

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第6129211号
(P6129211)

(45) 発行日 平成29年5月17日 (2017. 5. 17)

(24) 登録日 平成29年4月21日 (2017. 4. 21)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 D 235/14 (2006. 01)

A 6 1 K 45/00 (2006. 01)

A 6 1 K 39/395 (2006. 01)

A 6 1 K 31/69 (2006. 01)

A 6 1 K 31/454 (2006. 01)

C O 7 D 235/14 C S P

A 6 1 K 45/00

A 6 1 K 39/395 T

A 6 1 K 31/69

A 6 1 K 31/454

請求項の数 23 (全 38 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2014-555210 (P2014-555210)
 (86) (22) 出願日 平成25年1月31日 (2013. 1. 31)
 (65) 公表番号 特表2015-505552 (P2015-505552A)
 (43) 公表日 平成27年2月23日 (2015. 2. 23)
 (86) 国際出願番号 PCT/EP2013/051944
 (87) 国際公開番号 W02013/113838
 (87) 国際公開日 平成25年8月8日 (2013. 8. 8)
 審査請求日 平成28年1月25日 (2016. 1. 25)
 (31) 優先権主張番号 61/593, 459
 (32) 優先日 平成24年2月1日 (2012. 2. 1)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)
 (31) 優先権主張番号 61/678, 064
 (32) 優先日 平成24年7月31日 (2012. 7. 31)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(73) 特許権者 599108792
 ユーローセルティーク エス. エイ.
 ルクセンブルグ国 エルー 2 3 5 0 ルク
 センブルグ, リュ ジャン ピレ, 1
 (74) 代理人 100108453
 弁理士 村山 靖彦
 (74) 代理人 100064908
 弁理士 志賀 正武
 (74) 代理人 100089037
 弁理士 渡邊 隆
 (74) 代理人 100110364
 弁理士 実広 信哉

最終頁に続く

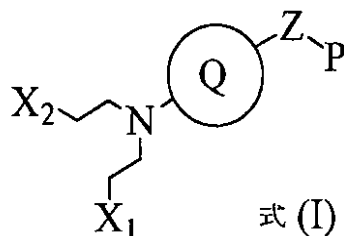
(54) 【発明の名称】 新規治療薬

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (I)

【化 1】

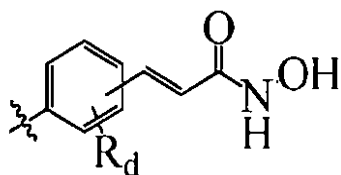


[式中]

Zは、 $(CR_aR_b)_pN(R_a)(CR_aR_b)_q$ であり；X₁およびX₂は、ハロゲンおよびOSO₂R_cから各々独立して選択され；

Pは、

【化 2】



であり；

Qは、アルキルで任意で置換される、ベンズイミダゾリルであり；

R_a、R_b、およびR_dは、H、およびアルキルから各々独立して選択され；

R_cは、アルキルであり；

pおよびqは、1、2、3および4から各々独立して選択される]

の化合物もしくはそのN-オキシド、または前記式(I)の化合物もしくはそのN-オキシドの薬学的に許容される塩、溶媒和物、もしくは互変異性体。

【請求項 2】

pは1であり、qは2であり；またはpは2であり、qは1であり；または、pおよびqの両方は2である、請求項1に記載の化合物もしくはそのN-オキシド、または薬学的に許容されるその塩、溶媒和物、もしくは互変異性体。

【請求項 3】

Zは(CH₂)_pNH(CH₂)_qである、請求項1もしくは2に記載の化合物もしくはそのN-オキシド、または薬学的に許容されるその塩、溶媒和物、もしくは互変異性体。

【請求項 4】

Zは(CH₂)₂NH(CH₂)である、請求項3に記載の化合物もしくはそのN-オキシド、または薬学的に許容されるその塩、溶媒和物、もしくは互変異性体。

【請求項 5】

X₁およびX₂は、クロロ、プロモおよびヨードから各々独立して選択される、請求項1から4のいずれか一項に記載の化合物もしくはそのN-オキシド、または薬学的に許容されるその塩、溶媒和物、もしくは互変異性体。

【請求項 6】

X₁およびX₂は両方共にクロロである、請求項5に記載の化合物もしくはそのN-オキシド、または薬学的に許容されるその塩、溶媒和物、もしくは互変異性体。

【請求項 7】

Qは任意で置換されるベンズイミダゾリルである、請求項1から6のいずれか一項に記載の化合物もしくはそのN-オキシド、または薬学的に許容されるその塩、溶媒和物、もしくは互変異性体。

【請求項 8】

Qは、1つまたは複数のアルキル基で置換されるベンズイミダゾリルである、請求項7に記載の化合物もしくはそのN-オキシド、または薬学的に許容されるその塩、溶媒和物、もしくは互変異性体。

【請求項 9】

式(I)の化合物が式(II)

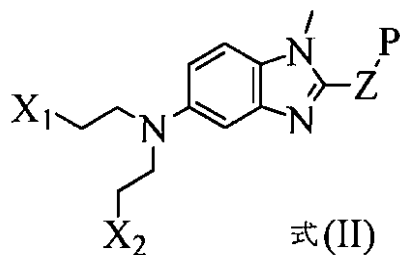
10

20

30

40

【化3】



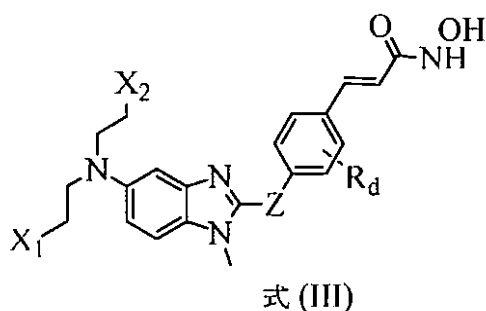
10

によって表される、請求項8に記載の化合物もしくはそのN-オキシド、または薬学的に許容されるその塩、溶媒和物、もしくは互変異性体。

【請求項10】

式(I)の化合物が式(III)

【化4】

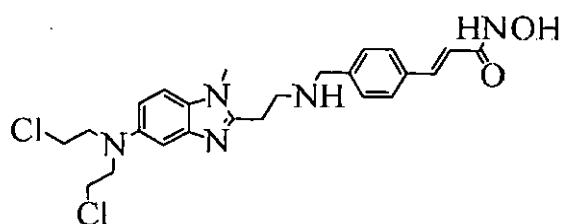


20

によって表される、請求項9に記載の化合物もしくはそのN-オキシド、または薬学的に許容されるその塩、溶媒和物、もしくは互変異性体。

【請求項11】

【化5】



30

である、請求項10に記載の化合物、または薬学的に許容されるその塩、溶媒和物、もしくは互変異性体。

【請求項12】

前記化合物の塩酸塩または溶媒和物である、請求項11に記載の化合物。

【請求項13】

請求項1から12のいずれか一項に規定される式(I)の化合物もしくはそのN-オキシド、または前記式(I)の化合物もしくはそのN-オキシドの薬学的に許容される塩、溶媒和物、もしくは互変異性体、および薬学的に許容される希釈剤または担体を含む医薬組成物。

【請求項14】

請求項1から12のいずれか一項に規定される式(I)の化合物もしくはそのN-オキシド、または前記式(I)の化合物もしくはそのN-オキシドの薬学的に許容される塩、溶媒和物、もしくは互変異性体を、1つまたは複数の他の治療薬と組合せて含む組成物。

【請求項15】

40

50

前記1つまたは複数の他の治療薬が、
 プロテアソーム阻害剤、
 IMiD、
 白金薬剤、
 葉酸アンタゴニスト、
 CD30抗体およびコンジュゲート、
 血液悪性腫瘍を処置する抗体(コンジュゲートしていてもよい)、
 B細胞受容体アンタゴニスト、
 PI3Kアンタゴニスト、
 BTK阻害剤、
 タキサン、
 卵巣がんを処置する抗体(コンジュゲートしていてもよい)、
 多発性骨髄腫を処置する抗体、
 アントラサイクリン、
 プリンアンタゴニスト、
 PNPアンタゴニスト、
 Bcr-ablチロシンキナーゼブロッカー、
 mTorアンタゴニスト、
 CD40活性化に影響する薬剤、
 マルチチロシンキナーゼアンタゴニスト、および
 二機能性抗体
 から選択される、請求項14に記載の組成物。

10

【請求項 16】

前記1つまたは複数の他の治療薬が、
 ボルテゾミブ、カルフィルゾミブ、サリドマイド、レナリドマイド、ボマリドミド、シス
 プラチン、カルボプラチン、ペメトレキセド、プララトレキサート、ブレンツキシマブ、
 ベンドチン、抗CD20抗体、オファツムマブ、リツキシマブ、GA101、イブルチニブ、GS110
 1、IPI145、タキソール、パクリタキセル、アルファ葉酸受容体mab、CA125抗体、エロツ
 ズマブ、抗CD38 mab、ドキシソルピシン、イダルビシン、シタラビン、フルダラビン、ゲム
 シタビン、ホロデシン、イマチニブ、ダサチニブ、ボナチニブ、ニロチニブ、テムシロリ
 ムス、エベロリムス、CD40アンタゴニスト、CD40遺伝子薬、ソラフェニブ、アキシチニブ
 、およびCD19/CD3(コンジュゲートしていてもよい)
 から選択される、請求項14または15に記載の組成物。

30

【請求項 17】

医薬としての使用のための、請求項1から12のいずれか一項に規定される式(I)の化合物
 もしくはそのN-オキシド、または前記式(I)の化合物もしくはそのN-オキシドの薬学的に
 許容される塩、溶媒和物、もしくは互変異性体。

【請求項 18】

医薬としての使用のための、請求項14～16のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 19】

40

新生物疾患または免疫疾患を処置するための医薬としての使用のための、請求項1から1
 2のいずれか一項に規定される式(I)の化合物もしくはそのN-オキシド、または前記式(I)
 の化合物もしくはそのN-オキシドの薬学的に許容される塩、溶媒和物、もしくは互変異性
 体。

【請求項 20】

新生物疾患または免疫疾患を処置するための、請求項14～16のいずれか一項に記載の組
 成物。

【請求項 21】

前記新生物疾患が固形腫瘍である、請求項19又は20に記載の使用のための化合物もしく
 は組成物。

50

【請求項 2 2】

前記固形腫瘍が黒色腫、乳がん、肺がん、結腸がん、腎臓がん、または肉腫である、請求項21に記載の使用のための化合物もしくは組成物。

【請求項 2 3】

新生物疾患または免疫疾患の処置での同時、別々または逐次的な使用のための組合せ調製に適する、請求項1から12のいずれか一項に規定される式(I)の化合物もしくはそのN-オキシド、または前記式(I)の化合物もしくはそのN-オキシドの薬学的に許容される塩、溶媒和物、もしくは互変異性体、および請求項14～16のいずれか一項に規定される1つまたは複数の他の治療薬を含有する組成物。

【発明の詳細な説明】

10

【技術分野】

【0 0 0 1】

本発明は、アルキル化剤および/またはHDAC経路の阻害剤として作用するヒドロキサム酸化合物のクラス、その使用、その調製方法および前記化合物を含む組成物に関する。これらの化合物は、新生物疾患および免疫疾患の処置を含む、様々な治療領域で潜在的な有用性を有する。

【背景技術】

【0 0 0 2】

がんは、体の一部の細胞が制御不能に増殖する、生命にとって最も危険な疾患の1つである。アメリカがん協会からの最新のデータによると、2011年には、米国において1,600,000件のがんの新症例があると推定される。がんは米国で第2の主要な死因であり(心疾患に次いで第2位)、2011年に570,000人を超える人々の生命を奪うであろう。実際、米国に居住している全ての男性の50%および全ての女性の33%が生存中にある種のがんを起こすと推定される。したがって、がんは、米国の公衆衛生において多大なる負担となり、また米国においてかなりの費用を占める疾患である。何十年もの間、外科手術、化学療法および放射線が、様々ながんに対する確立された処置であった。通常、患者は、疾患の型および程度に応じて、これらの処置の組合せを受ける。しかし、外科手術処置が不可能である場合は、化学療法ががん患者のための最も重要な選択肢である。

20

【0 0 0 3】

1963年に最初に合成された周知の化学療法であるベンダムスチンは、アルキル化ナイトロジェンマスタード部分、および推奨されたプリン類似体作用を有するプリン様ベンズイミダゾール部分からなる(Barman Balfour JAら、Drugs 2001; 61: 631～640頁)。ベンダムスチンは、軽度のリンパ腫(Herold Mら、Blood、1999; 94、増補1: 262a)、多発性骨髄腫(Poenisch Wら、Blood 2000; 96、増補1: 759a)、およびいくつかの固形腫瘍(Kollmannsberger Cら、Anticancer Drugs 2000; 11: 535～539頁)に対して、実質的に活性を有することが示されている。また、ベンダムスチンがリンパ腫細胞で効果的にアポトーシスを誘導することも報告された(Chow KUら、Haematologica、2001; 86: 485～493頁)。その薬剤は、慢性リンパ球性白血病(CLL)の処置、およびリツキシマブまたはリツキシマブ含有療法による処置の間かそれから6カ月以内に進行した無痛性のB細胞非ホジキンリンパ腫(NHL)の処置に関してFDAの承認を受けた。

30

40

【0 0 0 4】

近年、ヒストンデアセチラーゼ(HDAC)が、がん処置のための重要な疾患標的として浮かび上がってきた[Minucci, S.ら、Nat Rev Cancer 2006、6、38～51頁]。ヒトHDAC酵素は、それらの配列相同性によってクラスI～IVに分類される18個のアイソフォームを有する。一般に古典的HDACと呼ばれるクラスI、IIおよびIVは、11個のファミリーメンバーで構成される。クラスIII HDACは、7つの酵素からなり、他のHDACファミリーメンバーとは異なることから、独自の用語サーチュインが与えられている。HDAC酵素の阻害は、クロマチンのリモデリングと関連し、遺伝子発現のエピジェネティックな調節において鍵となる役割を担っている、ヒストンアセチル化を導く。さらに、HDAC阻害剤は、がん処置に関連する多くの重要なシグナル伝達ネットワークを変更することができる、HSP90、アルファ

50

チューブリン、Ku-70、Bcl-6、インポーチン、コルタクチン、p53、STAT1、E2F1、GATA-1 およびNF- κ Bなどの多くの重要な非ヒストンタンパク質のアセチル化を引き起こすことが示された。HDAC阻害剤の基礎をなす作用機構には、分化、細胞周期アレスト、DNA修復の阻害、アポトーシスの誘導、腫瘍サプレッサーの上方制御、増殖因子の下方制御、酸化ストレスおよび自己消化が含まれる。過去10年に、多数の構造的に多様なHDAC阻害剤が同定されており、短鎖脂肪酸(バルプロ酸)、ヒドロオキサメート(SAHA、LBH589、PXD101、JNJ-26481585、ITF2357、CUDC-101)、環状テトラペプチド(FK-228)、ベンズアミド(MS-275)およびいくつかの他の化合物(CHR-3996、4SC-201、SB939)を含めて、少なくとも12個のHDAC阻害剤が現在がん処置についてヒトにおける臨床試験中である。それらの中でも、SAHAおよびFK-228は、進行した皮膚T細胞リンパ腫の処置に関して、米国FDAの承認が得られている。

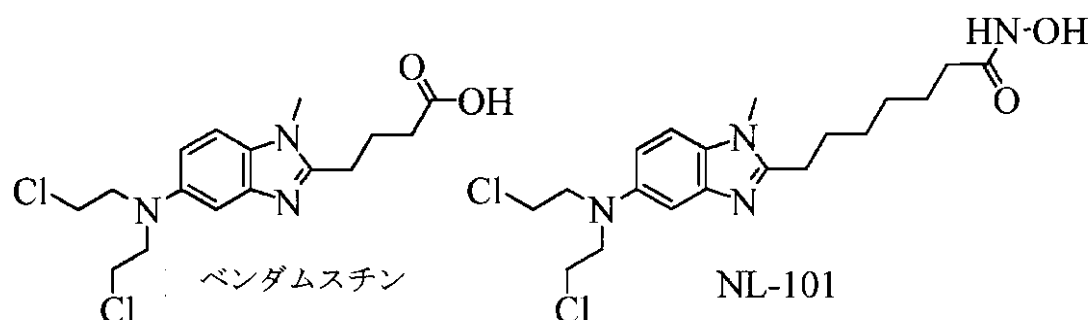
10

【0005】

WO 2010/085377は、HDAC経路を阻害し、新生物疾患または自己免疫性疾患の処置で潜在的な有用性を有する、ヒドロキサム酸誘導体のクラスに言及する。開示される化合物の1つは、下に示す構造を有するNL-101である：

【0006】

【化1】



20

【0007】

生物的なアッセイにより、NL-101がHDAC酵素を強力に阻害することが示された(9nMのHDAC1 IC₅₀)。NL-101は、NCI-60細胞系パネルスクリーニングのためにNCI(NSC#751447)へ送られた。データは、NL-101が様々なヒトがん型を代表するNCI-60細胞系で、ベンダムスチンより約25～100倍強力であることを示した。

30

【先行技術文献】

【特許文献】

【0008】

【特許文献1】WO 2010/085377

【特許文献2】米国特許第4,522,811号

【非特許文献】

【0009】

【非特許文献1】Barman Balfour JAら、Drugs 2001; 61: 631～640頁

40

【非特許文献2】Herold Mら、Blood、1999; 94、増補1: 262a

【非特許文献3】Poenisch Wら、Blood 2000; 96、増補1: 759a

【非特許文献4】Kollmannsberger Cら、Anticancer Drugs 2000; 11: 535～539頁

【非特許文献5】Chow KUら、Haematologica、2001; 86: 485～493頁

【非特許文献6】Minucci, S.ら、Nat Rev Cancer 2006、6、38～51頁

【非特許文献7】Nature Reviews of Drug Discovery、2008、7巻、255頁

【非特許文献8】Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters、1994、4巻、1985頁

【非特許文献9】SharkeyおよびGoldenberg、CA Cancer J. Clin. 2006年7月～8月; 56(4): 226～243頁

【非特許文献10】Mol Cancer Therapy.2004年3月; 3(3):233～44頁

50

【非特許文献 1 1】T.W.Greene、Protecting Groups in Organic Synthesis、3版、Wiley & Sons、1999

