

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第5118039号  
(P5118039)

(45) 発行日 平成25年1月16日 (2013. 1. 16)

(24) 登録日 平成24年10月26日 (2012. 10. 26)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 D 249/12 (2006. 01)

C O 7 D 249/12 5 O 1

C O 7 D 403/10 (2006. 01)

C O 7 D 249/12 5 1 O

C O 7 D 403/12 (2006. 01)

C O 7 D 403/10 C S P

A 6 1 K 31/4196 (2006. 01)

C O 7 D 403/12

A 6 1 P 43/00 (2006. 01)

A 6 1 K 31/4196

請求項の数 13 (全 119 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2008-527150 (P2008-527150)  
 (86) (22) 出願日 平成18年8月17日 (2006. 8. 17)  
 (65) 公表番号 特表2009-504772 (P2009-504772A)  
 (43) 公表日 平成21年2月5日 (2009. 2. 5)  
 (86) 国際出願番号 PCT/US2006/032199  
 (87) 国際公開番号 W02007/094819  
 (87) 国際公開日 平成19年8月23日 (2007. 8. 23)  
 審査請求日 平成21年8月17日 (2009. 8. 17)  
 (31) 優先権主張番号 60/709, 310  
 (32) 優先日 平成17年8月18日 (2005. 8. 18)  
 (33) 優先権主張国 米国 (US)  
 (31) 優先権主張番号 60/724, 105  
 (32) 優先日 平成17年10月6日 (2005. 10. 6)  
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(73) 特許権者 504151848  
 シンタ ファーマシューティカルズ コー  
 ポレーション  
 アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 レ  
 キシントン ハートウェル アベニュー  
 4 5  
 (74) 代理人 100102978  
 弁理士 清水 初志  
 (74) 代理人 100119507  
 弁理士 刑部 俊  
 (74) 代理人 100128048  
 弁理士 新見 浩一  
 (74) 代理人 100129506  
 弁理士 小林 智彦

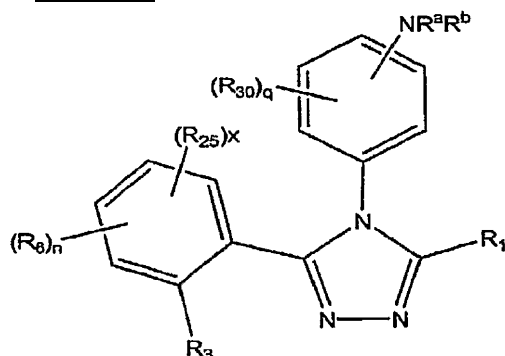
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 HSP90活性を調節するトリアゾール化合物

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

下記の構造式によって表される化合物、またはその互変異性体、薬学的に容認可能な塩、もしくは溶媒和物：



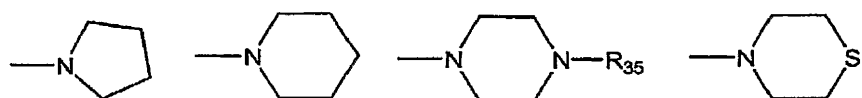
式中、

R<sub>1</sub> は、-OH、-SH、-NR<sub>7</sub>H、-OR<sub>26</sub>、-SR<sub>26</sub>、-NHR<sub>26</sub>、-O(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>OH、-O(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>SH、-O(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>NR<sub>7</sub>H、-S(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>OH、-S(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>SH、-S(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>NR<sub>7</sub>H、-OC(O)NR<sub>10</sub>R<sub>11</sub>、-SC(O)NR<sub>10</sub>R<sub>11</sub>、-NR<sub>7</sub>C(O)NR<sub>10</sub>R<sub>11</sub>、-OC(O)R<sub>7</sub>、-SC(O)R<sub>7</sub>、-NR<sub>7</sub>C(O)R<sub>7</sub>、-OC(O)OR<sub>7</sub>、-SC(O)OR<sub>7</sub>

、 $-NR_7C(O)OR_7$ 、 $-OCH_2C(O)R_7$ 、 $-SCH_2C(O)R_7$ 、 $-NR_7CH_2C(O)R_7$ 、 $-OCH_2C(O)OR_7$ 、 $-SCH_2C(O)OR_7$ 、 $-NR_7CH_2C(O)OR_7$ 、 $-OCH_2C(O)NR_{10}R_{11}$ 、 $-SCH_2C(O)NR_{10}R_{11}$ 、 $-NR_7CH_2C(O)NR_{10}R_{11}$ 、 $-OS(O)_pR_7$ 、 $-SS(O)_pR_7$ 、 $-S(O)_pOR_7$ 、 $-NR_7S(O)_pR_7$ 、 $-OS(O)_pNR_{10}R_{11}$ 、 $-SS(O)_pNR_{10}R_{11}$ 、 $-NR_7S(O)_pNR_{10}R_{11}$ 、 $-OS(O)_pOR_7$ 、 $-SS(O)_pOR_7$ 、 $-NR_7S(O)_pOR_7$ 、 $-OC(S)R_7$ 、 $-SC(S)R_7$ 、 $-NR_7C(S)R_7$ 、 $-OC(S)OR_7$ 、 $-SC(S)OR_7$ 、 $-NR_7C(S)OR_7$ 、 $-OC(S)NR_{10}R_{11}$ 、 $-SC(S)NR_{10}R_{11}$ 、 $-NR_7C(S)NR_{10}R_{11}$ 、 $-OC(NR_8)R_7$ 、 $-SC(NR_8)R_7$ 、 $-NR_7C(NR_8)R_7$ 、 $-OC(NR_8)OR_7$ 、 $-SC(NR_8)OR_7$ 、 $-NR_7C(NR_8)OR_7$ 、 $-OC(NR_8)NR_{10}R_{11}$ 、 $-SC(NR_8)NR_{10}R_{11}$ 、 $-NR_7C(NR_8)NR_{10}R_{11}$ 、 $-OP(O)(OR_7)_2$ 、または $-SP(O)(OR_7)_2$ であり、

$R_3$  は、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-NR_7H$ 、 $-OR_{26}$ 、 $-SR_{26}$ 、 $-NHR_{26}$ 、 $-O(CH_2)_mOH$ 、 $-O(CH_2)_mSH$ 、 $-O(CH_2)_mNR_7H$ 、 $-S(CH_2)_mOH$ 、 $-S(CH_2)_mSH$ 、 $-S(CH_2)_mNR_7H$ 、 $-OC(O)NR_{10}R_{11}$ 、 $-SC(O)NR_{10}R_{11}$ 、 $-NR_7C(O)NR_{10}R_{11}$ 、 $-OC(O)R_7$ 、 $-SC(O)R_7$ 、 $-NR_7C(O)R_7$ 、 $-OC(O)OR_7$ 、 $-SC(O)OR_7$ 、 $-NR_7C(O)OR_7$ 、 $-OCH_2C(O)R_7$ 、 $-SCH_2C(O)R_7$ 、 $-NR_7CH_2C(O)R_7$ 、 $-OCH_2C(O)OR_7$ 、 $-SCH_2C(O)OR_7$ 、 $-NR_7CH_2C(O)OR_7$ 、 $-OCH_2C(O)NR_{10}R_{11}$ 、 $-SCH_2C(O)NR_{10}R_{11}$ 、 $-NR_7CH_2C(O)NR_{10}R_{11}$ 、 $-OS(O)_pR_7$ 、 $-SS(O)_pR_7$ 、 $-S(O)_pOR_7$ 、 $-NR_7S(O)_pR_7$ 、 $-OS(O)_pNR_{10}R_{11}$ 、 $-SS(O)_pNR_{10}R_{11}$ 、 $-NR_7S(O)_pNR_{10}R_{11}$ 、 $-OS(O)_pOR_7$ 、 $-SS(O)_pOR_7$ 、 $-NR_7S(O)_pOR_7$ 、 $-OC(S)R_7$ 、 $-SC(S)R_7$ 、 $-NR_7C(S)R_7$ 、 $-OC(S)OR_7$ 、 $-SC(S)OR_7$ 、 $-NR_7C(S)OR_7$ 、 $-OC(S)NR_{10}R_{11}$ 、 $-SC(S)NR_{10}R_{11}$ 、 $-NR_7C(S)NR_{10}R_{11}$ 、 $-OC(NR_8)R_7$ 、 $-SC(NR_8)R_7$ 、 $-NR_7C(NR_8)R_7$ 、 $-OC(NR_8)OR_7$ 、 $-SC(NR_8)OR_7$ 、 $-NR_7C(NR_8)OR_7$ 、 $-OC(NR_8)NR_{10}R_{11}$ 、 $-SC(NR_8)NR_{10}R_{11}$ 、 $-NR_7C(NR_8)NR_{10}R_{11}$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)NHR_8$ 、 $-C(O)SH$ 、 $-S(O)OH$ 、 $-S(O)_2OH$ 、 $-S(O)NHR_8$ 、 $-S(O)_2NHR_8$ 、 $-OP(O)(OR_7)_2$ 、または $-SP(O)(OR_7)_2$ であり、

$R^a$  は、独立して、 $-H$ 、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルケニル、置換されていてもよいアルキニル、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいシクロアルケニル、置換されていてもよいヘテロシクリル、置換されていてもよいアリールまたはヘテロアリール、または置換されていてもよいアラルキルであり、かつ、 $R^b$  は、独立して、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルケニル、置換されていてもよいアルキニル、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいシクロアルケニル、置換されていてもよいヘテロシクリル、置換されていてもよいアリールまたはヘテロアリール、または置換されていてもよいアラルキルであるが、 $R^a$  および  $R^b$  は、それらが付着する窒素とともに、置換されていてもよいヘテロアリールを形成するか、または  $R^a$  および  $R^b$  は、それらが付着する窒素とともに、置換されていてもよいヘテロシクリル（ここで、該ヘテロシクリルは、以下：



10

20

30

40

からなる群より選択される。)を形成し、

$R_7$  および  $R_8$  は、各発生に対して、独立して、- H、置換されていてもよいアルキル、または置換されていてもよいアルケニル、置換されていてもよいアルキニル、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいシクロアルケニル、置換されていてもよいヘテロシクリル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されていてもよいアラルキル、または置換されていてもよいヘテロアラルキルであり、

$R_{10}$  および  $R_{11}$  は、各発生に対して、独立して、- H、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルケニル、置換されていてもよいアルキニル、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいシクロアルケニル、置換されていてもよいヘテロシクリル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されていてもよいアラルキル、または置換されていてもよいヘテロアラルキルであり、または  $R_{10}$  および  $R_{11}$  は、それらが付着する窒素とともに、置換されていてもよいヘテロシクリルまたは置換されていてもよいヘテロアリールを形成し、

$R_{26}$  は C 1 - C 6 アルキルであり、

p は、各発生に対して、独立して 0、1 または 2 であり、

m は、各発生に対して、独立して 1、2、3、または 4 であり、

$R_6$  または  $R_{30}$  は、各発生に対して、独立して、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルケニル、置換されていてもよいアルキニル、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいシクロアルケニル、置換されていてもよいヘテロシクリル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されていてもよいアラルキル、置換されていてもよいヘテロアラルキル、ハロ、シアノ、ニトロ、グアナジノ、ハロアルキル、ヘテロアルキル、アルコキシ、ハロアルコキシ、  
-  $NR_{10}R_{11}$ 、-  $OR_7$ 、-  $C(O)R_7$ 、-  $C(O)OR_7$ 、-  $C(S)R_7$ 、-  $C(OS)R_7$ 、-  $C(S)SR_7$ 、-  $C(S)OR_7$ 、-  $C(S)NR_{10}R_{11}$ 、-  $C(NR_8)OR_7$ 、-  $C(NR_8)R_7$ 、-  $C(NR_8)NR_{10}R_{11}$ 、-  $C(NR_8)SR_7$ 、-  $OC(O)R_7$ 、-  $OC(O)OR_7$ 、-  $OC(S)OR_7$ 、-  $OC(NR_8)OR_7$ 、-  $SC(O)R_7$ 、-  $SC(O)OR_7$ 、-  $SC(NR_8)OR_7$ 、-  $OC(S)R_7$ 、-  $SC(S)R_7$ 、-  $SC(S)OR_7$ 、-  $OC(O)NR_{10}R_{11}$ 、-  $OC(S)NR_{10}R_{11}$ 、-  $OC(NR_8)NR_{10}R_{11}$ 、-  $SC(O)NR_{10}R_{11}$ 、-  $SC(NR_8)NR_{10}R_{11}$ 、-  $SC(S)NR_{10}R_{11}$ 、-  $OC(NR_8)R_7$ 、-  $SC(NR_8)R_7$ 、-  $C(O)NR_{10}R_{11}$ 、-  $NR_8C(O)R_7$ 、-  $NR_7C(S)R_7$ 、-  $NR_7C(S)OR_7$ 、-  $NR_7C(NR_8)R_7$ 、-  $NR_7C(O)OR_7$ 、-  $NR_7C(NR_8)OR_7$ 、-  $NR_7C(O)NR_{10}R_{11}$ 、-  $NR_7C(S)NR_{10}R_{11}$ 、-  $NR_7C(NR_8)NR_{10}R_{11}$ 、-  $SR_7$ 、-  $S(O)_pR_7$ 、-  $OS(O)_pR_7$ 、-  $OS(O)_pOR_7$ 、-  $OS(O)_pNR_{10}R_{11}$ 、-  $S(O)_pOR_7$ 、-  $NR_8S(O)_pR_7$ 、-  $NR_7S(O)_pNR_{10}R_{11}$ 、-  $NR_7S(O)_pOR_7$ 、-  $S(O)_pNR_{10}R_{11}$ 、-  $SS(O)_pR_7$ 、-  $SS(O)_pOR_7$ 、-  $SS(O)_pNR_{10}R_{11}$ 、-  $OP(O)(OR_7)_2$ 、または -  $SP(O)(OR_7)_2$  であり、

$R_{25}$  は、- OH、- SH、-  $NHR_7$ 、-  $(CH_2)_kOH$ 、-  $(CH_2)_kSH$ 、-  $(CH_2)_kNR_7H$ 、-  $OCH_3$ 、-  $SCH_3$ 、-  $NHCH_3$ 、-  $OCH_2CH_2OH$ 、-  $OCH_2CH_2SH$ 、-  $OCH_2CH_2NR_7H$ 、-  $SCH_2CH_2OH$ 、-  $SCH_2CH_2SH$ 、-  $SCH_2CH_2NR_7H$ 、-  $OC(O)NR_{10}R_{11}$ 、-  $SC(O)NR_{10}R_{11}$ 、-  $NR_7C(O)NR_{10}R_{11}$ 、-  $OC(O)R_7$ 、-  $SC(O)R_7$ 、-  $NR_7C(O)R_7$ 、-  $OC(O)OR_7$ 、-  $SC(O)OR_7$ 、-  $NR_7C(O)OR_7$ 、-  $OCH_2C(O)R_7$ 、-  $SCH_2C(O)R_7$ 、-  $NR_7CH_2C(O)R_7$ 、-  $OCH_2C(O)OR_7$ 、-  $SCH_2C(O)OR_7$ 、-  $NR_7CH_2C(O)OR_7$ 、-  $OCH_2C(O)NR_{10}R_{11}$ 、-  $SCH_2C(O)NR_{10}R_{11}$ 、-  $NR_7CH_2C(O)NR_{10}R_{11}$ 、-  $OS(O)_pR_7$ 、-  $SS(O)_pR_7$ 、- N

10

20

30

40

50

$R_7 S(O)_p R_7$ 、 $-OS(O)_p NR_{10} R_{11}$ 、 $-SS(O)_p NR_{10} R_{11}$ 、  
 $-NR_7 S(O)_p NR_{10} R_{11}$ 、 $-OS(O)_p OR_7$ 、 $-SS(O)_p OR_7$ 、  
 $-NR_7 S(O)_p OR_7$ 、 $-OC(S)R_7$ 、 $-SC(S)R_7$ 、 $-NR_7 C(S)R_7$ 、  
 $-OC(S)OR_7$ 、 $-SC(S)OR_7$ 、 $-NR_7 C(S)OR_7$ 、 $-OC(S)NR_{10} R_{11}$ 、  
 $-SC(S)NR_{10} R_{11}$ 、 $-NR_7 C(S)NR_{10} R_{11}$ 、 $-OC(NR_8)R_7$ 、  
 $-SC(NR_8)R_7$ 、 $-NR_7 C(NR_8)R_7$ 、 $-OC(NR_8)OR_7$ 、  
 $-SC(NR_8)OR_7$ 、 $-NR_7 C(NR_8)OR_7$ 、 $-OC(NR_8)NR_{10} R_{11}$ 、  
 $-SC(NR_8)NR_{10} R_{11}$ 、 $-NR_7 C(NR_8)NR_{10} R_{11}$ 、  
 $-C(O)R_7$ 、 $-C(O)OR_7$ 、 $-C(O)NR_{10} R_{11}$ 、 $-C(O)SR_7$ 、  
 $-C(S)R_7$ 、 $-C(S)OR_7$ 、 $-C(S)NR_{10} R_{11}$ 、 $-C(S)SR_7$ 、  
 $-C(NR_8)OR_7$ 、 $-C(NR_8)R_7$ 、 $-C(NR_8)NR_{10} R_{11}$ 、  
 $-C(NR_8)SR_7$ 、 $-S(O)_p OR_7$ 、 $-S(O)_p NR_{10} R_{11}$ 、または  $-S(O)_p R_7$

10

$R_{35}$  は、 $-H$ 、 $C1-C4$  アルキルまたは  $C1-C4$  アシルであり、

$k$  は 1、2、3、または 4 であり、

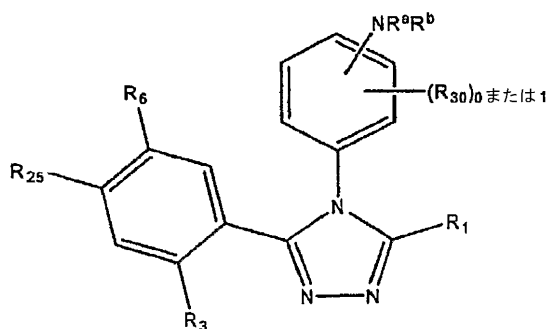
$n$  および  $q$  は、各発生に対して、独立して、0 から 4 の整数であり、かつ

$x$  は、 $n+x$  が 4 以下であるならば、0 または 1 である。

#### 【請求項 2】

下記の構造式によって表される、請求項 1 の化合物：

20



式中、

$R_{30}$  は、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルケニル、置換されていてもよいアルキニル、シアノ、ハロ、ニトロ、置換されていてもよいシクロアルキル、ハロアルキル、置換されていてもよいヘテロシクリル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されていてもよいアラルキル、置換されていてもよいヘテロアラルキル、 $-OR_7$ 、 $-SR_7$ 、 $-NR_{10} R_{11}$ 、 $-OC(O)NR_{10} R_{11}$ 、 $-SC(O)NR_{10} R_{11}$ 、 $-NR_7 C(O)NR_{10} R_{11}$ 、 $-OC(O)R_7$ 、 $-SC(O)R_7$ 、 $-NR_7 C(O)R_7$ 、 $-OC(O)OR_7$ 、 $-SC(O)OR_7$ 、 $-NR_7 C(O)OR_7$ 、 $-OS(O)_p R_7$ 、 $-SS(O)_p R_7$ 、  
 $-NR_7 S(O)_p R_7$ 、 $-OS(O)_p NR_{10} R_{11}$ 、 $-SS(O)_p NR_{10} R_{11}$ 、  
 $-NR_7 S(O)_p NR_{10} R_{11}$ 、 $-OS(O)_p OR_7$ 、 $-SS(O)_p OR_7$ 、  
 $-NR_7 S(O)_p OR_7$ 、 $-OC(S)R_7$ 、 $-SC(S)R_7$ 、 $-NR_7 C(S)R_7$ 、  
 $-OC(S)OR_7$ 、 $-SC(S)OR_7$ 、 $-NR_7 C(S)OR_7$ 、 $-OC(S)NR_{10} R_{11}$ 、  
 $-SC(S)NR_{10} R_{11}$ 、 $-NR_7 C(S)NR_{10} R_{11}$ 、 $-OC(NR_8)R_7$ 、  
 $-SC(NR_8)R_7$ 、 $-NR_7 C(NR_8)R_7$ 、 $-OC(NR_8)OR_7$ 、  
 $-SC(NR_8)OR_7$ 、 $-NR_7 C(NR_8)OR_7$ 、 $-OC(NR_8)NR_{10} R_{11}$ 、  
 $-SC(NR_8)NR_{10} R_{11}$ 、 $-NR_7 C(NR_8)NR_{10} R_{11}$ 、  
 $-C(O)R_7$ 、 $-C(O)OR_7$ 、 $-C(O)NR_{10} R_{11}$ 、 $-C(O)SR_7$ 、  
 $-C(S)R_7$ 、 $-C(S)OR_7$ 、 $-C(S)NR_{10} R_{11}$ 、 $-C(S)SR_7$ 、  
 $-C(NR_8)OR_7$ 、 $-C(NR_8)R_7$ 、 $-C(NR_8)NR_{10} R_{11}$ 、  
 $-C(NR_8)SR_7$ 、 $-S(O)_p OR_7$ 、 $-S(O)_p NR_{10} R_{11}$ 、または  $-S(O)_p R_7$

30

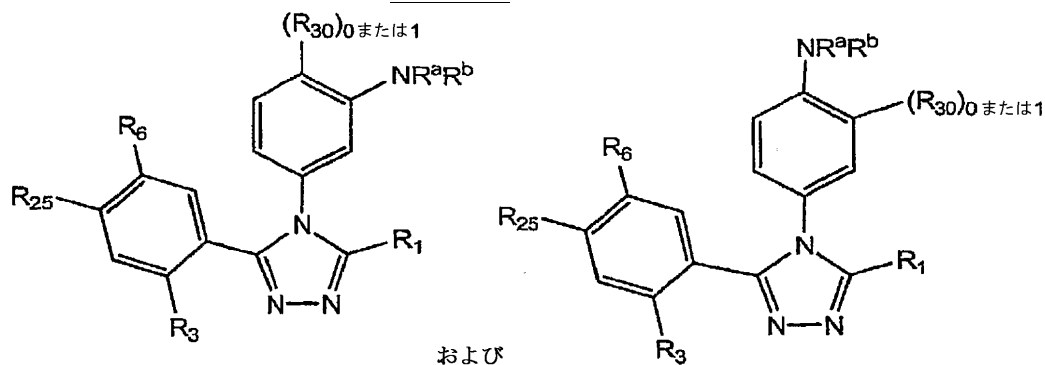
40

50

$R_6$  は、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルケニル、置換されていてもよいアルキニル、シアノ、ハロ、ニトロ、置換されていてもよいシクロアルキル、ハロアルキル、置換されていてもよいヘテロシクリル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されていてもよいアラルキル、置換されていてもよいヘテロアラルキル、 $-OR_7$ 、 $-SR_7$ 、 $-NR_{10}R_{11}$ 、 $-OC(O)NR_{10}R_{11}$ 、 $-SC(O)NR_{10}R_{11}$ 、 $-NR_7C(O)NR_{10}R_{11}$ 、 $-OC(O)R_7$ 、 $-SC(O)R_7$ 、 $-NR_7C(O)R_7$ 、 $-OC(O)OR_7$ 、 $-SC(O)OR_7$ 、 $-NR_7C(O)OR_7$ 、 $-OCH_2C(O)R_7$ 、 $-SCH_2C(O)R_7$ 、 $-NR_7CH_2C(O)R_7$ 、 $-OCH_2C(O)OR_7$ 、 $-SCH_2C(O)OR_7$ 、 $-NR_7CH_2C(O)OR_7$ 、 $-OCH_2C(O)NR_{10}R_{11}$ 、 $-SCH_2C(O)NR_{10}R_{11}$ 、 $-NR_7CH_2C(O)NR_{10}R_{11}$ 、 $-OS(O)_pR_7$ 、 $-SS(O)_pR_7$ 、 $-NR_7S(O)_pR_7$ 、 $-OS(O)_pNR_{10}R_{11}$ 、 $-SS(O)_pNR_{10}R_{11}$ 、 $-NR_7S(O)_pNR_{10}R_{11}$ 、 $-OS(O)_pOR_7$ 、 $-SS(O)_pOR_7$ 、 $-NR_7S(O)_pOR_7$ 、 $-OC(S)R_7$ 、 $-SC(S)R_7$ 、 $-NR_7C(S)R_7$ 、 $-OC(S)OR_7$ 、 $-SC(S)OR_7$ 、 $-NR_7C(S)OR_7$ 、 $-OC(S)NR_{10}R_{11}$ 、 $-SC(S)NR_{10}R_{11}$ 、 $-NR_7C(S)NR_{10}R_{11}$ 、 $-OC(NR_8)R_7$ 、 $-SC(NR_8)R_7$ 、 $-NR_7C(NR_8)R_7$ 、 $-OC(NR_8)OR_7$ 、 $-SC(NR_8)OR_7$ 、 $-NR_7C(NR_8)OR_7$ 、 $-OC(NR_8)NR_{10}R_{11}$ 、 $-SC(NR_8)NR_{10}R_{11}$ 、 $-NR_7C(NR_8)NR_{10}R_{11}$ 、 $-C(O)R_7$ 、 $-C(O)OR_7$ 、 $-C(O)NR_{10}R_{11}$ 、 $-C(O)SR_7$ 、 $-C(S)R_7$ 、 $-C(S)OR_7$ 、 $-C(S)NR_{10}R_{11}$ 、 $-C(S)SR_7$ 、 $-C(NR_8)OR_7$ 、 $-C(NR_8)R_7$ 、 $-C(NR_8)NR_{10}R_{11}$ 、 $-C(NR_8)SR_7$ 、 $-S(O)_pOR_7$ 、 $-S(O)_pNR_{10}R_{11}$ 、または  $-S(O)_pR_7$  である。

【請求項 3】

下記から選択される構造式によって表される、請求項 2 の化合物、またはその互変異性体、薬学的に容認可能な塩、もしくは溶媒和物：



式中、

$R_1$ 、 $R_3$ 、または  $R_{25}$  はそれぞれ独立して、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-NHR_7$ 、 $-OC(O)NR_{10}R_{11}$ 、 $-SC(O)NR_{10}R_{11}$ 、 $-OC(O)R_7$ 、 $-SC(O)R_7$ 、 $-OC(O)OR_7$ 、 $-SC(O)OR_7$ 、 $-OS(O)_pR_7$ 、 $-S(O)_pOR_7$ 、 $-SS(O)_pR_7$ 、 $-OS(O)_pOR_7$ 、 $-SS(O)_pOR_7$ 、 $-OC(S)R_7$ 、 $-SC(S)R_7$ 、 $-OC(S)OR_7$ 、 $-SC(S)OR_7$ 、 $-OC(S)NR_{10}R_{11}$ 、 $-SC(S)NR_{10}R_{11}$ 、 $-OC(NR_8)R_7$ 、 $-SC(NR_8)R_7$ 、 $-OC(NR_8)OR_7$ 、 $-SC(NR_8)OR_7$ 、 $-OP(O)(OR_7)_2$ 、または  $-SP(O)(OR_7)_2$  であり、

$R^a$  は独立して、水素； $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-SH$ 、アミノ、 $C1-C6$  アルコキシ、アルキルスルファニル、アルキルアミノ、ジアルキルアミノまたはシクロアルキルで置換されていてもよい  $C1-C6$  直鎖または分岐鎖アルキルであり、かつ、 $R^b$  は独立して、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-SH$ 、アミノ、 $C1-C6$  アルコキシ、アルキルスルファニル、アルキ

ルアミノ、ジアルキルアミノまたはシクロアルキルで置換されていてもよいC 1 - C 6 直鎖または分岐鎖アルキルであるか；または、 $R^a$ および $R^b$ は、それらが付着する窒素とともに置換または非置換非芳香族窒素含有ヘテロシクリルを形成し、

$R_6$ は、C 1 - C 6 アルキル、C 1 - C 6 ハロアルキル、C 1 - C 6 アルコキシ、C 1 - C 6 ハロアルコキシ、C 1 - C 6 アルキルスルファニル、またはC 3 - C 6 シクロアルキルである。

【請求項 4】

$R_1$ および $R_3$ はそれぞれ、独立して、-OH、-SH、または-NHR<sub>7</sub>であり、 $R_{30}$ は、-OH、-SH、ハロゲン、シアノ、C 1 - C 6 アルキル、C 1 - C 6 ハロアルキル、C 1 - C 6 アルコキシ、C 1 - C 6 ハロアルコキシ、またはC 1 - C 6 アルキルスルファニルである、

請求項 3 の化合物。

【請求項 5】

$R_1$ 、 $R_3$ および $R_{25}$ は各発生に対して、独立して、-SHまたは-OHであり、 $R_6$ は、シクロプロピル、またはイソプロピルであり、

$R_{30}$ は、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、メトキシまたはエトキシである、

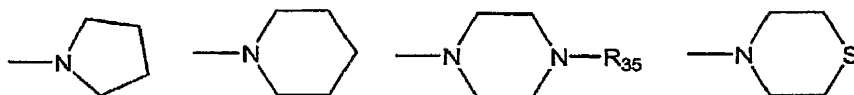
請求項 4 の化合物。

【請求項 6】

$R_1$ 、 $R_3$ および $R_{25}$ はそれぞれ独立して、-SHまたは-OHであり、 $R_6$ は、シクロプロピル、またはイソプロピルである、請求項 1 の化合物。

【請求項 7】

$R^a$ は、独立して、水素、メチル、エチル、プロピル、イソプロピルであり、かつ $R^b$ は、独立して、メチル、エチル、プロピル、イソプロピルであるか、または、 $R^a$ および $R^b$ はそれらが付着する窒素とともに、



である、請求項 5 の化合物。

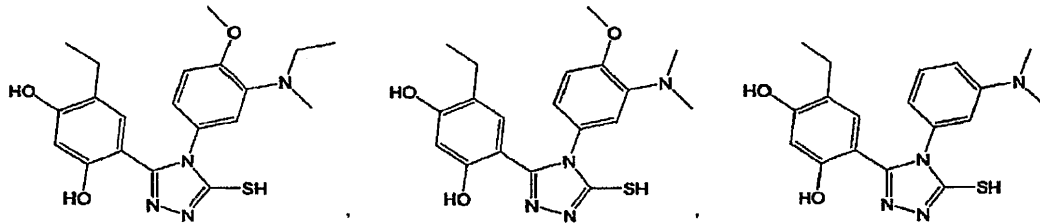
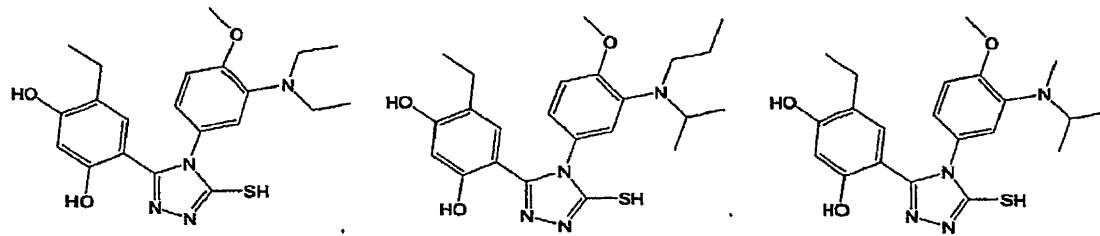
【請求項 8】

下記から選択される構造式によって表される、請求項 7 の化合物。

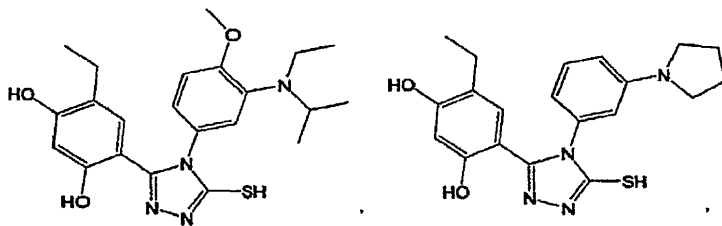
10

20

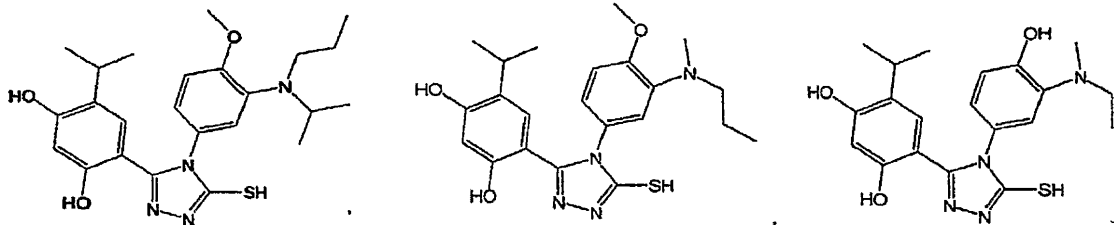
30



10

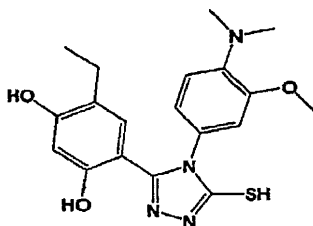


20



および

30



## 【請求項 9】

有効量の請求項 1 ~ 8 のいずれか一項記載の化合物を含む、細胞中の H s p 9 0 を抑制するための医薬組成物。

## 【請求項 10】

40

有効量の請求項 1 ~ 8 のいずれか一項記載の化合物を含む、哺乳類における増殖障害を治療、または予防するための医薬組成物。

## 【請求項 11】

薬学的に容認可能な担体、および 1 つ以上の請求項 1 ~ 8 のいずれか一項記載の化合物を含む 医薬組成物。

## 【請求項 12】

有効量の請求項 1 ~ 8 のいずれか一項記載の化合物を含む、それを必要とする被験体の血管形成を治療または抑制するための医薬組成物。

## 【請求項 13】

有効量の請求項 1 ~ 8 のいずれか一項記載の化合物を含む、哺乳類における、c - k i

50

t タンパク質、B c r - A b l タンパク質、F L T - 3 タンパク質、またはE G F R タンパク質から成る群より選択されるタンパク質の分解を誘発するための医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【背景技術】

【0001】

本出願は、その全教示を参照することにより本書に組み込まれる、2005年8月18日に出願された、米国仮出願第60/709,310号、および2005年10月6日に出願された、米国仮出願第60/724,105号の利益を請求する。

【0002】

悪性癌細胞を引き起こすゲノム異常を解明することにおいて著しい進歩が見られるが、  
現在利用可能な化学療法は不十分なままであり、癌と診断された患者の大部分の予後は惨  
憫たるままである。ほとんどの化学療法薬は、悪性の表現型の進行に関わっていると考  
えられる特定分子に作用する。しかしながら、信号経路の複雑なネットワークは細胞増殖を  
調整し、悪性癌の大部分はこれらの経路内の複数のゲノム異常によって促進される。した  
がって、1つの分子標的に作用する治療薬が癌患者の治療において完全に有効となる可  
能性は低い。

10

【0003】

熱ショックタンパク質(HSP)は、温度上昇および紫外線光、栄養枯渇、および酸素  
欠乏などのその他の環境ストレスに応じて上方調節されるシャペロンタンパク質の類であ  
る。HSPは、他の細胞タンパク質(クライアントタンパク質と呼ばれる)に対する監視  
の役割を果たし、それらの適切なフォールディングおよび修復を促進し、ミスフォールド  
したクライアントタンパク質のリフォールディングに役立つ。それぞれ独自の一式のクラ  
イアントタンパク質を有する、いくつかの周知のHSP群がある。Hsp90群は、最も  
豊富なHSP群の1つであり、ストレスを受けていない細胞中で約1~2%を占めて、ス  
トレスを受けている細胞中で約4~6%に増加する。Hsp90の抑制は、結果としてユ  
ビキチンプロテアソーム経路を介したそのクライアントタンパク質の分解をもたらす。そ  
の他のシャペロンタンパク質と異なり、Hsp90のクライアントタンパク質はほとんど  
、タンパク質キナーゼまたは信号伝達に関与する転写因子であり、多数のそのクライ  
アントタンパク質が癌の進行に関与することが示されている。癌の進行に関わっているHsp  
90クライアントタンパク質の例を下記で説明する。

20

30

【0004】

Her-2は、正常上皮細胞中に発現される膜貫通チロシンキナーゼ細胞表面成長因子  
受容体である。Her2は、細胞外成長因子と相互作用する細胞外ドメイン、および外部  
増殖信号を細胞の核に伝達する内部チロシンキナーゼ部分を有する。Her2は、乳癌、  
卵巣癌、前立腺癌、および胃癌などのかなりの割合の悪性腫瘍において過剰発現され、典  
型的に不良な予後に関連している。

【0005】

Aktキナーゼは、ホスホイノシチド3 キナーゼの下流エフェクター分子であるセリ  
ン/スレオニンキナーゼで、細胞をアポトーシスから保護することに関与する。Aktキ  
ナーゼは、細胞増殖を促してアポトーシスを抑えるため、癌の進行に関与すると考えられ  
る。

40

【0006】

Cdk4/サイクリンD複合体は、細胞周期のG1期において細胞の進行における必須  
段階である、網膜芽細胞腫タンパクのリン酸化反応に関与する。Hsp90活性の崩壊は  
、新規に合成されたCdk4の半減期を減少させることが示されている。

【0007】

Raf-1は、活性化されると、セリン/スレオニン特定タンパク質キナーゼであるE  
RK1およびERK2をリン酸化して活性化することができるMAP3 キナーゼ(MA  
P3K)である。活性化ERKは、細胞分裂周期、アポトーシス、細胞分化、および細胞  
移動に関与する遺伝子発現の管理において重要な役割を果たす。

50



## 【 0 0 0 8 】

ラウス肉腫ウイルスの形質転換タンパク質である  $v - src$  は、未調節キナーゼ活性によって細胞形質転換（つまり腫瘍形成）を誘発する腫瘍遺伝子群の原型である。Hsp90は、 $v - src$  と複合してその分解を抑制することが示されている。

## 【 0 0 0 9 】

Hsp90は、ホルモンを高親和性に結合することができる立体構造においてステロイドホルモン受容体を維持するために必要とされる。したがって、Hsp90の作用の抑制は、乳癌などのホルモン関連悪性腫瘍の治療に役立つことが期待される。

## 【 0 0 1 0 】

p53は、細胞周期停止およびアポトーシスを引き起こす腫瘍抑制タンパク質である。p53遺伝子の突然変異はヒト癌の約半分で見られ、癌性細胞において見られる最も一般的な遺伝子改変の1つとなっている。また、p53突然変異は不良な予後に関連する。野生型p53はHsp90と相互作用することが示されているが、突然変異p53は、そのミスフォールドされた立体構造の結果として、野生型p53よりも安定した関連性を形成する。Hsp90とのより強い相互作用は、変異タンパク型正常タンパク質分解から保護し、その半減期を延長する。突然変異および野生型p53に対する異型接合である細胞において、Hsp90の安定効果の抑制は、変異p53を分解させて野生型p53の正常な転写を修復する。

10

## 【 0 0 1 1 】

Hif-1は、低酸素条件下で上方調節される低酸素誘導転写因子である。通常酸素条件下では、Hif-1はVon Hippel-Lindau (VHL) 腫瘍抑制タンパク質と関連して分解される。低酸素条件はこの関連性を抑制し、Hif-1が蓄積してHif-1と複合することを可能にし、低酸素反応要素と関連する活性転写複合体を形成して血管内皮成長因子 (VEGF) の転写を活性化する。Hif-1の増加は、転移の増加および不良な予後と関連する。

20

## 【 0 0 1 2 】

チロシンキナーゼ残留物のリン酸化反応を触媒するタンパク質チロシンキナーゼ (PTK)、およびセリンまたはスレオニン残留物のリン酸化反応を触媒するセリン-スレオニンキナーゼ (STK) という2種類のPKがある。PTK活性を備える成長因子は、受容体チロシンキナーゼとして知られている。受容体チロシンキナーゼは、厳重に調節された酵素の一群であり、その群の様々な構成要素の異常活性化は、癌の顕著な特徴の1つである。受容体チロシンキナーゼ群は、同様の構造機構およびキナーゼ領域内の配列相同性を有するサブグループに分けることができる。

30

## 【 0 0 1 3 】

上皮成長因子受容体 (EGFR) は、細胞の増殖、分化、および生存において重要な役割を果たす成長因子受容体の受容体チロシンキナーゼ群の1型サブグループの構成員である。これらの受容体の活性化は典型的に、結果として、チロシンキナーゼ領域のその後の自己リン酸化を伴う受容体群構成要素間のヘテロまたはホモ二量体化をもたらす、特定リガンド結合を介して起こる。EGFRに結合する特定リガンドは、上皮細胞成長因子 (EGF)、形質転換成長因子 (TGF)、アンフィレグリンおよびいくつかのウイルス成長因子を含む。EGFRの活性化は、細胞増殖 (ras/raf/MAPキナーゼ経路) および生存 (PI3キナーゼ/Akt経路) の両方に関連する、次々とつながる細胞内信号経路を始動させる。EGFRおよびHER2を含むこの群の構成員は、細胞形質転換に直接関与している。

40

## 【 0 0 1 4 】

多数のヒト悪性腫瘍は、EGFRの異常または過剰発現および/またはその特定リガンドの過剰発現と関連する (Gullick, Br. Med. Bull. (1991年)、47: 87-98; ModjtahediおよびDean, Int. J. Oncol. (1994年)、4: 277-96; Salomonら, Crit. Rev. Oncol. Hematol. (1995年); 19: 183-232、これら参考文献のそれぞれ

50

の全教示は、参照することにより本書に組み込まれる)。EGFRの異常または過剰発現は、頭頸部、乳房、結腸、前立腺、肺(NSCLC、腺癌および扁平上皮肺癌など)、卵巣、消化管癌(胃、結腸、膵臓)、腎細胞癌、膀胱癌、神経膠腫、婦人科癌、および前立腺癌を含む多数のヒト癌における予後不良と関連づけられている。場合によっては、腫瘍EGFRの過剰発現は、化学耐性および不良な予後の両方と関連している(Leiら、*Anticancer Res.* (1999年)、19:221-8; Vealeら、*Br. J. Cancer* (1993年); 68:162-5、これら参考文献のそれぞれの全教示は、参照することにより本書に組み込まれる)。

#### 【0015】

EGFRの活性を抑制する化学療法薬であるゲフィチニブは、EGFRのチロシンキナーゼ領域内に突然変異体を有する肺癌患者の一部において非常に有効であることが見出されている。EGFの存在下で、これらの突然変異体は、野生型EGFRよりも2から3倍高い活性を表した。また、野生型EGFRは細胞によって取り込まれ、15分後に下方調節されたのに対して、変異EGFRはよりゆっくりと取り込まれて最大3時間引き続き活性された(Lynchら、*The New England Journal of Medicine* (2006年)、350:2129-2139、その全教示は参照することにより本書に組み込まれる)。

#### 【0016】

神経膠腫は、EGFR遺伝子の増幅および/または突然変異によって特徴付けられるもう1つの種類の癌である。EGFR遺伝子における最も一般的な突然変異の1つは、細胞外のアミノ酸6-273が単一グリシン残基と交換される切断型のEGFRを結果としてもたらす、エクソン2-7の欠失である。この突然変異はEGFRvIIIと呼ばれ、全神経膠芽細胞腫の約半分で発現される。EGFRvIIIはEGFおよびTGFを結合することができず、構成的なりガンド非依存性チロシンキナーゼ活性を有する。Hsp90はEGFRvIIIで共精製し、Hsp90複合体がEGFRvIIIと複合することを示唆する。さらに、ベンゾキノンアンサマイシン抗生物質であるHsp90抑制剤ゲルダナマイシンは、EGFRvIIIの発現を減少させることができ、Hsp90との相互作用がEGFRvIIIの高発現量を維持するために必須であることを示唆した(Lavictoireら、*Journal of Biological Chemistry* (2003年)、278(7):5292-5299、その全教示は参照することにより本書に組み込まれる)。これらの結果は、Hsp90の活性を抑制することが、不適切なEGFR活性と関連する癌を治療するための効果的な戦略であることを実証している。

#### 【0017】

受容体チロシンキナーゼの3型群の構成要員には、血小板由来成長因子(PDGF)受容体(PDGF受容体アルファおよびベータ)、コロニー刺激因子(CSF-1)受容体(CSF-1R、c-Fms)、Fms様チロシンキナーゼ(FLT3)、および幹細胞因子受容体(c-kit)が含まれる。FLT3は、未熟な造血前駆細胞上で主に発現され、それらの増殖および生存を調節する。

#### 【0018】

血液または造血器悪性腫瘍としても知られる血液癌は、白血病およびリンパ腫を含む血液または骨髄の癌である。急性骨髄性白血病(AML)は、100,000人につき3.9人という発生率で成人における全ての急性白血病のうちの約90%を示すクローンの造血幹細胞白血病である(Lowenbergら、*N. Eng. J. Med.* 341:1051-62 (1999年)、およびLopes de Menezesら、*Clin. Cancer Res.* (2005年)、11(14):5281-5291などを参照、双方の参考文献の全教示も参照することにより本書に組み込まれる)。化学療法は完全寛解を結果としてもたらし得る可能性がある一方で、AMLに対する長期無病生存率は約14%であり、米国では毎年AMLによる7,400件の死亡が伴う。AML芽細胞のうち約70%が野生型FLT3を発現し、約25%から約35%が、構成的活性化FLT3を結果としてもたらすFLT3キナーゼ受容体突然変異を発現する。内部直列重複(ITD)

10

20

30

40

50

およびキナーゼ領域の活性化ループにおける点突然変異という、2種類の活性化突然変異がAML患者において確認されている。AML患者におけるFLT3-ITD突然変異は、生存に対する不良な予後を示し、寛解期の患者においては、FLT3-ITD突然変異は、突然変異を持つ患者の64%が5年以内に突然変異の再発するという、再発率に悪影響を及ぼす最も重要な要因である(現代医薬品設計(2005年)、11:3449-3457を参照、その全教示は参照することにより本書に組み込まれる)。臨床研究におけるFLT3突然変異の予後的意義は、FLT3がAMLにおいて駆動役を果たすことと、それが、病気の発症および維持に必要となるかもしれないことを示唆する。

#### 【0019】

混合型白血病(MLL)は、第十一染色体のバンドq23(11q23)の転座を伴い、小児血液悪性腫瘍の約80%および成人急性白血病sの10%で発生する。特定の11q23転座がインビトロで造血前駆細胞の不死化に必須であることが示されているが、二次的遺伝毒性イベントが白血病を発現する必要がある。FLT3とMLL融合遺伝子発現との間には強い一致があり、MLLにおいて最も常に過剰発現される遺伝子はFLT3である。さらに、活性FLT3は、MLL融合遺伝子発現とともに、短い潜伏期で急性白血病を誘発することが示されている(Onoら、J. of Clinical Investigation(2005年)、115:919-929を参照、その全教示は参照することにより本書に組み込まれる)。したがって、FLT3は信号によって、MLLの発症および管理に関与する(Armstrongら、Cancer Cell(2003年)、3:173-183を参照、その全教示は参照することにより本書に組み込まれる)。

#### 【0020】

FLT3-ITD突然変異は、成人骨髓異形成症候群の症例の約3%、および急性リンパ性白血病(ALL)のいくつかの症例にも存在する(現代医薬品設計(2005年)、11:3449-3457)。

#### 【0021】

FLT3はHsp90のクライアントタンパク質であることが示されており、Hsp90活性を抑制するベンゾキノンアンサマイシン抗生物質である17AAGは、FLT3のHsp90との関連性を崩壊させることが示されている。野生型FLT3またはFLT3-ITD突然変異のいずれかを発現する白血病細胞の増殖は、17AAGによる治療によって抑制されることが見出された(Yaoら、臨床癌研究(2003年)、9:4483-4493、その全教示は参照することにより本書に組み込まれる)。

#### 【0022】

c-Kitは、幹細胞因子(SCF)をその細胞外ドメインと結合する、第3膜型受容体タンパク質チロシンキナーゼである。c-Kitはチロシンキナーゼ活性を有し、正常造血に必要とされる。しかし、c-kitにおける突然変異は、リガンド非依存性チロシンキナーゼ活性、自己リン酸化、および無制御細胞増殖を結果としてもたらし得る。c-Kitの異常発現および/または活性化は、様々な病理状態に関与している。例えば、c-Kitの腫瘍病理への貢献に対する証拠は、白血病および肥満細胞腫瘍、小細胞肺癌、睾丸癌、および消化管および中枢神経系のいくつかの癌とに関連しているを含む。また、c-Kitは、神経外胚葉起源の女性生殖器官肉腫の発癌、および神経線維腫症と関連するシュワン細胞腫瘍において役割を果たすことに関与している(Yangら、J Clin Invest.(2003年)、112:1851-1861;Viskochil、J Clin Invest.(2003年)、112:1791-1793、これら参考文献のそれぞれの全教示は、参照することにより本書に組み込まれる)。c-KitはHsp90のクライアントタンパク質であることが示されており、Hsp90抑制剤17AAGである、ベンゾキノンアンサマイシンは、c-kitにおける突然変異を含む急性骨髄性白血病細胞株であるKasumi-1細胞におけるアポトーシスを誘発することが示されている。

#### 【0023】

c - M e t は、M e t 癌原遺伝子によってコードされ、散乱因子 ( S F ) と呼ばれる肝細胞成長因子 ( H G F ) の生物学的効果を変換する、受容体チロシンキナーゼである。J i a n g ら、C r i t . R e v . O n c o l . H e m t o l . 2 9 : 2 0 9 - 2 4 8 ( 1 9 9 9 年 )、その全教示は参照することにより本書に組み込まれる。その発現は通常、それぞれ上皮性および間葉性由来の細胞に大部分が限定されているが、c - M e t および H G F は数多くの組織で発現される。c - M e t および H G F は正常な哺乳類の発生に必要とされ、細胞移動、細胞増殖および生存、形態発生分化、および三次元管状構造 ( 例えば、尿細管細胞、腺形成など ) の編成において重要であることが示されている。c - M e t 受容体は、多数のヒト癌において発現されることが示されている。c - M e t およびそのリガンドである H G F もまた、様々なヒト癌 ( 特に肉腫 ) において高レベルで共発現されることが示されている。しかしながら、受容体およびリガンドは通常異なる細胞型によって発現されるため、c - M e t 信号伝達は腫瘍間質 ( 腫瘍宿主 ) 相互作用によって最も一般的に調節される。さらに、c - M e t 遺伝子増幅、突然変異、および再構成が、一部のヒト癌において観察されている。c - M e t キナーゼを活性化する生殖細胞突然変異を持つ家系は、多発性腎臓腫瘍ならびにその他の組織における癌を起こしやすい。多数の研究が、c - M e t および / または H G F / S F の発現を ( 肺、結腸、乳房、前立腺、肝臓、脾臓、脳、腎臓、卵巣、胃、皮膚、および骨の癌を含む ) 異なる種類の癌の疾患進行の状態と相関付けている。さらに、c - M e t または H G F の過剰発現は、肺、肝臓、胃、および乳房を含む多くの主要なヒト癌における不良な予後および疾病の転帰と相関することが示されている。

10

20

#### 【 0 0 2 4 】

B C R - A B L は、チロシンキナーゼ活性を備える腫瘍性タンパク質であり、慢性骨髄性白血病 ( C M L )、急性リンパ性白血病 ( A L L ) 患者の一部および急性骨髄性白血病 ( A M L ) 患者の一部と関連している。実際、B C R - A B L 腫瘍遺伝子は、C M L 患者の少なくとも 9 0 ~ 9 5 %、A L L 成人患者の 2 0 %、A L L 小児患者の 5 %、および A M L 成人患者の約 2 % において見出されている。B C R - A B L 腫瘍性タンパク質は、第九染色体上の c - A B L タンパク質チロシンキナーゼから第二十二染色体上の B C R 配列内への遺伝子配列の転座によって生成され、フィラデルフィア染色体を生じる。B C R - A B L 遺伝子は、未調節チロシンキナーゼ活性を有する、p 2 3 0 B c r - A b l、p 2 1 0 B c r - A b l、および p 1 9 0 B c r - A b l という少なくとも 3 つの代替キメラタンパク質を生じることが示されている。p 2 1 0 B c r - A b l 融合タンパク質はほとんどの場合 C M L と関連する一方で、p 1 9 0 B c r - A b l 融合タンパク質はほとんどの場合 A L L と関連する。B c r - A b l はまた、顆粒球性過形成、骨髄単球性白血病、リンパ腫および赤血球白血病を含む様々な付加的血液悪性腫瘍にも関連している。

30

#### 【 0 0 2 5 】

研究は、B c r - A b l の発現または活性を低下させることは、B c r - A b l 陽性白血病を治療するのに効果的であることを示している。例えば、B c r - A b l 発現を低下させる A s <sub>2</sub> O <sub>3</sub> などの薬剤は、B c r - A b l 白血病に対して極めて効果的であることが示されている。また、イマチニブ ( S T I 5 7 1 および G l e e v i c としても知られる ) による B c r - A b l チロシンキナーゼ活性の抑制は、分化およびアポトーシスを誘発し、インビボおよびインビトロの両方で B c r - A b l 陽性白血病細胞の根絶を引き起こす。慢性期ならびに急性転化の C M L 患者において、イマチニブによる治療は典型的に寛解を誘発する。しかし、多くの場合、特に寛解前に急性転化状態であった患者においては、B c r - A b l 融合タンパク質が、それにイマチニブへの耐性を示させる突然変異を発生させるため、寛解は長く続かない。( N i m m a n a p a l l i ら、癌研究 ( 2 0 0 1 年 )、6 1 : 1 7 9 9 - 1 8 0 4 ; および G o r r e ら、血液 ( 2 0 0 2 年 )、1 0 0 : 3 0 4 1 - 3 0 4 4 を参照、これら参考文献のそれぞれの全教示は、参照することにより本書に組み込まれる )。

40

#### 【 0 0 2 6 】

50

B c r - A b l 融合タンパク質は、H s p 9 0 との複合体として存在し、H s p 9 0 の作用が抑制されると急速に分解される。ベンゾキノンアンサマイシン抗生物質であるゲルダマイシンは、B c r - A b l の H s p 9 0 との関連性を崩壊させ、B c r - A b l のプロテアソーム分解を結果としてもたらし、B c r - A b l 白血病細胞におけるアポトーシスを誘発することが示されている。

【 0 0 2 7 】

H s p 9 0 は、変異分析によって、正常な真核細胞の生存に必要であることが示されている。しかし、H s p 9 0 は多くの腫瘍型において過剰発現され、それが癌細胞の生存において重要な役割を果たす可能性があり、癌細胞が正常細胞よりも H s p 9 0 の抑制に対して敏感である可能性を示唆している。例えば、癌細胞は典型的に、フォールディングのために H s p 9 0 に依存する多数の変異または過剰発現腫瘍性タンパク質を有する。また、腫瘍環境は典型的に低酸素症、栄養枯渇、アシドーシスなどにより不利であるため、腫瘍細胞は生存のために H s p 9 0 に特に依存する可能性がある。さらに、H s p 9 0 の抑制は多数の腫瘍性タンパク質ならびにホルモン受容体および転写因子の同時抑制を引き起こし、抗癌剤に対する魅力的な標的となっている。実際、H s p 9 0 を抑制する一群の天然物であるベンゾキノンアンサマイシンは、臨床試験において治療活性の証拠を示している。

【 0 0 2 8 】

有望ではあるが、ベンゾキノンアンサマイシンおよびそれらの誘導体は、多数の制限という問題がある。例えば、それらは経口バイオアベイラビリティが低く、限られた溶解性により調製することが困難となる。また、それらは多型シトクロム P 4 5 0 C Y P 3 A 4 によって代謝され、多剤耐性の発達に関与する P - 糖タンパク質排出ポンプに対する基質である。したがって、癌患者の予後を改善し、現在使用されている抗癌剤の制限を軽減または克服する新しい治療法の必要性が存在する。

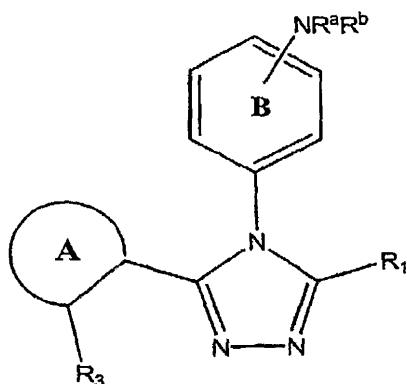
【 発明の開示 】

【 0 0 2 9 】

本発明は、H s p 9 0 の活性を抑制し、癌などの増殖障害の治療に有用である化合物を提供する。

【 0 0 3 0 】

一実施例において、本発明は構造式 ( I ) によって表される化合物、またはその互変異性体、薬学的に容認可能な塩、溶媒和物、包接化合物、またはプロドラッグを提供する。



(I)

【 0 0 3 1 】

式 ( I ) において、環 A はアリールまたはヘテロアリールであり、ここで前記アリールまたはヘテロアリールは R<sub>3</sub> に加えて 1 つ以上の置換基と任意でさらに置換され、

R<sub>1</sub> は、- O H、- S H、- N R<sub>7</sub> H、- O R<sub>2 6</sub>、- S R<sub>2 6</sub>、- N H R<sub>2 6</sub>、- O ( C H<sub>2</sub> )<sub>m</sub> O H、- O ( C H<sub>2</sub> )<sub>m</sub> S H、- O ( C H<sub>2</sub> )<sub>m</sub> N R<sub>7</sub> H、- S ( C H<sub>2</sub> )<sub>m</sub> O H、- S ( C H<sub>2</sub> )<sub>m</sub> S H、- S ( C H<sub>2</sub> )<sub>m</sub> N R<sub>7</sub> H、- O C ( O ) N R<sub>1 0</sub> R<sub>1 1</sub>、- S C ( O ) N R<sub>1 0</sub> R<sub>1 1</sub>、- N R<sub>7</sub> C ( O ) N R<sub>1 0</sub> R<sub>1 1</sub>、- O C ( O ) R<sub>7</sub>

