湿潤剤、乳化剤、カプセル化剤、例えば脂質、デンドリマー、ポリマー、タンパク質、例えばアルブミン、もしくは核酸、および緩衝剤などの薬物担体および/もしくは賦形剤を含んでもよい。

10

**【0029】**

薬学的製剤を、様々な方法、例えば、経口または注射（例えば、皮下、静脈内、腹腔内など）によって投与してもよい。投与経路に応じて、本発明の化合物を、化合物を酸の作用および化合物を不活化し得る他の自然条件から保護するための材料中でコーティングしてもよい。非経口投与以外で活性化合物を投与するために、化合物を、その不活化を防止するための材料でコーティングする、または同時投与することが必要であり得る。例えば、活性化合物を、適切な担体、例えば、リポソーム、または希釈剤中で患者に投与してもよい。薬学的に許容される希釈剤には、食塩水および水性緩衝液が含まれる。リポソームには、水中油中水型CGFエマルジョンならびに通常のリポソームが含まれる。

20

**【0030】**

本発明の化合物を、非経口、腹腔内、脊髄内、または脳内に投与してもよい。分散体を、グリセロール、液体ポリエチレングリコール、およびその混合物ならびに油中で調製することができる。貯蔵および使用の通常の下で、これらの製剤は、微生物の増殖を防止するための保存剤を含んでもよい。

**【0031】**

注射使用に適した薬学的組成物には、無菌水溶液（水溶性の場合）または分散液および無菌注射溶液または分散液の即時調製のための無菌粉末が含まれる。担体は、例えば、水、エタノール、ポリオール（グリセロール、プロピレングリコール、および液体ポリエチレングリコールを含むが、それらに限定されない）、その適切な混合物、および植物油を含む溶媒または分散媒であり得る。適切な流動性を、例えば、レシチンなどのコーティングの使用により、分散液の場合は必要な粒径の維持により、および界面活性剤の使用により維持することができる。微生物の作用の防止は、パラベン、クロロブタノール、フェノール、アスコルビン酸、およびチメロサルを含むが、それらに限定されない、様々な抗菌剤および抗真菌剤によって達成することができる。多くの場合、組成物中に、等張剤、例えば、糖、塩化ナトリウム、またはマンニトールおよびソルビトールなどの多価アルコールを含むことが好ましいであろう。注射用組成物の長期吸収を、吸収を遅延させる作用物質、例えば、モノステアリン酸アルミニウムまたはゼラチンを組成物中に含めることによってもたすことができる。

30

40

**【0032】**

本発明の化合物を、例えば、不活性希釈剤または吸収可能な食用担体と共に、経口投与することができる。化合物および他の成分を、ゼラチン硬カプセルもしくは軟カプセルに封入してもよく、錠剤に圧縮してもよく、または対象の食餌中に直接組み込んでもよい。治療的経口投与のために、本発明の化合物を、賦形剤と共に組み込んで、摂取可能な錠剤、バッカル錠、トローチ、カプセル剤、エリキシル剤、懸濁剤、シロップ、ウェーハ、および同様の経口製剤の形態で使用してもよい。組成物および製剤中の治療用化合物のパーセンテージは、当然ながら、変動してもよい。そのような薬学的製剤中の治療用化合物の量は、適切な用量が得られるような量である。

50

## 【 0 0 3 3 】

いくつかの態様において、治療用化合物は、皮膚、眼、または粘膜に局所的に投与してもよい。または、肺への局所送達が望まれる場合、治療用化合物を、乾燥粉末またはエアロゾル製剤中での吸入によって投与してもよい。

## 【 0 0 3 4 】

いくつかの態様において、投与の容易さおよび用量の均一性のために、非経口組成物を単位剤形に製剤することが有利であり得る。本明細書において用いられる単位剤形は、処置する対象のための単位用量として適した物理的に分離した単位を指し；各単位は、必要とされる薬学的担体と共に所望の治療効果を生じるように計算された所定量の治療用化合物を含む。いくつかの態様において、本発明の単位剤形の明細は（a）治療用化合物の独特の特徴および達成すべき特定の治療効果、および（b）患者における選択された状態の処置のために、そのような治療用化合物を配合する当技術分野において固有の制限によって規定され、それらに直接依存する。いくつかの態様において、活性化合物を、患者の状態に関連する状態を処置するのに十分な治療的有効用量で投与する。例えば、化合物の有効性は、ヒトまたは別の動物における疾患を処置する際の有効性を予測し得る動物モデル系で評価することができる。

10

## 【 0 0 3 5 】

いくつかの態様において、治療用化合物の有効用量範囲は、様々な異なる動物の動物試験において決定された有効用量から外挿することができる。一般に、mg/kgでのヒト等価用量（HED）は、以下の式で計算することができる（例えば、Reagan-Shaw et al., FASEB J., 22(3):659-661, 2008を参照されたく、これは参照により本明細書に組み入れられる）：

20

$$\text{HED (mg/kg)} = \text{動物用量 (mg/kg)} \times (\text{動物}K_m / \text{ヒト}K_m)$$

## 【 0 0 3 6 】

変換における $K_m$ 因子の使用により、体重だけでなく、体表面積（BSA）に基づく、より正確なHED値が得られる。ヒトおよび様々な動物の $K_m$ 値は周知である。例えば、平均60kgのヒト（ $1.6\text{m}^2$ のBSAを有する）の $K_m$ は37であり、一方、20kgの子供（BSAは $0.8\text{m}^2$ ）の $K_m$ は25である。いくつかの関連する動物モデルの $K_m$ も周知で、以下のとおりである：マウスの $K_m$ は3（体重0.02kgおよびBSA 0.007と仮定）；ハムスターの $K_m$ は5（体重0.08kgおよびBSA 0.02と仮定）；ラットの $K_m$ は6（体重0.15kgおよびBSA 0.025と仮定）およびサル（ $K_m$ は12（体重3kgおよびBSA 0.24と仮定））。

30

## 【 0 0 3 7 】

治療組成物の正確な量は、医師の判断に依存し、各個人に特有である。それにもかかわらず、計算されたHED用量は一般的な指標を提供する。用量に影響を及ぼす他の因子には、患者の身体および臨床状態、投与経路、処置の意図される目標、ならびに特定の治療製剤の効力、安定性および毒性が含まれる。

## 【 0 0 3 8 】

対象に投与する本開示の化合物または本開示の化合物を含む組成物の実際の投薬量は、処置する動物の種類、年齢、性別、体重、状態の重症度、処置中の疾患の種類、以前のまたは併用の治療的介入、対象の特発疾患、および投与経路などの身体的および生理的因子によって決定してもよい。これらの因子は当業者が決定してもよい。投与の責任を負う医師は、典型的には、組成物中の活性成分の濃度および個々の対象に対する適切な用量を決定することになる。用量は、任意の合併症がある場合、個々の医師によって調節してもよい。

40

## 【 0 0 3 9 】

いくつかの態様において、治療的有効量は、典型的には、1日に1つまたは複数の用量投与で、約 $0.001\text{mg/kg}$ ～約 $1000\text{mg/kg}$ 、約 $0.01\text{mg/kg}$ ～約 $750\text{mg/kg}$ 、約 $100\text{mg/kg}$ ～約 $500\text{mg/kg}$ 、約 $1\text{mg/kg}$ ～約 $250\text{mg/kg}$ 、約 $10\text{mg/kg}$ ～約 $150\text{mg/kg}$ を1日または数日間に変動する（当然ながら、投与の様式および上記の因子に応じて）。他の適切な用量範囲には、1日あたり $1\text{mg}$ ～ $10,000\text{mg}$ 、1日あたり $100\text{mg}$ ～ $10,000\text{mg}$ 、1日あたり

50

500mg～10,000mg、および1日あたり500mg～1,000mgが含まれる。いくつかの特定の態様において、量は、1日あたり10,000mg未満で1日あたり750mg～9,000mgの範囲である。

【0040】

いくつかの態様において、薬学的製剤中の活性化化合物の量は、約2～約75重量%である。これらの態様のいくつかにおいて、量は約25～約60重量%である。

【0041】

薬剤の1回または複数回の投与が企図される。複数回投与の送達のための望まれる間隔は、日常的な実験だけを用いて、当業者によって決定することができる。一例として、対象に約12時間間隔で1日2回投与してもよい。いくつかの態様において、薬剤を1日に1回投与する。

10

【0042】

薬剤は、日常的計画で投与してもよい。本明細書において用いられる日常的計画は、所定の指定された期間を指す。日常的計画は、計画があらかじめ決められている限り、長さが同一であるか、または異なる期間を含んでもよい。例えば、日常的計画は、1日2回、毎日、2日毎、3日毎、4日毎、5日毎、6日毎、週単位、月単位、またはその間の任意の数日もしくは数週間の投与を含んでもよい。または、所定の日常的計画は、1週間目に1日2回と、続いて数ヶ月間の毎日の投与などを含んでもよい。他の態様において、本発明は、薬剤を経口で摂取してもよく、そのタイミングは食物摂取に依存するか、または依存しないことを提供する。したがって、例えば、対象が食後であるか、または食前であるかにかかわらず、薬剤を毎朝および/または毎夕摂取することができる。

20

【0043】

III. がんおよび他の過剰増殖性疾患の処置

過剰増殖性疾患は、細胞が制御不能に再生を開始する原因となる任意の疾患と関連し得るが、典型的な例はがんである。乾癬はもう1つの例である。がんの重要な要素の1つは、細胞の正常なアポトーシスサイクルが妨害されることで、したがって、細胞の増殖を妨害する薬剤が、これらの疾患を処置するための治療薬として重要である。いくつかの態様において、本明細書に記載のコーヒ酸誘導体を、細胞数を減少させるために使用してもよく、したがって様々ながんまたは他の悪性腫瘍を処置するために使用してもよい。

【0044】

いくつかの態様において、がん、がん組織、またはがん細胞を、本明細書において開示する化合物、方法、および組成物によって処置してもよい。いくつかの態様において、治療し得るがん細胞または組織には、膀胱、血液、骨、骨髄、脳、乳房、結腸、食道、胃腸、歯肉、頭部、腎臓、肝臓、肺、鼻咽頭、頸部、卵巣、前立腺、皮膚、胃、膵臓、精巣、舌、子宮頸、または子宮からの細胞または組織が含まれるが、それらに限定されない。いくつかの態様において、処置し得るがんは、以下の組織学的タイプのものであってもよい：悪性新生物；がん腫；未分化がん；巨細胞および紡錘細胞がん；小細胞がん；乳頭がん；扁平上皮がん；リンパ上皮がん；基底細胞がん；毛母がん；移行細胞がん；乳頭移行細胞がん；腺がん；悪性ガストリノーマ；胆管がん；肝細胞がん；混合型肝細胞がんおよび胆管がん；索状腺がん；腺様嚢胞がん；腺腫様ポリープの腺がん；家族性ポリポシス腺がん；固形がん；悪性カルチノイド腫瘍；細気管支肺胞腺がん（branchiolo-alveolar adenocarcinoma）；乳頭腺がん；色素嫌性がん；好酸性がん；好酸性腺がん；好塩基性がん；明細胞腺がん；顆粒細胞がん；濾胞腺がん；乳頭状濾胞腺がん；非被包性硬化性がん；副腎皮質がん；類子宮内膜がん；皮膚付属器がん；アポクリン腺がん；皮脂腺がん；耳垢腺がん；粘表皮がん；嚢胞腺がん；乳頭状嚢腺がん；乳頭状漿液嚢胞腺がん；粘液性嚢胞腺がん；粘液性腺がん；印環細胞がん；浸潤性乳管がん；髓様がん；小葉がん；炎症性がん；乳房パジェット病；腺房細胞がん；腺扁平上皮がん；扁平上皮化生随伴腺がん；悪性胸腺腫；悪性卵巣間質種；悪性莢膜種；悪性顆粒膜細胞種；悪性アンドロプラストーマ；セルトリ細胞腫；悪性ライディッヒ細胞種；悪性脂質細胞腫；悪性傍神経節腫；悪性乳房外傍神経節腫；褐色細胞腫；血管球血管肉腫；悪性黒色腫；無色素性黒色腫；表在拡

30

40

50

大型黒色腫；悪性黒子黒色腫；末端黒子型黒色腫；結節性黒色腫；巨大色素性母斑中の悪性黒色腫；類上皮細胞黒色腫；悪性青色母斑；肉腫；線維肉腫；悪性線維性組織球腫；粘液肉腫；脂肪肉腫；平滑筋肉腫；横紋筋肉腫；胎児性横紋筋肉腫；胞巣状横紋筋肉腫；間質性肉腫；悪性混合腫瘍；ミューラー管混合腫瘍；腎芽腫；肝芽腫；がん肉腫；悪性間葉細胞腫；悪性ブレンナー腫瘍；悪性葉状腫瘍；滑膜肉腫；悪性中皮腫；未分化胚細胞腫；胚性がん腫；悪性奇形腫；悪性卵巣甲状腺腫；絨毛がん；悪性中腎腫；血管肉腫；悪性血管内皮腫；カポジ肉腫；悪性血管周囲細胞腫；リンパ管肉腫；骨肉腫；傍骨性骨肉腫；軟骨肉腫；悪性軟骨芽細胞腫；間葉性軟骨肉腫；骨巨細胞腫；ユーイング肉腫；悪性歯原性腫瘍；エナメル上皮歯肉腫；悪性エナメル上皮腫；エナメル上皮線維肉腫；悪性松果体腫；脊索腫；悪性神経膠腫；上衣腫；星細胞腫；原形質性星細胞腫；線維性星細胞腫；星状芽細胞腫；神経膠芽腫；乏突起細胞腫；乏突起膠芽細胞腫；原始神経外胚葉性；小脳肉腫；神経節芽細胞腫；神経芽細胞腫；網膜芽細胞腫；嗅神経腫瘍；悪性髄膜腫；神経線維肉腫；悪性神経鞘腫；悪性顆粒細胞腫；悪性リンパ腫；ホジキン病；側肉芽腫；小リンパ球性悪性リンパ腫；びまん性大細胞性悪性リンパ腫；濾胞性悪性リンパ腫；菌状息肉腫；他の特定の非ホジキンリンパ腫；B細胞リンパ腫；低悪性度/濾胞性非ホジキンリンパ腫（NHL）；小リンパ球性（SL）NHL；中悪性度/濾胞性NHL；中悪性度びまん性NHL；高悪性度免疫芽球性NHL；高悪性度リンパ芽球性NHL；高悪性度小型非切れ込み核細胞NHL；巨大腫瘍病変NHL；マントル細胞リンパ腫；エイズ関連リンパ腫；ワルデンストレームマクログロブリン血症；悪性組織球症；多発性骨髄腫；マスト細胞肉腫；免疫増殖性小腸疾患；白血病；リンパ性白血病；形質細胞性白血病；赤白血病；リンパ肉腫細胞性白血病；骨髄性白血病；好塩基球性白血病；好酸球性白血病；単球性白血病；マスト細胞白血病；巨核芽球性白血病；骨髄肉腫；および有毛細胞白血病。一定の局面において、腫瘍は骨肉腫、血管肉腫、横紋肉腫、平滑筋肉腫、ユーイング肉腫、神経膠芽腫、神経芽細胞腫、または有毛細胞白血病；慢性リンパ性白血病（CLL）；急性リンパ性白血病（ALL）；急性骨髄性白血病（AML）；および慢性骨髄性白血病を含む白血病を含み得る。

10

20

## 【0045】

もう1つの局面において、本明細書において開示する化合物、組成物、および方法を、がんまたは他の過剰増殖性疾患を処置するために用いてもよい。過剰増殖性疾患は、細胞が制御不能に再生を開始する原因となる任意の疾患と関連し得るが、典型的な例はがんである。がんの要素の1つは、細胞の正常なアポトーシスサイクルが妨害されることである。したがって、細胞の増殖を妨害する薬剤が、これらの疾患を処置するための治療薬として重要である。本開示において、その本開示の化合物を、細胞数減少を引き起こすために使用してもよく、様々な種類のがんを処置するために使用してもよい。

30

## 【0046】

いくつかの実施形態において、本開示の化合物または組成物で治療し得るがん細胞には、膀胱、血液、骨、骨髄、脳、乳房、結腸、食道、胃腸、歯肉、頭部、腎臓、肝臓、肺、鼻咽頭、頸部、卵巣、前立腺、皮膚、胃、膵臓、精巣、舌、子宮頸、および子宮細胞が含まれるが、それらに限定されない。