【非特許文献 1 2】Emadi Aら、Nat Rev Clin Oncol. 2009年11月; 6(11):638 ~ 47頁

【非特許文献 1 3】Perini PらNeurol Sci. 2008年9月; 29増補2:S233 ~ 4頁

【非特許文献 1 4】Szyf M. Clin Rev Allergy Immunol. 2010年8月;39(1):62 ~ 77頁

【非特許文献 1 5】Tetrahedron Letters、41、(2000)、6285 ~ 6288頁

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0010】

既存の療法に勝る利点、例えば向上した効力もしくは選択性、または低減された毒性を好ましくは有する、がんおよび自己免疫疾患の処置のために有益な、さらなる医薬への継続した必要性がある。

10

【課題を解決するための手段】

【0011】

本発明は、アルキル化剤および/またはHDAC経路の阻害剤として作用するヒドロキサム酸誘導体のクラスに関する。本発明の単一の二重機能性小分子は、2つの異なる方面から同時にがん細胞を相乗的に攻撃することができる(DNA傷害およびHDAC経路の阻害)。したがって、本発明の化合物は、腫瘍、例えばペンダムスチンおよび/またはHDAC経路の阻害剤によって治療可能なものを有する患者の処置で役立つことができる。本発明の化合物は、免疫疾患の予防および処置でさらに役立つことができる。

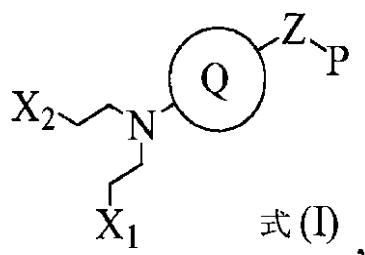
20

【0012】

したがって、1つの態様では、本発明は、式(I)

【0013】

【化2】



30

【0014】

[式中、

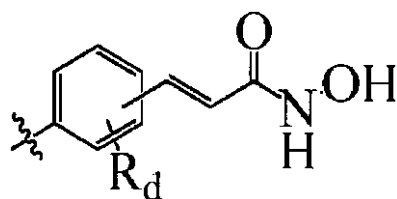
Zは、 $(CR_aR_b)_pN(R_a)(CR_aR_b)_q$ であり；

X_1 および X_2 は、ハロおよび OSO_2R_c から各々独立して選択され；

Pは、

【0015】

【化3】



40

【0016】

であり；

Qは、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ハロ、ニトロ、オキソ、

50

シアノまたは OR_e で任意で置換される、ヘテロアリールであり；

R_a 、 R_b 、 R_d および R_e は、H、アルキル、アルケニルおよびアルキニルから各々独立して選択され；

R_c は、アルキル、アルケニルおよびアルキニルから選択され；

pおよびqは、0、1、2、3および4から各々独立して選択される]

の化合物もしくはそのN-オキシド、または前記式(I)の化合物もしくはそのN-オキシドの薬学的に許容される塩、溶媒和物もしくは多形もしくは互変異性体に関する。

【0017】

好ましくは、pおよびqは、1、2および3から各々独立して選択される。より好ましくは、pは1であり、qは2であり；または、pは2であり、qは1であり；または、pは0であり、qは3であり；または、pは3であり、qは0であり；または、pおよびqの両方は2である。

10

【0018】

好ましくは、Zは $(CH_2)_pNH(CH_2)_q$ である。最も好ましくは、Zは $(CH_2)_2NH(CH_2)$ である。

【0019】

好ましくは、 X_1 および X_2 は、ハロから各々独立して選択される。より好ましくは、 X_1 および X_2 は、クロロ、ブromoおよびヨードから各々独立して選択される。最も好ましくは、 X_1 および X_2 は、両方共にクロロである。

【0020】

好ましくは、Qは任意で置換される9~10員環のヘテロアリールである。より好ましくは、Qは任意で置換されるベンズイミダゾリルである。さらにより好ましくは、Qは、1つまたは複数のアルキル基で置換されるベンズイミダゾリルである。さらにより好ましくは、Qは、1つ、2つまたは3つのメチル基で置換されるベンズイミダゾリルである。最も好ましくは、Qは、メチル基で置換されるベンズイミダゾリルである。

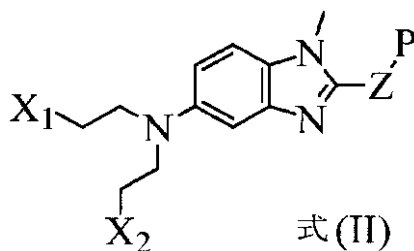
20

【0021】

好ましい実施形態では、本発明の化合物は、式(II)で表される：

【0022】

【化4】



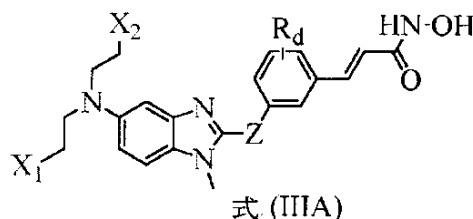
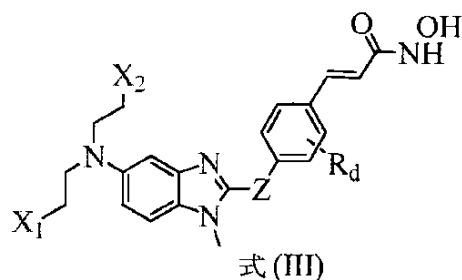
30

【0023】

より好ましい実施形態では、本発明の化合物は、式(III)または式(IIIA)で表される：

【0024】

【化5】



40

【0025】

より好ましい実施形態では、本発明の化合物は、式(III)または式(IIIA)で表され、式

50

中、 X_1 および X_2 はハロゲンから各々独立して選択され、Zは $(CH_2)_pNH(CH_2)_q$ である。

【0026】

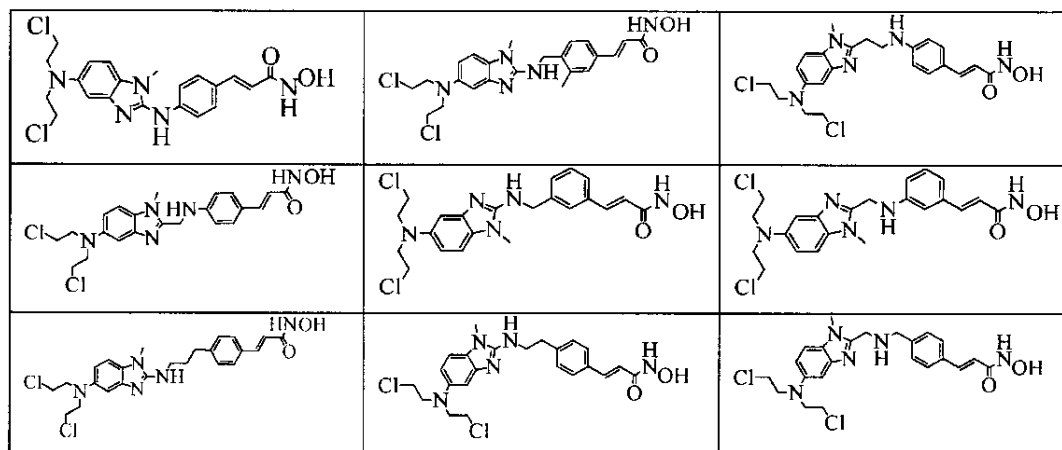
さらにより好ましい実施形態では、本発明の化合物は、式(III)または式(IIIA)で表され、式中、 X_1 および X_2 は両方共にクロロであり、Zは $(CH_2)_2NH(CH_2)_2$ である。

【0027】

以下の化合物が好ましい：

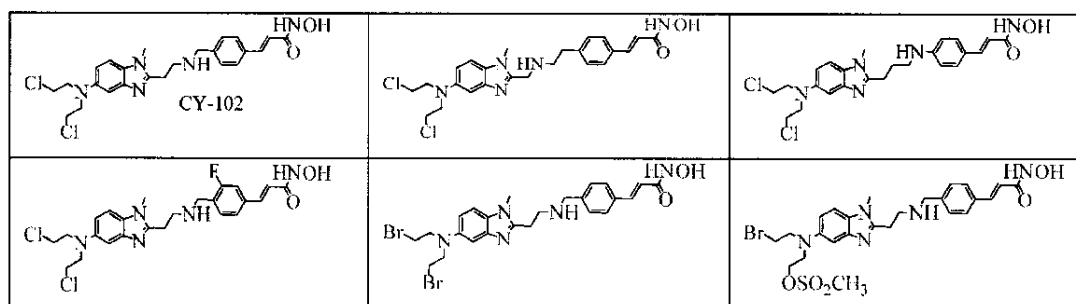
【0028】

【化6】



10

20



30

【0029】

式(I)の化合物のアルケン基は、(E)または(Z)-異性体の形であってよいが、好ましくは(E)異性体である。詳細には、最も好ましい化合物CY-102は、(E)異性体である。

【0030】

本発明の化合物が塩または溶媒和物の形で存在し、任意で塩または溶媒和物の形で投与されてもよいことを認識するべきである。本発明は、上記の化合物およびその改変形態のいずれか1つの任意の薬学的に許容される塩および溶媒和物を包含する。

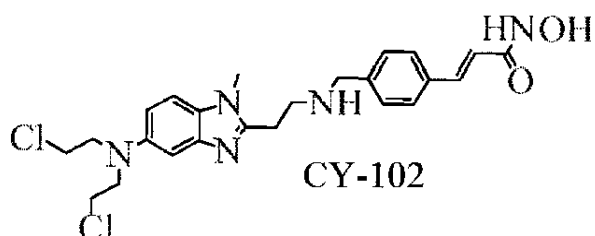
【0031】

最も好ましい化合物は、化合物CY-102または薬学的に許容されるその塩、溶媒和物もしくは多形である：

40

【0032】

【化7】



50

【0033】

さらに、新生物疾患または免疫障害の処置での使用、その治療的使用、および疾患/障害の処置のための医薬の製造のための化合物の使用のための、上記の化合物、改変形および/またはその塩もしくは溶媒和物の1つまたは複数を含有する医薬組成物も、本発明の適用範囲内である。

【0034】

本発明は、それを必要とする対象に、上記の化合物、改変形および/またはその塩もしくは溶媒和物、および組成物の1つまたは複数の有効量を投与することによって、新生物障害(例えば、がん、骨髄異形成症候群または骨髄増殖性疾患)を処置する方法にも関する。

10

【0035】

さらに、本発明は、それを必要とする対象に、上記の化合物、改変形および/またはその塩もしくは溶媒和物、および組成物の1つまたは複数の有効量を投与することによって、免疫疾患(例えば、慢性関節リウマチおよび多発性硬化症)を処置する方法に関する。

【0036】

本発明の1つまたは複数の実施形態の詳細は、下の記載に示される。本発明の他の特徴、目的および利点は、記載および請求項から明らかとなる。実施例および原請求項に記載されるいかなる具体的な特徴を含む、本明細書に記載される本発明の全ての実施形態/特徴(化合物、医薬組成物、製造/使用の方法など)は、適用できないか、明示的に否認されない限り、お互いと統合することができることを理解すべきである。

20

【0037】

本発明の化合物は、1つまたは複数の不斉炭素原子を含有することができる。したがって、化合物は、ジアステレオマー、鏡像異性体またはそれらの混合物として存在することができる。化合物の合成では、出発物質または中間体として、ラセミ化合物、ジアステレオマーまたは鏡像異性体を使用することができる。ジアステレオマー化合物は、クロマトグラフィーまたは結晶化方法によって分離することができる。同様に、鏡像異性混合物は、同じ技術または当技術分野で公知の他の技術を使用して分離することができる。不斉炭素原子の各々はRまたはS立体配置であってよく、これらの立体配置の両方とも本発明の範囲内である。

【0038】

30

改変されていない化合物と比較して向上した(例えば、強化された、より大きい)医薬溶解性、安定性、生物学的利用能および/または治療指数を有する改変形を含むそのような化合物のいずれか1つの改変化合物も企図される。改変形の例には、プロドラッグ誘導体、重水素富化化合物、およびポリエチレングリコール、デキストラン、ポリビニルアルコール、炭水化物重合体、抗体、小生体分子、例えばビタミンEもしくはその誘導体との化合物コンジュゲート、またはそれらの混合物が含まれるが、これらに限定されない。例えば:

・プロドラッグ誘導体:プロドラッグは、対象への投与の後に、*in vivo*で本発明の活性化合物に変換される[Nature Reviews of Drug Discovery、2008、7巻、255頁]。多くの例では、プロドラッグ自体も本発明による化合物の範囲内に入ることに注意されたい。本発明の化合物のプロドラッグは、標準の有機反応によって、例えばカルバミル化薬剤(例えば、1,1-アシロキシアルキルカルボノクロリデート、パラ-ニトロフェニルカーボネートなど)またはアシル化剤と反応させることによって調製することができる。プロドラッグを作製する方法および戦略のさらなる例は、Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters、1994、4巻、1985頁に記載される。

40

・重水素富化化合物:重水素(Dまたは ^2H)は、水素の安定した非放射性同位体であり、2.0144の原子量を有する。水素は、同位体 ^XH (水素またはプロチウム)、D(^2H または重水素)およびT(^3H またはトリチウム)の混合物として天然に存在する。重水素の天然の存在度は、0.015%である。当業者は、H原子を有する全ての化合物において、H原子は実際にはHおよびDの混合物を表し、約0.015%がDであることを認識する。したがって、0.015%のその天

50

然の存在度より大きくなるように富化された重水素のレベルを有する化合物は、非天然であると、その結果、それらの非富化対応物に対して新規であるとみなすべきである。

・化合物-ポリマーコンジュゲート:多くの抗がん剤は、*in vivo*の動物異種移植に対して優れた抗腫瘍活性を示す。しかし、それらの水難溶性は、これらの薬物の投与を困難にする。これらの難溶性薬物の薬学的および薬物動態学的欠点を克服する1つのアプローチは、ポリマー、例えばポリエチレングリコール、デキストラン、ポリビニルアルコールおよび炭水化物重合体にそれらを共有結合させることである。このアプローチを用いて、ポリマーコンジュゲートを水性媒体で非経口的に投与することができるように、抗がん剤の水溶性を向上させることができる。

・化合物-抗体コンジュゲート:長年、ヒトのがんへ毒性薬剤を特異的に送達するためにモノクローナル抗体(MAb)を用いることは、とりわけ標的化薬物療法の分野において科学者の目標であった。腫瘍関連MAbおよび適する毒性薬剤のコンジュゲートが開発されている。毒性薬剤は最も一般的には化学療法剤であるが、特にがんの療法のためには、粒子放出放射性核種、または細菌もしくは植物の毒素もMAbとコンジュゲートされている(SharkeyおよびGoldenberg, CA Cancer J. Clin. 2006年7月~8月; 56(4):226~243頁)。MAb-化学療法剤コンジュゲートを用いる利点は、(a)化学療法剤は、それ自体構造的に明確であり;(b)化学療法剤は、しばしばMAb抗原結合領域から離れた特定部位で、非常に明確なコンジュゲーション化学的性質を用いてMAbタンパク質に連結され;(c)MAb-化学療法剤コンジュゲートは、MAbおよび細菌または植物の毒素を含む化学コンジュゲートより再現的に作製することができ、それ自体が商品開発および規制当局の承認にさらに適合するものであり;ならびに (d)MAb-化学療法剤コンジュゲートは、放射性核種MAbコンジュゲートより全身毒性が数桁低いことである。

【0039】

本発明の化合物が遊離塩基形を有する場合は、化合物は、化合物の遊離塩基形を、薬学的に許容される無機または有機の酸、例えば、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素塩などのハロゲン化水素酸塩;硫酸塩、硝酸塩、リン酸塩などの他の無機酸;ならびにエタンスルホン酸塩、トルエンスルホン酸塩およびベンゼンスルホン酸塩などのアルキルおよびモノアリールスルホン酸塩;ならびに他の有機酸およびそれらの対応する塩、例えば、酢酸塩、酒石酸塩、マレイン酸塩、コハク酸塩、クエン酸塩、安息香酸塩、サリチル酸塩およびアスコルビン酸塩と反応させることによって、薬学的に許容される酸付加塩として調製することができる。本発明のさらなる酸付加塩には、限定されずに以下のものが含まれる: アジピン酸塩、アルギン酸塩、アルギネート、アスパラギン酸塩、硫酸水素塩、亜硫酸水素塩、臭化物、酪酸塩、樟脳酸塩、樟脳スルホン酸塩、カプリル酸塩、塩化物、クロロ安息香酸塩、シクロペンタンプロピオン酸塩、ジグルコン酸塩、リン酸二水素、ジニトロベンゾエート、ドデシル硫酸塩、フマル酸塩、ガラクテレート(ムチン酸から)、ガラクトン酸塩、グルコヘプタオエート、グルコン酸塩、グルタミン酸塩、グリセロリン酸塩、ヘミコハク酸塩、ヘミスルフェート、ヘプタン酸塩、ヘキサノ酸塩、馬尿酸塩、2-ヒドロキシエタンスルホン酸塩、ヨウ化物、イセチオン酸塩、イソ酪酸塩、乳酸塩、ラクトビオネート、マロン酸塩、マンデル酸塩、メタリン酸塩、メタンスルホン酸塩、メチルベンゾエート、リン酸一水素塩、2-ナフタレンスルホン酸塩、ニコチン酸塩、シュウ酸塩、オレイン酸塩、パモエート、ペクチネート、ペルオキシ硫酸塩、フェニル酢酸塩、3-フェニルプロピオン酸塩、ホスホン酸塩およびフタル酸塩。