、 - SC(O)R<sub>7</sub>、 - NR<sub>7</sub>C(O)R<sub>7</sub>、 - OC(O)OR<sub>7</sub>、 - SC(O)OR<sub>7</sub>、  
 、 - NR<sub>7</sub>C(O)OR<sub>7</sub>、 - OCH<sub>2</sub>C(O)R<sub>7</sub>、 - SCH<sub>2</sub>C(O)R<sub>7</sub>、 - NR<sub>7</sub>CH<sub>2</sub>C(O)R<sub>7</sub>、  
 - OCH<sub>2</sub>C(O)OR<sub>7</sub>、 - SCH<sub>2</sub>C(O)OR<sub>7</sub>、 - NR<sub>7</sub>CH<sub>2</sub>C(O)OR<sub>7</sub>、 - OCH<sub>2</sub>C(O)NR<sub>10</sub>R<sub>11</sub>、 - SCH<sub>2</sub>C(O)NR<sub>10</sub>R<sub>11</sub>、  
 - NR<sub>7</sub>CH<sub>2</sub>C(O)NR<sub>10</sub>R<sub>11</sub>、 - OS(O)<sub>p</sub>R<sub>7</sub>、 - SS(O)<sub>p</sub>R<sub>7</sub>、 - S(O)<sub>p</sub>OR<sub>7</sub>、 - NR<sub>7</sub>S(O)<sub>p</sub>R<sub>7</sub>、 - OS(O)<sub>p</sub>NR<sub>10</sub>R<sub>11</sub>、  
 - SS(O)<sub>p</sub>NR<sub>10</sub>R<sub>11</sub>、 - NR<sub>7</sub>S(O)<sub>p</sub>NR<sub>10</sub>R<sub>11</sub>、 - OS(O)<sub>p</sub>OR<sub>7</sub>、 - SS(O)<sub>p</sub>OR<sub>7</sub>、 - NR<sub>7</sub>S(O)<sub>p</sub>OR<sub>7</sub>、 - OC(S)R<sub>7</sub>、 - SC(S)R<sub>7</sub>、  
 - NR<sub>7</sub>C(S)R<sub>7</sub>、 - OC(S)OR<sub>7</sub>、 - SC(S)OR<sub>7</sub>、 - NR<sub>7</sub>C(S)OR<sub>7</sub>、 - OC(S)NR<sub>10</sub>R<sub>11</sub>、 - SC(S)NR<sub>10</sub>R<sub>11</sub>、 - NR<sub>7</sub>C(S)NR<sub>10</sub>R<sub>11</sub>、  
 - OC(NR<sub>8</sub>)R<sub>7</sub>、 - SC(NR<sub>8</sub>)R<sub>7</sub>、 - NR<sub>7</sub>C(NR<sub>8</sub>)R<sub>7</sub>、 - OC(NR<sub>8</sub>)OR<sub>7</sub>、 - SC(NR<sub>8</sub>)OR<sub>7</sub>、 - NR<sub>7</sub>C(NR<sub>8</sub>)OR<sub>7</sub>、  
 - OC(NR<sub>8</sub>)NR<sub>10</sub>R<sub>11</sub>、 - SC(NR<sub>8</sub>)NR<sub>10</sub>R<sub>11</sub>、または - NR<sub>7</sub>C(NR<sub>8</sub>)NR<sub>10</sub>R<sub>11</sub>、 - OP(O)(OR<sub>7</sub>)<sub>2</sub>、 - SP(O)(OR<sub>7</sub>)<sub>2</sub>であり、

10

R<sub>3</sub>は、 - OH - SH、 - NR<sub>7</sub>H - NHR<sub>26</sub>、 - O(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>OH、 - O(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>SH、  
 - O(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>NR<sub>7</sub>H、 - S(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>OH、 - S(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>SH、 - S(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>NR<sub>7</sub>H、  
 - OC(O)NR<sub>10</sub>R<sub>11</sub>、 - SC(O)NR<sub>10</sub>R<sub>11</sub>、 - NR<sub>7</sub>C(O)NR<sub>10</sub>R<sub>11</sub>、 - OC(O)R<sub>7</sub>、 - SC(O)R<sub>7</sub>、 - NR<sub>7</sub>C(O)R<sub>7</sub>、  
 - OC(O)OR<sub>7</sub>、 - SC(O)OR<sub>7</sub>、 - NR<sub>7</sub>C(O)OR<sub>7</sub>、 - OCH<sub>2</sub>C(O)R<sub>7</sub>、 - SCH<sub>2</sub>C(O)R<sub>7</sub>、 - NR<sub>7</sub>CH<sub>2</sub>C(O)R<sub>7</sub>、 - OC  
 H<sub>2</sub>C(O)OR<sub>7</sub>、 - SCH<sub>2</sub>C(O)OR<sub>7</sub>、 - NR<sub>7</sub>CH<sub>2</sub>C(O)OR<sub>7</sub>、 - OCH<sub>2</sub>C(O)NR<sub>10</sub>R<sub>11</sub>、  
 - SCH<sub>2</sub>C(O)NR<sub>10</sub>R<sub>11</sub>、 - NR<sub>7</sub>CH<sub>2</sub>C(O)NR<sub>10</sub>R<sub>11</sub>、 - OS(O)<sub>p</sub>R<sub>7</sub>、 - SS(O)<sub>p</sub>R<sub>7</sub>、 - S(O)<sub>p</sub>OR<sub>7</sub>、  
 - NR<sub>7</sub>S(O)<sub>p</sub>R<sub>7</sub>、 - OS(O)<sub>p</sub>NR<sub>10</sub>R<sub>11</sub>、 - SS(O)<sub>p</sub>NR<sub>10</sub>R<sub>11</sub>、 - NR<sub>7</sub>S(O)<sub>p</sub>NR<sub>10</sub>R<sub>11</sub>、  
 - OS(O)<sub>p</sub>OR<sub>7</sub>、 - SS(O)<sub>p</sub>OR<sub>7</sub>、 - NR<sub>7</sub>S(O)<sub>p</sub>OR<sub>7</sub>、 - OC(S)R<sub>7</sub>、 - SC(S)R<sub>7</sub>、 - NR<sub>7</sub>C(S)R<sub>7</sub>、  
 - OC(S)OR<sub>7</sub>、 - SC(S)OR<sub>7</sub>、 - NR<sub>7</sub>C(S)OR<sub>7</sub>、 - OC(S)NR<sub>10</sub>R<sub>11</sub>、 - SC(S)NR<sub>10</sub>R<sub>11</sub>、  
 - NR<sub>7</sub>C(S)NR<sub>10</sub>R<sub>11</sub>、 - OC(NR<sub>8</sub>)R<sub>7</sub>、 - SC(NR<sub>8</sub>)R<sub>7</sub>、 - NR<sub>7</sub>C(NR<sub>8</sub>)R<sub>7</sub>、 - OC(NR<sub>8</sub>)OR<sub>7</sub>、  
 - SC(NR<sub>8</sub>)OR<sub>7</sub>、 - NR<sub>7</sub>C(NR<sub>8</sub>)OR<sub>7</sub>、 - OC(NR<sub>8</sub>)NR<sub>10</sub>R<sub>11</sub>、 - SC(NR<sub>8</sub>)NR<sub>10</sub>R<sub>11</sub>、  
 - NR<sub>7</sub>C(NR<sub>8</sub>)NR<sub>10</sub>R<sub>11</sub>、 - C(O)OH、 - C(O)NHR<sub>8</sub>、 - C(O)SH、 - S(O)OH、 - S(O)<sub>2</sub>OH、  
 - S(O)NHR<sub>8</sub>、 - S(O)<sub>2</sub>NHR<sub>8</sub>、 - OP(O)(OR<sub>7</sub>)<sub>2</sub>、または - SP(O)(OR<sub>7</sub>)<sub>2</sub>である。

20

30

別の実施例では、 - OR<sub>26</sub>および - SR<sub>26</sub>は、R<sub>3</sub>に対する加算値であり、

環Bは、 - NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>に加えて1つ以上の置換基とさらに任意で置換され、

R<sup>a</sup>およびR<sup>b</sup>は、各発生に対して、独立して、 - H、任意に置換されたアルキル、任意に置換されたアルケニル、任意に置換されたアルキニル、任意に置換されたシクロアルキル、任意に置換されたシクロアルケニル、任意に置換されたヘテロシクリル、任意に置換されたアリール、またはヘテロアリール、任意に置換されたアラルキルであり、またはR<sup>a</sup>およびR<sup>b</sup>は、それらが付着する窒素とともに、任意に置換されたヘテロアリールまたはヘテロシクリルを形成し、

40

R<sub>7</sub>およびR<sub>8</sub>は、各発生に対して、独立して、 - H、任意に置換されたアルキル、または任意に置換されたアルケニル、任意に置換されたアルキニル、任意に置換されたシクロアルキル、任意に置換されたシクロアルケニル、任意に置換されたヘテロシクリル、任意に置換されたアリール、任意に置換されたヘテロアリール、任意に置換されたアラルキル、または任意に置換されたヘテロアラルキルであり、

R<sub>10</sub>およびR<sub>11</sub>は、各発生に対して、独立して、 - H、任意に置換されたアルキル、任意に置換されたアルケニル、任意に置換されたアルキニル、任意に置換されたシクロ

50

アルキル、任意に置換されたシクロアルケニル、任意に置換されたヘテロシクリル、任意に置換されたアリール、任意に置換されたヘテロアリール、任意に置換されたアラルキル、または任意に置換されたヘテロアラルキルであり、あるいはそれらが付着される窒素と一緒にされる  $R_{10}$  および  $R_{11}$  は、任意に置換されたヘテロシクリル、または任意に置換されたヘテロアリールであり、

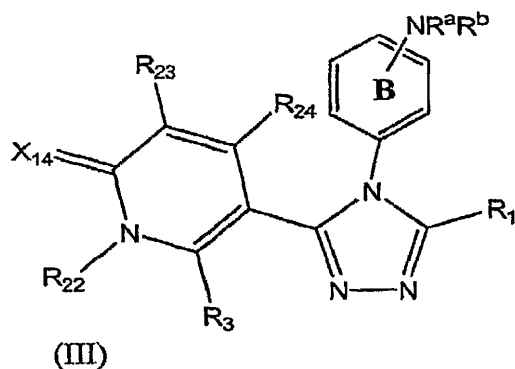
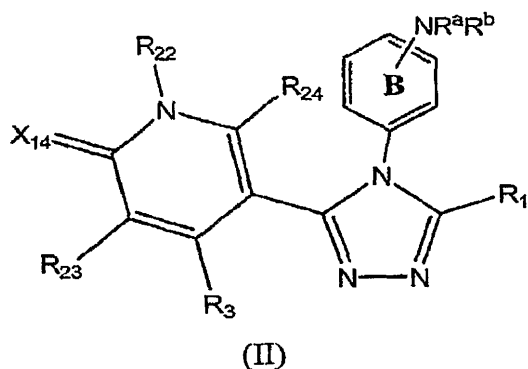
$R_{26}$  は C 1 - C 6 アルキルであり、

p は、各発生に対して、独立して 0、1 または 2 であり、

m は、各発生に対して、独立して 1、2、3、または 4 である。

#### 【0032】

別の実施例において、本発明は、(II) および (III) から選択された構造式によって表される化合物、またはその互変異性体、薬学的に容認可能な塩、溶媒和物、包接化合物、またはプロドラッグを提供する。



#### 【0033】

式 (II) および (III) において、環 B は、 $-NR^aR^b$  に加えて 1 つ以上の置換基とさらに任意で置換され、

$R_1$  は、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-NR_7H$ 、 $-OR_{26}$ 、 $-SR_{26}$ 、 $-NHR_{26}$ 、 $-O(CH_2)_mOH$ 、 $-O(CH_2)_mSH$ 、 $-O(CH_2)_mNR_7H$ 、 $-S(CH_2)_mOH$ 、 $-S(CH_2)_mSH$ 、 $-S(CH_2)_mNR_7H$ 、 $-OC(O)NR_{10}R_1$ 、 $-SC(O)NR_{10}R_{11}$ 、 $-NR_7C(O)NR_{10}R_{11}$ 、 $-OC(O)R_7$ 、 $-SC(O)R_7$ 、 $-NR_7C(O)R_7$ 、 $-OC(O)OR_7$ 、 $-SC(O)OR_7$ 、 $-NR_7C(O)OR_7$ 、 $-OCH_2C(O)R_7$ 、 $-SCH_2C(O)R_7$ 、 $-NR_7CH_2C(O)R_7$ 、 $-OCH_2C(O)OR_7$ 、 $-SCH_2C(O)OR_7$ 、 $-NR_7CH_2C(O)OR_7$ 、 $-OCH_2C(O)NR_{10}R_{11}$ 、 $-SCH_2C(O)NR_{10}R_{11}$ 、 $-NR_7CH_2C(O)NR_{10}R_{11}$ 、 $-OS(O)_pR_7$ 、 $-SS(O)_pR_7$ 、 $-NR_7S(O)_pR_7$ 、 $-OS(O)_pNR_{10}R_{11}$ 、 $-SS(O)_pNR_{10}R_{11}$ 、 $-NR_7S(O)_pNR_{10}R_{11}$ 、 $-OS(O)_pOR_7$ 、 $-SS(O)_pOR_7$ 、 $-NR_7S(O)_pOR_7$ 、 $-OC(S)R_7$ 、 $-SC(S)R_7$ 、 $-NR_7C(S)R_7$ 、 $-OC(S)OR_7$ 、 $-SC(S)OR_7$ 、 $-NR_7C(S)OR_7$ 、 $-OC(S)NR_{10}R_{11}$ 、 $-SC(S)NR_{10}R_{11}$ 、 $-NR_7C(S)NR_{10}R_{11}$ 、 $-OC(NR_8)R_7$ 、 $-SC(NR_8)R_7$ 、 $-NR_7C(NR_8)R_7$ 、 $-OC(NR_8)OR_7$ 、 $-SC(NR_8)OR_7$ 、 $-NR_7C(NR_8)OR_7$ 、 $-OC(NR_8)NR_{10}R_{11}$ 、 $-SC(NR_8)NR_{10}R_{11}$ 、または  $-NR_7C(NR_8)NR_{10}R_{11}$ 、 $-S(O)_pOR_7$ 、 $-OP(O)(OR_7)_2$ 、または  $-SP(O)(OR_7)_2$  であり、

$R_3$  は、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-NR_7H$ 、 $-OR_{26}$ 、 $-SR_{26}$ 、 $-NHR_{26}$ 、 $-O(CH_2)_mOH$ 、 $-O(CH_2)_mSH$ 、 $-O(CH_2)_mNR_7H$ 、 $-S(CH_2)_mOH$ 、 $-S(CH_2)_mSH$ 、 $-S(CH_2)_mNR_7H$ 、 $-OC(O)NR_{10}R_1$ 、 $-SC(O)NR_{10}R_{11}$ 、 $-NR_7C(O)NR_{10}R_{11}$ 、 $-OC(O)R_7$ 、 $-SC(O)R_7$ 、 $-NR_7C(O)R_7$ 、 $-OC(O)OR_7$ 、 $-SC(O)OR_7$ 、 $-NR_7C(O)OR_7$ 、 $-OCH_2C(O)R_7$ 、 $-SCH_2C(O)R_7$ 、 $-NR_7CH_2C(O)R_7$ 、 $-OCH_2C(O)OR_7$ 、 $-SCH_2C(O)OR_7$ 、 $-NR_7CH_2C(O)OR_7$ 、 $-OCH_2C(O)NR_{10}R_{11}$ 、 $-SCH_2C(O)NR_{10}R_{11}$ 、 $-NR_7CH_2C(O)NR_{10}R_{11}$ 、 $-OS(O)_pR_7$ 、 $-SS(O)_pR_7$ 、 $-NR_7S(O)_pR_7$ 、 $-OS(O)_pNR_{10}R_{11}$ 、 $-SS(O)_pNR_{10}R_{11}$ 、 $-NR_7S(O)_pNR_{10}R_{11}$ 、 $-OS(O)_pOR_7$ 、 $-SS(O)_pOR_7$ 、 $-NR_7S(O)_pOR_7$ 、 $-OC(S)R_7$ 、 $-SC(S)R_7$ 、 $-NR_7C(S)R_7$ 、 $-OC(S)OR_7$ 、 $-SC(S)OR_7$ 、 $-NR_7C(S)OR_7$ 、 $-OC(S)NR_{10}R_{11}$ 、 $-SC(S)NR_{10}R_{11}$ 、 $-NR_7C(S)NR_{10}R_{11}$ 、 $-OC(NR_8)R_7$ 、 $-SC(NR_8)R_7$ 、 $-NR_7C(NR_8)R_7$ 、 $-OC(NR_8)OR_7$ 、 $-SC(NR_8)OR_7$ 、 $-NR_7C(NR_8)OR_7$ 、 $-OC(NR_8)NR_{10}R_{11}$ 、 $-SC(NR_8)NR_{10}R_{11}$ 、または  $-NR_7C(NR_8)NR_{10}R_{11}$ 、 $-S(O)_pOR_7$ 、 $-OP(O)(OR_7)_2$ 、または  $-SP(O)(OR_7)_2$  であり、

10

20

30

40

50

$\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{R}_7$ 、 $-\text{OCH}_2\text{C}(\text{O})\text{OR}_7$ 、 $-\text{SCH}_2\text{C}(\text{O})\text{OR}_7$ 、 $-\text{NR}_7\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OR}_7$ 、 $-\text{OCH}_2\text{C}(\text{O})\text{NR}_{10}\text{R}_{11}$ 、 $-\text{SCH}_2\text{C}(\text{O})\text{NR}_{10}\text{R}_{11}$ 、 $-\text{NR}_7\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NR}_{10}\text{R}_{11}$ 、 $-\text{OS}(\text{O})_{\text{p}}\text{R}_7$ 、 $-\text{SS}(\text{O})_{\text{p}}\text{R}_7$ 、 $-\text{NR}_7\text{S}(\text{O})_{\text{p}}\text{R}_7$ 、 $-\text{OS}(\text{O})_{\text{p}}\text{NR}_{10}\text{R}_{11}$ 、 $-\text{SS}(\text{O})_{\text{p}}\text{NR}_{10}\text{R}_{11}$ 、 $-\text{NR}_7\text{S}(\text{O})_{\text{p}}\text{NR}_{10}\text{R}_{11}$ 、 $-\text{OS}(\text{O})_{\text{p}}\text{OR}_7$ 、 $-\text{SS}(\text{O})_{\text{p}}\text{OR}_7$ 、 $-\text{NR}_7\text{S}(\text{O})_{\text{p}}\text{OR}_7$ 、 $-\text{OC}(\text{S})\text{R}_7$ 、 $-\text{SC}(\text{S})\text{R}_7$ 、 $-\text{NR}_7\text{C}(\text{S})\text{R}_7$ 、 $-\text{OC}(\text{S})\text{OR}_7$ 、 $-\text{SC}(\text{S})\text{OR}_7$ 、 $-\text{NR}_7\text{C}(\text{S})\text{OR}_7$ 、 $-\text{OC}(\text{S})\text{NR}_{10}\text{R}_{11}$ 、 $-\text{SC}(\text{S})\text{NR}_{10}\text{R}_{11}$ 、 $-\text{NR}_7\text{C}(\text{S})\text{NR}_{10}\text{R}_{11}$ 、 $-\text{OC}(\text{NR}_8)\text{R}_7$ 、 $-\text{SC}(\text{NR}_8)\text{R}_7$ 、 $-\text{NR}_7\text{C}(\text{NR}_8)\text{R}_7$ 、 $-\text{OC}(\text{NR}_8)\text{OR}_7$ 、 $-\text{SC}(\text{NR}_8)\text{OR}_7$ 、 $-\text{NR}_7\text{C}(\text{NR}_8)\text{OR}_7$ 、 $-\text{OC}(\text{NR}_8)\text{NR}_{10}\text{R}_{11}$ 、 $-\text{SC}(\text{NR}_8)\text{NR}_{10}\text{R}_{11}$ 、 $-\text{NR}_7\text{C}(\text{NR}_8)\text{NR}_{10}\text{R}_{11}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NHR}_8$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{SH}$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{OH}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{OH}$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{NHR}_8$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NHR}_8$ 、 $-\text{S}(\text{O})_{\text{p}}\text{OR}_7$ 、 $-\text{OP}(\text{O})(\text{OR}_7)_2$ 、または $-\text{SP}(\text{O})(\text{OR}_7)_2$ であり、

$\text{R}_7$  および  $\text{R}_8$  は、各発生に対して、独立して、 $-\text{H}$ 、任意に置換されたアルキル、または任意に置換されたアルケニル、任意に置換されたアルキニル、任意に置換されたシクロアルキル、任意に置換されたシクロアルケニル、任意に置換されたヘテロシクリル、任意に置換されたアリール、任意に置換されたヘテロアリール、任意に置換されたアラルキル、または任意に置換されたヘテロアラルキルであり、

$\text{R}_{10}$  および  $\text{R}_{11}$  は、各発生に対して、独立して、 $-\text{H}$ 、任意に置換されたアルキル、任意に置換されたアルケニル、任意に置換されたアルキニル、任意に置換されたシクロアルキル、任意に置換されたシクロアルケニル、任意に置換されたヘテロシクリル、任意に置換されたアリール、任意に置換されたヘテロアリール、任意に置換されたアラルキル、または任意に置換されたヘテロアラルキルであり、あるいはそれらが付着される窒素と一緒にされる  $\text{R}_{10}$  および  $\text{R}_{11}$  は、任意に置換されたヘテロシクリル、または任意に置換されたヘテロアリールであり、

$\text{R}_{22}$  は、各発生に対して、独立して、 $-\text{H}$ 、任意に置換されたアルキル、任意に置換されたアルケニル、任意に置換されたアルキニル、任意に置換されたシクロアルキル、任意に置換されたシクロアルケニル、任意に置換されたヘテロシクリル、任意に置換されたアリール、任意に置換されたヘテロアリール、任意に置換されたアラルキル、または任意に置換されたヘテロアラルキル、ハロアルキル、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}_7$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}_7$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}_7$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_{10}\text{R}_{11}$ 、 $-\text{NR}_8\text{C}(\text{O})\text{R}_7$ 、 $-\text{S}(\text{O})_{\text{p}}\text{R}_7$ 、 $-\text{S}(\text{O})_{\text{p}}\text{OR}_7$ 、または $-\text{S}(\text{O})_{\text{p}}\text{NR}_{10}\text{R}_{11}$ であり、

$\text{R}_{23}$  および  $\text{R}_{24}$  は、各発生に対して、独立して、 $-\text{H}$ 、任意に置換されたアルキル、任意に置換されたアルケニル、任意に置換されたアルキニル、任意に置換されたシクロアルキル、任意に置換されたシクロアルケニル、任意に置換されたヘテロシクリル、任意に置換されたアリール、任意に置換されたヘテロアリール、任意に置換されたアラルキル、または任意に置換されたヘテロアラルキル、ハロ、シアノ、ニトロ、グアナジノ、ハロアルキル、ヘテロアルキル、 $-\text{NR}_{10}\text{R}_{11}$ 、 $-\text{OR}_7$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}_7$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}_7$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}_7$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_{10}\text{R}_{11}$ 、 $-\text{NR}_8\text{C}(\text{O})\text{R}_7$ 、 $-\text{SR}_7$ 、 $-\text{S}(\text{O})_{\text{p}}\text{R}_7$ 、 $-\text{OS}(\text{O})_{\text{p}}\text{R}_7$ 、 $-\text{S}(\text{O})_{\text{p}}\text{OR}_7$ 、 $-\text{NR}_8\text{S}(\text{O})_{\text{p}}\text{R}_7$ 、または $-\text{S}(\text{O})_{\text{p}}\text{NR}_{10}\text{R}_{11}$ であり、

$\text{R}_{26}$  は  $\text{C}1 - \text{C}6$  アルキルであり、

$\text{R}^a$  および  $\text{R}^b$  は、各発生に対して、独立して、 $-\text{H}$ 、任意に置換されたアルキル、任意に置換されたアルケニル、任意に置換されたアルキニル、任意に置換されたシクロアルキル、任意に置換されたシクロアルケニル、任意に置換されたヘテロシクリル、任意に置換されたアリール、またはヘテロアリール、任意に置換されたアラルキルであり、または  $\text{R}^a$  および  $\text{R}^b$  は、それらが付着する窒素とともに、任意に置換されたヘテロアリールまたはヘテロシクリルを形成し、

$\text{X}_{14}$  は、 $\text{O}$ 、 $\text{S}$ 、または  $\text{NR}_7$  である。好ましくは、 $\text{X}_{14}$  は  $\text{O}$  であり、



p は、各発生に対して、独立して 0、1 または 2 であり、  
m は、各発生に対して、独立して 1、2、3、または 4 である。

【0034】

さらにもう 1 つの実施例において、本発明は、そのような治療を必要とする哺乳類において H s p 9 0 を抑制する方法である。前記方法は、有効量の本書で開示される H s p 9 0 抑制剤を哺乳類に投与するステップを含む。

【0035】

本発明のさらにもう 1 つの実施例は、細胞中の H s p 9 0 を抑制するステップである。前記方法は、有効量の本書で開示される H s p 9 0 抑制剤を細胞に投与するステップを含む。

10

【0036】

本発明のさらにもう 1 つの実施例は、本書で開示される H s p 9 0 抑制剤の有効量を投与するステップを含む、哺乳類における増殖障害を治療する方法である。

【0037】

本発明のもう 1 つの実施例は、哺乳類における癌を治療する方法である。前記方法は、本書で開示される H s p 9 0 抑制剤の有効量を哺乳類に投与するステップを含む。

【0038】

本発明のさらにもう 1 つの実施例は、本書で開示される H s p 9 0 抑制剤および薬学的に容認可能な担体を備える医薬組成物である。前記医薬組成物は、例えば、そのような抑制を必要とする哺乳類において H s p 9 0 活性を抑制するため、増殖障害のある哺乳類を治療するため、または癌のある哺乳類を治療するためなどの治療に使用することができる。

20

【0039】

本発明のさらにもう 1 つの実施例は、そのような抑制を必要とする哺乳類において H s p 9 0 を抑制するため、または癌のある哺乳類を治療するための薬剤の製造のための、本書で開示される H s p 9 0 抑制剤の使用である。

【0040】

表 1 に示される化合物、または本書におけるいかなる化学式の化合物、またはその互変異性体、薬学的に容認可能な塩、溶媒和物、包接化合物、水和物、多形体、またはプロドラッグは、H s p 9 0 の活性を抑制し、そうすることによって H s p 9 0 クライアントタンパク質の分解を引き起こす。H s p 9 0 は、正常な真核細胞の生存に必要である。しかし、H s p 9 0 は多くの腫瘍型において過剰発現され、それが癌細胞の生存において重要な役割を果たす可能性があり、癌細胞が正常細胞よりも H s p 9 0 の抑制に対して敏感である可能性を示唆している。よって、表 1 に示される化合物、または本書におけるいかなる化学式の化合物、またはその互変異性体、薬学的に容認可能な塩、溶媒和物、包接化合物、水和物、多形体、またはプロドラッグは、癌などの増殖障害を治療するのに役立つ。

30

【0041】

化学療法薬は、初めは腫瘍の緩解を引き起こすが、癌を治療するために現在使用されているほとんどの薬剤は、1 つだけの腫瘍進行への経路を標的にする。したがって、多くの場合、1 つ以上の化学療法薬による治療後、腫瘍が多剤耐性を発達させて治療に肯定的に反応しなくなる。H s p 9 0 活性を抑制することの利点の 1 つは、ほとんどタンパク質キナーゼまたは信号伝達に關与する転写因子であるそのクライアントタンパク質のうちのいくつかは癌の進行に關与することが示されていることである。よって、H s p 9 0 の抑制は、腫瘍進行に対するいくつかの経路を同時に避ける方法を提供する。したがって、本発明の H s p 9 0 抑制剤による腫瘍の治療は、単独で、または他の化学療法薬との組み合わせでのいずれかで、他の現在利用可能な治療法よりも、腫瘍の緩解または排除を結果としてもたらす可能性が高く、より積極的な多剤耐性の発達を結果としてもたらす可能性が低い。

40

【0042】

発明の詳細な説明

50

本発明の好ましい実施例の説明は、以下に記載される。

本発明は、Hsp90活性を抑制するための、および癌などの増殖障害の治療用の、本書で開示される化合物、およびかかる化合物の使用を提供する。特に、本発明は、被験体（好ましくは被験体は哺乳類）における癌細胞の増殖を遅くする、または止めるため、または癌細胞を減らす、または排除するための本発明の化合物の使用を包含する。

#### 【0043】

特定の実施例において、本発明の化合物は、他の化学療法薬と組み合わせて使用することができ、哺乳類における多剤耐性癌細胞の発生を予防または減らすことに役立つ可能性がある。この実施例において、本発明の化合物は多剤耐性癌細胞の発生を抑制すべきであるため、本発明の化合物は、哺乳類に投与される第二化学療法薬の有効量の減少を可能にすることができる。

10

#### 【0044】

##### A. 用語

他に特に明記しない限り、本書で使用される下記用語は次のように定義される。

#### 【0045】

ここで使用されるように、用語「アルキル」は、1から10個の炭素原子を有する、飽和直鎖または分枝鎖非環式炭化水素を意味する。典型的な飽和直鎖アルキルは、メチル、エチル、n-プロピル、n-ブチル、n-ペンチル、n-ヘキシル、n-ヘプチル、n-オクチル、n-ノニルおよびn-デシルを含み、一方で飽和分枝鎖アルキルは、イソプロピル、sec-ブチル、イソブチル、tert-ブチル、イソペンチル、2-メチルブチル、3-メチルブチル、2-メチルペンチル、3-メチルペンチル、4-メチルペンチル、2-メチルヘキシル、3-メチルヘキシル、4-メチルヘキシル、5-メチルヘキシル、2,3-ジメチルブチル、2,3-ジメチルペンチル、2,4-ジメチルペンチル、2,3-ジメチルヘキシル、2,4-ジメチルヘキシル、2,5-ジメチルヘキシル、2,2-ジメチルペンチル、2,2-ジメチルヘキシル、3,3-ジメチルペンチル、3,3-ジメチルヘキシル、4,4-ジメチルヘキシル、2-エチルペンチル、3-エチルペンチル、2-エチルヘキシル、3-エチルヘキシル、4-エチルヘキシル、2-メチル-2-エチルペンチル、2-メチル-3-エチルペンチル、2-メチル-4-エチルペンチル、2-メチル-2-エチルヘキシル、2-メチル-3-エチルヘキシル、2-メチル-4-エチルヘキシル、2,2-ジエチルペンチル、3,3-ジエチルヘキシル、2,2-ジエチルヘキシル、3,3-ジエチルヘキシルなどを含む。用語「(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルキル」は、1から6個の炭素原子を有する、飽和直鎖または分枝鎖非環式炭化水素を意味する。典型的な(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルキル基は、1から6つの炭素原子を有する、上記で示された炭化水素である。本発明の化合物に含まれるアルキル基は、1つ以上の置換基で任意に置換されてもよい。

20

30

#### 【0046】

ここで使用されるように、用語「アルケニル」は、2から10個の炭素原子を有し、少なくとも1つの炭素-炭素二重結合を有する、飽和直鎖または分枝鎖非環式炭化水素を意味する。典型的な直鎖および分枝鎖(C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>)アルケニルは、ビニル、アリル、1-ブテニル、2-ブテニル、イソブチレニル、1-ペンテニル、2-ペンテニル、3-メチル-1-ブテニル、2-メチル-2-ブテニル、2,3-ジメチル-2-ブテニル、1-ヘキセニル、2-ヘキセニル、3-ヘキセニル、1-ヘプテニル、2-ヘプテニル、3-ヘプテニル、1-オクテニル、2-オクテニル、3-オクテニル、1-ノネニル、2-ノネニル、3-ノネニル、1-デセニル、2-デセニル、3-デセニルなどを含む。アルケニル基は、1つ以上の置換基で任意に置換されてもよい。

40

#### 【0047】

ここで使用されるように、用語「アルキニル」は、2から10個の炭素原子を有し、少なくとも1つの炭素-炭素三重結合を有する、飽和直鎖または分枝鎖非環式炭化水素を意味する。典型的な直鎖および分枝鎖アルキニルは、アセチレニル、プロピニル、1-ブチニル、2-ブチニル、1-ペンチニル、2-ペンチニル、3-メチル-1-ブチニル、4

50

- ペンチニル、1 - ヘキシニル、2 - ヘキシニル、5 - ヘキシニル、1 - ヘプチニル、2 - ヘプチニル、6 - ヘプチニル、1 - オクチニル、2 - オクチニル、7 - オクチニル、1 - ノニニル、2 - ノニニル、8 - ノニニル、1 - デシニル、2 - デシニル、9 - デシニルなどを含む。アルキニル基は、1つ以上の置換基で任意に置換されてもよい。

【0048】

ここで使用されるように、用語「シクロアルキル」は、3から20個の炭素原子を有する、飽和単環式または多環式アルキルラジカルを意味する。典型的なシクロアルキルは、シクロプロピル、1 - メチルシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシニル、シクロヘプチル、シクロオクチル、シクロノニニル、シクロデシル、オクタヒドロペンタレニル等を含む。シクロアルキル基は、1つ以上の置換基で任意に置換されてもよい。

10

【0049】

ここで使用されるように、用語「シクロアルケニル」は、3から20個の炭素原子を有し、環系において少なくとも1つの炭素 - 炭素二重結合を有する単環式または多環式非芳香族アルキルラジカルを意味する。典型的なシクロアルケニルは、シクロペンテニル、シクロペンタジエニル、シクロヘキセニル、シクロヘキサジエニル、シクロヘプテニル、シクロヘプタジエニル、シクロヘプタトリエニル、シクロオクテニル、シクロオクタジエニル、シクロオクタトリエニル、シクロオクタテトラエニル、シクロノネニル、シクロノナジエニル、シクロデセニル、シクロデカジエニル、1, 2, 3, 4, 5, 8 - ヘキサヒドロナフタレニル等を含む。シクロアルケニル基は、1つ以上の置換基で任意に置換されてもよい。

20

【0050】

ここで使用されるように、用語「ハロアルキル」は1つ以上（全てを含む）の水素ラジカルがハロ基で置き換えられるアルキル基を意味し、各ハロ基は F、Cl、Br および I より独立して選択される。用語「ハロメチル」は、1つから3つの水素ラジカルがハロ基で置き換えられているメチルを意味する。典型的なハロアルキル基は、トリフルオロメチル、ブromoメチル、1, 2 - ジクロロエチル、4 - ヨードブチル、2 - フルオロペンチル等を含む。

【0051】

ここで使用されるように、「アルコキシ」は酸素リンカーを介して別の構成成分に結合されるアルキル基である。

30

【0052】

ここで使用されるように、「ハロアルコキシ」は酸素リンカーを介して別の構成成分に結合されるハロアルキル基である。

【0053】

ここで使用されるように、用語「芳香環」または「アリール」は、少なくとも1つの環が芳香族である、炭化水素の単環式または多環式ラジカルを意味する。適切なアリール基の例は、5, 6, 7, 8 - テトラヒドロナフチルのようなベンゾ融合した炭素環部分に加えて、フェニル、トリル、アントラセニル、フルオレニル、インデニル、アズレニルおよびナフチルを含むがそれらに限らない。アリール基は、1つ以上の置換基で任意に置換されてもよい。一実施例では、アリール基は単環式環であり、ここで環は6つの炭素原子を含み、本書では「(C<sub>6</sub>)アリール」という。

40

【0054】

ここで使用されるように、用語「アラルキル」は(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>)アルキレン基によって別のグループに結合されるアリール基を意味する。典型的なアラルキル基は、ベンジル、2 - フェニルエチル、ナフト - 3 - イルメチル等を含む。アラルキル基は、1つ以上の置換基で任意に置換されてもよい。

【0055】

ここで使用されるように、用語「アルキレン」は2つの結合点を持つアルキル基を意味する。用語「C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>アルキレン」は、1から6つの炭素原子を持つアルキレン基を意

50

味する。直鎖 ( $C_1 - C_6$ ) アルキレン基が好ましい。アルキレン基の限定されない例は、メチレン ( $-CH_2-$ )、エチレン ( $-CH_2CH_2-$ )、 $n$  プロピレン ( $-CH_2CH_2CH_2-$ )、イソプロピレン ( $-CH_2CH_2(CH_3)-$ ) 等を含む。アルキレン基は、1つ以上の置換基で任意に置換されてもよい。

#### 【0056】

ここで使用されるように、用語「ヘテロシクリル」は、飽和環または不飽和非芳香環のいずれかである、単環式（通常、3から10員を有する）または多環式（通常、7から20員を有する）ヘテロ環式系を意味する。3から10員のヘテロ環は5つ以下のヘテロ原子を、7から20員のヘテロ環は7以下のヘテロ原子を含むことができる。通常、ヘテロ環は少なくとも1つの炭素原子環員を持つ。各ヘテロ原子は、窒素、酸素、ならびにスルホキシドおよびスルホンなどの硫黄より独立して選択され、窒素は酸化（例えばN(O)）または4級化されていてもよい。ヘテロ環はヘテロ原子または炭素原子によって結合されてもよい。典型的なヘテロ環は、モルホリニル、チオモルホリニル、ピロリジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、ハイドアントイニル、バレロラクタミル、オキシラニル、オキセタニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロピリンジニル、テトラヒドロピリミジニル、テトラヒドロチオフエニル、テトラヒドロチオピラニルなどを含む。ヘテロ原子は、当業者には既知の保護基で置換されてもよく、例えば、窒素上の水素はtert-ブトキシカルボニル基で置換されてもよい。さらにヘテロシクリルは、1つ以上の置換基で任意に置換されてもよい。かかる置換されたヘテロ環基の唯一の安定異性体は、本定義で考慮される。

#### 【0057】

ここで使用されるように、用語「ヘテロ芳香族」、「ヘテロアリール」または同様の用語は、炭素原子環員および1つ以上のヘテロ原子環員を含む、単環式または多環式のヘテロ芳香環を意味する。各ヘテロ原子は、窒素、酸素、ならびにスルホキシドおよびスルホンなどの硫黄より独立して選択され、窒素は酸化（例えばN(O)）または4級化されていてもよい。典型的なヘテロアリール基は、ピリジル、1-オキソピリジル、フラニル、ベンゾ[1,3]ジオキサリル、ベンゾ[1,4]ダイオキシニル、チエニル、ピロリル、オキサゾリル、イミダゾリル、チアゾリル、イソキサゾリル、キノリニル、ピラゾリル、イソチアゾリル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、トリアジニル、トリアゾリル、チアジアゾリル、イソキノリニル、インダゾリル、ベンゾキサゾリル、ベンゾフリル、インドリジニル、イミダゾピリジル、テトラゾリル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾチアジアゾリル、ベンゾキサジアゾリル、インドリル、テトラヒドロインドリル、アザインドリル、イミダゾピリジル、キナゾリニル、プリニル、ピロロ[2,3]ピリミジニル、ピラゾロ[3,4]ピリミジニル、イミダゾ[1,2-a]ピリジル、およびベンゾチエニルを含む。一実施例では、ヘテロ芳香環は5から8員の単環式ヘテロアリール環より選択される。ヘテロ芳香環またはヘテロアリール環の結合点は、ヘテロ芳香環またはヘテロアリール環の炭素原子、あるいはヘテロ原子のいずれかにあってもよい。ヘテロアリール基は、1つ以上の置換基で任意に置換されてもよい。

#### 【0058】

ここで使用されるように、用語「( $C_5$ )ヘテロアリール」は5員の芳香族ヘテロ環を意味し、その芳香族ヘテロ環のうち少なくとも1つの炭素原子は、酸素、硫黄または窒素などのヘテロ原子と置き換えられる。典型的な( $C_5$ )ヘテロアリールは、フラニル、チエニル、ピロリル、チアゾリル、イソキサゾリル、ピラゾリル、イソチアゾリル、ピラジニル、トリアゾリル、チアジアゾリルなどを含む。

#### 【0059】

ここで使用されるように、用語「( $C_6$ )ヘテロアリール」は6員の芳香族ヘテロ環を意味し、その芳香族ヘテロ環のうち少なくとも1つの炭素原子は、酸素、硫黄または窒素などのヘテロ原子と置き換えられる。典型的な( $C_6$ )ヘテロアリールは、ピリジル、ピリダジニル、ピラジニル、トリアジニル、テトラジニルなどを含む。

#### 【0060】

ここで使用されるように、用語「ヘテロアラルキル」は( $C_1 - C_6$ )アルキレンによって別の基に結合されるヘテロアリール基を意味する。典型的なヘテロアラルキルは、2 (ピリジン 4 イル) プロピル、2 (チエン 3 イル) エチル、イミダゾール 4 イル メチルなどを含む。ヘテロアラルキル基は、1つ以上の置換基で任意に置換されてもよい。

#### 【0061】

ここで使用されるように、用語「ハロゲン」または「ハロ」は - F、- Cl、- Br または - I を意味する。

#### 【0062】

ここで使用されるように、用語「ヘテロアルキル」は直鎖または分枝鎖アルキル基を意味し、ここで鎖内の1つ以上の内部炭素原子は、O、N、またはS (例:  $- [CH_2]_x - O - [CH_2]_y [CH_3]$ ) などのヘテロ原子によって置き換えられ、ここでxは正の整数、yは0または正の整数であり、炭素原子の置換えは不安定な化合物をもたらさない。

#### 【0063】

アルキル、アルキレン、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロシクリル、アリール、アラルキル、ヘテロアリールおよびヘテロアラルキル基に対する適切な置換基は、本発明の化合物の反応性または生物学的活性に著しい悪影響を及ぼすことなく、本発明の安定化合物を形成する置換基を含む。アルキル、アルキレン、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロシクリル、アリール、アラルキル、ヘテロアリール、およびヘテロアリールアルキルに対する置換基の例は、任意に置換されたアルキル、任意に置換されたアルケニル、任意に置換されたアルキニル、任意に置換されたシクロアルキル、任意に置換されたシクロアルケニル、任意に置換されたヘテロシクリル、任意に置換されたアリール、任意に置換されたヘテロアリール、任意に置換されたアラルキル、任意に置換されたヘテロアラルキル、任意に置換されたハロアルキル、任意に置換されたヘテロアルキル、任意に置換されたアルコキシ、 $- C(O)NR_{28}R_{29}$ 、 $- C(S)NR_{28}R_{29}$ 、 $- C(NR_{32})NR_{28}R_{29}$ 、 $- NR_{33}C(O)R_{31}$ 、 $- NR_{33}C(S)R_{31}$ 、 $- NR_{33}C(NR_{32})R_{31}$ 、ハロ、 $- OR_{33}$ 、シアノ、ニトロ、ハロアルコキシ、 $- C(O)R_{33}$ 、 $- C(S)R_{33}$ 、 $- C(NR_{32})R_{33}$ 、 $- NR_{28}R_{29}$ 、 $- C(O)OR_{33}$ 、 $- C(S)OR_{33}$ 、 $- C(NR_{32})OR_{33}$ 、 $- OC(O)R_{33}$ 、 $- OC(S)R_{33}$ 、 $- OC(NR_{32})R_{33}$ 、 $- NR_{30}C(O)NR_{28}R_{29}$ 、 $- NR_{33}C(S)NR_{28}R_{29}$ 、 $- NR_{33}C(NR_{32})NR_{28}R_{29}$ 、 $- OC(O)NR_{28}R_{29}$ 、 $- OC(S)NR_{28}R_{29}$ 、 $- OC(NR_{32})NR_{28}R_{29}$ 、 $- NR_{33}C(O)OR_{31}$ 、 $- NR_{33}C(S)OR_{31}$ 、 $- NR_{33}C(NR_{32})OR_{31}$ 、 $- S(O)_hR_{33}$ 、 $- OS(O)_pR_{33}$ 、 $- NR_{33}S(O)_pR_{33}$ 、 $- S(O)_pNR_{28}R_{29}$ 、 $- OS(O)_pNR_{28}R_{29}$ 、または $- NR_{33}S(O)_pNR_{28}R_{29}$ 、グアナジノ、 $- C(O)SR_{31}$ 、 $- C(S)SR_{31}$ 、 $- C(NR_{32})SR_{31}$ 、 $- OC(O)OR_{31}$ 、 $- OC(S)OR_{31}$ 、 $- OC(NR_{32})OR_{31}$ 、 $- SC(O)R_{33}$ 、 $- SC(O)OR_{31}$ 、 $- SC(NR_{32})OR_{31}$ 、 $- SC(S)R_{33}$ 、 $- SC(S)OR_{31}$ 、 $- SC(O)NR_{28}R_{29}$ 、 $- SC(NR_{32})NR_{28}R_{28}$ 、 $- SC(S)NR_{28}R_{29}$ 、 $- SC(NR_{32})R_{33}$ 、 $- OS(O)_pOR_{31}$ 、 $- S(O)_pOR_{31}$ 、 $- NR_{30}S(O)_pOR_{31}$ 、 $- SS(O)_pR_{33}$ 、 $- SS(O)_pOR_{31}$ 、 $- SS(O)_pNR_{28}R_{29}$ 、 $- OP(O)(OR_{31})_2$ 、または $- SP(O)(OR_{31})_2$ を含み(好ましくは、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、アラルキル、ヘテロアルキル、アルコキシ、ヘテロアラルキル、およびハロアルキルは非置換である)、ここで $R_{28}$ および $R_{29}$ は、各発生に対して、独立して、H、任意に置換されたアルキル、任意に置換されたアルケニル、任意に置換されたアルキニル、任意に置換されたシクロアルキル、任意に置換されたシクロアルケニル、任意に置換されたヘテロ

10

20

30

40

50

シクリル、任意に置換されたアリール、任意に置換されたヘテロアリール、任意に置換されたアラルキル、または任意に置換されたヘテロアラルキルであり（好ましくは、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、アラルキル、およびヘテロアラルキルは非置換である）、

各発生に対する  $R_{33}$  および  $R_{31}$  は、独立して、H、任意に置換されたアルキル、任意に置換されたアルケニル、任意に置換されたアルキニル、任意に置換されたシクロアルキル、任意に置換されたシクロアルケニル、任意に置換されたヘテロシクリル、任意に置換されたアリール、任意に置換されたヘテロアリール、任意に置換されたアラルキル、または任意に置換されたヘテロアラルキルであり（好ましくは、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、アラルキル、およびヘテロアラルキルは非置換である）、

10

$R_{32}$  は、各発生に対して、独立して、H、任意に置換されたアルキル、任意に置換されたアルケニル、任意に置換されたアルキニル、任意に置換されたシクロアルキル、任意に置換されたシクロアルケニル、任意に置換されたヘテロシクリル、任意に置換されたアリール、任意に置換されたヘテロアリール、任意に置換されたアラルキル、任意に置換されたヘテロアラルキル、 $-C(O)R_{33}$ 、 $-C(O)NR_{28}R_{29}$ 、 $-S(O)_pR_{33}$ 、または  $-S(O)_pNR_{28}R_{29}$  であり（好ましくは、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、アラルキル、およびヘテロアラルキルは非置換である）、

p は 0、1 または 2 であり、

20

h は 0、1 または 2 である。

#### 【0064】

また、アルキル、シクロアルキル、アルキレン、ヘテロシクリル、およびアルケニル、シクロアルケニル、アルキニル、アラルキルおよびヘテロアラルキル基の飽和部分は、 $=O$ 、 $=S$ 、 $=N-R_{32}$  と置換することもできる。

#### 【0065】

ヘテロシクリル、ヘテロアリール、またはヘテロアラルキル基が窒素原始を含む場合、それは置換または非置換することができる。ヘテロアリール基の芳香環内の窒素原子が置換基を有する場合、窒素は第4級窒素とすることができる。

#### 【0066】

30

本書で使用されるように、「被験体」、「患者」および「哺乳類」という用語は置換え可能に使用される。「被験体」および「患者」という用語は、動物（例えば、ニワトリ、ウズラまたはシチメンチョウなどの鳥類、または哺乳類）、好ましくは非霊長類（例えば、ウシ、ブタ、ウマ、ヒツジ、ウサギ、テンジクネズミ、ラット、ネコ、犬、およびマウス）および霊長類（例えば、サル、チンパンジー、およびヒト）を含む哺乳類、より好ましくはヒトを意味する。一実施例において、被験体は家畜（例えば、ウマ、ウシ、ブタまたはヒツジ）または愛玩動物（例えば、イヌ、ネコ、テンジクネズミまたはウサギ）などのヒトではない動物である。好ましい実施例において、被験体はヒトである。

#### 【0067】

本書で使用されるように、「低」という用語は、最大4つまでの原子を有する基を意味する。例えば、「低アルキル」は、1から4つの炭素原子を有するアルキルラジカルを参照し、「低アルコキシ」は「 $-O-(C_1-C_4)$ アルキル」を参照し、「低アルケニル」または「低アルキニル」は、2から4つの炭素原子をそれぞれ有するアルケニルまたはアルキニルラジカルを意味する。

40

#### 【0068】

他に指示がない限り、反応性官能基（（制限なく）カルボキシ、ヒドロキシ、チオール、およびアミノ部分など）を含む本発明の化合物は、その保護誘導体も含む。「保護誘導体」は、1つまたは複数の反応点が1つ以上の保護基で遮断される化合物である。ヒドロキシル基に対する適切な保護基の例は、ベンジル、メトキシメチル、アリル、トリメチルシリル、tert-ブチルジメチルシリル、酢酸および同類のものを含む。適切なアミン

50

保護基の例は、ベンジルオキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニル、tert-ブチル、ベンジルおよびフルオレニルメチロキシカルボニル(Fmoc)を含む。適切なチオール保護基は、ベンジル、tert-ブチル、アセチル、メトキシメチルおよび同類の物を含む。その他の適切な保護基は、当業者にとっては周知であり、T. W. Greene、有機合成における保護基、John Wiley & Sons, Inc. 1981年、にあるものを含む。

#### 【0069】

本書で使用されるように、用語「本発明の化合物」および同様の用語は、化学式(I)ないし(XXV)、または表1の化合物、またはその薬学的に容認可能な塩、溶媒和物、包接化合物、水和物、多形体、またはプロドラッグを意味し、その保護誘導体も含む。

10

#### 【0070】

本発明の化合物は、1つ以上のキラル中心および/または二重結合を含んでもよく、したがって、二重結合異性体(つまり幾何異性体)、光学異性体、またはジアステレオマーなどの立体異性体として存在する。本発明によれば、本発明の化合物を含む本書で表現される化学構造は、対応する化合物の光学異性体、ジアステレオマーおよび幾何異性体の全て、つまり、立体科学的に純粋な型(例えば、幾何学的に純粋、鏡像異性的に純粋、またはジアステレオマー的に純粋)および異性体混合物(例えば、鏡像異性、ジアステレオマー、または幾何異性混合物)の両方を包含する。場合によっては、ある光学異性体、ジアステレオマー、または幾何異性体が、他の異性体と比べて、優れた活性または改善された毒性または動態プロファイルを保有するであろう。そのような場合、本発明の化合物のそのような光学異性体、ジアステレオマー、および幾何異性体が好ましい。

20

#### 【0071】

本書で使用されるように、「多形体」という用語は、本発明の化合物またはその複合体の固体結晶性形状を意味する。同化合物の異なる多形体が、異なる物理的、化学的、および/または分光学的特性を示し得る。異なる物理的特性は、安定性(例えば熱または光に対して)、圧縮性および密度(製剤および製品製造において重要)、および溶出速度(バイオアベイラビリティに影響を及ぼす可能性がある)を含むが、それに限定されない。安定性の違いは、化学反応性の変化(例えば、別の多形体から成る場合よりも、ある多形体から成る場合のほうが急速に変色するような、差動酸化)、または機械的特性(例えば、動力学的に有利な多形体が熱力学的により安定した多形体に転換すると、錠剤が保存上粉々に碎ける)、または両方(例えば、ある多形体の錠剤は高湿度でより分解の影響を受けやすい)に起因する可能性がある。多形体の異なる物理的特性はそれらの加工に影響を及ぼす可能性がある。例えば、ある多形体は溶媒和物を形成する可能性が高いか、または、例えばその粒子の形状またはサイズ分布により、別のものより不純物をろ過したり、または洗い流すことが難しい可能性が高い場合がある。

30

#### 【0072】

本書で使用されるように、「水和物」という用語は、非共有分子間力によって結合される、化学量論的または非化学量論的量の水をさらに含む、本発明の化合物またはその塩を意味する。

#### 【0073】

本書で使用されるように、「包接化合物」という用語は、内側に閉じ込められたゲスト分子(例えば溶剤または水)を有する空間(例えば経路)を含む結晶格子の形の本発明の化合物またはその塩を意味する。

40

#### 【0074】

本書で使用されるように、かつ特に指示がない限り、「プロドラッグ」という用語は、生物学的条件下(インビボまたはインビトロ)で加水分解、酸化、または反応して本発明の化合物を提供することができる化合物の誘導体を意味する。プロドラッグは、生物学的条件下でそのような反応が起こると活性となることができ、または未反応型で活性を有することができる。本発明で検討されるプロドラッグの例は、生物加水分解性アミド、生物加水分解性エステル、生物加水分解性カルバメート、生物加水分解性炭酸、生物加水分解

50

性ウレイドおよび生物加水分解性リン酸類似体などの生物加水分解性部分を備える、化学式(Ⅰ)ないし(ⅩⅩⅩⅤ)、または表1の化合物の類似体または誘導体を含むが、それに限定されない。プロドラッグのその他の例は、-NO、-NO<sub>2</sub>、-ONO、または-ONO<sub>2</sub>部分を備える、化学式(Ⅰ)ないし(ⅩⅩⅩⅤ)、または表1の化合物の誘導体を含む。プロドラッグは典型的に、1 Burgerの医薬品化学および創薬(1995年)172-178、949-982(Manfred E. Wolff編、第5版)によって記述されているような周知の方法を使用して調製することができる。

#### 【0075】

本書で使用されるように、かつ特に指示がない限り、「生物加水分解性アミド」、「生物加水分解性エステル」、「生物加水分解性カルバメート」、「生物加水分解性炭酸」、「生物加水分解性ウレイド」および「生物加水分解性リン酸類似体」という用語は、1)前記化合物の生物学的活性を破壊せず、改善された水溶性、改善された血液中循環半減期(例えば、プロドラッグの代謝の低下による)、改善された摂取、改善された作用の持続時間、または改善された作用の発現など、インビボでの有利な特性をその化合物に与える、または2)それ自体は生物学的に不活性であるが、インビボで生物学的活性化合物に変換されるかどうかの、アミド、エステル、カルバメート、炭酸、ウレイド、またはリン酸類似体をそれぞれ意味する。生物学的加水分解が可能なアミドの例は、低アルキルアミド、-アミノ酸アミド、アルコキシアシルアミド、およびアルキルアミノアルキルカルボニルアミドを含むがそれらに限らない。生物学的加水分解が可能なエステルの例は、低アルキルエステル、アルコキシアシルオキシエステル、アルキルアシルアミノアルキルエステル、およびコリンエステルを含むがそれらに限らない。生物学的加水分解が可能なカルバミン酸の例は、低アルキルアミン、任意に置換されたエチレンジアミン、アミノ酸、ヒドロキシアルキルアミン、ヘテロ環およびヘテロ芳香族アミン、ならびにポリエテルアミンを含むがそれらに限らない。

#### 【0076】

本書で使用されるように、「Hsp90」は、約90キロダルトンの質量を有する熱ショックタンパク質の群の各構成要素を含む。例えば、ヒトにおいて、高度に保存されたHsp90群は、細胞質Hsp90 およびHsp90 イソ型、ならびに小胞体中に見られるGRP94、および糸粒体基質中に見られるHSP75/TRAP1を含む。

#### 【0077】

「c-kit」または「c-kitキナーゼ」という用語は、好ましくは幹細胞因子(SCF)をその細胞外ドメインと結合する際に活性化される、膜受容体タンパク質チロシンキナーゼを意味する。(Yardenら、1987年;Qiuら、1988年)。c-kitキナーゼの全長アミノ酸配列は、好ましくは、図面を含み、その全体において参照することにより本書に組み込まれる、Yardenら、1987年、EMBO J.、11:3341-3351;およびQiuら、1988年、EMBO J.、7:1003-1011に説明される通りである。c-kitキナーゼの突然変異種は、「c-kit」または「c-kitキナーゼ」という用語によって包含され、(1)ヒトc-kitキナーゼのコドン816位、またはその他の種におけるその同等位置に単一アミノ酸置換を有する(Maら、1999年、J Invest Dermatol、112:165-170)、および(2)タンパク質の推定膜近傍Zらせんを伴う突然変異を有するもの(Maら、1999年、J Biol Chem.、274:13399-13402)という2種類に当てはまるものを含む。これらの出版物のいずれも、図面を含み、その全体において参照することにより本書に組み込まれる。

#### 【0078】

本書で使用されるように、「Bcr-Abl」は、第九染色体上のc-ABLタンパク質チロシンキナーゼから第二十二染色体上のBCR配列内への遺伝子配列の転座に起因し、フィラデルフィア染色体を生じる、融合タンパク質である。ヒトBcr、Abl、およびBcr-Ablの略図は、その全教示が参照することにより本書に組み込まれる、2002年7月9日に出版された米国特許出願第10/193,651号の図1で見ることが



できる。B c r 遺伝子内の切断点によって、B c r - A b l 融合タンパク質は185から230kDaと大きさに幅があり得るが、形質転換活性のために、少なくともB c r からのO L I 領域およびA b l からのT K 領域を含まなければならない。ヒトにおいて見出される最も一般的なB c r - A b l 遺伝子産物は、P 2 3 0 B c r - A b l、P 2 1 0 B c r - A b l、およびP 1 9 0 B c r - A b lである。P 2 1 0 B c r - A b lはC M L の特徴であり、P 1 9 0 B c r - A b lはA L L の特徴である。