## 【0047】

いくつかの態様において、本発明の処置法が有用である腫瘍には、固形腫瘍または血液腫瘍に見られるものなどの、任意の悪性細胞型が含まれる。例示的な固形腫瘍には、膵臓、結腸、盲腸、胃、脳、頭部、頸部、卵巣、腎臓、喉頭、肉腫、肺、膀胱、黒色腫、前立腺、および乳房からなる群より選択される器官の腫瘍が含まれ得るが、それらに限定されない。例示的な血液腫瘍には、骨髄の腫瘍、TまたはB細胞悪性腫瘍、白血病、リンパ腫、芽細胞腫、骨髄腫などが含まれる。本明細書に提供する方法を用いて処置し得るがんのさらなる例には、肺がん（小細胞肺がん、非小細胞肺がん、肺の腺がん、および肺の扁平上皮がんを含む）、腹膜のがん、胃がん（胃腸がんおよび胃腸間質がんを含む）、膵臓がん、子宮頸がん、卵巣がん、肝臓がん、膀胱がん、乳がん、結腸がん、結腸直腸がん、子宮内膜または子宮がん、唾液腺がん、腎臓がん、前立腺がん、外陰がん、甲状腺がん、様々な種類の頭頸部がん、および黒色腫が含まれるが、それらに限定されない。

40

50

## 【 0 0 4 8 】

本開示の化合物の薬学的有効量を患者に投与する段階を含む、患者におけるがんの処置法に関する一定の態様において、薬学的有効量は0.1～1000mg/kgである。一定の態様において、薬学的有効量を1日あたり1回用量で投与する。一定の態様において、薬学的有効量を1日あたり2回またはそれ以上の用量で投与する。例えば、化合物を、エクスピボでのページ中に腫瘍細胞を接触させることにより投与してもよい。処置法は下記の任意の1つまたは複数を含んでもよい：a) 腫瘍細胞において細胞毒性を誘導する段階；b) 腫瘍細胞を死滅させる段階；c) 腫瘍細胞においてアポトーシスを誘導する段階；d) 腫瘍細胞において分化を誘導する段階；またはe) 腫瘍細胞において増殖を阻害する段階。腫瘍細胞は、脳細胞などの任意の種類腫瘍細胞であってもよい。他の種類の細胞には、例えば、膀胱がん細胞、乳がん細胞、肺がん細胞、結腸がん細胞、前立腺がん細胞、肝臓がん細胞、膵臓がん細胞、胃がん細胞、精巣がん細胞、脳がん細胞、卵巣がん細胞、リンパがん細胞、皮膚がん細胞、脳がん細胞、骨がん細胞、または軟部組織がん細胞が含まれる。

10

## 【 0 0 4 9 】

いくつかの態様において、処置法は、処置の進行をモニターする段階をさらに含む。これらの態様のいくつかにおいて、方法は、患者が本明細書に記載の化合物または組成物の治療量を投与されたがんに関連する障害またはその症状に罹患しているかまたは感受性である患者の、診断マーカーまたは診断尺度（例えば、スクリーン、検定）として、血液学的パラメーターおよび/または細胞表面タンパク質によるがん幹細胞（CSC）分析における変化のレベルを判定する段階を含む。この方法で判定したマーカーのレベルを、健常対照または他の罹患した患者のいずれかにおけるマーカーの公知のレベルと比較して、患者の疾患状態を確立することができる。いくつかの態様において、患者におけるマーカーの第2のレベルを、第1のレベルの判定より遅い時点で判定し、2つのレベルを比較して、疾患の経過または治療の有効性をモニターする。いくつかの態様において、患者におけるマーカーの処置前レベルを、本明細書に記載の方法による処置を開始する前に判定し；このマーカーの処置前レベルを、処置を開始した後の患者のマーカーのレベルと比較して、処置の有効性を判定することができる。

20

## 【 0 0 5 0 】

いくつかの態様において、患者は、哺乳動物、例えば、霊長類、好ましくは高等霊長類、例えば、ヒト（例えば、本明細書に記載の障害を有するか、またはそのリスクが高い患者）である。いくつかの態様において、患者は、患者の免疫応答を増強する必要がある。一定の態様において、患者は、免疫無防備状態であるか、またはそのリスクが高い。例えば、いくつかの態様において、患者は、化学療法処置および/または放射線療法を受けているか、または受けていた。代わりに、または組み合わせで、患者は、感染の結果として免疫無防備状態であるか、またはそのリスクが高い。

30

## 【 0 0 5 1 】

## IV. 定義

化学基の文脈で用いられる場合、「水素」は-Hを意味し；「ヒドロキシ」は-OHを意味し；「オキソ」は=Oを意味し；「カルボニル」は-C(=O)-を意味し；「カルボキシ」は-C(=O)OH（-COOHまたは-CO<sub>2</sub>Hとも書く）を意味し；「ハロ」は独立に-F、-Cl、-Brまたは-Iを意味し；「アミノ」は-NH<sub>2</sub>を意味し；「ヒドロキシアミノ」は-NHOHを意味し；「ニトロ」は-NO<sub>2</sub>を意味し；イミノは=NHを意味し；「シアノ」は-CNを意味し；「イソシアニル」は-N=C=Oを意味し；「アジド」は-N<sub>3</sub>を意味し；一価の文脈で「ホスフェート」は-OP(O)(OH)<sub>2</sub>またはその脱プロトン型を意味し；二価の文脈で「ホスフェート」は-OP(O)(OH)O-またはその脱プロトン型を意味し；「メルカプト」は-SHを意味し；かつ「チオ」は=Sを意味し；「スルホニル」は-S(O)<sub>2</sub>-を意味し；かつ「スルフィニル」は-S(O)-を意味する。

40

## 【 0 0 5 2 】

化学式の文脈で、記号「-」は一重結合を意味し、「=」は二重結合を意味し、かつ「≡」は三重結合を意味する。記号

50

「-----」

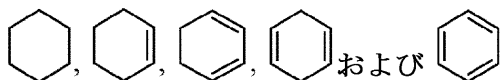
は、存在する場合、一重または二重のいずれかである、任意の結合を意味する。記号

「=====」

は、一重結合または二重結合を意味する。したがって、式



には、例えば、



10

が含まれる。また、そのような環原子で複数の二重結合の一部を形成するものはないことが理解される。さらに、共有結合の記号「-」は、1つまたは2つのステレオジェン原子を連結する場合、いかなる好ましい立体化学も示さない。代わりに、それはすべての立体異性体ならびにその混合物を含む。記号

「~~~~~」

は、結合を横切って垂直に引かれている場合（例えば、メチルについて



20

）、基の結合点を示す。結合点は、典型的には、読み手が結合点を明確に特定するのを助けるために、より大きな基についてこの様式で特定されるにすぎない。記号

「▲」

は、くさびの太い端に結合した基が「ページから外に」ある、一重結合を意味する。記号

「|||||」

30

は、くさびの太い端に結合した基が「ページの中に」ある、一重結合を意味する。記号

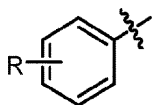
「~~~~~」

は、二重結合の周りの幾何学が未定義（例えば、EまたはZのいずれか）である、一重結合を意味する。したがって、両方の選択肢、ならびにその組み合わせが意図される。本出願において示す構造の原子における任意の未定義の原子価は、その原子に結合した水素原子を暗に表す。炭素原子上の太い点は、その炭素に結合し水素が紙の平面から外に向いていることを示す。

【0053】

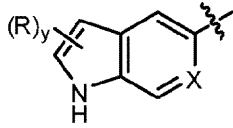
変数が環系の「浮遊基 (floating group)」として、例えば、式：

40



における基「R」として示される場合、変数は、安定な構造が形成される限り、描写された、暗示された、または明確に定義された水素を含む、任意の環原子に結合した任意の水素原子に置き換わってもよい。変数が縮合環系の「浮遊基」として、例えば、式：

50



における基「R」として示される場合、変数は、特に記載がない限り、縮合環のいずれかの任意の環原子に結合した任意の水素に置き換わってもよい。置き換え可能な水素には、安定な構造が形成される限り、描写された水素（例えば、上記の式で窒素に結合した水素）、暗示された水素（例えば、図示されていないが、存在が理解される、上記の式の水素）、明確に定義された水素、およびその存在が環原子の同一性に依存する任意の水素（例えば、Xが-CH-に等しい場合、基Xに結合した水素）が含まれる。描写された例において、Rは縮合環系の5員環または6員環のいずれにあってもよい。上記の式において、括弧で囲まれた基「R」のすぐ後の下付き文字「y」は、数値変数を表す。特に記載がない限り、この変数は、0、1、2、または3以上の任意の整数であり得、環または環系の置き換え可能な水素原子の最大数によってのみ限定される。

#### 【0054】

化学基および化合物クラスについて、基またはクラス中の炭素原子の数は以下に示すとおりである。「C<sub>n</sub>」または「C=<sub>n</sub>」は、基/クラス中の炭素原子の正確な数（n）を定義する。「C<sub>n</sub>」は、基/クラス中にあり得る炭素原子の最大数（n）を定義し、最小数は問題の基/クラスにとって可能な限り小さい。例えば、基「アルキル(C<sub>8</sub>)」、「シクロアルカンジイル(C<sub>8</sub>)」、「ヘテロアリール(C<sub>8</sub>)」、および「アシル(C<sub>8</sub>)」中の炭素原子の最小数は1であり、基「アルケニル(C<sub>8</sub>)」、「アルキニル(C<sub>8</sub>)」、および「ヘテロシクロアルキル(C<sub>8</sub>)」中の炭素原子の最小数は2であり、基「シクロアルキル(C<sub>8</sub>)」中の炭素原子の最小数は3であり、かつ基「アリール(C<sub>8</sub>)」および「アレンジイル(C<sub>8</sub>)」中の炭素原子の最小数は6であることが理解される。「C<sub>n</sub>-n'」は、基中の炭素原子の最小（n）および最大数（n'）の両方を定義する。したがって、「アルキル(C<sub>2-10</sub>)」は、2~10個の炭素原子を有するアルキル基を示す。これらの炭素数を示す数字は、それが修飾する化学基またはクラスの前にあっても後にあってもよく、また括弧内にあってもなくてもよく、意味のいかなる変更も意味しない。したがって、「C<sub>5</sub>オレフィン」、「C<sub>5</sub>-オレフィン」、「オレフィン(C<sub>5</sub>)」、および「オレフィン<sub>C<sub>5</sub></sub>」なる用語はすべて同義語である。以下に示す場合を除き、基または化合物が炭素原子の指定の数に一致するかどうかを判定するために、あらゆる炭素原子を計数する。例えば、基ジヘキシルアミノはジアルキルアミノ(C<sub>12</sub>)基の一例であるが、ジアルキルアミノ(C<sub>6</sub>)基の一例ではない。同様に、フェニルエチルはアルキル(C<sub>8</sub>)基の一例である。本明細書において定義される任意の化学基または化合物クラスが「置換」なる用語で修飾される場合、水素原子に置き代わる部分のいかなる炭素原子も計数しない。したがって、メトキシヘキシルは、合計7個の炭素原子を有するが、置換アルキル(C<sub>1-6</sub>)の一例である。特に記載がない限り、炭素原子の制限なしに請求項に挙げられる任意の化学基または化合物クラスは、12以下の炭素原子の制限を有する。

#### 【0055】

「飽和」なる用語は、化合物または化学基を修飾するために用いられる場合、化合物または化学基が、以下に示す場合を除いて、炭素-炭素二重結合および炭素-炭素三重結合を有しないことを意味する。この用語が原子を修飾するために用いられる場合、原子はいかなる二重または三重結合の一部でもないことを意味する。飽和基の置換型の場合、1つまたは複数の炭素酸素二重結合または炭素窒素二重結合は存在してもよい。さらに、そのような結合が存在する場合、ケト-エノール互変異性またはイミン/エナミン互変異性の一部として起こり得る炭素-炭素二重結合を除外するものではない。「飽和」なる用語が物質の溶液を修飾するために用いられる場合、その溶液中にその物質がそれ以上溶解し得ないことを意味する。

#### 【0056】

「脂肪族」なる用語は、そのように修飾された化合物または化学基は非環式または環式

10

20

30

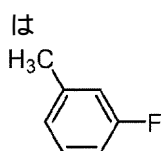
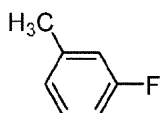
40

50

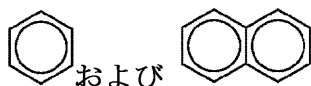
であるが、非芳香族の化合物または基であることを示す。脂肪族化合物/基において、炭素原子は直鎖、分枝鎖、または非芳香環（脂環式）中で一緒に連結され得る。脂肪族化合物/基は、一重炭素-炭素結合によって連結された飽和（アルカン/アルキル）、あるいは1つもしくは複数の炭素-炭素二重結合（アルケン/アルケニル）または1つもしくは複数の炭素-炭素三重結合（アルキン/アルキニル）による不飽和であり得る。

## 【0057】

「芳香族」なる用語は、そのように修飾された化合物または化学基は、完全共役環式系で $4n+2$ の電子を有する、原子の平面不飽和環を有することを示す。芳香族化合物または化学基は、単一の共鳴構造として示してもよいが、1つの共鳴構造の描写は任意の他の共鳴構造も指すと考えられる。例えば：



を指すとも考えられる。芳香族化合物は、完全共役環式系における電子の非局在化特性を表すために、円を用いて示してもよく、その2つの非限定例を以下に示す：



## 【0058】

「アルキル」なる用語は、「置換」なる修飾語句なしに用いられる場合、結合点としての炭素原子、直鎖または分枝鎖非環式構造を有し、かつ炭素および水素以外の原子を有しない、一価飽和脂肪族基を意味する。基- $\text{CH}_3$  (Me)、 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$  (Et)、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$  (n-Prまたはプロピル)、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$  (i-Pr、<sup>i</sup>Prまたはイソプロピル)、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$  (n-Bu)、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$  (sec-ブチル)、 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$  (イソブチル)、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$  (tert-ブチル、t-ブチル、t-Buまたは<sup>t</sup>Bu)、および $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$  (neo-ペンチル)はアルキル基の非限定例である。「アルカンジイル」なる用語は、「置換」なる修飾語句なしに用いられる場合、結合点としての1つまたは2つの飽和炭素原子、直鎖または分枝鎖非環式構造を有し、炭素-炭素二重または三重結合を有せず、かつ炭素および水素以外の原子を有しない、二価飽和脂肪族基を意味する。基- $\text{CH}_2-$  (メチレン)、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2-$ 、および $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ はアルカンジイル基の非限定例である。「アルキリデン」なる用語は、「置換」なる修飾語句なしに用いられる場合、RおよびR'が独立に水素またはアルキルである二価の基 $=\text{CRR}'$ を意味する。アルキリデン基の非限定例には： $=\text{CH}_2$ 、 $=\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)$ 、および $=\text{C}(\text{CH}_3)_2$ が含まれる。「アルカン」は、Rがこの用語が上で定義されるとおりのアルキルである、式H-Rを有する化合物のクラスを意味する。任意のこれらの用語が「置換」なる修飾語句と共に用いられる場合、1つまたは複数の水素原子は独立に-OH、-F、-Cl、-Br、-I、-NH<sub>2</sub>、-NO<sub>2</sub>、-CO<sub>2</sub>H、-CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-CN、-SH、-OCH<sub>3</sub>、-OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-C(O)CH<sub>3</sub>、-NHCH<sub>3</sub>、-NHCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-C(O)NH<sub>2</sub>、-C(O)NHCH<sub>3</sub>、-C(O)N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-OC(O)CH<sub>3</sub>、-NHC(O)CH<sub>3</sub>、-S(O)<sub>2</sub>OH、または-S(O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>で置き換えられている。以下の基は置換アルキル基の非限定例である： $-\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{Cl}$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CN}$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OCH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、および $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$ 。「ハロアルキル」なる用語は、置換アルキルの部分集合であり、炭素、水素およびハ

10

20

30

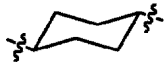
40

50

ロゲン以外の他の原子が存在しないように、水素原子の置き換えがハロ（すなわち、-F、-Cl、-Br、または-I）に限定されている。基-CH<sub>2</sub>Clは、ハロアルキルの非限定例である。「フルオロアルキル」なる用語は、置換アルキルの部分集合であり、炭素、水素およびフッ素以外の他の原子が存在しないように、水素原子の置き換えがフルオロに限定されている。基-CH<sub>2</sub>F、-CF<sub>3</sub>、および-CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>はフルオロアルキル基の非限定例である。

## 【0059】

「シクロアルキル」なる用語は、「置換」なる修飾語句なしに用いられる場合、結合点としての炭素原子を有し、該炭素原子は1つまたは複数の非芳香環構造の一部を形成し、炭素-炭素二重または三重結合を有せず、かつ炭素および水素以外の原子を有しない、一価飽和脂肪族基を意味する。非限定例には：-CH(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>（シクロプロピル）、シクロブチル、シクロペンチル、またはシクロヘキシル（Cy）が含まれる。本明細書において用いられるこの用語は、非芳香環構造の炭素原子に結合した1つまたは複数のアルキル基（炭素数の制限が許容する）の存在を除外しない。「シクロアルカンジイル」なる用語は、「置換」なる修飾語句なしに用いられる場合、結合点としての2つの炭素原子を有し、炭素-炭素二重または三重結合を有せず、かつ炭素および水素以外の原子を有しない、二価飽和脂肪族基を意味する。基