【0040】

本発明の化合物が遊離酸形を有する場合は、化合物の遊離酸形を薬学的に許容される無機または有機の塩基と反応させることによって、薬学的に許容される塩基付加塩を調製することができる。そのような塩基の例は、カリウム、ナトリウムおよびリチウムの水酸化物を含むアルカリ金属水酸化物;バリウムおよびカルシウムの水酸化物などのアルカリ土類金属水酸化物;アルカリ金属アルコキシド、例えば、カリウムエタノレートおよびナトリウムプロパノレート;ならびに水酸化アンモニウム、ピペリジン、ジエタノールアミンおよびN-メチルグルタミンなどの様々な有機塩基である。さらに、本発明の化合物のアル

ミニウム塩も含まれる。本発明のさらなる塩基塩には、限定されずに以下のものが含まれる：銅、第二鉄、第一鉄、リチウム、マグネシウム、第二マンガン、第一マンガン、カリウム、ナトリウムおよび亜鉛の塩。有機塩基塩には、限定されずに、一級、二級および三級アミン、天然に存在する置換アミンを含む置換アミン、環状アミンの塩および塩基性イオン交換樹脂が含まれ、例えば、アルギニン、ペタイン、カフェイン、クロロプロカイン、コリン、N,N'-ジベンジルエチレンジアミン(ベンザチン)、ジシクロヘキシルアミン、ジエタノールアミン、2-ジエチルアミノエタノール、2-ジメチルアミノエタノール、エタノールアミン、エチレンジアミン、N-エチルモルホリニウム、N-エチルピペリジン、グルカミン、グルコサミン、ヒスチジン、ヒドラパミン、イソプロピルアミン、リドカイン、リシン、メグルミン、N-メチル-D-グルカミン、モルホリン、ピペラジン、ピペリジン、ポリアミン樹脂、プロカイン、プリン、テオプロミン、トリエタノールアミン、トリエチルアミン、トリメチルアミン、トリプロピルアミンおよびトリス-(ヒドロキシメチル)-メチルアミン(トロメタミン)の塩である。遊離酸形は、極性溶媒での溶解性などの物理的性質でそれらのそれぞれの塩形から一般的に多少異なるが、他の点では、塩は、本発明の目的に関してそれらのそれぞれの遊離酸形と同等であることを認識するべきである。

【0041】

一態様では、薬学的に許容される塩は、塩酸塩、臭化水素塩、メタンスルホン酸塩、トルエンスルホン酸、酢酸塩、フマル酸塩、硫酸塩、硫酸水素塩、コハク酸塩、クエン酸塩、リン酸塩、マレイン酸塩、硝酸塩、酒石酸塩、安息香酸塩、重炭酸塩、炭酸塩、水酸化ナトリウム塩、水酸化カルシウム塩、水酸化カリウム塩、トロメタミン塩またはそれらの混合物である。

【0042】

化合物CY-102は、好ましくは塩酸塩として形成および/または使用される。

【0043】

三級窒素含有基を含む本発明の化合物は、(C₁-₄)ハロゲン化アルキル、例えば、メチル、エチル、イソプロピルおよびtert-ブチル塩化物、臭化物およびヨウ化物；ジ-(C₁-₄)アルキル硫酸塩、例えば、ジメチル、ジエチルおよびジアミル硫酸塩；ハロゲン化アルキル、例えば、デシル、ドデシル、ラウリル、ミリスチルおよびステアリル塩化物、臭化物およびヨウ化物；ならびにアリール(C₁-₄)ハロゲン化アルキル、例えば、塩化ベンジルおよび臭化フェネチルなどの薬剤で四級化することができる。そのような塩は、本発明の水溶性および油溶性化合物の両方の調製を可能にする。

【0044】

三級窒素原子を有する抗がん剤の、アミン-N-オキシドおよびN-オキシドとしても知られるアミノオキシドは、プロドラッグとして開発された[Mol Cancer Therapy.2004年3月；3(3):233~44頁]。三級窒素原子を含む本発明の化合物は、過酸化水素(H₂O₂)、カロー酸またはメタクロロ過安息香酸(mCPBA)のような過酸などの薬剤によって酸化して、オキシドアミンを形成することができる。

【0045】

化合物CY-102は、例えば、そのN-オキシドまたはその塩の形で用いることができる。

【0046】

本発明は、本発明の化合物および医薬賦形剤、ならびに他の従来の薬学的に不活性の薬剤を含む医薬組成物を包含する。担体または希釈剤として一般的に用いられる任意の不活性の賦形剤、例えば糖、多価アルコール、可溶性ポリマー、塩および脂質を、本発明の組成物で用いることができる。使用することができる糖および多価アルコールには、ラクトース、スクロース、マンニトールおよびソルビトールが含まれるが、これらに限定されない。使用することができる可溶性ポリマーの例は、ポリオキシエチレン、ポロキサマー、ポリビニルピロリドンおよびデキストランである。有益な塩には、塩化ナトリウム、塩化マグネシウムおよび塩化カルシウムが含まれるが、これらに限定されない。使用することができる脂質には、脂肪酸、グリセロール脂肪酸エステル、糖脂質およびリン脂質が含まれるが、これらに限定されない。

【0047】

さらに、医薬組成物は、結合剤(例えば、アカシアゴム、コーンスターチ、ゼラチン、カルボマー、エチルセルロース、グアーガム、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポビドン)、崩壊剤(例えば、コーンスターチ、ジャガイモデンプン、アルギン酸、二酸化ケイ素、クロスカルメロースナトリウム、クロスポビドン、グアーガム、ナトリウムデンプングリコレート、Primogel)、様々なpHおよびイオン強度の緩衝剤(例えば、トリス-HCl、酢酸塩、リン酸塩)、表面への吸収を阻止するアルブミンまたはゼラチンなどの添加剤、洗浄剤(例えば、Tween20、Tween80、Pluronic F68、胆汁酸塩)、プロテアーゼ阻害剤、界面活性剤(例えば、ラウリル硫酸ナトリウム)、透過強化剤、可溶化剤(例えば、グリセロール、ポリエチレングリセロール、シクロデキストリン)、流動促進剤(例えば、コロイド状二酸化ケイ素)、抗酸化剤(例えば、アスコルビン酸、メタ重亜硫酸ナトリウム、ブチルヒドロキシアニソール)、安定剤(例えば、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース)、粘度増強剤(例えば、カルボマー、コロイド状二酸化ケイ素、エチルセルロース、グアーガム)、甘味料(例えば、スクロース、アスパルテーム、クエン酸)、着色料(例えば、ハッカ、サリチル酸メチルまたはオレンジ香味料)、保存料(例えば、チメロサル、ベンジルアルコール、パラベン)、滑沢剤(例えば、ステアリン酸、ステアリン酸マグネシウム、ポリエチレングリコール、ラウリル硫酸ナトリウム)、流動助剤(例えば、コロイド状二酸化ケイ素)、可塑剤(例えば、フタル酸ジエチル、クエン酸トリエチル)、乳化剤(例えば、カルボマー、ヒドロキシプロピルセルロース、ラウリル硫酸ナトリウム)、ポリマー皮膜(例えば、ポロキサマーまたはポロキサミン)、皮膜および皮膜形成剤(例えば、エチルセルロース、アクリレート、ポリメタクリレート)および/またはアジュバントをさらに含むことができる。

10

20

【0048】

一実施形態では、医薬組成物は、インプラントおよびマイクロカプセル送達系を含む制御放出製剤など、体からの急速な排出から化合物を保護する担体で調製される。生分解性、生体適合性のポリマー、例えばエチレン酢酸ビニル、ポリ無水物、ポリグリコール酸、コラーゲン、ポリオルトエステルおよびポリ乳酸などを用いることができる。そのような製剤の調製方法は、当業者に明らかであろう。材料は、Alza CorporationおよびNova Pharmaceuticals, Inc.からも市販されている。リボソーム懸濁液(ウイルス抗原に対するモノクローナル抗体を有する感染細胞を標的にするリボソームを含む)を、薬学的に許容される担体として用いることもできる。これらは、例えば米国特許第4,522,811号に記載されるような当業者に公知の方法によって調製することができる。

30

【0049】

さらに、本発明は、本発明の化合物の任意の固体または液体の物理的形態を含む医薬組成物を包含する。例えば、化合物は、結晶形、非晶形であってよく、任意の粒径を有することができる。粒子は超微粉碎されてもよく、または凝塊状の粒状顆粒剤、散剤、油剤、油性懸濁剤または任意の他の形態の固体もしくは液体の物理的形態であってもよい。

【0050】

定義:

用語「アルキル」は、1~20個の炭素原子を含有する(例えば、 $C_1 \sim C_{10}$)、直鎖または分枝状の炭化水素を指す。アルキルの例には、メチル、メチレン、エチル、エチレン、*n*-プロピル、*i*-プロピル、*n*-ブチル、*i*-ブチルおよび*t*-ブチルが含まれるが、これらに限定されない。好ましくは、アルキル基は1~10個の炭素原子を有する。より好ましくは、アルキル基は1~4個の炭素原子を有する。

40

【0051】

用語「アルケニル」は、2~20個の炭素原子(例えば、 $C_2 \sim C_{10}$)および1つまたは複数の二重結合を含有する、直鎖または分枝状の炭化水素を指す。アルケニルの例には、エテニル、プロペニルおよびアリルが含まれるが、これらに限定されない。好ましくは、アルキレン基は2~10個の炭素原子を有する。より好ましくは、アルキレン基は2~4個の炭素原子を有する。

50

【0052】

用語「アルキニル」は、2～20個の炭素原子(例えば、 $C_2 \sim C_{10}$)および1つまたは複数の三重結合を含有する、直鎖または分枝状の炭化水素を指す。アルキニルの例には、エチニル、1-プロピニル、1-および2-ブチニルならびに1-メチル-2-ブチニルが含まれるが、これらに限定されない。好ましくは、アルキニル基は2～10個の炭素原子を有する。より好ましくは、アルキニル基は2～4個の炭素原子を有する。

【0053】

用語「シクロアルキル」は、3～30個の炭素原子(例えば、 $C_3 \sim C_{12}$ 、 $C_3 \sim C_8$ 、 $C_3 \sim C_6$)を有する飽和炭化水素環系を指す。シクロアルキルの例には、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチルおよびシクロオクチルが含まれるが、これらに限定されない。

10

【0054】

用語「ヘテロアリール」は、O、N、S、PおよびSeから選択される1つまたは複数のヘテロ原子を有する、芳香族5～8員環の単環式または8～12員環の二環式環系を指す。ヘテロアリール基の例には、ピリジル、フリル、イミダゾリル、ベンズイミダゾリル、ピリミジニル、チエニル、キノリニル、インドリルおよびチアゾリルが含まれる。

【0055】

「ハロ」は、フルオロ、クロロ、ブロモまたはヨードを意味する。

【0056】

「保護された誘導体」は、反応部位が保護基でブロックされる化合物の誘導体を意味する。保護された誘導体は医薬の調製で有益であるか、またはそれ自体が阻害剤として活性であってよい。適する保護基の包括リストは、T.W.Greene、Protecting Groups in Organic Synthesis、3版、Wiley & Sons、1999に見出すことができる。

20

【0057】

「薬学的に許容される担体」は、医薬組成物、すなわち患者への投与が可能である剤形を形成するために、本発明の化合物と混合される、非毒性の溶媒、分散剤、賦形剤、アジュバントまたは他の材料を意味する。薬学的に許容される担体の例には、適するポリエチレングリコール(例えば、PEG400)、界面活性剤(例えば、Cremophor)またはシクロポリサッカライド(例えば、ヒドロキシプロピル- β -シクロデキストリンまたはスルホブチルエーテル β -シクロデキストリン)、ポリマー、リポソーム、ミセル、ナノスフェアなどが含まれる。

30

【0058】

本明細書に記載される組成物の「治療的有效量」は、任意の医療処置に適用できる合理的な有益性/危険率比で、処置対象に治療効果を付与する組成物の量を意味する。治療効果は、客観的(すなわち、ある検査またはマーカーによって測定可能)または主観的(すなわち、対象は効果の徴候を示すか、それを感じとる)であってよい。上記の組成物の有効量は、約0.1mg/kg～約500mg/kg、好ましくは約0.2～約50mg/kgの範囲であってよい。また、有効用量は、投与経路、ならびに他の薬剤との同時使用の可能性に応じて変動する。しかし、本発明の組成物の総日使用量は、主治医によって健全な医学判断の範囲内で決定されると理解される。任意の特定の患者のための特定の治療的有效用量レベルは、処置される障害および障害の程度;使用される具体的な化合物の活性;使用される具体的な組成物;患者の年齢、体重、健康状態、性別および食事;使用される具体的な化合物の投与の時間、投与経路および排泄速度;処置の持続時間;使用される具体的な化合物と組合せで、または同時に用いられる薬物;ならびに医学で周知の類似の因子を含む、様々な因子によって決まる。

40

【0059】

本明細書で用いるように、用語「処置すること」は、障害、障害の症状または素因を治療、治癒、緩和、軽減、変更、回復、改善、向上または影響を及ぼす目的で、例えば、新生物もしくは免疫性障害を有するか、またはその症状もしくは素因を有する対象に、化合物を投与することを指す。用語「有効量」は、対象で意図される治療効果を付与するため

50

に必要とされる活性薬剤の量を指す。当業者によって認識されるように、有効量は、投与経路、賦形剤の使用および他の薬剤との同時使用の可能性に応じて異なってもよい。

【0060】

「対象」は、ヒトおよびヒト以外の動物を指す。ヒト以外の動物の例には、全ての脊椎動物、例えば、哺乳動物、例えばヒト以外の霊長類(特に高等霊長類)、イヌ、齧歯動物(例えば、マウスまたはラット)、モルモット、ネコおよび非哺乳動物、例えば鳥類、両生類、爬虫類などが含まれる。好ましい実施形態では、対象はヒトである。別の実施形態では、対象は実験動物または疾患モデルとして適する動物である。

【0061】

本発明による化合物が不十分な溶解性を示す場合は、化合物を可溶化する方法が用いられてもよい。そのような方法は当業者に知られており、限定されずに、pH調整および塩形成、エタノール、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール(PEG)300、PEG 400、DMA(10~30%)、DMSO(10~20%)、NMP(10~20%)などの共溶媒を用いること、ポリソルベート80、ポリソルベート20(1~10%)、クレモホルEL、Cremophor RH40、Cremophor RH60(5~10%)、Pluronic F68/ポロキサマー188(20~50%)、Solutol HS15(20~50%)、ビタミンE TPGSおよびd- α -トコフェリルPEG 1000スクシネート(20~50%)などの界面活性剤を用いること、HP β CDおよびSBE β CD(10~40%)などの複合体生成を用いること、ならびに先進的アプローチ、例えばミセル、ポリマーの添加、ナノ粒子懸濁液およびリポソーム形成を用いることが含まれる。

【0062】

「併用療法」には、他の生物学的活性成分(例えば、限定されずに第2の異なる抗新生物薬)および非薬物療法(例えば、限定されずに外科手術または放射線治療)とさらに組み合わせた、本発明の対象化合物の投与が含まれる。例えば、本発明の化合物は、他の薬学的活性化合物または非薬物療法、好ましくは本発明の化合物の効果を強化することができる化合物と併用することができる。本発明の化合物は、他の療法と同時に(単一の調製物または別々の調製物として)、または逐次的に投与されてもよい。一般に、併用療法は、療法の単一のサイクルまたはコースの間の2つ以上の薬物/治療の投与を想定する。

【0063】

一実施形態では、本発明の化合物は1つまたは複数の伝統的な化学療法剤と組み合わせて投与される。伝統的な化学療法剤は、腫瘍学の分野での広範囲な治療的処置を包含する。これらの薬剤は、腫瘍を縮小するため、手術後に残された残りのがん細胞を破壊するため、がんもしくはその処置に関して症状の寛解を誘導するため、寛解を維持するため、および/または軽減するために、疾患の様々な段階で投与される。そのような薬剤の例には、限定されずに、アルキル化剤、例えばニトロソ尿素(例えば、カルムスチン、ロムスチンおよびストレプトゾシン)、エチレンイミン(例えば、チオテパ、ヘキサメチルメラニン)、アルキルスルホン酸(例えば、ブスルファン)、ヒドラジンおよびトリアジン(例えば、アルトレタミン、プロカルバジン、ダカルバジンおよびテモゾロマイド)および白金ベースの薬剤(例えば、カルボプラチン、シスプラチンおよびオキサリプラチン);植物アルカロイド、例えばポドフィロトキシン(例えば、エトポシドおよびテニソピド)、タキサン(例えば、パクリタキセルおよびドセタキセル)、ピンカアルカロイド(例えば、ピンクリスチン、ピンブラスチンおよびビノレルピン);抗腫瘍抗生物質、例えばクロモマイシン(例えば、ダクチノマイシンおよびプリカマイシン)、アントラサイクリン(例えば、ドキソルビシン、ダウノルビシン、エピルビシン、ミトキサントロンおよびイダルビシン)、ならびにその他の抗生物質、例えばマイトマイシンおよびブレオマイシン;代謝拮抗薬、例えば葉酸アンタゴニスト(例えば、メトトレキセート)、ピリミジンアンタゴニスト(例えば、5-フルオロウラシル、フォクスウリジン、シタラビン、カペシタビンおよびゲムシタビン)、プリンアンタゴニスト(例えば、6-メルカプトプリンおよび6-チオグアニン)およびアデノシンデアミナーゼ阻害剤(例えば、クラドリビン、フルダラビン、ネララビンおよびペントスタチン);トポイソメラーゼ阻害剤、例えばトポイソメラーゼI阻害剤(トポテカン、イリノテカン)、トポイソメラーゼII阻害剤(例えば、アムサクリン、エトポシド、リ