#### 【0079】

F L T 3 キナーゼは、細胞増殖の調節および促進に関与するチロシンキナーゼ受容体である (G i l l i l a n d ら、血液 (2002年)、100:1532-42を参照、その全教示は参照することにより本書に組み込まれる) F L T 3 キナーゼは、その細胞外領域に5つの免疫グロブリン様ドメイン、ならびにその細胞質ドメインの中央に75-100アミノ酸の挿入領域を有する。F L T 3 キナーゼは、受容体の二量体化を引き起こすF L T 3 リガンドの結合が生じると、活性化される。F L T 3 リガンドによるF L T 3 キナーゼの二量体化は、細胞内キナーゼ活性、ならびにS t a t 5、R a s、ホスファチジルイノシトール-3-キナーゼ (P I 3 K)、P L C、E r k 2、A k t、M A P K、S H C、S H P 2、およびS H I Pを含む次々とつながる下流基質を活性化する (R o s n e t ら、A c t a H a e m a t o l . (1996年)、95:218; H a y a k a w a ら、腫瘍遺伝子 (2000年)、19:624; M i z u k i ら、血液 (2000年)、96:3907; およびG i l l i l a n d ら、C u r r . O p i n . H e m a t o l (2002年)、9:274-81を参照、これら参考文献のそれぞれの全教示は、参照することにより本書に組み込まれる)。膜結合性および可溶性の両方のF L T 3 リガンドは、F L T 3 キナーゼを結合し、二量化し、その後活性化する。

#### 【0080】

F L T 3 キナーゼを発現する正常細胞は、未熟な造血細胞、典型的にはC D 3 4 + 細胞、胎盤、生殖腺、および脳 (R o s n e t ら、血液 (1993年)、82:1110-19; S m a l l ら、P r o c . N a t l . A c a d . S c i U . S . A . (1994年)、917:459-63; およびR o s n e t ら、白血病 (1996年)、10:238-48、これら参考文献のそれぞれの全教示は、参照することにより本書に組み込まれる) である。しかし、F L T 3 キナーゼを介した増殖の効果的な促進は典型的に、他の造血成長因子またはインターロイキンを必要とする。F L T 3 キナーゼはまた、樹枝状細胞増殖および分化のその調節を通して、免疫機能において重要な役割も果たす (M c K e n n a ら、血液 (2000年)、95:3489-97を参照、その全教示は参照することにより本書に組み込まれる)。

#### 【0081】

多数の血液悪性腫瘍はF L T 3 キナーゼを発現し、そのうち最も顕著なのはA M L である (Y o k o t a ら、白血病 (1997年)、11:1605-09を参照、その全教示は参照することにより本書に組み込まれる)。その他のF L T 3 発現悪性腫瘍は、B 前駆細胞急性リンパ芽球性白血病、骨髄異形成白血病、T 細胞性急性リンパ芽球性白血病、および慢性骨髄性白血病を含む (R a s k o ら、白血病 (1995)、9:2058-66を参照、その全教示は参照することにより本書に組み込まれる)。

#### 【0082】

血液悪性腫瘍と関連するF L T 3 キナーゼ突然変異は、活性化 突然変異である。つまり、F L T 3 キナーゼは、F L T 3 リガンドによる結合および二量体化を必要とせず to 構成的に活性化されるため、細胞が継続的に成長するように促進する。内部直列重複 (I T D) およびキナーゼ領域の活性化ループにおける点突然変異という、2種類の活性化突然変異が確認されている。本書で使用されるように、「F L T 3 キナーゼ」という用語は、野生型F L T 3 キナーゼおよび活性化突然変異を有するF L T 3 キナーゼなどの変異F L T 3 キナーゼの両方を意味する。

#### 【0083】

本書で提供される化合物は、増殖障害などの不適切なF L T 3 活性によって特徴付けら

10

20

30

40

50

れる状態を治療するのに役立つ。不適切なF L T 3活性は、細胞中のF L T 3の増加した、または新規の発現に起因するF L T 3活性の強化、F L T 3発現または活性の増加、および結果として構成的活性化をもたらすF L T 3突然変異を含むが、それに限定されない。不適切または異常なF L T 3リガンドおよびF L T 3レベルまたは活性の存在は、当技術分野で周知の方法を使用して決定することができる。たとえば、異常に高いF L T 3レベルは市販されているE L I S Aキットを使用して決定することができる。F L T 3レベルは、フローサイトメトリー分析、免疫組織化学分析、および*in situ*ハイブリッド形成法を使用して決定することができる。

#### 【0084】

本書で使用されるような「上皮細胞成長因子受容体」または「EGFR」は、EGFRまたはEGFR群（例えば、HER1、HER2、HER3、および/またはHER4）活性を有する上皮細胞成長因子受容体（EGFR）タンパク質、ペプチド、またはポリペプチド（その全教示が参照することにより本書に組み込まれる、2004年8月20日出願された米国特許出願第10/923,354号の表Iに示されるEGFR Genbank Accession番号によってコードされるように）、またはEGFR遺伝子に由来する、および/またはEGFR転座によって生成されるその他のEGFR転写物を意味する。「EGFR」という用語はまた、EGFRイソ型に由来するその他のEGFRタンパク質、ペプチド、またはポリペプチド（例えば、HER1、HER2、HER3、および/またはHER4）変異EGFR遺伝子、EGFR遺伝子のスプライス変異体、およびEGFR遺伝子多型を含むよう意図されている。

#### 【0085】

本書で使用されるように、「増殖障害」または「過剰増殖性障害」、およびその他の同等な用語は、細胞の病的成長を伴う病気または病状を意味する。増殖障害は、癌、平滑筋細胞増殖、全身性硬化症、肝硬変、成人呼吸窮迫症候群、特発性心筋症、紅斑性狼瘡、例えば糖尿病網膜症またはその他の網膜症、心臓肥厚、前立腺肥大および卵巣嚢腫などの生殖器系疾患、肺線維症、子宮内膜症、線維腫症、ハーマトーマ、リンパ管腫症、サルコイドーシス、類腱腫を含む。

#### 【0086】

平滑筋細胞増殖は、脈管構造内の細胞の過剰増殖、例えば、血管内膜平滑筋過形成、再狭窄および血管閉塞、特に、血管形成術と関連する血管損傷など、生物学的または機械的に介在された血管損傷後の狭窄症を含む。さらに、血管内膜平滑筋細胞過形成は、脈管構造以外の平滑筋、例えば、胆管閉塞、喘息患者の肺の気管支気道、間質性腎線維症患者の腎臓内、および同類のものなどにおける過形成を含む可能性がある。

#### 【0087】

非癌性増殖障害は、乾癬およびその多様な臨床型などの皮膚の細胞の過剰増殖、ライター症候群、毛孔性紅色乾癬、および角質化の障害の過剰増殖性変異体（例えば、日光角化症、老人性角化症）、強皮症なども含む。

#### 【0088】

好ましい実施例において、増殖障害は癌である。本発明の方法によって治療または予防することができる癌は、ヒト肉腫および癌腫、例えば、線維肉腫、粘液肉腫、脂肪肉腫、軟骨肉腫、骨肉腫、脊索腫、血管肉腫、内皮肉腫、リンパ管肉腫、リンパ管内皮肉腫、滑膜腫、中皮腫、ユーイング肉腫、平滑筋肉腫、横紋筋肉腫、大腸癌、膀胱癌、乳癌、卵巣癌、前立腺癌、扁平上皮癌、基底細胞癌、腺癌、汗腺癌、皮脂腺癌、乳頭癌、乳頭腺癌、嚢胞腺癌、髄様癌、気管支原性肺癌、腎細胞癌、肝細胞腫、胆管癌、絨毛癌、精上皮腫、胎児性癌、ウィルムス腫瘍、子宮頸癌、睾丸腫瘍、肺癌、小細胞肺癌、膀胱癌、上皮癌、神経膠腫、星細胞腫、髄芽腫、頭蓋咽頭腫、上衣腫、松果体腫、血管芽腫、聴神経腫瘍、乏突起膠腫、髄膜腫、黒色腫、神経芽細胞腫、網膜芽腫、例えば急性リンパ性白血病および急性骨髄性白血病（骨髄芽球性、骨髄球性、骨髄単球性、単球性および赤白血病）のような白血病、慢性白血病（慢性骨髄性（顆粒球性）白血病および慢性リンパ球性白血病）、および真性赤血球増加症、リンパ腫（ホジキン病および非ホジキンリンパ腫）、多発性

骨髓腫、ヴァルデンストレームマクログロブリン血症および重鎖病のような、ヒト肉腫および癌腫を含むが、それに限定されない。

【0089】

白血病のその他の例は、急性および/または慢性白血病、例えばリンパ性白血病（例えばp388（マウス）細胞株によって例示されるように）、大型顆粒リンパ性白血病、およびリンパ芽球性白血病；T細胞白血病、例えばT細胞性白血病（例えばCEM、JurkatおよびHSB-2（急性）YAC-1（マウス）細胞株によって例示されるように）、Tリンパ性白血病およびTリンパ芽球性白血病のようなT細胞白血病；B細胞白血病（SB（急性）細胞株によって例示されるように）、およびBリンパ性白血病；混合細胞型白血病、例えば、BおよびT細胞白血病、ならびにBおよびTリンパ性白血病；骨髓性白血病、例えば、顆粒球性白血病、骨髓球性白血病（例えばHL-60（前骨髓球）細胞株によって例示されるように）、および骨髓性白血病（例えばK562（慢性）細胞株によって例示されるように）；好中球白血病；好酸球性白血病；単球性白血病（例えばTHP-1（急性）細胞株によって例示されるように）；骨髓単球性白血病；ネーグリ型骨髓性白血病；および非リンパ性白血病を含む。白血病のその他の例は、化学療法原典、Michael C. Perry編、Williams & Williams（1992年）の第60章、およびオランダFriess癌医学第5版、Bastら編、B. C. Decker Inc.（2000年）の第36項に記述されている。先述の参考文献の全教示は、参照することにより本書に組み込まれる。

【0090】

一実施例において、開示された方法は、多発性骨髓腫などの非固体腫瘍のある被験体を治療するのに特に効果的であると考えられる。もう1つの実施例において、開示された方法は、T細胞白血病（例えばジャーカット細胞およびCEM細胞株によって例示されるような）、B細胞白血病（例えばSB細胞株によって例示されるような）、前骨髓球（例えばHL-60細胞株によって例示されるような）、子宮肉腫（例えばMES-SA細胞株によって例示されるような）、単球性白血病（例えばTHP-1（急性）細胞株によって例示されるような）、およびリンパ腫（例えばU937細胞株によって例示されるような）に対して特に効果的であると考えられる。

【0091】

一実施例において、開示された方法は、非ホジキンリンパ腫（NHL）のある被験体を治療するのに特に効果的であると考えられる。リンパ腫は概して、ホジキン病（HD）または非ホジキンリンパ腫（NHL）のいずれかに分類される。NHLは、リード・シュテルンベルグ細胞の欠如によってHDとは異なる。NHLの経過はHDよりも予測がむずかしく、リンパ節を越えた領域に広がる可能性が高い。NHLは、B細胞NHLおよびT細胞NHLにさらに分けることができ、そのそれぞれは様々な異なる亜類型にさらに分類することができる。例えば、B細胞NHLは、パーキットリンパ腫、濾胞性リンパ腫、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫、節性辺縁帯B細胞リンパ腫、形質細胞腫、小細胞性リンパ腫/慢性リンパ性白血病、マントル細胞リンパ腫、節外性辺縁帯B細胞リンパ腫、およびリンポプラマサイティック/ヴァルデンストレームマクログロブリン血症を含む。T細胞NHLは、未分化大細胞リンパ腫、前駆T細胞性リンパ芽球性白血病/リンパ腫、不特定末梢性T細胞性リンパ腫、急性リンパ芽球性白血病/リンパ腫、血管免疫芽細胞性T細胞性リンパ腫、および菌状息肉症を含む。

【0092】

いずれの理論にも拘束されることを望まず、Hsp90が多くのNHLにおいて上方調節されるため、本発明の化合物は、B細胞およびT細胞を含むNHLの治療に役立つと考えられる。特に、B細胞NHL中のNHLの412の症例の調査において、Hsp90は、パーキットリンパ腫（5/5、100%）の全症例、および一部の濾胞性リンパ腫（17/28、61%）、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫（27/46、59%）、節性辺縁帯B細胞リンパ腫（6/16、38%）、形質細胞腫（14/39、36%）、小細胞性リンパ腫/慢性リンパ性白血病（3/9、33%）、マントル細胞リンパ腫（12/3

8、32%)、およびリンボプラマサイティック/ワルデンシュトレームマクログロブリン血症(3/10、30%)において中度から強度に過剰発現されることが分かった。また、T細胞NHLにおいて、Hsp90は、一部の未分化大細胞リンパ腫(14/24、58%)、前駆T細胞性リンパ芽球性白血病/リンパ腫(20/65、31%)、不特定末梢性T細胞性リンパ腫(8/43、23%)、および血管免疫芽細胞性T細胞性リンパ腫(2/17、12%)において中度から強度に過剰発現されることが分かった。(Valbuenaら、現代病理学(2005年)、18:1343-1349を参照、その全教示は参照することにより本書に組み込まれる。

#### 【0093】

開示された方法のいくつかは、癌が「多剤耐性」となった被験体の治療時に特に効果的となり得る。抗癌剤が癌のある被験体を治療するのに効果的でなくなると、当初は抗癌剤に反応した癌が抗癌剤に耐性を示すようになる。例えば、多くの腫瘍が初めは、大きさを減少させることによって、または、さらに、寛解へと向かうことによって、抗癌剤による治療に反応するが、結局薬に対する耐性を発達させる結果となる。薬物耐性腫瘍は、増加用量の抗癌剤の投与にもかかわらず、一見したところ寛解へ向かった後の成長および/または再発の再開によって特徴付けられる。2つ以上の抗癌剤に対する耐性を発達させた癌は「多剤耐性」とされと言われる。例えば、癌が3つ以上の抗癌剤に対して耐性を示すようになるのは一般的であり、しばしば5つ以上の抗癌剤、時には10以上の抗癌剤に対して耐性を示すようになる。

#### 【0094】

一実施例において、本発明の化合物は血管標的薬である。1つの側面において、本発明の化合物は「新生脈管構造」内の血流の遮断、閉塞、または妨害に効果的である。一側面において、本発明は、新生血管(「新生脈管構造」)の成長を伴う病気に対する新規治療を提供する。その病気の例としては、これに限定されないが、癌、感染症、自己免疫障害、例えば血管腫、聴神経腫瘍、神経線維腫、トラコーマおよび化膿性肉芽腫などの良性腫瘍、粥状動脈硬化性プラーク、例えば糖尿病網膜症、未熟児網膜症、黄斑変性症、角膜移植片拒絶反応、新生血管緑内障、水晶体後線維増殖症、ルベオーシス、網膜芽細胞腫、硝子体過形成遺残症候群、脈絡膜新生血管、ブドウ膜炎および眼の翼状片(異常血管増大)などの眼球血管新生病、関節リウマチ、乾癬、疣贅、アレルギー性皮膚炎、水疱形成疾患、カポジ肉腫、創傷治癒遅延、子宮内膜症、子宮出血、卵巣嚢腫、卵巣過剰刺激、脈管形成、肉芽形成、肥厚性瘢痕(ケロイド)、癒着不能骨折、強皮症、トラコーマ、血管癒着、血管奇形、ディジョージ症候群、HHT、移植動脈症、再狭窄、肥満症、心筋血管形成、冠動脈側副、脳側副、動静脈奇形、虚血肢血管新生、原発性肺高血圧症、肺水腫、喘息、鼻ポリープ、炎症性腸疾患、歯周疾患、腹水症、腹膜癒着、オスラー・ウェーバー症候群、血小板血管新生、毛細血管拡張症、血友病性関節、滑膜炎、骨髄炎、骨棘形成、血管線維腫、線維筋性形成異常、創傷肉芽形成、クローン病、および粥状動脈硬化症を含む。

#### 【0095】

血管標的は、本書で例44および45において説明される方法など、当業者に周知のあらゆる方法によって実演することができる。

#### 【0096】

本書で使用されるように、「血管形成」という用語は、組織または臓器内に新しい血管を生成する基本過程を意味する。血管形成は、癌、眼の新生血管病、加齢性黄斑変性症、糖尿病網膜症、未熟児網膜症、角膜移植片拒絶反応、新生血管緑内障、水晶体後線維増殖症、流行性角結膜炎、ビタミンA欠乏症、コンタクトレンズ過装着、アトピー性角膜炎、上輪部角膜炎、翼状片乾性角膜炎、シェーグレン症、酒さ性ざ瘡、疣贅、湿疹、フリクテン症、梅毒、マイコバクテリア感染症、脂質変性、化学熱傷、細菌性潰瘍、真菌性潰瘍、単純疱疹感染症、带状疱疹感染症、原虫感染症、カポジ肉腫、モーレン潰瘍、テリエン辺縁変性、辺縁角質溶解、関節リウマチ、全身性狼瘡、多発動脈炎、外傷、ヴェーゲナーサルコイドーシス、強膜炎、スティーヴンス・ジョンソン疾患、類天疱瘡、放射状角膜切開、角膜移植拒絶反応、糖尿病網膜症、黄斑変性症、鎌状赤血球貧血、皮疹、梅毒、弾力線

維性仮性黄色腫、パジェット病、静脈閉塞、動脈閉塞、頸動脈閉塞性疾患、慢性ブドウ膜炎／硝子体炎、ミコバクテリア感染症、ライム病、全身性エリテマトーデス、未熟児網膜症、イールズ病、ベーチェット病、網膜炎または脈絡膜炎を引き起こす感染症、推定眼ヒストプラズマ症、ベスト病、近視、視窩、スタルガルト病、毛様体扁平部炎、慢性網膜剥離、過粘稠度症候群、トキシプラズマ症、外傷およびレーザー術後合併症、ルベオーシス（角の新血管形成）に関連する病気、増殖性硝子体網膜症の全形態を含む維管束または線維組織腫瘍の異常増殖によって引き起こされる病気、関節リウマチ、変形性関節症、潰瘍性大腸炎、クローン病、バルトネラ症、粥状動脈硬化症、オスラー・ウェーバー・ランデュー病、遺伝性出血性毛細血管拡張症、肺血管腫症、妊娠中毒症、子宮内膜症、肝臓および腎臓の線維症、発生異常（器官形成）、皮膚変色（例えば、血管腫、火炎状母斑、または単純性母斑）、創傷治癒、肥厚性瘢痕つまりケロイド、創傷肉芽形成、血管癒着、ネコ引っ掻き病（*Rochelle ninalia quintosa*）、潰瘍（ヘリコバクター・ピロリ）、角結膜炎、歯肉炎、歯周疾患、歯肉腫、肝炎、扁桃炎、肥満症、鼻炎、喉頭炎、気管炎、気管支炎、細気管支炎、肺炎、間質性肺線維症、肺水腫、神経皮膚炎、甲状腺炎、甲状腺腫脹、子宮内膜症、糸球体腎炎、胃炎、炎症性骨および軟骨破壊、血栓塞栓性疾患、およびバージャー病を含むがそれに限られない、多くの疾病または病気と関係または関連する。

#### 【0097】

抗血管形成は、本書で例46および47において説明される方法など、当業者に周知のあらゆる方法によって示すすることができる。

#### 【0098】

本書で使用されるように、「薬学的に容認可能な塩」という用語は、塩型形状、例えば、化学式（I）ないし（XXXV）、または表1の化合物のうちの1つの酸および塩基性基である。例示的塩は、硫酸、クエン酸、酢酸、シュウ酸、塩化物、臭化物、ヨウ化物、硝酸、重硫酸、リン酸、過リン酸塩、イソニコチン酸、乳酸、サリチル酸、クエン酸、酒石酸、オレイン酸、タンニン酸、パントテン酸、酒石酸水素、アスコルビン酸、コハク酸、マレイン酸、ベシル酸、ゲンチシナート、フマル酸塩、グルコン酸、グルカロネート、サッカリン酸、ギ酸、安息香酸、グルタミン酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、およびパモ酸（つまり1, 1-メチレン-bis-（2-ヒドロキシ-3-ナフトエ酸））塩を含むが、それに限定されない。「薬学的に容認可能な塩」という用語はまた、カルボン酸官能基などの酸性官能基、および薬学的に容認可能な無機または有機塩基を有する、化学式（I）ないし（XXXV）、または表1の化合物より調製される塩も意味する。適切な塩基は、ナトリウム、カリウム、およびリチウムなどのアルカリ金属の水酸化物、カルシウムおよびマグネシウムなどのアルカリ土類金属の水酸化物、アルミニウムおよび亜鉛などのその他の金属の水酸化物、アンモニア、および非置換またはヒドロキシ置換モノ、ジ、またはトリアルキルアミンなどの有機アミン、ジシクロヘキシルアミン、トリブチルアミン、ピリジン、N-メチル、N-エチルアミン、ジエチルアミン、トリエチルアミン；モノ、ビスまたはトリス（2-ヒドロキシエチル）アミン、2-ヒドロキシ-tert-ブチルアミン、またはトリス（ヒドロキシメチル）メチルアミン、N,N-ジメチル-N-（2-ヒドロキシエチル）アミン、またはトリ-（2-ヒドロキシエチル）アミンなどのN,N,-ジ-低アルキル-N-（ヒドロキシ低アルキル）-アミンなどのモノ、ビスまたはトリス（2-ヒドロキシ-低アルキルアミン）；N-メチル-D-グルカミン、およびアルギニン、リジン、および同類のものなどのアミノ酸を含むが、それに限定されない。「薬学的に容認可能な塩」という用語はまた、アミン官能基などの塩基性官能基、および薬学的に容認可能な無機または有機酸を有する、化学式（I）ないし（XXXV）、または表1の化合物より調製される塩も意味する。適切な酸は、硫酸水素、クエン酸、酢酸、シュウ酸、塩酸（HCl）、臭化水素酸（HBr）、ヨウ化水素（HI）、硝酸、二硫化水素、リン酸、乳酸、サリチル酸、酒石酸、バイタートラティック酸、アスコルビン酸、コハク酸、マレイン酸、ベシリック酸、フマル酸、グルコン酸、グルカロン酸、ギ酸、安息香酸、

10

20

30

40

50

グルタミン酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、および p - トルエンスルホン酸を含むが、それに限定されない。

【 0 0 9 9 】

本書で使用されるように、「薬学的に容認可能な塩」という用語は、化学式 ( I ) ないし ( X X X V )、または表 1 の化合物のうちの 1 つに対する 1 つ異常の薬学的に容認可能な溶媒分子の会合より形成される溶媒和物である。溶媒和物という用語は、水和物 ( 例えば、半水和物、一水和物、二水和物、三水和物、四水和物など ) を含む。

【 0 1 0 0 】

薬学的に容認可能な担体は、前記化合物の生物学的活性を過度に抑制しない不活性成分を含んでもよい。薬学的に容認可能な担体は生体適合性を有する、つまり被験体への投与時に、毒性がなく、非炎症性、非免疫原性で、かつ他の望ましくない反応がないものでなければならない。Remington の薬学の同じ箇所に記述されているものなど、標準的な製剤処方技術を採用することができる。非経口的投与に対する適切な医薬品担体は、例えば、滅菌水、生理食塩水、静菌性食塩水 ( 約 0 . 9 % m g / m l ベンジルアルコールを含む食塩水 )、リン酸緩衝生理食塩水、ハanks 液、乳酸リンゲル液などを含む。組成物を ( 硬ゼラチンまたはシクロデキストランの被覆物内などに ) 封入する方法は、当技術分野で周知である ( Baker ら、「生物活性剤の制御放出」、John Wiley and Sons、1986 年 )。

【 0 1 0 1 】

本書で使用されるように、「有効量」という用語は、増殖障害の重症度、存続期間、進行、または発病を軽減または改善し、増殖障害の進行を予防し、増殖障害の退行を引き起こし、増殖障害と関連する症状の再発、発生、発症または進行を予防し、または別の治療法の予防または治療効果を強化または向上させるのに十分である、本発明の化合物の量を意味する。被験体に投与される化合物の正確な量は、投与の様態、疾病または状態の種類および重症度、および全体的な健康、年齢、性別、体重、および薬物耐性などの被験体の特徴に左右されるであろう。それはまた、細胞増殖の程度、重症度および種類、および投与の様態にも左右されるであろう。熟練した当業者であれば、これらおよびその他の要因によって適切な用量を決定することができるであろう。その他の薬剤と併用される場合、例えば抗癌剤と併用される場合は、第二薬剤の「有効量」は使用される薬の種類に左右されるであろう。適切な用量は認可された薬剤に対して周知であり、被験体の健康状態、治療されている病気の種類、および使用されている本発明の化合物の量にしたがって、熟練した当業者によって調整されることができる。量が明確に記載されていない場合、有効量は想定されるべきである。

【 0 1 0 2 】

本発明の化合物の有効量の限定されない例は、本書で下記に定められる。特定の実施例において、本発明は、増殖障害、またはその 1 つ以上症状の防止、治療、管理、または改善方法を提供し、前記方法は、それを必要とする患者へ、少なくとも 150  $\mu$ g / kg、好ましくは少なくとも 250  $\mu$ g / kg、少なくとも、500  $\mu$ g / kg、少なくとも、1 mg / kg、少なくとも 5 mg / kg、少なくとも 10 mg / kg、少なくとも、25 mg / kg、少なくとも 50 mg / kg、少なくとも、75 mg / kg、少なくとも、100 mg / kg、少なくとも 125 mg / kg、少なくとも 150 mg / kg、もしくは少なくとも 200 mg / kg またはそれ以上の量の本発明の 1 つ以上の化合物を、1 日 1 回、好ましくは 2 日に 1 回、3 日に 1 回、4 日に 1 回、5 日に 1 回、6 日に 1 回、7 日に 1 回、8 日に 1 回、10 日に 1 回、2 週間に 1 回、3 週間に 1 回、あるいは一ヶ月に一回投与するステップを含む。

【 0 1 0 3 】

増殖障害または一つ以上のその症状を予防、治療、管理または改善するために現在使用されてきた、または現在使用されている本発明の化合物以外の化学療法薬の用量は、本発明の併用療法において使用することができる。好ましくは、増殖障害または 1 つ以上のその症状を予防、治療、管理または改善するために現在使用されてきた、または現在使用さ

10

20

30

40

50

れているものよりも低い用量が、本発明の併用療法において使用される。増殖障害または1つ以上のその症状の予防、治療、管理、または改善に現在使用されている薬剤の推奨用量は、その全体において参照することにより本書に組み込まれる、Hardmanら編、1996年、GoodmanおよびGilmanの治療学の基礎の薬理学的基礎第9版、Mc-Graw-Hill、ニューヨーク；医師の机上参考資料(PDR)第57版、2003年、Medical Economics Co., Inc.、ニュージャージー州モントベールを含むがそれに限定されない、当技術分野のあらゆる参考文献より得ることができる。

#### 【0104】

本書で使用されるように、「治療する」、「治療」および「治療するステップ」という用語は、1つ以上の治療法(例えば、本発明の化合物などの1つ以上の治療薬)の投与に起因する、増殖障害の進行、重症度および/または存続期間の軽減または改善、または増殖障害の1つ以上の症状(好ましくは1つ以上の認識できる症状)の改善を意味する。特定実施例において、「治療する」、「治療」および「治療するステップ」という用語は、必ずしも患者によって認識できるとは限らない、腫瘍の成長などの増殖障害の少なくとも1つの測定可能な物理的パラメータの改善を意味する。その他の実施例において、「治療する」、「治療」および「治療するステップ」という用語は、認識できる症状の安定化などによって物理的に、または物理的パラメータの安定化などによって生理学的に、のいずれか、または両方での、増殖障害の進行の抑制を意味する。その他の実施例において、「治療する」、「治療」および「治療するステップ」という用語は、腫瘍サイズまたは癌性細胞数の軽減または安定化を意味する。

#### 【0105】

本書で使用されるように、「予防する」、「予防」および「予防するステップ」という用語は、所定の増殖障害にかかったり、または発現したりする危険性の軽減、または再発または増殖障害の再発の軽減または抑制を意味する。一実施例において、本発明の化合物は、本書で説明される障害のいずれかに対する遺伝性素因を有する、患者、好ましくはヒトへの予防措置として投与される。

#### 【0106】

本書で使用されるように、「治療薬」(単数および複数)という用語は、増殖障害または1つ以上のその症状の治療、管理または改善において使用することができるあらゆる薬剤を意味する。ある実施例において、「治療薬」という用語は、本発明の化合物を意味する。ある実施例において、「治療薬」という用語は、本発明の化合物を参照しない。好ましくは、治療薬は、増殖障害または1つ以上のその症状の治療、管理または改善に、役立つとして知られる、または使用されてきた、または現在使用されている薬剤である。

#### 【0107】

本書で使用されるように、「相乗的」という用語は、治療法の相加的効果よりも効果的である、本発明の化合物と別の治療法(例えば予防または治療薬)の組み合わせを意味する。治療法の組み合わせ(例えば予防または治療薬の組み合わせ)の相乗的効果は、1つ以上の治療法のより低い用量の使用、または増殖障害のある被験体への前記治療法の頻度の低い投与を可能にする。治療法(例えば予防または治療薬)のより低い用量を活用する、および/または前記治療法を低頻度で投与する能力は、増殖障害の予防、管理または治療における前記治療法の有効性を低減せずに、被験体への前記治療法の投与と関連する毒性を低い頻度で軽減する。また、相乗的効果は、増殖障害の予防、管理または治療における薬剤の有効性の向上を結果としてもたらす可能性がある。最後に、治療法の組み合わせ(例えば予防または治療薬の組み合わせ)の相乗的効果は、どちらか一方の治療法だけの使用と関連する副作用または望ましくない効果を回避または軽減することができることもある。

#### 【0108】

本書で使用されるように、「副作用」という語句は、治療法(例えば予防または治療薬)の望ましくない悪影響を包含する。副作用は常に望ましくないが、望ましくない効果が

必ずしも悪いとは限らない。治療法（例えば予防薬または治療薬）からの悪影響は、有害または不快または危険である場合がある。副作用は、発熱、悪寒、倦怠感、胃腸毒性（胃および腸の潰瘍および粘膜びらんを含む）、吐き気、嘔吐、神経毒性、腎臓毒性、腎臓障害（乳頭壊死および慢性間質性腎炎などの症状を含む）、肝障害（血清肝臓酵素量の上昇を含む）、骨髄毒性（白血球減少症、骨髄抑制、血小板減少症および貧血を含む）、口渇、金属味、妊娠期間の延長、衰弱、眠気、痛み（筋肉痛、骨痛および頭痛を含む）、脱毛、無気力、目まい、錐体外路症状、静座不能、心血管障害および性機能障害を含むがそれに限定されない。

#### 【0109】

本書で使用されるように、「組み合わせる」という用語は、1つより多い治療法（例えば1つ以上の予防および/または治療薬）の使用を意味する。「組み合わせる」という用語の使用は、治療法（例えば予防および/または治療薬）が増殖障害のある被験体に投与される順序を制限しない。第一の治療法（例えば、本発明の化合物などの予防または治療薬）は、癌などの増殖障害のある被験体への第二の治療法（例えば抗癌剤などの予防または治療薬）の投与の前（例えば、5分、15分、30分、45分、1時間、2時間、4時間、6時間、12時間、24時間、48時間、72時間、96時間、1週間、2週間、3週間、4週間、5週間、6週間、8週間、または12週間前）、第二の治療法と同時に、またはその後（例えば5分、15分、30分、45分、1時間、2時間、4時間、6時間、12時間、24時間、48時間、72時間、96時間、1週間、2週間、3週間、4週間、5週間、6週間、8週間、または12週間後）に投与することができる。

#### 【0110】

本書で使用されるように、「治療法」（単数および複数）という用語は、増殖障害または1つ以上のその症状の予防、治療、管理または改善において使用することができるあらゆる手順、方法、および/または薬剤を意味することができる。

#### 【0111】

本書で使用されるように、「手順」は投与スケジュールおよび投与計画を含む。本書での手順は使用方法であり、予防および治療手順を含む。

#### 【0112】

本書で使用されるように、「管理する」、「管理するステップ」および「管理」という用語は、病気の治癒を結果としてもたらさない、被験体が治療法（例えば予防または治療薬）から得る有益な効果を意味する。ある実施例において、被験体は1つ以上の治療法（例えば1つ以上の予防または治療薬）を投与され、病気の進行または悪化を防ぐように病気を「管理する」。

#### 【0113】

本書で使用されるように、化合物を「実質的に」備える組成物とは、前記組成物が、前記化合物の約80重量%以上、より好ましくは約90重量%以上、さらにより好ましくは約95重量%以上、および最も好ましくは約97重量%以上を含むことを意味する。

#### 【0114】

本書で使用されるように、「実質的に完全な」反応とは、前記反応が、所望の生成物の約80重量%以上、より好ましくは所望の生成物の約90重量%以上、さらにより好ましくは所望の生成物の約95重量%以上、および最も好ましくは所望の生成物の約97重量%以上を含むことを意味する。

#### 【0115】

本書で使用されるように、ラセミ混合物とは、約50%が1つの光学異性体で、また約50%が分子中のキラル中心に対して前者に対応する光学異性体の約50%であることを意味する。本発明は、本発明の化合物の全ての鏡像異性的に純粋、鏡像異性的に豊富、ジアステレオマー的に純粋な、ジアステレオマー的に豊富な、およびラセミ混合物を包含する。

#### 【0116】

光学異性体およびジアステレオマー混合物は、キラル相ガスクロマトグラフィー、キラ

10

20

30

40

50



ル相高速液体クロマトグラフィー、キラル塩錯体として前記化合物を結晶化するステップ、またはキラル溶媒中で前記化合物を再結晶するステップなどの周知の方法によって、それらの成分光学異性体またはジアステレオマーに分解することができる。光学異性体およびジアステレオマーはまた、周知の非対称合成法によって、ジアステレオマー的または鏡像異性的に純粋な中間体、試薬、および触媒から得ることもできる。

【0117】

本発明の化合物は、それらの化学構造および/または化学名によって本書で定義される。化合物が化学構造および化学名の両方によって参照され、前記化学構造および化学名が矛盾する場合は、前記化学構造が前記化合物の同一性を決定する。

【0118】

例えば獣医の利用のため、または家畜の改善のためにヒトではない動物に、あるいは、臨床用途でヒトになど、患者に投与される場合、本発明の化合物は独立した形、または医薬組成物中の独立した形として投与される。本書で使用されるように、「独立した」とは、本発明の化合物が、(a)植物または細胞、好ましくは細菌培養物などの自然源、または(b)合成有機化学反応混合物のいずれかのその他の化合物から分離されることを意味する。好ましくは、本発明の化合物は従来の技術を介して精製される。本書で使用されるように、「精製した」とは、分離されると、分離株が、立体異性体の混合物として、またはジアステレオマーまたは鏡像異性純粋分離株としてのいずれかで、分離株の重量によって本発明の化合物を少なくとも分離株の95重量%、好ましくは少なくとも98重量%を含むことを意味する。

【0119】

本書で使用されるように、化合物を「実質的に含まない」組成物とは、前記組成物が、前記化合物の20重量%未満、より好ましくは10重量%未満、さらにより好ましくは5重量%未満、および最も好ましくは3重量%未満を含むことを意味する。

【0120】

結果として安定構造をもたらす置換基の選択および組み合わせのみが検討される。そのような選択および組み合わせは当業者にとって明白であり、過度の実験なしに決定することができる。

【0121】

本発明は、本発明の限定されない実施例を例示することを目的とした、下記の詳細な説明および説明に役立つ実例を参照することにより、より完全に理解することができる。

【0122】

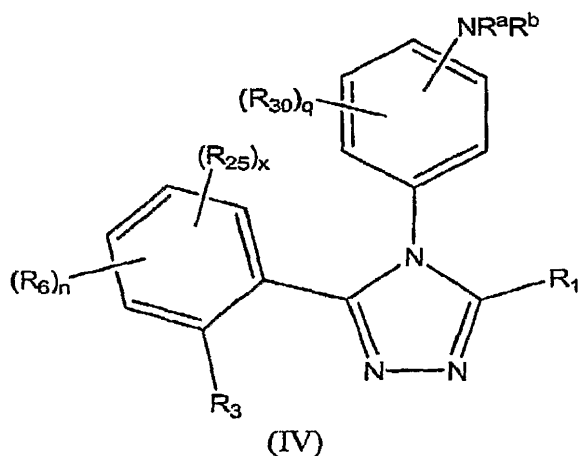
B. 本発明の化合物

【0123】

一実施例において、本発明は、上記に記載されるとおりの化学式(I)を有する化合物、またはその互変異性体、薬学的に容認可能な塩、溶媒和物、包接化合物、またはプロドラッグを提供する。

【0124】

別の実施例において、本発明の化合物は、構造式(IV)によって表される化合物、またはその互変異性体、薬学的に容認可能な塩、溶媒和物、包接化合物、またはプロドラッグを提供する。



10

## 【 0 1 2 5 】

式 (IV) において、 $R_1$  は、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-NR_7H$ 、 $-OR_{26}$ 、 $-SR_{26}$ 、 $-NHR_{26}$ 、 $-O(CH_2)_mOH$ 、 $-O(CH_2)_mSH$ 、 $-O(CH_2)_mNR_7H$ 、 $-S(CH_2)_mOH$ 、 $-S(CH_2)_mSH$ 、 $-S(CH_2)_mNR_7H$ 、 $-OC(O)NR_{10}R_{11}$ 、 $-SC(O)NR_{10}R_{11}$ 、 $-NR_7C(O)NR_{10}R_{11}$ 、 $-OC(O)R_7$ 、 $-SC(O)R_7$ 、 $-NR_7C(O)R_7$ 、 $-OC(O)OR_7$ 、 $-SC(O)OR_7$ 、 $-NR_7C(O)OR_7$ 、 $-OCH_2C(O)R_7$ 、 $-SCH_2C(O)R_7$ 、 $-NR_7CH_2C(O)R_7$ 、 $-OCH_2C(O)OR_7$ 、 $-SCH_2C(O)OR_7$ 、 $-NR_7CH_2C(O)OR_7$ 、 $-OCH_2C(O)NR_{10}R_{11}$ 、 $-SCH_2C(O)NR_{10}R_{11}$ 、 $-NR_7CH_2C(O)NR_{10}R_{11}$ 、 $-OS(O)_pR_7$ 、 $-SS(O)_pR_7$ 、 $-S(O)_pOR_7$ 、 $-NR_7S(O)_pR_7$ 、 $-OS(O)_pNR_{10}R_{11}$ 、 $-SS(O)_pNR_{10}R_{11}$ 、 $-NR_7S(O)_pNR_{10}R_{11}$ 、 $-OS(O)_pOR_7$ 、 $-SS(O)_pOR_7$ 、 $-NR_7S(O)_pOR_7$ 、 $-OC(S)R_7$ 、 $-SC(S)R_7$ 、 $-NR_7C(S)R_7$ 、 $-OC(S)OR_7$ 、 $-SC(S)OR_7$ 、 $-NR_7C(S)OR_7$ 、 $-OC(S)NR_{10}R_{11}$ 、 $-SC(S)NR_{10}R_{11}$ 、 $-NR_7C(S)NR_{10}R_{11}$ 、 $-OC(NR_8)R_7$ 、 $-SC(NR_8)R_7$ 、 $-NR_7C(NR_8)R_7$ 、 $-OC(NR_8)OR_7$ 、 $-SC(NR_8)OR_7$ 、 $-NR_7C(NR_8)OR_7$ 、 $-OC(NR_8)NR_{10}R_{11}$ 、 $-SC(NR_8)NR_{10}R_{11}$ 、または  $-NR_7C(NR_8)NR_{10}R_{11}$ 、 $-OP(O)(OR_7)_2$ 、 $-SP(O)(OR_7)_2$  である。好ましくは、 $R_1$  は  $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-NHR_7$ 、 $-OC(O)NR_{10}R_{11}$ 、 $-SC(O)NR_{10}R_{11}$ 、 $-OC(O)R_7$ 、 $-SC(O)R_7$ 、 $-OC(O)OR_7$ 、 $-SC(O)OR_7$ 、 $-OS(O)_pR_7$ 、 $-S(O)_pOR_7$ 、 $-SS(O)_pR_7$ 、 $-OS(O)_pOR_7$ 、 $-SS(O)_pOR_7$ 、 $-OC(S)R_7$ 、 $-SC(S)R_7$ 、 $-OC(S)OR_7$ 、 $-SC(S)OR_7$ 、 $-OC(S)NR_{10}R_{11}$ 、 $-SC(S)NR_{10}R_{11}$ 、 $-OC(NR_8)R_7$ 、 $-SC(NR_8)R_7$ 、 $-OC(NR_8)OR_7$ 、 $-SC(NR_8)OR_7$ 、 $-OP(O)(OR_7)_2$ 、または  $-SP(O)(OR_7)_2$  である。より好ましくは、 $R_1$  は  $-OH$ 、 $-SH$ 、または  $-NHR_7$  である。さらにより好ましくは、 $R_1$  は  $-SH$  または  $-OH$  であり、

20

30

40

$R_3$  は、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-NR_7H$ 、 $-NHR_{26}$ 、 $-O(CH_2)_mOH$ 、 $-O(CH_2)_mSH$ 、 $-O(CH_2)_mNR_7H$ 、 $-S(CH_2)_mOH$ 、 $-S(CH_2)_mSH$ 、 $-S(CH_2)_mNR_7H$ 、 $-OC(O)NR_{10}R_{11}$ 、 $-SC(O)NR_{10}R_{11}$ 、 $-NR_7C(O)NR_{10}R_{11}$ 、 $-OC(O)R_7$ 、 $-SC(O)R_7$ 、 $-NR_7C(O)R_7$ 、 $-OC(O)OR_7$ 、 $-SC(O)OR_7$ 、 $-NR_7C(O)OR_7$ 、 $-OCH_2C(O)R_7$ 、 $-SCH_2C(O)R_7$ 、 $-NR_7CH_2C(O)R_7$ 、 $-OCH_2C(O)OR_7$ 、 $-SCH_2C(O)OR_7$ 、 $-NR_7CH_2C(O)OR_7$ 、 $-OCH_2C(O)NR_{10}R_{11}$ 、 $-SCH_2C(O)NR_{10}R_{11}$ 、 $-NR_7CH_2C(O)NR_{10}R_{11}$ 、 $-OS(O)_pR_7$ 、 $-SS(O)_pR_7$ 、 $-S(O)_pO$

50

$R_7$ 、 $-NR_7S(O)_pR_7$ 、 $-OS(O)_pNR_{10}R_{11}$ 、 $-SS(O)_pNR_{10}R_{11}$ 、 $-NR_7S(O)_pNR_{10}R_{11}$ 、 $-OS(O)_pOR_7$ 、 $-SS(O)_pOR_7$ 、 $-NR_7S(O)_pOR_7$ 、 $-OC(S)R_7$ 、 $-SC(S)R_7$ 、 $-NR_7C(S)R_7$ 、 $-OC(S)OR_7$ 、 $-SC(S)OR_7$ 、 $-NR_7C(S)OR_7$ 、 $-OC(S)NR_{10}R_{11}$ 、 $-SC(S)NR_{10}R_{11}$ 、 $-NR_7C(S)NR_{10}R_{11}$ 、 $-OC(NR_8)R_7$ 、 $-SC(NR_8)R_7$ 、 $-NR_7C(NR_8)R_7$ 、 $-OC(NR_8)OR_7$ 、 $-SC(NR_8)OR_7$ 、 $-NR_7C(NR_8)OR_7$ 、 $-OC(NR_8)NR_{10}R_{11}$ 、 $-SC(NR_8)NR_{10}R_{11}$ 、 $-NR_7C(NR_8)NR_{10}R_{11}$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)NHR_8$ 、 $-C(O)SH$ 、 $-S(O)_2OH$ 、 $-S(O)NHR_8$ 、 $-S(O)_2NHR_8$ 、 $-OP(O)(OR_7)_2$ 、または $-SP(O)(OR_7)_2$ である。もう1つの実施例において、 $-OR_{26}$ および $-SR_{26}$ は、 $R_3$ に対する加算値である。好ましくは、 $R_3$ は、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-NHR_7$ 、 $-OC(O)NR_{10}R_{11}$ 、 $-SC(O)NR_{10}R_{11}$ 、 $-OC(O)R_7$ 、 $-SC(O)R_7$ 、 $-OC(O)OR_7$ 、 $-SC(O)OR_7$ 、 $-OS(O)_pR_7$ 、 $-S(O)_pOR_7$ 、 $-SS(O)_pR_7$ 、 $-OS(O)_pOR_7$ 、 $-SS(O)_pOR_7$ 、 $-OC(S)R_7$ 、 $-SC(S)R_7$ 、 $-OC(S)OR_7$ 、 $-SC(S)OR_7$ 、 $-OC(S)NR_{10}R_{11}$ 、 $-SC(S)NR_{10}R_{11}$ 、 $-OC(NR_8)R_7$ 、 $-SC(NR_8)R_7$ 、 $-OC(NR_8)OR_7$ 、 $-SC(NR_8)OR_7$ 、 $-OP(O)(OR_7)_2$ 、または $-SP(O)(OR_7)_2$ である。より好ましくは、 $R_3$ は、 $-OH$ 、 $-SH$ または $-NHR_7$ である。さらにより好ましくは、 $R_3$ は $-SH$ または $-OH$ であり、

$R_6$ は、各発生に対して、独立して、任意に置換されたアルキル、任意に置換されたアルケニル、任意に置換されたアルキニル、任意に置換されたシクロアルキル、任意に置換されたシクロアルケニル、任意に置換されたヘテロシクリル、任意に置換されたアリール、任意に置換されたヘテロアリール、任意に置換されたアラルキル、任意に置換されたヘテロアラルキル、ハロ、シアノ、ニトロ、グアニジノ、ハロアルキル、ヘテロアルキル、アルコキシ、ハロアルコキシ、 $-NR_{10}R_{11}$ 、 $-OR_7$ 、 $-C(O)R_7$ 、 $-C(O)OR_7$ 、 $-C(S)R_7$ 、 $-C(O)SR_7$ 、 $-C(S)SR_7$ 、 $-C(S)OR_7$ 、 $-C(S)NR_{10}R_{11}$ 、 $-C(NR_8)OR_7$ 、 $-C(NR_8)R_7$ 、 $-C(NR_8)NR_{10}R_{11}$ 、 $-C(NR_8)SR_7$ 、 $-OC(O)R_7$ 、 $-OC(O)OR_7$ 、 $-OC(S)OR_7$ 、 $-OC(NR_8)OR_7$ 、 $-SC(O)R_7$ 、 $-SC(O)OR_7$ 、 $-SC(NR_8)OR_7$ 、 $-OC(S)R_7$ 、 $-SC(S)R_7$ 、 $-SC(S)OR_7$ 、 $-OC(O)NR_{10}R_{11}$ 、 $-OC(S)NR_{10}R_{11}$ 、 $-OC(NR_8)NR_{10}R_{11}$ 、 $-SC(O)NR_{10}R_{11}$ 、 $-SC(NR_8)NR_{10}R_{11}$ 、 $-SC(S)NR_{10}R_{11}$ 、 $-OC(NR_8)R_7$ 、 $-SC(NR_8)R_7$ 、 $-C(O)NR_{10}R_{11}$ 、 $-NR_8C(O)R_7$ 、 $-NR_7C(S)R_7$ 、 $-NR_7C(S)OR_7$ 、 $-NR_7C(NR_8)R_7$ 、 $-NR_7C(O)OR_7$ 、 $-NR_7C(NR_8)OR_7$ 、 $-NR_7C(O)NR_{10}R_{11}$ 、 $-NR_7C(S)NR_{10}R_{11}$ 、 $-NR_7C(NR_8)NR_{10}R_{11}$ 、 $-SR_7$ 、 $-S(O)_pR_7$ 、 $-OS(O)_pR_7$ 、 $-OS(O)_pOR_7$ 、 $-OS(O)_pNR_{10}R_{11}$ 、 $-S(O)_pOR_7$ 、 $-NR_8S(O)_pR_7$ 、 $-NR_7S(O)_pNR_{10}R_{11}$ 、 $-NR_7S(O)_pOR_7$ 、 $-S(O)_pNR_{10}R_{11}$ 、 $-SS(O)_pR_7$ 、 $-SS(O)_pOR_7$ 、 $-SS(O)_pNR_{10}R_{11}$ 、 $-OP(O)(OR_7)_2$ 、または $-SP(O)(OR_7)_2$ である。好ましくは、 $R_6$ は各発生に対して、独立して、任意に置換されたアルキル、任意に置換されたアルケニル、任意に置換されたアルキニル、シアノ、ハロ、ニトロ、任意に置換されたシクロアルキル、ハロアルキル、任意に置換されたヘテロシクリル、任意に置換されたアリール、任意に置換されたヘテロアリール、任意に置換されたアラルキル、任意に置換されたヘテロアラルキル、 $-OR_7$ 、 $-SR_7$ 、 $-NR_{10}R_{11}$ 、 $-OC(O)NR_{10}R_{11}$ 、 $-SC(O)NR_{10}R_{11}$ 、 $-NR_7C(O)NR_{10}R_{11}$ 、 $-OC(O)R_7$ 、 $-SC(O)R_7$ 、 $-NR_7C(O)R_7$ 、 $-OC(O)OR_7$ 、 $-SC(O)OR_7$ 、 $-NR_7C(O)NR_{10}R_{11}$ 、 $-NR_7C(S)NR_{10}R_{11}$ 、 $-NR_7C(NR_8)NR_{10}R_{11}$ 、 $-SR_7$ 、 $-S(O)_pR_7$ 、 $-OS(O)_pR_7$ 、 $-OS(O)_pOR_7$ 、 $-OS(O)_pNR_{10}R_{11}$ 、 $-S(O)_pOR_7$ 、 $-NR_8S(O)_pR_7$ 、 $-NR_7S(O)_pNR_{10}R_{11}$ 、 $-NR_7S(O)_pOR_7$ 、 $-S(O)_pNR_{10}R_{11}$ 、 $-SS(O)_pR_7$ 、 $-SS(O)_pOR_7$ 、 $-SS(O)_pNR_{10}R_{11}$ 、 $-OP(O)(OR_7)_2$ 、または $-SP(O)(OR_7)_2$ である。

$\text{O})\text{OR}_7$ 、 $-\text{OCH}_2\text{C}(\text{O})\text{R}_7$ 、 $-\text{SCH}_2\text{C}(\text{O})\text{R}_7$ 、 $-\text{NR}_7\text{CH}_2\text{C}(\text{O})$   
 $\text{R}_7$ 、 $-\text{OCH}_2\text{C}(\text{O})\text{OR}_7$ 、 $-\text{SCH}_2\text{C}(\text{O})\text{OR}_7$ 、 $-\text{NR}_7\text{CH}_2\text{C}(\text{O})$   
 $\text{OR}_7$ 、 $-\text{OCH}_2\text{C}(\text{O})\text{NR}_{10}\text{R}_{11}$ 、 $-\text{SCH}_2\text{C}(\text{O})\text{NR}_{10}\text{R}_{11}$ 、 $-\text{NR}_7\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NR}_{10}\text{R}_{11}$ 、 $-\text{OS}(\text{O})_{\text{p}}\text{R}_7$ 、 $-\text{SS}(\text{O})_{\text{p}}\text{R}_7$ 、 $-\text{NR}_7\text{S}(\text{O})_{\text{p}}\text{R}_7$ 、 $-\text{OS}(\text{O})_{\text{p}}\text{NR}_{10}\text{R}_{11}$ 、 $-\text{SS}(\text{O})_{\text{p}}\text{NR}_{10}\text{R}_{11}$ 、  
 $-\text{NR}_7\text{S}(\text{O})_{\text{p}}\text{NR}_{10}\text{R}_{11}$ 、 $-\text{OS}(\text{O})_{\text{p}}\text{OR}_7$ 、 $-\text{SS}(\text{O})_{\text{p}}\text{OR}_7$ 、 $-\text{NR}_7\text{S}(\text{O})_{\text{p}}\text{OR}_7$ 、 $-\text{OC}(\text{S})\text{R}_7$ 、 $-\text{SC}(\text{S})\text{R}_7$ 、 $-\text{NR}_7\text{C}(\text{S})\text{R}_7$ 、  
 $-\text{OC}(\text{S})\text{OR}_7$ 、 $-\text{SC}(\text{S})\text{OR}_7$ 、 $-\text{NR}_7\text{C}(\text{S})\text{OR}_7$ 、 $-\text{OC}(\text{S})\text{NR}_{10}\text{R}_{11}$ 、  
 $-\text{SC}(\text{S})\text{NR}_{10}\text{R}_{11}$ 、 $-\text{NR}_7\text{C}(\text{S})\text{NR}_{10}\text{R}_{11}$ 、 $-\text{OC}(\text{NR}_8)\text{R}_7$ 、  
 $-\text{SC}(\text{NR}_8)\text{R}_7$ 、 $-\text{NR}_7\text{C}(\text{NR}_8)\text{R}_7$ 、 $-\text{OC}(\text{NR}_8)\text{OR}_7$ 、  
 $-\text{SC}(\text{NR}_8)\text{OR}_7$ 、 $-\text{NR}_7\text{C}(\text{NR}_8)\text{OR}_7$ 、 $-\text{OC}(\text{NR}_8)\text{NR}_{10}\text{R}_{11}$ 、  
 $-\text{SC}(\text{NR}_8)\text{NR}_{10}\text{R}_{11}$ 、 $-\text{NR}_7\text{C}(\text{NR}_8)\text{NR}_{10}\text{R}_{11}$ 、  
 $-\text{C}(\text{O})\text{R}_7$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}_7$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_{10}\text{R}_{11}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{SR}_7$ 、 $-\text{C}(\text{S})\text{R}_7$ 、  
 $-\text{C}(\text{S})\text{OR}_7$ 、 $-\text{C}(\text{S})\text{NR}_{10}\text{R}_{11}$ 、 $-\text{C}(\text{S})\text{SR}_7$ 、 $-\text{C}(\text{NR}_8)\text{OR}_7$ 、  
 $-\text{C}(\text{NR}_8)\text{R}_7$ 、 $-\text{C}(\text{NR}_8)\text{NR}_{10}\text{R}_{11}$ 、 $-\text{C}(\text{NR}_8)\text{SR}_7$ 、 $-\text{S}(\text{O})_{\text{p}}\text{OR}_7$ 、  
 $-\text{S}(\text{O})_{\text{p}}\text{NR}_{10}\text{R}_{11}$ 、または $-\text{S}(\text{O})_{\text{p}}\text{R}_7$ である。より好ましくは、 $\text{R}_6$ は各発生に対して、独立して、 $\text{C}1-\text{C}6$ アルキル、 $\text{C}1-\text{C}6$ ハロアルキル、 $\text{C}1-\text{C}6$ アルコキシ、 $\text{C}1-\text{C}6$ ハロアルコキシ、 $\text{C}1-\text{C}6$ アルキルスルファニルまたは $\text{C}3-\text{C}6$ シクロアルキルである。さらにより好ましくは、 $\text{R}_6$ は各発生に対して、独立して、シクロプロピルまたはイソプロピルであり、

$\text{R}_7$ および $\text{R}_8$ は、各発生に対して、独立して、 $-\text{H}$ 、任意に置換されたアルキル、または任意に置換されたアルケニル、任意に置換されたアルキニル、任意に置換されたシクロアルキル、任意に置換されたシクロアルケニル、任意に置換されたヘテロシクリル、任意に置換されたアリール、任意に置換されたヘテロアリール、任意に置換されたアラルキル、または任意に置換されたヘテロアラルキルである。好ましくは、 $\text{R}_7$ および $\text{R}_8$ は各発生に対して、独立して、 $-\text{H}$ 、 $\text{C}1-\text{C}3$ アルキル、 $\text{C}1-\text{C}6$ シクロアルキル、任意に置換されたアリール、または任意に置換されたヘテロアリールである。より好ましくは、 $\text{R}_7$ および $\text{R}_8$ は各発生に対して、独立して、 $-\text{H}$ 、または $\text{C}1-\text{C}3$ アルキルである。

#### 【0126】

$\text{R}_{10}$ および $\text{R}_{11}$ は、各発生に対して、独立して、 $-\text{H}$ 、任意に置換されたアルキル、または任意に置換されたアルケニル、任意に置換されたアルキニル、任意に置換されたシクロアルキル、任意に置換されたシクロアルケニル、任意に置換されたヘテロシクリル、任意に置換されたアリール、任意に置換されたヘテロアリール、任意に置換されたアラルキル、または任意に置換されたヘテロアラルキルである。好ましくは、 $\text{R}_{10}$ および $\text{R}_{11}$ は各発生に対して、独立して、 $-\text{H}$ 、 $\text{C}1-\text{C}3$ アルキル、 $\text{C}1-\text{C}6$ シクロアルキル、任意に置換されたアリール、または任意に置換されたヘテロアリールである。より好ましくは、 $\text{R}_{10}$ および $\text{R}_{11}$ は各発生に対して、独立して、 $-\text{H}$ 、または $\text{C}1-\text{C}3$ アルキルである。

#### 【0127】

あるいは、 $\text{R}_{10}$ および $\text{R}_{11}$ はそれらが付着する窒素とともに、任意に置換されたヘテロシクリル、または任意に置換されたヘテロアリールを形成する。好ましくは、 $\text{R}_{10}$ および $\text{R}_{11}$ はそれらが付着する窒素とともに、任意に置換されたイミダゾリル、ピロリル、ピラゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、ピリジニル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、オキサゾリル、イソキサゾリル、オキサジアゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、チアジアゾリル、ピロリジニル、ピペリジニル、モルホリニル、ピラジニル、チオモルホリニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピランジニル、チオモルホリニル、テトラヒドロキノリニル、またはテトラヒドロイソキノリニルを形成する。より好ましくは、 $\text{R}_{10}$ および $\text{R}_{11}$ はそれらが付着する窒素とともに、任意に置換されたピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、テトラヒドロイソキノリニル、モルホリニル、または