は、シクロアルカンジイル基の非限定例である。「シクロアルカン」は、Rがこの用語が上で定義されるとおりのシクロアルキルである、式H-Rを有する化合物のクラスを意味する。任意のこれらの用語が「置換」なる修飾語句と共に用いられる場合、1つまたは複数の水素原子は独立に-OH、-F、-Cl、-Br、-I、-NH<sub>2</sub>、-NO<sub>2</sub>、-CO<sub>2</sub>H、-CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-CN、-SH、-OCH<sub>3</sub>、-OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-C(O)CH<sub>3</sub>、-NHCH<sub>3</sub>、-NHCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-C(O)NH<sub>2</sub>、-C(O)NHCH<sub>3</sub>、-C(O)N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-OC(O)CH<sub>3</sub>、-NHC(O)CH<sub>3</sub>、-S(O)<sub>2</sub>OH、または-S(O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>で置き換えられている。

## 【0060】

「アルケニル」なる用語は、「置換」なる修飾語句なしに用いられる場合、結合点としての炭素原子、直鎖または分枝鎖非環式構造、少なくとも1つの非芳香族炭素-炭素二重結合を有し、炭素-炭素三重結合を有せず、かつ炭素および水素以外の原子を有しない、一価不飽和脂肪族基を意味する。非限定例には：-CH=CH<sub>2</sub>（ビニル）、-CH=CHCH<sub>3</sub>、-CH=C(H)CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>（アリル）、-CH<sub>2</sub>CH=CHCH<sub>3</sub>、および-CH=CHCH=CH<sub>2</sub>が含まれる。「アルケンジイル」なる用語は、「置換」なる修飾語句なしに用いられる場合、結合点としての2つの炭素原子、直鎖または分枝鎖、直鎖または分枝鎖非環式構造、少なくとも1つの非芳香族炭素-炭素二重結合を有し、炭素-炭素三重結合を有せず、かつ炭素および水素以外の原子を有しない、二価不飽和脂肪族基を意味する。基-CH=CH-、-CH=C(C(H)<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>-、-CH=CHCH<sub>2</sub>-、および-CH<sub>2</sub>CH=CHCH<sub>2</sub>-はアルケンジイル基の非限定例である。アルケンジイル基は脂肪族であるが、両端で連結されると、この基は芳香族構造の一部を形成することから除外されない。「アルケン」および「オレフィン」なる用語は同義であり、Rがこの用語が上で定義されるとおりのアルケニルである、式H-Rを有する化合物のクラスを意味する。同様に、「末端アルケン」および「-オレフィン」なる用語は同義であり、1つだけの炭素-炭素二重結合を有し、その結合は分子の末端のビニル基の一部であるアルケンを意味する。任意のこれらの用語が「置換」なる修飾語句と共に用いられる場合、1つまたは複数の水素原子は独立に-OH、-F、-Cl、-Br、-I、-NH<sub>2</sub>、-NO<sub>2</sub>、-CO<sub>2</sub>H、-CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-CN、-SH、-OCH<sub>3</sub>、-OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-C(O)CH<sub>3</sub>、-NHCH<sub>3</sub>、-NHCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-C(O)NH<sub>2</sub>、-C(O)NHCH<sub>3</sub>、-C(O)N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-OC(O)CH<sub>3</sub>、-NHC(O)CH<sub>3</sub>、-S(O)<sub>2</sub>OH、または-S(O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>で置き換えられている。基-CH=CHF、-CH=CHClおよび-CH=CHBrは置換アルケニル基の非限定例である。

## 【0061】

「アルキニル」なる用語は、「置換」なる修飾語句なしに用いられる場合、結合点とし

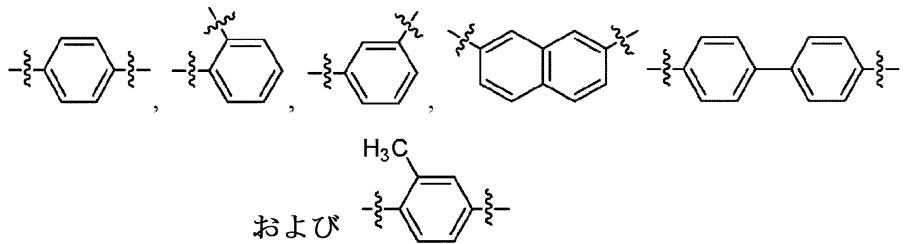
ての炭素原子、直鎖または分枝鎖非環式構造、少なくとも1つの炭素-炭素三重結合を有し、かつ炭素および水素以外の原子を有しない、一価不飽和脂肪族基を意味する。本明細書において用いられるアルキニルなる用語は、1つまたは複数の非芳香族炭素-炭素二重結合の存在を除外しない。基-C≡CH、-C≡CCH<sub>3</sub>、および-CH<sub>2</sub>C≡CCH<sub>3</sub>はアルキニル基の非限定例である。「アルキン」は、Rがアルキニルである、式H-Rを有する化合物のクラスを意味する。任意のこれらの用語が「置換」なる修飾語句と共に用いられる場合、1つまたは複数の水素原子は独立に-OH、-F、-Cl、-Br、-I、-NH<sub>2</sub>、-NO<sub>2</sub>、-CO<sub>2</sub>H、-CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-CN、-SH、-OCH<sub>3</sub>、-OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-C(O)CH<sub>3</sub>、-NHCH<sub>3</sub>、-NHCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-C(O)NH<sub>2</sub>、-C(O)NHCH<sub>3</sub>、-C(O)N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-OC(O)CH<sub>3</sub>、-NHC(O)CH<sub>3</sub>、-S(O)<sub>2</sub>OH、または-S(O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>で置き換えられている。

10

## 【0062】

「アリール」なる用語は、「置換」なる修飾語句なしに用いられる場合、結合点としての芳香族炭素原子を有し、該炭素原子は、すべて炭素原子である6個の環原子をそれぞれ有する、1つまたは複数の芳香環構造の一部を形成し、かつ基は炭素および水素だけからなる、一価不飽和芳香族基を意味する。複数の環が存在する場合、環は縮合であっても、非縮合でもよい。非縮合環は共有結合で連結される。本明細書において用いられるアリールなる用語は、第1の芳香環または存在する任意の追加の芳香環に結合した、1つまたは複数のアルキル基（炭素数の制限が許容する）の存在を除外しない。アリール基の非限定例には、フェニル(Ph)、メチルフェニル、(ジメチル)フェニル、-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>（エチルフェニル）、ナフチル、およびビフェニルから誘導される一価の基（4-フェニルフェニル）が含まれる。「アレンジイル」なる用語は、「置換」なる修飾語句なしに用いられる場合、結合点としての2つの芳香族炭素原子を有し、該炭素原子は、すべて炭素原子である6個の環原子をそれぞれ有する、1つまたは複数の6員芳香環構造の一部を形成し、かつ二価の基は炭素および水素だけからなる、二価芳香族基を意味する。本明細書において用いられるアレンジイルなる用語は、第1の芳香環または存在する任意の追加の芳香環に結合した、1つまたは複数のアルキル基（炭素数の制限が許容する）の存在を除外しない。複数の環が存在する場合、環は縮合であっても、非縮合でもよい。非縮合環は共有結合で連結される。アレンジイルの非限定例には：

20



30

が含まれる。「アレン」は、Rがその用語が上で定義されるとおりのアリールである、式H-Rを有する化合物のクラスを意味する。ベンゼンおよびトルエンはアレンの非限定例である。任意のこれらの用語が「置換」なる修飾語句と共に用いられる場合、1つまたは複数の水素原子は独立に-OH、-F、-Cl、-Br、-I、-NH<sub>2</sub>、-NO<sub>2</sub>、-CO<sub>2</sub>H、-CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-CN、-SH、-OCH<sub>3</sub>、-OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-C(O)CH<sub>3</sub>、-NHCH<sub>3</sub>、-NHCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-C(O)NH<sub>2</sub>、-C(O)NHCH<sub>3</sub>、-C(O)N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-OC(O)CH<sub>3</sub>、-NHC(O)CH<sub>3</sub>、-S(O)<sub>2</sub>OH、または-S(O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>で置き換えられている。

40

## 【0063】

「アラルキル」なる用語は、「置換」なる修飾語句なしに用いられる場合、アルカンジイルおよびアリールなる用語がそれぞれ前述の定義に一致した様式で用いられる、一価の基-アルカンジイル-アリールを意味する。非限定例は：フェニルメチル（ベンジル、Bn）および2-フェニル-エチルである。アラルキルなる用語が「置換」なる修飾語句と共に用いられる場合、アルカンジイルおよび/またはアリール基からの1つまたは複数の水素原子は独立に-OH、-F、-Cl、-Br、-I、-NH<sub>2</sub>、-NO<sub>2</sub>、-CO<sub>2</sub>H、-CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-CN、-SH、-OCH<sub>3</sub>

50

、 $-OCH_2CH_3$ 、 $-C(O)CH_3$ 、 $-NHCH_3$ 、 $-NHCH_2CH_3$ 、 $-N(CH_3)_2$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)NHCH_3$ 、 $-C(O)N(CH_3)_2$ 、 $-OC(O)CH_3$ 、 $-NHC(O)CH_3$ 、 $-S(O)_2OH$ 、または $-S(O)_2NH_2$ で置き換えられている。置換アラルキルの非限定例は：(3-クロロフェニル)-メチル、および2-クロロ-2-フェニル-エタ-1-イルである。

【0064】

「ヘテロアリール」なる用語は、「置換」なる修飾語句なしで用いられる場合、結合点としての芳香族炭素原子または窒素原子を有し、該炭素原子または窒素原子は、3~8個の環原子をそれぞれ有する、1つまたは複数の芳香環構造の一部を形成し、芳香環構造の環原子の少なくとも1つは窒素、酸素または硫黄であり、かつヘテロアリール基は炭素、水素、芳香族窒素、芳香族酸素および芳香族硫黄だけからなる、一価芳香族基を意味する。複数の環が存在する場合、環は縮合であるが；ヘテロアリールなる用語は、1つまたは複数の環原子に結合した1つまたは複数のアルキルまたはアリール基（炭素数の制限が許容する）の存在を除外しない。ヘテロアリール基の非限定例には、フラニル、イミダゾリル、インドリル、インダゾリル(Im)、イソキサゾリル、メチルピリジニル、オキサゾリル、フェニルピリジニル、ピリジニル(ピリジル)、ピロリル、ピリミジニル、ピラジニル、キノリル、キナゾリル、キノキサリニル、トリアジニル、テトラゾリル、チアゾリル、チエニル、およびトリアゾリルが含まれる。「N-ヘテロアリール」なる用語は、結合点としての窒素原子を有するヘテロアリール基を意味する。「ヘテロアレン」は、Rがヘテロアリールである、式H-Rを有する化合物のクラスを意味する。ピリジンおよびキノリンはヘテロアレンの非限定例である。これらの用語が「置換」なる修飾語句と共に用いられる場合、1つまたは複数の水素原子は独立に $-OH$ 、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-NH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2CH_3$ 、 $-CN$ 、 $-SH$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ 、 $-C(O)CH_3$ 、 $-NHCH_3$ 、 $-NHCH_2CH_3$ 、 $-N(CH_3)_2$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)NHCH_3$ 、 $-C(O)N(CH_3)_2$ 、 $-OC(O)CH_3$ 、 $-NHC(O)CH_3$ 、 $-S(O)_2OH$ 、または $-S(O)_2NH_2$ で置き換えられている。

【0065】

「ヘテロシクロアルキル」なる用語は、「置換」なる修飾語句なしで用いられる場合、結合点としての炭素原子または窒素原子を有し、該炭素原子または窒素原子は、3~8個の環原子をそれぞれ有する、1つまたは複数の非芳香環構造の一部を形成し、非芳香環構造の環原子の少なくとも1つは窒素、酸素または硫黄であり、かつヘテロシクロアルキル基は炭素、水素、窒素、酸素および硫黄だけからなる、一価非芳香族基を意味する。複数の環が存在する場合、環は縮合である。本明細書において用いられるこの用語は、1つまたは複数の環原子に結合した1つまたは複数のアルキル基（炭素数の制限が許容する）の存在を除外しない。同様に、この用語は、得られる基が非芳香族のままであることを条件として、環または環系における1つまたは複数の二重結合の存在を除外しない。ヘテロシクロアルキル基の非限定例には、アジリジニル、アゼチジニル、ピロリジニル、ペペリジニル、ピペラジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロチオフラニル、テトラヒドロピラニル、ピラニル、オキシラニル、およびオキセタニルが含まれる。「N-ヘテロシクロアルキル」なる用語は、結合点としての窒素原子を有するヘテロシクロアルキル基を意味する。N-ピロリジニルはそのような基の一例である。これらの用語が「置換」なる修飾語句と共に用いられる場合、1つまたは複数の水素原子は独立に $-OH$ 、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-NH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2CH_3$ 、 $-CN$ 、 $-SH$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ 、 $-C(O)CH_3$ 、 $-NHCH_3$ 、 $-NHCH_2CH_3$ 、 $-N(CH_3)_2$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)NHCH_3$ 、 $-C(O)N(CH_3)_2$ 、 $-OC(O)CH_3$ 、 $-NHC(O)CH_3$ 、 $-S(O)_2OH$ 、または $-S(O)_2NH_2$ で置き換えられている。

【0066】

「アシル」なる用語は、「置換」なる修飾語句なしに用いられる場合、Rがそれらの用語が上で定義されるとおりの水素、アルキル、シクロアルキル、またはアリールである、基 $-C(O)R$ を意味する。基 $-CHO$ 、 $-C(O)CH_3$ （アセチル、Ac）、 $-C(O)CH_2CH_3$ 、 $-C(O)CH(CH_3)_2$ 、 $-C(O)CH(CH_2)_2$ 、 $-C(O)C_6H_5$ 、および $-C(O)C_6H_4CH_3$ はアシル基の非限定例である。「チオアシル」は、基 $-C(O)R$ の酸素原子が硫黄原子で置き換えられていること以

10

20

30

40

50

外は、同様の様式で定義され、-C(S)Rである。「アルデヒド」なる用語は、-CHO基に結合した、上で定義されるアルキル基に対応する。任意のこれらの用語が「置換」なる修飾語句と共に用いられる場合、1つまたは複数の水素原子（カルボニルまたはチオカルボニル基の炭素原子に直接結合した水素原子があれば、それを含む）は独立に-OH、-F、-Cl、-Br、-I、-NH<sub>2</sub>、-NO<sub>2</sub>、-CO<sub>2</sub>H、-CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-CN、-SH、-OCH<sub>3</sub>、-OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-C(O)CH<sub>3</sub>、-NHCH<sub>3</sub>、-NHCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-C(O)NH<sub>2</sub>、-C(O)NHCH<sub>3</sub>、-C(O)N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-OC(O)CH<sub>3</sub>、-NHC(O)CH<sub>3</sub>、-S(O)<sub>2</sub>OH、または-S(O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>で置き換えられている。基-C(O)CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>、-CO<sub>2</sub>H（カルボキシル）、-CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>（メチルカルボキシル）、-CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-C(O)NH<sub>2</sub>（カルバモイル）、および-CON(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>は置換アシル基の非限定例である。

10

## 【 0 0 6 7 】

「アルコキシ」なる用語は、「置換」なる修飾語句なしに用いられる場合、Rがその用語が上で定義されるとおりのアルキルである、基-ORを意味する。非限定例には：-OCH<sub>3</sub>（メトキシ）、-OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>（エトキシ）、-OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-OCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>（イソプロポキシ）、または-OC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>（tert-ブトキシ）が含まれる。「シクロアルコキシ」、「アルケニルオキシ」、「アルキニルオキシ」、「アリールオキシ」、「アラルコキシ」、「ヘテロアリールオキシ」、「ヘテロシクロアルコキシ」、および「アシルオキシ」なる用語は、「置換」なる修飾語句なしに用いられる場合、Rがそれぞれシクロアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アラルキル、ヘテロアリール、ヘテロシクロアルキル、およびアシルである、-ORと定義される基を意味する。「アルキルチオ」および「アシルチオ」なる用語は、「置換」なる修飾語句なしに用いられる場合、Rがそれぞれアルキルおよびアシルである、基-SRを意味する。「アルコール」なる用語は、水素原子の少なくとも1つがヒドロキシ基で置き換えられている、上で定義されるアルカンに対応する。「エーテル」なる用語は、水素原子の少なくとも1つがアルコキシ基で置き換えられている、上で定義されるアルカンに対応する。任意のこれらの用語が「置換」なる修飾語句と共に用いられる場合、1つまたは複数の水素原子は独立に-OH、-F、-Cl、-Br、-I、-NH<sub>2</sub>、-NO<sub>2</sub>、-CO<sub>2</sub>H、-CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-CN、-SH、-OCH<sub>3</sub>、-OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-C(O)CH<sub>3</sub>、-NHCH<sub>3</sub>、-NHCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-C(O)NH<sub>2</sub>、-C(O)NHCH<sub>3</sub>、-C(O)N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-OC(O)CH<sub>3</sub>、-NHC(O)CH<sub>3</sub>、-S(O)<sub>2</sub>OH、または-S(O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>で置き換えられている。