10

20

30

40

50

ン酸エトボシド、テニボシド)ならびにその他の抗新生物薬、例えばリボヌクレオチド還元酵素阻害剤(ヒドロキシウレア)、副腎皮質ステロイド阻害剤(ミトタン)、抗微小管剤(エストラムスチン)およびレチノイド(ベクサロテン、イソトレチノイン、トレチノイン(ATRA))が含まれる。

【 0 0 6 4 】

本発明の一態様では、化合物は、様々な疾患状態に関与するタンパク質キナーゼをモジュレートする1つまたは複数の標的化抗がん剤と組み合わせて投与することができる。そのようなキナーゼの例には、限定されずに以下のものが含まれてもよい。ABL1、ABL2/ARG、ACK1、AKT1、AKT2、AKT3、ALK、ALK1/ACVRL1、ALK2/ACVR1、ALK4/ACVR1B、ALK5/TGFR1、ALK6/BMPR1B、AMPK(A1/B1/G1)、AMPK(A1/B1/G2)、AMPK(A1/B1/G3)、AMPK(A1/B2/G1)、AMPK(A2/B1/G1)、AMPK(A2/B2/G1)、AMPK(A2/B2/G2)、ARAF、ARK5/NUAK1、ASK1/MAP3K5、ATM、Aurora A、Aurora B、Aurora C、AXL、BLK、BMPR2、BMX/ETK、BRAF、BRK、BRSK1、BRSK2、BTK、CAMK1a、CAMK1b、CAMK1d、CAMK1g、CAMK1Ia、CAMK1Ib、CAMK1Id、CAMK1Ig、CAMK4、CAMKK1、CAMKK2、CDC7-DBF4、CDK1サイクリンA、CDK1サイクリンB、CDK1サイクリンE、CDK2サイクリンA、CDK2サイクリンA1、CDK2サイクリンE、CDK3サイクリンE、CDK4サイクリンD1、CDK4サイクリンD3、CDK5-p25、CDK5-p35、CDK6サイクリンD1、CDK6サイクリンD3、CDK7サイクリンH、CDK9サイクリンK、CDK9サイクリンT1、CHK1、CHK2、CK1a1、CK1d、CK1ε、CK1g1、CK1g2、CK1g3、CK2a、CK2a2、c-KIT、CLK1、CLK2、CLK3、CLK4、c-MER、c-MET、COT1/MAP3K8、CSK、c-SRC、CTK/MATK、DAPK1、DAPK2、DCAMKL1、DCAMKL2、DDR1、DDR2、DLK/MAP3K12、DMPK、DMPK2/CDC42BPG、DNA-PK、DRAK1/STK17A、DYRK1/DYRK1A、DYRK1B、DYRK2、DYRK3、DYRK4、EEF2K、EGFR、EIF2AK1、EIF2AK2、EIF2AK3、EIF2AK4/GCN2、EPAH1、EPAH2、EPAH3、EPAH4、EPAH5、EPAH6、EPAH7、EPAH8、EPHB1、EPHB2、EPHB3、EPHB4、ERBB2/HER2、ERBB4/HER4、ERK1/MAPK3、ERK2/MAPK1、ERK5/MAPK7、FAK/PTK2、FER、FES/FPS、FGFR1、FGFR2、FGFR3、FGFR4、FGR、FLT1/VEGFR1、FLT3、FLT4/VEGFR3、FMS、FRK/PTK5、FYN、GCK/MAP4K2、GRK1、GRK2、GRK3、GRK4、GRK5、GRK6、GRK7、GSK3a、GSK3b、Haspin、HCK、HGK/MAP4K4、HIPK1、HIPK2、HIPK3、HIPK4、HPK1/MAP4K1、IGF1R、IKKa/CHUK、IKKb/IKKB、IKKe/IKBKE、IR、IRAK1、IRAK4、IRR/INSRR、ITK、JAK1、JAK2、JAK3、JNK1、JNK2、JNK3、KDR/VEGFR2、KHS/MAP4K5、LATS1、LATS2、LCK、LCK2/ICK、LKB1、LIMK1、LOK/STK10、LRRK2、LYN、LYNB、MAPKAPK2、MAPKAPK3、MAPKAPK5/PRAK、MARK1、MARK2/PAR-1Ba、MARK3、MARK4、MEK1、MEK2、MEKK1、MEKK2、MEKK3、MELK、MINK/MINK1、MKK4、MKK6、MLCK/MYLK、MLCK2/MYLK2、MLK1/MAP3K9、MLK2/MAP3K10、MLK3/MAP3K11、MNK1、MNK2、MRCKa/CDC42BPA、MRCKb/CDC42BPB、MSK1/RPS6KA5、MSK2/RPS6KA4、MSSK1/STK23、MST1/STK4、MST2/STK3、MST3/STK24、MST4、mTOR/FRAP1、MUSK、MYLK3、MYO3b、NEK1、NEK2、NEK3、NEK4、NEK6、NEK7、NEK9、NEK11、NIK/MAP3K14、NLK、OSR1/OXSR1、P38a/MAPK14、P38b/MAPK11、P38d/MAPK13、P38g/MAPK12、P70S6K/RPS6KB1、p70S6Kb/RPS6KB2、PAK1、PAK2、PAK3、PAK4、PAK5、PAK6、PAK、PBK/TOPK、PDGFRa、PDGFRb、PDK1/PDPK1、PDK1/PDHK1、PDK2/PDHK2、PDK3/PDHK3、PDK4/PDHK4、PHKg1、PHKg2、PI3Ka、(p110a/p85a)、PI3Kb、(p110b/p85a)、PI3Kd、(p110d/p85a)、PI3Kg(p120g)、PIM1、PIM2、PIM3、PKA、PKAc、PKAcg、PKCa、PKCb1、PKCb2、PKCd、PKCε、PKCη、PKCg、PKCi、PKCμ/PRKD1、PKCν/PRKD3、PKCθ、PKCζ、PKD2/PRKD2、PKG1a、PKG1b、PKG2/PRKG2、PKN1/PRK1、PKN2/PRK2、PKN3/PRK3、PLK1、PLK2、PLK3、PLK4/SAK、PRX、PYK2、RAF1、RET、RIPK2、RIPK3、RIPK5、ROCK1、ROCK2、RON/MST1R、ROS/ROS1、RSK1、RSK2、RSK3、RSK4、SGK1、SGK2、SGK3/SGKL、SIK1、SIK2、SLK/STK2、SNARK/NUAK2、SRMS、SSTK/TSSK6、STK16、STK22D/TSSK1、STK25/YSK1、STK32b/YANK2、STK32c/YANK3、STK33、STK38/NDR1、STK38L/NDR2、STK39/STLK3、SRPK1、SRPK2、SYK、TAK1、TAOK1、TAOK2/TAO1、TAOK3/JIK、TBK1、TEC、TESK1、TGFR2、TIE2/TEK、TLK1、TLK2、TNIK、TNK1、TRKA、TRKB、TRKC、TRPM7/CHAK1、TSSK2、TSSK3/STK22C、TTBK1、TTBK2、TTK、TXK、TYK1/LTK、TYK2、TYRO3/SKY、ULK1、ULK2、ULK3、VRK1、VRK2、WEE1、WNK1、WNK2、WNK3、YES/YES1、ZAK/MLTK、ZAP70、ZIPK/DAPK3、KINASE、MUTANTS、ABL1(E255K)、ABL1(F317I)、ABL1(G250E)、ABL1(H396P)、ABL1(M351T)、ABL1

10

20

30

40

50

(Q252H)、ABL1(T315I)、ABL1(Y253F)、ALK (C1156Y)、ALK(L1196M)、ALK (F1174L)、ALK (R1275Q)、BRAF(V599E)、BTK(E41K)、CHK2(I157T)、c-Kit(A829P)、c-KIT(D816H)、c-KIT (D816V)、c-Kit(D820E)、c-Kit(N822K)、C-Kit (T670I)、c-Kit(V559D)、c-Kit(V559D/V654A)、c-Kit(V559D/T670I)、C-Kit (V560G)、c-KIT(V654A)、C-MET(D1228H)、C-MET(D1228N)、C-MET(F1200I)、c-MET(M1250T)、C-MET(Y1230A)、C-MET(Y1230C)、C-MET(Y1230D)、C-MET(Y1230H)、c-Src(T341M)、EGFR(G719C)、EGFR(G719S)、EGFR(L858R)、EGFR(L861Q)、EGFR(T790M)、EGFR、(L858R,T790M)、EGFR(d746-750/T790M)、EGFR(d746-750)、EGFR(d747-749/A750P)、EGFR(d747-752/P753S)、EGFR(d752-759)、FGFR1(V561M)、FGFR2(N549H)、FGFR3(G697C)、FGFR3(K650E)、FGFR3(K650M)、FGFR4(N535K)、FGFR4(V550E)、FGFR4(V550L)、FLT3(D835Y)、FLT3(ITD)、JAK2 (V617F)、LRRK2 (G2019S)、LRRK2 (I2020T)、LRRK 2 (R1441C)、p38a(T106M)、PDGFRa(D842V)、PDGFRa(T674I)、PDGFRa(V561D)、RET(E762Q)、RET(G691S)、RET(M918T)、RET(R749T)、RET(R813Q)、RET(V804L)、RET(V804M)、RET(Y791F)、TIF2(Y849W)、TIF2(Y897S)、およびTIF2(Y1108F)。

【 0 0 6 5 】

本発明の別の態様では、対象化合物は、キナーゼ以外の生物学的標的、経路または過程をモジュレートする1つまたは複数の標的化抗がん剤と組み合わせて投与することができる。そのような標的経路および過程には、限定されずに、熱ショックタンパク質(例えばHSP90)、ポリADP(アデノシン二リン酸)-リボースポリメラーゼ(PARP)、低酸素誘導因子(HIF)、プロテアソーム、Wnt/ヘッジホッグ/ノッチシグナル伝達タンパク質、TNF-アルファ、マトリックスメタロプロテイナーゼ、ファルネシルトランスフェラーゼ、アポトーシス経路(例えばBcl-xL、Bcl-2、Bcl-w)、ヒストンデアセチラーゼ(HDAC)、ヒストンアセチルトランスフェラーゼ(HAT)、およびメチルトランスフェラーゼ(例えばヒストンリシンメチルトランスフェラーゼ、ヒストンアルギニンメチルトランスフェラーゼ、DNAメチルトランスフェラーゼなど)が含まれる。

【 0 0 6 6 】

本発明の別の態様では、本発明の化合物は、それらに限定されないが、ホルモン療法(例えばタモキシフェン、フルベストラント、クロミフェン、アナストロゾール、エクセメスタン、ホルメスタン、レトロゾールなど)、脈管破壊剤、遺伝子療法、RNAiがん療法、化学保護剤(例えば、アンフォスチン、メスナおよびデキスラゾキサン)、抗体コンジュゲート(例えばブレンツキシマブベドチン、イブリツモマブチオキセタン)、がん免疫療法、例えばインターロイキン-2、がんワクチン(例えば、シプロイセル-T)またはモノクローナル抗体(例えば、ペバシズマブ、アレムツズマブ、リツキシマブ、トラスツズマブなど)を含む他の抗がん剤の1つまたは複数と組み合わせて投与される。

【 0 0 6 7 】

本発明の別の態様では、対象化合物は、放射線療法または外科手術と組み合わせて投与される。放射線は、一般的に内部(がん部位の近くでの放射性物質の埋め込み)か、または光子(X線またはガンマ線)もしくは粒子放射を使用する機器から外部的に送達される。併用療法が放射線治療をさらに含む場合、治療薬と放射線治療の組合せの共同作用からの有益な効果が達成される限り、放射線治療は任意の適する時間に実行することができる。例えば、適切な場合には、放射線治療が治療薬の投与から、おそらく数日または数週でさえ一時的に切り離されるときでも、有益な効果はなお達成される。

【 0 0 6 8 】

特定の好ましい実施形態では、本発明の化合物は、放射線療法、外科手術、または、それらに限定されないが、DNA傷害剤、代謝拮抗薬、トポイソメラーゼ阻害剤、抗微小管剤、EGFR阻害剤、HER2阻害剤、VEGFR2阻害剤、BRAF阻害剤、Bcr-Abl阻害剤、PDGFR阻害剤、ALK阻害剤、PLK阻害剤、MET阻害剤、後成的薬剤、HSP90阻害剤、PARP阻害剤、CHK阻害剤、アロマターゼ阻害剤、エストロゲン受容体アンタゴニスト、およびVEGF、HER2、EGFR、CD50、CD20、CD30、CD33を標的にする抗体などを含む抗がん剤の1つまたは複数と組み合わせて投与される。

【 0 0 6 9 】

10

20

30

40

50

特定の好ましい実施形態では、本発明の化合物は、アバレリックス、酢酸アピラテロン、アルデスロイキン、アレムツズマブ、アルトレタミン、アナストロゾール、アスパラギナーゼ、ペバシズマブ、ベクサロテン、ピカルタミド、プレオマイシン、ボルテゾミブ、ブレンツキシマブベドチン、ブスルファン、カペシタピン、カルボプラチン、カルムスチン、セツキシマブ、クロラムブシル、シスプラチン、クラドリビン、クロファラビン、クロミフェン、クリゾチニブ、シクロホスファミド、ダサチニブ、ダウノルビシンリポソーム、デシタピン、デガレリクス、デニロイキンディフィトックス、デニロイキンディフィトックス、デノスマブ、ドセタキセル、ドキソルビシン、ドキソルビシンリポソーム、エピルビシン、エリブリンメシレート、エルロチニブ、エストラムスチン、リン酸エトポシド、エベロリムス、エクセメスタン、フルダラビン、フルオロウラシル、ホテムスチン、フルベストラント、ゲフィチニブ、ゲムシタピン、ゲムツズマブオゾガミシン、酢酸ゴセレリン、酢酸ヒステレリン、ヒドロキシウレア、イブリットモマブチウキセタン、イダルビシン、イホスファミド、イマチニブメシレート、インターフェロン α 2a、イピリムマブ、イクサベピロン、ラパチニブジトシレート、レナリドマイド、レトロゾール、ロイコボリン、酢酸ロイプロリド、レバミゾール、ロムスチン、メクロレタミン、メルファラン、メトトレキセート、マイトマイシンC、ミトキサントロン、ネララビン、ニロチニブ、オキサリプラチン、パクリタキセル、パクリタキセルタンパク結合粒子、パミドロン酸、パニツムマブ、ペガスパルガーゼ、ペグインターフェロンアルファ-2b、ペメトレキセドニナトリウム、ペントスタチン、ラロキシフェン、リツキシマブ、ソラフェニブ、ストレプトゾシン、マレイン酸スニチニブ、タモキシフェン、テムシロリムス、テニポシド、サリドマイド、トレミフェン、トシツモマブ、トラスツズマブ、トレチノイン、ウラムスチン、バンデタニブ、ベムラフェニブ、ビノレルビン、ゾレドロネート、放射線療法または外科手術の1つまたは複数と組み合わせて投与される。

【0070】

本発明の化合物と併用して、多様な投与方法を用いることができる。本発明の化合物は、経口的、非経口的、腹腔内、静脈内、動脈内、経皮的、舌下の、筋肉内、直腸、経膈的、鼻腔内、リポソーム、吸入を通して、経膈的、眼内、局所送達(例えばカテーテルまたはステントによって)を通して、皮下、脂肪内、関節内、またはクモ膜下腔内に、投与または同時投与することができる。本発明による化合物は、徐放剤形で投与または同時投与されてもよい。化合物は、用いられる投与経路に適する様式で製剤化されている、気体、液体、半流動体または固体形であってよい。経口投与のために、適する固体経口製剤には、錠剤、カプセル剤、丸剤、顆粒剤、ペレット剤、サッシェ剤および発泡剤、散剤などが含まれる。適する液体経口製剤には、液剤、懸濁剤、分散剤、乳剤、油剤などが含まれる。非経口投与のために、凍結乾燥粉末の再構成が一般的に用いられる。錠剤およびiv注入が、好ましいであろう。

【0071】

本発明は、新生物疾患または免疫疾患の予防または処置のための方法をさらに提供する。一実施形態では、本発明は、処置を必要とする対象で新生物疾患または免疫疾患を処置する方法であって、前記対象に本発明の化合物の治療的有効量を投与することを含む方法に関する。一実施形態では、本発明は、新生物疾患または免疫疾患を停止または減少させるための医薬の製造における、本発明の化合物の使用をさらに提供する。

【0072】

新生物疾患には、肺がん、頭けい部がん、中枢神経系のがん、前立腺がん、精巣がん、結腸直腸がん、膵がん、肝がん、胃がん、胆道がん、食道がん、消化管間質腫瘍、乳がん、子宮頸がん、卵巣がん、子宮がん、白血病、リンパ腫、多発性骨髄腫、黒色腫、基底細胞がん、扁平上皮がん、膀胱がん、腎臓がん、肉腫、中皮腫、胸腺腫、骨髄異形成症候群および骨髄増殖性疾患が含まれるが、これらに限定されない。

【0073】

特定の実施形態では、新生物疾患は、固形腫瘍である。代表的な治療可能な固形腫瘍には、黒色腫、乳がん、肺がん(例えば、小細胞肺がん(SCLC)または非小細胞肺がん(NSCLC))