ピラゾリルを形成する。

【0128】

R<sub>25</sub>は、各発生に対して、独立して、任意に置換されたアルキル、任意に置換されたアルケニル、任意に置換されたアルキニル、任意に置換されたシクロアルキル、任意に置換されたシクロアルケニル、任意に置換されたヘテロシクリル、任意に置換されたアリール、任意に置換されたヘテロアリール、任意に置換されたアラルキル、任意に置換されたヘテロアラルキル、ハロ、シアノ、ニトロ、グアナジノ、ハロアルキル、ヘテロアルキル、アルコキシ、ハロアルコキシ - NR<sub>10</sub>R<sub>11</sub>、- OR<sub>7</sub>、- C(O)R<sub>7</sub>、- C(O)OR<sub>7</sub>、- C(S)R<sub>7</sub>、- C(OS)R<sub>7</sub>、- C(S)SR<sub>7</sub>、- C(S)OR<sub>7</sub>、- C(S)NR<sub>10</sub>R<sub>11</sub>、- C(NR<sub>8</sub>)OR<sub>7</sub>、- C(NR<sub>8</sub>)R<sub>7</sub>、- C(NR<sub>8</sub>)NR<sub>10</sub>R<sub>11</sub>、- C(NR<sub>8</sub>)SR<sub>7</sub>、- OC(O)R<sub>7</sub>、- OC(O)OR<sub>7</sub>、- OC(S)OR<sub>7</sub>、- OC(NR<sub>8</sub>)OR<sub>7</sub>、- SC(O)R<sub>7</sub>、- SC(O)OR<sub>7</sub>、- SC(NR<sub>8</sub>)OR<sub>7</sub>、- OC(S)R<sub>7</sub>、- SC(S)R<sub>7</sub>、- SC(S)OR<sub>7</sub>、- OC(O)NR<sub>10</sub>R<sub>11</sub>、- OC(S)NR<sub>10</sub>R<sub>11</sub>、- OC(NR<sub>8</sub>)NR<sub>10</sub>R<sub>11</sub>、- SC(O)NR<sub>10</sub>R<sub>11</sub>、- SC(NR<sub>8</sub>)NR<sub>10</sub>R<sub>11</sub>、- SC(S)NR<sub>10</sub>R<sub>11</sub>、- OC(NR<sub>8</sub>)R<sub>7</sub>、- SC(NR<sub>8</sub>)R<sub>7</sub>、- C(O)NR<sub>10</sub>R<sub>11</sub>、- NR<sub>8</sub>C(O)R<sub>7</sub>、- NR<sub>7</sub>C(S)R<sub>7</sub>、- NR<sub>7</sub>C(S)OR<sub>7</sub>、- NR<sub>7</sub>C(NR<sub>8</sub>)R<sub>7</sub>、- NR<sub>7</sub>C(O)OR<sub>7</sub>、- NR<sub>7</sub>C(NR<sub>8</sub>)OR<sub>7</sub>、- NR<sub>7</sub>C(O)NR<sub>10</sub>R<sub>11</sub>、- NR<sub>7</sub>C(S)NR<sub>10</sub>R<sub>11</sub>、- NR<sub>7</sub>C(NR<sub>8</sub>)NR<sub>10</sub>R<sub>11</sub>、- SR<sub>7</sub>、- S(O)<sub>p</sub>R<sub>7</sub>、- OS(O)<sub>p</sub>R<sub>7</sub>、- OS(O)<sub>p</sub>OR<sub>7</sub>、- OS(O)<sub>p</sub>NR<sub>10</sub>R<sub>11</sub>、- S(O)<sub>p</sub>OR<sub>7</sub>、- NR<sub>8</sub>S(O)<sub>p</sub>R<sub>7</sub>、- NR<sub>7</sub>S(O)<sub>p</sub>NR<sub>10</sub>R<sub>11</sub>、- NR<sub>7</sub>S(O)<sub>p</sub>OR<sub>7</sub>、- S(O)<sub>p</sub>NR<sub>10</sub>R<sub>11</sub>、- SS(O)<sub>p</sub>R<sub>7</sub>、- SS(O)<sub>p</sub>OR<sub>7</sub>、- SS(O)<sub>p</sub>NR<sub>10</sub>R<sub>11</sub>、- OP(O)(OR<sub>7</sub>)<sub>2</sub>、または - SP(O)(OR<sub>7</sub>)<sub>2</sub>である。好ましくは、R<sub>25</sub>は、各発生に対して、独立して、- OH、- SH、- NHR<sub>7</sub>、- (CH<sub>2</sub>)<sub>k</sub>OH、- (CH<sub>2</sub>)<sub>k</sub>SH、- (CH<sub>2</sub>)<sub>k</sub>NR<sub>7</sub>H、- OCH<sub>3</sub>、- SCH<sub>3</sub>、- NHCH<sub>3</sub>、- OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH、- OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>SH、- OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NR<sub>7</sub>H、- SCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH、- SCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>SH、- SCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NR<sub>7</sub>H、- OC(O)NR<sub>10</sub>R<sub>11</sub>、- SC(O)NR<sub>10</sub>R<sub>11</sub>、- NR<sub>7</sub>C(O)NR<sub>10</sub>R<sub>11</sub>、- OC(O)R<sub>7</sub>、- SC(O)R<sub>7</sub>、- NR<sub>7</sub>C(O)R<sub>7</sub>、- OC(O)OR<sub>7</sub>、- SC(O)OR<sub>7</sub>、- NR<sub>7</sub>C(O)OR<sub>7</sub>、- OCH<sub>2</sub>C(O)R<sub>7</sub>、- SCH<sub>2</sub>C(O)R<sub>7</sub>、- NR<sub>7</sub>CH<sub>2</sub>C(O)R<sub>7</sub>、- OCH<sub>2</sub>C(O)OR<sub>7</sub>、- SCH<sub>2</sub>C(O)OR<sub>7</sub>、- NR<sub>7</sub>CH<sub>2</sub>C(O)OR<sub>7</sub>、- OCH<sub>2</sub>C(O)NR<sub>10</sub>R<sub>11</sub>、- SCH<sub>2</sub>C(O)NR<sub>10</sub>R<sub>11</sub>、- NR<sub>7</sub>CH<sub>2</sub>C(O)NR<sub>10</sub>R<sub>11</sub>、- OS(O)<sub>p</sub>R<sub>7</sub>、- SS(O)<sub>p</sub>R<sub>7</sub>、- NR<sub>7</sub>S(O)<sub>p</sub>R<sub>7</sub>、- OS(O)<sub>p</sub>NR<sub>10</sub>R<sub>11</sub>、- SS(O)<sub>p</sub>NR<sub>10</sub>R<sub>11</sub>、- NR<sub>7</sub>S(O)<sub>p</sub>NR<sub>10</sub>R<sub>11</sub>、- OS(O)<sub>p</sub>OR<sub>7</sub>、- SS(O)<sub>p</sub>OR<sub>7</sub>、- NR<sub>7</sub>S(O)<sub>p</sub>OR<sub>7</sub>、- OC(S)R<sub>7</sub>、- SC(S)R<sub>7</sub>、- NR<sub>7</sub>C(S)R<sub>7</sub>、- OC(S)OR<sub>7</sub>、- SC(S)OR<sub>7</sub>、- NR<sub>7</sub>C(S)OR<sub>7</sub>、- OC(S)NR<sub>10</sub>R<sub>11</sub>、- SC(S)NR<sub>10</sub>R<sub>11</sub>、- NR<sub>7</sub>C(S)NR<sub>10</sub>R<sub>11</sub>、- OC(NR<sub>8</sub>)R<sub>7</sub>、- SC(NR<sub>8</sub>)R<sub>7</sub>、- NR<sub>7</sub>C(NR<sub>8</sub>)R<sub>7</sub>、- OC(NR<sub>8</sub>)OR<sub>7</sub>、- SC(NR<sub>8</sub>)OR<sub>7</sub>、- NR<sub>7</sub>C(NR<sub>8</sub>)OR<sub>7</sub>、- OC(NR<sub>8</sub>)NR<sub>10</sub>R<sub>11</sub>、- SC(NR<sub>8</sub>)NR<sub>10</sub>R<sub>11</sub>、- NR<sub>7</sub>C(NR<sub>8</sub>)NR<sub>10</sub>R<sub>11</sub>、- C(O)R<sub>7</sub>、- C(O)OR<sub>7</sub>、- C(O)NR<sub>10</sub>R<sub>11</sub>、- C(OS)R<sub>7</sub>、- C(S)R<sub>7</sub>、- C(S)OR<sub>7</sub>、- C(S)NR<sub>10</sub>R<sub>11</sub>、- C(S)SR<sub>7</sub>、- C(NR<sub>8</sub>)OR<sub>7</sub>、- C(NR<sub>8</sub>)R<sub>7</sub>、- C(NR<sub>8</sub>)NR<sub>10</sub>R<sub>11</sub>、- C(NR<sub>8</sub>)SR<sub>7</sub>、- S(O)<sub>p</sub>OR<sub>7</sub>、- S(O)<sub>p</sub>NR<sub>10</sub>R<sub>11</sub>、または - S(O)<sub>p</sub>R<sub>7</sub>である。より好ましくは、R<sub>25</sub>は、各発生に対して、独立して、- OH、- SH、- NHR<sub>7</sub>、- OC(O)NR<sub>10</sub>R<sub>11</sub>、- SC(O)NR<sub>10</sub>R<sub>11</sub>、- OC(O)R<sub>7</sub>、- SC(O)R<sub>7</sub>、- OC(O)OR<sub>7</sub>、- SC(O)OR<sub>7</sub>、- OS(O)<sub>p</sub>R<sub>7</sub>、- S(O)<sub>p</sub>OR<sub>7</sub>、- SS(O)<sub>p</sub>R<sub>7</sub>、- OS(O)<sub>p</sub>OR<sub>7</sub>、- S

10

20

30

40

50

$S(O)_pOR_7$ 、 $-OC(S)R_7$ 、 $-SC(S)R_7$ 、 $-OC(S)OR_7$ 、 $-SC(S)OR_7$ 、 $-OC(S)NR_{10}R_{11}$ 、 $-SC(S)NR_{10}R_{11}$ 、 $-OC(NR_8)R_7$ 、 $-SC(NR_8)R_7$ 、 $-OC(NR_8)OR_7$ 、 $-SC(NR_8)OR_7$ 、 $-OP(O)(OR_7)_2$ 、または $-SP(O)(OR_7)_2$ である。さらにより好ましくは、 $R_{25}$ は、各発生に対して、独立して、 $-SH$ 、または $-OH$ である。

# 【0129】

$R_{26}$ は $C1-C6$ アルキルであり、

$R_{30}$ は、各発生に対して、独立して、任意に置換されたアルキル、任意に置換されたアルケニル、任意に置換されたアルキニル、任意に置換されたシクロアルキル、任意に置換されたシクロアルケニル、任意に置換されたヘテロシクリル、任意に置換されたアリー  
 ル、任意に置換されたヘテロアリール、任意に置換されたアラルキル、任意に置換されたヘテロアラルキル、ハロ、シアノ、ニトロ、グアナジノ、ハロアルキル、ヘテロアルキル、  
 アルコキシ、ハロアルコキシ、 $-NR_{10}R_{11}$ 、 $-OR_7$ 、 $-C(O)R_7$ 、 $-C(O)OR_7$ 、 $-C(S)R_7$ 、 $-C(O)SR_7$ 、 $-C(S)SR_7$ 、 $-C(S)OR_7$ 、  
 $-C(S)NR_{10}R_{11}$ 、 $-C(NR_8)OR_7$ 、 $-C(NR_8)R_7$ 、 $-C(NR_8)NR_{10}R_{11}$ 、 $-C(NR_8)SR_7$ 、 $-OC(O)R_7$ 、 $-OC(O)OR_7$ 、  
 $-OC(S)OR_7$ 、 $-OC(NR_8)OR_7$ 、 $-SC(O)R_7$ 、 $-SC(O)OR_7$ 、 $-SC(NR_8)OR_7$ 、 $-OC(S)R_7$ 、 $-SC(S)R_7$ 、 $-SC(S)OR_7$ 、  
 $-OC(O)NR_{10}R_{11}$ 、 $-OC(S)NR_{10}R_{11}$ 、 $-OC(NR_8)NR_{10}R_{11}$ 、 $-SC(O)NR_{10}R_{11}$ 、 $-SC(NR_8)NR_{10}R_{11}$ 、 $-SC(S)NR_{10}R_{11}$ 、 $-OC(NR_8)R_7$ 、 $-SC(NR_8)R_7$ 、 $-C(O)NR_{10}R_{11}$ 、 $-NR_8C(O)R_7$ 、 $-NR_7C(S)R_7$ 、 $-NR_7C(S)OR_7$ 、 $-NR_7C(NR_8)R_7$ 、 $-NR_7C(O)OR_7$ 、 $-NR_7C(NR_8)OR_7$ 、 $-NR_7C(O)NR_{10}R_{11}$ 、 $-NR_7C(S)NR_{10}R_{11}$ 、 $-NR_7C(NR_8)NR_{10}R_{11}$ 、 $-SR_7$ 、 $-S(O)_pR_7$ 、 $-OS(O)_pR_7$ 、 $-OS(O)_pOR_7$ 、 $-OS(O)_pNR_{10}R_{11}$ 、 $-S(O)_pOR_7$ 、 $-NR_8S(O)_pR_7$ 、 $-NR_7S(O)_pNR_{10}R_{11}$ 、 $-NR_7S(O)_pOR_7$ 、 $-S(O)_pNR_{10}R_{11}$ 、 $-SS(O)_pR_7$ 、 $-SS(O)_pOR_7$ 、 $-SS(O)_pNR_{10}R_{11}$ 、 $-OP(O)(OR_7)_2$ 、または $-SP(O)(OR_7)_2$ である。好ましくは、 $R_{30}$ は各発生に対して、独立して、任意に置換されたアルキル、任意に置換されたアルケニル、  
 任意に置換されたアルキニル、シアノ、ハロ、ニトロ、任意に置換されたシクロアルキル、ハロアルキル、任意に置換されたヘテロシクリル、任意に置換されたアリール、任意に置換されたヘテロアリール、任意に置換されたアラルキル、任意に置換されたヘテロアラルキル、  
 $-OR_7$ 、 $-SR_7$ 、 $-NR_{10}R_{11}$ 、 $-OC(O)NR_{10}R_{11}$ 、 $-SC(O)NR_{10}R_{11}$ 、 $-NR_7C(O)NR_{10}R_{11}$ 、 $-OC(O)R_7$ 、 $-SC(O)OR_7$ 、 $-NR_7C(O)OR_7$ 、 $-OCH_2C(O)R_7$ 、 $-SCH_2C(O)R_7$ 、 $-NR_7CH_2C(O)R_7$ 、 $-OCH_2C(O)OR_7$ 、 $-SCH_2C(O)OR_7$ 、 $-NR_7CH_2C(O)OR_7$ 、 $-OCH_2C(O)NR_{10}R_{11}$ 、 $-SCH_2C(O)NR_{10}R_{11}$ 、 $-NR_7CH_2C(O)NR_{10}R_{11}$ 、 $-OS(O)_pR_7$ 、 $-SS(O)_pR_7$ 、  
 $-NR_7S(O)_pR_7$ 、 $-OS(O)_pNR_{10}R_{11}$ 、 $-SS(O)_pNR_{10}R_{11}$ 、 $-NR_7S(O)_pNR_{10}R_{11}$ 、 $-OS(O)_pOR_7$ 、 $-SS(O)_pOR_7$ 、 $-NR_7S(O)_pOR_7$ 、 $-OC(S)R_7$ 、 $-SC(S)R_7$ 、 $-NR_7C(S)R_7$ 、 $-OC(S)OR_7$ 、 $-SC(S)OR_7$ 、 $-NR_7C(S)OR_7$ 、 $-OC(S)NR_{10}R_{11}$ 、 $-SC(S)NR_{10}R_{11}$ 、 $-NR_7C(S)NR_{10}R_{11}$ 、 $-OC(NR_8)R_7$ 、 $-SC(NR_8)R_7$ 、 $-NR_7C(NR_8)R_7$ 、 $-OC(NR_8)OR_7$ 、 $-SC(NR_8)OR_7$ 、 $-NR_7C(NR_8)OR_7$ 、 $-OC(NR_8)NR_{10}R_{11}$ 、 $-SC(NR_8)NR_{10}R_{11}$ 、 $-NR_7C(NR_8)NR_{10}R_{11}$ 、 $-C(O)R_7$ 、 $-C(O)OR_7$ 、 $-C(O)NR_{10}R_{11}$ 、 $-C(O)SR_7$ 、  
 $-C(S)R_7$ 、 $-C(S)OR_7$ 、 $-C(S)NR_{10}R_{11}$ 、 $-C(S)SR_7$ 、

10

20

30

40

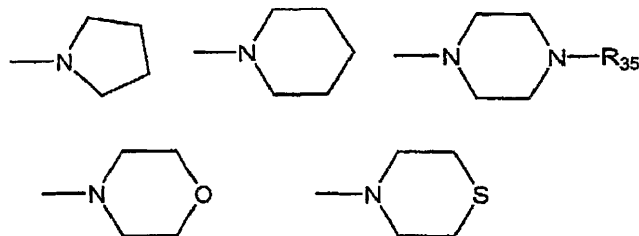
50

- C ( N R <sub>8</sub> ) O R <sub>7</sub>、 - C ( N R <sub>8</sub> ) R <sub>7</sub>、 - C ( N R <sub>8</sub> ) N R <sub>10</sub> R <sub>11</sub>、 - C ( N R <sub>8</sub> ) S R <sub>7</sub>、 - S ( O ) <sub>p</sub> O R <sub>7</sub>、 - S ( O ) <sub>p</sub> N R <sub>10</sub> R <sub>11</sub>、または - S ( O ) <sub>p</sub> R <sub>7</sub>である。より好ましくは、R<sub>30</sub>は各発生に対して、独立して、水素、- OH、- SH、ハロゲン、シアノ、C 1 - C 6 アルキル、C 1 - C 6 ハロアルキル、C 1 - C 6 アルコキシ、C 1 - C 6 ハロアルコキシ、またはC 1 - C 6 アルキルスルファニルである。さらにより好ましくは、R<sub>30</sub>は各発生に対して、独立して、水素、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、メトキシまたはエトキシであり、

R<sub>35</sub>は、- H、C 1 - C 4 アルキル、またはC 1 - C 4 アシルである。

R<sup>a</sup>およびR<sup>b</sup>は、各発生に対して、独立して、- H、任意に置換されたアルキル、または任意に置換されたアルケニル、任意に置換されたアルキニル、任意に置換されたシクロアルキル、任意に置換されたシクロアルケニル、任意に置換されたヘテロシクリル、任意に置換されたアリールまたはヘテロアリール、任意に置換されたアラルキルである。好ましくは、R<sup>a</sup>およびR<sup>b</sup>は、各発生に対して、独立して、- OH、- CN、- SH、アミノ、C 1 - C 6 アルコキシ、アルキルスルファニル、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、またはシクロアルキルによって任意に置換された水素、C 1 - C 6 直鎖または分岐鎖アルキルである。より好ましくは、R<sup>a</sup>およびR<sup>b</sup>は、各発生に対して、独立して、水素、メチル、エチル、プロピル、イソプロピルであり、

あるいは、R<sup>a</sup>およびR<sup>b</sup>はそれらが付着する窒素とともに、任意に置換されたヘテロアリール、またはヘテロシクリルを形成する。好ましくは、R<sup>a</sup>およびR<sup>b</sup>はそれらが付着する窒素とともに、置換または非置換非芳香族窒素含有ヘテロシクリルを形成する。より好ましくは、R<sup>a</sup>およびR<sup>b</sup>はそれらが付着する窒素とともに、



であって、kは1、2、3、または4であり、

pは、各発生に対して、独立して0、1または2であり、

mは、各発生に対して、独立して1、2、3、または4であり、

nおよびqは、各発生に対して、独立して、0から4の整数である。

【0130】

好ましくは、nおよびqは、各発生に対して、独立して、0、1または2である。より好ましくは、nおよびqは、各発生に対して、独立して、0または1であり、

xは、n + xが4以下であるならば、0または1である。

【0131】

第一の好ましい実施例では、式(IV)中の変数に対する値は次の段落に定められるとおりである。

【0132】

R<sub>6</sub>、R<sub>25</sub>およびR<sub>30</sub>は、各発生に対して、独立して、任意に置換されたアルキル、任意に置換されたアルケニル、任意に置換されたアルキニル、任意に置換されたシクロアルキル、任意に置換されたシクロアルケニル、任意に置換されたヘテロシクリル、任意に置換されたアリール、任意に置換されたヘテロアリール、任意に置換されたアラルキル、任意に置換されたヘテロアラルキル、ハロ、シアノ、ニトロ、グアナジノ、ハロアルキル、ヘテロアルキル、アルコキシ、ハロアルコキシ、- N R <sub>10</sub> R <sub>11</sub>、- O R <sub>7</sub>、- C ( O ) R <sub>7</sub>、- C ( O ) O R <sub>7</sub>、- C ( S ) R <sub>7</sub>、- C ( O ) S R <sub>7</sub>、- C ( S ) S R <sub>7</sub>、- C ( S ) O R <sub>7</sub>、- C ( S ) N R <sub>10</sub> R <sub>11</sub>、- C ( N R <sub>8</sub> ) O R <sub>7</sub>、- C ( N R <sub>8</sub> ) R <sub>7</sub>、- C ( N R <sub>8</sub> ) N R <sub>10</sub> R <sub>11</sub>、- C ( N R <sub>8</sub> ) S R <sub>7</sub>、- O C ( O ) R <sub>7</sub>、- O C ( O ) O R <sub>7</sub>、- O C ( S ) O R <sub>7</sub>、- O C ( N R <sub>8</sub> ) O R <sub>7</sub>、- S C ( O ) R <sub>7</sub>、

- SC(O)OR<sub>7</sub>、- SC(NR<sub>8</sub>)OR<sub>7</sub>、- OC(S)R<sub>7</sub>、- SC(S)R<sub>7</sub>、  
 - SC(S)OR<sub>7</sub>、- OC(O)NR<sub>10</sub>R<sub>11</sub>、- OC(S)NR<sub>10</sub>R<sub>11</sub>、- O  
 C(NR<sub>8</sub>)NR<sub>10</sub>R<sub>11</sub>、- SC(O)NR<sub>10</sub>R<sub>11</sub>、- SC(NR<sub>8</sub>)NR<sub>10</sub>  
 R<sub>11</sub>、- SC(S)NR<sub>10</sub>R<sub>11</sub>、- OC(NR<sub>8</sub>)R<sub>7</sub>、- SC(NR<sub>8</sub>)R<sub>7</sub>、  
 - C(O)NR<sub>10</sub>R<sub>11</sub>、- NR<sub>8</sub>C(O)R<sub>7</sub>、- NR<sub>7</sub>C(S)R<sub>7</sub>、- NR<sub>7</sub>C  
 (S)OR<sub>7</sub>、- NR<sub>7</sub>C(NR<sub>8</sub>)R<sub>7</sub>、- NR<sub>7</sub>C(O)OR<sub>7</sub>、- NR<sub>7</sub>C(NR  
 8)OR<sub>7</sub>、- NR<sub>7</sub>C(O)NR<sub>10</sub>R<sub>11</sub>、- NR<sub>7</sub>C(S)NR<sub>10</sub>R<sub>11</sub>、- N  
 R<sub>7</sub>C(NR<sub>8</sub>)NR<sub>10</sub>R<sub>11</sub>、- SR<sub>7</sub>、- S(O)<sub>p</sub>R<sub>7</sub>、- OS(O)<sub>p</sub>R<sub>7</sub>、  
 - OS(O)<sub>p</sub>OR<sub>7</sub>、- OS(O)<sub>p</sub>NR<sub>10</sub>R<sub>11</sub>、- S(O)<sub>p</sub>OR<sub>7</sub>、- NR<sub>8</sub>  
 S(O)<sub>p</sub>R<sub>7</sub>、- NR<sub>7</sub>S(O)<sub>p</sub>NR<sub>10</sub>R<sub>11</sub>、- NR<sub>7</sub>S(O)<sub>p</sub>OR<sub>7</sub>、- S  
 (O)<sub>p</sub>NR<sub>10</sub>R<sub>11</sub>、- SS(O)<sub>p</sub>R<sub>7</sub>、- SS(O)<sub>p</sub>OR<sub>7</sub>、- SS(O)<sub>p</sub>  
 NR<sub>10</sub>R<sub>11</sub>、- OP(O)(OR<sub>7</sub>)<sub>2</sub>、または- SP(O)(OR<sub>7</sub>)<sub>2</sub>である。  
 好ましくは、R<sub>6</sub>およびR<sub>30</sub>は、先述のとおりであり、R<sub>25</sub>は、- OH、- SH、-  
 NHR<sub>7</sub>、- (CH<sub>2</sub>)<sub>k</sub>OH、- (CH<sub>2</sub>)<sub>k</sub>SH、- (CH<sub>2</sub>)<sub>k</sub>NR<sub>7</sub>H、- OC  
 H<sub>3</sub>、- SCH<sub>3</sub>、- NHCH<sub>3</sub>、- OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH、- OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>SH、- O  
 CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NR<sub>7</sub>H、- SCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH、- SCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>SH、- SCH<sub>2</sub>CH  
 2NR<sub>7</sub>H、- OC(O)NR<sub>10</sub>R<sub>11</sub>、- SC(O)NR<sub>10</sub>R<sub>11</sub>、- NR<sub>7</sub>C(  
 O)NR<sub>10</sub>R<sub>11</sub>、- OC(O)R<sub>7</sub>、- SC(O)R<sub>7</sub>、- NR<sub>7</sub>C(O)R<sub>7</sub>、-  
 OC(O)OR<sub>7</sub>、- SC(O)OR<sub>7</sub>、- NR<sub>7</sub>C(O)OR<sub>7</sub>、- OCH<sub>2</sub>C(O)  
 R<sub>7</sub>、- SCH<sub>2</sub>C(O)R<sub>7</sub>、- NR<sub>7</sub>CH<sub>2</sub>C(O)R<sub>7</sub>、- OCH<sub>2</sub>C(O)OR  
 7、- SCH<sub>2</sub>C(O)OR<sub>7</sub>、- NR<sub>7</sub>CH<sub>2</sub>C(O)OR<sub>7</sub>、- OCH<sub>2</sub>C(O)N  
 R<sub>10</sub>R<sub>11</sub>、- SCH<sub>2</sub>C(O)NR<sub>10</sub>R<sub>11</sub>、- NR<sub>7</sub>CH<sub>2</sub>C(O)NR<sub>10</sub>R  
 11、- OS(O)<sub>p</sub>R<sub>7</sub>、- SS(O)<sub>p</sub>R<sub>7</sub>、- NR<sub>7</sub>S(O)<sub>p</sub>R<sub>7</sub>、- OS(O)  
 )<sub>p</sub>NR<sub>10</sub>R<sub>11</sub>、- SS(O)<sub>p</sub>NR<sub>10</sub>R<sub>11</sub>、- NR<sub>7</sub>S(O)<sub>p</sub>NR<sub>10</sub>R<sub>1</sub>  
 1、- OS(O)<sub>p</sub>OR<sub>7</sub>、- SS(O)<sub>p</sub>OR<sub>7</sub>、- NR<sub>7</sub>S(O)<sub>p</sub>OR<sub>7</sub>、- OC  
 (S)R<sub>7</sub>、- SC(S)R<sub>7</sub>、- NR<sub>7</sub>C(S)R<sub>7</sub>、- OC(S)OR<sub>7</sub>、- SC(  
 S)OR<sub>7</sub>、- NR<sub>7</sub>C(S)OR<sub>7</sub>、- OC(S)NR<sub>10</sub>R<sub>11</sub>、- SC(S)NR  
 10R<sub>11</sub>、- NR<sub>7</sub>C(S)NR<sub>10</sub>R<sub>11</sub>、- OC(NR<sub>8</sub>)R<sub>7</sub>、- SC(NR<sub>8</sub>  
 )R<sub>7</sub>、- NR<sub>7</sub>C(NR<sub>8</sub>)R<sub>7</sub>、- OC(NR<sub>8</sub>)OR<sub>7</sub>、- SC(NR<sub>8</sub>)OR<sub>7</sub>  
 、- NR<sub>7</sub>C(NR<sub>8</sub>)OR<sub>7</sub>、- OC(NR<sub>8</sub>)NR<sub>10</sub>R<sub>11</sub>、- SC(NR<sub>8</sub>)N  
 R<sub>10</sub>R<sub>11</sub>、- NR<sub>7</sub>C(NR<sub>8</sub>)NR<sub>10</sub>R<sub>11</sub>、- C(O)R<sub>7</sub>、- C(O)OR  
 7、- C(O)NR<sub>10</sub>R<sub>11</sub>、- C(O)SR<sub>7</sub>、- C(S)R<sub>7</sub>、- C(S)OR<sub>7</sub>  
 、- C(S)NR<sub>10</sub>R<sub>11</sub>、- C(S)SR<sub>7</sub>、- C(NR<sub>8</sub>)OR<sub>7</sub>、- C(NR<sub>8</sub>  
 )R<sub>7</sub>、- C(NR<sub>8</sub>)NR<sub>10</sub>R<sub>11</sub>、- C(NR<sub>8</sub>)SR<sub>7</sub>、- S(O)<sub>p</sub>OR<sub>7</sub>、  
 - S(O)<sub>p</sub>NR<sub>10</sub>R<sub>11</sub>、または- S(O)<sub>p</sub>R<sub>7</sub>であり、

kは1、2、3、または4であり、

nおよびqは、各発生に対して、独立して、0から4の整数であり、

xは、n + xが4以下であるならば、0または1であり、

式(IV)における残りの変数に対する値、および好ましい値は、直上に定められると  
おりである。

#### 【0133】

第二の好ましい実施例において、本発明は、構造式(VI)によって表される化合物を  
提供する。

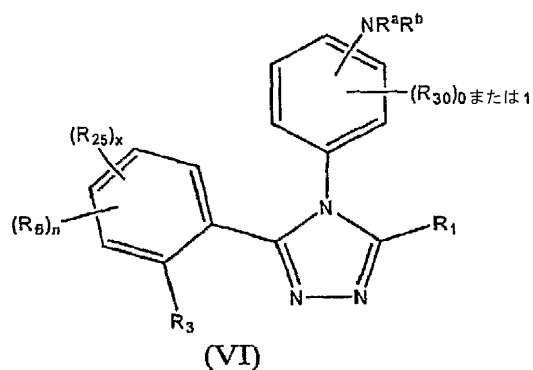
10

20

30

40



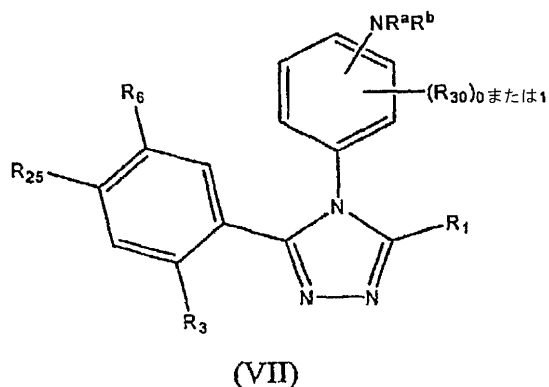


10

式(VI)における変数に対する値、および好ましい値は、式(VI)に関して上記に定められるとおりである。あるいは、式(VI)における変数に対する値、および好ましい値は、直上で式(IV)に関して、第一の好ましい実施例において定められるとおりである。

#### 【0134】

第三の好ましい実施例において、本発明は、構造式(VII)によって表される化合物、またはその互変異性体、薬学的に容認可能な塩、溶媒和物、包接化合物、またはプロドラッグを提供する。



20

#### 【0135】

式(VII)における変数に対する値、および好ましい値は、式(IV)に関して上記に定められるとおりである。好ましくは、式(VII)における変数に対する値、および好ましい値は、式(VI)に関して定められるとおりである。より好ましくは、式(VII)中の変数に対する値は次の段落に定められる。

#### 【0136】

R<sub>30</sub>は、任意に置換されたアルキル、任意に置換されたアルケニル、任意に置換されたアルキニル、シアノ、ハロ、ニトロ、任意に置換されたシクロアルキル、ハロアルキル、任意に置換されたヘテロシクリル、任意に置換されたアリール、任意に置換されたヘテロアリール、任意に置換されたアラルキル、任意に置換されたヘテロアラルキル - OR<sub>7</sub>、 - SR<sub>7</sub>、 - NR<sub>10</sub>R<sub>11</sub>、 - OC(O)NR<sub>10</sub>R<sub>11</sub>、 - SC(O)NR<sub>10</sub>R<sub>11</sub>、 - NR<sub>7</sub>C(O)NR<sub>10</sub>R<sub>11</sub>、 - OC(O)R<sub>7</sub>、 - SC(O)R<sub>7</sub>、 - NR<sub>7</sub>C(O)R<sub>7</sub>、 - OC(O)OR<sub>7</sub>、 - SC(O)OR<sub>7</sub>、 - NR<sub>7</sub>C(O)OR<sub>7</sub>、 - OCH<sub>2</sub>C(O)R<sub>7</sub>、 - SCH<sub>2</sub>C(O)R<sub>7</sub>、 - NR<sub>7</sub>CH<sub>2</sub>C(O)R<sub>7</sub>、 - OCH<sub>2</sub>C(O)OR<sub>7</sub>、 - SCH<sub>2</sub>C(O)OR<sub>7</sub>、 - NR<sub>7</sub>CH<sub>2</sub>C(O)OR<sub>7</sub>、 - OCH<sub>2</sub>C(O)NR<sub>10</sub>R<sub>11</sub>、 - SCH<sub>2</sub>C(O)NR<sub>10</sub>R<sub>11</sub>、 - NR<sub>7</sub>CH<sub>2</sub>C(O)NR<sub>10</sub>R<sub>11</sub>、 - OS(O)<sub>p</sub>R<sub>7</sub>、 - SS(O)<sub>p</sub>R<sub>7</sub>、 - NR<sub>7</sub>S(O)<sub>p</sub>R<sub>7</sub>、 - OS(O)<sub>p</sub>NR<sub>10</sub>R<sub>11</sub>、 - SS(O)<sub>p</sub>NR<sub>10</sub>R<sub>11</sub>、 - NR<sub>7</sub>S(O)<sub>p</sub>NR<sub>10</sub>R<sub>11</sub>、 - OS(O)<sub>p</sub>OR<sub>7</sub>、 - SS(O)<sub>p</sub>OR<sub>7</sub>、 - NR<sub>7</sub>S(O)<sub>p</sub>OR<sub>7</sub>、 - OC(S)R<sub>7</sub>、 - SC(S)R<sub>7</sub>、 - NR<sub>7</sub>C(S)R<sub>7</sub>、 - OC(S)OR<sub>7</sub>、 - SC(S)OR<sub>7</sub>、 - NR<sub>7</sub>C(S)OR<sub>7</sub>、 - OC(S)NR<sub>10</sub>R<sub>11</sub>

40

50

、 - SC(S)NR<sub>10</sub>R<sub>11</sub>、 - NR<sub>7</sub>C(S)NR<sub>10</sub>R<sub>11</sub>、 - OC(NR<sub>8</sub>)R<sub>7</sub>、 - SC(NR<sub>8</sub>)R<sub>7</sub>、 - NR<sub>7</sub>C(NR<sub>8</sub>)R<sub>7</sub>、 - OC(NR<sub>8</sub>)OR<sub>7</sub>、 - SC(NR<sub>8</sub>)OR<sub>7</sub>、 - NR<sub>7</sub>C(NR<sub>8</sub>)OR<sub>7</sub>、 - OC(NR<sub>8</sub>)NR<sub>10</sub>R<sub>11</sub>、 - SC(NR<sub>8</sub>)NR<sub>10</sub>R<sub>11</sub>、 - NR<sub>7</sub>C(NR<sub>8</sub>)NR<sub>10</sub>R<sub>11</sub>、 - C(O)R<sub>7</sub>、 - C(O)OR<sub>7</sub>、 - C(O)NR<sub>10</sub>R<sub>11</sub>、 - C(O)SR<sub>7</sub>、 - C(S)R<sub>7</sub>、 - C(S)OR<sub>7</sub>、 - C(S)NR<sub>10</sub>R<sub>11</sub>、 - C(S)SR<sub>7</sub>、 - C(NR<sub>8</sub>)OR<sub>7</sub>、 - C(NR<sub>8</sub>)R<sub>7</sub>、 - C(NR<sub>8</sub>)NR<sub>10</sub>R<sub>11</sub>、 - C(NR<sub>8</sub>)SR<sub>7</sub>、 - S(O)<sub>p</sub>OR<sub>7</sub>、 - S(O)<sub>p</sub>NR<sub>10</sub>R<sub>11</sub>、または - S(O)<sub>p</sub>R<sub>7</sub>であり、残りの変数に対する値、および好ましい値は、式(IV)に関して上記に定められるとおりである。好ましくは、式(VII)における残りの変数に対する値、および好ましい値は、式(VI)に関して定められるとおりである。

10

## 【0137】

式(VII)に関してより好ましくは、R<sub>6</sub>は、任意に置換されたアルキル、任意に置換されたアルケニル、任意に置換されたアルキニル、シアノ、ハロ、ニトロ、任意に置換されたシクロアルキル、ハロアルキル、任意に置換されたヘテロシクリル、任意に置換されたアリール、任意に置換されたヘテロアリール、任意に置換されたアラルキル、任意に置換されたヘテロアラルキル - OR<sub>7</sub>、 - SR<sub>7</sub>、 - NR<sub>10</sub>R<sub>11</sub>、 - OC(O)NR<sub>10</sub>R<sub>11</sub>、 - SC(O)NR<sub>10</sub>R<sub>11</sub>、 - NR<sub>7</sub>C(O)NR<sub>10</sub>R<sub>11</sub>、 - OC(O)R<sub>7</sub>、 - SC(O)R<sub>7</sub>、 - NR<sub>7</sub>C(O)R<sub>7</sub>、 - OC(O)OR<sub>7</sub>、 - SC(O)OR<sub>7</sub>、 - NR<sub>7</sub>C(O)OR<sub>7</sub>、 - OCH<sub>2</sub>C(O)R<sub>7</sub>、 - SCH<sub>2</sub>C(O)R<sub>7</sub>、 - NR<sub>7</sub>CH<sub>2</sub>C(O)R<sub>7</sub>、 - OCH<sub>2</sub>C(O)OR<sub>7</sub>、 - SCH<sub>2</sub>C(O)OR<sub>7</sub>、 - NR<sub>7</sub>CH<sub>2</sub>C(O)OR<sub>7</sub>、 - OCH<sub>2</sub>C(O)NR<sub>10</sub>R<sub>11</sub>、 - SCH<sub>2</sub>C(O)NR<sub>10</sub>R<sub>11</sub>、 - NR<sub>7</sub>CH<sub>2</sub>C(O)NR<sub>10</sub>R<sub>11</sub>、 - OS(O)<sub>p</sub>R<sub>7</sub>、 - SS(O)<sub>p</sub>R<sub>7</sub>、 - NR<sub>7</sub>S(O)<sub>p</sub>R<sub>7</sub>、 - OS(O)<sub>p</sub>NR<sub>10</sub>R<sub>11</sub>、 - SS(O)<sub>p</sub>NR<sub>10</sub>R<sub>11</sub>、 - NR<sub>7</sub>S(O)<sub>p</sub>NR<sub>10</sub>R<sub>11</sub>、 - OS(O)<sub>p</sub>OR<sub>7</sub>、 - SS(O)<sub>p</sub>OR<sub>7</sub>、 - NR<sub>7</sub>S(O)<sub>p</sub>OR<sub>7</sub>、 - OC(S)R<sub>7</sub>、 - SC(S)R<sub>7</sub>、 - NR<sub>7</sub>C(S)R<sub>7</sub>、 - OC(S)OR<sub>7</sub>、 - SC(S)OR<sub>7</sub>、 - NR<sub>7</sub>C(S)OR<sub>7</sub>、 - OC(S)NR<sub>10</sub>R<sub>11</sub>、 - SC(S)NR<sub>10</sub>R<sub>11</sub>、 - NR<sub>7</sub>C(S)NR<sub>10</sub>R<sub>11</sub>、 - OC(NR<sub>8</sub>)R<sub>7</sub>、 - SC(NR<sub>8</sub>)R<sub>7</sub>、 - NR<sub>7</sub>C(NR<sub>8</sub>)R<sub>7</sub>、 - OC(NR<sub>8</sub>)OR<sub>7</sub>、 - SC(NR<sub>8</sub>)OR<sub>7</sub>、 - NR<sub>7</sub>C(NR<sub>8</sub>)OR<sub>7</sub>、 - OC(NR<sub>8</sub>)NR<sub>10</sub>R<sub>11</sub>、 - SC(NR<sub>8</sub>)NR<sub>10</sub>R<sub>11</sub>、 - NR<sub>7</sub>C(NR<sub>8</sub>)NR<sub>10</sub>R<sub>11</sub>、 - C(O)R<sub>7</sub>、 - C(O)OR<sub>7</sub>、 - C(O)NR<sub>10</sub>R<sub>11</sub>、 - C(O)SR<sub>7</sub>、 - C(S)R<sub>7</sub>、 - C(S)OR<sub>7</sub>、 - C(S)NR<sub>10</sub>R<sub>11</sub>、 - C(S)SR<sub>7</sub>、 - C(NR<sub>8</sub>)OR<sub>7</sub>、 - C(NR<sub>8</sub>)R<sub>7</sub>、 - C(NR<sub>8</sub>)NR<sub>10</sub>R<sub>11</sub>、 - C(NR<sub>8</sub>)SR<sub>7</sub>、 - S(O)<sub>p</sub>OR<sub>7</sub>、 - S(O)<sub>p</sub>NR<sub>10</sub>R<sub>11</sub>、または - S(O)<sub>p</sub>R<sub>7</sub>であり、R<sub>30</sub>に対する値は前の段落に定められるとおりであり、残りの変数に対する値、および好ましい値は、式(IV)に関して上記に定められるとおりである。好ましくは、式(VII)における変数に対する値、および好ましい値は、式(VI)に関して定められるとおりである。

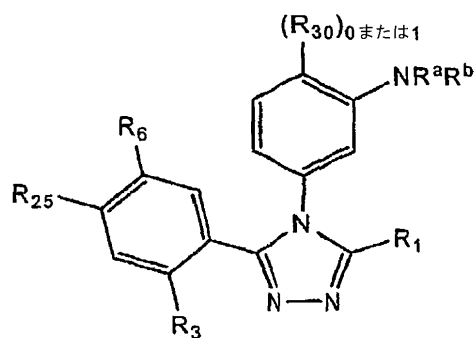
20

30

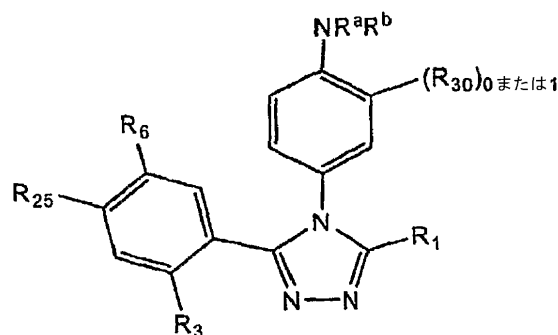
## 【0138】

第四の好ましい実施例において、本発明は、(VIII)および(IX)から選択された構造式によって表される化合物、またはその互変異性体、薬学的に容認可能な塩、溶媒和物、包接化合物、またはプロドラッグを提供する。

40



(VIII)



(IX)

10

## 【0139】

式(VIII)および(IX)に対する値、および好ましい値は、式(IV)に関して上記に定められるとおりである。好ましくは、式(VIII)および(IX)に対する値、および好ましい値は、式(VII)に関して上記に定められるとおりである。より好ましくは、式(VIII)および(IX)に対する値は、次の段落に定められるとおりである。

## 【0140】

$R_1$ 、 $R_3$  または  $R_{25}$  はそれぞれ、独立して、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-NHR_7$ 、 $-OC(O)NR_{10}R_{11}$ 、 $-SC(O)NR_{10}R_{11}$ 、 $-OC(O)R_7$ 、 $-SC(O)R_7$ 、 $-OC(O)OR_7$ 、 $-SC(O)OR_7$ 、 $-OS(O)_pR_7$ 、 $-S(O)_pOR_7$ 、 $-SS(O)_pR_7$ 、 $-OS(O)_pOR_7$ 、 $-SS(O)_pOR_7$ 、 $-OC(S)R_7$ 、 $-SC(S)R_7$ 、 $-OC(S)OR_7$ 、 $-SC(S)OR_7$ 、 $-OC(S)NR_{10}R_{11}$ 、 $-SC(S)NR_{10}R_{11}$ 、 $-OC(NR_8)R_7$ 、 $-SC(NR_8)R_7$ 、 $-OC(NR_8)OR_7$ 、 $-SC(NR_8)OR_7$ 、 $-OP(O)(OR_7)_2$  または  $-SP(O)(OR_7)_2$  である。好ましくは、 $R_1$  および  $R_3$  はそれぞれ、独立して、 $-OH$ 、 $-SH$ 、または  $-NHR_7$  であり、 $R_{25}$  先述のとおりであり、残りの変数に対する値、および好ましい値は、式(IV)または式(VII)に関して上記に定められるとおりである。

20

30

## 【0141】

式(VIII)および(IX)に対する第一のより好ましい実施例では、 $R_1$ 、 $R_3$  または  $R_{25}$  は、直上の2つの段落に定められるとおりであり、

$R^a$  および  $R^b$  はそれぞれ独立して、水素、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-SH$ 、アミノ、 $C1-C6$  アルコキシ、アルキルスルファニル、アルキルアミノ、ジアルキルアミノまたはシクロアルキルで任意に置換された  $C1-C6$  直線または分岐アルキルであり、または、 $R^a$  および  $R^b$  は、それらが付着する窒素とともに置換または非置換非芳香族窒素含有ヘテロシクリルを形成し、残りの変数に対する値、および好ましい値は、式(IV)、式(VII)に関して上記に定められるとおりである。

## 【0142】

式(VIII)および(IX)に対する第二のより好ましい実施例では、 $R_6$  は、 $C1-C6$  アルキル、 $C1-C6$  ハロアルキル、 $C1-C6$  アルコキシ、 $C1-C6$  ハロアルコキシ、 $C1-C6$  アルキルスルファニルまたは  $C3-C6$  シクロアルキルであり、残りの変数に対する値、および好ましい値は、式(VIII)および(IX)に対する第一のより好ましい実施例に関して上記に定められるとおりである。

40

## 【0143】

式(VIII)および(IX)に対する第三のより好ましい実施例では、

$R_1$  および  $R_3$  はそれぞれ、独立して、 $-OH$ 、 $-SH$  または  $-NHR_7$  であり、

$R_6$  は、 $C1-C6$  アルキル、 $C1-C6$  ハロアルキル、 $C1-C6$  アルコキシ、 $C1-C6$  ハロアルコキシ、 $C1-C6$  アルキルスルファニルまたは  $C3-C6$  シクロアルキ

50

ルであり、

$R_{25}$  は、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-NHR_7$ 、 $-OC(O)NR_{10}R_{11}$ 、 $-SC(O)NR_{10}R_{11}$ 、 $-OC(O)R_7$ 、 $-SC(O)R_7$ 、 $-OC(O)OR_7$ 、 $-SC(O)OR_7$ 、 $-OS(O)_pR_7$ 、 $-S(O)_pOR_7$ 、 $-SS(O)_pR_7$ 、 $-OS(O)_pOR_7$ 、 $-SS(O)_pOR_7$ 、 $-OC(S)R_7$ 、 $-SC(S)R_7$ 、 $-OC(S)OR_7$ 、 $-SC(S)OR_7$ 、 $-OC(S)NR_{10}R_{11}$ 、 $-SC(S)NR_{10}R_{11}$ 、 $-OC(NR_8)R_7$ 、 $-SC(NR_8)R_7$ 、 $-OC(NR_8)OR_7$ 、 $-SC(NR_8)OR_7$ 、 $-OP(O)(OR_7)_2$ 、または $-SP(O)(OR_7)_2$ であり、

$R_{30}$  は、 $-OH$ 、 $-SH$ 、ハロゲン、シアノ、 $C1-C6$ アルキル、 $C1-C6$ ハロアルキル、 $C1-C6$ アルコキシ、 $C1-C6$ ハロアルコキシ、または $C1-C6$ アルキルスルファニルである。好ましくは、 $R_{30}$  は、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、メトキシまたはエトキシであり、

$R^a$  および  $R^b$  はそれぞれ独立して、水素、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-SH$ 、アミノ、 $C1-C6$ アルコキシ、アルキルスルファニル、アルキルアミノ、ジアルキルアミノまたはシクロアルキルで任意に置換された $C1-C6$ 直線または分岐アルキルであり、または、 $R^a$  および  $R^b$  は、それらが付着する窒素とともに置換または非置換非芳香族窒素含有ヘテロシクリルを形成し、残りの変数に対する値、および好ましい値は、式(VII)に関して上記に定められるとおりである。

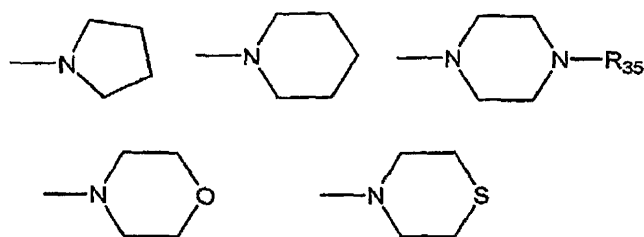
#### 【0144】

式(VII)および(IX)に対する第四のより好ましい実施例では、

$R_1$ 、 $R_3$  および  $R_{25}$  は各発生に対して、独立して、 $-SH$ または $-OH$ であり、

$R_6$  はシクロプロピルまたはイソプロピルであり、

残りの変数は、式(VII)および(IX)に対する第三のより好ましい実施例に関して定められるとおりである。より好ましくは、 $R_{30}$  は、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、メトキシまたはエトキシである。さらにより好ましくは、 $R_{30}$  は、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、メトキシまたはエトキシであり、 $R^a$  および  $R^b$  はそれぞれ独立して、水素、メチル、エチル、プロピル、イソプロピルであるか、またはそれらが付着される窒素と共に、



であり、式中、 $R_{35}$  は、 $-H$ 、 $C1-C4$ アルキルまたは $C1-C4$ アシルであり、

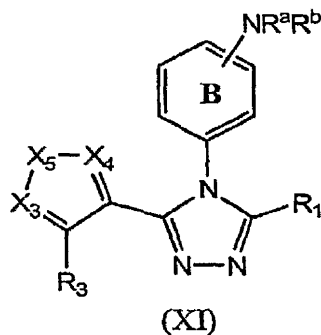
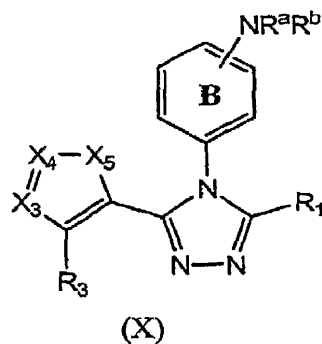
残りの変数に対する値、および好ましい値は、式(VII)に関して上記に定められるとおりである。

#### 【0145】

別の好ましい実施例では、本発明は化学式(IV)、(VI)、(VII)、(VII I)、または(IX)によって示される化合物であり、式中、 $R_1$ 、 $R_3$  および  $R_{25}$  は $-SH$ または $-OH$ であり、 $R_6$  はシクロプロピルまたはイソプロピルであり、残りの変数は、化学式(IV)、(VI)、(VII)、(VII I)、または(IX)のそれぞれに関して定められるとおりである。

#### 【0146】

別の実施例では、本発明は、(X)および(X I)から選択された構造式によって表される化合物、またはその互変異性体、薬学的に容認可能な塩、溶媒和物、包接化合物、またはプロドラッグを提供する。



【 0 1 4 7 】

式 (X) および (XI) において、環 B は、 $-NR^aR^b$  に加えて 1 つ以上の置換基でさらに任意に置換される。好ましくは、環 B は、 $(R_{30})_q$  で置換され、ここで  $q$  は 0、1、2、3、または 4 であり、好ましくは  $q$  は 0 または 1 であり、

$R_1$  は、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-NR_7H$ 、 $-OR_{26}$ 、 $-SR_{26}$ 、 $-NHR_{26}$ 、 $-O(CH_2)_mOH$ 、 $-O(CH_2)_mSH$ 、 $-O(CH_2)_mNR_7H$ 、 $-S(CH_2)_mOH$ 、 $-S(CH_2)_mSH$ 、 $-S(CH_2)_mNR_7H$ 、 $-OC(O)NR_{10}R_1$ 、 $-SC(O)NR_{10}R_{11}$ 、 $-NR_7C(O)NR_{10}R_{11}$ 、 $-OC(O)R_7$ 、 $-SC(O)R_7$ 、 $-NR_7C(O)R_7$ 、 $-OC(O)OR_7$ 、 $-SC(O)OR_7$ 、 $-NR_7C(O)OR_7$ 、 $-OCH_2C(O)R_7$ 、 $-SCH_2C(O)R_7$ 、 $-NR_7CH_2C(O)R_7$ 、 $-OCH_2C(O)OR_7$ 、 $-SCH_2C(O)OR_7$ 、 $-NR_7CH_2C(O)OR_7$ 、 $-OCH_2C(O)NR_{10}R_{11}$ 、 $-SCH_2C(O)NR_{10}R_{11}$ 、 $-NR_7CH_2C(O)NR_{10}R_{11}$ 、 $-OS(O)_pR_7$ 、 $-SS(O)_pR_7$ 、 $-S(O)_pOR_7$ 、 $-NR_7S(O)_pR_7$ 、 $-OS(O)_pNR_{10}R_1$ 、 $-SS(O)_pNR_{10}R_{11}$ 、 $-NR_7S(O)_pNR_{10}R_{11}$ 、 $-OS(O)_pOR_7$ 、 $-SS(O)_pOR_7$ 、 $-NR_7S(O)_pOR_7$ 、 $-OC(S)R_7$ 、 $-SC(S)R_7$ 、 $-NR_7C(S)R_7$ 、 $-OC(S)OR_7$ 、 $-SC(S)OR_7$ 、 $-NR_7C(S)OR_7$ 、 $-OC(S)NR_{10}R_{11}$ 、 $-SC(S)NR_{10}R_{11}$ 、 $-NR_7C(S)NR_{10}R_{11}$ 、 $-OC(NR_8)R_7$ 、 $-SC(NR_8)R_7$ 、 $-NR_7C(NR_8)R_7$ 、 $-OC(NR_8)OR_7$ 、 $-SC(NR_8)OR_7$ 、 $-NR_7C(NR_8)OR_7$ 、 $-OC(NR_8)NR_{10}R_{11}$ 、 $-SC(NR_8)NR_{10}R_{11}$ 、または  $-NR_7C(NR_8)NR_{10}R_{11}$ 、 $-OP(O)(OR_7)_2$ 、または  $-SP(O)(OR_7)_2$  である。好ましくは、 $R_1$  は、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-HNR_7$ 、 $-OC(O)NR_{10}R_{11}$ 、 $-SC(O)NR_{10}R_{11}$ 、 $-OC(O)R_7$ 、 $-SC(O)R_7$ 、 $-OC(O)OR_7$ 、 $-SC(O)OR_7$ 、 $-OS(O)_pR_7$ 、 $-S(O)_pOR_7$ 、 $-SS(O)_pR_7$ 、 $-OS(O)_pOR_7$ 、 $-SS(O)_pOR_7$ 、 $-OC(S)R_7$ 、 $-SC(S)R_7$ 、 $-OC(S)OR_7$ 、 $-SC(S)OR_7$ 、 $-OC(S)NR_{10}R_{11}$ 、 $-SC(S)NR_{10}R_{11}$ 、 $-OC(NR_8)R_7$ 、 $-SC(NR_8)R_7$ 、 $-OC(NR_8)OR_7$ 、 $-SC(NR_8)OR_7$ 、 $-OP(O)(OR_7)_2$ 、または  $-SP(O)(OR_7)_2$  である。より好ましくは、 $R_1$  は、 $-OH$ 、 $-SH$ 、または  $-NHR_7$  である。さらにより好ましくは、 $R_1$  は  $-SH$  または  $-OH$  であり、

$R_3$  は、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-NR_7H$ 、 $-OR_{26}$ 、 $-SR_{26}$ 、 $-NHR_{26}$ 、 $-O(CH_2)_mOH$ 、 $-O(CH_2)_mSH$ 、 $-O(CH_2)_mNR_7H$ 、 $-S(CH_2)_mOH$ 、 $-S(CH_2)_mSH$ 、 $-S(CH_2)_mNR_7H$ 、 $-OC(O)NR_{10}R_1$ 、 $-SC(O)NR_{10}R_{11}$ 、 $-NR_7C(O)NR_{10}R_{11}$ 、 $-OC(O)R_7$ 、 $-SC(O)R_7$ 、 $-NR_7C(O)R_7$ 、 $-OC(O)OR_7$ 、 $-SC(O)OR_7$ 、 $-NR_7C(O)OR_7$ 、 $-OCH_2C(O)R_7$ 、 $-SCH_2C(O)R_7$ 、 $-NR_7CH_2C(O)R_7$ 、 $-OCH_2C(O)OR_7$ 、 $-SCH_2C(O)OR_7$ 、 $-NR_7CH_2C(O)OR_7$ 、 $-OCH_2C(O)NR_{10}R_{11}$ 、 $-SCH_2C(O)NR_{10}R_{11}$ 、 $-NR_7CH_2C(O)NR_{10}R_{11}$ 、 $-OS(O)_pR_7$ 、 $-SS(O)_pR_7$ 、 $-S(O)_pOR_7$ 、 $-NR_7S(O)_pR_7$ 、 $-OS(O)_pNR_{10}R_1$