20

## 【 0 0 6 8 】

「アルキルアミノ」なる用語は、「置換」なる修飾語句なしで用いられる場合、Rがその用語が上で定義されるとおりのアルキルである、基-NHRを意味する。非限定例には：-NHCH<sub>3</sub>および-NHCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>が含まれる。「ジアルキルアミノ」なる用語は、「置換」なる修飾語句なしで用いられる場合、RおよびR'が同じもしくは異なるアルキル基であり得る、基-NRR'を意味する。ジアルキルアミノ基の非限定例には：-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>および-N(CH<sub>3</sub>)(C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)が含まれる。「シクロアルキルアミノ」、「アルケニルアミノ」、「アルキニルアミノ」、「アリールアミノ」、「アラルキルアミノ」、「ヘテロアリールアミノ」、「ヘテロシクロアルキルアミノ」、および「アルコシミアミノ」なる用語は、「置換」なる修飾語句なしに用いられる場合、Rがそれぞれシクロアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アラルキル、ヘテロアリール、ヘテロシクロアルキル、およびアルコキシである、-NHRと定義される基を意味する。アリールアミノ基の非限定例は-NHC<sub>6</sub>H<sub>5</sub>である。「アミド」（アシルアミノ）なる用語は、「置換」なる修飾語句なしに用いられる場合、Rがその用語が上で定義されるとおりのアシルである、基-NHRを意味する。アミド基の非限定例は-NHC(O)CH<sub>3</sub>である。任意のこれらの用語が「置換」なる修飾語句と共に用いられる場合、炭素原子に結合した1つまたは複数の水素原子は独立に-OH、-F、-Cl、-Br、-I、-NH<sub>2</sub>、-NO<sub>2</sub>、-CO<sub>2</sub>H、-CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-CN、-SH、-OCH<sub>3</sub>、-OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-C(O)CH<sub>3</sub>、-NHCH<sub>3</sub>、-NHCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-C(O)NH<sub>2</sub>、-C(O)NHCH<sub>3</sub>、-C(O)N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-OC(O)CH<sub>3</sub>、-NHC(O)CH<sub>3</sub>、-S(O)<sub>2</sub>OH、または-S(O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>で置き換えられている。基-NHC(O)OCH<sub>3</sub>および-NHC(O)NHCH<sub>3</sub>は置換アミド基の非限定例である。

30

40

## 【 0 0 6 9 】

50

「1つの(a)」または「1つの(an)」なる用語の使用は、特許請求の範囲および/または明細書において「含む」なる用語と共に用いられる場合、「1つ」を意味し得るが、「1つまたは複数」、「少なくとも1つ」、および「1つまたは1つよりも多く」の意味とも一致する。

【0070】

本出願の全体を通して、「約」なる用語は、値がその値をもとめるために用いている装置、方法の誤差の固有の変動、または試験対象の間に存在する変動を含むことを示すために用いられる。

【0071】

「活性成分」(AI)(活性化合物、活性物質、活性作用物質、薬学的作用物質、作用物質、生物活性分子、または治療化合物とも呼ぶ)は、薬学的薬物または殺虫剤中の生物活性な成分である。薬学的活性成分(API)およびパルク活性物なる類似の用語も薬剤において用いられ、活性物質なる用語は殺虫剤に対して用いてもよい。

10

【0072】

「含む(comprise)」、「有する」、「および含む(include)」なる用語は、制限のない連結動詞である。「含む(comprises)」、「含む(comprising)」、「有する(has)」、「有する(having)」、「含む(includes)」および「含む(including)」などの、これらの動詞の1つまたは複数の任意の形式または時制も制限がない。例えば、1つまたは複数の段階を「含む(comprises)」、「有する」または「含む(includes)」任意の方法は、それらの1つまたは複数の段階だけに限定されることはなく、同様に他の列挙していない段階も対象とする。

20

【0073】

本明細書および/または特許請求の範囲において用いられる「有効な」なる用語は、所望の、予想される、または所期の結果を達成するのに十分であることを意味する。「有効量」、「治療的有效量」または「薬学的有効量」は、それらの用語が以下に定義されるとおり、患者または対象を化合物で処置する文脈において用いられる場合、対象または患者に投与したときに、疾患のそのような処置または予防を行うのに十分な化合物の量を意味する。

【0074】

「賦形剤」は、薬剤、薬学的組成物、製剤、または薬物送達系の活性成分と共に製剤される、薬学的に許容される物質である。賦形剤は、例えば、組成物を安定化させる、組成物のかさ上げをする(したがって、この目的のために用いる場合、「増量剤」、「充填剤」、または「希釈剤」と呼ぶことも多い)、または薬物吸収を促進する、粘性を低下させる、もしくは溶解性を増強するなどの、治療的増強を最終剤形中の活性成分に与えるために用いてもよい。賦形剤には、抗粘着剤、結合剤、コーティング、染料、崩壊剤、着香剤、滑剤、滑沢剤、保存剤、吸着剤、甘味料、および媒体の薬学的に許容されるものが含まれる。活性成分を運ぶための媒質としてはたらく主な賦形剤は、通常は媒体と呼ぶ。賦形剤は、例えば、粉末流動性または非接着性を促進することなどにより、活性物質の取り扱いを補助するため、ならびに予想される貯蔵寿命の間の変性または凝集の防止などの、インビトロでの安定性を補助するために、製造工程において用いてもよい。賦形剤の適切性は、典型的には、投与経路、剤形、活性成分、ならびに他の因子に応じて変動することになる。

30

40

【0075】

「水和物」なる用語は、化合物に対する修飾語句として用いられる場合、化合物が、化合物の固体形態などの、各化合物分子に結合した、1つ未満(例えば、半水和物)、1つ(例えば、1水和物)、または複数(例えば、2水和物)の水分子を有することを意味する。

【0076】

本明細書において用いられる「IC<sub>50</sub>」なる用語は、得られる最大の反応の50%である阻害用量を意味する。この定量的尺度は、所与の生物学的、生化学的または化学的工程(または工程の成分、すなわち、酵素、細胞、細胞受容体または微生物)を半分だけ阻害する

50

ために、どれだけの特定の薬物または他の物質（阻害剤）が必要かを示す。

【0077】

第一の化合物の「異性体」は、各分子が第一の化合物と同じ構成原子を含むが、それらの原子の三次元の配置が異なる、別の化合物である。

【0078】

本明細書において用いられる「患者」または「対象」なる用語は、ヒト、サル、ウシ、ヒツジ、ヤギ、イヌ、ネコ、マウス、ラット、モルモット、またはそのトランスジェニック種などの、生きている哺乳生物を意味する。一定の態様において、患者または対象は霊長類である。ヒト患者の非限定例は、成人、少年、乳児および胎児である。

【0079】

本明細書において一般に用いられる「薬学的に許容される」とは、健全な医学的判断の範囲内で、妥当な損益比に相応の、過度の毒性、刺激、アレルギー反応、または他の問題もしくは合併症なしに、ヒトおよび動物の組織、器官、および/または体液と接触して用いるのに適した、化合物、材料、組成物、および/または剤形を意味する。

【0080】

「薬学的に許容される塩」は、上で定義されるとおり、薬学的に許容され、かつ所望の薬理活性を有する、本発明の化合物の塩を意味する。そのような塩の非限定例には、塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、およびリン酸などの無機酸と；または1,2-エタンジスルホン酸、2-ヒドロキシエタンスルホン酸、2-ナフタレンスルホン酸、3-フェニルプロピオン酸、4,4'-メチレンビス(3-ヒドロキシ-2-エン-1-カルボン酸)、4-メチルピシクロ[2.2.2]オクタ-2-エン-1-カルボン酸、酢酸、脂肪族モノ-およびジカルボン酸、脂肪族硫酸、芳香族硫酸、ベンゼンスルホン酸、安息香酸、カンファースルホン酸、炭酸、ケイ皮酸、クエン酸、シクロペンタンプロピオン酸、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、ヘプタン酸、ヘキサン酸、ヒドロキシナフトエ酸、乳酸、ラウリル硫酸、マレイン酸、リンゴ酸、マロン酸、マンデル酸、メタンスルホン酸、ムコン酸、o-(4-ヒドロキシベンゾイル)安息香酸、シュウ酸、p-クロロベンゼンスルホン酸、フェニル置換アルカン酸、プロピオン酸、p-トルエンスルホン酸、ビルビン酸、サリチル酸、ステアリン酸、コハク酸、酒石酸、tert-ブチル酢酸、およびトリメチル酢酸などの有機酸と形成される酸付加塩が含まれる。薬学的に許容される塩には、存在する酸性プロトンが無機または有機塩基と反応可能な場合に形成され得る、塩基付加塩も含まれる。許容される無機塩基には、水酸化ナトリウム、炭酸ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化アルミニウムおよび水酸化カルシウムが含まれる。許容される有機塩基の非限定例には、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、およびN-メチルグルカミンが含まれる。本発明の任意の塩の一部を形成している特定のアニオンまたはカチオンは、塩が全体として薬理的に許容される限り、重要ではないことが理解されるべきである。薬学的に許容される塩ならびにそれらの調製法および使用法のさらなる例は、Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, and Use (P. H. Stahl & C. G. Wermuth eds., Verlag Helvetica Chimica Acta, 2002)に提示されている。

【0081】

「薬学的に許容される担体」、「薬物担体」、または単に「担体」は、化学物質を担持、送達および/または輸送することに関与する、活性成分薬剤と共に製剤される、薬学的に許容される物質である。薬物担体は、例えば、薬物のバイオアベイラビリティを調節する、薬物代謝を低下させる、および/または薬物毒性を低減するための制御放出技術を含む、薬物の送達および有効性を改善するために用いてもよい。いくつかの薬物担体は、特定の標的部位への薬物送達の有効性を高め得る。担体の例には、リポソーム、ミクロスフェア（例えば、ポリ(乳酸-コ-グリコール酸)でできている）、アルブミンミクロスフェア、合成ポリマー、ナノファイバー、タンパク質-DNA複合体、タンパク質結合体、赤血球、ピロソーム、およびデンドリマーが含まれる。

【0082】

「薬学的薬物」（薬品、薬学的作用物質、薬学的調製物、薬学的組成物、薬学的製剤、

10

20

30

40

50

薬学的製品、薬用製品、薬剤、薬物治療、薬、または単に薬物とも呼ぶ)は、疾患を診断、治療、処置、または予防するために用いる薬物である。活性成分(AI)(上で定義)は、薬学的薬物または殺虫剤中の生物活性な成分である。薬学的活性成分(API)およびバルク活性物なる類似の用語も薬剤において用いられ、活性物質なる用語は殺虫剤に対して用いてもよい。いくつかの薬剤および殺虫剤製品は、複数の活性成分を含んでもよい。薬学的文脈において、活性成分に対して、不活性成分は通常は賦形剤(上で定義)と呼ぶ。

【0083】

「予防」または「予防すること」には：(1)疾患のリスクが高い、および/もしくは素因を有し得るが、疾患の任意の、もしくはすべての病態もしくは総体症状をまだ経験もしくは提示していない、対象もしくは患者における疾患の発症を阻害すること、ならびに/または(2)疾患のリスクが高い、および/もしくは素因を有し得るが、疾患の任意の、もしくはすべての病態もしくは総体症状をまだ経験もしくは提示していない、対象もしくは患者における疾患の病態もしくは総体症状の発症を遅延させることが含まれる。

10

【0084】

「プロドラッグ」は、インビボで本発明の阻害剤へと代謝的に変換可能な化合物を意味する。プロドラッグ自体も所与の標的タンパク質に関して活性を有しても、有しなくてもよい。例えば、ヒドロキシ基を含む化合物を、インビボでヒドロキシ化合物へと加水分解によって変換されるエステルとして投与してもよい。インビボでヒドロキシ化合物へと変換され得る適切なエステルの非限定例には、酢酸エステル、クエン酸エステル、乳酸エステル、リン酸エステル、酒石酸エステル、マロン酸エステル、シュウ酸エステル、サリチル酸エステル、プロピオン酸エステル、コハク酸エステル、フマル酸エステル、マレイン酸エステル、メチレン-ビス- $\alpha$ -ヒドロキシナフトエ酸エステル、ゲンチジン酸エステル、イセチオン酸エステル、ジ-p-トルオイル酒石酸エステル、メタンスルホン酸エステル、エタンスルホン酸エステル、ベンゼンスルホン酸エステル、p-トルエンスルホン酸エステル、シクロヘキシルスルファミン酸エステル、キナ酸エステル、およびアミノ酸のエステルが含まれる。同様に、アミン基を含む化合物を、インビボでアミン化合物へと加水分解によって変換されるアミドとして投与してもよい。

20

【0085】

「立体異性体」または「光学異性体」は、同じ原子が同じ他の原子に結合しているが、それらの原子の三次元の配置が異なる、所与の化合物の異性体である。「鏡像異性体」は、左右の手のような、互いに鏡像である、所与の化合物の立体異性体である。「ジアステレオマー」は、鏡像異性体ではない、所与の化合物の立体異性体である。キラル分子は、立体中心またはステレオジェン中心とも呼ぶキラル中心を含み、これは任意の2つの基の交換が立体異性体につながるような基を有する分子における任意の点であるが、必ずしも原子ではない。有機化合物において、キラル中心は典型的には炭素、リンまたは硫黄原子であるが、有機および無機化合物において他の原子が立体中心であることも可能である。分子は複数の立体中心を有して、多くの立体異性体を生じることがもできる。その立体異性が四面体ステレオジェン中心(例えば、四面体炭素)による化合物において、仮説上可能な立体異性体の総数は $2^n$ を越えず、ここでnは四面体立体中心の数である。対称性を有する分子は多くの場合、可能な最大数よりも少ない立体異性体を有する。鏡像異性体の50:50混合物はラセミ混合物と呼ぶ。または、鏡像異性体の混合物は、1つの鏡像異性体が50%よりも多い量で存在するように、鏡像異性的に濃縮され得る。典型的には、鏡像異性体および/またはジアステレオマーは、当技術分野において公知の技術を用いて分割または分離することができる。立体化学が定義されていないキラリティーの任意の立体中心または軸について、キラリティーのその立体中心または軸はそのR型、S型、またはラセミおよび非ラセミ混合物を含むRおよびS型の混合物として存在し得ることが企図される。本明細書において用いられる「実質的に他の立体異性体を含まない」なる語句は、組成物が15%、より好ましくは10%、さらにより好ましくは5%、または最も好ましくは1%の別の立体異性体を含むことを意味する。

30

40

【0086】

50

「処置」または「処置すること」には、(1) 疾患の病態もしくは総体症状を経験もしくは提示している対象もしくは患者における疾患を阻害する(例えば、病態および/または総体症状のさらなる発生を停止する)こと、(2) 疾患の病態もしくは総体症状を経験もしくは提示している対象もしくは患者における疾患を改善する(例えば、病態および/または総体症状を逆転する)こと、および/または(3) 疾患の病態もしくは総体症状を経験もしくは提示している対象もしくは患者における疾患の任意の測定可能な低減を行うことが含まれる。

【0087】

前述の定義は、参照により本明細書に組み入れられる任意の参照文献における任意の相反する定義に取って代わる。しかし、一定の用語が定義されているという事実は、定義されていない任意の用語が明確ではないことを示すと考えられるべきではない。むしろ、用いられるすべての用語は、当業者であれば範囲を理解し、本発明を実施し得るような用語で本発明を記載すると考えられる。

10

【実施例】

【0088】

#### V. 実施例

以下の実施例は、本開示の好ましい態様を示すために含まれる。当業者であれば、以下の実施例において開示する技術は、本開示の実施において良好に機能するように本発明者らが見出した技術であり、したがってその実施のための好ましい様式を構成すると考えられることを理解すべきである。しかし、当業者であれば、本開示に照らして、開示する特定の態様において多くの変更を行うことができ、なお本開示の精神および範囲から逸脱することなく、同様または類似の結果を得られることを理解すべきである。