)、結腸がん、腎臓がんまたは肉腫が含まれる。

【 0 0 7 4 】

特定の実施形態では、本方法は、固形腫瘍の処置に有効であることが公知である第2の治療薬を投与することをさらに含むことができる。

【 0 0 7 5 】

例えば、乳がんの処置に有効であることが公知である有効な第2の治療薬には、以下のものが含まれる:メトトレキセート(Abitrexate、Folex、Folex PFS、メトトレキセートLPF、Mexate-AQ);パクリタキセル(Taxol);パクリタキセルアルブミン安定化ナノ粒子製剤(Abraxane);塩酸ドキソルピシン(Adriamycin、Adriamycin PFS;Adriamycin RDF);フルオロウラシル(Adrucil、Efudex、Fluoroplex);エベロリムス(Afinitor);アナストロゾール(Arimidex);エクセメスタン(Aromasin);カペシタピン(Xeloda);シクロホスファミド(Clafen、Cytosan、Neosar);ドセタキセル(Taxotere);塩酸エピルピシン(Ellence);エベロリムス;トレミフェン(Fareston);フルベストラント(Faslodex);レトロゾール(Femara);塩酸ゲムシタピン(Gemzar);トラスツズマブ(Herceptin);イクサベピロン(Ixempra);ラパチニブジトシレート;クエン酸タモキシフェン(Nolvadex、Novaldex);ペルツズマブ(Perjeta);トレミフェン;ラパチニブジトシレート(Tykerb);塩酸ドキソルピシンとシクロホスファミド;塩酸ドキソルピシンとシクロホスファミドとパクリタキセル;塩酸ドキソルピシンとシクロホスファミドとフルオロウラシル;シクロホスファミドとメトトレキセートとフルオロウラシル;フルオロウラシルとシクロホスファミドと塩酸エピルピシン。

【 0 0 7 6 】

小細胞肺がん(SCLC)の処置に有効であることが公知である有効な第2の治療薬には、以下のものが含まれる:メトトレキセート(Abitrexate、Folex、Folex PFS、メトトレキセートLPF、Mexate、Mexate-AQ);エトポシド(Toposar、VePesid);リン酸エトポシド(Etopophos);塩酸トボテカン(Hycamtin)。

【 0 0 7 7 】

非小細胞肺がん(NSCLC)の処置に有効であることが公知である有効な第2の治療薬には、以下のものが含まれる:メトトレキセート(Abitrexate、Folex、Folex PFS、メトトレキセートLPF、Mexate、Mexate-AQ);パクリタキセル(Taxol);パクリタキセルアルブミン安定化ナノ粒子製剤(Abraxane);ペメトレキセドニナトリウム(Alimta);ペバシズマブ(Avastin);カルボプラチン(Paraplat、Paraplatin);シスプラチン(Platinol、Platinol-AQ);クリゾチニブ(Xalkori);塩酸エルロチニブ;ゲフィチニブ(Iressa);塩酸ゲムシタピン(Gemzar);ペメトレキセドニナトリウム;塩酸エルロチニブ(Tarceva);カルボプラチンとパクリタキセル;塩酸ゲムシタピンとシスプラチン。

【 0 0 7 8 】

標準の外科処置以外に、黒色腫の処置に有効であることが公知である有効な第2の治療薬には:診断時点の黒色腫の特定の段階にもよるが、イミキモド(Zyclara、Aldara、Beselna、R-837);インターフェロン(外科手術後のアジュバント療法);カルメットゲラン菌(BCG)ワクチン;インターロイキン-2;イピリムマブ(Yervoy);ベムラフェニブ(Zelboraf);ダカルバジン(DTIC);テモゾロマイド(Temodar);インターフェロンとテモゾロマイド;インターフェロン、インターロイキン-2およびテモゾロマイド;または隔離四肢灌流(ILF、加熱した化学療法溶液を四肢に注入すること)、が含まれる。

【 0 0 7 9 】

結腸がんの処置に有効であることが公知である有効な第2の治療薬には、以下のものが含まれる:フルオロウラシル(Adrucil、Efudex、Fluoroplex);ペバシズマブ(Avastin);塩酸イリノテカン(Camptosar);カペシタピン(Xeloda);セツキシマブ(Erbix);オキサリプラチン(Eloxatin);ロイコボリンカルシウム;パニツムマブ(Vectibix);レゴラフェニブ(Stivarga);ロイコボリンカルシウム(Wellcovorin);Ziv-アフリベルセプト(Zaltrap);ロイコボリンカルシウムとフルオロウラシルと塩酸イリノテカン;ロイコボリンカルシウムとフルオロウラシルと塩酸イリノテカン+ペバシズマブ;ロイコボリンカルシウム(フォリン酸)とフルオロウラシルとオキサリプラチン;カペシタピンとオキサリプラチン。

【 0 0 8 0 】

腎臓がんの処置に有効であることが公知である有効な第2の治療薬には、以下のものが含まれる：フルオロウラシル(Adrucil、Efudex、Fluoroplex)；ペバシズマブ(Avastin)；塩酸イリノテカン(Camptosar)；セツキシマブ(Erbitux)；パニツムマブ(Vectibix)；レゴラフェニブ(Stivarga)；Ziv-アフリベルセプト(Zaltrap)；カペシタピンとオキサリプラチン；ロイコボリンカルシウム(フォリン酸)とフルオロウラシルと塩酸イリノテカン；ロイコボリンカルシウムとフルオロウラシルと塩酸イリノテカン+ペバシズマブ；ロイコボリンカルシウム(フォリン酸)とフルオロウラシルとオキサリプラチン。

【 0 0 8 1 】

本発明の化合物の好ましい組合せ、特にCY-102または薬学的に許容されるその塩、溶媒和物もしくは多形との組合せには、以下との組合せが含まれる： 10

プロテアソーム阻害剤(例えばボルテゾミブ、カルフィルゾミブ)。

IMiD(例えばサリドマイド、レナリドマイド、ボマリドミド)。

白金薬剤(例えばシスプラチン、カルボプラチン)。

葉酸塩アンタゴニスト(例えばペメトレキセド、プララトレキサート)。

CD30抗体およびコンジュゲート(例えばブレンツキシマブ、ベンドチン)。

抗CD20などの血液悪性腫瘍を処置する抗体(コンジュゲートしていてもよい)(例えばオファツムマブ、リツキシマブ、GA101など)。

B細胞受容体アンタゴニスト(例えばイブルチニブ)。

PI3Kアンタゴニスト(例えばGS1101またはIPI145)。 20

BTK阻害剤。

タキサン(例えばタキソール、パクリタキセル)。

卵巣がんを処置する抗体(コンジュゲートしていてもよい)(例えばアルファ葉酸受容体mab、CA125抗体)。

多発性骨髄腫を処置する抗体(例えばエロツズマブ、抗CD38 mab)。

アントラサイクリン(例えばドキソルビシン、イダルビシン)。

シタラビン、フルダラビン、ゲムシタピンなどのヌクレオシド類似体(プリンアンタゴニスト)。

PNPアンタゴニスト(例えばホロデシン)。

Bcr-ablチロシンキナーゼブロッカー(例えばイマチニブ、ダサチニブ、ポナチニブ、ニロチニブ)。 30

mTorアンタゴニスト(例えばテムシロリムス、エベロリムス)。

CD40活性化に影響する薬剤(例えばCD40アンタゴニスト、CD40遺伝子薬)。

マルチチロシンキナーゼアンタゴニスト(例えばソラフェニブ、アキシチニブ)。

二機能性抗体(例えばCD19/CD3、コンジュゲートしていてもよい、他のCDエピトープを認識するものでもよい)。

【 0 0 8 2 】

本発明の化合物の好ましい組合せ、特にCY-102または薬学的に許容されるその塩、溶媒和物もしくは多形との組合せには、上で特定した治療薬の1つまたは複数、例えば1つ、2つまたは3つとの組合せが含まれる。 40

【 0 0 8 3 】

本発明の化合物の特に好ましい組合せには、上で特定した治療薬の1つまたは複数、例えば1つ、2つまたは3つと任意で組み合わせた、CY-102または薬学的に許容されるその塩、溶媒和物もしくは多形とホロデシンとの組合せが含まれる。

【 0 0 8 4 】

本発明の化合物の組合せには、上で特定した治療薬の1つまたは複数、例えば1つ、2つまたは3つと任意で組み合わせた、CY-102または薬学的に許容されるその塩、溶媒和物もしくは多形とホロデシンとの組合せが含まれる。

【 0 0 8 5 】

上記の処置は、他の処置、例えば外科手術、放射線療法、レーザー治療、幹細胞移植と 50

併用されてもよい。

【0086】

さらなる態様では、本発明は、1つまたは複数の本発明の化合物と1つまたは複数のさらなる治療薬との組合せを対象とする。さらなる態様では、本発明は、医薬としての使用のための、特に、本明細書に開示される疾患の処置で使用するのための、1つまたは複数の本発明の化合物と1つまたは複数のさらなる治療薬との組合せを対象とする。さらなる態様では、本発明は、本明細書に開示される疾患の処置における、1つまたは複数の本発明の化合物と1つまたは複数のさらなる治療薬との組合せの使用を対象とする。本発明の全ての態様の好ましい実施形態では、処置する疾患はCLLである。

【0087】

さらなる態様では、本発明は、(a)本発明の1つまたは複数の化合物を含む第1の医薬組成物、および(b)本明細書に規定される1つまたは複数のさらなる治療薬を含む第2の医薬組成物、を含むキットを対象とする。さらなる態様では、本発明は、医薬としての使用のための、特に、本明細書に開示される疾患の処置で使用するのための、(a)本発明の1つまたは複数の化合物を含む第1の医薬組成物、および(b)本明細書に規定される1つまたは複数のさらなる治療薬を含む第2の医薬組成物を含むキットを対象とする。さらなる態様では、本発明は、本明細書に開示される疾患の処置における、(a)本発明の1つまたは複数の化合物を含む第1の医薬組成物、および(b)本明細書に規定される1つまたは複数のさらなる治療薬を含む第2の医薬組成物を含むキットを対象とする。本発明の全ての態様の好ましい実施形態では、処置する疾患はCLLである。

【0088】

さらなる態様では、本発明は、新生物疾患または免疫疾患の処置での同時、別々または逐次的な使用のための組合せ調製物としての、本明細書に規定される式(I)の化合物、またはその互変異性体、または前記化合物もしくは互変異性体の薬学的に許容される塩、溶媒和物もしくは多形、および本明細書に規定される1つまたは複数の他の治療薬を含有する製品を対象とする。

【0089】

免疫抑制が多くの従来の化学療法薬の主要な副作用の1つであることは、周知である。例えば、シクロホスファミドは、低用量で、多発性硬化症、関節リウマチなどの免疫疾患の処置および移植拒絶の抑制で用いることができ(Emadi Aら、Nat Rev Clin Oncol. 2009年11月; 6(11):638~47頁; Perini PらNeurol Sci. 2008年9月; 29増補2:S233~4頁)、さらに、骨髄移植の「前処置」および「動員」療法で、および、抗療性の重症自己免疫性状態、例えば全身紅斑性狼瘡(SLE)、最小変化疾患、重症関節リウマチ、ヴェーゲナー肉芽腫症(商標Cytoxan)、強皮症および多発性硬化症(商標Revimmune)の処置のために広く使われている。さらに、HDACは、免疫疾患の処置のための有望な標的として近年出現している[Szyf M. Clin Rev Allergy Immunol. 2010年8月; 39(1):62~77頁]。したがって、本発明の化合物は、免疫疾患の処置のために用いることができる。

【0090】

好ましい実施形態では、免疫疾患は、移植臓器および組織の拒絶反応、移植片対宿主病、非自己免疫性炎症性疾患、および自己免疫性疾患からなる群から選択され、前記自己免疫性疾患は、急性散在性脳脊髄炎、アジソン病、強直性脊椎炎、抗リン酸脂質抗体症候群、自己免疫性溶血性貧血、自己免疫性肝炎、自己免疫性内耳疾患、水疱性類天疱瘡、小児脂肪便症、シャガス病、慢性閉塞性肺疾患、チャージ-ストラウス症候群、皮膚筋炎、クローン病、1型真性糖尿病、子宮内膜症、グッドパスチャー症候群、グレーブス病、ギランバレー症候群、橋本病、化膿性汗腺炎、特発性血小板減少性紫斑病、間質性膀胱炎、紅斑性狼瘡、斑状強皮症、多発性硬化症、重症筋無力症、ナルコレプシー、神経ミオトニー、尋常天疱瘡、悪性貧血、多発筋炎、原発性胆汁性肝硬変、乾癬、乾癬性関節炎、関節リウマチ、統合失調症、強皮症、側頭動脈炎、血管炎、白斑およびヴェーゲナー肉芽腫症からなる群から選択される。

【発明を実施するための形態】

【0091】

本発明は、本明細書で示され、記載される特定の実施形態に限定されずに、請求項によって規定される本発明の精神および範囲から逸脱することなく、様々な変更および修正を加えることができることを理解すべきである。

【0092】

一般的な合成方法

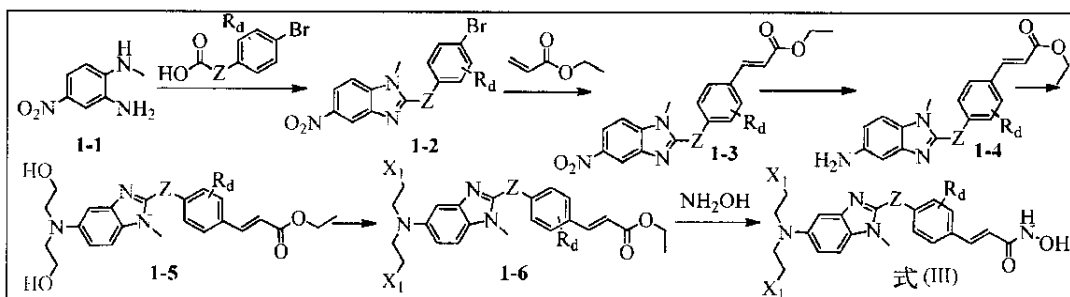
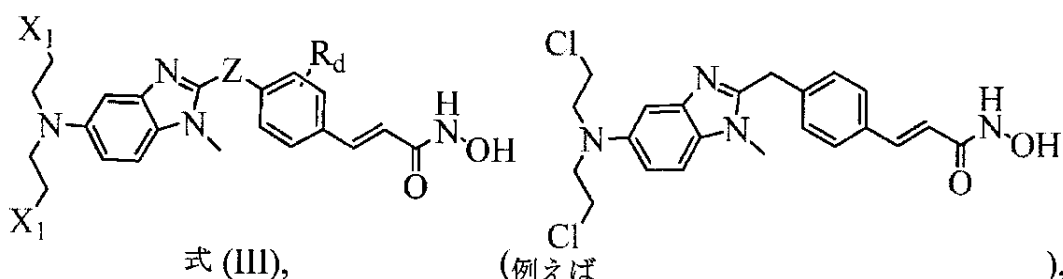
本発明による化合物は、様々な反応スキームによって合成することができる。必要な出発物質は、有機化学の標準手順によって得ることができる。本発明の化合物および工程は、例示だけが目的であり、本発明の範囲を限定するものではない、以下の代表的な合成スキームおよび実施例に関連してより良く理解される。開示される実施形態への様々な変更および修正は当業者に明白であり、それらに限定されないが、本発明の化学構造、置換基、誘導体および/または方法に関するものを含む、そのような変更および修正は、本発明の精神および添付の請求項の範囲を逸脱しない範囲で加えることができる。

【0093】

式(III)の化合物の合成を例示する例として、 $Z=(CH_2)_p$ を用いた一般的なアプローチを、スキーム1に記載する。一般スキーム1での X_1 および R_d は、上の発明の概要セクションに記載のものと同一である。

【0094】

【化8】



スキーム 1

【0095】

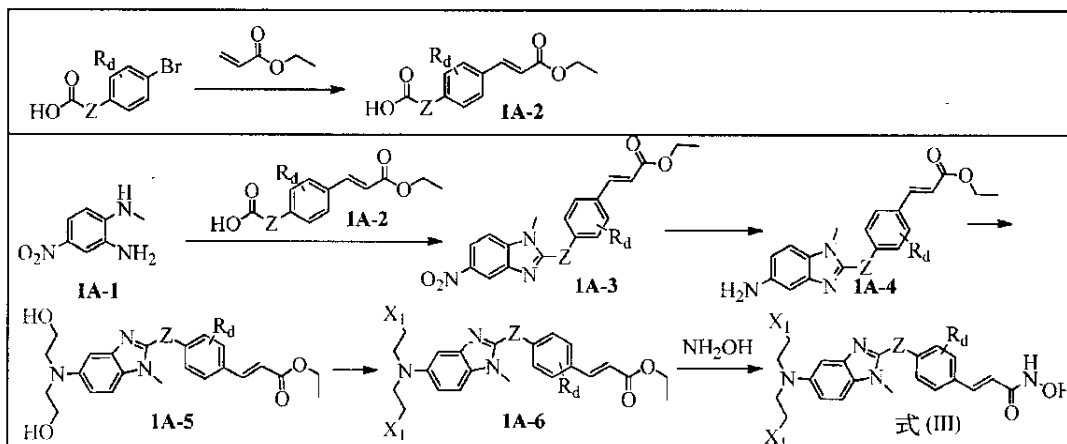
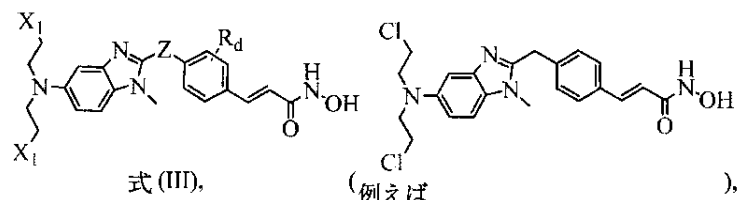
市販されている出発物質1-1(CAS#:41939-61-1)は、適切なカルボン酸と反応してベンズイミダゾール中間体1-2を形成することができ、それは、Pd触媒カップリングによってアクリル酸メチルと反応してケイ皮酸中間体1-3を生成することができる。中間体(1-3)は、例えば H_2 、Pd/Cでアミノ置換中間体(1-4)にその後還元することができ、それは、オキシランと反応して中間体(1-5)を容易に生成することができる。その後、塩化チオニルまたは五塩化リンなどの塩素化試薬との反応によって、中間体1-5を高収量で中間体(1-6)に変換することができる。最後に、 NH_2OH での中間体(1-6)のヒドロキシルアミノ化が、標的化合物を生成することができる。