$1$ 、 $-SS(O)_pNR_{10}R_{11}$ 、 $-NR_7S(O)_pNR_{10}R_{11}$ 、 $-OS(O)_pOR_7$ 、 $-SS(O)_pOR_7$ 、 $-NR_7S(O)_pOR_7$ 、 $-OC(S)R_7$ 、 $-SC(S)R_7$ 、 $-NR_7C(S)R_7$ 、 $-OC(S)OR_7$ 、 $-SC(S)OR_7$ 、 $-NR_7C(S)OR_7$ 、 $-OC(S)NR_{10}R_{11}$ 、 $-SC(S)NR_{10}R_{11}$ 、 $-NR_7C(S)NR_{10}R_{11}$ 、 $-OC(NR_8)R_7$ 、 $-SC(NR_8)R_7$ 、 $-NR_7C(NR_8)R_7$ 、 $-OC(NR_8)OR_7$ 、 $-SC(NR_8)OR_7$ 、 $-NR_7C(NR_8)OR_7$ 、 $-OC(NR_8)NR_{10}R_{11}$ 、 $-SC(NR_8)NR_{10}R_{11}$ 、 $-NR_7C(NR_8)NR_{10}R_{11}$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)NHR_8$ 、 $-C(O)SH$ 、 $-S(O)OH$ 、 $-S(O)_2OH$ 、 $-S(O)NHR_8$ 、 $-S(O)_2NHR_8$ 、 $-OP(O)(OR_7)_2$ 、または $-SP(O)(OR_7)_2$ である。好ましくは、 $R_3$ は、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-HNR_7$ 、 $-OC(O)NR_{10}R_{11}$ 、 $-SC(O)NR_{10}R_{11}$ 、 $-OC(O)R_7$ 、 $-SC(O)R_7$ 、 $-OC(O)OR_7$ 、 $-SC(O)OR_7$ 、 $-OS(O)_pR_7$ 、 $-S(O)_pOR_7$ 、 $-SS(O)_pR_7$ 、 $-OS(O)_pOR_7$ 、 $-SS(O)_pOR_7$ 、 $-OC(S)R_7$ 、 $-SC(S)R_7$ 、 $-OC(S)OR_7$ 、 $-SC(S)OR_7$ 、 $-OC(S)NR_{10}R_{11}$ 、 $-SC(S)NR_{10}R_{11}$ 、 $-OC(NR_8)R_7$ 、 $-SC(NR_8)R_7$ 、 $-OC(NR_8)OR_7$ 、 $-SC(NR_8)OR_7$ 、 $-OP(O)(OR_7)_2$ 、または $-SP(O)(OR_7)_2$ である。より好ましくは、 $R_3$ は、 $-OH$ 、 $-SH$ 、または $-NHR_7$ である。さらにより好ましくは、 $R_3$ は $-SH$ または $-OH$ であり、

10

$R_6$ は、各発生に対して、独立して、任意に置換されたアルキル、任意に置換されたアルケニル、任意に置換されたアルキニル、任意に置換されたシクロアルキル、任意に置換されたシクロアルケニル、任意に置換されたヘテロシクリル、任意に置換されたアリール、任意に置換されたヘテロアリール、任意に置換されたアラルキル、任意に置換されたヘテロアラルキル、ハロ、シアノ、ニトロ、グアニジノ、ハロアルキル、ヘテロアルキル、アルコキシ、ハロアルコキシ、 $-NR_{10}R_{11}$ 、 $-OR_7$ 、 $-C(O)R_7$ 、 $-C(O)OR_7$ 、 $-C(S)R_7$ 、 $-C(O)SR_7$ 、 $-C(S)SR_7$ 、 $-C(S)OR_7$ 、 $-C(S)NR_{10}R_{11}$ 、 $-C(NR_8)OR_7$ 、 $-C(NR_8)R_7$ 、 $-C(NR_8)NR_{10}R_{11}$ 、 $-C(NR_8)SR_7$ 、 $-OC(O)R_7$ 、 $-OC(O)OR_7$ 、 $-OC(S)OR_7$ 、 $-OC(NR_8)OR_7$ 、 $-SC(O)R_7$ 、 $-SC(O)OR_7$ 、 $-SC(NR_8)OR_7$ 、 $-OC(S)R_7$ 、 $-SC(S)R_7$ 、 $-SC(S)OR_7$ 、 $-OC(O)NR_{10}R_{11}$ 、 $-OC(S)NR_{10}R_{11}$ 、 $-OC(NR_8)NR_{10}R_{11}$ 、 $-SC(O)NR_{10}R_{11}$ 、 $-SC(NR_8)NR_{10}R_{11}$ 、 $-SC(S)NR_{10}R_{11}$ 、 $-OC(NR_8)R_7$ 、 $-SC(NR_8)R_7$ 、 $-C(O)NR_{10}R_{11}$ 、 $-NR_8C(O)R_7$ 、 $-NR_7C(S)R_7$ 、 $-NR_7C(S)OR_7$ 、 $-NR_7C(NR_8)R_7$ 、 $-NR_7C(O)OR_7$ 、 $-NR_7C(NR_8)OR_7$ 、 $-NR_7C(O)NR_{10}R_{11}$ 、 $-NR_7C(S)NR_{10}R_{11}$ 、 $-NR_7C(NR_8)NR_{10}R_{11}$ 、 $-SR_7$ 、 $-S(O)_pR_7$ 、 $-OS(O)_pR_7$ 、 $-OS(O)_pOR_7$ 、 $-OS(O)_pNR_{10}R_{11}$ 、 $-S(O)_pOR_7$ 、 $-NR_8S(O)_pR_7$ 、 $-NR_7S(O)_pNR_{10}R_{11}$ 、 $-NR_7S(O)_pOR_7$ 、 $-S(O)_pNR_{10}R_{11}$ 、 $-SS(O)_pR_7$ 、 $-SS(O)_pOR_7$ 、または $-SS(O)_pNR_{10}R_{11}$ である。好ましくは、 $R_6$ は各発生に対して、独立して、任意に置換された $C1-C6$ アルキル、任意に置換された $C3-C6$ シクロアルキル、任意に置換された $C3-C6$ シクロアルケニル、任意に置換されたヘテロシクリル、ハロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ヘテロアルキル、アルコキシ、アルキルスルファニル、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-NHR_7$ 、 $-(CH_2)_kOH$ 、 $-(CH_2)_kSH$ 、 $-(CH_2)_kNHR_7$ 、 $-OCH_3$ 、 $-SCH_3$ 、 $-NHCH_3$ 、 $-OCH_2CH_2OH$ 、 $-OCH_2CH_2SH$ 、 $-OCH_2CH_2NHR_7$ 、 $-SCH_2CH_2OH$ 、 $-SCH_2CH_2SH$ 、 $-SCH_2CH_2NHR_7$ 、 $-OC(O)NR_{10}R_{11}$ 、 $-SC(O)NR_{10}R_{11}$ 、 $-NR_7C(O)NR_{10}R_{11}$ 、 $-OC(O)R_7$ 、 $-SC(O)R_7$ 、 $-NR_7C(O)R_7$ 、 $-OC(O)OR_7$ 、 $-SC(O)OR_7$ 、 $-NR_7C(O)OR_7$ 、 $-OCH_2C(O)R_7$ 、 $-SC$

20

30

40

50

$H_2C(O)R_7$ 、 $-NR_7CH_2C(O)R_7$ 、 $-OCH_2C(O)OR_7$ 、 $-SCH_2C(O)OR_7$ 、 $-NR_7CH_2C(O)OR_7$ 、 $-OCH_2C(O)NR_{10}R_{11}$ 、 $-SCH_2C(O)NR_{10}R_{11}$ 、 $-NR_7CH_2C(O)NR_{10}R_{11}$ 、 $-OS(O)_pR_7$ 、 $-SS(O)_pR_7$ 、 $-NR_7S(O)_pR_7$ 、 $-OS(O)_pNR_{10}R_{11}$ 、 $-SS(O)_pNR_{10}R_{11}$ 、 $-NR_7S(O)_pNR_{10}R_{11}$ 、 $-OS(O)_pOR_7$ 、 $-SS(O)_pOR_7$ 、 $-NR_7S(O)_pOR_7$ 、 $-OC(S)R_7$ 、 $-SC(S)R_7$ 、 $-NR_7C(S)R_7$ 、 $-OC(S)OR_7$ 、 $-SC(S)OR_7$ 、 $-NR_7C(S)OR_7$ 、 $-OC(S)NR_{10}R_{11}$ 、 $-SC(S)NR_{10}R_{11}$ 、 $-NR_7C(S)NR_{10}R_{11}$ 、 $-OC(NR_8)R_7$ 、 $-SC(NR_8)R_7$ 、 $-NR_7C(NR_8)R_7$ 、 $-OC(NR_8)OR_7$ 、 $-SC(NR_8)OR_7$ 、 $-NR_7C(NR_8)OR_7$ 、 $-OC(NR_8)NR_{10}R_{11}$ 、 $-SC(NR_8)NR_{10}R_{11}$ 、 $-NR_7C(NR_8)NR_{10}R_{11}$ 、 $-C(O)R_7$ 、 $-C(O)OR_7$ 、 $-C(O)NR_{10}R_{11}$ 、 $-C(O)SR_7$ 、 $-C(S)R_7$ 、 $-C(S)OR_7$ 、 $-C(S)NR_{10}R_{11}$ 、 $-C(S)SR_7$ 、 $-C(NR_8)OR_7$ 、 $-C(NR_8)R_7$ 、 $-C(NR_8)NR_{10}R_{11}$ 、 $-C(NR_8)SR_7$ 、 $-S(O)_pOR_7$ 、 $-S(O)_pNR_{10}R_{11}$ 、 $-S(O)_pR_7$ 、 $-OP(O)(OR_7)_2$ 、または $-SP(O)(OR_7)_2$ であり、より好ましくは、 $R_6$ は各発生に対して、独立して、任意に置換されたアルキル、任意に置換されたアルケニル、任意に置換されたアルキニル、任意に置換されたシクロアルキル、任意に置換されたシクロアルケニル、任意に置換されたヘテロシクリル、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-HNR_7$ 、 $-OC(O)NR_{10}R_{11}$ 、 $-SC(O)NR_{10}R_{11}$ 、 $-OC(O)R_7$ 、 $-SC(O)R_7$ 、 $-OC(O)OR_7$ 、 $-SC(O)OR_7$ 、 $-OS(O)_pR_7$ 、 $-S(O)_pOR_7$ 、 $-SS(O)_pR_7$ 、 $-OS(O)_pOR_7$ 、 $-SS(O)_pOR_7$ 、 $-OC(S)R_7$ 、 $-SC(S)R_7$ 、 $-OC(S)OR_7$ 、 $-SC(S)OR_7$ 、 $-OC(S)NR_{10}R_{11}$ 、 $-SC(S)NR_{10}R_{11}$ 、 $-OC(NR_8)R_7$ 、 $-SC(NR_8)R_7$ 、 $-OC(NR_8)OR_7$ 、 $-SC(NR_8)OR_7$ 、 $-OP(O)(OR_7)_2$ 、または $-SP(O)(OR_7)_2$ である。さらにより好ましくは、 $R_6$ は各発生に対して、独立して、 $C1-C6$ アルキル、 $C1-C6$ ハロアルキル、 $C1-C6$ アルコキシ、 $C1-C6$ ハロアルコキシ、 $C1-C6$ アルキルスルファニル、または $C3-C6$ シクロアルキルである。なおより好ましくは、 $R_6$ は各発生に対して、独立して、シクロプロピルまたはイソプロピルであり、

$R_7$ および $R_8$ は、各発生に対して、独立して、 $-H$ 、任意に置換されたアルキル、または任意に置換されたアルケニル、任意に置換されたアルキニル、任意に置換されたシクロアルキル、任意に置換されたシクロアルケニル、任意に置換されたヘテロシクリル、任意に置換されたアリール、任意に置換されたヘテロアリール、任意に置換されたアラルキル、または任意に置換されたヘテロアラルキルである。好ましくは、 $R_7$ および $R_8$ は各発生に対して、独立して、 $-H$ 、 $C1-C3$ アルキル、 $C1-C6$ シクロアルキル、任意に置換されたアリール、または任意に置換されたヘテロアリールである。より好ましくは、 $R_7$ および $R_8$ は各発生に対して、独立して、 $-H$ 、または $C1-C3$ アルキルであり、

$R_{10}$ および $R_{11}$ は、各発生に対して、独立して、 $-H$ 、任意に置換されたアルキル、または任意に置換されたアルケニル、任意に置換されたアルキニル、任意に置換されたシクロアルキル、任意に置換されたシクロアルケニル、任意に置換されたヘテロシクリル、任意に置換されたアリール、任意に置換されたヘテロアリール、任意に置換されたアラルキル、または任意に置換されたヘテロアラルキルである。好ましくは、 $R_{10}$ および $R_{11}$ は各発生に対して、独立して、 $-H$ 、 $C1-C3$ アルキル、 $C1-C6$ シクロアルキル、任意に置換されたアリール、または任意に置換されたヘテロアリールである。より好ましくは、 $R_{10}$ および $R_{11}$ は各発生に対して、独立して、 $-H$ 、または $C1-C3$ アルキルであり、

あるいは、 $R_{10}$ および $R_{11}$ はそれらが付着する窒素とともに、任意に置換されたヘテロシクリル、または任意に置換されたヘテロアリールを形成する。好ましくは、 $R_{10}$

および  $R_{11}$  はそれらが付着する窒素とともに、任意に置換されたイミダゾリル、ピロリル、ピラゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、ピリジニル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、オキサゾリル、イソキサゾリル、オキサジアゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、チアジアゾリル、ピロリジニル、ピペリジニル、モルホリニル、ピラジニル、チオモルホリニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピランジニル、チオモルホリニル、テトラヒドロキノリニル、またはテトラヒドロイソキノリニルを形成する。より好ましくは、 $R_{10}$  および  $R_{11}$  はそれらが付着する窒素とともに、任意に置換されたピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、テトラヒドロイソキノリニル、モルホリニル、またはピラゾリルを形成し、

$R_{17}$  は、各発生に対して、独立してアルキルまたはアラルキルであり、より好ましくは、 $R_{17}$  は、各発生に対して、独立して C 1 - C 6 アルキルであり、

$R_{26}$  は C 1 - C 6 アルキルであり、

$R_{30}$  は、各発生に対して、独立して、任意に置換されたアルキル、任意に置換されたアルケニル、任意に置換されたアルキニル、任意に置換されたシクロアルキル、任意に置換されたシクロアルケニル、任意に置換されたヘテロシクリル、任意に置換されたアリール、任意に置換されたヘテロアリール、任意に置換されたアラルキル、任意に置換されたヘテロアラルキル、ハロ、シアノ、ニトロ、グアニジノ、ハロアルキル、ヘテロアルキル、アルコキシ、ハロアルコキシ - H、-  $NR_{10}R_{11}$ 、-  $OR_7$ 、-  $C(O)R_7$ 、-  $C(O)OR_7$ 、-  $C(S)R_7$ 、-  $C(O)SR_7$ 、-  $C(S)SR_7$ 、-  $C(S)OR_7$ 、-  $C(S)NR_{10}R_{11}$ 、-  $C(NR_8)OR_7$ 、-  $C(NR_8)R_7$ 、-  $C(NR_8)NR_{10}R_{11}$ 、-  $C(NR_8)SR_7$ 、-  $OC(O)R_7$ 、-  $OC(O)OR_7$ 、-  $OC(S)OR_7$ 、-  $OC(NR_8)OR_7$ 、-  $SC(O)R_7$ 、-  $SC(O)OR_7$ 、-  $SC(NR_8)OR_7$ 、-  $OC(S)R_7$ 、-  $SC(S)R_7$ 、-  $SC(S)OR_7$ 、-  $OC(O)NR_{10}R_{11}$ 、-  $OC(S)NR_{10}R_{11}$ 、-  $OC(NR_8)NR_{10}R_{11}$ 、-  $SC(O)NR_{10}R_{11}$ 、-  $SC(NR_8)NR_{10}R_{11}$ 、-  $SC(S)NR_{10}R_{11}$ 、-  $OC(NR_8)R_7$ 、-  $SC(NR_8)R_7$ 、-  $C(O)NR_{10}R_{11}$ 、-  $NR_8C(O)R_7$ 、-  $NR_7C(S)R_7$ 、-  $NR_7C(S)OR_7$ 、-  $NR_7C(NR_8)R_7$ 、-  $NR_7C(O)OR_7$ 、-  $NR_7C(NR_8)OR_7$ 、-  $NR_7C(O)NR_{10}R_{11}$ 、-  $NR_7C(S)NR_{10}R_{11}$ 、-  $NR_7C(NR_8)NR_{10}R_{11}$ 、-  $SR_7$ 、-  $S(O)_pR_7$ 、-  $OS(O)_pR_7$ 、-  $OS(O)_pOR_7$ 、-  $OS(O)_pNR_{10}R_{11}$ 、-  $S(O)_pOR_7$ 、-  $NR_8S(O)_pR_7$ 、-  $NR_7S(O)_pNR_{10}R_{11}$ 、-  $NR_7S(O)_pOR_7$ 、-  $S(O)_pNR_{10}R_{11}$ 、-  $SS(O)_pR_7$ 、-  $SS(O)_pOR_7$ 、または -  $SS(O)_pNR_{10}R_{11}$  である。好ましくは、 $R_{30}$  は、任意に置換されたアルキル、任意に置換されたアルケニル、任意に置換されたアルキニル、シアノ、ハロ、ニトロ、任意に置換されたシクロアルキル、ハロアルキル、任意に置換されたヘテロシクリル、任意に置換されたアリール、任意に置換されたヘテロアリール、任意に置換されたアラルキル、任意に置換されたヘテロアラルキル -  $OR_7$ 、-  $SR_7$ 、-  $NR_{10}R_{11}$ 、-  $OC(O)NR_{10}R_{11}$ 、-  $SC(O)NR_{10}R_{11}$ 、-  $NR_7C(O)NR_{10}R_{11}$ 、-  $OC(O)R_7$ 、-  $SC(O)R_7$ 、-  $NR_7C(O)R_7$ 、-  $OC(O)OR_7$ 、-  $SC(O)OR_7$ 、-  $NR_7C(O)OR_7$ 、-  $OCH_2C(O)R_7$ 、-  $SCH_2C(O)R_7$ 、-  $NR_7CH_2C(O)R_7$ 、-  $OCH_2C(O)OR_7$ 、-  $SCH_2C(O)OR_7$ 、-  $NR_7CH_2C(O)OR_7$ 、-  $OCH_2C(O)NR_{10}R_{11}$ 、-  $SCH_2C(O)NR_{10}R_{11}$ 、-  $NR_7CH_2C(O)NR_{10}R_{11}$ 、-  $OS(O)_pR_7$ 、-  $SS(O)_pR_7$ 、-  $NR_7S(O)_pR_7$ 、-  $OS(O)_pNR_{10}R_{11}$ 、-  $SS(O)_pNR_{10}R_{11}$ 、-  $NR_7S(O)_pNR_{10}R_{11}$ 、-  $OS(O)_pOR_7$ 、-  $SS(O)_pOR_7$ 、-  $NR_7S(O)_pOR_7$ 、-  $OC(S)R_7$ 、-  $SC(S)R_7$ 、-  $NR_7C(S)R_7$ 、-  $OC(S)OR_7$ 、-  $SC(S)OR_7$ 、-  $NR_7C(S)OR_7$ 、-  $OC(S)NR_{10}R_{11}$ 、-  $SC(S)NR_{10}R_{11}$ 、-  $NR_7C(S)NR_{10}R_{11}$ 、-  $OC(NR_8)R_7$ 、-  $SC(NR_8)R_7$ 、-  $NR_7C(NR_8)R_7$ 、- O

10

20

30

40

50



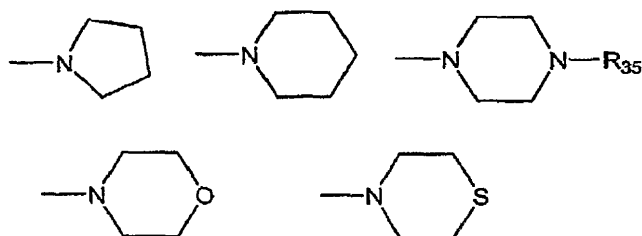
$C(NR_8)OR_7$ 、 $-SC(NR_8)OR_7$ 、 $-NR_7C(NR_8)OR_7$ 、 $-OC(NR_8)NR_{10}R_{11}$ 、 $-SC(NR_8)NR_{10}R_{11}$ 、 $-NR_7C(NR_8)NR_{10}R_{11}$ 、 $-C(O)R_7$ 、 $-C(O)OR_7$ 、 $-C(O)NR_{10}R_{11}$ 、 $-C(O)SR_7$ 、 $-C(S)R_7$ 、 $-C(S)OR_7$ 、 $-C(S)NR_{10}R_{11}$ 、 $-C(S)SR_7$ 、 $-C(NR_8)OR_7$ 、 $-C(NR_8)R_7$ 、 $-C(NR_8)NR_{10}R_{11}$ 、 $-C(NR_8)SR_7$ 、 $-S(O)_pOR_7$ 、 $-S(O)_pNR_{10}R_{11}$ 、または  $-S(O)_pR_7$  である。より好ましくは、 $R_{30}$  は各発生に対して、独立して、水素、 $-OH$ 、 $-SH$ 、ハロゲン、シアノ、 $C1-C6$  アルキル、 $C1-C6$  ハロアルキル、 $C1-C6$  アルコキシ、 $C1-C6$  ハロアルコキシ、または  $C1-C6$  アルキルスルファニルである。さらに好ましくは、 $R_{30}$  は各発生に対して、独立して、水素、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、メトキシまたはエトキシであり、

10

$R^a$  および  $R^b$  は、各発生に対して、独立して、 $-H$ 、任意に置換されたアルキル、または任意に置換されたアルケニル、任意に置換されたアルキニル、任意に置換されたシクロアルキル、任意に置換されたシクロアルケニル、任意に置換されたヘテロシクリル、任意に置換されたアリールまたはヘテロアリール、任意に置換されたアラルキルである。好ましくは、 $R^a$  および  $R^b$  は、各発生に対して、独立して、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-SH$ 、アミノ、 $C1-C6$  アルコキシ、アルキルスルファニル、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、またはシクロアルキルによって任意に置換された水素、 $C1-C6$  直鎖または分岐鎖アルキルである。より好ましくは、 $R^a$  および  $R^b$  は、各発生に対して、独立して、水素、メチル、エチル、プロピル、イソプロピルであり、

20

あるいは、 $R^a$  および  $R^b$  はそれらが付着する窒素とともに、任意に置換されたヘテロアリール、またはヘテロシクリルを形成する。好ましくは、 $R^a$  および  $R^b$  はそれらが付着する窒素とともに、置換または非置換非芳香族窒素含有ヘテロシクリルを形成する。より好ましくは、 $R^a$  および  $R^b$  はそれらが付着する窒素とともに、



30

であり、 $X_3$  および  $X_4$  はそれぞれ、独立して、 $N$ 、 $N(O)$ 、 $N^+(R_{17})$ 、 $CH$  または  $CR_6$  であり、

$X_5$  は、少なくとも1つの  $X_3$ 、 $X_4$  または  $X_5$  がヘテロ原子であるならば、 $O$ 、 $S$ 、 $NR_{17}$ 、 $CH_2$ 、 $CH(R_6)$ 、 $C(R_6)_2$ 、 $CH=CH$ 、 $CH=CR_6$ 、 $CR_6=CH$ 、 $CR_6=CR_6$ 、 $CH=N$ 、 $CR_6=N$ 、 $CH=N(O)$ 、 $CR_6=N(O)$ 、 $N=CH$ 、 $N=CR_6$ 、 $N(O)=CH$ 、 $N(O)=CR_6$ 、 $N^+(R_{17})=CH$ 、 $N^+(R_{17})=CR_6$ 、 $CH=N^+(R_{17})$ 、 $CR_6=N^+(R_{17})$ 、または  $N=N$  であり、

$k$  は 1、2、3、または 4 であり、

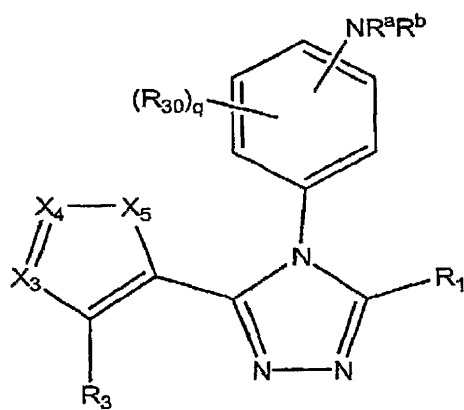
40

$p$  は、各発生に対して、独立して 0、1、または 2 であり、

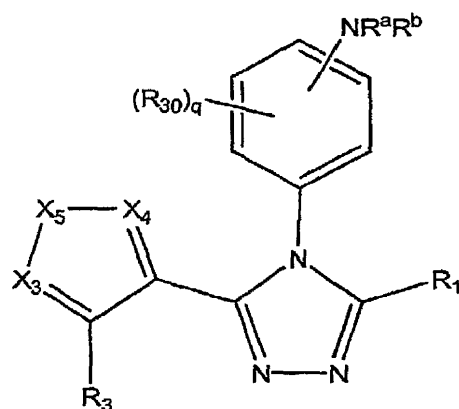
$m$  は、各発生に対して、独立して 1、2、3、または 4 である。

#### 【0148】

第五の好ましい実施例において、本発明は、(XII) および (XIII) から選択された構造式によって表される化合物、またはその互変異性体、薬学的に容認可能な塩、溶媒和物、包接化合物、またはプロドラッグを提供する。



(XII)



(XIII)

10

## 【 0 1 4 9 】

好ましくは、式 (XII) および (XIII) に対する値、および好ましい値は、式 (X) および (XI) に関して上記に定められるとおりであり、より好ましくは、

$R_6$  は、各発生に対して独立して、任意に置換された C1 - C6 アルキル、任意に置換された C3 - C6 シクロアルキル、任意に置換された C3 - C6 シクロアルケニル、任意に置換されたヘテロシクリル、ハロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ヘテロアルキル、アルコキシ、アルキルスルファニル、-OH、-SH、-NHR<sub>7</sub>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>k</sub>OH、  
 20 - (CH<sub>2</sub>)<sub>k</sub>SH、-(CH<sub>2</sub>)<sub>k</sub>NR<sub>7</sub>H、-OCH<sub>3</sub>、-SCH<sub>3</sub>、-NHCH<sub>3</sub>、-OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH、-OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>SH、-OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NR<sub>7</sub>H、-SCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH、-SCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>SH、-SCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NR<sub>7</sub>H、-OC(O)NR<sub>10</sub>R<sub>11</sub>、-SC(O)NR<sub>10</sub>R<sub>11</sub>、-NR<sub>7</sub>C(O)NR<sub>10</sub>R<sub>11</sub>、-OC(O)R<sub>7</sub>、-SC(O)R<sub>7</sub>、-NR<sub>7</sub>C(O)R<sub>7</sub>、-OC(O)OR<sub>7</sub>、-SC(O)OR<sub>7</sub>、-NR<sub>7</sub>C(O)OR<sub>7</sub>、-OCH<sub>2</sub>C(O)R<sub>7</sub>、-SCH<sub>2</sub>C(O)R<sub>7</sub>、  
 -NR<sub>7</sub>CH<sub>2</sub>C(O)R<sub>7</sub>、-OCH<sub>2</sub>C(O)OR<sub>7</sub>、-SCH<sub>2</sub>C(O)OR<sub>7</sub>、-NR<sub>7</sub>CH<sub>2</sub>C(O)OR<sub>7</sub>、-OCH<sub>2</sub>C(O)NR<sub>10</sub>R<sub>11</sub>、-SCH<sub>2</sub>C(O)NR<sub>10</sub>R<sub>11</sub>、-NR<sub>7</sub>CH<sub>2</sub>C(O)NR<sub>10</sub>R<sub>11</sub>、-OS(O)<sub>p</sub>R<sub>7</sub>、-SS(O)<sub>p</sub>R<sub>7</sub>、  
 30 -NR<sub>7</sub>S(O)<sub>p</sub>R<sub>7</sub>、-OS(O)<sub>p</sub>NR<sub>10</sub>R<sub>11</sub>、-SS(O)<sub>p</sub>NR<sub>10</sub>R<sub>11</sub>、-NR<sub>7</sub>S(O)<sub>p</sub>NR<sub>10</sub>R<sub>11</sub>、-OS(O)<sub>p</sub>OR<sub>7</sub>、-SS(O)<sub>p</sub>OR<sub>7</sub>、-NR<sub>7</sub>S(O)<sub>p</sub>OR<sub>7</sub>、-OC(S)R<sub>7</sub>、-SC(S)R<sub>7</sub>、-NR<sub>7</sub>C(S)R<sub>7</sub>、-OC(S)OR<sub>7</sub>、-SC(S)OR<sub>7</sub>、-NR<sub>7</sub>C(S)OR<sub>7</sub>、-OC(S)NR<sub>10</sub>R<sub>11</sub>、-SC(S)NR<sub>10</sub>R<sub>11</sub>、-NR<sub>7</sub>C(S)NR<sub>10</sub>R<sub>11</sub>、  
 -OC(NR<sub>8</sub>)R<sub>7</sub>、-SC(NR<sub>8</sub>)R<sub>7</sub>、-NR<sub>7</sub>C(NR<sub>8</sub>)R<sub>7</sub>、-OC(NR<sub>8</sub>)OR<sub>7</sub>、-SC(NR<sub>8</sub>)OR<sub>7</sub>、-NR<sub>7</sub>C(NR<sub>8</sub>)OR<sub>7</sub>、-OC(NR<sub>8</sub>)NR<sub>10</sub>R<sub>11</sub>、-SC(NR<sub>8</sub>)NR<sub>10</sub>R<sub>11</sub>、-NR<sub>7</sub>C(NR<sub>8</sub>)NR<sub>10</sub>R<sub>11</sub>、  
 -C(O)R<sub>7</sub>、-C(O)OR<sub>7</sub>、-C(O)NR<sub>10</sub>R<sub>11</sub>、-C(O)SR<sub>7</sub>、-C(S)R<sub>7</sub>、-C(S)OR<sub>7</sub>、-C(S)NR<sub>10</sub>R<sub>11</sub>、-C(S)SR<sub>7</sub>、  
 40 -C(NR<sub>8</sub>)OR<sub>7</sub>、-C(NR<sub>8</sub>)R<sub>7</sub>、-C(NR<sub>8</sub>)NR<sub>10</sub>R<sub>11</sub>、-C(NR<sub>8</sub>)SR<sub>7</sub>、-S(O)<sub>p</sub>OR<sub>7</sub>、-S(O)<sub>p</sub>NR<sub>10</sub>R<sub>11</sub>、-S(O)<sub>p</sub>R<sub>7</sub>、-OP(O)(OR<sub>7</sub>)<sub>2</sub>、または -SP(O)(OR<sub>7</sub>)<sub>2</sub> であり、

$R_{30}$  は、各発生に対して、独立して、任意に置換されたアルキル、任意に置換されたアルケニル、任意に置換されたアルキニル、任意に置換されたシクロアルキル、任意に置換されたシクロアルケニル、任意に置換されたヘテロシクリル、任意に置換されたアリール、任意に置換されたヘテロアリール、任意に置換されたアラルキル、任意に置換されたヘテロアラルキル、ハロ、シアノ、ニトロ、グアニジノ、ハロアルキル、ヘテロアルキル、アルコキシ、ハロアルコキシ、-NR<sub>10</sub>R<sub>11</sub>、-OR<sub>7</sub>、-C(O)R<sub>7</sub>、-C(O)OR<sub>7</sub>、  
 50 -C(S)R<sub>7</sub>、-C(O)SR<sub>7</sub>、-C(S)SR<sub>7</sub>、-C(S)OR<sub>7</sub>、-C(S)NR<sub>10</sub>R<sub>11</sub>、-C(NR<sub>8</sub>)OR<sub>7</sub>、-C(NR<sub>8</sub>)R<sub>7</sub>、-C(NR<sub>8</sub>)NR<sub>10</sub>R<sub>11</sub>、-C(NR<sub>8</sub>)SR<sub>7</sub>、-S(O)<sub>p</sub>OR<sub>7</sub>、-S(O)<sub>p</sub>NR<sub>10</sub>R<sub>11</sub>、-S(O)<sub>p</sub>R<sub>7</sub>、-OP(O)(OR<sub>7</sub>)<sub>2</sub>、または -SP(O)(OR<sub>7</sub>)<sub>2</sub> であり、

20

30

40

50

$8) NR_{10}R_{11}$ 、 $-C(NR_8)SR_7$ 、 $-OC(O)R_7$ 、 $-OC(O)OR_7$ 、  
 $-OC(S)OR_7$ 、 $-OC(NR_8)OR_7$ 、 $-SC(O)R_7$ 、 $-SC(O)OR_7$ 、  
 $-SC(NR_8)OR_7$ 、 $-OC(S)R_7$ 、 $-SC(S)R_7$ 、 $-SC(S)OR_7$ 、  
 $-OC(O)NR_{10}R_{11}$ 、 $-OC(S)NR_{10}R_{11}$ 、 $-OC(NR_8)NR_{10}R_{11}$ 、  
 $-SC(O)NR_{10}R_{11}$ 、 $-SC(NR_8)NR_{10}R_{11}$ 、 $-SC(S)NR_{10}R_{11}$ 、  
 $-OC(NR_8)R_7$ 、 $-SC(NR_8)R_7$ 、 $-C(O)NR_{10}R_{11}$ 、  
 $-NR_8C(O)R_7$ 、 $-NR_7C(S)R_7$ 、 $-NR_7C(S)OR_7$ 、 $-NR_7C(NR_8)R_7$ 、  
 $-NR_7C(O)OR_7$ 、 $-NR_7C(NR_8)OR_7$ 、 $-NR_7C(O)NR_{10}R_{11}$ 、  
 $-NR_7C(S)NR_{10}R_{11}$ 、 $-NR_7C(NR_8)NR_{10}R_{11}$ 、 $-SR_7$ 、 $-S(O)_pR_7$ 、  
 $-OS(O)_pR_7$ 、 $-OS(O)_pOR_7$ 、 $-OS(O)_pNR_{10}R_{11}$ 、 $-S(O)_pOR_7$ 、  
 $-NR_8S(O)_pR_7$ 、 $-NR_7S(O)_pNR_{10}R_{11}$ 、 $-NR_7S(O)_pOR_7$ 、  
 $-S(O)_pNR_{10}R_{11}$ 、 $-SS(O)_pR_7$ 、 $-SS(O)_pOR_7$ 、または  $-SS(O)_pNR_{10}R_{11}$  であり、

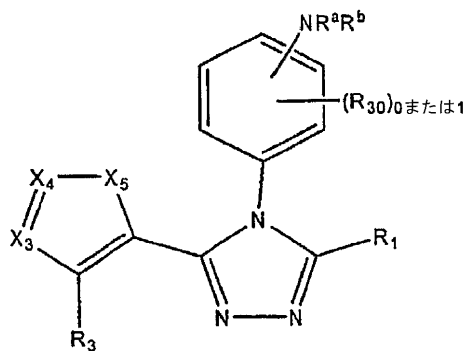
q は 0、1、2、3、または 4 であり、

k は 1、2、3、または 4 であり、

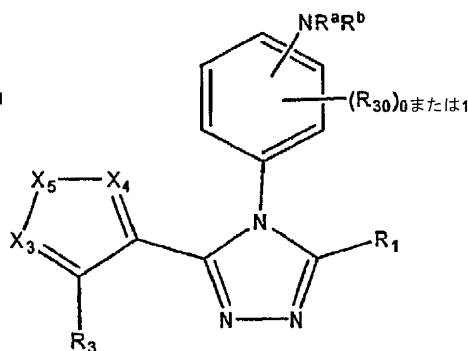
残りの変数に対する値、および好ましい値は、式 (X) および式 (XI) に関して上記に定められるとおりである。

#### 【0150】

第六の好ましい実施例において、本発明は、(XIV) および (XV) から選択された構造式によって表される化合物、またはその互変異性体、薬学的に容認可能な塩、溶媒和物、包接化合物、またはプロドラッグを提供する。



(XIV)



(XV)

#### 【0151】

式 (XIV) および (XV) に対する値、および好ましい値は、式 (X) および (XI) に関して上記に定められるとおりである。好ましくは、式 (XIV) および (XV) に対する値、および好ましい値は、式 (XII) および (XIII) に関して上記に定められるとおりである。より好ましくは、式 (XIV) および (XV) に対する値は、次の段落に定められるとおりである。

#### 【0152】

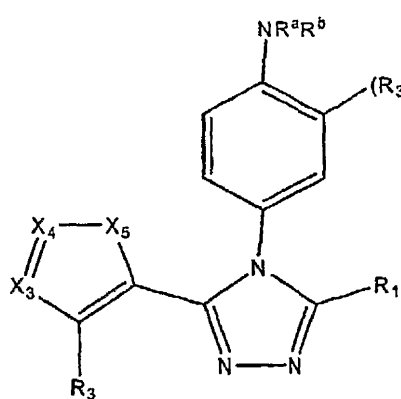
$R_{30}$  は、任意に置換されたアルキル、任意に置換されたアルケニル、任意に置換されたアルキニル、シアノ、ハロ、ニトロ、任意に置換されたシクロアルキル、ハロアルキル、任意に置換されたヘテロシクリル、任意に置換されたアリール、任意に置換されたヘテロアリール、任意に置換されたアラルキル、任意に置換されたヘテロアラルキル -  $OR_7$ 、 $-SR_7$ 、 $-NR_{10}R_{11}$ 、 $-OC(O)NR_{10}R_{11}$ 、 $-SC(O)NR_{10}R_{11}$ 、 $-NR_7C(O)NR_{10}R_{11}$ 、 $-OC(O)R_7$ 、 $-SC(O)R_7$ 、 $-NR_7C(O)R_7$ 、 $-OC(O)OR_7$ 、 $-SC(O)OR_7$ 、 $-NR_7C(O)OR_7$ 、 $-OCH_2C(O)R_7$ 、 $-SCH_2C(O)R_7$ 、 $-NR_7CH_2C(O)R_7$ 、 $-OCH_2C(O)OR_7$ 、 $-SCH_2C(O)OR_7$ 、 $-NR_7CH_2C(O)OR_7$ 、 $-OCH_2C(O)NR_{10}R_{11}$ 、 $-SCH_2C(O)NR_{10}R_{11}$ 、 $-NR_7CH_2$

$C(O)NR_{10}R_{11}$ 、 $-OS(O)_pR_7$ 、 $-SS(O)_pR_7$ 、 $-NR_7S(O)_pR_7$ 、 $-OS(O)_pNR_{10}R_{11}$ 、 $-SS(O)_pNR_{10}R_{11}$ 、 $-NR_7S(O)_pNR_{10}R_{11}$ 、 $-OS(O)_pOR_7$ 、 $-SS(O)_pOR_7$ 、 $-NR_7S(O)_pOR_7$ 、 $-OC(S)R_7$ 、 $-SC(S)R_7$ 、 $-NR_7C(S)R_7$ 、 $-OC(S)OR_7$ 、 $-SC(S)OR_7$ 、 $-NR_7C(S)OR_7$ 、 $-OC(S)NR_{10}R_{11}$ 、 $-SC(S)NR_{10}R_{11}$ 、 $-NR_7C(S)NR_{10}R_{11}$ 、 $-OC(NR_8)R_7$ 、 $-SC(NR_8)R_7$ 、 $-NR_7C(NR_8)R_7$ 、 $-OC(NR_8)OR_7$ 、 $-SC(NR_8)OR_7$ 、 $-NR_7C(NR_8)OR_7$ 、 $-OC(NR_8)NR_{10}R_{11}$ 、 $-SC(NR_8)NR_{10}R_{11}$ 、 $-NR_7C(NR_8)NR_{10}R_{11}$ 、 $-C(O)R_7$ 、 $-C(O)OR_7$ 、 $-C(O)NR_{10}R_{11}$ 、 $-C(O)SR_7$ 、 $-C(S)R_7$ 、 $-C(S)OR_7$ 、 $-C(S)NR_{10}R_{11}$ 、 $-C(S)SR_7$ 、 $-C(NR_8)OR_7$ 、 $-C(NR_8)R_7$ 、 $-C(NR_8)NR_{10}R_{11}$ 、 $-C(NR_8)SR_7$ 、 $-S(O)_pOR_7$ 、 $-S(O)_pNR_{10}R_{11}$ 、または  $-S(O)_pR_7$  であり、

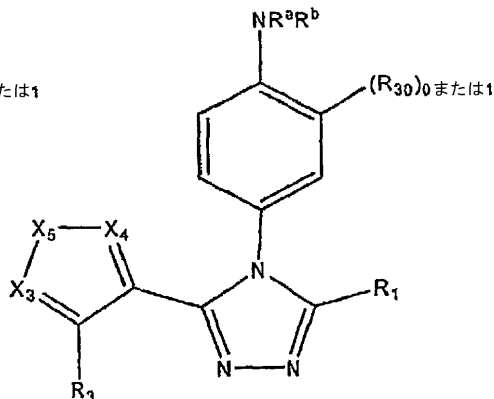
式(XIV)および式(XV)における残りの変数に対する値、および好ましい値は、式(X)および式(XI)に関して上記に定められるとおりである。好ましくは、式(XIV)および(XV)における残りの変数に対する値、および好ましい値は、式(XII)および(XIII)に関して上記に定められるとおりである。

#### 【0153】

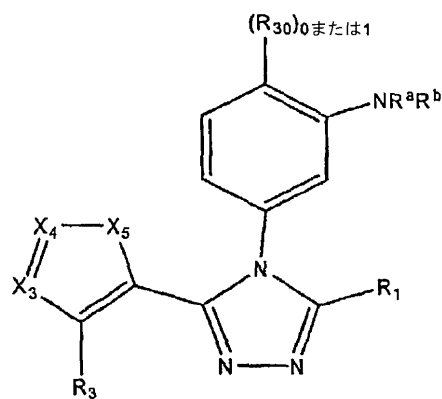
第七のより好ましい実施例において、本発明は、(XVI)から(XIX)から選択された構造式によって表される化合物、またはその互変異性体、薬学的に容認可能な塩、溶媒和物、包接化合物、またはプロドラッグを提供する。



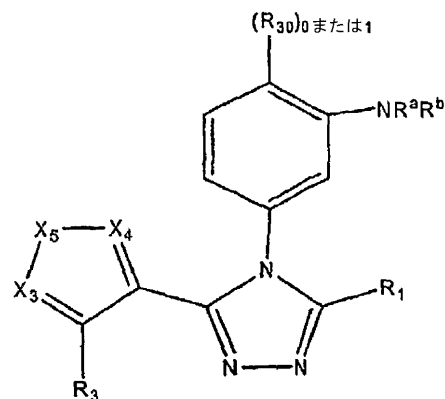
(XVI);



(XVII)



(XVIII)



(XIX)

#### 【0154】

式(XVI)から(XIX)に対する値、および好ましい値は、式(X)および(XI)に関して上記に定められるとおりである。好ましくは、式(XVI)から(XIX)に対する値、および好ましい値は、式(XIV)および(XV)に関して上記に定められる

とおりである。より好ましくは、式 (XVI) から (XIX) に対する値は、次の段落に定められるとおりである。

【0155】

$R_1$  および  $R_3$  はそれぞれ、独立して、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-NHR_7$ 、 $-OC(O)NR_{10}R_{11}$ 、 $-SC(O)NR_{10}R_{11}$ 、 $-OC(O)R_7$ 、 $-SC(O)R_7$ 、 $-OC(O)OR_7$ 、 $-SC(O)OR_7$ 、 $-OS(O)_pR_7$ 、 $-S(O)_pOR_7$ 、 $-SS(O)_pR_7$ 、 $-OS(O)_pOR_7$ 、 $-SS(O)_pOR_7$ 、 $-OC(S)R_7$ 、 $-SC(S)R_7$ 、 $-OC(S)OR_7$ 、 $-SC(S)OR_7$ 、 $-OC(S)NR_{10}R_{11}$ 、 $-SC(S)NR_{10}R_{11}$ 、 $-OC(NR_8)R_7$ 、 $-SC(NR_8)R_7$ 、 $-OC(NR_8)OR_7$ 、 $-SC(NR_8)OR_7$ 、 $-OP(O)(OR_7)_2$ 、または  $-SP(O)(OR_7)_2$  であり、

10

$R_6$  は、各発生に対して、独立して、任意に置換されたアルキル、任意に置換されたアルケニル、任意に置換されたアルキニル、任意に置換されたシクロアルキル、任意に置換されたシクロアルケニル、任意に置換されたヘテロシクリル、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-NHR_7$ 、 $-OC(O)NR_{10}R_{11}$ 、 $-SC(O)NR_{10}R_{11}$ 、 $-OC(O)R_7$ 、 $-SC(O)R_7$ 、 $-OC(O)OR_7$ 、 $-SC(O)OR_7$ 、 $-OS(O)_pR_7$ 、 $-S(O)_pOR_7$ 、 $-SS(O)_pR_7$ 、 $-OS(O)_pOR_7$ 、 $-SS(O)_pOR_7$ 、 $-OC(S)R_7$ 、 $-SC(S)R_7$ 、 $-OC(S)OR_7$ 、 $-SC(S)OR_7$ 、 $-OC(S)NR_{10}R_{11}$ 、 $-SC(S)NR_{10}R_{11}$ 、 $-OC(NR_8)R_7$ 、 $-SC(NR_8)R_7$ 、 $-OC(NR_8)OR_7$ 、 $-SC(NR_8)OR_7$ 、 $-OP(O)(OR_7)_2$ 、または  $-SP(O)(OR_7)_2$  であり、

20

残りの変数に対する値、および好ましい値は、式 (XIV) および式 (XV) に関して上記に定められるとおりである。

【0156】

式 (XVI) から (XIX) に対してなおより好ましくは、 $R_1$ 、 $R_3$  または  $R_6$  は、直上の段落に定められるとおりである。

【0157】

$R^a$  および  $R^b$  はそれぞれ独立して、水素、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-SH$ 、アミノ、C1 - C6 アルコキシ、アルキルスルファニル、アルキルアミノ、ジアルキルアミノまたはシクロアルキルで任意に置換された C1 - C6 直線または分岐アルキルであり、または、 $R^a$  および  $R^b$  は、それらが付着する窒素とともに置換または非置換非芳香族窒素含有ヘテロシクリルを形成し、残りの変数に対する値、および好ましい値は、式 (XIV) および式 (XV) に関して定められるとおりである。

30

【0158】

式 (XVI) から (XIX) に対してなおより好ましくは、 $R_1$ 、 $R_3$ 、 $R_6$ 、 $R^a$  および  $R^b$  は、直上の段落に定められるとおりであり、

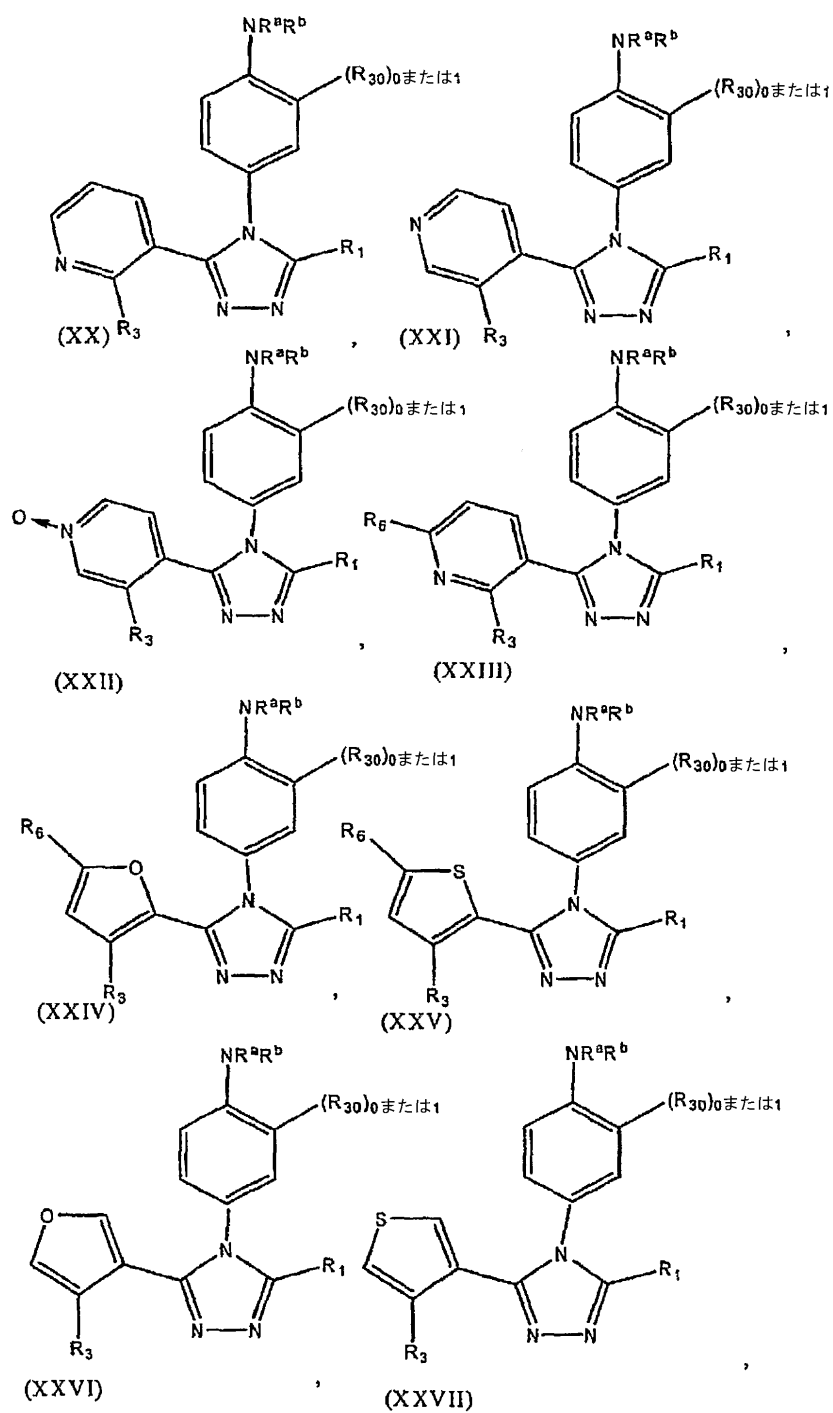
$R_6$  は、C1 - C6 アルキル、C1 - C6 ハロアルキル、C1 - C6 アルコキシ、C1 - C6 ハロアルコキシ、C1 - C6 アルキルスルファニルまたは C3 - C6 シクロアルキルであり、

残りの変数に対する値、および好ましい値は、式 (X) および式 (XI) に関して上記に定められるとおりである。より好ましくは、残りの変数に対する値、および好ましい値は、式 (XIV) および式 (XV) に関して上記に定められるとおりである。

40

【0159】

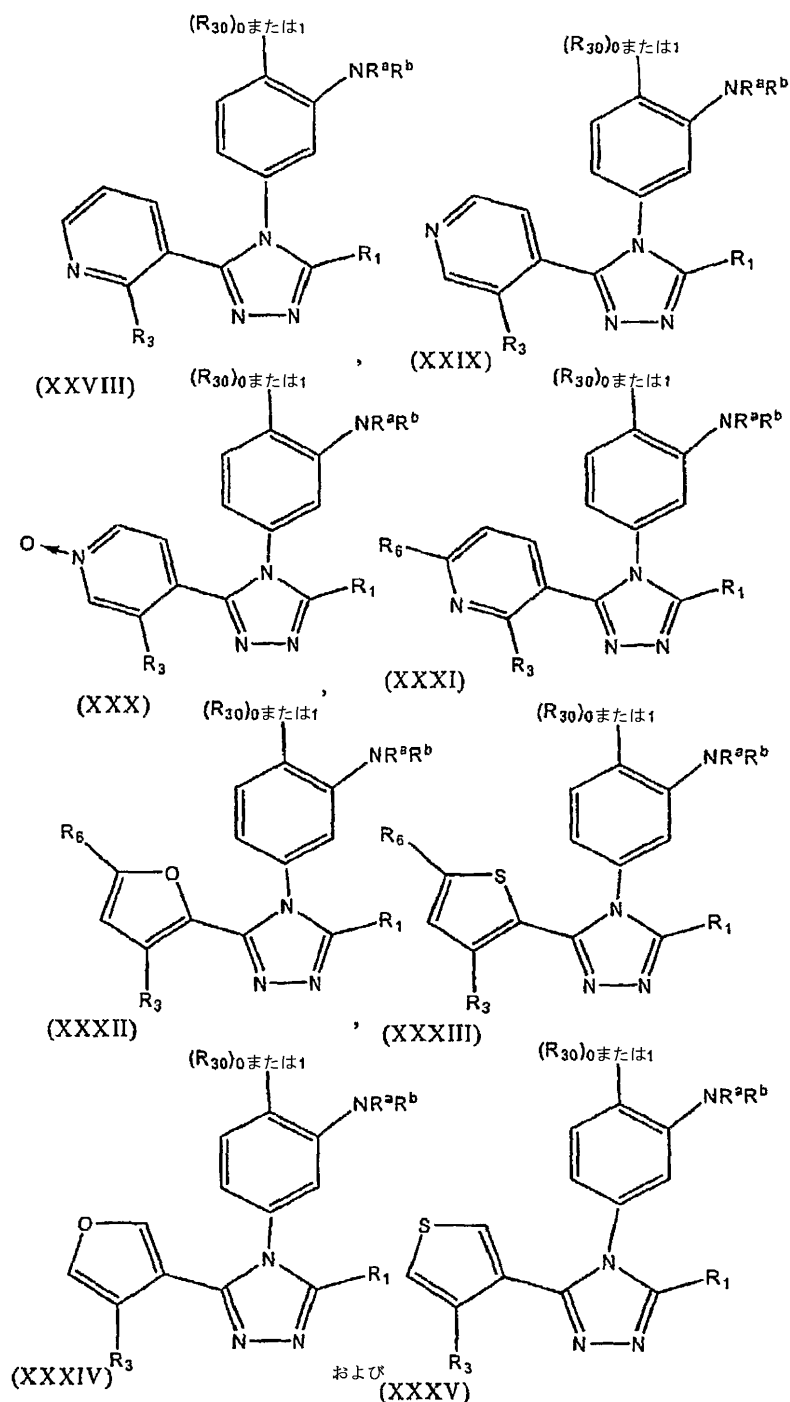
第八の好ましい実施例において、本発明は、(XX) および (XXXV) から選択された構造式によって表される化合物、またはその互変異性体、薬学的に容認可能な塩、溶媒和物、包接化合物、またはプロドラッグを提供する。



10

20

30



## 【 0 1 6 0 】

式 ( X X ) から ( X X X V ) に対する値、および好ましい値は、式 ( X ) および ( X I ) に関して上記に定められるとおりである。好ましくは、式 ( X V I ) から ( X I X ) に対する値、および好ましい値は、式 ( X V I ) および ( X I X ) に関して定められるとおりである。より好ましくは、 $R_1$  および  $R_3$  はそれぞれ、独立して、 $-OH$ 、 $-SH$  または  $-NHR_7$  である。さらにより好ましくは、 $R_1$  および  $R_3$  はそれぞれ、独立して、 $-OH$ 、 $-SH$ 、または  $-NHR_7$  であり、 $R_{30}$  は、 $-OH$ 、 $-SH$ 、ハロゲン、シアノ、 $C1-C6$  アルキル、 $C1-C6$  ハロアルキル、 $C1-C6$  アルコキシ、 $C1-C6$  ハロアルコキシ、または  $C1-C6$  アルキルスルファニル (好ましくは、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、メトキシ、またはエトキシ) である。さらにより好ましくは、 $R_1$  および  $R_3$  は各発生に対して、独立して、 $-SH$ 、または  $-OH$  であり、 $R_6$  は、シクロプロピル、またはイソプロピルであり、 $R_{30}$  は、 $-OH$ 、 $-SH$ 、ハロゲン、シア

10

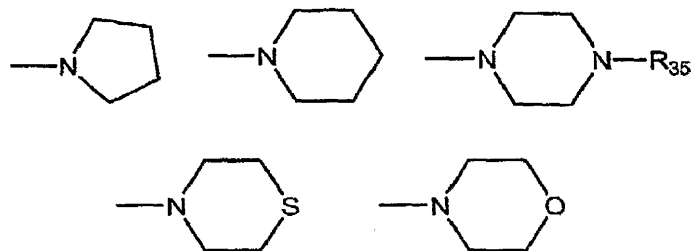
20

30

40

50

ノ、C 1 - C 6 アルキル、C 1 - C 6 ハロアルキル、C 1 - C 6 アルコキシ、C 1 - C 6 ハロアルコキシ、またはC 1 - C 6 アルキルスルファニル（好ましくは、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、メトキシ、またはエトキシ）である。なおより好ましくは、 $R_1$ 、 $R_3$ 、 $R_6$ 、および $R_{30}$ は先述のとおりであり、 $R^a$ および $R^b$ はそれぞれ、独立して、水素、メチル、エチル、プロピル、イソプロピルであるか、またはそれらが付着する窒素とともに、



10

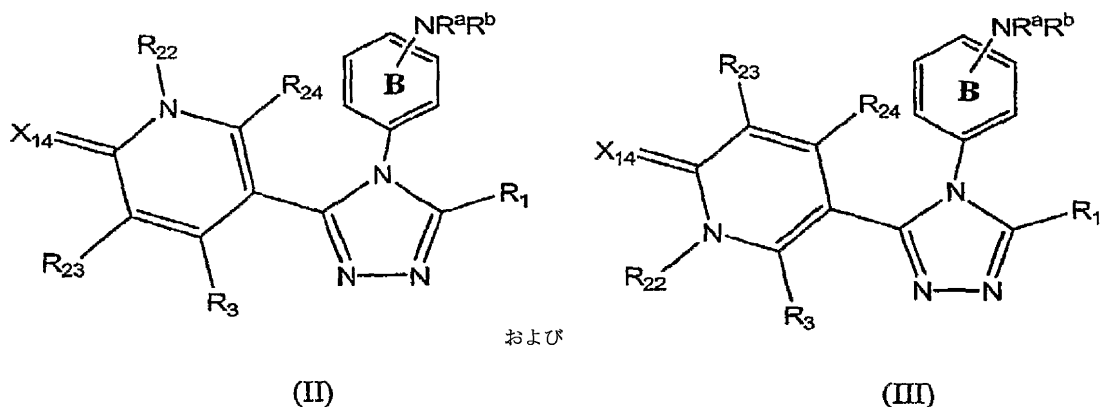
であり、 $R_{35}$ は、-H、C 1 - C 4 アルキルまたはC 1 - C 4 アシルであり、