20

【0089】

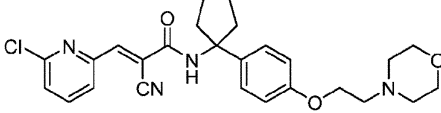
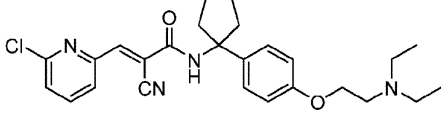
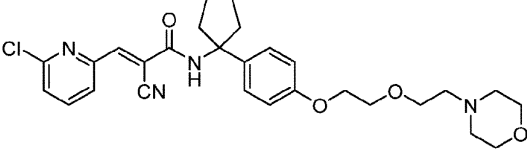
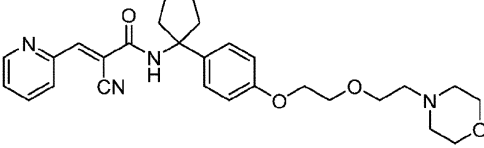
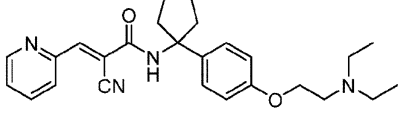
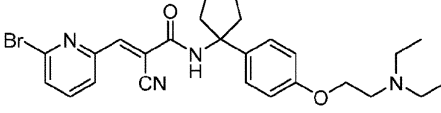
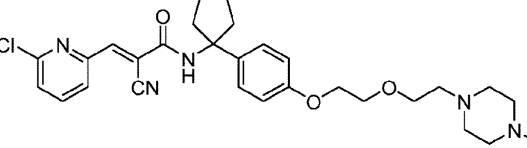
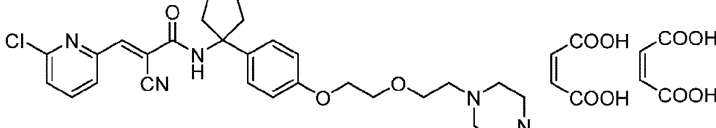
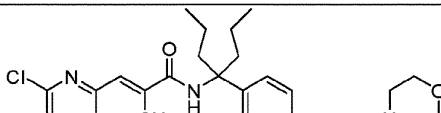
コーヒー酸誘導体の設計および合成

(表1) コーヒー酸誘導体の構造

30

40

50

化合物 識別子	化学式
WP1721	
WP1722	
WP1723	
WP1724	
WP1727	
WP1730	
WP1731	
WP1732	
WP1733	

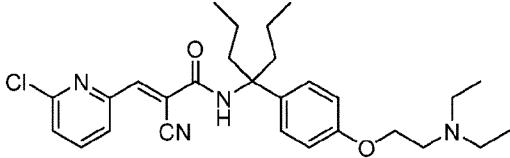
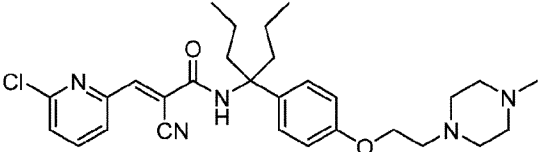
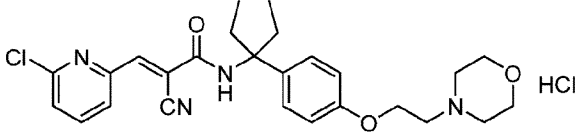
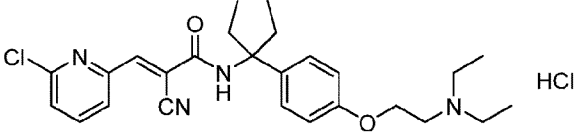
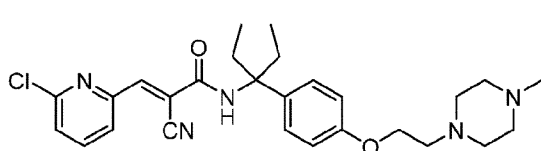
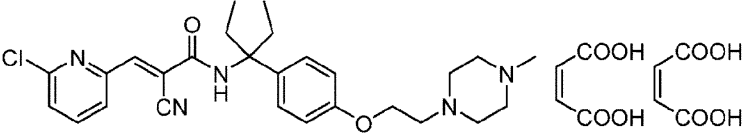
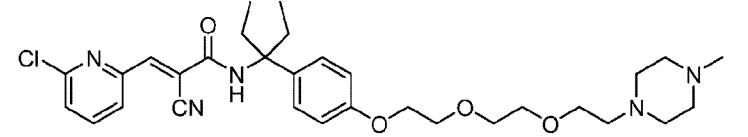
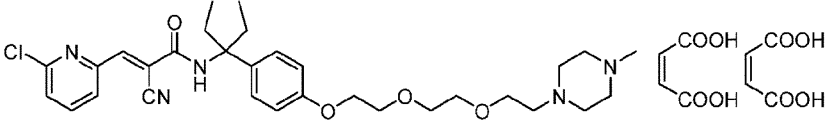
10

20

30

40

50

化合物 識別子	化学式
WP1734	
WP1735	
WP1793	
WP1794	
WP1795	
WP1796	
WP1797	
WP1798	

【 0 0 9 0 】

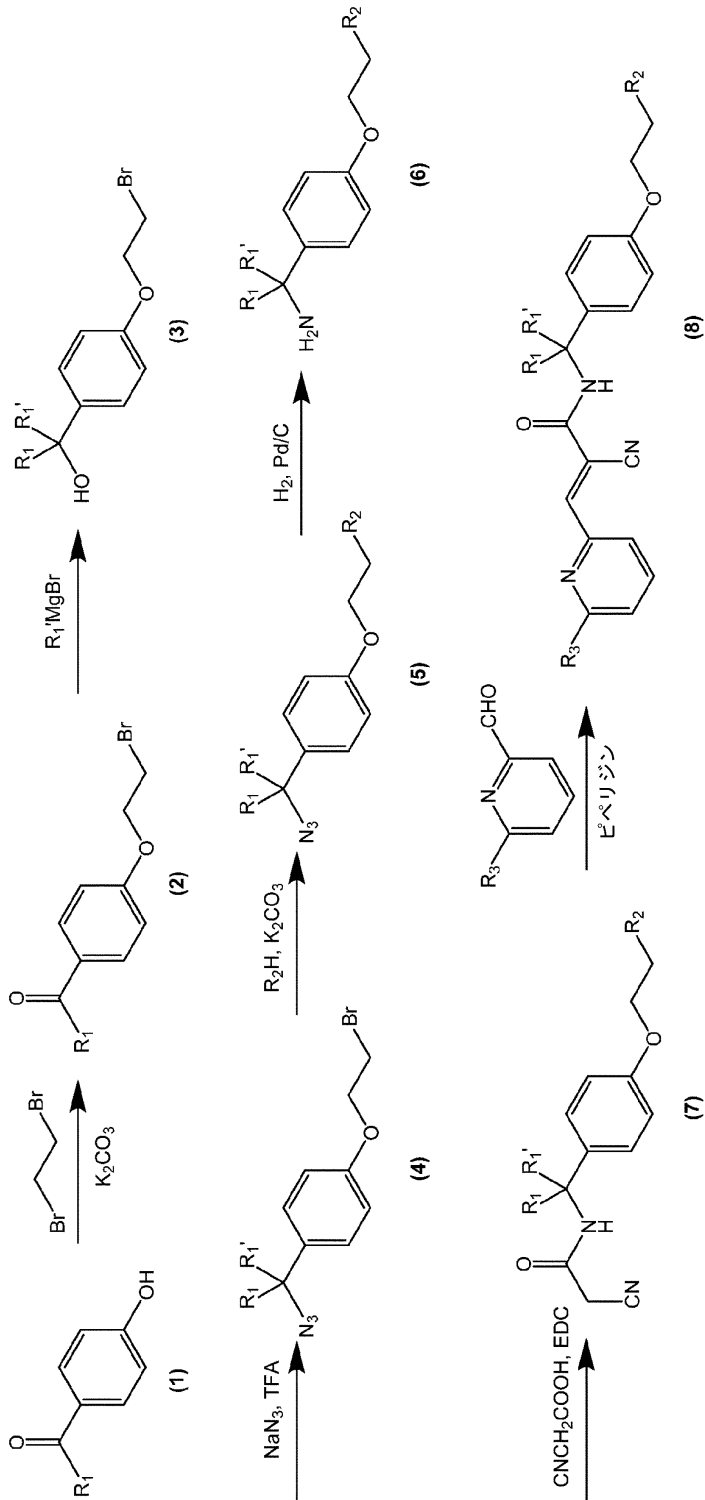
10

20

30

40

50



10

20

30

40

スキーム1. タイプ8のコーヒー酸誘導体の合成において用いる一般合成経路。化合物WP1721、WP1722、WP1730、WP1733、WP1734およびWP1735をスキーム1に示す方法に従って得た。

【0091】

タイプ(2)の化合物の合成

適切な4-ヒドロキシアルキロフェノン(40mmol)、ジブロモエタン(200mmol)、炭酸カリウム(15g)およびアセトン(150mL)を混合し、得られた反応混合物を、TLCにより反応が完了したと判断されるまで還流した。次いで、反応混合物を冷却し、無機塩をろ去し、溶媒を蒸発乾固させた。粗生成物をLCにより、トルエン/酢酸エチル勾配を用

50

いて精製した。生成物を含む分画を集め、蒸発乾固させた。以下の化合物をこの手順に従って調製した。

【 0 0 9 2 】

1-(4-(2-プロモエトキシ)フェニル)プロパン-1-オン (2a、 $R_1 = R_1' = Et$ )

収率 85%,  $^1H$  NMR ( $CDCl_3$ , 300 MHz,  $\delta$ ) ppm, 7.98-7.93 (m, 2H), 6.97-6.92 (m, 2H), 4.35 (dd, 2H,  $J = 6.1$  Hz,  $J = 6.3$  Hz), 3.66 (dd, 1H,  $J = 6.3$  Hz,  $J = 6.2$  Hz), 2.95 (q, 2H,  $J = 7.2$  Hz), 1.22 (t, 3H,  $J = 7.2$  Hz)

【 0 0 9 3 】

1-(4-(2-プロモエトキシ)フェニル)ブタン-1-オン (2b、 $R_1 = R_1' = Pr$ )

収率 83%,  $^1H$  NMR ( $CDCl_3$ , 300 MHz,  $\delta$ ) ppm, 7.98-7.92 (m, 2H), 6.97-6.91 (m, 2H), 4.35 (dd, 2H,  $J = 6.1$  Hz,  $J = 6.2$  Hz), 3.66 (dd, 1H,  $J = 6.2$  Hz,  $J = 6.3$  Hz), 1.83-1.69 (m, 2H), 1.0 (t, 3H,  $J = 7.2$  Hz,  $J = 7.4$  Hz)

【 0 0 9 4 】

タイプ (3) の化合物の合成

適切な臭化アルキルマグネシウム (14 mmol) を、THF (90 mL) 中の適切な1-(4-(2-プロモエトキシ)フェニル)アルキル-1-オン (12 mmol) の激しく攪拌中の溶液に滴加した。得られた反応混合物を室温で1時間攪拌し、反応の進行をTLCでモニターした。反応が完了したと判断された後、反応混合物を氷冷1N HCl溶液 (60 mL) に加えた。20分間攪拌した後、生成物を酢酸エチルで抽出した。有機抽出物を10%炭酸水素ナトリウム溶液と、次いで食塩水で洗浄し、得られた溶液を無水 $Na_2SO_4$ で乾燥した。乾燥剤および溶媒を除去し、生成物をLCにより、溶出のためにトルエン/酢酸エチル勾配を用いて精製した。生成物を含む分画を集め、蒸発乾固させた。以下の化合物をこの手順に従って調製した。

【 0 0 9 5 】

3-(4-(2-プロモエトキシ)フェニル)ペンタン-3-オール (3a、 $R_1 = R_1' = Et$ )

収率 72%,  $^1H$  NMR ( $CDCl_3$ , 300 MHz,  $\delta$ ) ppm, 7.32-7.27 (m, 2H), 6.91-6.85 (m, 2H), 4.29 (dd, 2H,  $J = 6.4$  Hz,  $J = 6.3$  Hz), 3.64 (dd, 2H,  $J = 6.3$  Hz,  $J = 6.3$  Hz), 1.90-1.71 (m, 4H), 0.75 (t, 6H,  $J = 7.4$  Hz)

【 0 0 9 6 】

4-(4-(2-プロモエトキシ)フェニル)ヘプタン-4-オール (3b、 $R_1 = R_1' = Pr$ )

収率 65%,  $^1H$  NMR ( $CDCl_3$ , 300 MHz,  $\delta$ ) ppm; 7.33-7.24 (m, 2H), 6.91-6.83 (m, 2H), 4.22 (dd, 2H,  $J = 6.3$  Hz,  $J = 6.3$  Hz), 3.63 (dd, 2H,  $J = 6.3$  Hz,  $J = 6.3$  Hz), 1.85-1.66 (m, 4H), 1.40-1.18 (m, 2H), 1.153-0.97 (m, 2H), 0.85 (t, 6H,  $J = 7.2$  Hz)

【 0 0 9 7 】

タイプ (4) の化合物の合成

化合物 (3) (6 mmol)、 $NaN_3$  (24 mmol)、およびクロロホルム (20 mL) の混合物を調製し、激しく攪拌し、0 °Cまで冷却した。トリフルオロ酢酸 (40 mmol) を加え、反応混合物を0 °Cで攪拌した。TLCにより反応が完了したと判断された後、混合物をクロロホルム (30 mL) で希釈し、次いで水 (30 mL) を加えた。有機層と水層を分離した。有機層を水で洗浄し、続いて無水硫酸ナトリウムで乾燥した。生成物をカラムクロマトグラフィにより、溶出のためにヘキサン/酢酸エチル勾配を用いて精製した。生成物を含む分画を集め、蒸発乾固させた。以下の化合物をこの手順に従って調製した。

【 0 0 9 8 】

10

20

30

40

50

1-(3-アジドペンタン-3-イル)-4-(2-プロモエトキシ)ベンゼン (4a、 $R_1 = R_1' = Et$ )  
 収率 85.6%,  $^1H$  NMR ( $CDCl_3$ , 300 MHz,  $\delta$ ) ppm; 7.29-7.21 (m, 2H), 6.94-6.85 (m, 2H), 4.29 (dd, 2H,  $J = 6.3$  Hz,  $J = 6.3$  Hz), 3.64 (dd, 2H,  $J = 6.3$  Hz,  $J = 6.3$  Hz), 2.05-1.82 (m, 4H), 0.78 (t, 6H,  $J = 7.4$  Hz)

## 【 0 0 9 9 】

1-(4-アジドヘプタン-4-イル)-4-(2-プロモエトキシ)ベンゼン (4b、 $R_1 = R_1' = Pr$ )  
 収率 84.8%,  $^1H$  NMR ( $CDCl_3$ , 300 MHz,  $\delta$ ) ppm; 7.28-7.21 (m, 2H), 6.91-6.84 (m, 2H), 4.28 (dd, 2H,  $J = 6.3$  Hz,  $J = 6.3$  Hz), 3.63 (dd, 2H,  $J = 6.3$  Hz,  $J = 6.3$  Hz), 1.96-1.75 (m, 4H), 1.40-1.18 (m, 2H), 1.40-1.16 (m, 2H), 1.16-1.00 (m, 2H), 0.88 (t, 6H,  $J = 7.2$  Hz)

10

## 【 0 1 0 0 】

タイプ (5) の化合物の合成

適切な化合物 (4) (2 mmol)、アミン (2.2 mmol)、炭酸カリウム (20 mmol)、およびアセトニトリル (10 mL) の混合物を調製し、混合物を激しく攪拌しながら還流した。反応の進行をTLCでモニターした。反応が完了したと判断された後、反応混合物を冷却し、次いでクロロホルムで希釈した。無機塩をろ去し、溶媒を蒸発させ、粗生成物をLCにより、溶出のためにクロロホルム/メタノール勾配を用いて精製した。生成物を含む分画を集め、蒸発乾固させた。以下の化合物をこの手順に従って調製した。

20

## 【 0 1 0 1 】

4-(2-(4-(3-アジドペンタン-3-イル)フェノキシ)エチル)モルホリン (5a、 $R_1 = R_1' = Et$ 、 $R_2 =$  モルホリニル)  
 収率 80%.  $^1H$  NMR ( $CDCl_3$ , 300 MHz,  $\delta$ ) ppm; 7.25-7.20 (m, 2H), 6.92-6.85 (m, 2H), 4.11 (dd, 2H,  $J = 5.7$  Hz,  $J = 5.7$  Hz), 3.74 (dd, 2H,  $J = 4.4$  Hz,  $J = 4.6$  Hz), 2.81 (dd, 2H,  $J = 5.7$  Hz,  $J = 5.7$  Hz), 2.58 (dd, 2H,  $J = 4.7$  Hz,  $J = 4.6$  Hz), 2.03-1.82 (m, 4H), 0.78 (t, 6H,  $J = 7.4$  Hz)

## 【 0 1 0 2 】

2-(4-(3-アジドペンタン-3-イル)フェノキシ)-N,N-ジエチルエタン-1-アミン (5b、 $R_1 = R_1' = Et$ 、 $R_2 =$  ジエチルアミン)  
 収率 95%.  $^1H$  NMR ( $CDCl_3$ , 300 MHz,  $\delta$ ) ppm; 7.25-7.18 (m, 2H), 6.92-6.83 (m, 2H), 4.04 (dd, 2H,  $J = 6.3$  Hz,  $J = 6.3$  Hz), 2.89 (dd, 2H,  $J = 6.3$  Hz,  $J = 6.3$  Hz), 2.65 (q, 4H,  $J = 7.1$  Hz), 2.14-1.80 (m, 4H), 1.80 (t, 6H,  $J = 7.1$  Hz), 0.78 (t, 6H,  $J = 7.4$  Hz)