【0096】

あるいは、式(III)の化合物は、一般スキーム1Aによって合成することができる。一般スキーム1Aでの X_1 および R_d は、上の発明の概要セクションに記載のものと同一である。

【0097】

【化 9】



スキーム 1A

【 0 0 9 8 】

1A-2は、標準の有機反応によって調製することができる。その後、市販されている出発物質1A-1(CAS#:41939-61-1)は、1A-2と反応してベンズイミダゾール中間体1A-3を形成することができ、例えば H_2 、Pd/Cでアミノ置換中間体(1A-4)にその後還元することができ、それは、オキシランと反応して中間体(1A-5)を容易に生成することができる。その後、塩化チオニルまたは五塩化リンなどの塩素化試薬との反応によって、中間体1A-5を高収量で中間体(1A-6)に変換することができる。最後に、 NH_2OH での中間体(1A-6)のヒドロキシルアミノ化が、標的化合物を生成することができる。

【 0 0 9 9 】

同様に、式(III)の化合物の合成を例示する例として、 $(CH_2)_pNH(CH_2)_q$ の z を用いた一般的なアプローチを、スキーム2に記載する。一般スキーム2での X_1 および R_d は、上の発明の概要セクションに記載のものと同じである。

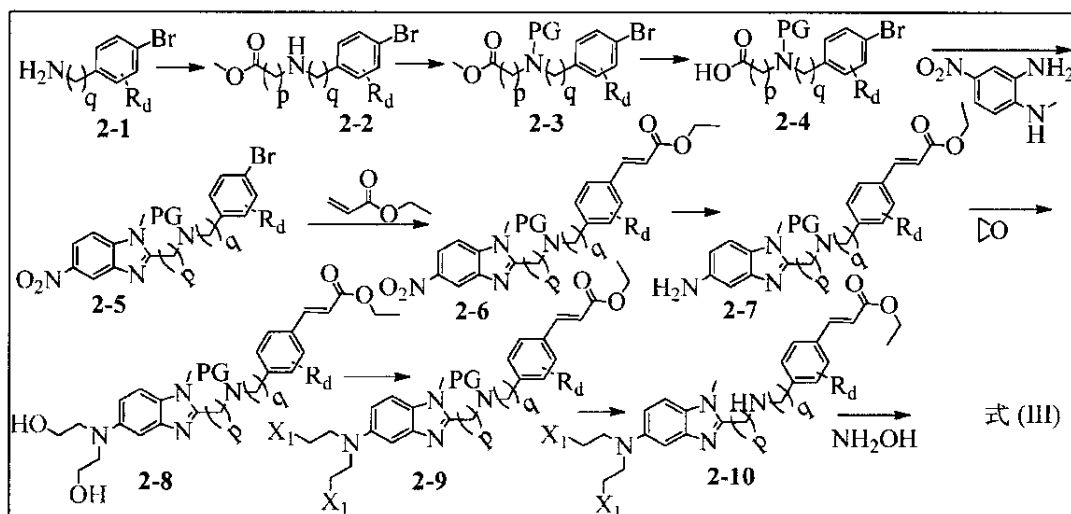
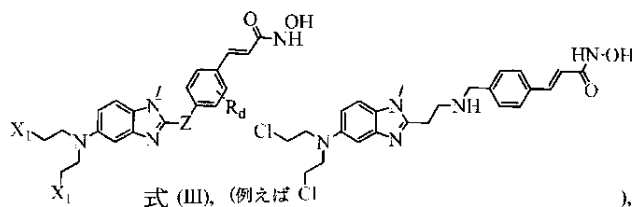
【 0 1 0 0 】

10

20

30

【化 10】



スキーム 2

【0101】

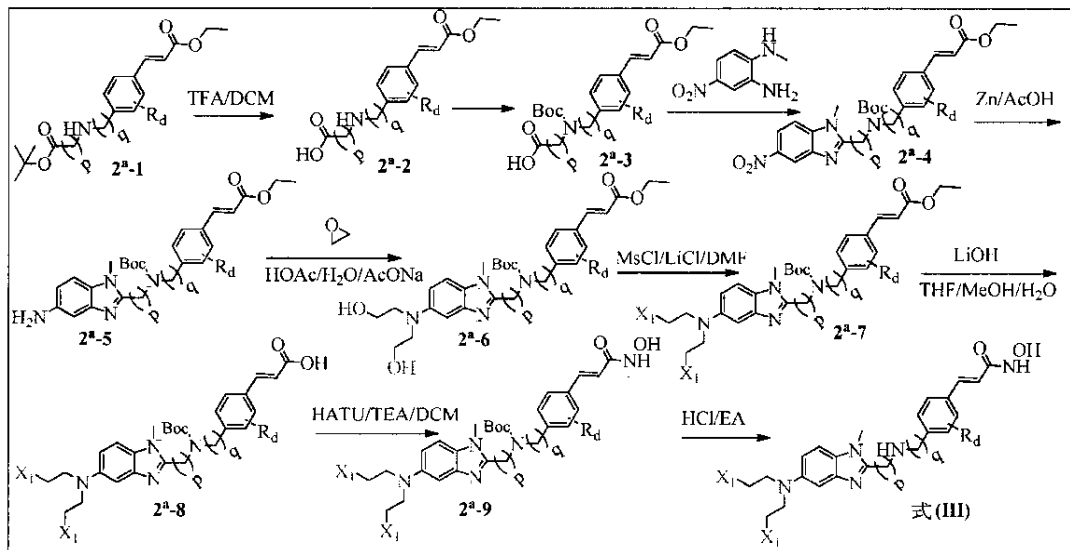
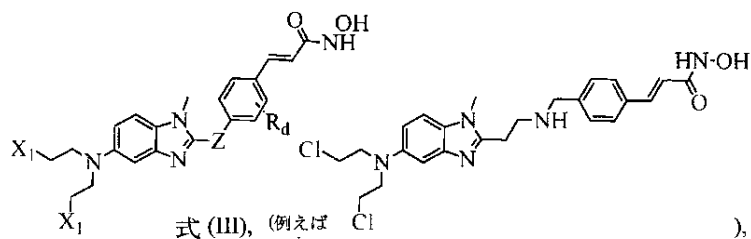
出発物質2-1は、標準の有機反応によって2-2に変換することができる。中間体(2-2)の二級アミンを、Bocなどの保護基(-PG)によって保護して中間体(2-3)を生じさせることができ、それは、加水分解を経てカルボン酸中間体2-4を生成する。その後、2-4はN¹-メチル-4-ニトロベンゼン-1,2-ジアミンと反応してベンズイミダゾール中間体2-5を形成することができ、それは、Pd触媒カップリングによってアクリル酸メチルと反応して、ケイ皮酸中間体2-6を生成することができる。その後、中間体2-6は、例えばFe/NH₄Cl、Fe/HClまたはZn/FeSO₄でアミノ置換中間体(2-7)に還元することができ、それは、オキシランと反応して中間体(2-8)を容易に生成することができる。その後、塩化チオニルまたは五塩化リンなどの塩素化試薬との反応によって、2-8を高収量で中間体(2-9)に変換することができる。中間体(2-9)の脱保護は、中間体2-10を生成する。最後に、NH₂OHでの2-10のヒドロキシルアミノ化が、式(III)の標的化合物を生成することができる。

【0102】

あるいは、式(III)の化合物は、スキーム2^aによって合成することができる。一般スキーム2^aでのX₁およびR_dは、上の発明の概要セクションに記載のものと同一である。

【0103】

【化 1 1】



10

20

【0104】

異なるpおよびqを有する出発物質2^a-1は、標準の有機反応によって調製することができる。その後、2^a-1は、TFAでカルボン酸中間体2^a-2に変換することができる。中間体2^a-2の二級アミンをBocなどの保護基によって保護して中間体2^a-3を生じさせることができ、それは、N¹-メチル-4-ニトロベンゼン-1,2-ジアミンと反応してベンズイミダゾール中間体2^a-4を形成することができる。次に、中間体2^a-4は、例えばZn/AcOH、Fe/NH₄Cl、Fe/HClまたはZn/FeSO₄でアミノ置換中間体(2^a-5)にその後還元することができ、それは、オキシランと反応してアルコール中間体(2^a-6)を容易に生成することができる。その後、塩化チオニル、MsCl/LiClまたは五塩化リンなどの塩素化試薬との反応によって、2^a-6を高収量で中間体(2^a-7)に変換することができる。例えばLiOHでのエステル2^a-7の加水分解はカルボン酸中間体2^a-8を生成し、それは、NH₂OHに結合してヒドロキサム酸中間体2^a-9を形成することができる。最後に、2^a-9の脱保護は、式(III)の標的化合物を生成する。

30

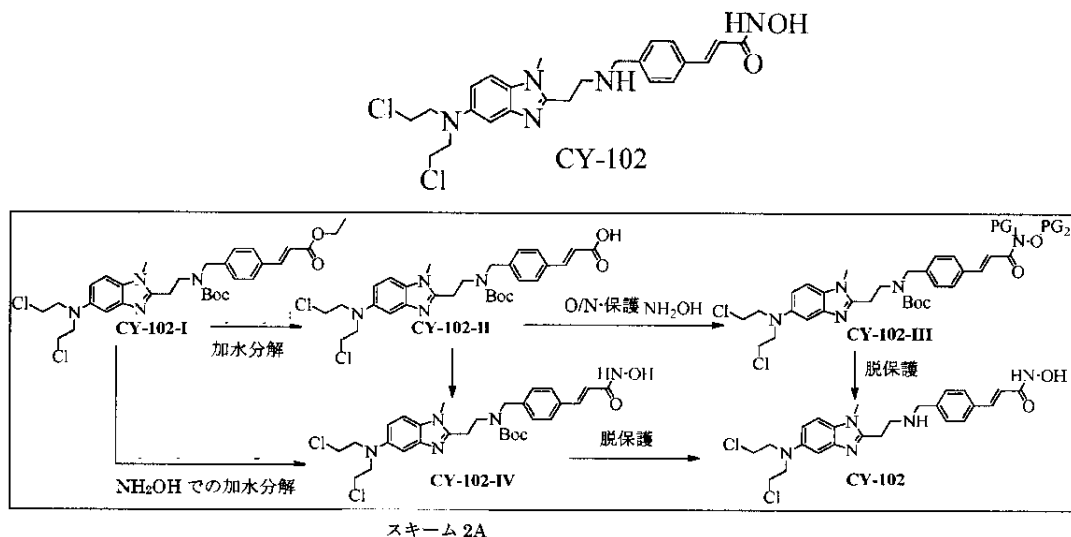
【0105】

さらなる例として、Cy-102を合成するいくつかの異なるアプローチを、以下のスキーム2Aに記載する：

【0106】

40

【化 1 2】



10

【 0 1 0 7】

スキーム2Aに示すように、CY-102-IVは、塩基、例えば水酸化カリウムの存在下で、CY-102-Iをヒドロキシルアミンと反応させることによって調製することができる。前記反応は、適切な溶媒、例えばメタノールなどで実施される。最後に、CY-102-IVの脱Bocは、CY-102をもたらす。

20

【 0 1 0 8】

CY-102の調製のためのスキーム2Aに示す別の経路は、以下の通りである：先ず、カルボン酸中間体CY-102-IIを生成するための、例えばLiOHまたはHClでのCY-102-Iの加水分解；次に、CY-102-IIは、HATU/TEA/DCMなどの適切な試薬の存在下でNH₂OHと結合してCY-102-IVを形成することができる、または、Tetrahedron Letters、41、(2000)、6285～6288頁で報告されている方法などによってCY-102-IVに変換することもできる；最後に、CY-102-IVの脱Bocは、CY-102をもたらす。

【 0 1 0 9】

30

CY-102を調製する代替の経路は、例えばLiOHまたはHClでCY-102-Iを先ず加水分解してカルボン酸中間体CY-102-IIを生成することであり、それは、OまたはN保護ヒドロキシルアミン、例えばNH₂-O-THP、NH₂-O-Bn、N-t-Boc-O-THP、N-t-Boc-O-TBDMs、N,O-ビス-(フェノキシカルボニル)-ヒドロキシルアミン、N,O-ビス(tert-ブトキシカルボニル)ヒドロキシルアミンおよびN,N,O-トリス-(トリメチルシリル)-ヒドロキシルアミンと結合して中間体CY-102-IIIを形成することができる。例えば、CY-102-IIは、N¹-(エチルカルボニミドイル)-N,N-ジメチル-1,3-プロパンジアミン、モノヒドロクロリド(EDC)および1-ヒドロキシ-1H-ベンゾトリアゾール(HOBT)などの適切な試薬の存在下でNH₂-O-THPと結合して、中間体CY-102-IIIを形成することができる。この反応は、適する溶媒、例えばジクロロメタンおよびテトラヒドロフランの混合液中で、トリエチルアミンなどの塩基の存在下で実施することができる。最後に、CY-102は、適切な試薬、例えばトリフルオロ酢酸などでCY-102-IIIを脱保護することによって調製することができる。前記反応は、適切な溶媒、例えばメタノールまたはジクロロメタンなどで実施される。

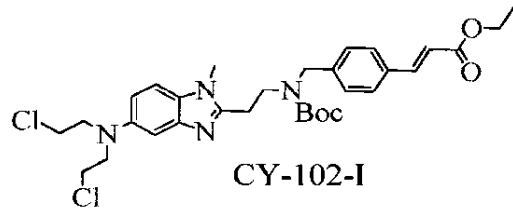
40

【 0 1 1 0】

中間体CY-102-I

【 0 1 1 1】

【化13】



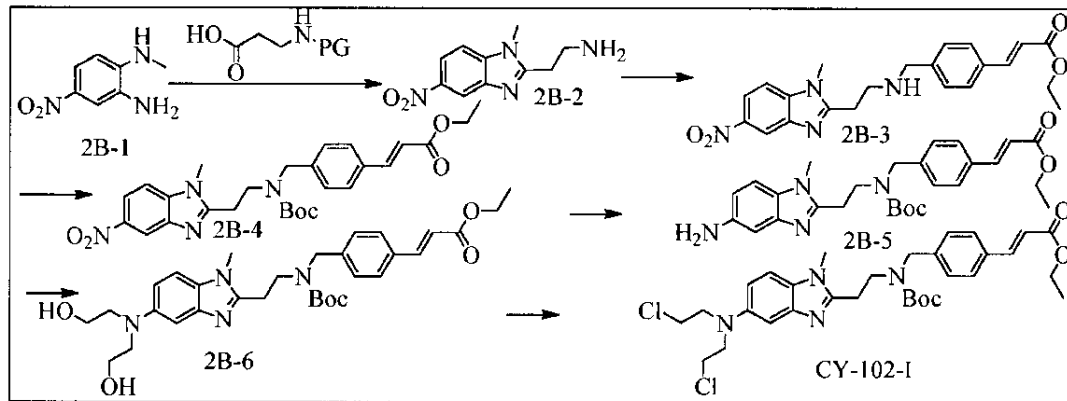
【0112】

を合成するアプローチは、スキーム2B-2Cに記載される。

10

【0113】

【化14】



スキーム 2B

20

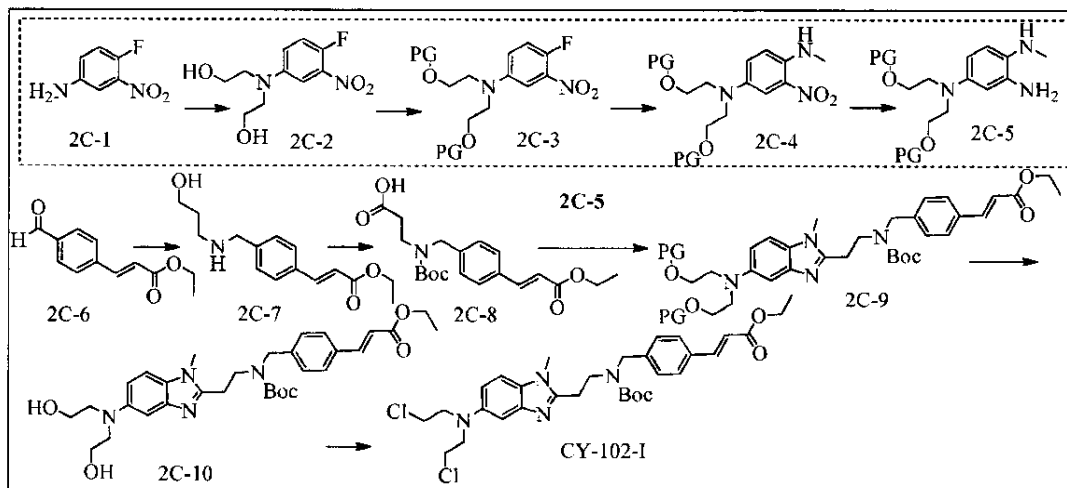
【0114】

市販されている出発物質2B-1(CAS#:41939-61-1)は、アミン保護3-アミノプロパノン酸と反応し、続く脱保護工程によってベンズイミダゾール中間体2B-2を形成し、それは、(E)-メチル3-(4-ホルミルフェニル)アクリレートと反応してケイ皮酸中間体2B-3を生成することができる。中間体(2B-3)の二級アミンを、Bocなどの保護基(-PG)によって保護して中間体(2B-4)を生じさせることができ、それは、例えばFe/NH₄Cl、Fe/HClまたはZn/FeSO₄によってその後アミノ置換中間体(2B-5)に還元することができる。中間体2B-5はオキシランと反応して中間体(2B-6)を容易に生成することができ、それは、塩化チオニルまたは五塩化リンなどの塩素化試薬との反応によって高収量で中間体(CY-102-I)に変換することができる。