残りの変数に対する値、および好ましい値は、式(XVI)から(XIX)に関して定められるとおりである。

#### 【0161】

別の実施例において、本発明の化合物は、(II)および(III)から選択された構造式によって表される化合物、またはその互変異性体、薬学的に容認可能な塩、溶媒和物、包接化合物、またはプロドラッグを提供する。

20



30

#### 【0162】

式(II)および(III)において、環Bは、 $-NR^aR^b$ に加えて1つ以上の置換基でさらに任意に置換され、好ましくは、環Bは、 $(R_{30})_q$ で置換され、ここでqは0、1、2、3、または4であり、好ましくはqは0または1であり、

$R_1$ は、-OH、-SH、 $-NR_7H$ 、 $-OR_{26}$ 、 $-SR_{26}$ 、 $-NHR_{26}$ 、 $-O(CH_2)_mOH$ 、 $-O(CH_2)_mSH$ 、 $-O(CH_2)_mNR_7H$ 、 $-S(CH_2)_mOH$ 、 $-S(CH_2)_mSH$ 、 $-S(CH_2)_mNR_7H$ 、 $-OC(O)NR_{10}R_1$ 、 $-SC(O)NR_{10}R_{11}$ 、 $-NR_7C(O)NR_{10}R_{11}$ 、 $-OC(O)R_7$ 、 $-SC(O)R_7$ 、 $-NR_7C(O)R_7$ 、 $-OC(O)OR_7$ 、 $-SC(O)OR_7$ 、 $-NR_7C(O)OR_7$ 、 $-OCH_2C(O)R_7$ 、 $-SCH_2C(O)R_7$ 、 $-NR_7CH_2C(O)R_7$ 、 $-OCH_2C(O)OR_7$ 、 $-SCH_2C(O)OR_7$ 、 $-NR_7CH_2C(O)OR_7$ 、 $-OCH_2C(O)NR_{10}R_{11}$ 、 $-SCH_2C(O)NR_{10}R_{11}$ 、 $-NR_7CH_2C(O)NR_{10}R_{11}$ 、 $-OS(O)_pR_7$ 、 $-SS(O)_pR_7$ 、 $-S(O)_pOR_7$ 、 $-NR_7S(O)_pR_7$ 、 $-OS(O)_pNR_{10}R_1$ 、 $-SS(O)_pNR_{10}R_{11}$ 、 $-NR_7S(O)_pNR_{10}R_{11}$ 、 $-OS(O)_pOR_7$ 、 $-SS(O)_pOR_7$ 、 $-NR_7S(O)_pOR_7$ 、 $-OC(S)R_7$ 、 $-SC(S)R_7$ 、 $-NR_7C(S)R_7$ 、 $-OC(S)OR_7$ 、 $-SC(S)OR_7$ 、 $-NR_7C(S)OR_7$ 、 $-OC(S)NR_{10}R_{11}$ 、 $-SC(S)NR_{10}R_{11}$ 、 $-NR_7C(S)NR_{10}R_{11}$ 、 $-OC(NR_8)R_7$ 、 $-SC(NR_8)R_7$ 、 $-NR_7$

40

50



C(NR<sub>8</sub>)R<sub>7</sub>、-OC(NR<sub>8</sub>)OR<sub>7</sub>、-SC(NR<sub>8</sub>)OR<sub>7</sub>、-NR<sub>7</sub>C(NR<sub>8</sub>)OR<sub>7</sub>、-OC(NR<sub>8</sub>)NR<sub>10</sub>R<sub>11</sub>、-SC(NR<sub>8</sub>)NR<sub>10</sub>R<sub>11</sub>、または-NR<sub>7</sub>C(NR<sub>8</sub>)NR<sub>10</sub>R<sub>11</sub>、-OP(O)(OR<sub>7</sub>)<sub>2</sub>、または-SP(O)(OR<sub>7</sub>)<sub>2</sub>である。好ましくは、R<sub>1</sub>は、-OH、-SH、-HNR<sub>7</sub>、-OC(O)NR<sub>10</sub>R<sub>11</sub>、-SC(O)NR<sub>10</sub>R<sub>11</sub>、-OC(O)R<sub>7</sub>、-SC(O)R<sub>7</sub>、-OC(O)OR<sub>7</sub>、-SC(O)OR<sub>7</sub>、-OS(O)<sub>p</sub>R<sub>7</sub>、-S(O)<sub>p</sub>OR<sub>7</sub>、-SS(O)<sub>p</sub>R<sub>7</sub>、-OS(O)<sub>p</sub>OR<sub>7</sub>、-SS(O)<sub>p</sub>OR<sub>7</sub>、-OC(S)R<sub>7</sub>、-SC(S)R<sub>7</sub>、-OC(S)OR<sub>7</sub>、-SC(S)OR<sub>7</sub>、-OC(S)NR<sub>10</sub>R<sub>11</sub>、-SC(S)NR<sub>10</sub>R<sub>11</sub>、-OC(NR<sub>8</sub>)R<sub>7</sub>、-SC(NR<sub>8</sub>)R<sub>7</sub>、-OC(NR<sub>8</sub>)OR<sub>7</sub>、-SC(NR<sub>8</sub>)OR<sub>7</sub>、-OP(O)(OR<sub>7</sub>)<sub>2</sub>、または-SP(O)(OR<sub>7</sub>)<sub>2</sub>である。より好ましくは、R<sub>1</sub>は、-OH、-SH、または-NHR<sub>7</sub>である。さらにより好ましくは、R<sub>1</sub>は-SHまたは-OHであり、

R<sub>3</sub>は、-OH、-SH、-NR<sub>7</sub>H、-OR<sub>26</sub>、-SR<sub>26</sub>、-NHR<sub>26</sub>、-O(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>OH、-O(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>SH、-O(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>NR<sub>7</sub>H、-S(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>OH、-S(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>SH、-S(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>NR<sub>7</sub>H、-OC(O)NR<sub>10</sub>R<sub>11</sub>、-SC(O)NR<sub>10</sub>R<sub>11</sub>、-NR<sub>7</sub>C(O)NR<sub>10</sub>R<sub>11</sub>、-OC(O)R<sub>7</sub>、-SC(O)R<sub>7</sub>、-NR<sub>7</sub>C(O)R<sub>7</sub>、-OC(O)OR<sub>7</sub>、-SC(O)OR<sub>7</sub>、-NR<sub>7</sub>C(O)OR<sub>7</sub>、-OCH<sub>2</sub>C(O)R<sub>7</sub>、-SCH<sub>2</sub>C(O)R<sub>7</sub>、-NR<sub>7</sub>CH<sub>2</sub>C(O)R<sub>7</sub>、-OCH<sub>2</sub>C(O)OR<sub>7</sub>、-SCH<sub>2</sub>C(O)OR<sub>7</sub>、-NR<sub>7</sub>CH<sub>2</sub>C(O)OR<sub>7</sub>、-OCH<sub>2</sub>C(O)NR<sub>10</sub>R<sub>11</sub>、-SCH<sub>2</sub>C(O)NR<sub>10</sub>R<sub>11</sub>、-NR<sub>7</sub>CH<sub>2</sub>C(O)NR<sub>10</sub>R<sub>11</sub>、-OS(O)<sub>p</sub>R<sub>7</sub>、-SS(O)<sub>p</sub>R<sub>7</sub>、-S(O)<sub>p</sub>OR<sub>7</sub>、-NR<sub>7</sub>S(O)<sub>p</sub>R<sub>7</sub>、-OS(O)<sub>p</sub>NR<sub>10</sub>R<sub>11</sub>、-SS(O)<sub>p</sub>NR<sub>10</sub>R<sub>11</sub>、-NR<sub>7</sub>S(O)<sub>p</sub>NR<sub>10</sub>R<sub>11</sub>、-OS(O)<sub>p</sub>OR<sub>7</sub>、-SS(O)<sub>p</sub>OR<sub>7</sub>、-NR<sub>7</sub>S(O)<sub>p</sub>OR<sub>7</sub>、-OC(S)R<sub>7</sub>、-SC(S)R<sub>7</sub>、-NR<sub>7</sub>C(S)R<sub>7</sub>、-OC(S)OR<sub>7</sub>、-SC(S)OR<sub>7</sub>、-NR<sub>7</sub>C(S)OR<sub>7</sub>、-OC(S)NR<sub>10</sub>R<sub>11</sub>、-SC(S)NR<sub>10</sub>R<sub>11</sub>、-NR<sub>7</sub>C(S)NR<sub>10</sub>R<sub>11</sub>、-OC(NR<sub>8</sub>)R<sub>7</sub>、-SC(NR<sub>8</sub>)R<sub>7</sub>、-NR<sub>7</sub>C(NR<sub>8</sub>)R<sub>7</sub>、-OC(NR<sub>8</sub>)OR<sub>7</sub>、-SC(NR<sub>8</sub>)OR<sub>7</sub>、-NR<sub>7</sub>C(NR<sub>8</sub>)OR<sub>7</sub>、-OC(NR<sub>8</sub>)NR<sub>10</sub>R<sub>11</sub>、-SC(NR<sub>8</sub>)NR<sub>10</sub>R<sub>11</sub>、-NR<sub>7</sub>C(NR<sub>8</sub>)NR<sub>10</sub>R<sub>11</sub>、-C(O)OH、-C(O)NHR<sub>8</sub>、-C(O)SH、-S(O)OH、-S(O)<sub>2</sub>OH、-S(O)NHR<sub>8</sub>、-S(O)<sub>2</sub>NHR<sub>8</sub>、-OP(O)(OR<sub>7</sub>)<sub>2</sub>、または-SP(O)(OR<sub>7</sub>)<sub>2</sub>である。好ましくは、R<sub>3</sub>は、-OH、-SH、-HNR<sub>7</sub>、-OC(O)NR<sub>10</sub>R<sub>11</sub>、-SC(O)NR<sub>10</sub>R<sub>11</sub>、-OC(O)R<sub>7</sub>、-SC(O)R<sub>7</sub>、-OC(O)OR<sub>7</sub>、-SC(O)OR<sub>7</sub>、-OS(O)<sub>p</sub>R<sub>7</sub>、-S(O)<sub>p</sub>OR<sub>7</sub>、-SS(O)<sub>p</sub>R<sub>7</sub>、-OS(O)<sub>p</sub>OR<sub>7</sub>、-SS(O)<sub>p</sub>OR<sub>7</sub>、-OC(S)R<sub>7</sub>、-SC(S)R<sub>7</sub>、-OC(S)OR<sub>7</sub>、-SC(S)OR<sub>7</sub>、-OC(S)NR<sub>10</sub>R<sub>11</sub>、-SC(S)NR<sub>10</sub>R<sub>11</sub>、-OC(NR<sub>8</sub>)R<sub>7</sub>、-SC(NR<sub>8</sub>)R<sub>7</sub>、-OC(NR<sub>8</sub>)OR<sub>7</sub>、-SC(NR<sub>8</sub>)OR<sub>7</sub>、-OP(O)(OR<sub>7</sub>)<sub>2</sub>、または-SP(O)(OR<sub>7</sub>)<sub>2</sub>である。より好ましくは、R<sub>3</sub>は、-OH、-SH、または-NHR<sub>7</sub>である。さらにより好ましくは、R<sub>3</sub>は-SHまたは-OHであり、

R<sub>7</sub>およびR<sub>8</sub>は、各発生に対して、独立して、-H、任意に置換されたアルキル、または任意に置換されたアルケニル、任意に置換されたアルキニル、任意に置換されたシクロアルキル、任意に置換されたシクロアルケニル、任意に置換されたヘテロシクリル、任意に置換されたアリール、任意に置換されたヘテロアリール、任意に置換されたアラルキル、または任意に置換されたヘテロアラルキルである。好ましくは、R<sub>7</sub>およびR<sub>8</sub>は各発生に対して、独立して、-H、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>アルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>シクロアルキル、任意に置換されたアリール、または任意に置換されたヘテロアリールである。より好ましくは、R<sub>7</sub>およびR<sub>8</sub>は各発生に対して、独立して、-H、またはC<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>アルキルであり、

10

20

30

40

50

$R_{10}$  および  $R_{11}$  は、各発生に対して、独立して、- H、任意に置換されたアルキル、または任意に置換されたアルケニル、任意に置換されたアルキニル、任意に置換されたシクロアルキル、任意に置換されたシクロアルケニル、任意に置換されたヘテロシクリル、任意に置換されたアリアル、任意に置換されたヘテロアリアル、任意に置換されたアラキル、または任意に置換されたヘテロアラキルである。好ましくは、 $R_{10}$  および  $R_{11}$  は各発生に対して、独立して、- H、C 1 - C 3 アルキル、C 1 - C 6 シクロアルキル、任意に置換されたアリアル、または任意に置換されたヘテロアリアルである。より好ましくは、 $R_{10}$  および  $R_{11}$  は各発生に対して、独立して、- H、または C 1 - C 3 アルキルであり、

あるいは、 $R_{10}$  および  $R_{11}$  はそれらが付着する窒素とともに、任意に置換されたヘテロシクリル、または任意に置換されたヘテロアリアルを形成する。好ましくは、 $R_{10}$  および  $R_{11}$  はそれらが付着する窒素とともに、任意に置換されたイミダゾリル、ピロリル、ピラゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、ピリジニル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、オキサゾリル、イソキサゾリル、オキサジアゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、チアジアゾリル、ピロリジニル、ピペリジニル、モルホリニル、ピラジニル、チオモルホリニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピランジニル、チオモルホリニル、テトラヒドロキノリニル、またはテトラヒドロイソキノリニルを形成する。より好ましくは、 $R_{10}$  および  $R_{11}$  はそれらが付着する窒素とともに、任意に置換されたピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、テトラヒドロイソキノリニル、モルホリニル、またはピラゾリルを形成し、

$R_{22}$  は、各発生に対して、独立して、- H、任意に置換されたアルキル、任意に置換されたアルケニル、任意に置換されたアルキニル、任意に置換されたシクロアルキル、任意に置換されたシクロアルケニル、任意に置換されたヘテロシクリル、任意に置換されたアリアル、任意に置換されたヘテロアリアル、任意に置換されたアラキル、または任意に置換されたヘテロアラキル、ハロアルキル、- C(O) $R_7$ 、- C(O)OR $_7$ 、- OC(O) $R_7$ 、- C(O)NR $_{10}$ R $_{11}$ 、- NR $_8$ C(O) $R_7$ 、- S(O) $_p$ R $_7$ 、- S(O) $_p$ OR $_7$ 、または - S(O) $_p$ NR $_{10}$ R $_{11}$  である。好ましくは、 $R_{22}$  は、- H、アルキル、アラキル、- C(O) $R_7$ 、- C(O)OR $_7$ 、または - C(O)NR $_{10}$ R $_{11}$  であり、

$R_{23}$  および  $R_{24}$  は、各発生に対して、独立して、- H、任意に置換されたアルキル、任意に置換されたアルケニル、任意に置換されたアルキニル、任意に置換されたシクロアルキル、任意に置換されたシクロアルケニル、任意に置換されたヘテロシクリル、任意に置換されたアリアル、任意に置換されたヘテロアリアル、任意に置換されたアラキル、または任意に置換されたヘテロアラキル、ハロ、シアノ、ニトロ、グアナジノ、ハロアルキル、ヘテロアルキル、- NR $_{10}$ R $_{11}$ 、- OR $_7$ 、- C(O) $R_7$ 、- C(O)OR $_7$ 、- OC(O) $R_7$ 、- C(O)NR $_{10}$ R $_{11}$ 、- NR $_8$ C(O) $R_7$ 、- SR $_7$ 、- S(O) $_p$ R $_7$ 、- OS(O) $_p$ R $_7$ 、- S(O) $_p$ OR $_7$ 、- NR $_8$ S(O) $_p$ R $_7$ 、または - S(O) $_p$ NR $_{10}$ R $_{11}$  である。好ましくは、 $R_{23}$  および  $R_{24}$  は、各発生に対して独立して、- H であり、

$R_{26}$  は C 1 - C 6 アルキルであり、

$R^a$  および  $R^b$  は、各発生に対して、独立して、- H、任意に置換されたアルキル、または任意に置換されたアルケニル、任意に置換されたアルキニル、任意に置換されたシクロアルキル、任意に置換されたシクロアルケニル、任意に置換されたヘテロシクリル、任意に置換されたアリアルまたはヘテロアリアル、任意に置換されたアラキルである。好ましくは、 $R^a$  および  $R^b$  は、各発生に対して、独立して、- OH、- CN、- SH、アミノ、C 1 - C 6 アルコキシ、アルキルスルファニル、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、またはシクロアルキルによって任意に置換された水素、C 1 - C 6 直鎖または分岐鎖アルキルである。より好ましくは、 $R^a$  および  $R^b$  は、各発生に対して、独立して、水素、メチル、エチル、プロピル、またはイソプロピルであり、

あるいは、 $R^a$  および  $R^b$  はそれらが付着する窒素とともに、任意に置換されたヘテロ

10

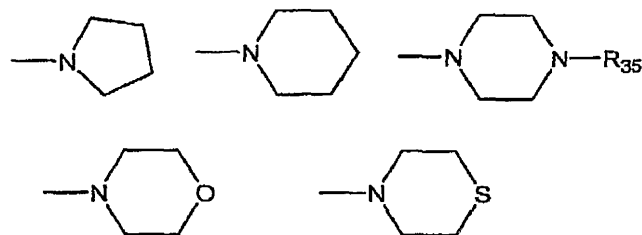
20

30

40

50

アリール、またはヘテロシクリルを形成する。好ましくは、 $R^a$  および  $R^b$  はそれらが付着する窒素とともに、置換または非置換非芳香族窒素含有ヘテロシクリルを形成する。より好ましくは、 $R^a$  および  $R^b$  はそれらが付着する窒素とともに、



10

であり、 $X_{14}$  は、O、S、または  $NR_7$  である。好ましくは、 $X_{14}$  はOであり、 $p$  は、各発生に対して、独立して0、1または2であり、 $m$  は、各発生に対して、独立して1、2、3、または4である。

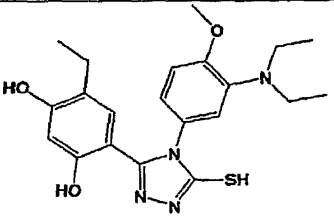
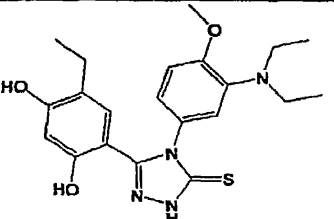
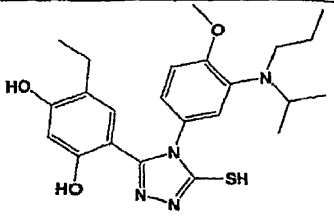
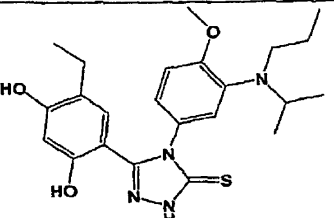
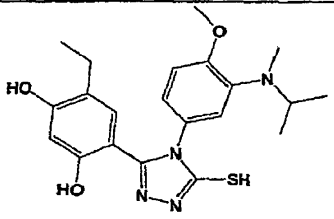
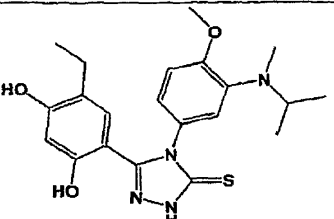
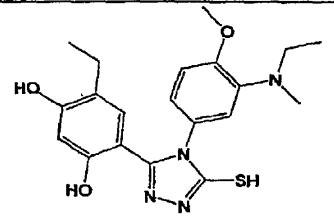
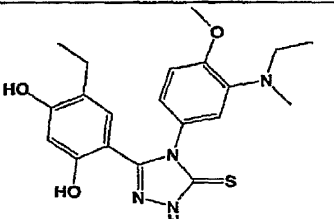
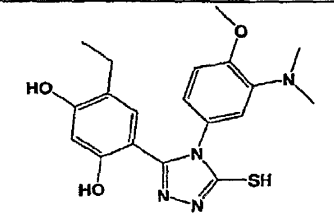
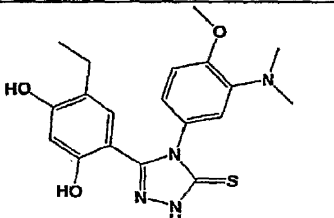
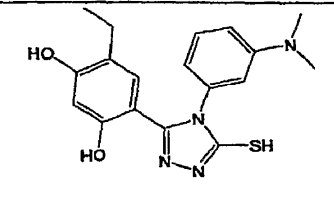
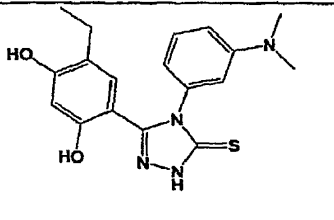
#### 【0163】

式 (II) および (III) によって示される化合物に対して好ましくは、 $R_1$  は、-OH、-SH、または  $-NHR_7$  であり、 $R_{22}$  は、-H、アルキル、アラルキル、 $-C(O)R_7$ 、 $-C(O)OR_7$ 、または  $-C(O)NR_{10}R_{11}$  である。より好ましくは、 $R_1$  は、-OH、-SH、または  $-NHR_7$  であり、 $R_{22}$  は、-H、アルキル、アラルキル、 $-C(O)R_7$ 、 $-C(O)OR_7$ 、または  $-C(O)NR_{10}R_{11}$  であり、 $X_{14}$  はOである。残りの変数に対する値、および好ましい値は、上記に定められるとおりである。

20

#### 【0164】

本発明の典型的な化合物は、下記の表1で表現され、その互変異性体、薬学的に容認可能な塩、溶媒和物、包接化合物、水和物、多形体、またはプロドラッグを含む。

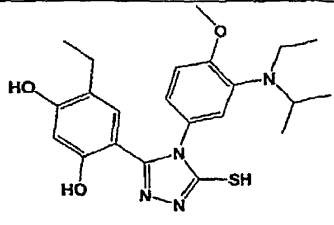
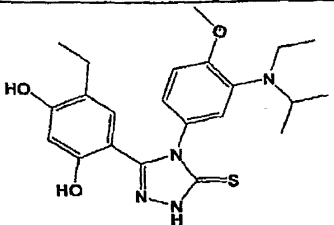
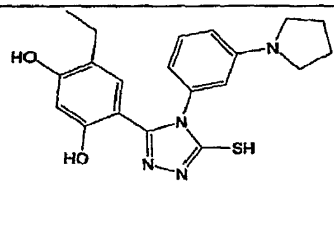
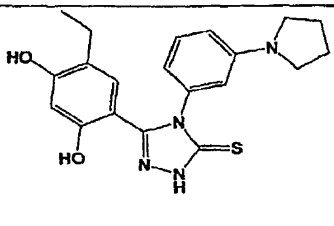
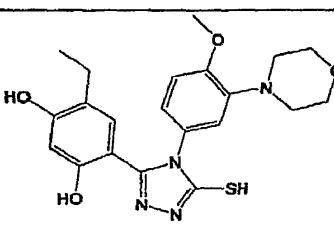
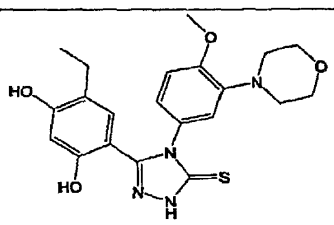
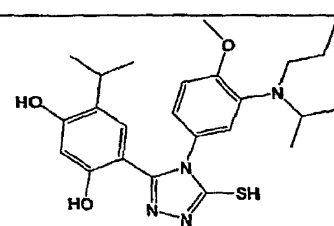
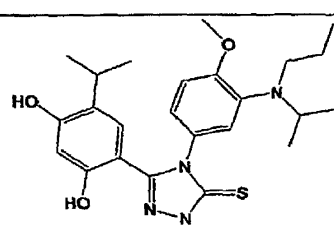
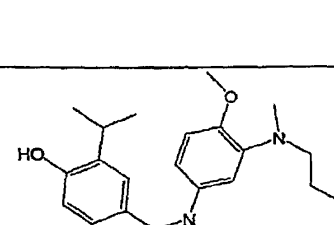
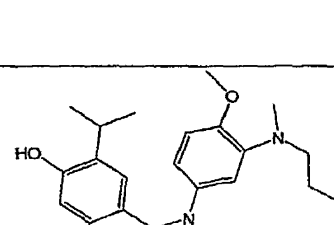
NO.	構造	互変異性構造	名前
			4-(4-(3- ジェチルアミノ)-4- メトキシフェニル)-5- メルカプト-4H-1, 2, 4-トリアゾール-3- イル)-6-エチルベンゼン- 1, 3-ジオール
2			4-(4-(3-(N- イソプロピル-N- プロピルアミノ)-4- メトキシフェニル)-5- メルカプト-4H-1, 2, 4-トリアゾール-3- イル)-6-エチルベンゼン- 1, 3-ジオール
3			4-(4-(3-(N- イソプロピル-N- メチルアミノ)-4- メトキシフェニル)-5- メルカプト-4H-1, 2, 4-トリアゾール-3- イル)-6-エチルベンゼン- 1, 3-ジオール
4			4-(4-(3-(N- エチル-N-メチルアミノ)- 4-メトキシフェニル)-5- メルカプト-4H-1, 2, 4-トリアゾール-3- イル)-6-エチルベンゼン- 1, 3-ジオール
5			4-(4-(3- ジメチルアミノ)-4- メトキシフェニル)-5- メルカプト-4H-1, 2, 4-トリアゾール-3- イル)-6-エチルベンゼン- 1, 3-ジオール
6			4-(4-(3- ジメチルアミノ) フェニル)-5- メルカプト-4H-1, 2, 4-トリアゾール-3- イル)-6-エチルベンゼン- 1, 3-ジオール

10

20

30

40

7			4-(4-(3-(N-エチル-N-イソプロピルアミノ)-4-メトキシフェニル)-5-メルカプト-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)-6-エチルベンゼン-1,3-ジオール
8			4-エチル-6-(5-メルカプト-4-(3-(ピロリジン-1-イル)フェニル)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ベンゼン-1,3-ジオール
9			4-エチル-6-(5-メルカプト-4-(4-(メトキシ-3-モルホリノフェニル)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ベンゼン-1,3-ジオール
10			4-(4-(3-(N-イソプロピル-N-プロピルアミノ)-4-メトキシフェニル)-5-メルカプト-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)-6-イソプロピルベンゼン-1,3-ジオール
11			4-(4-(3-(N-メチル-N-プロピルアミノ)-4-メトキシフェニル)-5-メルカプト-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)-6-イソプロピルベンゼン-1,3-ジオール

10

20

30

40

12			4-(4-(3-(N- メチル-N-エチルアミノ)- 4-メトキシフェニル)- 5-メルカプト-4H-1, 2, 4-トリアゾール-3- イル)-6- イソプロピルベンゼン- 1, 3-ジオール
13			4-(4-(4- ジメチルアミノ)-3- メトキシフェニル)-5- メルカプト-4H-1, 2, 4-トリアゾール-3- イル)-6-エチルベンゼン- 1, 3-ジオール
14			
15			4-(4-(3- アミノフェニル)-5- メルカプト-4H-1, 2, 4-トリアゾール-3- イル)-6-エチルベンゼン- 1, 3-ジオール
16			
17			4-(4-(3-(N- イソペンチル-N- メチルアミノ)-4- メトキシフェニル)-5- メルカプト-4H-1, 2, 4-トリアゾール-3- イル)-6- イソプロピルベンゼン- 1, 3-ジオール

10

20

30

40

18			
19			4-(4-(3-(N-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-N-メチルアミノ)-4-メトキシフェニル)-5-メルカプト-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)-6-イソプロピルベンゼン-1,3-ジオール
20			4-(4-(3-(N-(2-メトキシエチル)-N-メチルアミノ)-4-メトキシフェニル)-5-メルカプト-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)-6-イソプロピルベンゼン-1,3-ジオール
21			4-(4-(3-(N-(シクロプロピルメチル)-N-メチルアミノ)-4-メトキシフェニル)-5-メルカプト-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)-6-イソプロピルベンゼン-1,3-ジオール

10

20

30

22			4-(4-(3-(N- ブチル-N-メチルアミノ)- 4-メトキシフェニル)-5- メルカプト-4H-1, 2, 4-トリアゾール-3- イル)-6- イソプロピルベンゼン- 1, 3-ジオール
23			4-(4-(3-(N- イソブチル-N- メチルアミノ)-4- メトキシフェニル)-5- メルカプト-4H-1, 2, 4-トリアゾール-3- イル)-6- イソプロピルベンゼン- 1, 3-ジオール
24			4-(4-(3-(N-(2- (1H-イミダゾール-1- イル)エチル)-N- メチルアミノ)-4- メトキシフェニル)-5- メルカプト-4H-1, 2, 4-トリアゾール-3- イル)-6- イソプロピルベンゼン- 1, 3-ジオール
25			4-(4-(3-(N- メチル-N- プロピルアミノ)-4- メトキシフェニル)-5- メルカプト-4H-1, 2, 4-トリアゾール-3- イル)-6- イソプロピルベンゼン- 1, 3-ジオール

10

20

30



26		4-(4-(3-(ジメチルアミノ)-4-(メチルチオ)フェニル)-5-メルカプト-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)-6-イソプロピルベンゼン-1,3-ジオール
27		4-(4-(3-(1H-ピロール-1-イル)フェニル)-5-ヒドロキシ-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)-6-エチルベンゼン-1,3-ジオール
28		4-(4-(3-(1H-イミダゾール-1-イル)フェニル)-5-メルカプト-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)-6-イソプロピルベンゼン-1,3-ジオール
29		
30		

10

20

30

31			4-(4-(4-(ジメチルアミノ)フェニル)-5-メルカプト-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)-6-エチルベンゼン-1,3-ジオール
32			4-(4-(4-(ジエチルアミノ)フェニル)-5-メルカプト-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)-6-エチルベンゼン-1,3-ジオール
33			4-エチル-6-(5-メルカプト-4-(4-(モルホリノフェニル)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ベンゼン-1,3-ジオール
34			4-(4-(4-(1H-イミダゾール-1-イル)フェニル)-5-メルカプト-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)-6-エチルベンゼン-1,3-ジオール
35			4-(4-(2,5-ジエトキシ-4-(モルホリノフェニル)-5-メルカプト-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)-6-エチルベンゼン-1,3-ジオール

10

20

30

36			4-(4-(3-(1H- ピロール-1-イル) フェニル)-5-メルカプト- 4H-1, 2, 4- トリアゾール-3-イル)- 6-エチルベンゼン- 1, 3-ジオール
37			4-(4-(4-(1H- ピラゾール-1-イル) フェニル)-5-メルカプト- 4H-1, 2, 4- トリアゾール-3-イル)- 6-エチルベンゼン- 1, 3-ジオール
38			4-(4-(4-(アミノ)- 3-ヒドロキシフェニル)- 5-メルカプト-4H-1, 2, 4-トリアゾール-3- イル)-6-エチルベンゼン- 1, 3-ジオール
39			4-(4-(4- (メチルアミノ)-3- ヒドロキシフェニル)-5- メルカプト-4H-1, 2, 4-トリアゾール-3- イル)-6-エチルベンゼン- 1, 3-ジオール
40			4-(4-(4- ジメチルアミノ)-3- メチルフェニル)-5- メルカプト-4H-1, 2, 4-トリアゾール-3- イル)-6-エチルベンゼン- 1, 3-ジオール

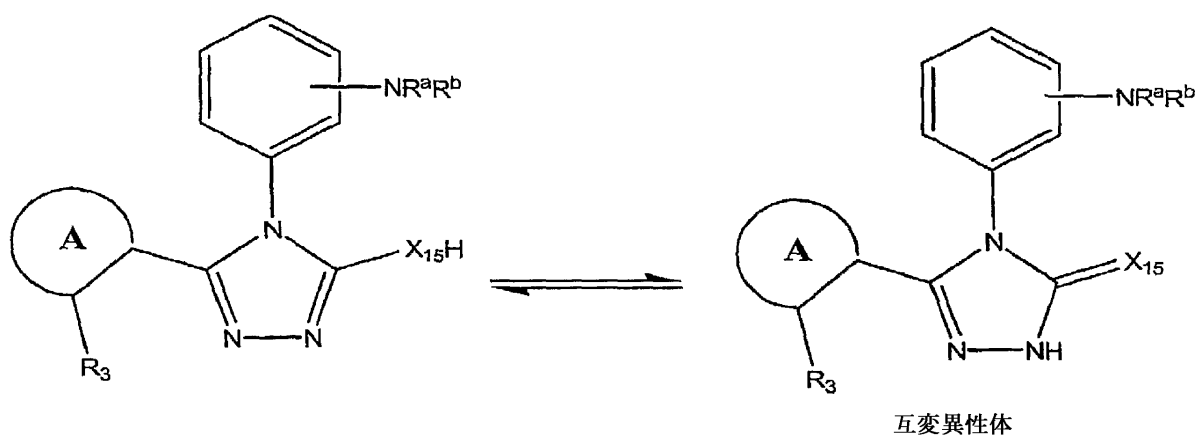
【 0 1 6 5 】

特定の場合において、以下に示される互変異性構造のような、開示される化合物の互変異性型が存在する。

10

20

30



10

$X_{15} = O, S, \text{または } NR_7$

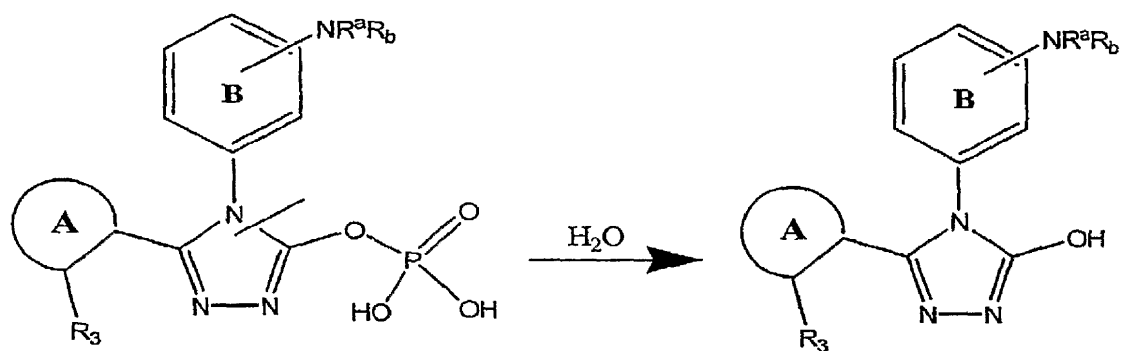
【 0 1 6 6 】

当然のことながら、化合物が本書において構造式によって示されるとき、前記化合物に対して存在する可能性のある、すべての他の互異変性型が前記構造式に包含される。上記で示される1つに類似の互変異性構造を形成することができる、本書で開示される化学式によって示される化合物もまた好まれる。

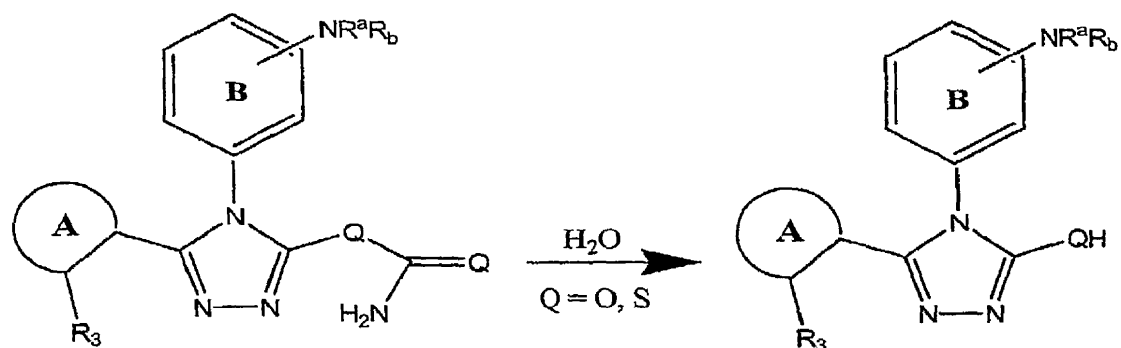
20

【 0 1 6 7 】

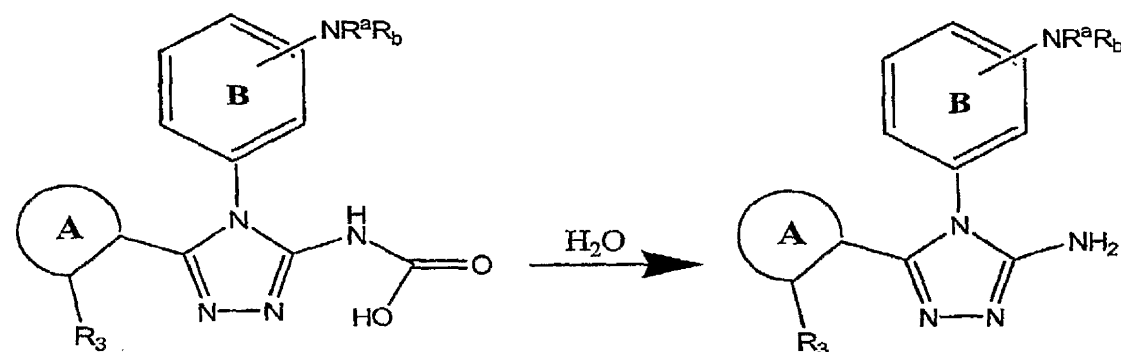
同様に、プロドラッグ、つまり本発明の化合物に生体内で代謝または加水分解することができる化合物は、本説明によって包含される。例えば、本発明の化合物の次のような実施例は、次のような反応において生体内で生成することができる。



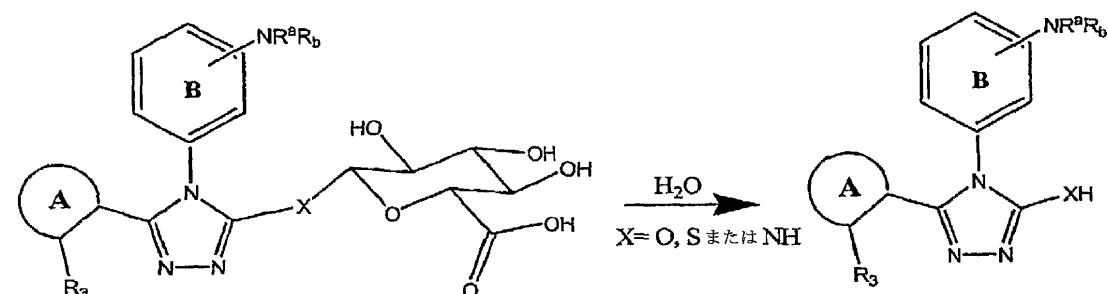
10



20



30



40

【0168】

当業者であれば、本説明によって包含されるプロドラッグを得るために、本発明の前記化合物とともにその他の加水分解型保護基を採用できることを理解するであろう。

【0169】

いずれの理論にも束縛されるものではないが、本発明の化合物が、上記で示される互変異性型におけるHsp90に優先的に結合し、それによって、Hsp90の活性を抑制すると考えられる。

【0170】

#### C. 本発明の化合物を製造する方法

本発明の化合物は、標準的な周知の合成方法論を介して得ることができる。例えば、March, J. 先進的有機化学、反応の機構および構造、第4版、1992年などを参照

50

。

## 【 0 1 7 1 】

本発明の化合物はまた、次の仮出願にあるように製造されることができる：2006年5月25日出願の60/808,376、2006年5月25日出願の60/808,342、および2006年5月25日出願の60/808,375、これらは参照することによりその全体が本書に組み込まれる。

## 【 0 1 7 2 】

特に、本発明の化合物は、安息香酸(1)をアミノフェニル(2)で加熱し、フェニルベンズアミド(3)を生成し、それは次にヒドラジンと反応することができ、トリアゾール(4)を生成することによって得ることができる(下記のスキームIを参照)。したがって、本発明の化合物および中間体の調製に役立つ出発物質は、市販されているか、既知の合成法および試料を使用して、市販されている材料から調製することができる。

10

## 【 0 1 7 3 】

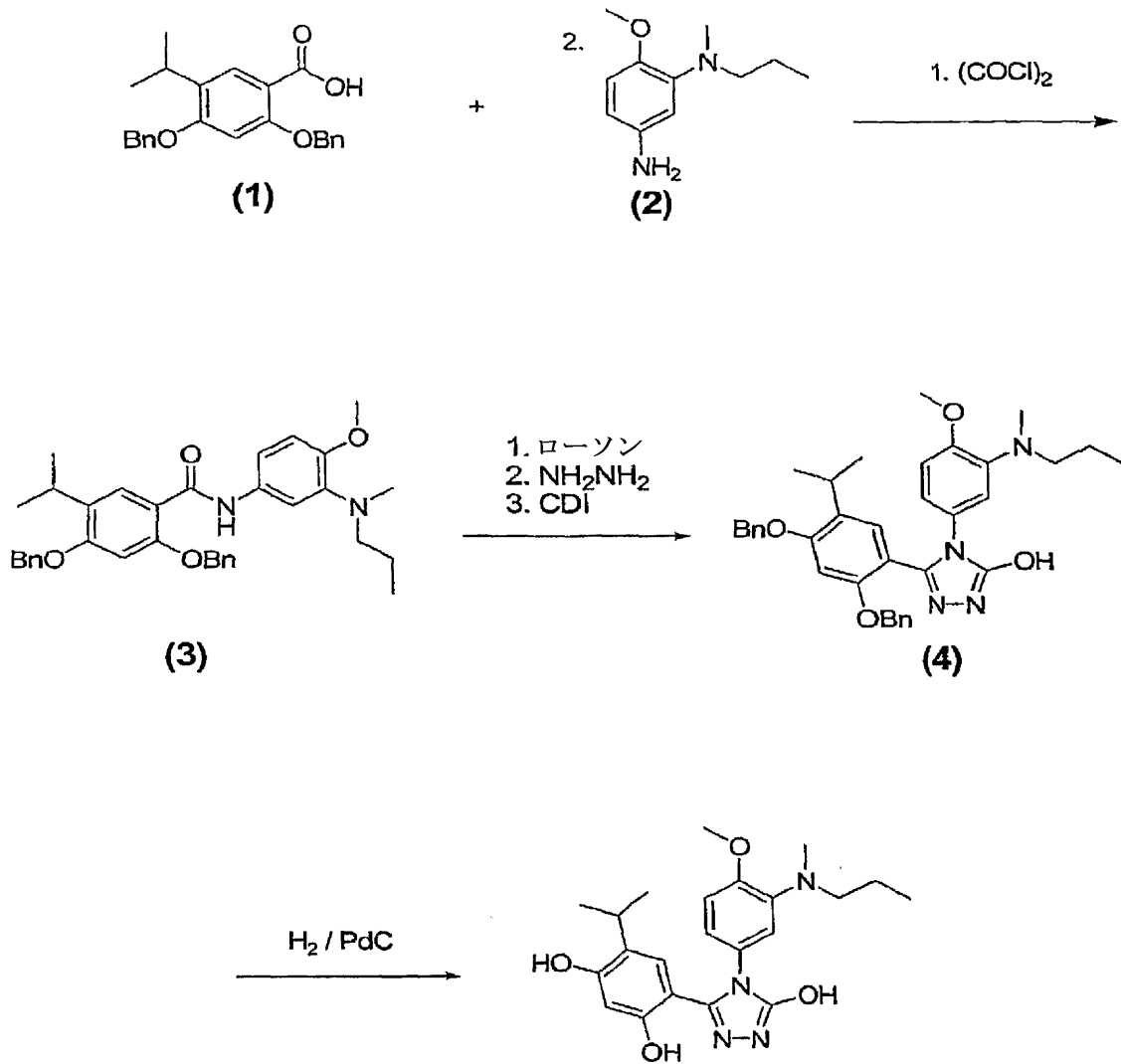
反応性官能基は、1つ以上の反応ステップの間保護され、次に元の機能性を回復させるために脱保護されることができる。ヒドロキシル基に対する適切な保護基の例は、ベンジル、メトキシメチル、アリル、トリメチルシリル、tertブチルジメチルシリル、酢酸および同類のものを含む。適切なアミン保護基の例は、ベンジルオキシカルボニル、tertブトキシカルボニル、tertブチル、ベンジルおよびフルオレニルメチロキシカルボニル(Fmoc)を含む。適切なチオール保護基は、ベンジル、tertブチル、アセチル、メトキシメチルなど含む。

20

その他の適切な保護基は、当業者にとっては周知であり、T.W.Greenlee、有機合成における保護基、John Wiley & Sons, Inc. 1981年、にあるものを含む。

スキームI：

スキームI：本発明のトリアゾール化合物の合成



10

20

## 【 0 1 7 4 】

さらに、本発明の化合物は、下記のスキーム I I、I I I、I V、および例 1 - 4 0 に示されるように調製されることもできる。

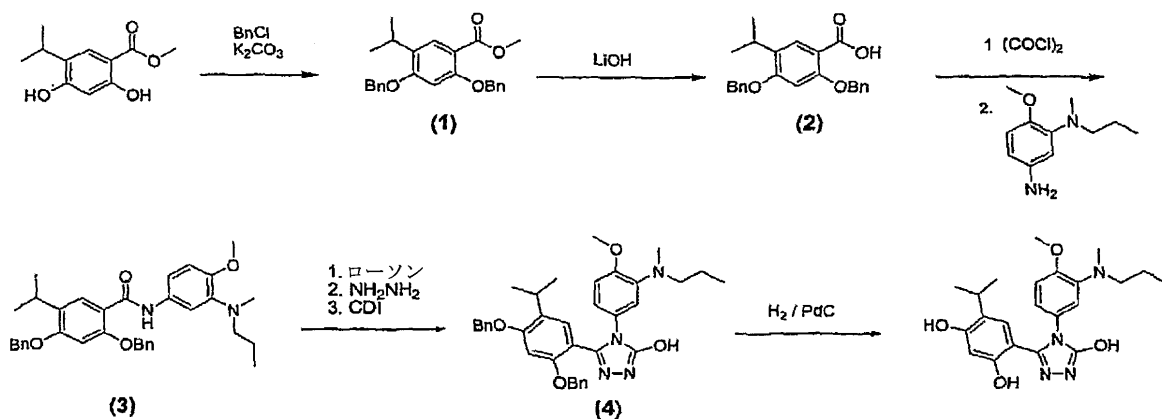
30

## 【 0 1 7 5 】

一実施例では、化合物は、スキーム I Iで示されるように調製されることができる。ジヒドロキシ安息香酸メチルエステルが塩化ベンジルと反応され、B i s - ベンジルオキシ安息香酸メチルエステル ( 1 ) を生成する。B i s - ベンジルオキシ安息香酸メチルエステルは次に、B i s - ベンジルオキシ安息香酸 ( 2 ) を生成するために、L i O H で加熱されることができる。B i s - ベンジルオキシ安息香酸 ( 2 ) は次に、フェニル - ベンズアミド ( 3 ) を生成するために、アミノフェニルと反応される。フェニル - ベンズアミド ( 3 ) は次に、トリアゾール ( 4 ) を生成するために、ヒドラジンと反応される。ヒドロキシ基は次に、最終生成物を生成するために、炭上のパラジウムの存在下で非保護となる

40

スキーム I I



10

## 【 0 1 7 6 】

別の実施例では、化合物はスキーム I I I で示されるように調製されることができる。ニトロアニリン (1) は、ニトロ - フェニル - プロピオン酸アミド (2) を生成するために、プロピオン酸クロライドを反応されることができる。NaH は次に、純生成物、ニトロ - フェニル - N - メチル - プロピオン酸アミド (3) を生成するために、無水 THF 中の (2) の溶液に添加され、続いてヨードメタンが添加されることができる。

## 【 0 1 7 7 】

ニトロ - フェニル - N - メチル - プロピオン酸アミド (3)、およびボラン - 硫化メチルの合成物が加熱され、ニトロ - フェニル - メチル - プロピル - アミン (4) を生成する。Pd - C を含む MeOH / EtOAc 中の (4) の溶液は、N - メチル - N - プロピル - ベンゼン - 1, 3 - ジアミン (5) を生成するために、水素化を施されることができる。

20

## 【 0 1 7 8 】

CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 中の (5) の攪拌溶液に、1, 1' - チオカルボニルジイミダゾールが添加されることができ、(5 - イソチオシアナト - 2 - メトキシ - フェニル) - メチル - プロピル - アミン (6) を生成する。

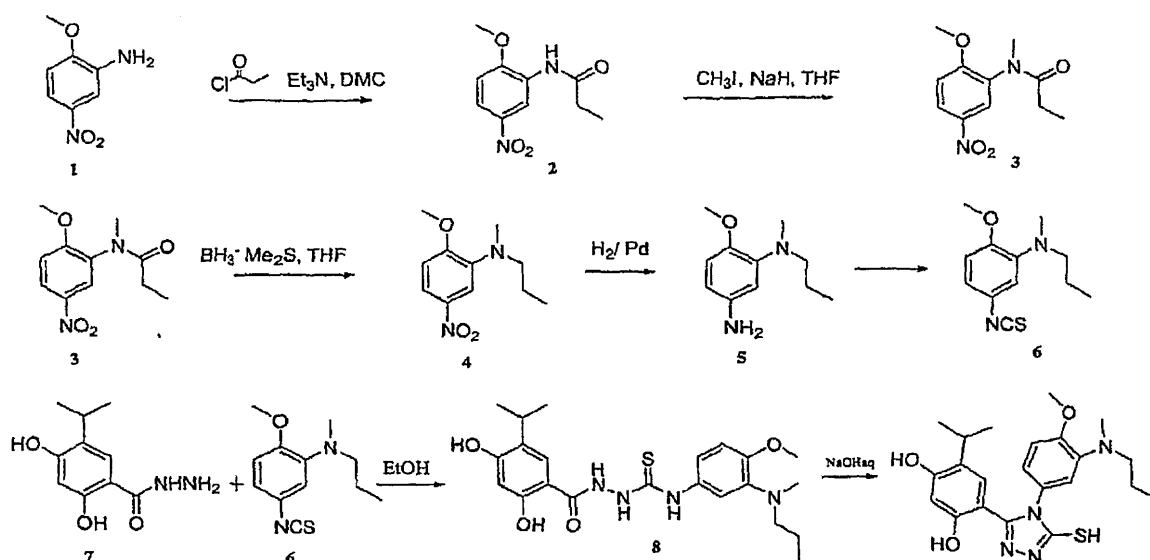
## 【 0 1 7 9 】

イソチオシアネート酸塩 (6) は、ヒドラジド (7) と反応されることができ、中間体 (8) を生成する。水中の NaOH の溶液が中間体 (8) に添加されることができ、それは次に窒素で洗い流され、加熱されることができる。反応混合物は、次に冷却および酸性化されることができる。混合物は次にろ過および精製されることができ、4 - イソプロピル - 6 - { 5 - メルカプト - 4 - [ 4 - メトキシ - 3 - (メチル - プロピル - アミノ) - フェニル ] - 4H - [ 1, 2, 4 ] トリアゾール - 3 - イル } - ベンゼン - 1, 3 - ジオールを生成する。

30

## スキーム I I I





10

## 【 0 1 8 0 】

別の実施例では、化合物はスキーム I V で示されるように調製されることができる。プロモ - ニトロベンゼン ( 1 ) は、 $N^1, N^2, N^2$  - トリメチルエタン - 1, 2 - ジアミンと反応されることができ、 $N^1$  - ( ニトロフェニル ) -  $N^1, N^2, N^2$  - トリメチルエタン - 1, 2 - ジアミン ( 2 ) を生成する。 ( 2 ) の溶液は水素化を施され、セリットの短いパッドを通過し、MeOHで洗浄され、減圧下で蒸発されることができ、チオカルボジイミダゾールは次に ( 2 ) に添加されることができ、 $N^1$  - ( イソチオシアナト - フェニル ) -  $N^1, N^2, N^2$  - トリメチルエタン - 1, 2 - ジアミン ( 3 ) を生成する。

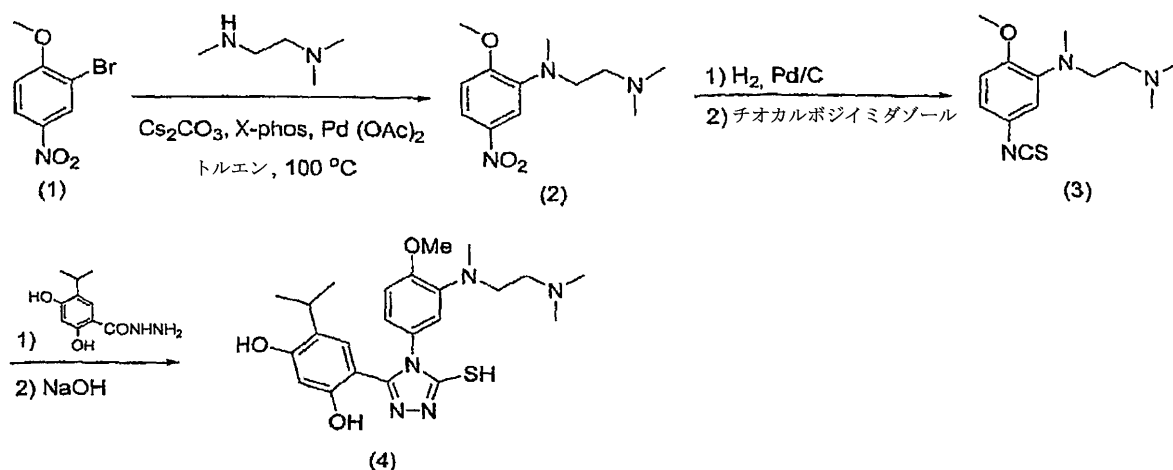
20

## 【 0 1 8 1 】

イソチオシアン酸塩 ( 3 ) は次に、安息香酸ヒドラジドと反応することができ、最終生成物、4 - ( 4 - ( 3 - ( ( 2 - ( ジメチルアミノ ) エチル ) ( メチル ) アミノ ) - 4 - メトキシフェニル ) - 5 - メルカプト - 4 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - イル ) - 6 - イソプロピルベンゼン - 1, 3 - ジオール ( 4 ) を生成する。

30

## スキーム I V



40

## 【 0 1 8 2 】

## D . 本発明の化合物の使用

## 【 0 1 8 3 】

本発明は、Hsp90の活性を抑制、または癌などの増殖障害、または1つ以上のその症状を予防、治療、管理、または改善するために、本発明の1つ以上の化合物、および前記化合物を備える組成物を被験体、好ましくはヒト被験体に投与するステップを伴う治療

50

法に向けられる。

【0184】

一側面において、本発明は、化学式(Ⅰ)-(XXXV)、または表1によって表される化合物の有効量を細胞に投与するステップを含む、細胞中のHsp90の活性を抑制する方法を提供する。一実施例において、前記化合物は、被験体、好ましくは哺乳類、より好ましくはヒトの細胞に投与される。

【0185】

一実施例において、本発明は、c-kitの異常発現および/または活性化が要因として関係している癌を治療するステップに向けられる。前記方法は、化学式(Ⅰ)-(XXXV)、もしくはそのいかなる実施例によって表される化合物、または表1に示される化合物の有効量を患者に投与するステップを含む。

10

【0186】

一実施例において、本発明は、Bcr-Ablの発現が要因として関係している癌を治療するステップに向けられる。前記方法は、化学式(Ⅰ)-(XXXV)、もしくはそのいかなる実施例によって表される化合物、または表1に示される化合物の有効量を患者に投与するステップを含む。

【0187】

一実施例において、本発明は、flt3の異常発現および/または活性化が要因として関係している癌を治療するステップに向けられる。前記方法は、化学式(Ⅰ)-(XXXV)、もしくはそのいかなる実施例によって表される化合物、または表1に示される化合物の有効量を患者に投与するステップを含む。

20

【0188】

一実施例において、本発明は、EGFRの異常発現および/または活性化が要因として関係している癌を治療するステップに向けられている。前記方法は、化学式(Ⅰ)-(XXXV)、もしくはそのいかなる実施例によって表される化合物、または表1に示される化合物の有効量を患者に投与するステップを含む。

【0189】

一実施例において、本発明は、Hsp90が正常細胞と比較して過剰発現される癌を治療するステップに向けられる。前記方法は、化学式(Ⅰ)-(XV)、もしくはそのいかなる実施例によって表される化合物、または表1に示される化合物の有効量を患者に投与するステップを含む。Hsp90が過剰発現される癌の例は、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫(DLBCL)を含む。

30

【0190】

一側面において、本発明は、化学式(Ⅰ)-(XXXV)、もしくはそのいかなる実施例によって表される化合物、または表1によって示される化合物の有効量を細胞に投与するステップを含む、細胞中のHsp90の活性を抑制する方法を提供する。一実施例において、前記化合物は、被験体、好ましくは哺乳類、より好ましくはヒトの細胞に投与される。

【0191】

別の側面において、本発明は、化学式(Ⅰ)-(XXXV)、もしくはそのいかなる実施例によって表される化合物、または表1によって示される化合物の有効量を哺乳類に投与するステップを含む、哺乳類における増殖障害を治療または予防する方法を提供する。一実施例において、前記化合物はヒトに投与され、増殖障害を治療または予防する。もう1つの実施例において、前記増殖障害は癌である。もう1つの実施例において、前記化合物は、1つ以上の付加的治療薬とともに投与される。好ましい実施例において、前記付加的治療薬は抗癌剤である。

40

【0192】

別の側面において、本発明は、化学式(Ⅰ)-(XXXV)、もしくはそのいかなる実施例によって表される化合物、または表1によって示される化合物の有効量を哺乳類に投与するステップを含む、哺乳類における癌を治療する方法を提供する。一実施例において

50

、前記化合物はヒトに投与され、癌を治療または予防する。

もう1つの実施例において、前記化合物は、1つ以上の付加的治療薬とともに投与される。好ましい実施例において、前記1つ以上の付加的治療薬は抗癌剤である。

【0193】

別の側面において、本発明は、化学式(I)-(XXXV)、もしくはそのいかなる実施例によって表される化合物、または表1によって示される化合物の有効量を哺乳類に投与するステップを含む、哺乳類におけるc-k i t関連癌を治療する方法を提供する。一実施例において、前記化合物はヒトに投与され、c-k i t関連癌を治療または予防する。もう1つの実施例において、前記化合物は、1つ以上の付加的治療薬とともに投与される。好ましい実施例において、前記1つ以上の付加的治療薬は抗癌剤である。