30

## 【 0 1 0 3 】

4-(2-(4-(4-アジドヘプタン-4-イル)フェノキシ)エチル)モルホリン (5c、 $R_1 = R_1' = Pr$ 、 $R_2 =$  モルホリニル)  
 収率 95.3%.  $^1H$  NMR ( $CDCl_3$ , 300 MHz,  $\delta$ ) ppm; 7.25-7.20 (m, 2H), 6.92-6.83 (m, 2H), 4.10 (dd, 2H,  $J = 5.7$  Hz,  $J = 5.7$  Hz), 3.73 (dd, 2H,  $J = 4.6$  Hz,  $J = 4.7$  Hz), 2.80 (dd, 2H,  $J = 5.7$  Hz,  $J = 5.7$  Hz), 2.58 (dd, 2H,  $J = 4.7$  Hz,  $J = 4.7$  Hz), 1.95-1.74 (m, 4H), 1.38-1.00 (m, 4H), 0.86 (t, 6H,  $J = 7.3$  Hz)

40

## 【 0 1 0 4 】

1-(2-(4-(4-アジドヘプタン-4-イル)フェノキシ)エチル)-4-メチルピペラジン (5d、 $R_1 = R_1' = Pr$ 、 $R_2 =$  4-メチル-ピペラジニル)

50

収率 78.3%.  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz,  $\delta$ ) ppm; 7.25-7.18 (m, 2H), 6.90-6.83 (m, 2H), 4.10 (dd, 2H,  $J = 5.9$  Hz,  $J = 5.9$  Hz), 2.81 (dd, 2H,  $J = 5.9$  Hz,  $J = 5.9$  Hz), 2.70-2.36 (m, 5H), 2.39 (s, 3H), 1.96-1.75 (m, 4H), 1.38-1.00 (m, 4H), 0.86 (t, 6H,  $J = 7.3$  Hz)

【 0 1 0 5 】

タイプ ( 6 ) の化合物の合成

適切な化合物 ( 5 ) ( 1 g ) を THF/EtOH ( 1 : 1 v/v ) の混合物 ( 15 ml ) に溶解した。Pd/C ( 10 % 湿潤デグサタイプ、100 mg ) を加え、反応混合物を Paar 装置 ( 40 p.s.i. ) を用いて水素ガスに終夜曝露した。反応完了後、反応混合物をセライトを通してろ過し、溶媒を蒸発させ、生成物を LC システムにより、溶出剤としてクロロホルム/メタノール勾配を用いて精製した。生成物を含む分画を集め、蒸発乾固させた。以下の化合物をこの手順に従って調製した。

10

【 0 1 0 6 】

3-(4-(2-(ジエチルアミノ)エトキシ)フェニル)ペンタン-3-アミン ( 6a、 $R_1 = R_1' = \text{Et}$ 、 $R_2 = \text{ジエチルアミン}$  )

収率 約100%.  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz,  $\delta$ ) ppm; 7.32-7.25 (m, 2H), 6.89-6.83 (m, 2H), 4.04 (dd, 2H,  $J = 6.5$  Hz,  $J = 6.4$  Hz), 2.89 (dd, 2H,  $J = 6.4$  Hz,  $J = 6.4$  Hz), 2.65 (q, 4H,  $J = 7.1$  Hz), 1.87-1.73 (m, 2H), 1.72-1.55 (m, 2H), 1.07 (t, 6H,  $J = 7.1$  Hz), 0.72 (t, 6H,  $J = 7.4$  Hz)

20

【 0 1 0 7 】

4-(4-(2-モルホリノエトキシ)フェニル)ヘプタン-4-アミン ( 6b、 $R_1 = R_1' = \text{Pr}$ 、 $R_2 = \text{モルホリニル}$  )

収率 75.4%.  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz,  $\delta$ ) ppm; 7.32-7.26 (m, 2H), 6.88-6.83 (m, 2H), 4.10 (dd, 2H,  $J = 5.7$  Hz,  $J = 5.7$  Hz), 3.73 (dd, 2H,  $J = 4.5$  Hz,  $J = 4.8$  Hz), 2.80 (dd, 2H,  $J = 5.7$  Hz,  $J = 5.7$  Hz), 2.58 (dd, 2H,  $J = 4.7$  Hz,  $J = 4.7$  Hz), 1.85-1.58 (m, 2H), 1.30-1.00 (m, 2H), 0.84 (t, 6H,  $J = 7.2$  Hz)

30

【 0 1 0 8 】

4-(4-(2-(ジエチルアミノ)エトキシ)フェニル)ヘプタン-4-アミン ( 6c、 $R_1 = R_1' = \text{Pr}$ 、 $R_2 = \text{ジエチルアミノ}$  )

収率 73.8%.  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz,  $\delta$ ) ppm; 7.32-7.26 (m, 2H), 6.88-6.81 (m, 2H), 4.04 (dd, 2H,  $J = 6.4$  Hz,  $J = 6.4$  Hz), 2.87 (dd, 2H,  $J = 6.4$  Hz,  $J = 6.4$  Hz), 2.64 (q, 4H,  $J = 7.1$  Hz), 1.80-1.54 (m, 8H), 1.30-1.12 (m, 2H), 1.12-0.90 (m, 2H), 1.07 (t, 3H,  $J = 7.1$  Hz), 0.83 (t, 3H,  $J = 7.1$  Hz)

【 0 1 0 9 】

4-(4-(2-(4-メチルピペラジン-1-イル)エトキシ)フェニル)ヘプタン-4-アミン ( 6d、 $R_1 = R_1' = \text{Pr}$ 、 $R_2 = \text{4-メチル-ピペラジニル}$  )

収率 65.7%.  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{DMSO-}d_6$ , 300 MHz,  $\delta$ ) ppm; 8.52 (bs, 2H), 7.40-7.30 (m, 2H), 7.72-6.95 (m, 2H), 4.20-4.0 (m, 2H), 3.50-3.30 (m, 2H), 3.33 (s, 3H), 3.20-2.55 (m, 8H), 2.00-1.72 (m, 2H), 1.28-1.00 (m, 2H), 1.07 (t, 3H,  $J = 7.0$  Hz), 0.83 (t, 3H,  $J = 7.3$  Hz)

40

【 0 1 1 0 】

タイプ ( 7 ) の化合物の合成

EDC ( 2.0 mmol ) と、続いて DMAP ( 0.01 mmol ) を、DCM ( 10 mL ) 中の適切な化

50

合物(6)(1mmol)およびシアノ酢酸(2.5mmol)の溶液に加え、得られた混合物を室温で終夜撹拌した。粗生成物をLCにより、溶出剤としてクロロホルム/メタノール勾配を用いて精製した。生成物を含む分画を集め、蒸発乾固させた。以下の化合物をこの手順に従って調製した。

## 【0111】

2-シアノ-N-(3-(4-(2-モルホリノエトキシ)フェニル)ペンタン-3-イル)アセトアミド(7a、 $R_1 = R_1' = \text{Et}$ 、 $R_2 = \text{モルホリノ}$ )

収率 60%。 $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz,  $\delta$ ) ppm; 7.25-7.17 (m, 2H), 6.92-6.85 (m, 2H), 6.14 (bs, 1H, 4.10 (dd, 2H,  $J = 5.7$  Hz,  $J = 5.7$  Hz), 3.73 (dd, 2H,  $J = 4.6$  Hz,  $J = 4.8$  Hz), 3.34 (s, 2H), 2.79 (dd, 2H,  $J = 5.6$  Hz,  $J = 5.8$  Hz), 2.58 (dd, 2H,  $J = 4.7$  Hz,  $J = 4.6$  Hz), 2.22-1.95 (m, 2H), 0.75 (t, 6H,  $J = 7.4$  Hz)

10

## 【0112】

2-シアノ-N-(3-(4-(2-(ジエチルアミノ)エトキシ)フェニル)ペンタン-3-イル)アセトアミド(7b、 $R_1 = R_1' = \text{Et}$ 、 $R_2 = \text{ジエチルアミノ}$ )

収率 70.4%。 $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz,  $\delta$ ) ppm; 7.25-7.17 (m, 2H), 6.92-6.85 (m, 2H), 6.15 (bs, 1H, 4.03 (dd, 2H,  $J = 6.4$  Hz,  $J = 6.4$  Hz), 3.37 (s, 2H), 2.87 (dd, 2H,  $J = 6.4$  Hz,  $J = 6.4$  Hz), 2.65 (q, 2H,  $J = 7.1$  Hz), 2.22-2.00 (m, 2H), 1.07 (t, 6H,  $J = 7.1$  Hz), 0.74 (t, 6H,  $J = 7.4$  Hz)

20

## 【0113】

2-シアノ-N-(4-(4-(2-(ジエチルアミノ)エトキシ)フェニル)ヘプタン-4-イル)アセトアミド(7c、 $R_1 = R_1' = \text{Pr}$ 、 $R_2 = \text{ジエチルアミノ}$ )

収率 60.4%。 $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz,  $\delta$ ) ppm; 7.25-7.17 (m, 2H), 6.92-6.85 (m, 2H), 6.18 (bs, 1H, 4.04 (dd, 2H,  $J = 6.4$  Hz,  $J = 6.4$  Hz), 3.33 (s, 2H), 2.90 (dd, 2H,  $J = 6.3$  Hz,  $J = 6.3$  Hz), 2.68 (q, 2H,  $J = 7.1$  Hz), 2.22-1.98 (m, 4H), 1.22 -1.08 (m, 4H), 1.08 (t, 6H,  $J = 7.1$  Hz), 0.87 (t, 6H,  $J = 7.3$  Hz)

30

## 【0114】

2-シアノ-N-(4-(4-(2-モルホリノエトキシ)フェニル)ヘプタン-4-イル)アセトアミド(7d、 $R_1 = R_1' = \text{Pr}$ 、 $R_2 = \text{モルホリニル}$ )

収率 93.4%。 $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz,  $\delta$ ) ppm; 7.25-7.17 (m, 2H), 6.92-6.85 (m, 2H), 6.14 (bs, 1H, 4.10 (dd, 2H,  $J = 5.7$  Hz,  $J = 5.7$  Hz), 3.73 (dd, 2H,  $J = 4.7$  Hz,  $J = 4.7$  Hz), 3.33 (s, 2H), 2.80 (dd, 2H,  $J = 5.7$  Hz,  $J = 5.7$  Hz), 2.58 (dd, 4H,  $J = 4.7$  Hz,  $J = 4.7$  Hz), 2.19-1.90 (m, 4H), 1.22-1.03 (m, 4H), 0.88 (t, 6H,  $J = 7.1$  Hz)

## 【0115】

2-シアノ-N-(4-(4-(2-(4-メチルピペラジン-1-イル)エトキシ)フェニル)ヘプタン-4-イル)アセトアミド(7e、 $R_1 = R_1' = \text{Pr}$ 、 $R_2 = \text{4-メチルピペラジニル}$ )

収率 65.5%。 $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz,  $\delta$ ) ppm; 7.25-7.17 (m, 2H), 6.88-6.85 (m, 2H), 6.21 (bs, 1H), 4.10 (dd, 2H,  $J = 5.7$  Hz,  $J = 5.7$  Hz), 3.49 (s, 2H), 3.29 (s, 3H), 3.13 (dd, 8H,  $J = J = 5.7$  Hz), 2.91 (dd, 2H,  $J = 5.0$  Hz,  $J = 5.1$  Hz), 2.19-1.90 (m, 4H), 1.22-1.03 (m, 4H), 0.88 (t, 6H,  $J = 7.1$  Hz)

40

## 【0116】

タイプ(8)の化合物の合成

50

適切な化合物 (7) (1 mmol)、適切な6-置換ピコリンアルデヒド (1.2 mmol)、ピペリジン (0.1 mmol)、およびアセトニトリル (20 mL) の混合物を調製し、攪拌しながら還流した。反応の進行をTLCによりモニターした。反応が完了したと判断された後、反応混合物を蒸発乾固させ、粗生成物をLCにより、溶出剤としてクロロホルム/メタノール勾配を用いて精製した。生成物を含む分画を集め、蒸発乾固させた。以下の化合物をこの手順に従って調製した。

## 【 0 1 1 7 】

(E)-3-(6-クロロピリジン-2-イル)-2-シアノ-N-(3-(4-(2-モルホリノエトキシ)フェニル)ペンタン-3-イル)アクリルアミド (WP1721)

収率 86.3%. <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz, δ) ppm; 8.13 (s, 1H), 7.76 (dd, 1H, J = J = 7.7 Hz), 7.48 (d, 1H, J = 7.1 Hz), 7.42 (dd, 1H, J = 8.0 Hz, J = 0.6 Hz), 7.30-7.20 (m, 2H), 6.92-6.85 (m, 2H), 6.71 (bs, 1H), 4.10 (dd, 2H, J = 5.7 Hz, J = 5.7 Hz), 3.73 (dd, 2H, J = 4.6 Hz, J = 4.7 Hz), 2.79 (dd, 2H, J = 5.7 Hz, J = 5.7 Hz), 2.57 (dd, 4H, J = 4.7 Hz, J = 4.7 Hz), 2.30-2.23 (m, 4H), 0.78 (t, 6H, J = 7.3 Hz)

10

## 【 0 1 1 8 】

(E)-3-(6-クロロピリジン-2-イル)-2-シアノ-N-(3-(4-(2-(ジエチルアミノ)エトキシ)フェニル)ペンタン-3-イル)アクリルアミド (WP1722)

収率 84.2%. <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz, δ) ppm; 8.14 (s, 1H), 7.76 (dd, 1H, J = J = 7.7 Hz), 7.49 (d, 1H, J = 7.2 Hz), 7.42 (dd, 1H, J = 8.0 Hz, J = 0.8 Hz), 7.30-7.20 (m, 2H), 6.92-6.86 (m, 2H), 6.71 (bs, 1H), 4.03 (dd, 2H, J = 6.4 Hz, J = 6.4 Hz), 2.88 (dd, 2H, J = 6.4 Hz, J = 6.4 Hz), 2.63 (q, 4H, J = 7.1 Hz), 2.29-2.04 (m, 4H), 1.05 (t, 6H, J = 7.1 Hz), 0.77 (t, 6H, J = 7.3 Hz)

20

## 【 0 1 1 9 】

(E)-2-シアノ-N-(3-(4-(2-(ジエチルアミノ)エトキシ)フェニル)ペンタン-3-イル)-3-(ピリジン-2-イル)アクリルアミド (WP1727)

収率 65.3%. <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz, δ) ppm; 8.82 (dd, 1H, J = 4.7 Hz, J = 0.8 Hz), 8.21 (s, 1H), 7.80 (ddd, 1H, J = J = 7.7 Hz, J = 1.8 Hz), 7.55 (d, 1H, J = 7.8 Hz), 7.39 (ddd, 1H, J = 7.7 Hz, J = 4.7 Hz, J = 1.0 Hz), 7.30-7.22 (m, 2H), 6.93-6.85 (m, 2H), 6.72 (bs, 1H), 4.03 (dd, 2H, J = 6.4 Hz, J = 6.4 Hz), 2.86 (dd, 2H, J = 6.4 Hz, J = 6.4 Hz), 2.63 (q, 4H, J = 7.2 Hz), 2.28-2.21 (m, 4H), 1.06 (t, 6H, J = 7.2 Hz), 0.78 (t, 6H, J = 7.3 Hz)

30

## 【 0 1 2 0 】

(E)-3-(6-クロロピリジン-2-イル)-2-シアノ-N-(4-(4-(2-モルホリノエトキシ)フェニル)ヘプタン-4-イル)アクリルアミド (WP1733)

収率 83.7%. <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz, δ) ppm; 8.13 (s, 1H), 7.76 (dd, 1H, J = J = 7.8 Hz), 7.49 (d, 1H, J = 7.2 Hz), 7.42 (d, 1H, J = 8.0 Hz), 7.29-7.22 (m, 2H), 6.92-6.86 (m, 2H), 6.73 (bs, 1H), 4.10 (dd, 2H, J = 6.7 Hz, J = 6.7 Hz), 3.73 (dd, 2H, J = 4.7 Hz, J = 4.7 Hz), 2.79 (dd, 2H, J = 4.7 Hz, J = 4.7 Hz), 2.58 (dd, 4H, J = 4.6 Hz, J = 4.7 Hz), 2.22-1.97 (m, 4H), 0.89 (t, 6H, J = 7.1 Hz)

40

## 【 0 1 2 1 】

(E)-3-(6-クロロピリジン-2-イル)-2-シアノ-N-(4-(4-(2-(ジエチルアミノ)エトキシ)フェ

50

ニル)へブタン-4-イル)アクリルアミド ( WP1734 )

収率 74%.  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz,  $\delta$ ) ppm; 8.14 (s, 1H), 7.76 (dd, 1H,  $J = J = 7.7$  Hz), 7.49 (d, 1H,  $J = 7.2$  Hz), 7.42 (d, 1H,  $J = 8.0$  Hz), 7.28-7.21 (m, 2H), 6.92-6.86 (m, 2H), 6.73 (bs, 1H), 4.07 (dd, 2H,  $J = 6.4$  Hz,  $J = 6.4$  Hz), 2.90 (dd, 2H,  $J = 6.3$  Hz,  $J = 6.3$  Hz), 2.67 (q, 4H,  $J = 7.1$  Hz), 2.23-1.97 (m, 4H), 1.30-1.07 (m, 4H), 1.08 (t, 6H,  $J = 7.2$  Hz), 0.87 (t, 6H,  $J = 7.1$  Hz)