30

【0115】

【化15】



スキーム 2C

【0116】

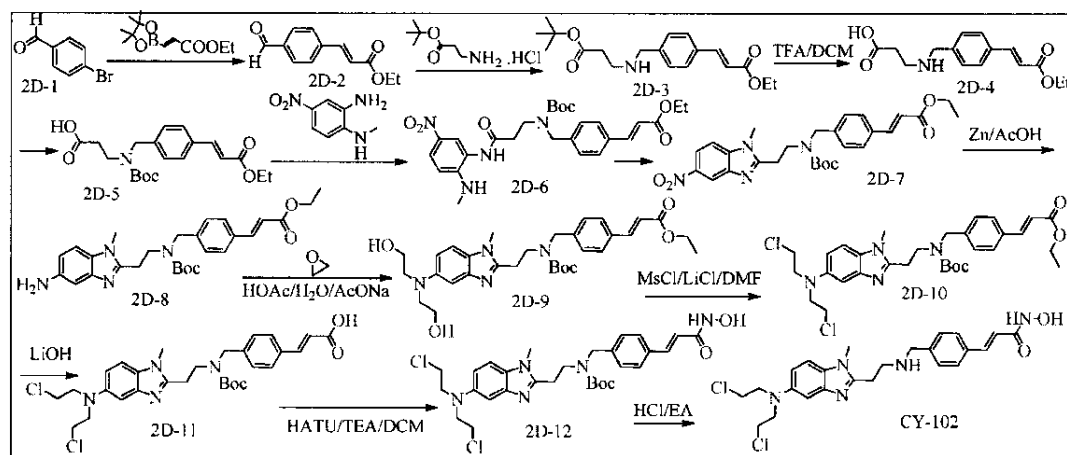
市販されている出発物質2C-1(CAS#:364-76-1)は、オキシランと反応して中間体2C-2を容易に生成することができる。中間体(2C-2)のOH基を、保護基(-PG)によって保護して中間体(2C-3)を形成することができる。その後、2C-3はNH₂CH₃と反応して中間体2C-4を生成することができ、それは、例えばFe/NH₄Cl、Fe/HClまたはZn/FeSO₄によってアミノ置換中間体(2C-5)に還元することができる。同時に、市販されている出発物質2C-6は、標準の有機反応によって中間体2C-7に、その後Boc保護2C-8に変換することができ、それは、2C-5と反応してベンズイミダゾール中間体2C-9を形成する。次に、2C-9のOH基は脱保護反応を経て中間体2C-10を生じ、それは、次いで、塩化チオニルまたは五塩化リンなどの塩素化試薬との反応によって高収量でCY-102-Iに変換することができる。

【0117】

スキーム2Dに示す、CY-102を調製する好ましい方法。

【0118】

【化16】



スキーム 2D

【0119】

市販されている出発物質2D-1(4-ブロモベンズアルデヒド)は、ケイヒ酸中間体2D-2に変換される。その後、2D-2はtert-ブチル3-アミノプロパノエートと反応して2D-3を形成することができ、それは、適切な試薬、例えばトリフルオロ酢酸などでカルボン酸中間体2D-4に変換することができる。2D-4のアミンのBoc保護は中間体2D-5をもたらし、それは、N1-メチル-4-ニトロベンゼン-1,2-ジアミン(CAS#:41939-61-1)と反応して中間体2D-6を形

成し、続く環化反応によってベンズイミダゾール中間体2D-7が形成される。中間体2D-7は、例えばZn/AcOH、Fe/NH₄Cl、Fe/HClまたはZn/FeSO₄でアミノ置換中間体(2D-8)に還元することができ、それは、オキシランと反応して中間体(2D-9)を容易に生成することができる。2D-9は、塩化チオニル、MsCl/LiClまたは五塩化リンなどの塩素化試薬との反応によって、高収量で中間体2D-10に変換することができる。2D-10の、例えばLiOHでの加水分解はカルボン酸中間体2D-11を生成し、それは、HATU/TEA/DCMなどの適切なカップリング試薬の存在下でNH₂OHと結合して、中間体2D-12を形成することができる。最後に、2D-12の脱Bocは、標的分子のCY-102をもたらす。

【0120】

(実施例)

本発明は、以下の非限定例で例示される。

【0121】

NMRデータが提示される場合、¹HスペクトルはVarian VXR-200(200MHz、¹H)、Varian Gemini-300(300MHz)またはXL400(400MHz)のいずれかで得られ、Me₄Siからの低磁場ppmとして報告され、陽子数、多重度およびヘルツでのカップリング定数を括弧内に示す。HPLCデータが提示される場合は、分析はAgilent 1100システムを用いて実施した。LC/MSデータが提示される場合は、分析は、Agilent 6210 TOF LC/MS、またはApplied Biosystems API-100質量分析計およびShimadzu SCL-10A LCカラム:Altech platinum C18、3ミクロン、33 mm×7mm IDを用いて実施した。3.0mL/minの流量で、0~100%の直線濃度勾配のアセトリル/pH4.50、200mM酢酸NH₄を用いて、試料を10分にわたって溶出した。クロマトグラム

【0122】

以下の実施例で:

DCM=ジクロロメタン

Boc=tert-ブチルオキシカルボニル

HATU=O-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート

TEA=リエタノールアミン

MsCl=メタンスルホニルクロリド

DMF=フッ化ジメチル

THF=テトラヒドロフラン

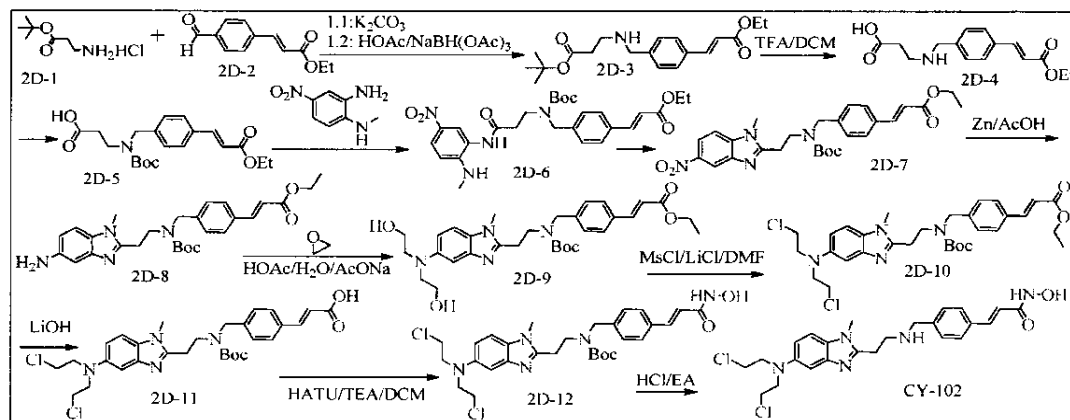
EA=酢酸エチル

【0123】

(実施例1):CY-102の調製

【0124】

【化17】



スキーム 2D

【0125】

1.1: 2D-3の調製のための一般手順:1,2-ジクロロエタン(150mL)中の2D-1(5.8g、31.8mmol)および K_2CO_3 (13.2g、95.6mmol)の混合液を20分間攪拌し、濾過した。濾液に2D-2(5g、24.51mmol)を加え、次に、 $NaBH(OAc)_3$ (6.24g、29.4mmol)を分割して加えた。生じた混合液を、室温で一晩攪拌した。混合液を水でクエンチし、DCMで抽出した。有機相を乾燥させ、濃縮した。残留物をDCMによって再結晶させ、白色固体として生成物2D-3(4.0g、収率49.2%)が得られた。HNMR-分析:

【 0 1 2 6 】

【数 1】

1H NMR ($CDCl_3$) δ : 7.67 (d, $J=16.04$ Hz, 1 H), 7.49 (d, $J=7.43$ Hz, 2 H), 7.35 (d, $J=7.43$ Hz, 2 H), 6.42 (d, $J=16.04$ Hz, 1 H), 4.27 (q, $J=6.91$ Hz, 2 H), 3.84 (s, 3 H), 2.87 (t, $J=5.87$ Hz, 3 H), 2.48 (t, $J=6.06$ Hz, 3 H), 1.44 (s, 11 H), 1.34 (t, $J=7.04$ Hz, 3 H).

10

【 0 1 2 7 】

1.2: 2D-4の調製のための一般手順:DCM(300mL)中の2D-3(25.0g、75.1mmol)の懸濁液にTFA(30mL)を加え、混合液を室温で一晩攪拌した。混合液を濃縮し、残留物をDCMに溶解し、NaOH溶液でpH=7に調整し、混合液を濃縮した。残留物をDCMおよびMeOHに溶解し、次に濾過し、濾液を濃縮して粗生成物2D-4(20.0g、収率96.2%)が得られた。HNMR-分析:

【 0 1 2 8 】

【数 2】

1H NMR ($DMSO-d_6$) δ : 1.23 (t, $J=7.04$ Hz, 3 H), 2.67 (t, $J=7.43$ Hz, 2 H), 3.01 - 3.12 (m, 2 H), 4.16 (d, $J=7.04$ Hz, 4 H), 6.67 (d, $J=16.04$ Hz, 1 H), 7.53 (d, $J=7.83$ Hz, 2 H), 7.63 (d, $J=16.04$ Hz, 1 H), 7.77 (d, $J=8.22$ Hz, 2 H), 9.13 (brs., 2 H).

20

【 0 1 2 9 】

1.3: 2D-5の調製のための一般手順:1,4-ジオキサン(250mL)中の2D-4(20g、72.2mmol)および Boc_2O (31.5g、144.4mmol)の混合液を5時間還流加熱した。混合液を濃縮し、残留物をカラムフラッシュによって精製して、白色固体として2D-5(22.1g、収率81.2%)が得られた。HNMR-分析:

【 0 1 3 0 】

【数 3】

1H NMR ($CDCl_3$) δ : 1.33 (t, $J=7.24$ Hz, 3 H), 1.46 (brs., 9 H), 2.60 (brs., 2 H), 3.48 (brs., 2 H), 4.26 (q, $J=7.17$ Hz, 2 H), 4.47 (br. s., 2 H), 6.41 (d, $J=16.04$ Hz, 1 H), 7.23 (d, $J=6.26$ Hz, 2 H), 7.48 (d, $J=8.22$ Hz, 2 H), 7.66 (d, $J=16.04$ Hz, 1 H).

30

【 0 1 3 1 】

1.4: 2D-6の調製のための一般手順:DCM(1000mL)中の化合物 N^1 -メチル-4-ニトロベンゼン-1,2-ジアミン(41g、0.11mol)およびTEA(20.4g、0.2mol)の混合液に、HATU(45.7g、0.12mol)および2D-5(16.1g、0.11mol)を0 で加え、反応混合液を20 で12時間攪拌した。反応混合液を水に注ぎ、水で3回洗浄した。有機相を Na_2SO_4 で乾燥させ、濃縮し、2D-6(50g)が赤色油状物として得られ、それを、さらなる精製なしで次の工程で直接に用いた。

【 0 1 3 2 】

40

【数 4】

2D-6 の ^1H NMR: 1.44 (s, 9 H) 1.33(m, 3H) 2.67 (t, $J=6$ Hz, 2 H) 2.92 (s, 3 H) 3.18 (m, 2 H) 3.61 (t, $J=5.6$, 2H) 4.26 (q, $J=7.2$ Hz, 2H) 4.48 (s, 2 H) 6.41 (d, $J=16$. Hz, 1 H) 6.57 (d, $J=9.2$ Hz, 1 H) 7.23(d, $J=7.6$, 2 H) 7.49 (d, $J=8$ Hz, 2 H) 7.65(d, $J=16$. Hz, 1 H) 7.98-8.11(m, 2 H).

【 0 1 3 3 】

1.5: 2D-7の調製のための一般手順:トルエンおよび酢酸(500mL)中の化合物2D-6(45g、粗生成物)の混合液を、100 で30分間撹拌した。反応混合液を濃縮して、2D-7(50g)が赤色油状物として得られ、それを、さらなる精製なしで次の工程で直接に用いた。

10

【 0 1 3 4 】

【数 5】

2D-7 の ^1H NMR 分析: 1.27(t, 3H)1.33 (brs, 9 H) 3.05-3.18 (m, 4 H) 3.50 - 3.76 (m, 5 H) 4.20 (m, 2 H) 4.39 (s., 2 H) 6.31 (dd, $J=16.04$, 2.35 Hz, 1 H) 7.15 - 7.34 (m, 5 H) 7.48 - 7.60 (dd, $J=16, 3.2$ Hz, 1 H) 8.13 (d, $J=4.4$ Hz, 1 H) 8.52 (s, 1 H)

【 0 1 3 5 】

1.6: 2D-8の調製のための一般手順:DCM(1000mL)中の化合物2D-7(50g、粗生成物)およびAcOH(20mL)の混合液に、Zn(15g、0.23mol)を0 で加え、反応混合液を20 で1時間撹拌した。反応混合液を濾過した;濾液を濃縮して粗生成物(80g)が赤色油状物として得られ、それを、さらなる精製なしで次の工程で用いた。

20

【 0 1 3 6 】

【数 6】

2D-8 の ^1H NMR 分析: 1.39 - 1.50 (m, 9 H) 3.11 (q, $J=7.30$ Hz, 3 H) 3.38 (br. s., 2 H) 3.67 (d, $J=11.74$ Hz, 3 H) 4.22 - 4.38 (m, 4 H) 6.36 (d, $J=16.04$ Hz, 1 H) 6.74 (d, $J=8.61$ Hz, 1 H) 6.99 - 7.20 (m, 3 H) 7.22 (s, 1 H) 7.33 (d, $J=6.65$ Hz, 2 H) 7.56 (d, $J=16.04$ Hz, 1 H).

30

【 0 1 3 7 】

1.7: 2D-9の調製のための一般手順:水(1000mL)および酢酸(20mL)中の化合物2D-8(80g、粗生成物)およびエチレンオキシド(80mL)の混合液を、23 で5時間撹拌した。反応混合液を濃縮して、2D-9(63g)が赤色油状物として得られ、それを、さらなる精製なしで次の工程で直接に用いた。

【 0 1 3 8 】

【数 7】

^1H NMR (MeOD 400MHz): 1.30 (m, 12 H) 3.22 (br. s., 2 H) 3.50 (d, $J=4.8$, 3 H) 3.563 (q, 1 H) 3.67 (m, 10 H) 4.23 (q, 2 H) 6.43 (d, 2 H) 6.38 (d, $J=16, 1$ H) 6.91 (d, $J=8.4$, 2H) 7.22(t, 2H) 7.29(d, 2H) 7.33 (d, $J=8$ Hz, 2 H) 7.44(q, 2H) 7.60 (t, 1 H).

40

【 0 1 3 9 】

1.8: 2D-10の調製のための一般手順:DCM(1000mL)中の化合物2D-9(70g、粗生成物)およびTEA(20.4g、0.2mol)の混合液に、MsCl(13.74g、0.12mol)を0 で加え、反応混合液を20 で1時間撹拌した。反応混合液を水に注ぎ、水で3回洗浄した。有機相を Na_2SO_4 で乾燥させて濃縮し、粗生成物(100g)が得られた。粗生成物をDMF(500mL)およびLiCl(16.8g、0.4mol)中に溶解し、生じた混合液を100 で2時間撹拌した。混合液を濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィーによって精製して2D-10(18g)が得られた。

50

【 0 1 4 0 】

【 数 8 】

¹HNMR (DMSO 400MHz): 1.25(m, 12 H) 3.03 (br. s., 2 H) 3.51 (m, 2 H) 3.58 - 3.69 (m, 10 H) 4.17 (q, J=7.6 Hz, 2 H) 4.45 (br. s., 2 H) 6.58 (d, J=16 Hz, 1 H) 6.8 (t, 1H) 6.9(br.s, 1H) 7.25 (d, J=8, 1H) 7.33(d, J=9.2, 1H) 7.60(d, J=16, 1H) 7.66 (d, J=7.2, 2 H).

【 0 1 4 1 】

1.9: 2D-11の調製のための一般手順:THFおよび水(600mL)の混合液中の化合物2D-10(36 g、59.6mmol)およびLiOH H₂O(3.78g、88mmol)の混合液を、23 で5時間撹拌した。反応混合液をHCl(1M)でpH=7に酸性化し、混合液を濾過した。固体を回収して白色固体として2D-11(20g、収率:59%)が得られ、それを、さらなる精製なしで次の工程で直接に用いた。

10

【 0 1 4 2 】

1.10: 2D-12の調製のための一般手順:DCM(500mL)中の2D-11(16.4g、28.52mmol)およびTEA(15.0g、0.147mol)の混合液に、HATU(16.8g、44mmol)およびNH₂OH-HCl(5.16g、73.7mmol)を次に20 で加えた。反応混合液を20 で5時間撹拌した。混合液を水に注ぎ、DCMで希釈し、水で3回洗浄した。有機相をNa₂SO₄で乾燥させて濃縮し、粗生成物が得られた。粗生成物をプレップ-HPLCで精製して、白色固体として2D-12(7g、収率:42%)が得られた。

【 0 1 4 3 】

1.11: CY-102の調製のための一般手順:DCM(100mL)中の化合物2D-12(7g、11.86mmol)およびHCl/EA(50mL)の混合液を、23 で2時間撹拌した。反応混合液を濃縮して、黄色粉末としてCY-102(5.875g、収率:95%)が得られた。

20

【 0 1 4 4 】

【 数 9 】

¹HNMR(MeOD 400MHz): 3.73 (m, 8 H) 3.87 (m, 4 H) 4.04 (s, 3 H) 4.38 (s, 2 H) 6.50 (d, J=16Hz, 1 H) 6.88 (d, J=2Hz, 1H) 7.18 (dd, J=9.2, 2Hz, 1 H) 7.50 (d, J=16 Hz, 1 H) 7.68 (m, 5 H). m/z(MH⁺) is 490.