10

【0194】

別の側面において、本発明は、化学式(I)-(XXXV)、もしくはそのいかなる実施例によって表される化合物、または表1によって示される化合物の有効量を哺乳類に投与するステップを含む、哺乳類におけるB c r - A b l関連癌を治療する方法を提供する。一実施例において、前記化合物はヒトに投与され、B c r - A b l関連癌を治療または予防する。別の実施例において、前記化合物は、1つ以上の付加的治療薬とともに投与される。好ましい実施例において、前記1つ以上の付加的治療薬は抗癌剤である。

【0195】

別の側面において、本発明は、化学式(I)-(XXXV)、もしくはそのいかなる実施例によって表される化合物、または表1によって示される化合物の有効量を哺乳類に投与するステップを含む、哺乳類におけるf l t 3関連癌を治療する方法を提供する。一実施例において、前記化合物はヒトに投与され、f l t 3関連癌を治療または予防する。もう1つの実施例において、前記化合物は、1つ以上の付加的治療薬とともに投与される。好ましい実施例において、前記1つ以上の付加的治療薬は抗癌剤である。

20

【0196】

別の側面において、本発明は、化学式(I)-(XXXV)、もしくはそのいかなる実施例によって表される化合物、または表1によって示される化合物の有効量を哺乳類に投与するステップを含む、哺乳類におけるE G F R関連癌を治療する方法を提供する。一実施例において、前記化合物はヒトに投与され、E G F R関連癌を治療または予防する。もう1つの実施例において、前記化合物は、1つ以上の付加的治療薬とともに投与される。好ましい実施例において、前記1つ以上の付加的治療薬は抗癌剤である。

30

【0197】

別の側面において、本発明は、化学式(I)-(XXXV)、もしくはそのいかなる実施例によって表される化合物、または表1によって示される化合物の有効量を哺乳類に投与するステップを含む、同じ種類の正常細胞と比べたH s p 9 0の上方調節によって特徴付けられる哺乳類における癌を治療するステップを提供する。一実施例において、前記化合物はヒトに投与され、H s p 9 0の上方調節に関連する前記癌を治療または予防する。もう1つの実施例において、H s p 9 0の上方調節に関連する前記癌はD L B Cである。もう1つの実施例において、前記化合物は、1つ以上の付加的治療薬とともに投与される。好ましい実施例において、前記1つ以上の付加的治療薬は抗癌剤である。

40

【0198】

別の側面において、本発明は、化学式(I)-(XXXV)、もしくはそのいかなる実施例によって表される化合物、または表1によって示される化合物の有効量を被験体に投与するステップを含む、それを必要とする被験体の血管形成を治療または抑制する方法を提供する。

【0199】

別の側面において、本発明は、化学式(I)-(XXXV)、もしくはそのいかなる実施例によって表される化合物、または表1によって示される化合物の有効量に新生脈管構造を接触させるステップを含む、新生脈管構造内の血流を遮断、閉塞、または他の方法で妨害する方法を提供する。一側面において、前記新生血管構造は被験体内にあり、表1 -

50

5を含む、化学式(I)-(XXXV)、もしくはそのいかなる実施例によって表される化合物、または表1によって示される化合物の有効量を被験体に投与することによって、前記新生血管構造の血流は遮断、閉塞、または妨害される。一側面において、前記被験体はヒトである。

【0200】

#### 1. c - K i t 関連癌

前記c - k i tに結合するSCFは、造血幹および前駆細胞をアポトーシスから保護する(Leera、1997年、J. Immunol.、159:3211-3219)ことによって、コロニー形成および造血に貢献する。c - k i tの発現は、急性骨髄性白血病(AML)において頻繁に観察され、急性リンパ性白血病(ALL)において時折観察される(レビューについては、Sperlingら、1997年、Haemat.、82:617-621; Escrignanoら、1998年、Leuk. Lymph.、30:459-466を参照)。c - k i tはAML細胞の大部分において発現されるが、その発現は病気の進行の前兆であるようには見えない(Sperlingら、1997年、Haemat. 82:617-621)。しかし、SCFは、化学療法薬によって誘発されるアポトーシスからAML細胞を保護した(Hassanら、1996年、Acta. Hem.、95:257-262)。したがって、本発明の前記化合物によるHsp90の抑制によって引き起こされるc - k i tの分解はこれらの薬剤の有効性を高め、かつAML細胞のアポトーシスを誘発する可能性がある。

【0201】

骨髄異形成症候群(Sawadara、1996年、血液、88:319-327)、または慢性骨髄性白血病(CML)(Sawaira、1996年、Exp. Hem.、2:116-122)患者からの細胞のクローン性増殖は、他のサイトカインと組み合わせてSCFによって著しく増進されることが分かった。CMLは、骨髄のフィラデルフィア染色体陽性細胞の拡大を特徴とし(Verfaillieら、1998年、Leuk.、12:136-138)、これは主にアポトーシス死の抑制に起因すると思われる(Jones、1977年、Curr. Opin. One、9:3-7)。前記フィラデルフィア染色体の生成物であるp210. sup. BCR - ABLは、アポトーシスの抑制の仲立ちをすることが報告されている(Bedira、1995年、血液、86:1148-1158)。p210. sup. BCR - ABL、および前記c - k i t R T Kはいずれもアポトーシスを抑制し、p62. sup. dokが基質として示唆されているため(Carpinoら、1997年、細胞、88:197-204)、これらのキナーゼによって仲立ちされるクローン性増殖が、共通信号経路を通して起こることが可能である。しかし、c - k i tはp210. sup. BCR - ABLと直接相互作用することが報告されており(Hallekら、1996年、Brit. J. Haem.、94:5-16)、それはc - k i tがCMLの病理の原因として、より大きな役割を有する可能性があることを示唆する。したがって、本発明の前記化合物によるHsp90の抑制によって引き起こされるc - k i tの分解は、CMLの治療において役立つことが判明するであろう。

【0202】

正常な結腸直腸粘膜はc - k i tを発現しない(Belloneら、1997年、J. Cell Physiol.、172:1-11)。しかし、c - k i tは結腸直腸癌でしばしば発現され(Belloneら、1997年、J. Cell Physiol.、172:1-11)、SCFおよびc - k i tの自己分泌ループはいくつかの結腸癌株内で観察されている(Toyotaら、1993年、Turn. Biol.、14:295-302; Lahmら、1995年、細胞増殖および分化、6:1111-1118; Belloneら、1997年、J. Cell Physiol.、172:1-11)。さらに、中和抗体の使用(Lahmら、1995年、細胞増殖および分化、6:1111-1118)、およびc - k i tおよび/またはSCFの下方調節による前記自己分泌ループの妨害は、細胞増殖を著しく抑制する(Lahmら、1995年、細胞増殖および分化、6:1111-1118; Belloneら、1997年、J. Cell Phys

i o l .、172:1-11)。

【0203】

SCF/c-kit自己分泌ループは、胃癌細胞株内で観察されており(Turnerら、1992年、血液、80:374-381; Hassanら、1998年、Digest. Dis. Science、43:8-14)、構成的c-kit活性化も消化管間質腫瘍(GIST)にとって重要であると思われる。GISTは、消化器系の最も一般的な間葉腫瘍である。GISTの90%以上がc-kitを発現し、これらの腫瘍の推定源が、Cajalの間質細胞(ICC)であることと、つじつまがあう(Hirotaら、1998年、科学、279:577-580)。数人の異なる患者からのGISTにおいて発現された前記c-kitは、細胞内膜近傍領域内に突然変異を有し、構成的活性化に至ることが観察された(Hirotaら、1998年、科学、279:577-580)。したがって、本発明の前記化合物によるHsp90の抑制によって引き起こされるc-kitの分解は、これらの癌の治療に対する有効な手段となるであろう。

10

【0204】

雄生殖細胞腫瘍は、胚細胞の特徴を保持する精上皮腫、および胚分化の特徴を示す非精上皮腫に組織学的に分類されている。精上皮腫および非精上皮腫の両方が、浸潤前段階指定上皮内癌(CIS)から始まると考えられる(Murttyら、1998年、Sem. Oncol.、25:133-144)。c-kitおよびSCFの両方が、胚発生中の正常な性器の発育に必須であることが報告されている(Lovelandら、1997年、J. Endocrinol.、153:337-344)。前記受容体または前記リガンドのどちらかの欠損は、胚細胞を欠いた動物を結果としてもたらず。出生後検査において、c-kitはライディヒ細胞および精源細胞において発現されることが分かっている一方で、SCFはセルトリ細胞中に発現された(Lovelandら、1997年、J. Endocrinol.、153:337-344)。精巣腫瘍は、ヒト乳頭腫ウイルス16(HPV16)E6およびE7腫瘍遺伝子を発現する遺伝子導入マウスにおいて高頻度で、ライディヒ細胞より発現する(Kondohら、1991年、J. Virol.、65:3335-3339; Kondohら、1994年、J. Urol.、152:2151-2154)。これらの腫瘍はc-kitおよびSCFの両方を発現し、自己分泌ループは、機能p53の細胞消失、およびE6およびE7との関連性による網膜芽腫遺伝子産物(Dysonら、1989年、科学、243:934-937; Wernessら、1990年、科学、248:76-79; Scheffnerら、1990年、細胞、63:1129-1136)と関連する腫瘍形成(Kondohら、1995年、腫瘍遺伝子、10:341-341)に貢献する可能性がある。SCF(Kondohら、1995年、腫瘍遺伝子、10:341-347)、またはc-kit(Liら、1996年、Canc. Res.、56:4343-4346)の欠損信号伝達変異体は、HPV16

20

E6およびE7を発現するマウスにおいて精巣腫瘍の形成を抑制した。c-kitキナーゼ活性化はこれらの動物における腫瘍形成にとって極めて重要であるため、Hsp90を抑制することによってc-kitの分解を引き起こす本発明の前記化合物は、ヒト乳頭腫ウイルスと関連する精巣腫瘍を予防または治療するのに役立つであろう。

30

【0205】

胚細胞腫瘍上のc-kitの発現は、前記受容体は上皮内癌および精上皮腫の大部分によって発現されるが、c-kitは少数の非精上皮腫においてのみ発現されることを示す(Strohmeyerら、1991年、Canc. Res.、51:1811-1816; Rajpert-de Meytsら、1994年、Int. J. Androl.、17:85-92; Izquierdoら、1995年、J. Pathol.、177:253-258; Strohmeyerら、1995年、J. Urol.、153:511-515; Bokenmeyerら、1996年、J. Cancer Res. Clin. Oncol.、122:301-306; Sandlowら、1996年、J. Androl.、17:403-408)。したがって、本発明の前記化合物によるHsp90の抑制によって引き起こされるc-kitの分解は、これらの癌の治療に対する有効な手段と

40

50

なるであろう。

#### 【0206】

SCFおよびc-kitは発育中のげっ歯類の中樞神経系全体に発現され、発現のパターンは神経外胚葉細胞の増殖、移動および分化における役割を示唆する。SCFおよびc-kitの発現はまた、成人脳においても報告されている(Hamelら、1997年、J. Neuro-Onc., 35:327-333)。c-kitの発現はまた、正常なヒト脳組織においても観察されている(Tadaら、1994年、J. Neuro., 80:1063-1073)。頭蓋内腫瘍の大部分を定義するグリア芽腫および星細胞腫は、星状細胞の腫瘍性形質変化から発生する(Levinら、1997年、腫瘍学の原則および実践、2022-2082)。c-kitの発現は、グリア芽腫細胞株および細胞において観察されている(Berdelら、1992年、Canc. Res., 52:3498-3502; Tadaら、1994年、J. Neuro., 80:1063-1073; Stanullら、1995年、Act. Neuropath., 89:158-165)。

10

#### 【0207】

c-kitの星細胞腫の病理との関連性はあまり明確ではない。正常な星状細胞におけるc-kitの発現の報告が行われている一方で(Nataliら、1992年、Int. J. Canc., 52:197-201)、(Tadaら、1994年、J. Neuro., 80:1063-1073)、他の著者は発現されないと報告している(Kristtら、1993年、Neuro., 33:106-115)。前者の場合、高悪性度の腫瘍における高レベルのc-kit発現が観察された(Kristtら、1993年、Neuro., 33:106-115)が、後者の場合、研究者らは星状細胞中の発現を認めることができなかった。また、神経芽細胞腫におけるc-kitおよびSCF発現の矛盾する報告も存在する。ある研究は、神経芽細胞腫細胞株はしばしばSCFを発現するが、c-kitをまったく発現しないことを見出した。原発腫瘍において、c-kitは神経芽細胞腫の約8%に認められた一方で、SCFは腫瘍の18%に見られた(Beckら、1995年、血液、86:3132-3138)。対照的に、他の研究(Cohenら、1994年、血液、4:3465-3412)は、検査された14の細胞株全てがc-kit/SCF自己分泌ループを含み、前記受容体およびリガンドの両方の発現は検査された腫瘍標本の45%に観察されたことを報告している。2つの細胞株において、抗c-kit抗体は細胞増殖を抑制し、SCF/c-kit自己分泌ループが増殖に貢献したことを示唆した(Cohenら、1994年、血液、84:3465-3472)。したがって、本発明の前記化合物によるHsp90の抑制によって引き起こされるc-kitの分解は、中樞神経系のいくつかの癌を治療するための有効な手段となるであろう。

20

30

#### 【0208】

#### 2. Bcr - Abl関連癌

融合タンパク質Bcr - Ablを生成するフィラデルフィア染色体は、慢性骨髄性白血病(CML)患者の大部分(95%以上)、急性リンパ性白血病(ALL)患者の10-25%、および急性骨髄性白血病(AML)の約2-3%と関連する。また、Bcr - Ablは、CMLに類似する顆粒球性過形成、骨髄単球性白血病、リンパ腫、および赤白血病を含む、様々なその他の血液悪性腫瘍における因子である(Lugoら、MCB(1989年)、9:1263-1270; Daleyら、科学(1990年)、247:824-830; およびHonda、血液(1998年)、91:2067-2075を参照、これら参考文献のそれぞれの全教示は、参照することにより本書に組み込まれる)。

40

#### 【0209】

多数の異なる種類の証拠が、p210およびp185 BCR - ABLなどのBcr - Abl腫瘍遺伝子がこれらの白血病における原因であるという主張を支持している(CampbellおよびArlinghaus、「Bcr遺伝子のヒト白血病との関与の現状」、収録：癌研究の進歩、Klein、VandeWoude編、フロリダ州オーランド、Academic Press, Inc., 57:227-256、1991年、その

50

全教示は参照することにより本書に組み込まれる)。悪性活性は、大部分がBcr - Ablタンパク質の高度に活性化したタンパク質チロシンキナーゼ活性、およびタンパク性基質とのその異常な相互作用によるものである(Arlinghausら、収録：分子および細胞生物学新物についてのULCAシンポジウム、急性リンパ性白血病、R.P. Gale、D. Hoelzer編、ニューヨーク州ニューヨーク、Alan R. Liss, Inc.、108:81-90、1990年、その全教示は参照することにより本書に組み込まれる)。Bcr - Abl腫瘍遺伝子p210 Bcr - Ablは、CMLおよびALLの両方と関連する一方で、より小さい腫瘍遺伝子p185 BCR - ABLはALL患者と関連するが、p185を発現するCML患者もいる(Campbellら、1991年)。

10

#### 【0210】

##### 3. FLT3関連癌

FLT3関連癌は、不適切なFLT3活性が認められる癌である。FLT3関連癌は、白血病およびリンパ腫などの血液悪性腫瘍を含む。いくつかの実施例において、FLT3関連癌は、急性骨髄性白血病(AML)、B-前駆細胞急性リンパ芽球性白血病、骨髄異形成白血病、T-細胞急性リンパ芽球性白血病、混合系統白血病(MLL)、または慢性骨髄性白血病(CML)を含む。

#### 【0211】

##### 4. EGFR関連癌

EGFR関連癌は、不適切なEGFR活性(例えば、EGFRの過剰発現、または構成的チロシンキナーゼ活性を引き起こすEGFRの突然変異)が要因として関係している癌である。不適切なEGFR活性は、神経芽細胞腫、直腸癌などの腸癌、大腸癌、家族性大腸腺腫の癌および遺伝性非ポリープ性結腸直腸癌、食道癌、唇癌、咽頭癌、下咽頭癌、舌癌、唾液腺癌、胃癌、腺癌、甲状腺髄様癌、甲状腺乳頭癌、腎癌、腎実質癌、卵巣癌、子宮頸癌、子宮体癌、子宮内膜癌、絨毛膜癌、脾癌、前立腺癌、精巣癌、乳癌、尿路癌、黒色腫、グリア芽腫、星細胞腫、髄膜腫、髄芽腫および末梢神経外胚葉性腫瘍などの脳腫瘍、ホジキンリンパ腫、非ホジキンリンパ腫、バーキットリンパ腫、急性リンパ性白血病(ALL)、慢性リンパ性白血病(CLL)、急性骨髄性白血病(AML)、慢性骨髄性白血病(CML)、成人T-細胞白血病リンパ腫、肝細胞癌、胆嚢癌、気管支癌、小細胞肺癌、非小細胞肺癌、多発性骨髄腫、基底細胞腫、奇形腫、網膜芽細胞腫、脈絡膜黒色腫、精上皮腫、膀胱腫瘍、頭蓋咽頭腫、骨肉腫、軟骨肉腫、筋肉腫、脂肪肉腫、線維肉腫、コウイング肉腫および形質細胞腫などの多くのヒト癌における予後不良と関連している。

20

30

#### 【0212】

特に、EGFRはヒト脳腫瘍の発生において重要な役割を果たすと思われる。EGFRに対する遺伝子コード化の高発生率の過剰発現、増幅、欠失および構造転位は、脳腫瘍の生検において見出されている。実際、グリア芽腫多形腫瘍における前記EGFR遺伝子の増幅は、周知の最も一貫した遺伝子変化の1つであり、EGFRが悪性神経膠腫の約40%において発現され、EGFRvIII突然変異が全てのグリア芽腫の約50%において見られる。

#### 【0213】

神経膠腫に加えて、異常EGFR発現はまた、多くの扁平上皮癌および乳癌においても報告されている。興味深いことに、証拠はまた、EGFRを過剰発現する腫瘍のある多くの患者は、EGFRを過剰発現しない腫瘍を有する患者よりも予後不良であることも示唆している。

40

#### 【0214】

非小細胞肺癌(NSCLC)は、扁平上皮癌、腺癌、細気管支肺胞上皮癌(BAC)、および大細胞未分化癌を含む。一部のNSCLC患者は、病気の維持に必要であると考えられるEGFRのチロシンキナーゼ領域における突然変異を有することが示されている。EGFRを標的にするチロシンキナーゼ抑制剤である、ゲフィチニブによるこの一部のNSCLC患者の治療は、迅速かつ飛躍的な臨床反応を示している。

50

## 【 0 2 1 5 】

その結果として、E G F R の異常発現を潜在的に抑制または軽減することができる治療方針は、潜在的な抗癌剤として非常に興味深い。

## 【 0 2 1 6 】

## 3 . 難治性癌の併用療法および治療

本発明の前記併用療法の前記予防または治療薬は、順次または同時に投与することができる。特定実施例において、本発明の前記併用療法は、1つ以上の化合物、および前記化合物と同じ作用機序を有する少なくとも1つの他の治療法（例えば、もう1つの予防または治療薬）を備える。もう1つの特定実施例において、本発明の前記併用療法は、本発明の1つ以上の化合物、および前記化合物とは異なる作用機序を有する少なくとも1つの他の治療法（例えば、もう1つの予防または治療薬）を備える。ある実施例において、本発明の前記併用療法は、相加的または相乗的効果を有するよう前記化合物とともに機能することによって、本発明の1つ以上の化合物の予防または治療効果を向上する。ある実施例において、本発明の併用療法は、前記治療法（例えば、予防または治療薬）と関連する副作用を軽減する。ある実施例において、本発明の併用療法は、1つ以上の前記治療法の有効用量を軽減する。

10

## 【 0 2 1 7 】

前記併用療法の前記予防または治療薬は、同じ医薬組成物で被験体、好ましくはヒト被験体に投与することができる。ほかの実施例において、前記併用療法の前記予防または治療薬は、別の医薬組成物で被験体に同時に投与することができる。前記予防または治療薬は、同じまたは異なる投与経路によって被験体に投与してもよい。

20

## 【 0 2 1 8 】

特定実施例において、本発明の1つ以上の化合物を備える医薬組成物は被験体、好ましくはヒトに投与され、癌などの増殖障害、または1つ以上のその症状を予防、治療、管理または改善する。本発明にしたがって、本発明の医薬組成物は1つ以上の他の薬剤（例えば、増殖障害またはその症状の予防、治療、または改善に現在使用されている、使用されてきた、または役立つと知られている、予防または治療薬）も備えてもよい。

## 【 0 2 1 9 】

本発明は、そのような癌に対する既存薬の治療法では効果がない（完全に、または部分的に）被験体において、癌などの増殖障害、または1つ以上のその症状を予防、管理、治療または改善する方法を提供し、前記方法は、本発明の1つ以上の化合物の有効量の用量および1つ以上の治療法の有効量の用量（例えば、増殖障害またはその症状の予防、治療、管理または改善に役立つ1つ以上の予防または治療薬）を前記被験体に投与するステップを含む。本発明はまた、その他の治療法と組み合わせて本発明の1つ以上の化合物を、他の治療法では効果がないと判明しているがこれらの治療法をもはや受けていない患者に投与することによって、増殖障害またはその症状を予防、治療、管理、または改善する方法を提供する。

30

## 【 0 2 2 0 】

本発明の前記化合物および/または他の治療法は、当業者に周知のあらゆる経路によって投与することができる。投与経路の例は、静脈内などの非経口、皮内、皮下、経口（例えば吸入）、経鼻、経皮（局所）、経粘膜、および直腸投与を含むがそれに限定されない。

40

## 【 0 2 2 1 】

## 1 ) 本発明の前記化合物と組み合わせて有用な薬剤

いずれの理論にも束縛されるものではないが、本発明の前記化合物は、癌が多剤耐性となった被験体を治療するのに特に効果的となり得ると考えられる。化学療法薬は、初めは腫瘍の緩解を引き起こすが、癌を治療するために現在使用されているほとんどの薬剤は、1つだけの腫瘍進行への経路を標的にする。したがって、多くの場合、1つ以上の化学療法薬による治療後、腫瘍が多剤耐性を発達させて治療に肯定的に反応しなくなる。H s p 9 0 活性を抑制することの利点の1つは、ほとんどタンパク質キナーゼまたは信号伝達に

50



関与する転写因子であるそのクライアントタンパク質のうちのいくつかが癌の進行に関与することが示されていることである。よって、Hsp90の抑制は、腫瘍進行に対するいくつかの経路を同時に避ける方法を提供する。したがって、本発明のHsp90抑制剤による癌の治療は、単独で、または他の化学療法薬との組み合わせでのいずれかで、他の現在利用可能な治療法よりも、腫瘍の緩解または排除を結果としてもたらす可能性が高く、より積極的な多剤耐性の発達を結果としてもたらす可能性が低いと考えられる。

#### 【0222】

一実施例において、本発明の前記化合物は、チロシンキナーゼ抑制剤である薬剤（例えば、EGFRチロシンキナーゼ活性を抑制するゲフィチニブまたはエルロチニブ）とともに投与することができる。もう1つの実施例において、本発明の前記化合物は、癌がチロシンキナーゼ抑制剤（例えばゲフィチニブまたはエルロチニブ）に耐性を示すようになった患者に投与することができる。この実施例において、本発明の前記化合物は、単独で、または前記チロシンキナーゼ抑制剤との組み合わせのいずれかで投与することができる。

10

#### 【0223】

もう1つの実施例において、本発明の前記化合物は、Bcr-Ablのチロシンキナーゼ活性を抑制することによって作用する化学療法薬であるイマチニブに耐性を示すようになった血液癌患者を治療するのに役立つ。慢性期ならびに急性転化のCML患者において、イマチニブによる治療は典型的に寛解を誘発する。しかし、多くの場合、特に寛解前に急性転化状態であった患者においては、Bcr-Abl融合タンパク質が、それにイマチニブへの耐性を示させる、チロシンキナーゼ領域における突然変異を発生させるため、寛解は長く続かない。（Nimmanapalliら、癌研究（2001年）、61:1799-1804；およびGorreら、血液（2002年）、100:3041-3044を参照、これら参考文献のそれぞれの全教示は、参照することにより本書に組み込まれる）。本発明の化合物は、Bcr-Abl/Hsp90複合体を崩壊させるHsp90の活性を抑制することによって作用する。Bcr-AblはHsp90と複合しない場合、急速に分解する。したがって、本発明の化合物は、イマチニブとは異なる機序を通して作用するため、イマチニブ耐性白血病の治療に効果的である。本発明の化合物は、単独で、またはイマチニブとともに、イマチニブに耐性を示さないBcr-Abl関連癌を有する患者、または癌がイマチニブに耐性を示すようになった患者に投与することができる。

20

30

#### 【0224】

本発明の前記化合物と併用できる抗癌剤は、微小管形成を増進および安定化することによって作用する周知の抗癌剤である、「パクリタキセル」とも呼ばれるTaxol（商標）、およびTaxotere（商標）などのTaxol（商標）の類似体を含む。共通構造特徴として基礎タキサン骨格を有する化合物はまた、微小管の安定化または抑制により、G2-M段階の細胞を停止する能力を有することも示されている。

#### 【0225】

本発明の化合物と併用して使用することができる他の抗癌剤は、アバスチン、アドリマイシン、ダクチノマイシン、プレオマイシン、ビンブラスチン、シスプラチン、すなわち、アシピシン；アクリラルピシン；塩酸アコダゾール；アクロニン；アドゼレシン；アルデスロイキン；アルトレタミン；アンボマイシン；酢酸アメタントロン；アミノグルテチミド；アムサクリン；アナストロゾール；アンスラマイシン；アスパラギナーゼ；アスペルリン；アザシチジン；アゼテパ；アゾトマイシン；パチマスタット；ベンゾデパ；ピカルタミド；塩酸ピサントレン；ビスナフィドジメシレート；ピセレシン；硫酸プレオマイシン；プレキナールナトリウム；プロピリミン；プスルファン；カクチノマイシン；カルステロン；カラセミド；カーベタイマー；カルボプラチン；カルムスチン；塩酸カルピシン；カルゼレシン；セデフィンゴール；クロラムブシル；シロレマイシン；クラドリピン；クリスナトールメシレート；シクロホスファミド；シタラビン；ダカルバジン；塩酸ダウノルピシン；デシタピン；デキソルマプラチン；デザグアニン；デザグアニンメシレート；ジアジコン；ドキソルピシン；塩酸ドキソルピシン；ドロロキシフェン；クエン酸ド

40

50

ロロキシフェン；プロピオン酸ドロモスタノロン；デュアゾマイシン；エダトレキサート；塩酸エフロルニチン；エルサミトルシン；エンロプラチン；エンプロマート；エピプロピジン；塩酸エピルピシン；エルプロゾール；塩酸エソルピシン；エストラムスチン；エストラムスチンリン酸ナトリウム；エタニダゾール；エトポシド；リン酸エトポシド；エトプリン；塩酸ファドロゾール；ファザラビン；フェンレチニド；フロクスウリジン；リン酸フルダラビン；フルオロウラシル；フルロシタピン；ホスキドン；ホストリエシナトリウム；ゲムシタピン；塩酸ゲムシタピン；ヒドロキシ尿素；塩酸イダルピシン；イホスファミド；イルモホシン；インターロイキンII（組み換え型インターロイキンIIまたはrIL2など）、インターフェロン 2 a；インターフェロン 2 b；インターフェロン n 1；インターフェロン n 3；インターフェロン 1 a；インターフェロン 1 b；イプロプラチン；塩酸イリノテカン；酢酸ランレオチド；レトロゾール；酢酸ロイプロリド；塩酸リアロゾール；ロメトレキソールナトリウム；ロムスチン；塩酸ロソキサントロン；マソプロコール；メイタンシン；塩酸メクロレタミン；酢酸メゲストロール；酢酸メレンゲストロール；メルファラン；メノガリル；メルカプトプリン；メトトレキサート；メトトレキサートナトリウム；メトプリン；メツレデパ；ミチンドミド；ミトカルシン；ミトクロミン；ミトジリン；ミトマルシン；マイトマイシン；ミトスベル；ミトタン；塩酸ミトキサントロン；ミコフェノール酸；ノコダゾール；ノガラマイシン；オルマプラチン；オキシスラン；ペガスパルガーゼ；ペリオマイシン；ペントムスチン；硫酸ペプロマイシン；ペルホスファミド；ピボプロマン；ピボスルファン；塩酸ピロキサントロン；プリカマイシン；プロメスタン；ポルフィマーナトリウム；ポルフィロマイシン；プレドニムスチン；塩酸プロカルバジン；ピューロマイシン；塩酸ピューロマイシン；ピラゾフリン；リボプリン；ログレチミド；サフィンゴール；塩酸サフィンゴール；セムスチン；シムトラゼン；スパルフォセートナトリウム；スパルソマイシン；塩酸スピロゲルマニウム；スピロムスチン；スピロプラチン；ストレプトニグリン；ストレプトゾシン；スロフェヌル；タリソマイシン；テコガランナトリウム；テガフル；塩酸テロキサントロン；テモボルフィン；テニボシド；テロキシロン；テストラクトン；チアミプリン；チオグアニン；チオテパ；チアゾフリン；チラバザミン；クエン酸トレミフェン；酢酸トレストロン；リン酸トリシリピン；トリメトレキサート；グルクロン酸トリメトレキサート；トリプトレリン；塩酸ツプロゾール；ウラシルマスタード；ウレデパ；バブレオチド；ベルテボルフィン；硫酸ビンブラスチン；硫酸ピンクリスチン；ビンデシン；硫酸ビンデシン；硫酸ピネピジン；硫酸ピングリシネート；硫酸ビンレウロシン；酒石酸ビノレルピン；硫酸ビンロシジン；硫酸ビンゾリジン；ボロゾール；ゼニプラチン；ジノスタチン；塩酸ゾルピシンを含む。

# 【 0 2 2 6 】

本発明の化合物と併用して使用することができる他の抗癌剤には、20 エピ 1, 2 5 ジヒドロキシビタミンD 3；5 エチニルウラシル；アピラテロン；アクラルピシン；アシルフルベン；アデシベノール；アドゼレシン；アルデスロイキン；ALL TKアンタゴニスト；アルトレタミン；アンバムスチン；アミドックス；アミフォスチン；アミノレブリン酸；アムルピシン；アムサクリン；アナグレライド；アナストロゾール；アンドログラフォリド；血管新生抑制剤；アンタゴニストD；アンタゴニストG；アンタレリクス；抗背方形形態形成タンパク質 1；前立腺癌用抗アンドロゲン；抗エストロゲン；抗ネオプラストン；アンチセンスオリゴヌクレオチド；グリシン酸アフィディコリン；アポトーシス遺伝子モジュレーター；アポトーシス調整剤；アプリン酸；ara CDP DL PTBA；アルギニンデアミナーゼ；アスラクリン；アタメスタン；アトリムスチン；アキシナスタチン1；アキシナスタチン2；アキシナスタチン3；アザセトロン；アザトキシン；アザチロシン；バツカチンIII誘導体；バラノール；パチマスタット；B細胞受容体/ABLアンタゴニスト；ベンゾクロリン；ベンゾイルスタウロスポリン；ラクタム誘導体；アレシン；ベタクラマイシンB；ベツリン酸；bFGF抑制剤；ピカルタミド；ビスアントレン；ビザジリジニルスペルミン；ビスナフィド；ビストラテンA；ピセレシン；ブレフレート；プロピリミン；ブドチタン；ブチオニンスルホキシミン；カ

10

20

30

40

50

ルシポトリオール；カルフォスチンC；カンプトテシン誘導体；カナリア痘IL 2；カ  
 ペシタピン；カルボキサミド アミノ トリアゾール；カルボキシアミドトリアゾール；  
 ；CaRest M3；CARN700；軟骨由来抑制剤；カルゼレシン；カゼインキナ  
 ーゼ抑制剤（ICOS）；カスタノスペルミン；セクロピンB；セトロレリクス；クロリ  
 ン；クロロキノキサリンスルホンアミド；シカプロスト；シスポルフィリン；クラドリビ  
 ン；クロミフェン類似体；クロトリマゾール；コリスマイシンA；コリスマイシンB；コ  
 ンブレタスタチンA4；コンブレタスタチン類似体；コナゲニン；クラムベシジン816  
 ；クリスナトール；クリプトフィシン8；クリプトフィシンA誘導体；キュラシンA；シ  
 クロペンタントラキノン；シクロプラタム；シペマイシン；シタラビンオクホスファート  
 ；細胞溶解因子；サイトスタチン；ダクリキシマブ；デシタピン；デヒドロジデムニンB  
 ；デスロレリン；デキサメタゾン；デキシホスファミド；デクスラゾキサン；デクスベラ  
 パミル；ジアジコン；ディデムニンB；ディドックス；ジエチルノルスペルミン；ジヒド  
 ロ 5 アザシチジン；9 ジオキサマイシン；ジフェニルスピロムスチン；ドコサノー  
 ル；ドラセトロン；ドキシフルリジン；ドロロキシフェン；ドロナビノール；デュオカル  
 マイシンSA；エブセレン；エコムスチン；エデルフォシン；エドレコロマブ；エフロル  
 ニチン；エレメン；エミテフル；エピルピシン；エプリステライド；エストラムスチン  
 類似体；エストロゲンアゴニスト；エストロゲンアンタゴニスト；エタニダゾール；エト  
 ポシドホスフェート；エクスメスタン；ファドロゾール；ファザラビン；フェンレチニド  
 ；フィルグラスチム；フィナステライド；フラボピリドール；フレゼラスチン；フルアス  
 テロン；フルダラビン；塩酸フルオロダウノルピシン；フォルフェニメックス；フォルメ  
 スタン；フォストリエシン；フォテムスチン；ガドリニウムテキサフィリン；硝酸ガリウ  
 ム；ガロシタピン；ガニレリックス；ゼラチナーゼ抑制剤；ゲムシタピン；グルタチオン  
 抑制剤；ヘプスルファム；ヘレグリン；ヘキサメチレンビスアセトアミド；ヒペリシン；  
 イバンドロン酸；イダルピシン；イドキシフェン；イドラマントン；イルモホシン；イロ  
 マスタット；イミダゾアクリドン；イミキモド；免疫刺激ペプチド；インスリン様成長因  
 子 1 受容体抑制剤；インターフェロンアゴニスト；インターフェロン；インターロイキ  
 ン；イオベングアン；ヨードドキソルピシン；4 イボメアノール；イロプラクト；イル  
 ソグラジン；イソベンガゾール；イソホモハリコンドリノB；イタセトロン；ジャスプラ  
 キノリド；カハラリドF；ラメラリン N トリアセテート；ランレオチド；レイナマイシ  
 ン；レノグラスチム；硫酸レンチナン；レプトルスタチン；レトロゾール；白血病抑制要  
 素；白血球 インターフェロン；ロイプロリド+エストロゲン+プロゲステロン；レウブ  
 ロレリン；レバミゾール；リアロゾール；直鎖ポリアミン類似体；親油性二糖ペプチド；  
 親油性白金化合物；リッソクリナミド7；ロバブラチン；ロンブリシン；ロメトレキソ  
 ル；ロニダミン；ロソキサントロン；ロバスタチン；ロキソリピン；ルルトテカン；ルテ  
 チウムテキサフィリン；リソフィリン；溶解性ペプチド；マイタンシン；マンノスタチン  
 A；マリマスタット；マソプロコール；マスピン；マトリリシン抑制剤；マトリックスメ  
 タロプロティナーゼ抑制剤；メノガリル；メルパロン；メテレリン；メチオニナーゼ；メ  
 トクロブラミド；MIF抑制剤；ミフェプリストン；ミルテフォシン；ミリモスチム；不  
 適合塩基配列を有する二重鎖RNA；ミトグアゾン；ミトラクトール；マイトマイシン類  
 似体；ミトナフィド；マイトトキシン繊維芽細胞増殖因子 サポリン；ミトキサントロン  
 ；モファロテン；モルグラモスチム；モノクローナル抗体、ヒト絨毛性ゴナドトロピン；  
 モノホスホリル脂質A+ミオバクテリア細胞壁サブスタンスK；モビダモール；多剤耐性  
 遺伝子抑制剤；多腫瘍サプレッサ1 基剤療法；マスタード抗癌剤；ミカペルオキシドB  
 ；ミコバクテリア細胞壁抽出物；ミリアポロン；N アセチルジナリン；N 置換ベンズ  
 アミド；ナファレリン；ナグレスチブ；ナイオキソン+ペンタゾシン；ナパビン；ナフテ  
 ルピン；ナルトグラスチム；ネダブラチン；ネモルピシン；ネリドロロン酸；中性エンドペ  
 プチダーゼ；ニルタミド；ニサマイシン；一酸化窒素モジュレーター；ニトロキシド抗酸  
 化剤；ニトルリン；O6 ベンジルグアニン；オクトレオチド；オキセノン；オリゴヌク  
 レオチド；オナプリストン；オンダンセトロン；オンダンセトロン；オラシン；経口サイ  
 トカイン誘導物質；オルマブラチン；オサテロン；オキサリプラチン；オキザウノマイシ

10

20

30

40

50

ン；パラウアミン；パルミトイルリゾキシシン；パミドロン酸；パナキシトリオール；パノミフェン；パラバクチン；パゼリプチン；ペガスパルガーゼ；ベルデシン；ペントサンボリ硫酸ナトリウム；ペントスタチン；ペントロゾール；パーフルブロン；ペルホスファミド；ペリリルアルコール；フェナジノマイシン；フェニル酢酸；ホスファターゼ抑制剤；ピシバニール；塩酸ピロカルピン；ピラルピシン；ピリトレキシム；ブラセチンA；ブラセチンB；プラスミノーゲンアクチベーター抑制剤；白金錯体；白金化合物；白金トリアミン錯体；ポルフィマーナトリウム；ポルフィロマイシン；プレドニゾン；プロピルピスアクリドン；プロスタグランジンJ2；プロテアソーム抑制剤；プロテインAベースの免疫モジュレーター；プロテインキナーゼC抑制剤；プロテインキナーゼC抑制剤（微細藻類）；プロテインチロシンホスファターゼ抑制剤；プリンヌクレオシドホスホリラーゼ抑制剤；プルプリン；ピラゾロアクリジン；ピリドキシル化ヘモグロビンポリオキシエチレン結合体；rafアンタゴニスト；ラルチトレキセド；ラモセトロン；rasファルネシルプロテイントランスフェラーゼ抑制剤；ras抑制剤；rasGAP抑制剤；脱メチル化レトリプチン；レニウムRe186エチドロネート；リゾキシシン；リボザイム；R11レチナミド；ログレチミド；ロヒツキン；ロムルチド；ロキニメクス；ルビジノンB1；ルボキシル；サフィンゴール；セイントピン；SarCNU；サルコフィトールA；サルグラモスチム；Sdi1模倣剤；セムスチン；老化由来抑制剤1；センスオリゴヌクレオチド；信号伝達抑制剤；シグナル変換モジュレーター；単鎖抗原結合タンパク質；シゾフィラン；ソブゾキサシン；ボロカプテイトナトリウム；フェニル酢酸ナトリウム；ソルベロール；ソマトメジン結合タンパク質；ソネルミン；スパルホス酸；スピカマイシンD；スピロムスチン；スプレノペンチン；スポンジスタチン1；スクアラミン；幹細胞抑制剤；幹細胞分裂抑制剤；スチピアミド；ストロメライシン抑制剤；スルフィノシン；超活性血管作用性小腸ペプチドアンタゴニスト；スラジスタ；スラミン；スワインソニン；合成グリコサミノグリカン；タリムスチン；タモキシフェンメチオジド；タウロムスチン；タザロテン；テコガランナトリウム；テガフル；テルラピリリウム；テロメラゼ抑制剤；テモボルフィン；テモゾロミド；テニボシド；テトラクロロデカオキシド；テトラゾミン；タリプラスチン；チオコラリン；トロンボボエチン；トロンボボエチン模倣剤；チマルファシン；サイモボエチンレセプターアゴニスト；チモトリナン；甲状腺刺激ホルモン；スズエチルエチオプルプリン；チラパザミン；二塩化チタノセン；トプセンチン；トレミフェン；全能性幹細胞因子；翻訳抑制剤；トレチノイン；トリアセチルウリジン；トリシリピン；トリメトレキサート；トリプトレリン；トロピセトロン；テュロステライド；チロシンキナーゼ抑制剤；チロホスチン；UBC抑制剤；ウベニメクス；尿生殖洞由来成長抑制因子；ウロキナーゼレセプターアンタゴニスト；バプレオチド；バリオリンB；赤血球遺伝子治療用ベクター系；ベラレゾール；ベラミン；バーディン；ベルテポルフィン；ピノレルピン；ピンキサルチン；パイタクシン；ボロゾール；ザノテロン；ゼニプラチン；ジラスコルブ；およびジノスタチンスチマラーを含む。好ましい抗癌剤は5フルオロウラシルとロイコボリンである。

#### 【0227】

本発明の化合物と併用して使用することができる他の化学療法薬には、アルキル化剤、代謝拮抗物質、天然物、またはホルモンを含むがこれに限らない。本発明の方法および化合物におけるT細胞性悪性腫瘍の治療および予防に有益なアルキル化剤の例にはナイトロジェンマスタード（例えばメクロロエタミン、シクロホスファミド、クロラムブシルなど）、スルホン酸アルキル（例えばブスルファン）、ニトロソ尿素（例えばカルムスチン、ロムスチンなど）、またはトリアゼン（ダカルバジンなど）を含むが、これらに限らない。本発明の方法および化合物におけるT細胞性悪性腫瘍の治療および予防に有益な代謝拮抗物質の例には、葉酸類似体（例えばメトトレキサート）、またはピリミジン類似体（例えばシタラビン）、プリン類似体（例えばメルカプトプリン、チオグアニン、ペントスタチン）を含むが、これらに限らない。本発明の方法および化合物におけるT細胞性悪性腫瘍の治療および予防に有益な天然物の例には、ピンカアルカロイド（例えばピンブラスチン、ピンクリスチン）、エピボドフィロトキシシン（例えばエトボシド）、抗生物質（例

10

20

30

40

50

えばダウノルビシン、ドキソルビシン、ブレオマイシン)、酵素(例えばL アスパラギナーゼ)、または生物学的応答調節物質(例えばインターフェロン)を含むが、これらに限らない。

#### 【0228】

本発明の化合物と併用して使用することができる他のアルキル化剤の例にはナイトロジェンマスタード(例えばメクロロエタミン、シクロホスファミド、クロラムブシル、メルファランなど)、エチレンイミンとメチルメラミン(例えばヘクサメチルメラミン、チオテパ)、スルホン酸アルキル(例えばブスルファン)、ニトロソ尿素(例えばカルムスチン、ロムスチン、セムスチン、ストレプトゾシンなど)、またはトリアゼン(ダカルバジンなど)を含むが、これらに限らない。本発明の方法および化合物における癌の治療または予防に有益な代謝拮抗物質の例には、葉酸類似体(例えばメトトレキサート)、またはピリミジン類似体(例えばフルオロウラシル、フロクスウリジン、シタラビン)、プリン類似体(例えばメルカプトプリン、チオグアニン、ペントスタチン)を含むが、これらに限らない。本発明の方法および組成物における癌の治療および予防に有益な天然物の例には、ピンカアルカロイド(例えば、ピンブラスチン、ピンクリスチン)、エピポドフィロトキシシン(例えば、エトポシド、テニポシド)、抗生物質(例えば、アクチノマイシンD、ダウノルビシン、ドキソルビシン、ブレオマイシン、プリカマイシン、マイトマイシン)、酵素(例えばL アスパラギナーゼ)、または生物学的応答調節物質(例えばインターフェロン)を含むが、これらに限らない。本発明の方法および化合物における癌の治療または予防に有益なホルモンおよびアンタゴニストの例には、副腎皮質ステロイド(例えばプレドニゾン)、プロゲスチン(例えばカプロン酸ヒドロキシプロゲステロン、酢酸メゲストロール、酢酸メドロキシプロゲステロン)、エストロゲン(例えばジエチルスチルベストロール、エチニルエストラジオール)、抗エストロゲン(例えばタモキシフェン)、アンドロゲン(例えばプロピオン酸テストステロン、フルオキシメステロン)、抗アンドロゲン(例えばフルタミド)、性腺刺激ホルモン放出ホルモン類似体(例えばロイプロリド)を含むが、これらに限らない。癌治療または予防に対し、本発明の方法および化合物において使用できるその他の薬剤には、白金配位錯体(例えばシスプラチン、カルボプラチン)、アントラセンジオン(例えばミトキサントロン)、置換尿素(例えばヒドロキシ尿素)、メチルヒドラジン誘導体(例えばプロカルバジン)、副腎皮質抑制薬(例えばミトタン、アミノグルテチミド)を含む。

#### 【0229】

微小管の安定化および抑制により、G2 M相で細胞を抑止することで機能し、かつ本発明の化合物と併用して使用することができる抗癌剤の例には、以下の市販薬剤および開発中の薬剤を含むが、これらに限定されない。エルプロゾール(R 55104としても知られる)、ドラスタチン10(DLS 10またはNSC 376128としても知られる)、ミボプリンイセチオネート(CI - 980としても知られる)、ピンクリスチン、NSC 639829、ジスコデルモライド(NVP XX A 296としても知られる)、ABT 751(Abbott、E 7010としても知られる)、アルトリーチン(アルトリーチンA、アルトリーチンCなど)、スポンジスタチン(スポンジスタチン1、スポンジスタチン2、スポンジスタチン3、スポンジスタチン4、スポンジスタチン5、スポンジスタチン6、スポンジスタチン7、スポンジスタチン8、スポンジスタチン9など)、塩酸セマドチン(LU 103793およびNSC D - 669356としても知られる)、エポチロン(エポチロンA、エポチロンB、エポチロンC(デオキシエポチロンAまたはdEpoAとしても知られる)、エポチロンD(KOS - 862、dEpoB、およびデオキシエポチロンBとも呼ばれる)、エポチロンE、エポチロンF、エポチロンBN オキシド、エポチロンAN オキシド、16 アザ エポチロンB、21 アミノエポチロンB(BMS 310705としても知られる)、21 ヒドロキシエポチロンD(デオキシエポチロンFおよびdEpoFとしても知られる)、26 フルオロエポチロンなど)、アウリスタチンPE(NSC 654663としても知られる)、ソブリドチン(TZT 1027としても知られる)、LS - 4577 P(P

harmcia、LS - 4559としても知られる)、LS 4578 (Pharmcia、LS 477 Pとしても知られる)、LS 4477 (Pharmcia)、LS 4559 (Pharmcia)、RPR 112378 (Aventis)、硫酸ピ  
ンクリスチン、DZ 3358 (第一製薬)、FR 182877 (藤沢薬品工業、WS  
9885Bとしても知られる)、GS 164 (武田薬品)、GS 198 (武田薬品  
)、KAR 2 (ハンガリー科学アカデミー)、BSF 223651 (BASF、IL  
X 651およびLU 223651としても知られる)、SAH 49960 (Lil  
ly/Novartis)、SDZ 268970 (Lilly/Novartis)、  
AM 97 (Armada/協和発酵)、AM - 132 (Armada)、AM 138 ( 10  
Armada/協和発酵)、IDN 5005 (Indena)、クリプトフィシン52 ( 10  
LY - 355703としても知られる)、AC - 7700 (味の素、AVE 806  
3AおよびCS 39、HClとしても知られる)、AC 7700 (味の素、AVE  
8062、AVE 8062A、CS 39 L セリン、HCl、およびRPR 25  
8062Aとしても知られる)、ピチレブアミド、ツブリシンA、カナデンソール、セン  
タウレイジン (NSC - 105972としても知られる)、T - 138067 (Tu  
larik、T 67、TL - 138026およびTI 138067としても知られ  
る)、COBRA 1 (パーカーヒューズインスティテュート、DDE 261およびW  
HI 261としても知られる)、H10 (カンザス州立大学)、H16 (カンザス州立  
大学)、オンコシジンA1 (BTO 956およびDIMEとしても知られる)、DDE  
313 (パーカーヒューズインスティテュート)、フィジアノリドB、ラウリマリド、 20  
SPA 2 (パーカーヒューズインスティテュート)、SPA 1 (パーカーヒューズ  
インスティテュート、スピケット Pとしても知られる)、3 IAABU (Cytosk  
eleton/マウントサイナイ医科大学、MF 569としても知られる)、ナルコシ  
ン (NSC 5366としても知られる)、ナスカピン、D 24851 (Asta M  
edica)、A 105972 (Abbott)、ヘミアステリン、3 BAABU ( 30  
Cytoskeleton/マウントサイナイ医科大学、MF - 191としても知られ  
る)、TMPN (アリゾナ州立大学)、バナドセンアセチルアセトナート、T 1380  
26 (Tularik)、モンサトロール、イナノシン (NSC 698666としても  
知られる)、3 IAABE (Cytoskeleton/マウントサイナイ医科大学)、  
A 204197 (Abbott)、T 607 (Tularik、T - 90060 30  
7としても知られる)、RPR 115781 (Aventis)、エロイセロピン (ジ  
スメチレロイセロピン、ジサエチレロイセロピン、イソエレロイセロピンA、およびZ  
エロイセロピンなど)、カリバエオシド、カリバエオリン、ハリコンドリ  
ンB、D 64131 (Asta Medica)、D 68144 (Asta Medica)、ジア  
ゾンアミドA、A 293620 (Abbott)、NPI 2350 (Nereus)  
、タッカロノリドA、TUB 245 (Aventis)、A 259754 (Abbo  
tt)、ジオズスタチン、( ) フェニラヒスチン (NSCL 96F037としても  
知られる)、D 68838 (Asta Medica)、D 68836 (Asta  
Medica)、ミオセベリンB、D 43411 (Zentaris、D 81862  
としても知られる)、A 289099 (Abbott)、A 318315 (Abbo 40  
tt)、HTI 286 (トリフルオロ酢酸塩 SPA 110としても知られる) (Wy  
eth)、D 82317 (Zentaris)、D 82318 (Zentaris)  
、SC 12983 (NCI)、レスベラスタチンリン酸ナトリウム、BPR 0Y 0  
07 (ナショナルヘルスリサーチインスティテューツ)、およびSSR 250411 ( 50  
Sanofi)である。

#### 【0230】

#### E. 治療を行うための組成物および方法

本発明は、癌などの増殖障害の治療、予防、および改善のための組成物を提供する。特  
定の実施例において、組成物は、本発明の1つ以上の化合物、あるいはその薬剤として許  
容される塩、溶媒和物、包接化合物、水和物またはプロドラッグから成る。もう1つの実

施例において、本発明の組成物は、本発明の化合物、またはその薬学的に容認可能な、塩、溶媒和物、包接化合物、水和物、プロドラッグ以外の、1つ以上の予防または治療薬を有する。もう1つの実施例において、本発明の組成物は、1つ以上の本発明の化合物、またはその薬学的に容認可能な、塩、溶媒和物、包接化合物、水和物、またはプロドラッグ、および1つ以上の他の予防または治療薬を有する。もう1つの実施例では、組成物は、本発明の化合物、またはその薬学的に容認可能な塩、溶媒和物、包接化合物、水和物、またはプロドラッグ、および薬剂的に容認可能な基材、希釈剤、または賦形剤から成る。

#### 【0231】

好ましい実施例において、本発明の組成物は、医薬組成物あるいは単一剤形である。本発明の医薬組成物および剤形は、所定の医薬組成物あるいは剤形が、癌などの増殖障害の治療あるいは予防に使用できるように、相対量を有し、および方法で形成された1つ以上の活性成分から成る。好ましい医薬組成物および剤形は、任意に、1つ以上の付加的活性剤と併用して、式(1) - (XXXXV)の化合物、またはその薬学的に容認可能なプロドラッグ、塩、溶媒和物、包接化合物、水和物、またはプロドラッグから成る。

#### 【0232】

本発明の医薬組成物は、その対象とした投与経路に合うように形成される。投与経路の例は、静脈などの非経口、皮内、皮下、経口(例:吸入)、経鼻、経皮(局所)、経粘膜、および直腸投与を含むがそれらに限定されない。特定の実施例では、組成物は、ヒトへの静脈、皮下、筋内、経口、経鼻、または、局所投与に適合した医薬組成物としての常法に従い、形成される。好ましい実施例では、医薬組成物は、ヒトへ皮下投与の常法に従い、形成される。

#### 【0233】

本発明の単一剤形は、患者への、経口、粘膜(例:鼻、舌下、腔内、口腔、または直腸)、非経口(例:皮下、静脈、静脈内ボラス、筋内、または動脈)または経皮投与に適している。投薬形態の例は、以下を含むがそれに限定されない:患者への口腔あるいは粘膜投与に適した錠剤;カプレット;ソフト弾性ゼラチンカプセルなどのカプセル;トローチ;薬用キャンディー;分散;座薬;軟膏;パップ(湿布);ペースト;パウダー;包帯;クリーム;石膏;液剤;パッチ;エアロゾル(点鼻スプレーまたは吸入器);ジェル;懸濁液(例:水性または非水性液体懸濁液、水中油型乳剤、または油中水乳剤)、溶液、およびエリキシル剤を含む患者への口腔あるいは粘膜投与に適した液体投薬形態;患者への非経口的投与に適した液体投薬形態;患者への非経口的投与に適した液体投薬形態を提供するため、再構成可能な無菌固体(例:結晶性または無定形固体)を含む。

#### 【0234】

本発明の剤形の組成、形、種類は、一般的に、その使用により異なる。例えば、粘膜投与に適した剤形は、同様の適応症の治療に使用される経口剤形より少量の活性成分を含むことがある。本発明のこの側面は、当業者に容易に理解できるものである。例:Remington's Pharmaceutical Sciences (1990年) 18th ed. Mack Publishing, Easton PA参照。

#### 【0235】

一般的な医薬組成物および剤形は、1つ以上の賦形剤を含む。適切な賦形剤は薬学の当業者に周知であり、適切な賦形剤の限定されない例を、ここに記載する。特定の賦形剤が、医薬組成物あるいは剤形への利用に適しているかどうかは、患者に投与される剤形を含むがそれに限定されない当業者に周知の様々な要素による。例えば、錠剤などの経口剤形は、非経口剤形の使用に適さない賦形剤を含む場合がある。

#### 【0236】

特定の賦形剤の適切性は、剤形の特定の活性成分にもよる可能性がある。例えば、活性成分の分解は、乳糖などの賦形剤により、また、水にさらされた場合に加速する。1級または2級アミン(例:N-デスメチルベンラファクシンおよびN,N-ジデスメチルベンラファクシン)を有する活性成分は、前記加速された分解の影響を特に受けやすい。したがって、本発明は、あっても、ごく少量の乳糖しか含まない医薬組成物および剤形を含む

10

20

30

40

50

。ここで使用されるように、「無乳糖」の用語は、存在したとしても、乳糖量が活性成分の分解率を実質的に高めるには不十分であることを意味する。本発明の無乳糖組成物は、当業者に周知であり、例えば、U . S . P h a r m o c o p i a ( U S P ) S P ( X X I ) / N F ( X V I ) に記載されている賦形剤を含む。一般的に、無乳糖の組成物は、薬学的に適合し、薬学的に容認可能な量の活性成分、結合剤 / 充てん剤、および滑剤を有する。好ましい無乳糖の剤形は、活性成分、微結晶性セルロース、プレゼラチン化でんぷん、およびステアリン酸マグネシウムを有する。

#### 【0237】

本発明は、水が化合物の分解を促進するため、活性成分を含む無水医薬組成物および剤形をさらに含む。例えば、加水（例：5%）は、長期にわたり、製剤の品質保持または、安定性などの特性を見つけるために長期保存の想定方法として、薬学当業者に広く容認されている。例：J e n s T . C a r s t e n s e n ( 1 9 9 5 年 ) D r u g S t a b i l i t y 参照：P r i n c i p l e s & P r a c t i c e , 2 d . E d . , M a r c e l D e k k e r , N Y , N Y , 3 7 9 - 8 0 。実質的に、水および熱は、ある化合物の分解を加速する。従って、湿気および / または湿度は、製剤の生産、取扱い、梱包、保管、出荷、および使用中に、一般的に遭遇するため、水が及ぼす製剤への影響は、大変重要である。

10

#### 【0238】

本発明の無水医薬組成物、および剤形は、無水または低水分成分、および低水分あるいは低湿度条件を利用して作製される。乳糖および、1級または2級をアミン含む、少なくとも1つの活性成分医薬組成物および剤形は、もし、製造、梱包、および / または保管中に、湿気および / または湿度と実質的な接触が予想される場合は、無水が好ましい。

20

#### 【0239】

無水医薬組成物は、その無水の本質が維持されるように、作製され、保管されなければならない。したがって、無水組成物は、それらが適切な医薬品キットに含まれるよう、水濡れを防ぐことで知られている材料を用いて梱包されるのが好ましい。適切な梱包例は、密閉ホイル、プラスチック、単位容量の容器（例：バイアル）、プリスター包装、およびストリップ包装を含むがそれに限定されない。

#### 【0240】

本発明は、活性成分が分解する率を減少する、1つ以上の化合物を含む、医薬組成物および、剤形をさらに含む。ここでいう「安定剤」という前記化合物は、アスコルビン酸、pHバッファー、塩、バッファーなどの酸化防止剤を含むがそれに限らない。

30

#### 【0241】

##### 1) 経口投薬形態

経口投与に適した本発明の医薬組成物は、個別の剤形として提示され、錠剤（例：チュアブル錠）、カプレット、カプセル、液剤（例：味付きシロップ）を含むがこれに限定されない。前記剤形は、活性成分の規定量を含み、当業者に周知の薬剤方法により作製することができる。R e m i n g t o n s P h a r m a c e u t i c a l S c i e n c e s ( 1 9 9 0 年 ) 1 8 t h e d . M a c k P u b l i s h i n g , E a s t o n P A を全般的に参照。