【 0 1 2 2 】

(E)-3-(6-クロロピリジン-2-イル)-2-シアノ-N-(4-(4-(2-(ジエチルアミノ)エトキシ)フェニル)へブタン-4-イル)アクリルアミド ( WP1735 )

収率 84%.  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz,  $\delta$ ) ppm; 8.13 (s, 1H), 7.76 (dd, 1H,  $J = J = 7.7$  Hz), 7.49 (d, 1H,  $J = 7.4$  Hz), 7.42 (dd, 1H,  $J = 8.0$  Hz,  $J = 0.5$  Hz), 7.28-7.20 (m, 2H), 6.92-6.86 (m, 2H), 6.72 (bs, 1H), 4.09 (dd, 2H,  $J = 5.8$  Hz,  $J = 5.8$  Hz), 2.81 (dd, 2H,  $J = 5.6$  Hz,  $J = 5.6$  Hz), 2.75-2.40 (m, 4H), 2.30 (s, 3H), 2.20-1.97 (m, 4H), 1.30-1.07 (m, 4H), 0.87 (t, 6H,  $J = 7.4$  Hz)

【 0 1 2 3 】

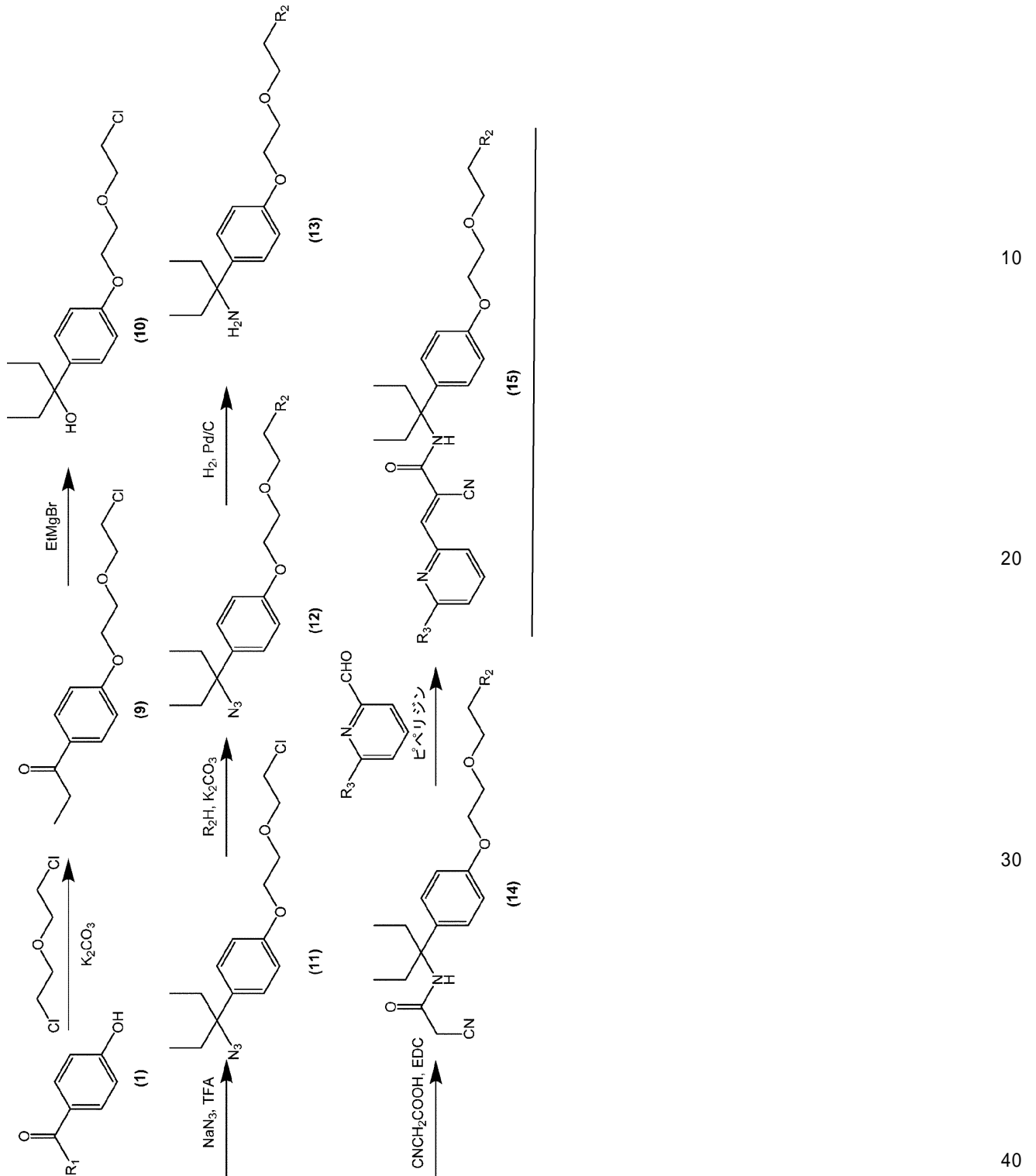
10

20

30

40

50



スキーム2. 1のR<sub>1</sub>がエチルである、タイプ15の化合物の合成において用いる一般合成経路。化合物WP1723、WP1724、WP1730、WP1731、およびWP1732をスキーム2に示す経路に従って合成した。

【0124】

1-(4-(2-(2-クロロエトキシ)エトキシ)フェニル)プロパン-1-オン(9)の合成

中間体9を、文献(Koning et al., 2011)に従って得た。簡単に言うと、4-ヒドロキシプロピオフェノン(20mmol)、炭酸カリウム(33mmol)、KI(2.2mmol)、および2-クロロエチルエーテル(20mL)の混合物を調製し、激しく攪拌しながら48時間還流した。反応混合物を酢酸エチル(50mL)で希釈し、無機塩をろ去し、ろ液を水で洗浄し

10

20

30

40

50

た後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤および溶媒を除去し、粗生成物をLCにより精製した。

収率 83.7%.  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz,  $\delta$ ) ppm; 7.98-7.89 (m, 2H), 6.98-6.92 (m, 2H), 4.21 (dd, 2H,  $J = 6.0$  Hz,  $J = 4.9$  Hz), 3.91 (dd, 2H,  $J = 4.8$  Hz,  $J = 4.9$  Hz), 3.83 (dd, 2H,  $J = 6.0$  Hz,  $J = 5.4$  Hz), 3.67 (dd, 2H,  $J = 5.9$  Hz,  $J = 5.4$  Hz), 2.95 (q, 2H,  $J = 7.3$  Hz), 1.21 (t, 3H,  $J = 7.2$  Hz)

#### 【 0 1 2 5 】

3-(4-(2-(2-クロロエトキシ)エトキシ)フェニル)ペンタン-3-オール (10) の合成

臭化エチルマグネシウム (33mmol) を、THF (80mL) 中の9 (10mmol) の激しく  
 10  
 攪拌中の溶液に滴加した。得られた混合物を室温で1時間攪拌した。反応がTLCにより完了したと判断された後、反応混合物を氷冷1N HCl溶液 (100ml) に加えた。20分間攪拌した後、生成物を酢酸エチルで抽出した。有機抽出物を10%炭酸水素ナトリウム溶液と、次いで食塩水で洗浄し、有機抽出物を無水 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ で乾燥した。乾燥剤および溶媒を除去し、粗生成物をLCにより、溶出のためにトルエン/酢酸エチル勾配を用いて精製した。生成物を含む分画を集め、蒸発乾固させた。

収率 86.1%.  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz,  $\delta$ ) ppm; 7.32-7.23 (m, 2H), 6.92-6.85 (m, 2H), 4.14 (dd, 2H,  $J = 6.1$  Hz,  $J = 4.9$  Hz), 3.94-3.80 (m, 4H), 3.65 (dd, 2H,  $J = 6.1$  Hz,  $J = 5.6$  Hz), 1.9-1.7 (m, 4H), 1.60 (d, 1H,  $J = 7.1$  Hz), 0.75 (t, 3H,  $J = 7.4$  Hz)

20

#### 【 0 1 2 6 】

1-(3-アジドペンタン-3-イル)-4-(2-(2-クロロエトキシ)エトキシ)ベンゼン (11) の合成

化合物3 (8.6mmol)、 $\text{NaN}_3$  (26mmol)、およびクロロホルム (20mL) の混合物を調製し、激しく攪拌し、0 まで冷却した。トリフルオロ酢酸 (43mmol) を加え、反応混合物を0 で攪拌した。TLCにより反応が完了したと判断された後、混合物をクロロホルム (30mL) で希釈し、次いで水 (30mL) を加えた。有機層と水層を分離し、有機層を水で洗浄して、乾燥した。粗生成物をカラムクロマトグラフィにより、溶出のためにヘキサン/酢酸エチル勾配を用いて精製した。生成物を含む分画を集め、蒸発乾固させた。

収率

30

96%.  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz,  $\delta$ ) ppm; 7.27-7.20 (m, 2H), 6.92-6.86 (m, 2H), 4.14 (dd, 2H,  $J = 6.0$  Hz,  $J = 4.9$  Hz), 3.92-3.80 (m, 4H), 3.66 (dd, 2H,  $J = 6.0$  Hz,  $J = 5.6$  Hz), 2.3-1.9 (m, 4H), 0.78 (t, 3H,  $J = 7.4$  Hz)

#### 【 0 1 2 7 】

タイプ (12) の化合物の合成

適切な化合物11 (2mmol)、適切なアミン (4.0mmol)、炭酸カリウム (20mmol)、およびアセトニトリル (15mL) の混合物を調製し、混合物を激しく攪拌しながら還流した。TLCにより反応が完了したと判断された後、反応混合物を冷却し、次いでクロロホルム  
 40  
 で希釈した。無機塩をろ去し、溶媒を蒸発させ、粗生成物をLCにより、溶出のためにクロロホルム/メタノール勾配を用いて精製した。生成物を含む分画を集め、蒸発乾固させた。以下の化合物をこの手順に従って調製した。

#### 【 0 1 2 8 】

4-(2-(2-(4-(3-アジドペンタン-3-イル)フェノキシ)エトキシ)エチル)モルホリン (12a、 $R_1 = \text{Et}$ 、 $R_2 = \text{モルホリノ}$ )

50

収率 96%.  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz,  $\delta$ ) ppm; 7.27-7.19 (m, 2H), 6.92-6.85 (m, 2H), 4.12 (dd, 2H,  $J = 5.0$  Hz,  $J = 4.6$  Hz), 3.82 (dd, 2H,  $J = 5.9$  Hz,  $J = 5.0$  Hz), 3.75-3.67 (m, 4H), 2.67 (dd, 2H,  $J = 5.7$  Hz,  $J = 5.7$  Hz), 2.54 (dd, 2H,  $J = 4.7$  Hz,  $J = 4.6$  Hz), 2.3-1.8 (m, 4H), 0.78 (t, 3H,  $J = 7.4$  Hz)

【 0 1 2 9 】

1-(2-(2-(4-(3-アジドペンタン-3-イル)フェノキシ)エトキシ)エチル)-4-メチルピペラジン (12b,  $R_1 = \text{Et}$ ,  $R_2 = 4$ -メチルピペラジニル)

収率 98%.  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz,  $\delta$ ) ppm; 7.25-7.19 (m, 2H), 6.92-6.85 (m, 2H), 4.12 (dd, 2H,  $J = 5.0$  Hz,  $J = 4.7$  Hz), 3.82 (dd, 2H,  $J = 5.0$  Hz,  $J = 5.0$  Hz), 3.70 (dd, 2H,  $J = 5.8$  Hz,  $J = 5.8$  Hz), 2.62 (dd, 2H,  $J = 5.8$  Hz,  $J = 5.8$  Hz), 2.70-2.33 (m, 8H), 2.27 (s, 3H), 2.3 - 1.8 (m, 4H), 0.78 (t, 3H,  $J = 7.4$  Hz)

【 0 1 3 0 】

化合物タイプ (13) の合成

適切な化合物 12 (1g) を THF/EtOH の混合物 (1 : 1 v/v, 15 ml) に溶解した。Pd/C (10% 湿潤デグサタイプ、100mg) を加え、反応混合物を Paar 装置 (40 p.s.i.) を用いて水素ガスに終夜曝露した。反応混合物をセライト (登録商標) を通してろ過し、溶媒を蒸発させ、粗生成物を LC により、溶出剤としてクロロホルム/メタノール勾配を用いて精製した。生成物を含む分画を集め、蒸発乾固させた。以下の化合物をこの手順に従って調製した。

【 0 1 3 1 】

3-(4-(2-(2-モルホリノエトキシ)エトキシ)フェニル)ペンタン-3-アミン (13a,  $R_1 = \text{Et}$ ,  $R_2 = \text{モルホリノ}$ )

収率 89%.  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz,  $\delta$ ) ppm; 7.35-7.27 (m, 2H), 6.90-6.83 (m, 2H), 4.16 (dd, 2H,  $J = 5.1$  Hz,  $J = 4.6$  Hz), 3.82 (dd, 2H,  $J = 5.8$  Hz,  $J = 5.0$  Hz), 3.75 -3.68 (m, 6H), 2.62 (dd, 2H,  $J = 5.8$  Hz,  $J = 5.8$  Hz), 2.52 (dd, 4H,  $J = 4.7$  Hz,  $J = 4.6$  Hz), 1.92-1.65 (m, 4H), 0.74 (t, 3H,  $J = 7.4$  Hz)

【 0 1 3 2 】

3-(4-(2-(2-(4-メチルピペラジン-1-イル)エトキシ)エトキシ)フェニル)ペンタン-3-アミン (13b,  $R_1 = \text{Et}$ ,  $R_2 = 4$ -メチルピペラジニル)

収率 86%.  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz,  $\delta$ ) ppm; 7.32-7.26 (m, 2H), 6.90-6.83 (m, 2H), 4.11 (dd, 2H,  $J = 5.1$  Hz,  $J = 4.7$  Hz), 3.81 (dd, 2H,  $J = 5.9$  Hz,  $J = 4.7$  Hz), 3.70 (dd, 2H,  $J = 5.9$  Hz,  $J = 5.9$  Hz), 2.63 (dd, 2H,  $J = 5.8$  Hz,  $J = 5.8$  Hz), 2.70-2.33 (m, 8H), 2.27 (s, 3H), 1.88-1.56 (m, 4H), 0.71 (t, 3H,  $J = 7.3$  Hz)

【 0 1 3 3 】

化合物タイプ (14) の合成

EDC (1.7 mmol) と、続いて DMAP (0.01 mmol) を、DCM (10 mL) 中の適切な化合物 13 (1.66 mmol) およびシアノ酢酸 (3.33 mmol) の溶液に加え、得られた混合物を室温で終夜攪拌した。粗生成物を LC により、溶出剤としてクロロホルム/メタノール勾配を用いて精製した。生成物を含む分画を集め、蒸発乾固させた。以下の化合物をこの手順に従って調製した。

【 0 1 3 4 】

10

20

30

40

50

2-シアノ-N-(3-(4-(2-(2-モルホリノエトキシ)エトキシ)フェニル)ペンタン-3-イル)アセトアミド (14a、R<sub>1</sub> = Et、R<sub>2</sub> = モルホリノ)

収率 65%. <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz, δ) ppm; 7.26-7.17 (m, 2H), 6.93-6.85 (m, 2H), 6.12 (bs, 1 H), 4.11 (dd, 2H, J = 5.1 Hz, J = 4.6 Hz), 3.82 (dd, 2H, J = 4.7 Hz, J = 5.0 Hz), 3.75-3.66 (m, 6H), 3.34 (s, 2H), 2.61 (dd, 2H, J = 5.8 Hz, J = 5.8 Hz), 2.51 (dd, 4H, J = 4.7 Hz, J = 4.6 Hz), 2.20-1.98 (m, 4H), 0.74 (t, 3H, J = 7.4 Hz)

【 0 1 3 5 】

2-シアノ-N-(3-(4-(2-(2-(4-メチルピペラジン-1-イル)エトキシ)エトキシ)フェニル)ペンタン-3-イル)アセトアミド (14b、R<sub>1</sub> = Et、R<sub>2</sub> = 4-メチルピペラジニル)

収率 83%. <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz, δ) ppm; 7.26-7.17 (m, 2H), 6.92-6.84 (m, 2H), 6.33 (bs, 1 H), 4.10 (dd, 2H, J = 4.9 Hz, J = 3.5 Hz), 3.79 (dd, 2H, J = 4.8 Hz, J = 6.0 Hz), 3.67 (dd, 2H, J = 4.6 Hz, J = 5.5 Hz), 3.37 (s, 2H), 2.64 (dd, 2H, J = 5.6 Hz, J = 5.5 Hz), 2.70-2.46 (m, 8H), 2.36 (s, 3H), 2.20-1.94 (m, 4H), 0.74 (t, 3H, J = 7.4 Hz)