【 0 1 4 5 】

(実施例2)ヒストンデアセチラーゼ酵素活性の阻害

30

HDAC酵素に対する本発明の化合物の阻害活性を評価するために、以下のアッセイプロトコルを用いる(HeLa核抽出アッセイ):

- ・ 緩衝液:25mM HEPES、pH8.0、137mM NaCl、2.7mM KCl、1mM MgCl₂
- ・ 基質:DMSO中の50mM保存溶液中のFluor-de-Lys基質(Biomol、カタログ#KI-104)。
- ・ 酵素保存溶液:緩衝液中の4 μg/mLの酵素。

【 0 1 4 6 】

アッセイを開始するために、試験化合物(アッセイプレートへの移動のために緩衝液で13 μlに希釈したDMSO中の2 μl)を、35 μlのプレインキュベーション容量で、酵素(4 μg/mL保存溶液の20 μl)と一緒に室温で10分間プレインキュベートする。温度を37 にし、15 μlの基質を加えることによって反応を開始する。総反応容量は50 μlである。Biomol(Fluor-de-Lys顕色剤、カタログ#KI-105)による指示通りに調製された、50 μlの顕色剤を加えることによって20分後に反応を停止する。アッセイプレートは、読み取り前に、室温で10分間暗所にてインキュベートしてから、読み取る(λ_{EX}=360nm、λ_{EM}=470nm、435nmのカットオフフィルター)。HDAC阻害剤SAHAおよびTSAを、参照化合物として用いる。試験化合物の一定範囲の用量で実行されるそのようなアッセイは、およそそのIC₅₀値の判定を可能にする。

40

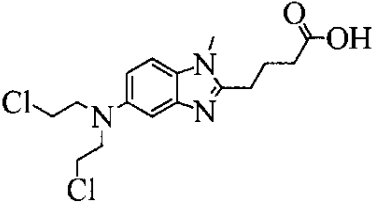
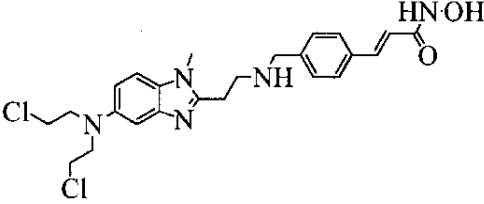
【 0 1 4 7 】

例えば、以下の表は、CY-102およびペンダムスチンに関して得られた結果を示す。HDAC(核抽出)アッセイでは、CY-102は、FDA承認のHDAC阻害剤SAHAよりも約10倍強力である。

50

【 0 1 4 8 】

【 化 1 8 】

ベンダムスチン		CY-102		
				
HDAC	CY-102	SAHA	トリコスタチン A	ベンダムスチン
IC ₅₀ (核抽出物)	3.5 nM	26.4 nM	2.1 nM	N/A*
* 10 μM の最高試験濃度まで HDAC 活性なし				

10

【 0 1 4 9 】

(実施例3)分子ドッキング研究

CY-102とHDAC8の間の相互作用を評価するために、MOEプログラム(Chemical Computer Group, Canada)によるコンピューターモデリングを用いた。結果(示さず)は、CY-102がHDA C8にその触媒中心で強く結合することを示し、CY-102が強力なHDAC阻害剤であることを示す既存のデータと一貫している。

20

【 0 1 5 0 】

(実施例4)水溶性

水溶性を測定するために、管栓付の10mLメスシリンダー内のおよそ10mgの試料に、下の表に示す段階に従って漸増量の蒸留水を室温で加えた：

【 0 1 5 1 】

【表 1】

水溶性	段階 1	段階 2	段階 3	段階 4	段階 5
加えた H ₂ O の総容量(mL)	1	2	4	5	10
およその溶解性(mg/mL)	10	5	2.5	2	1

30

【 0 1 5 2 】

指示した総容量を得るための各加水の後、混合液を1分間攪拌または超音波処理し、試料のいかなる未溶解部分について視覚的に検査した。合計10mLの水を加えた後に(第5段階)、試料またはその一部が未溶解であった場合は、メスシリンダーの内容物を100mLメスシリンダーに移し、次にそれに100mLまで(20mL、25mL、50mL、100mL)の水を充填し、振盪した。表中、試料の完全な溶解が起きた加水量の下に、およその溶解性を示した。物質が見かけ上まだ不溶であった場合は、カラム溶出またはフラスコ溶解性のいずれの方法を用いるべきかどうか確認するために、さらなる希釈を行った。

40

【 0 1 5 3 】

上記の方法を用いて、CY-102の水溶性は約20mg/mLを超えると判定され、それは、NL-101より少なくとも約200倍水溶性である。

【 0 1 5 4 】

(実施例5)一般的なin vitro抗増殖アッセイ

PerkinElmer ATPlite(商標)発光アッセイ系を用いて、細胞抗増殖アッセイを実施する。簡潔には、Costar96ウェルプレートに、1ウェルにつき約 1×10^4 細胞数の密度で様々な試験がん細胞系を平板培養し、5%FBSを加えた培地で異なる濃度の化合物と一緒に約72時間インキュベートする。5mLの基質緩衝溶液を加えることによって、次に凍結乾燥基質溶液の1パイアルを再構成し、溶液が均一になるまで静かに攪拌する。マイクロプレートの

50

各ウェルにつき哺乳動物細胞溶解溶液の約50 μ Lを100 μ Lの細胞懸濁液に加え、約700rpmの回転振盪機でプレートを約5分間振盪する。この手法は、細胞を溶解し、ATPを安定させるために用いられる。次に、50 μ Lの基質溶液をウェルに加え、約700rpmの回転振盪機でマイクロプレート5分間振盪する。最後に、PerkinElmer TopCount(登録商標)マイクロプレートシンチレーションカウンターで発光を測定する。試験化合物の一定範囲の用量で実行されるそのようなアッセイは、本発明の化合物の細胞抗増殖 IC_{50} の判定を可能にする。

【0155】

(実施例6) in vitroアッセイ:10 μ MでのNCI-60 DTPヒト腫瘍細胞系スクリーニング

単一の化合物用量(10 μ M)を用いるNCI 60細胞系スクリーニングのために、NL-101およびCY-102を米国国立がん研究所(NCI)に送付した。

10

【0156】

5%ウシ胎児血清(5%FBS)および2mMのL-グルタミンを含有するRPMI1640培地で、がんスクリーニングパネルのヒト腫瘍細胞系を増殖させた。一般的なスクリーニング実験のために、個々の細胞系の倍加時間にもよるが、5,000~40,000細胞/ウェルの平板培養密度で、96ウェルマイクロタイタープレートに細胞を100 μ Lで接種した。細胞接種の後、実験化合物の添加の前に、37℃、5%CO₂、95%空気および100%相対湿度で、マイクロタイタープレートを24時間インキュベートした。24時間後、各細胞系の2つのプレートをTCAによってin situで固定して、薬物添加時(Tz)の各細胞系の細胞集団の測定結果を表した。所望の最終最大試験濃度の400倍で、実験薬をジメチルスルホキシドに可溶化し、使用時まで冷凍保存した。薬物添加時に、冷凍濃縮物の一定分量を、解凍し、50 μ g/mlゲンタマイシンを含有する完全培地で所望の最終最大試験濃度の2倍に希釈した。既に100 μ Lの培地を含有する適切なマイクロタイターウェルに、これらの異なる薬物希釈溶液の100 μ Lの一定分量を加え、必要な最終薬物濃度にした。

20

【0157】

薬物添加の後、37℃、5%CO₂、95%空気および100%相対湿度で、プレートをさらなる48時間インキュベートした。接着細胞については、冷TCAの添加によってアッセイを終了した。細胞を、次に50 μ Lの冷たい50%(w/v)TCA(最終濃度、10%TCA)を穏やかに添加することによってin situで固定し、4℃で60分間インキュベートした。上清を廃棄し、プレートを水道水で5回洗浄し、空気乾燥させた。1%酢酸中の0.4%(w/v)のスルホロダミンB(SRB)溶液(100 μ L)を各ウェルに加え、プレートを室温で10分間インキュベートした。染色後、1%酢酸で5回洗浄して未結合の色素を除去し、プレートを空気乾燥させた。その後、結合した染色剤を10mMトリズマ塩基で可溶化し、自動プレートリーダーで吸光度を515nmの波長で読み取った。懸濁液細胞については、50 μ Lの80%TCA(最終濃度、16%TCA)を静かに加えることによって、ウェルの底に沈殿した細胞を固定することによってアッセイを終了したこと以外は、方法は同じであった。

30

【0158】

7つの吸光度測定[0時間(Tz)、対照増殖(c)、および10 μ M濃度レベルの薬物の存在下での試験増殖(Ti)]を使用して、薬物濃度レベルの各々で増殖百分率を計算した。増殖阻害百分率を以下の通りに計算した: $[(Ti - Tz) / (C - Tz)] \times 100$ 、 $Ti \geq Tz$ または $[(Ti - Tz) / Tz] \times 100$ 、 $Ti < Tz$ 。

40

【0159】

CY-102およびNL-101のアッセイの結果を、下の表に要約する。

【0160】

【表 2 A】

細胞パネル	細胞系	NL-101 増殖%	CY-102 増殖%
白血病	HL-60(TB)	18.98	-10.34
白血病	K-562	31.63	1.07
白血病	MOLT-4	18.01	2.17
白血病	CCRF-CEM	17.16	
白血病	RPMI-8226	49.23	2.28
白血病	SR	29.62	0.09
非小細胞肺癌	A549/ATCC	43.54	-32.69
非小細胞肺癌	EKVX	92.48	
非小細胞肺癌	HOP-62	13.56	-30.02
非小細胞肺癌	HOP-92	22.07	-35.89
非小細胞肺癌	NCI-H226	60.27	-20.77
非小細胞肺癌	NCI-H23	30.14	-6.76
非小細胞肺癌	NCI-H322M	75.30	-15.30
非小細胞肺癌	NCI-H460	25.56	2.61
非小細胞肺癌	NCI-H522	-5.90	
結腸がん	COLO 205	54.36	-81.34
結腸がん	HCC-2998	86.98	-80.55
結腸がん	HCT-116	23.73	-1.84
結腸がん	HCT-15	76.48	9.96
結腸がん	HT29	37.10	-50.67
結腸がん	KM12	65.79	-78.14
結腸がん	SW-620	30.40	2.33
CNS がん(神経膠腫)	SF-268	10.27	-31.46
CNS がん(神経膠腫)	SF-295	43.95	-53.87
CNS がん(神経膠腫)	SF-539	23.72	
CNS がん(神経膠腫)	SNB-19	55.62	-10.81
CNS がん(神経膠腫)	SNB-75	19.79	-48.45
CNS がん(神経膠腫)	U251	35.03	-39.66
黒色腫	LOX IMVI	-23.43	-26.41
黒色腫	MALME-3M	28.59	-64.17
黒色腫	M14	39.93	-76.75

10

20

30

【 0 1 6 1 】

【表 2 B】

黒色腫	MDA-MB-435	49.07	-73.24
黒色腫	SK-MEL-2	37.31	-21.36
黒色腫	SK-MEL-28	59.32	-21.36
黒色腫	SK-MEL-5	-6.55	-79.31
黒色腫	UACC-257	33.75	-36.39
黒色腫	UACC-62	12.99	-69.24
卵巣がん	IGROV1	55.99	-14.43
卵巣がん	OVCAR-3	50.40	-55.02
卵巣がん	OVCAR-4	68.52	-19.00
卵巣がん	OVCAR-5	66.28	-3.75
卵巣がん	OVCAR-8	32.65	-26.88
卵巣がん	NCI/ADR-RES	77.80	17.78
卵巣がん	SK-OV-3	34.40	-41.53
腎臓がん	786-0	19.82	-30.40
腎臓がん	A498	49.70	-81.56
腎臓がん	ACHN	14.30	-19.97
腎臓がん	CAKI-1	27.64	-25.49
腎臓がん	RXF 393	5.95	-35.55
腎臓がん	SN12C	17.91	-1.53
腎臓がん	TK-10	48.48	-28.81
腎臓がん	UO-31	63.69	-9.19
前立腺がん	PC-3	51.40	-1.86
前立腺がん	DU-145	18.47	-16.06
乳がん	MCF7	37.24	-15.28
乳がん	MDA-MB-231	72.24	-35.33
乳がん	HS 578T	24.01	8.17
乳がん	BT-549	79.21	-33.26
乳がん	T-47D	-16.57	-27.48
乳がん	MDA-MB-468	-34.68	-21.52
	中央値	36.35	-28.5

【 0 1 6 2 】

白血病、多発性骨髄腫、非小細胞肺癌(NSCLC)、乳がん、黒色腫、卵巣がん、前立腺がん、結腸がん、CNSがんおよび腎臓がんの60のがん細胞系で、NL-101およびCY-102を約10 μ Mの単一用量で並行して試験したとき、60のがん細胞系でのNL-101の平均増殖パーセントは36%であることを、結果は示す。対照的に、CY-102の平均増殖パーセントは-28%である。このデータに基づいて、60のがん細胞系でのCY-102の平均細胞IC₅₀は、平均して約2 μ MであるNL-101のIC₅₀より少なくとも10倍強力であると予想される。

【 0 1 6 3 】

より印象的なのは、CY-102が、いくつかの固形腫瘍細胞系、例えば乳がん(例えば、MCF7、MDA-MB-231、BT-549、T-47D、MDA-MB-468)、結腸がん(例えば、COLO 205、HCC-2998、HT29、SW-620)、腎臓(例えば、A498)、および特に黒色腫(例えば、MALME-3M、M14、MDA-MB-435、SK-MEL-5、UACC-62)で、特に強力であることが見出され、CY-102が固形腫瘍の治療において広い適用性を有することが示唆された。他方、NL-101は、血液がん、例えば白血病、リンパ腫および多発性骨髄腫に対してより有効であると認められる。

【 0 1 6 4 】

10

20

30

40

50

(実施例7) in vitro hERGアッセイ

薬物候補CY-102の心臓毒性作用を評価するために、hERG(ヒトEther-a-go-go関連遺伝子)アッセイを用いた。結果(示さず)は、CY-102がNL-101のそれと比較してかなりより低い(約5~10倍低い)心毒性を有することを実証した。

【 0 1 6 5 】

(実施例8) in vivo異種移植研究

NL-101と比較して、CY-102はin vitro細胞抗増殖アッセイでかなりより強力であり(約10倍より強力、上記参照)、hERGアッセイでかなりより低いin vitro心毒性を示し(約5~10倍より低い、上記参照)、水にかなりより(>200倍)可溶性である(上記参照)。したがって、乳がん(MBA-MD-231、MX-1)、SCLC(H69、H526)、肉腫(HT-1080、SJSA-1)、黒色腫(MDA-MB-435、SK-MEL-5)およびNSCLC(H1975、HCC827、H3255、PC-9)の異種移植モデルでのin vivo研究のために、CY-102が選択される。

【 0 1 6 6 】

胸腺欠損ヌードマウス(CD-1 nu/nu)またはSCIDマウスを販売会社から6~8週齢で得、最低7日間順化させる。次に、がん細胞をヌードマウスに移植する。特定の腫瘍型にもよるが、腫瘍は一般的に移植から約2週間後に検出可能である。腫瘍サイズが約100~200mm³に到達する場合は、評価可能な腫瘍サイズおよび形状を有する動物を、1つのビヒクル対照群および処置群を含む、各々8匹のマウスの群に無作為割付けする。投与は、各研究の目的および長さに応じて変動し、一般的に約3~4週間継続される。腫瘍サイズおよび体重は、一般的に1週間に3回測定される。腫瘍サイズの変化の判定に加えて、異種移植腫瘍評価のために国立がん研究所によって開発された標準測定、腫瘍サイズ変化率(T/C値)を生成するために、最後の腫瘍測定を用いる。ほとんどの場合、%T/C値は、以下の式を用いて計算される： $\Delta T > 0$ ならば $\%T/C = 100 \times \Delta T / \Delta C$ 。しかし、腫瘍退行が起きたとき($\Delta T < 0$)は、以下の式が用いられる： $\%T/T0 = 100 \times \Delta T / T0$ 。<42%の値は、有意であるとみなされる。

10

20

フロントページの続き

(51)Int.Cl.

F I

A 6 1 K 33/24 (2006.01)	A 6 1 K 33/24
A 6 1 K 31/282 (2006.01)	A 6 1 K 31/282
A 6 1 K 31/519 (2006.01)	A 6 1 K 31/519
A 6 1 K 31/337 (2006.01)	A 6 1 K 31/337
A 6 1 K 31/706 (2006.01)	A 6 1 K 31/706
A 6 1 K 31/704 (2006.01)	A 6 1 K 31/704
A 6 1 K 31/7068 (2006.01)	A 6 1 K 31/7068
A 6 1 K 31/7076 (2006.01)	A 6 1 K 31/7076
A 6 1 K 31/436 (2006.01)	A 6 1 K 31/436
A 6 1 P 37/06 (2006.01)	A 6 1 P 37/06
A 6 1 P 35/00 (2006.01)	A 6 1 P 35/00
A 6 1 P 17/00 (2006.01)	A 6 1 P 17/00
A 6 1 P 15/00 (2006.01)	A 6 1 P 15/00
A 6 1 P 11/00 (2006.01)	A 6 1 P 11/00
A 6 1 P 1/04 (2006.01)	A 6 1 P 1/04
A 6 1 P 13/12 (2006.01)	A 6 1 P 13/12
A 6 1 P 21/00 (2006.01)	A 6 1 P 21/00
A 6 1 K 31/4184 (2006.01)	A 6 1 K 31/4184

(72)発明者 ユ・チェン

アメリカ合衆国・カリフォルニア・95130・サンノゼ・キングストン・ウェイ・5078

(72)発明者 イ・チェン

アメリカ合衆国・カリフォルニア・94588・プレザントン・オーウェン・ドライブ・5662
・#304

審査官 前田 恵彦

(56)参考文献 国際公開第2008/050125(WO,A1)

国際公開第2010/085377(WO,A1)

特表2004-509105(JP,A)

中国特許出願公開第1764648(CN,A)

(58)調査した分野(Int.Cl.,DB名)

C07D 235/00

A61K 31/00

CAplus/REGISTRY(STN)