【 0 1 3 6 】

化合物タイプ (15) の合成

適切な化合物14 (1 mmol)、適切な6-置換ピコリンアルデヒド (1.2 mmol)、ピペリジン (0.1 mmol)、およびアセトニトリル (20 mL) の混合物を調製し、攪拌しながら還流した。TLCにより反応が完了したと判断された後、反応混合物を蒸発乾固させ、粗生成物をLCにより、溶出剤としてクロロホルム/メタノール勾配を用いて精製した。生成物を含む分画を集め、蒸発乾固させた。以下の化合物をこの手順に従って調製した。

【 0 1 3 7 】

(E)-3-(6-クロロピリジン-2-イル)-2-シアノ-N-(3-(4-(2-(2-モルホリノエトキシ)エトキシ)フェニル)ペンタン-3-イル)アクリルアミド (WP1723)

収率 68.4%. <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz, δ) ppm; 8.13 (s, 1H), 7.76 (dd, 1H, J = J = 7.8 Hz), 7.49 (d, 1H, J = 7.3 Hz), 7.43 (dd, 1H, J = 8.0 Hz, J = 0.6 Hz), 7.30-7.20 (m, 2H), 6.93-6.85 (m, 2H), 6.71 (bs, 1H), 4.11 (dd, 2H, J = 5.1 Hz, J = 4.6 Hz), 3.81 (dd, 2H, J = 4.7 Hz, J = 5.0 Hz), 3.74-3.66 (m, 6H), 2.61 (dd, 2H, J = 5.7 Hz, J = 5.7 Hz), 2.52 (dd, 4H, J = 4.7 Hz, J = 4.6 Hz), 2.30-2.02 (m, 4H), 0.77 (t, 3H, J = 7.3 Hz)

【 0 1 3 8 】

(E)-2-シアノ-N-(3-(4-(2-(2-モルホリノエトキシ)エトキシ)フェニル)ペンタン-3-イル)-3-(ピリジン-2-イル)アクリルアミド (WP1724)

収率 73.5%. <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz, δ) ppm; 8.83 (dd, 1H, J = 4.7 Hz, J = 0.9 Hz), 8.21 (s, 1H), 7.79 (ddd, 1H, J = J = 7.8 Hz, J = 1.8 Hz), 7.55 (d, 1 H, J = 7.8 Hz), 7.39 (ddd, 1H, J = 11.6 Hz, J = 4.7 Hz, J = 1.1 Hz), 7.30-7.23 (m, 2H), 6.93-6.85 (m, 2H), 6.72 (bs, 1 H), 4.15 (dd, 2H, J = 5.0 Hz, J = 4.7 Hz), 3.82 (dd, 2H, J = 4.7 Hz, J = 5.0 Hz), 3.75-3.65 (m, 6H), 2.61 (dd, 2H, J = 5.7 Hz, J = 5.7 Hz), 2.52 (dd, 4H, J = 4.7 Hz, J = 4.6 Hz), 2.30-2.03 (m, 4H), 0.77 (t, 3H, J = 7.3 Hz)

【 0 1 3 9 】

(E)-3-(6-クロロピリジン-2-イル)-2-シアノ-N-(3-(4-(2-(2-(4-メチルピペラジン-1-イル)エトキシ)エトキシ)フェニル)ペンタン-3-イル)アクリルアミド (WP1731)

収率 64%.  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz,  $\delta$ ) ppm; 8.13 (s, 1H), 7.77 (dd, 1H,  $J = J = 7.8$  Hz), 7.49 (d, 1H,  $J = 7.3$  Hz), 7.42 (dd, 1H,  $J = 8.0$  Hz,  $J = 0.6$  Hz), 7.28-7.20 (m, 2H), 6.98 - 6.85 (m, 2H), 6.71 (bs, 1H), 4.11 (dd, 2H,  $J = 5.1$  Hz,  $J = 4.7$  Hz), 3.88 (dd, 2H,  $J = 5.1$  Hz,  $J = 4.8$  Hz), 3.72-3.65 (m, 4H), 2.88 (dd, 2H,  $J = 4.7$  Hz,  $J = 4.7$  Hz), 2.62 (dd, 2H,  $J = 5.8$  Hz,  $J = 5.8$  Hz), 2.70-2.33 (m, 8H), 2.28 (s, 3H), 2.26-2.22 (m, 4H), 0.77 (t, 3H,  $J = 7.4$  Hz)

#### 【 0 1 4 0 】

WP1732の合成

10

アセトニトリル (40 mL) 中のマレイン酸の0.25 M溶液を、アセトニトリル (5 mL) 中のWP1731 (2.58 g, 4.78 mmol) の溶液に加えた。ジエチルエーテル (50 mL) を加え、得られたオフホワイト固体をろ過し、ジエチルエーテルでpH約7になるまで洗浄した。固体を減圧下で乾燥して、2.48 gのWP1732を得た。

収率 67%.  $^1\text{H NMR}$  (600 MHz, DMSO,  $\delta$ )

ppm: 8.18 (s, 1H), 8.07 (dd,  $^1\text{H}$ ,  $J = J = 7.86$  Hz), 8.01 (s, 1H), 7.86 (d, 1H,  $J = 7.44$  Hz), 7.68 (d, 1H,  $J = 8.28$  Hz), 7.26 (d, 2H,  $J = 8.88$  Hz), 6.88 (d, 2H,  $J = 8.8$  Hz), 6.15 (s, 4H), 4.09 (dd, 2H,  $J = 4.74$  Hz,  $J = 4.38$  Hz), 3.74 (dd, 2H,  $J = J = 4.55$  Hz), 3.64 (dd, 2H,  $J = J = 5.28$  Hz), 3.50-2.80 (m, 8H), 2.74 (bs, 2H), 2.67 (bs, 3H), 2.13 (m, 2H), 1.94 (m, 2H), 0.69 (t, 6H,  $J = 7.32$ ).

20

#### 【 0 1 4 1 】

合成したコーヒ酸誘導体の生物学的評価

##### i. 細胞培養

神経膠芽腫U87ならびに膵臓がん細胞株、AsPc-1、Panc-1、Colo357-FGおよびColo357-L3.6を、10%ウシ胎仔血清 (FBS)、100 mg/mlストレプトマイシン、および100 IU/mlペニシリンを含むDMEM中、5%  $\text{CO}_2$ 、37 °Cで維持した。

#### 【 0 1 4 2 】

腫瘍細胞株を、10%ウシ胎仔血清 (FBS)、100  $\mu\text{g}/\text{ml}$ ストレプトマイシン、および100 IU/mlペニシリンを含むDMEM中、5%  $\text{CO}_2$ 、37 °Cで維持した。

30

#### 【 0 1 4 3 】

AsPc-1: 膵頭の腺がんが組織病理学的に確認された患者の腹水から樹立されたヒト膵腫瘍細胞株。Chen et al. (1982)参照。

#### 【 0 1 4 4 】

Panc-1: 膵管細胞起源のヒト膵がんからの類上皮細胞株。Lieber et al. (1975)参照。

#### 【 0 1 4 5 】

Colo357は膵臓腺がんの転移由来であった。Morgan et al. (1980)参照。

#### 【 0 1 4 6 】

Colo357-FGおよびColo357-L3: Colo357-FG、急成長変異体は、皮下移植して増殖させた後のヌードマウスの58%で局所リンパ節転移を生じた。同様に、腫瘍細胞の脾臓内移植後のヌードマウスの64%で肝転移、および43%で肺転移を生じた。Vezeridis et al. (1990)参照。

40

#### 【 0 1 4 7 】

Colo357-L3.5はヌードマウス肝臓でのヒト膵がん細胞株の逐次継代によって樹立された。Vezeridis et al. (1992)参照。

#### 【 0 1 4 8 】

WM793ヒトメラノーマ腫瘍は、異なる進行ステージならびにそれらの生物学的および分子分析から用いた。Satyamoorthy et al. (1997)参照。

#### 【 0 1 4 9 】

50

## ii. 細胞毒性検定

細胞毒性検定のために、1,500の腫瘍細胞を96穴平底組織培養プレートの完全培地中に播種した(表2および3参照)。20時間後、異なる濃度の本明細書に開示の化合物を含む新鮮培地を加えた。72時間後、MTS検定(Promega CellTiter AQ Non-Radioactive Cell Proliferation Assay kit, Madison, WI, USA)を用い、96穴プレート読み取り器で490nmの吸光度を測定することにより、細胞数を計数した。データを、増殖の相対的阻害から誘導したIC<sub>50</sub>値プラス8つの測定のSDで表す。DMSO存在下での細胞数を100%とした。

【 0 1 5 0 】

(表2) 腫瘍細胞株におけるWP化合物の細胞毒性

化合物	細胞株 (IC <sub>50</sub> [μM])	
	Colo357-FG	MDA-PATC-53
WP 1066	2.1	2.4
WP 1721	1.1	1.1
WP 1722	1.2	1.1
WP 1793	0.8	1.0
WP 1794	0.6	0.9
WP 1723	1.2	1.4
WP 1724	2.8	3.5
WP 1727	2.2	3.0
WP 1731	1.5	1.8
WP 1732	2.6	1.8
WP 1733	0.95	1.1
WP 1734	1.5	1.6
WP 1735	1.2	1.0
WP 1736	1.7	2.9

【 0 1 5 1 】

(表3) WP1732およびWP1066の細胞毒性の比較

10

20

30

40

50

腫瘍	細胞株	IC <sub>50</sub> [ $\mu$ M]	
		WP1066	WP1732
GBM	LNZ-428	1.5	2.3
GBM	D423		1.4
GBM	D423 エノール		2.5
GBM	LN319		2.8
GBM	D423		1.4
GBM	D423 エノール		2.5
GBM	LN319		2.8
GBM	U87MG	1.7	1.8
膵臓	Colo357-FG	2.0	2.6
膵臓	MDA-PATC-53	2.4	1.8
膵臓	MIA-PaCa-2	1.7	1.6
膵臓	SU.86.86	2.5	1.5
膵臓	MDA-PATC-148		1.9
膵臓	MDA-PATC-153		2.6
膵臓	MDA-PATC-108	2.4	1.6
CTCL	HH	2.3	3.2
CTCL	HuT78	1.9	2.9
骨髄腫	HD2	1.7	3.8
黒色腫	WM35	1.3	2.3
黒色腫	A375	1.5	1.1
黒色腫	SK-MEL-28	2.0	1.8
黒色腫	WM793	2.1	1.8
上衣腫	BT-58	1.8	1.8
卵巣	Ovcar-5	1.7	1.7
前立腺	PC3	2.3	1.4
乳房	4T1	4.4	4.5
乳房	231-MB	1.2	1.5
乳房	231	4.8	2.8
乳房	BT483	4.2	2.3

## 【 0 1 5 2 】

本明細書において開示し、特許請求する化合物、組成物、および/または方法はすべて、本開示に照らせば、過度の実験を行うことなく作製し、実施することができる。本開示の化合物、組成物および方法を好ましい態様に関して記載してきたが、当業者には、本開示の概念、精神、および範囲から逸脱することなく、本明細書に記載の組成物および/または方法、ならびに方法の段階または段階の順序に変動を適用し得ることは明らかであろう。より具体的には、化学的および生理学的の両方で関連する一定の作用物質を、本明細書に記載の作用物質の代わりに用いてもよく、その一方で同じまたは類似の結果が得られることは明らかであろう。当業者には明らかなすべてのそのような代替物および改変は、添付

10

20

30

40

50

の特許請求の範囲によって定義される、本開示の精神、範囲および概念の範囲内であると  
考えられる。

【 0 1 5 3 】

参照文献

以下の参照文献は、それらが本明細書に示すものを補う例示の手順または他の詳細を提  
供するという点で、具体的に参照により本明細書に組み入れられる。

U.S. Patent 6,426,366

U.S. Patent 7,745,468

U.S. Patent 8,143,412

U.S. Patent 8,779,151

U.S. Patent Application Publication 2003/0013748

Alas and Bonavida, *Clin. Cancer Res.*, 9(1):316-26, 2003.

Bharti *et al.*, *J. Immunol.*, 171(7):3863-3871, 2003.

Burdelya *et al.*, *Mol. Cancer Ther.*, 1(11):893-9, 2002.

Catlett-Falcone *et al.*, *Immunity*, 10(1):105-15, 1999.

Constantin *et al.*, *Eur. J. Immunol.*, 28(11):3523-9, 1998.

Kerr *et al.*, *FEBS Lett.*, 546(1):1-5, 2003.

Koning *et al.*, *Toxicol. Lett.*, 206(1):54-59, 2011.

Kondo, *et al.*, *Oncogene*, 26(17):2435-44, 2007.

Meydan *et al.*, *Nature*, 379(6566):645-8, 1996.

Reagan-Shaw *et al.*, *FASEB J.*, 22(3):659-661, 2008.

Verma *et al.*, *Cancer Metastasis Rev.*, 22(4):423-34, 2003.

Yu and Jove, *Nature Rev. Cancer*, 4(2):97-105, 2004.

10

20

30

40

50

## フロントページの続き

## (51)国際特許分類

A 6 1 P 17/06 (2006.01)  
 A 6 1 K 31/5377(2006.01)  
 A 6 1 K 31/496(2006.01)  
 A 6 1 K 31/4402(2006.01)  
 A 6 1 K 31/44 (2006.01)  
 C 0 7 D 213/61 (2006.01)  
 C 0 7 D 295/084 (2006.01)

## F I

A 6 1 P 17/06  
 A 6 1 K 31/5377  
 A 6 1 K 31/496  
 A 6 1 K 31/4402  
 A 6 1 K 31/44  
 C 0 7 D 213/61  
 C 0 7 D 295/084

C S P

(74)代理人 弁理士 山口 裕孝  
 100119507

(74)代理人 弁理士 刑部 俊  
 100142929

(74)代理人 弁理士 井上 隆一  
 100148699

(74)代理人 弁理士 佐藤 利光  
 100128048

(74)代理人 弁理士 新見 浩一  
 100129506

(74)代理人 弁理士 小林 智彦  
 100205707

(74)代理人 弁理士 小寺 秀紀  
 100114340

(74)代理人 弁理士 大関 雅人  
 100121072

(72)発明者 弁理士 川本 和弥  
 ブリーベ ヴァルデマー

(72)発明者 アメリカ合衆国 7 7 0 3 0 テキサス州 ヒューストン ホルコム ブールバード 1 5 1 5 ケア  
 オブ ザ ユニバーシテイ オブ テキサス エムディー アンダーソン キャンサー センター  
 スコラ スタニスラフ

(72)発明者 アメリカ合衆国 7 7 0 3 0 テキサス州 ヒューストン ホルコム ブールバード 1 5 1 5 ケア  
 オブ ザ ユニバーシテイ オブ テキサス エムディー アンダーソン キャンサー センター  
 フォクト イザベラ

(72)発明者 アメリカ合衆国 7 7 0 3 0 テキサス州 ヒューストン ホルコム ブールバード 1 5 1 5 ケア  
 オブ ザ ユニバーシテイ オブ テキサス エムディー アンダーソン キャンサー センター  
 ジェリンスキ ラファウ

(72)発明者 アメリカ合衆国 7 7 0 3 0 テキサス州 ヒューストン ホルコム ブールバード 1 5 1 5 ケア  
 オブ ザ ユニバーシテイ オブ テキサス エムディー アンダーソン キャンサー センター  
 ジャヤクマール アルムガン

(72)発明者 アメリカ合衆国 7 7 0 3 0 テキサス州 ヒューストン ホルコム ブールバード 1 5 1 5 ケア  
 オブ ザ ユニバーシテイ オブ テキサス エムディー アンダーソン キャンサー センター  
 ベヌゴパル ラジェンジラネ

(72)発明者 アメリカ合衆国 7 7 0 3 0 テキサス州 ヒューストン ホルコム ブールバード 1 5 1 5 ケア  
 オブ ザ ユニバーシテイ オブ テキサス エムディー アンダーソン キャンサー センター

審査官 高森 ひとみ

(56)参考文献 特表 2 0 1 7 - 5 1 8 2 8 7 ( J P , A )  
 特表 2 0 1 6 - 5 3 7 3 1 6 ( J P , A )  
 特表 2 0 1 3 - 5 4 3 4 9 0 ( J P , A )  
 特表 2 0 0 7 - 5 1 5 4 1 3 ( J P , A )  
 特表 2 0 1 1 - 5 2 7 6 7 9 ( J P , A )

---

国際公開第 2 0 0 3 / 0 6 8 1 5 7 ( W O , A 2 )

Peterson, Luke F. , Targeting deubiquitinase activity with a novel small-molecule inhibitor as therapy for B-cell malignancies , Blood , 2015年 , 125(23) , , pp.3588-3597 , DOI:10.1182/blood-2014-10-605584.

(58)調査した分野 (Int.Cl. , D B 名)

C 0 7 D

A 6 1 P

A 6 1 K

C A p l u s / R E G I S T R Y ( S T N )