40

#### 【0242】

本発明の一般的な経口剤形は、従来の医薬組成物技術に従い、混合剤内の活性成分と、少なくとも1つの賦形剤を併せて作製される。賦形剤は、投薬に望ましい調合形態により、多種多様の形態を成す。例えば、経口あるいはエアロゾル剤形の使用に適した賦形剤は、水、グリコール、油、アルコール、香料添加剤、および着色剤を含むが、これに限定されない。固化化した経口剤形（例：粉末、錠剤、カプセル、およびカプレット）に適した賦形剤の例は、でんぷん、砂糖、微結晶性セルロース、希釈剤、造粒剤、滑剤、結合剤、および崩壊剤を含むがそれらに限定されない。

#### 【0243】

投与の簡便性により、錠剤およびカプセルは、固定の賦形剤が使用された場合、最も有

50



利な経口剤形である。必要に応じて、錠剤は、基本の水性または非水性法でコーティングしてもよい。前記剤形は、いかなる薬剤方法でも製造することができる。一般的に、薬剤組成物および投薬形態は、活性成分を、液体キャリア、微分化した固定キャリア、または、その両方に均一かつ密に混合し、必要であれば、製品を希望の形に形成して製造される。

#### 【0244】

例えば、錠剤は、圧縮あるいは型打ちにより製造される。圧縮錠は、粉や顆粒などの自由流動性形態の活性成分を適切な機械で圧縮して製造され、任意に賦形剤と混合してもよい。成形の錠剤は、粉末状化合物を不活性液体希釈剤で湿らせ、適切な機械により型打ちして製造される。

10

#### 【0245】

本発明の経口剤形で使用される賦形剤の例は、結合剤、充てん剤、崩壊剤および滑剤を含むがそれに限定されない。医薬組成物および剤形の使用に適した結合剤は、コーンスターチ、ジャガイモでんぷん、または他のでんぷん、ゼラチン、アカシアなどの天然および合成ゴム、アルギン酸ナトリウム、アルギン酸、他のアルギン酸、トラガント末、グァーガム、セルロース、およびその派生物（例：エチルセルロース、酢酸セルロース、カルボキシメチルセルロースカルシウム、ナトリウム、カルボキシメチルセルロース）、ポリビニルピロリドン、メチルセルロース、プレゼラチン化でんぷん、ヒドロキシプロピルメチルセルロース（例：Nos. 2208、2906、2910）、微結晶セルロース、およびその混合物を含むがそれに限定されない。

20

#### 【0246】

微結晶性セルロースの適切な形態は、AVICEL-PH-101、AVICEL-PH-103、AVICEL RC-581 AVICEL-PH-105 (FMC Corporation、American Viscose Division、Avicel Sales、Marcus Hook、PAにより入手可能)として販売される材料およびその混合物を含むがそれに限定されない。1つの特定の結合剤は、AVICEL RC-581として販売される微結晶性セルロースとカルボキシメチルセルロースナトリウムの混合剤である。適切な無水または低水分の賦形剤、または添加剤は、AVICEL-PH103Jおよびでんぷん1500LMを含む。

#### 【0247】

ここに開示される薬剤組成物および投薬形態に使用に適した充てん剤の例は、タルク、炭酸カルシウム（例：顆粒または粉）、微結晶性セルロース、粉末セルロース、デキストレーツ、カオリン、マンニトール、ケイ酸、ソルビトール、でんぷん、プレゼラチン化でんぷん、および、その混合物を含むがそれに限定されない。本発明の医薬組成物の結合剤、または充てん剤は、一般的に、医薬組成物、または剤形の約50から約90の重量パーセントの割合で存在する。

30

#### 【0248】

崩壊剤は、錠剤が、水性の環境にさらされた際に崩壊するために、本発明の化合物に使用される。崩壊剤を過剰に含む錠剤は、保管中に崩壊する場合があります、一方で、崩壊剤が極度に不足した錠剤は、所望速度で、あるいは、所望条件下で崩壊しない場合がある。従って、過剰、あるいは極端に不足して 活性成分の放出に害を与えることのないような、十分な量の崩壊剤が、本発明の固形化された経口剤形の製造に使用されなければならない。使用される崩壊剤の量は、製剤の種類により異なり、当業者に簡単に認識できるものである。一般的な薬剤組成物は、約0.5から約15重量パーセントの崩壊材、出来れば約1から約5重量パーセントの崩壊材を有する。

40

#### 【0249】

本発明の薬剤組成物および剤形に使用可能な崩壊剤は、寒天、アルギン酸、炭酸カルシウム、微結晶性セルロース、クロスカルメロースナトリウム、クロスボイドン、ポラクリリンカリウム、デンプングリコール酸ナトリウム、ジャガイモまたはタピオカでんぷん、その他のでんぷん、プレゼラチン化でんぷん、他のでんぷん、粘土、他のアルギン、その

50

他のセルロース、ゴム、およびその合成物を含むが、それに限定されない。

【0250】

本発明の医薬組成物および剤形に使用可能な滑剤は、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウム、鉱物油、軽鉱物油、グリセリン、ソルビトール、マンニトール、ポリエチレングリコール、その他のグリコール、ステアリン酸、ラウリル硫酸ナトリウム、タルク、硬化植物油（例：ピーナッツ油、綿実油、ひまわり油、ごま油、オリーブ油、トウモロコシ油、大豆油）、ステアリン酸亜鉛、オレイン酸エチル、エチルローリエイト、寒天、およびその混合物を含むが、それに限定されない。追加滑剤は、サイロイドシリカゲル（W. R. Grace Co. of Baltimore、MD製AEROSIL 200）、合成シリカの凝固エアロゾル（Degussa Co. of Piana 10  
o、TXにより市場に出る）、CAB-O-SIL（Cabot Co. of Boston、MAにより販売される発熱性シリコンに酸化物製品）および、その混合物を含む。仮に使用されても、滑剤は、一般的に、それらを取り入れられる、医薬組成物または、剤形中に1重量パーセント未満の量のが用いられる。

【0251】

2) 放出制御製剤

本発明の活性成分は、放出制御方法、または、当業者に周知の送達機器により投与することができる。例は、米国特許NOSに記載の方法を含むがそれに限定されない：3, 845, 770; 3, 916, 899; 3, 536, 809; 3, 598, 123; および 20  
4, 008, 719、5, 674, 533、5, 059, 595、5, 591, 767、5, 120, 548、5, 073, 543、5, 639, 476、5, 354, 556、および5, 733, 566、それぞれは、参照することによりここに組み込まれる。前記剤形は、様々な比率における所望放出特性を提供するために、ヒドロプロピルメチルセルロース、他のポリマーマトリクス、ゲル、隔膜、浸透系、多層被覆、微粒子、リポソーム、ミクロスフェア、および、それらの組み合わせを用いて、1つ以上の活性成分の持続放出、あるいは制御放出を提供するために使用される。ここに記載の制御放出製剤を含む、当業者に知られている適切な制御放出製剤は、本発明の活性成分と併用するために、容易に選択される。したがって、本発明は、制御放出に適した錠剤、カプセル、ゲルカップ、およびカプレットなどの、経口投与に適した単一剤形を含むがそれらに限定されない。

【0252】

全ての制御放出薬剤には、それを用いた薬物治療を、対応する非制御対象物により得られる薬剤治療より向上させるという共通の目的がある。理想的に、最適に考案された制御放出製剤の治療における使用は、最小限の時間において最小限の薬剤を用いて状態の治療および管理がなされることで特徴づけられる。制御放出製造の利点は、薬剤の長時間の活性、投薬頻度の減少、および、患者の服用遵守の向上を含む。

【0253】

制御放出製造のほとんどは、最初に、所望の治療効果を即座に生む薬剤（活性成分）の量を放出すること、および、長時間に渡り、治療および予防効果の、このレベルを維持するための他の薬剤量を、徐々に、および継続的に放出することを目的とする。体内における薬剤のこの一定レベルを維持するために、体内から、代謝および排せつされる薬剤の 40  
量を置換する速さで、製剤から薬剤が放出されなければならない。活性成分の制御放出は、pH、温度、酵素、水、あるいは他の生理学的条件または化合物を含むがそれに限定されない、様々な条件により刺激される。

【0254】

本発明の特定の持続放出製剤は、式(I) - (XXXV)の化合物、または微結晶セルロース、および任意に、エチルセルロースおよびヒドロキシプロピルメチルセルロースの混合物でコーティングされたヒドロキシプロピルメチル - セルロースをさらに含むスフェロイド内の、その薬学的に容認可能な塩、溶媒和物、水和物、包接化合物、またはプロドラッグの治療および予防に効果的な量を含む。前記持続放出製剤は、米国特許第6, 274, 171号により調製され、参照することにより、その全体が本明細書に組み込まれる 50

。

## 【 0 2 5 5 】

本発明の特定の制御放出製剤は、約 6 重量 % から約 4 0 重量 % の式 ( I ) から ( X X X V ) の化合物、またはその薬剤として許容される塩、溶媒和物、水和物、包接化合物、またはプロドラッグ、約 5 0 重量 % から約 9 4 重量 % の微結晶性セルロース、N F、および、任意に、約 0 . 2 5 重量 % から約 1 重量 % のヒドロキシプロピル - メチルセルロース、U S P から成り、ここで、スフェロイドは、エチルセルロースおよびヒドロキシプロピルメチルセルロースから成るフィルムコーティング組成物でコーティングされる。

## 【 0 2 5 6 】

## 3 ) 非経口剤形

非経口製剤は、皮下、静脈 ( 静脈内ボラスを含む ) 、筋肉、および動脈内を含むがそれに限定されない、様々な経路により患者に投与される。一般的に、それらの投与は、汚染物質に対する患者の自然防御をすり抜けるため、非経口剤形は、患者への投与前に、無菌である、あるいは、殺菌されるのが好ましい。非経口剤形の例は、注入準備の整った溶剤、薬学的に容認可能な注入媒体に溶解あるいは、懸濁準備の整った乾燥製品、注入準備の整った懸濁液を含むがそれに限定されない。

## 【 0 2 5 7 】

本発明の非経口剤形を提供するために使用される適切な媒体は、当業者に周知である。例は以下を含むが限定されない：注入用蒸留水 U S P ；塩化ナトリウム注射液、リンゲル注射液、ブドウ糖注射液、ブドウ糖および塩化ナトリウム注射液、および乳酸リンゲル注射液、を含むがそれに限らない、水性媒体；例えば、エチルアルコール、ポリエチレングリコール、およびポリプロピレングリコールに限らない、水混和性媒体；および、例えば、トウモロコシ油、綿実油、ピーナッツ油、ごま油、オレイン酸エチル、ミリスチン酸イソプロピル、およびベンジル安息香酸に限定されない、非水性 [ ウブシロン ] 媒体。

## 【 0 2 5 8 】

本明細書に開示された 1 つ以上の活性成分の溶解度を増加させる化合物も、また本発明の非経口剤形に組み込まれる。

## 【 0 2 5 9 】

## 4 ) 経皮、局所および粘膜投薬形態

本発明の経皮、局所、および経粘膜型製剤は、点眼剤、スプレー、エアロゾル、スプレー、クリーム、ローション、軟膏、ジェル、溶剤、乳剤、懸濁液、または当業者に周知の他の種類を含むがそれに限らない。例えば、Remington's Pharmaceutical Sciences ( 1 9 8 0 & 1 9 9 0 年 ) 1 6 t h および 1 8 t h e d . 、 Mack Publishing、Easton PA、および Introduction To Pharmaceutical Dosage Forms ( 1 9 8 5 年 ) 4 t h e d . Lea & Febiger、Philadelphia 参照。口腔内の粘膜組織の治療に適した製剤は、うがい薬、あるいは、経口ジェルとして製造することができる。さらに、経皮型製剤は、皮膚に塗布し、活性成分の所望量が浸透するまでの一定期間貼っておくことができる、「溜め型」または「マトリクス型」のパッチを含む。

## 【 0 2 6 0 】

適切な賦形剤 ( 例：担体および希釈剤 ) 、および本発明に含まれる、経皮、局所、経粘膜型剤形の提供に使用することが出来るその他の材料は、当業者に周知であり、既知の医薬組成物あるいは、剤形が塗布される特定の組織による。この事実を念頭に置き、一般的な賦形剤は、ローション、チンキ剤、クリーム、乳剤、ジェル、または、軟膏を形成するための、非毒性で、薬剤として許容される、水、アセトン、エタノール、エチレングリコール、プロピレングリコール、ブタン - 1 , 3 - ジオール、ミリスチン酸イソプロピル、パルミチン酸イソプロピル、鉱物油、および、その混合物を含むがそれに限定されない。また、湿潤剤あるいは、保湿剤も、必要に応じ、医薬組成物および剤形に追加してもよい。前記追加成分の例は、当技術分野で周知である。Remington's Pharmaceutical Sciences ( 1 9 8 0 & 1 9 9 0 年 ) 1 6 t h および 1 8 t h

ed., Mack Publishing, Easton PA 参照。

【0261】

治療される特定の組織に応じ、追加成分は、本発明の活性成分による治療前、治療と同時に、あるいは、治療後に使用してもよい。例えば、浸透促進剤は、活性成分を組織へと送達する手助けとして使用される。適切な浸透促進剤は、以下を含むがそれに限定されない：アセトン；エタノール、オレイルおよび、テトラヒドロフリルなどの様々なアルコール；ジメチルスルホキシドなどのアルキルスルホキシド；ジメチルアセトアミド；ジメチルホルムアミド；ポリエチレングリコール；ポリビニルピロリドンなどのピロリドン；コリドングレード（ポピドン、ポリピドン）；尿素；および、Tween 80（ポリソルベート 80）および Span 60（ソルピタンモノステアレート）などの様々な水溶性および非水溶性糖エステル。

10

【0262】

また、医薬組成物または、剤形の pH、または、医薬組成物および剤形が投与される組織の pH も、1 つ以上の活性成分の供給を改善するために調節することができる。同様に、溶剤担体の極性、イオン強度、あるいは、弾力性は、供給を増加するために調節される。ステアレートなどの化合物も、送達を改善できるように、1 つ以上の活性成分の親水性、または親油性を有利に変えるために医薬組成物あるいは剤形に追加することが出来る。この点において、ステアレートは、製剤の脂質媒体、乳剤あるいは界面活性剤、および、送達改善剤または浸透促進剤となる。活性成分の異なる塩、水和物、または溶媒和物は、派生組成物の特性をさらに調節するために使用される。

20

【0263】

5) 投与量および頻度

癌などの増殖障害、またはその 1 つ以上の症状の予防、治療、管理、または改善に効果のある本発明の化合物、あるいは組成物の量は、疾患の性質および重症度、および活性成分の投与経路により異なる。頻度および量も、施行された特定の治療（例：治療または予防剤）によって、各患者の特異の因子により、疾患、疾病、状態の重症度により、投与経路により、あるいは、患者の年齢、体、体重、反応、および病歴により異なる。効果量は、インビトロ、または、動物モデル試験システムで得られる容量反応曲線から推定することが可能である。適切なレジメントは、前記要因を考慮し、例えば、文献に報告および、医師用卓上参考書（2003 年度第 57 版）に推奨される量に従って、当業者により選択される。

30

【0264】

小分子の典型的な量は、対象、あるいは試料重量の 1 キロ当たり、小分子のミリグラム、またはマイクログラム量を含む（例：1 キロ当たり約 1 マイクログラムから 1 キロ当たり約 500 ミリグラム、1 キロ当たり約 100 マイクログラムから 1 キロ当たり約 5 ミリグラム、または、1 キロ当たり 1 マイクログラムから 1 キロ当たり 50 マイクログラム）。

【0265】

一般的に、本明細書に記載される状態への本発明の化合物の推奨される一日の容量範囲は、1 日 1 回の単回、あるいは、好ましくは、一日のうち数回投与して、一日当たり約 0.01 mg から約 1000 mg の範囲内である。1 つの実施形態では、一日の容量は、均等に分けられて 1 日 2 回投与される。具体的には、一日量の範囲は、一日約 5 mg から約 500 mg、さらに具体的には、一日約 10 mg から約 200 mg の間でなければならない。患者を管理する上で、治療は、恐らく約 1 mg から約 25 mg の少量で始め、患者の全体的な反応により、単回あるいは数回に分け、必要であれば、一日約 200 mg から約 1000 mg に増量する。当業者に明らかなように、ある場合において、本明細書に開示された範囲外の活性成分の使用が必要になる場合もある。さらに、臨床従事者、または治療を施す医師は、患者の反応と併せて、治療を中断、調節、または、終了する方法と時期を把握する。

40

【0266】

50

当業者達が容易に理解するように、異なる治療上効果量を、異なる増殖障害に適用可能である。同様に、前記増殖障害を十分に予防、管理、治療、または改善でき、本発明の化合物に関連した副作用を生じるには不十分、あるいは抑制するには十分な量も、上記記載の量および投薬回数予定により含まれる。さらに、患者が、本発明の複数の化合物を投与された場合、全ての投薬量が同じである必要はない。例えば、患者へ投与された量は、化合物の予防または治療効果を向上するために増量する、あるいは、特定の患者が経験する1つ以上の副作用を軽減するために、減量することが可能である。

#### 【0267】

特定の実施例では、癌などの増殖障害、あるいはその1つ以上症状の予防、治療、管理、または改善のため、患者に投与された本発明の組成物および、本発明の化合物の量は、患者の体重に対し、 $150\text{ g}\mu/\text{kg}$ 、出来れば $250\text{ g}\mu/\text{kg}$ 、 $500\mu\text{g}/\text{kg}$ 、 $1\text{ mg}/\text{kg}$ 、 $5\text{ mg}/\text{kg}$ 、 $10\text{ mg}/\text{kg}$ 、 $25\text{ mg}/\text{kg}$ 、 $50\text{ mg}/\text{kg}$ 、 $75\text{ mg}/\text{kg}$ 、 $100\text{ mg}/\text{kg}$ 、 $125\text{ mg}/\text{kg}$ 、 $150\text{ mg}/\text{kg}$ 、または $200\text{ mg}/\text{kg}$ 以上の量である。別の実施例では、癌などの増殖障害、あるいはその1つ以上症状の予防、治療、管理、または改善のため、患者に投与された本発明の組成物および、本発明の化合物の量は、 $0.1\text{ mg}$ から $20\text{ mg}$ 、 $0.1\text{ mg}$ から $15\text{ mg}$ 、 $0.1\text{ mg}$ から $12\text{ mg}$ 、 $0.1\text{ mg}$ から $10\text{ mg}$ 、 $0.1\text{ mg}$ から $8\text{ mg}$ 、 $0.1\text{ mg}$ から $7\text{ mg}$ 、 $0.1\text{ mg}$ から $5\text{ mg}$ 、 $0.1$ から $2.5\text{ mg}$ 、 $0.25\text{ mg}$ から $20\text{ mg}$ 、 $0.25\text{ mg}$ から $15\text{ mg}$ 、 $0.25$ から $12\text{ mg}$ 、 $0.25$ から $10\text{ mg}$ 、 $0.25$ から $8\text{ mg}$ 、 $0.25\text{ mg}$ から $7\text{ mg}$ 、 $0.25\text{ mg}$ から $5\text{ mg}$ 、 $0.5\text{ mg}$ から $2.5\text{ mg}$ 、 $1\text{ mg}$ から $20\text{ mg}$ 、 $1\text{ mg}$ から $15\text{ mg}$ 、 $1\text{ mg}$ から $12\text{ mg}$ 、 $1\text{ mg}$ から $10\text{ mg}$ 、 $1\text{ mg}$ から $8\text{ mg}$ 、 $1\text{ mg}$ から $7\text{ mg}$ 、 $1\text{ mg}$ から $5\text{ mg}$ 、 $1\text{ mg}$ から $2.5\text{ mg}$ の単位である。

#### 【0268】

癌などの増殖障害、あるいはその1つ以上症状の予防、治療、管理、または改善に以前より使用されている、または、現在使用されている本発明の化合物以外の予防または治療剤の量は、本発明の併用療法で用いることが出来る。出来れば、癌などの増殖障害、またはその1つ以上症状の防止、治療、管理、または改善に以前より使用されている、または現在使用されている量よりも少ない量を本発明の併用療法に使用する。癌のような増殖障害、または1つ以上のその症状の予防、治療、管理、または改善に現在使用されている薬剤の推奨用量は、その全体において参照することにより本書に組み込まれる、Hardmanら編、1996年、GoodmanおよびGilmanの治療学の基礎の薬理学的基礎第9版、Mc-Graw-Hill、ニューヨーク；医師の机上参考資料(PDR)第57版、2003年、Medical Economics Co., Inc.、ニュージャージー州モンテベルを含むがそれに限定されない、当技術分野のあらゆる参考文献より得ることができる。

#### 【0269】

特定の実施例において、本発明の化合物が他の治療と併用して投与された場合、その治療(例：予防または治療剤)は、5分に満たない間隔、30分に満たない間隔、1時間に満たない間隔、約1時間の間隔、約1時間から約2時間の間隔、約2時間から約3時間の間隔、約3時間から約4時間の間隔、約4時間から約5時間の間隔、約5時間から約6時間の間隔、約6時間から約7時間の間隔、約7時間から約8時間の間隔、約8時間から約9時間の間隔、約9時間から約10時間の間隔、約10時間から約11時間の間隔、約11時間から約12時間の間隔、約12時間から約18時間の間隔、約18時間から約24時間の間隔、約24時間から約36時間の間隔、約36時間から約48時間の間隔、約48時間から約52時間の間隔、約52時間から約60時間の間隔、約60時間から約72時間の間隔、約72時間から約84時間の間隔、約84時間から約96時間の間隔、約96時間から約120時間の間隔で同時に投与される。1つの実施例において、一回の外来において、二つ以上の治療(例：予防または治療剤)が施行される。

#### 【0270】

特定の実施例において、本発明の1つ以上の化合物、および、1つ以上の他の治療（例：予防または治療剤）は周期的に施行される。周期的治療は、初回治療（例：初回の予防または治療剤）の一定期間の投与に続き、2回目の治療（例：2回目の予防または治療剤）の一定期間の投与、それから3回目の治療（3回目の予防または治療剤）の一定期間の投与などを含み、この連続投与を繰り返す、つまり、1つの薬剤への耐性の発生を抑制するため、1つの薬剤の副作用を回避または軽減するため、および/または治療の効率を向上するためのサイクルなどである。

#### 【0271】

特定の実施例において、本発明の同化合物の投与は繰り返され、また、投与は少なくとも1日、2日、3日、5日、10日、15日、30日、45日、2ヶ月、75日、3ヶ月、あるいは6ヶ月の間がおかれる。他の実施例では、同じ予防または治療剤の投与は繰り返され、投与は少なくとも1日、2日、3日、5日、10日、15日、30日、45日、2ヶ月、75日、3ヶ月、あるいは6ヶ月の間がおかれる。

10

#### 【0272】

特定の実施例において、本発明は、癌などの増殖障害、またはその1つ以上症状の防止、治療、管理、または改善方法を提供する。前記方法は、それを必要とする患者へ、少なくとも150 μg/kg、好ましくは、少なくとも250 μg/kg、少なくとも、500 μg/kg、少なくとも、1 mg/kg、少なくとも5 mg/kg、少なくとも10 mg/kg、少なくとも、25 mg/kg、少なくとも50 mg/kg、少なくとも、75 mg/kg、少なくとも、100 mg/kg、少なくとも125 mg/kg、少なくとも150 mg/kg、または、200 mg/kgまたはそれ以上の量の本発明の1つ以上の化合物を、1日1回、好ましくは、2日に1回、3日に1回、4日に1回、5日に1回、6日に1回、7日に1回、8日に1回、10日に1回、2週間に1回、3週間に1回、あるいは一ヶ月に一回投与するステップを含む。

20

#### 【0273】

#### F. 他の実施例

本発明の実施例は、研究ツールとして使用されてもよい（例えば、ELISAまたはELISAのような方法における抗原、または体外もしくは体内分析における基準として、新薬剤の作用のメカニズムを評価するため、親和性クロマトグラフィーを使用して新薬剤発見の標的を分離するため）。本発明の化合物および組成物のこれら、ならびに他の使用および実施例は、当業者には明らかとなるであろう。

30

#### 【0274】

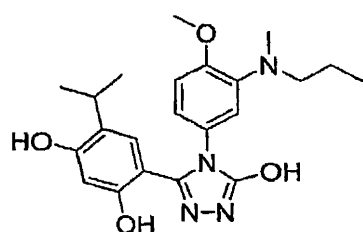
本発明は、本発明の化合物の調製を詳細に記載する次の例を参照することによって、さらに定義される。材料および方法の両方の多くの変更が、本発明の目的および利益から逸脱することなく実施されてもよいことは、当業者には明らかとなるであろう。以下の例は本発明の理解を手助けするために示され、本書に記載および請求されている発明を特に制限すると解釈されるものではない。当業者の範囲内にあるであろう、現在既知の、または後に発達するすべての同等物の代替を含む本発明のかかる変化、および剤形の変更または実験計画法の小さな変更は、本書に組み込まれる本発明の範囲内に収まると考えられるものである。

40

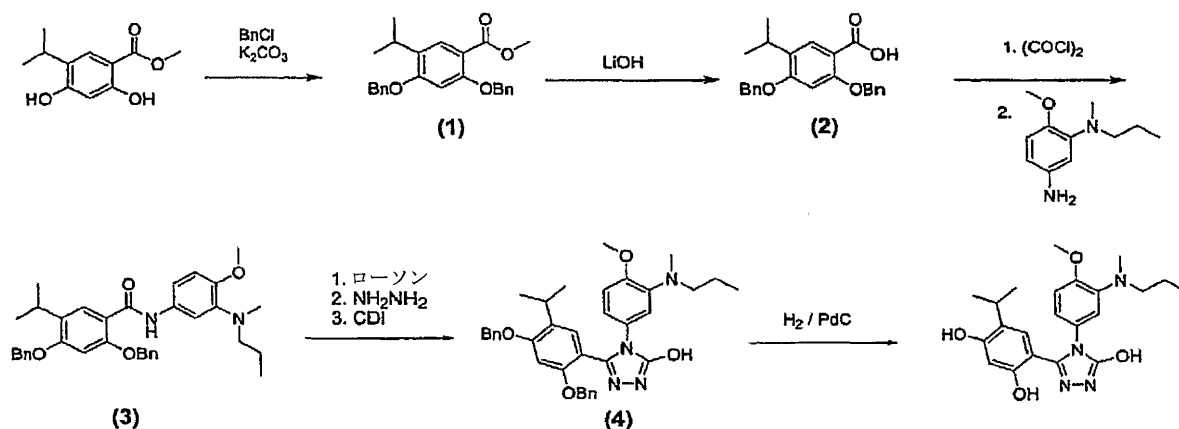
#### 【0275】

例

例1：4 - { 5 - ヒドロキシ - 4 - [ 4 - メトキシ - 3 - (メチルプロピルアミノ)フェニル ] - 4H - [ 1, 2, 4 ] トリアゾール - 3 - イル } - 6 - イソプロピル - ベンゼン - 1, 3 - ジオール



スキーム 1



10

20

## 【 0 2 7 6 】

ジメチルホルムアミド (DMF) (100 mL) 中の 2, 4 - ジヒドロキシ - 5 - イソプロピル安息香酸メチルエステル (1.63 g、7.75 mmol) の溶液に、炭酸カリウム (3.21 g、23 mmol)、次に塩化ベンジル (1.95 mL、17 mmol) が添加された。懸濁液は窒素雰囲気下で 16 時間、80 °C まで加熱された。酢酸エチル (100 mL) および水 (100 mL) が添加され、次に酢酸エチル層は水 (3 × 50 mL) で洗浄され、次に褐色油 (2.9 g、97%) として好ましい化合物を生成するために、硫酸マグネシウムで乾燥され、ろ過および蒸発乾固された。

## 【 0 2 7 7 】

2, 4 - Bis - ベンジルオキシ - 5 - イソプロピル安息香酸メチルエステル (3.23 g、8.27 mmol)、および  $\text{LiOH}$  (1.0 g、24.8 mmol) が、テトラヒドロフラン (THF) / メタノール / 水 (100 mL、3 : 1 : 1) の混合物において、16 時間加熱された。酢酸エチル (100 mL) および水 (100 mL) が添加され、次に酢酸エチル層は水 (3 × 50 mL) で洗浄され、次に黄色固体 (2.6 g、83%) として好ましい化合物を生成するために、硫酸マグネシウムで乾燥され、ろ過および蒸発乾固された。

30

## 【 0 2 7 8 】

2, 4 - Bis - ベンジルオキシ - 5 - イソプロピル安息香酸 (1.25 g、3.32 mmol) が、ジクロロメタン (50 mL) 中に溶解され、氷槽で冷却された。塩化オキサリル (0.32 mL、3.65 mmol) が添加され、次に DMF (0.1 mL) が滴下添加された。反応物は室温で 1 時間攪拌され、次に褐色固体を生成するために、減圧下で蒸発乾固された。この固体は、THF (50 mL) に溶解され、氷槽で冷却された。THF (20 mL) 中の 4 - メトキシ -  $N^3$  - メチル -  $N^3$  - プロピル - ベンゼン - 1, 3 - ジアミン (0.71 g、3.65 mmol) の溶液、続いてトリエチルアミン (1.6 mL) が滴下添加され、反応物は室温で 16 時間攪拌された。酢酸エチル (50 mL) および水 (100 mL) が添加された。酢酸エチル層が水 (3 × 50 mL) で洗浄され、褐色固体として粗生成物を生成するために、硫酸マグネシウムで乾燥され、ろ過および蒸発乾固された。シリカゲルクロマトグラフィーによる精製 (25% 酢酸エチル / ヘキサンでの溶出) は、白色固体 (1.8 g、93%) としての好ましい化合物をもたらした。

40

## 【 0 2 7 9 】

50

2, 4 - Bis - ベンジルオキシ - 5 - イソプロピル - N - [ 4 - メトキシ - 3 - (メチルプロピルアミノ) フェニル ] ベンズアミド ( 700 mg、1.27 mmol )、およびローソン試薬 ( 0.31 g、0.76 mmol ) がトルエン ( 20 mL ) に溶解され、110℃まで3時間加熱され、次に黄色油を生成するために、減圧下で蒸発乾固された。この粗生成物はジオキサン ( 10 mL ) に溶解され、無水ヒドラジン ( 0.6 mL ) が添加され、反応物は80℃まで30分間加熱された。冷却後、酢酸エチル ( 50 mL ) および水 ( 50 mL ) が添加された。酢酸エチル層が水 ( 3 × 50 mL ) で洗浄され、褐色固体として粗生成物を生成するために、硫酸マグネシウムで乾燥され、ろ過および蒸発乾固された。この固体は、酢酸エチル ( 50 mL ) に溶解され、CDI ( 0.66 g、4.08 mmol ) が添加され、次に反応物は3時間加熱還流された。減圧下で溶媒を取り除き、続いてシリカゲルクロマトグラフィーによって精製 ( 50% 酢酸エチル / ヘキサンでの溶出 ) することで、白色固体 ( 3つのステップに渡って250 mg、33% ) としての好ましい化合物がもたらされた。

#### 【0280】

5 - ( 2, 4 - Bis - ベンジルオキシ - 5 - イソプロピル - フェニル ) - 4 - [ 4 - メトキシ - 3 - (メチルプロピルアミノ) フェニル ] - 4H - [ 1, 2, 4 ] トリアゾール - 3 - オール ( 240 mg、0.4 mmol ) はメタノール ( 10 mL ) に溶解され、次に炭 ( 200 mg ) 上の10%パラジウムが添加され、反応物は水素雰囲気下で16時間攪拌された。ろ過がシリカゲルプラグを通して行われ、減圧下での溶媒の除去は、白色固体 ( 150 mg、94% ) としての好ましい化合物を生成した。

#### 【0281】

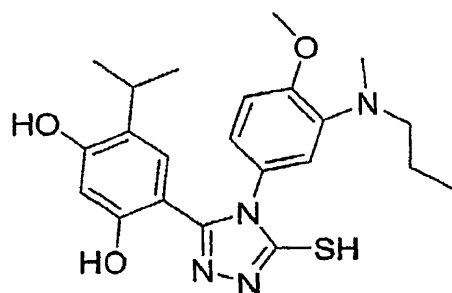
$^1\text{H}$  NMR ( 300 MHz、DMSO- $d_6$  )、( ppm ) : 11.8 ( s、1H )、9.55 ( s、1H )、9.39 ( s、1H )、6.88 ( d、J = 8.7 Hz、1H )、6.77 - 6.79 ( m、2H )、6.5 ( s、1H )、6.24 ( s、1H )、3.73 ( s、3H )、2.97 ( qn、J = 6.9 Hz、1H )、2.79 ( t、J = 7.5 Hz、2H )、2.48 ( s、3H )、1.30 ( m、2H )、0.97 ( d、J = 6.9 Hz、6H )、0.73 ( t、J = 7.5 Hz、3H )。

#### 【0282】

ESMSによる $\text{C}_{22}\text{H}_{28}\text{N}_4\text{O}_4$ に対する計算値： 412.21；実測値： 413.2 ( M + H )<sup>+</sup>。

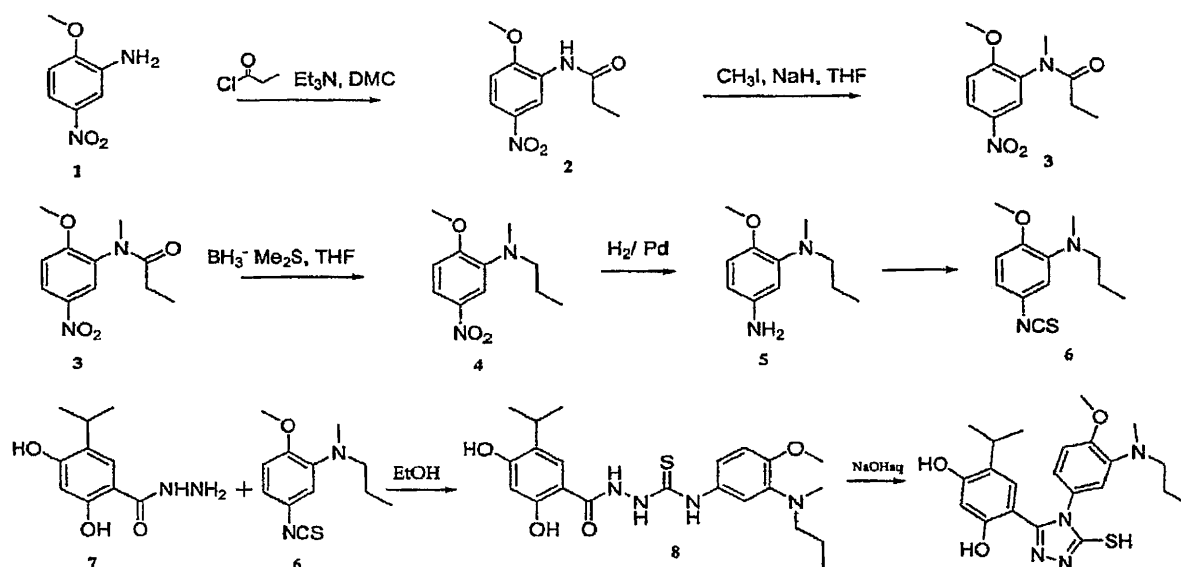
#### 【0283】

例2： 4 - イソプロピル - 6 - { 5 - メルカプト - 4 - [ 4 - メトキシ - 3 - (メチルプロピル - アミノ) - フェニル ] - 4H - [ 1, 2, 4 ] トリアゾール - 3 - イル } - ベンゼン - 1, 3 - ジオール



スキーム 2





10

## 【 0 2 8 4 】

0 - 5 での 250 mL のジクロロメタン中の 2 - メトキシ - 5 - ニトロアニリン ( 1 ) ( 10 . 1 g、60 . 0 mmol ) は、室温 ( RT ) で 1 . 5 時間、トリエチルアミン ( 10 . 0 g、100 . 0 mmol ) およびプロピオン酸クロライド ( 6 . 7 g、6 . 3 mL、72 . 0 mmol ) で処理された。通常の水系後処理および溶媒の除去は淡黄色固体を生成し、それは固体の N - ( 2 - メトキシ - 5 - ニトロ - フェニル ) - プロピオン酸アミド ( 2 ) ( 13 . 2 g、98 % ) を得るために、ヘキサン / EtOAc ( 9 : 1 ) で洗浄された。

20

## 【 0 2 8 5 】

窒素下で 0 の無水 THF 150 mL 中の ( 2 ) の攪拌溶液 11 . 2 g ( 50 . 0 mmol ) に、3 . 0 g ( 75 mmol ) の NaH ( 油中 60 % ) が添加された。懸濁液は 0 で 0 . 5 時間攪拌され、10 mL ( 150 mmol ) のヨードメタンが 0 で添加された。混合物が室温まで温められ、3 時間攪拌された後、反応物は氷塩水で急冷され、EtOAc ( 200 mL ) で抽出された。有機相が塩水で洗浄され、乾燥 ( Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> )、ろ過、真空中で蒸発され、淡黄色固体 ( 11 . 3 g、95 % 収率 ) として、純生成物、N - ( 2 - メトキシ - 5 - ニトロ - フェニル ) - N - メチル - プロピオン酸アミド ( 3 ) を生成するために、固体はヘキサン / EtOAc ( 9 : 1 ) で洗浄された。

30

## 【 0 2 8 6 】

N - ( 2 - メトキシ - 5 - ニトロ - フェニル ) - N - メチル - プロピオン酸アミド ( 3 ) ( 10 . 0 g、42 mmol )、および 50 mL の THF 中のボラン - 硫化メチルの合成物 ( テトラヒドロフラン中の 2 . 0 M 溶液 21 mL ) が 30 分間還流させながら加熱され、冷却および氷水で ( ゆっくり ) 冷却された。EtOAc での抽出、および塩水で洗浄され、乾燥 ( Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> )、ろ過、および真空中で蒸発された有機相は、黄色油として、( 9 . 1 g、96 % ) ( 2 - メトキシ - 5 - ニトロ - フェニル ) - メチル - プロピル - アミン ( 4 ) を生成した。

40

## 【 0 2 8 7 】

5 % w / w の Pd - C ( 10 % ) を含む、200 mL の MeOH / EtOAc ( 1 : 1 ) 中の ( 2 - メトキシ - 5 - ニトロ - フェニル ) - メチル - プロピル - アミン ( 4 ) の 9 . 0 g ( 40 . 1 mmol ) の溶液は、一晚水素化 ( 1 atm、バルーン ) が施された。フラスコの内容物は、セリットの短いパッドを通過し、EtOAc で洗浄された。ろ過液は、油の粗製アミン、4 - メトキシ - N3 - メチル - N3 - プロピル - ベンゼン - 1 , 3 - ジアミン ( 5 )、7 . 7 g ( 92 % ) を生成するために、減圧下で蒸発された。

## 【 0 2 8 8 】

RT での 150 mL の CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 中の ( 5 ) の攪拌溶液 6 . 8 g ( 35 . 0 mmol ) に、6 . 4 g ( 35 mmol ) の 1 , 1' - チオカルボニルジイミダゾールが添加され

50

た。混合物は室温で15分間攪拌され、次に減圧下で蒸発され、残留物はシリカゲルの短いパッドを通過し、ヘキサン/EtOAcの勾配で溶出し、それは無色油として、(5-イソチオシアナト-2-メトキシ-フェニル)-メチル-プロピル-アミン(6)(7.85g、95%)を生成した。

#### 【0289】

60mLのエタノール中のイソチオシアン酸塩(6)の4.5g(19.0mmol)の攪拌溶液に、4.0g(19.0mmol)のヒドラジド(7)が部分的位置に添加された。得られた混合物は次に70℃で1時間加熱され、次に冷却された。溶媒はロータリー・エバポレータで除去され、残留物はヘキサン/EtOAc(9:1)で処理された。このようにして得られた白色沈殿物は、ろ過、エーテル(2×50mL)で洗浄、および白色固体として、7.6g(90%)の(8)になるまで真空乾燥された。

#### 【0290】

80mLの水中のNaOHの1.36g(34mmol)の溶液に、7.5g(16.8mmol)の中間体(8)が部分的位置に添加された。固体の溶解(1-2分)後、フラスコは窒素で洗い流され、3時間110℃まで加熱された。反応混合物は冷却され、さらに100mLの水が添加され、混合物全体が濃縮HClでpH7に酸性化された。このようにして得られた白色沈殿物は、ろ過、水(3×75mL)で洗浄、および乾燥された。粗生成物は次に、酢酸エチル200mLの混合物で再溶解され、無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥され、溶離剤として150mLの酢酸エチルをさらに追加したシリカゲルの短いパッドを通過した。ろ過液は濃縮され、粗生成物は、白色固体として、6.83g(95%)の4-イソプロピル-6-{5-メルカプト-4-[4-メトキシ-3-(メチル-プロピル-アミノ)-フェニル]-4H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル}-ベンゼン-1,3-ジオールを生成するために、3:1のヘキサン/酢酸エチルで再び沈殿された。

#### 【0291】

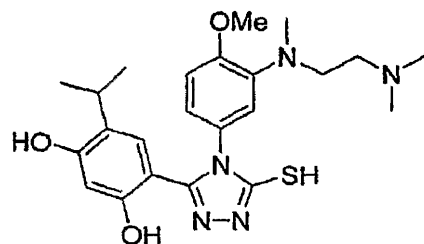
<sup>1</sup>H NMR(300MHz、DMSO-d<sub>6</sub>)、(ppm): 9.58(s、1H); 9.39(s、1H); 6.92-6.83(m、3H); 6.56(d、J=1.8Hz、1H); 6.23(s、1H); 3.74(s、3H); 3.0-2.93(m、1H); 2.81(t、J=6.9Hz、2H); 2.48(s、3H); 1.31-1.24(m、2H); 0.96(d、J=6.9Hz、6H); 0.72(t、J=7.2Hz、3H);

#### 【0292】

ESMSによるC<sub>22</sub>H<sub>28</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>Sに対する計算値: 428.19; 実測値: 429.2(M+H)<sup>+</sup>。

#### 【0293】

例3: 4-(4-{3-[(2-ジメチルアミノ-エチル)-メチル-アミノ]-4-メトキシ-フェニル}-5-メルカプト-4H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-6-イソプロピル-ベンゼン-1,3-ジオール



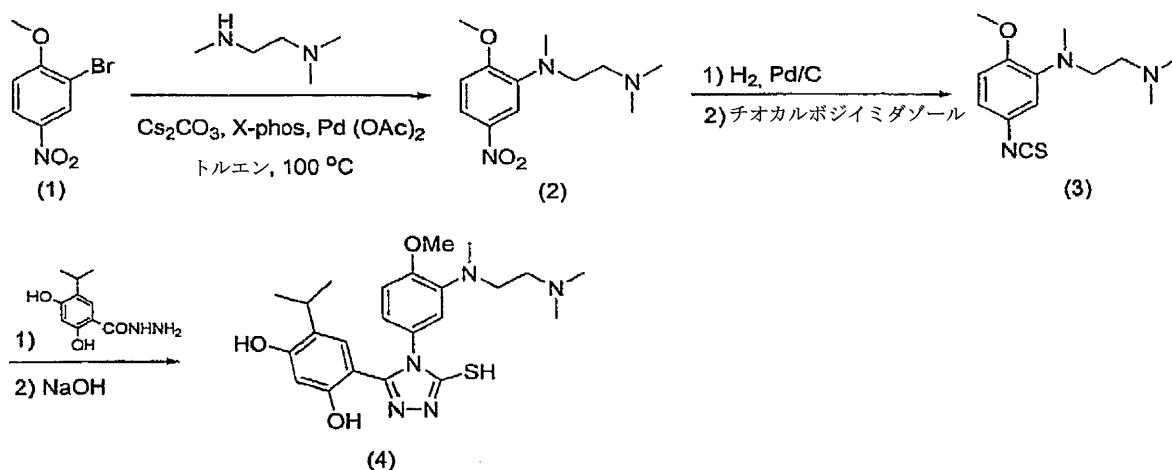
スキーム3

10

20

30

40



10

## 【 0 2 9 4 】

完全乾燥のフラスコが、窒素下で、炭酸セシウム (2.28 g、7 mmol、1.4 当量)、Pd(OAc)<sub>2</sub> (79 mg、0.35 mmol、0.07 当量)、および X-phos (238 mg、0.5 mmol、0.1 当量) で満たされた。2-ブロモ-1-メトキシ-4-ニトロベンゼン (1.16 g、5 mmol、1 当量)、N<sup>1</sup>, N<sup>2</sup>, N<sup>2</sup>-トリメチルエタン-1, 2-ジアミン (613 mg、6 mmol、1.2 当量)、およびトルエン (20 mL、0.25 M) が添加され、混合物は一晩、攪拌しながら、100 まで加熱された。反応混合物は室温まで冷却され、濃縮された。粗生成物は次に、N<sup>1</sup>-(2-メトキシ-5-ニトロフェニル)-N<sup>1</sup>, N<sup>2</sup>, N<sup>2</sup>-トリメチルエタン-1, 2-ジアミン (2) (340 mg、1.34 mmol、27%) を生成するために、シリカゲル上のフラッシュ・クロマトグラフィーで精製された。

20

## 【 0 2 9 5 】

5% w/w の Pd-C (10%) を含む 20 mL のエタノール中の、N<sup>1</sup>-(2-メトキシ-5-ニトロフェニル)-N<sup>1</sup>, N<sup>2</sup>, N<sup>2</sup>-トリメチルエタン-1, 2-ジアミン (2) の 340 mg の溶液は、1.5 時間の水素化 (1 atm、バルーン) が施された。フラスコの内容物は、セリットの短いパッドを通過し、MeOH で洗浄された。ろ過液は減圧下で蒸発され、得られた粗製アミンは、さらなる精製なしで次の反応物に移された。チオカルボジイミダゾール (260 mg、1.46 mmol) は、室温でジクロロメタン (10 mL) 中の粗製アミンに添加された。反応混合物は室温で 1 時間攪拌され、濃縮された。粗生成物は次に、N<sup>1</sup>-(5-イソチオシアナト-2-メトキシフェニル)-N<sup>1</sup>, N<sup>2</sup>, N<sup>2</sup>-トリメチルエタン-1, 2-ジアミン (3) (110 mg、0.42 mmol、31%) を生成するために、シリカゲル上のフラッシュ・クロマトグラフィーで精製された。

30

## 【 0 2 9 6 】

5 mL のエタノール中のイソチオシアン酸塩 (3) の 110 mg (0.54 mmol) の攪拌溶液に、105 mg (0.54 mmol) の 2, 4-ジヒドロキシ-5-イソプロピル-安息香酸ヒドラジドが部分的位置に添加された。得られた混合物は次に 80 で 1 時間加熱され、次に冷却された。溶媒はロータリー・エバポレーターで除去され、残留物はヘキサン/EtOAc (9:1) で処理された。このようにして得られた白色沈殿物は、白色固体として、ろ過、エーテル (2 × 20 mL) で洗浄、および粗生成物になるまで真空乾燥された。この固体は、5 mL の水中の NaOH の 44 mg (1.08 mmol) の溶液に、部分的位置に添加された。固体の溶解 (1-2 分) 後、フラスコは窒素で洗い流され、1.5 時間 110 まで加熱された。反応混合物は冷却され、さらに 20 mL の水が添加され、混合物全体が濃縮 HCl で pH 7 に酸性化された。このようにして得られた白色沈殿物は、ろ過、水 (3 × 20 mL) で洗浄、および乾燥された。粗生成物は次に、酢酸エチル 20 mL の混合物で再溶解され、無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥され、溶離剤として 15 mL の酢酸エチルをさらに追加したシリカゲルの短いパッドを通過した。ろ過液は濃

40

50

縮され、粗生成物は、白色固体として、97mgの4-(4-(3-(2-(ジメチルアミノ)エチル)(メチル)アミノ)-4-メトキシフェニル)-5-メルカプト-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)-6-イソプロピルベンゼン-1,3-ジオール(4)を生成するために、3:1のヘキサン/酢酸エチルで再び沈殿された。

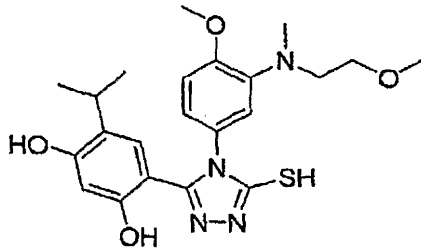
【0297】

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ ) (ppm): 9.57 (s, 1H)、9.39 (s, 1H)、6.83 - 6.90 (m, 3H)、6.59 (d,  $J=2.1$  Hz, 1H)、6.23 (s, 1H)、3.74 (s, 3H)、3.39 (t,  $J=6$  Hz, 2H)、3.14 (s, 3H)、3.07 (t,  $J=6$  Hz, 2H)、2.96 (qn,  $J=6.9$  Hz, 1H)、2.54 (s, 3H)、0.97 (d,  $J=6.9$  Hz, 6H)。ESMSによる $\text{C}_{22}\text{H}_{28}\text{N}_4\text{O}_4\text{S}$ に対する計算値: 444.18; 実測値: 445.2 (M+H) $^+$ 。

10

【0298】

例4: 4-イソプロピル-6-(5-メルカプト-4-{4-メトキシ-3-[(2-メトキシ-エチル)メチルアミノ]フェニル}-4H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-ベンゼン-1,3-ジオール



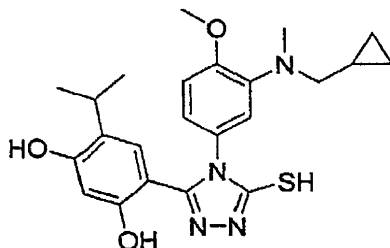
20

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ ) (ppm): 9.57 (s, 1H)、9.39 (s, 1H)、6.83 - 6.90 (m, 3H)、6.59 (d,  $J=2.1$  Hz, 1H)、6.23 (s, 1H)、3.74 (s, 3H)、3.39 (t,  $J=6$  Hz, 2H)、3.14 (s, 3H)、3.07 (t,  $J=6$  Hz, 2H)、2.96 (qn,  $J=6.9$  Hz, 1H)、2.54 (s, 3H)、0.97 (d,  $J=6.9$  Hz, 6H)。ESMSによる $\text{C}_{22}\text{H}_{28}\text{N}_4\text{O}_4\text{S}$ に対する計算値: 444.18; 実測値: 445.2 (M+H) $^+$ 。

30

【0299】

例5: 4-{4-[3-(シクロプロピルメチルメチルアミノ)-4-メトキシフェニル]-5-メルカプト-4H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル}-6-イソプロピルベンゼン-1,3-ジオール



40

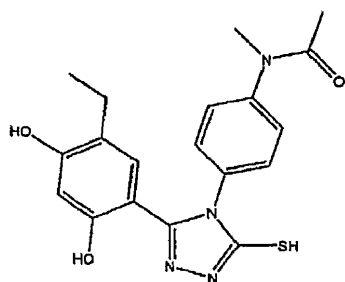
$^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ ) (ppm): 9.56 (s, 1H)、9.39 (s, 1H)、6.85 - 6.90 (m, 3H)、6.58 (d,  $J=2.1$  Hz, 1H)、6.23 (s, 1H)、3.76 (s, 3H)、2.96 (qn,  $J=6.9$  Hz, 1H)、2.76 (d,  $J=6.3$  Hz, 2H)、2.57 (s, 3H)、0.99 (d,  $J=6.9$  Hz, 6H)、0.58 - 0.64 (m, 1H)、0.32 - 0.34 (m, 2H)、-0.03 - 0.01 (m, 2H)。ESMSによる $\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{N}_4\text{O}_3\text{S}$ に対する計算値: 440.19; 実測値: 441.1 (M+H) $^+$ 。

【0300】

例6: N-{4-[3-(5-エチル-2,4-ジヒドロキシフェニル)-5-メルカ

50

プト - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾール - 4 - イル } - フェニル } - N - メチル - アセトアミド、

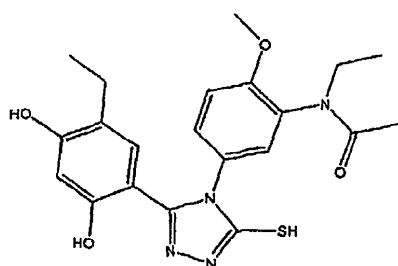


10

ESMSによる $C_{19}H_{20}N_4O_3S$ に対する計算値：384.13；実測値：385.1 ( $M+H$ )<sup>+</sup>。

【0301】

例7：N-エチル-N-{5-[3-(5-エチル-2,4-ジヒドロキシ-フェニル)-5-メルカプト-[1,2,4]トリアゾール-4-イル]-2-メトキシ-フェニル}-アセトアミド、



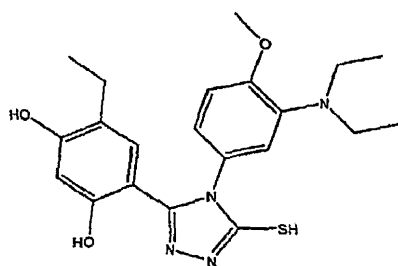
20

ESMSによる $C_{21}H_{24}N_4O_4S$ に対する計算値：428.15；実測値：429.2 ( $M+H$ )<sup>+</sup>。

【0302】

例8：4-[4-(3-ジエチルアミノ-4-メトキシ-フェニル)-5-メルカプト-4H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル]-6-エチル-ベンゼン-1,3-ジオール

30

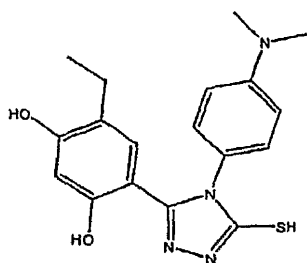


ESMSによる $C_{21}H_{26}N_4O_3S$ に対する計算値：414.17；実測値：415.2 ( $M+H$ )<sup>+</sup>。

40

【0303】

例9：4-[4-(4-ジメチルアミノ-フェニル)-5-メルカプト-4H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル]-6-エチル-ベンゼン-1,3-ジオール

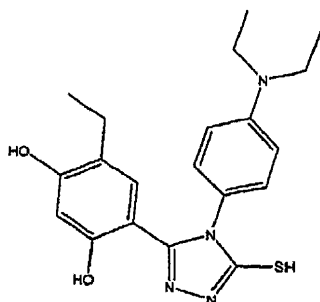


50

ESMSによる $C_{18}H_{20}N_4O_2S$ に対する計算値：356.13；実測値：357.2 ( $M+H$ )<sup>+</sup>。

【0304】

例10：4-[4-(4-ジエチルアミノ-フェニル)-5-メルカプト-4H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル]-6-エチル-ベンゼン-1,3-ジオール

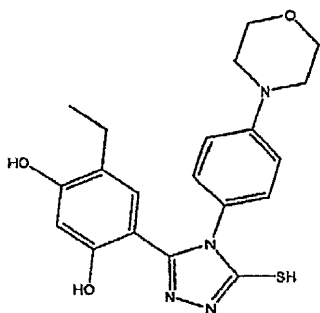


10

ESMSによる $C_{20}H_{24}N_4O_2S$ に対する計算値：384.16；実測値：385.2 ( $M+H$ )<sup>+</sup>。

【0305】

例11：4-エチル-6-[5-メルカプト-4-(4-モルホリン-4-イル-フェニル)-4H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル]-ベンゼン-1,3-ジオール

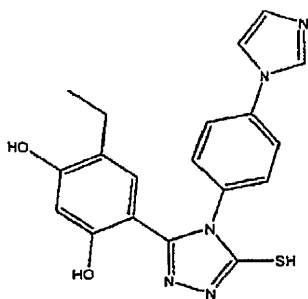


20

ESMSによる $C_{20}H_{22}N_4O_3S$ に対する計算値：398.14；実測値：399.2 ( $M+H$ )<sup>+</sup>。

【0306】

例12：4-エチル-6-[4-(4-イミダゾール-1-イル-フェニル)-5-メルカプト-4H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル]-ベンゼン-1,3-ジオール



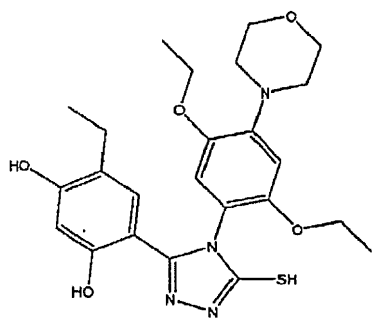
30

ESMSによる $C_{19}H_{17}N_5O_2S$ に対する計算値：379.11；実測値：380.2 ( $M+H$ )<sup>+</sup>。

【0307】

例13：4-[4-(2,5-ジエトキシ-4-モルホリン-4-イル-フェニル)-5-メルカプト-4H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル]-6-エチル-ベンゼン-1,3-ジオール

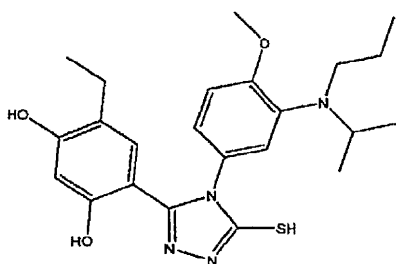
40



ESMSによる $C_{24}H_{30}N_4O_5S$ に対する計算値：486.19；実測値：487.3 ( $M+H$ )<sup>+</sup>。

【0308】

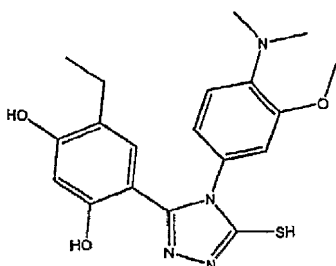
例14：4-エチル-6-{4-[3-(イソプロピル-プロピル-アミノ)-4-メトキシ-フェニル]-5-メルカプト-4H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル}-ベンゼン-1,3-ジオール



ESMSによる $C_{23}H_{30}N_4O_3S$ に対する計算値：442.20；実測値：443.3 ( $M+H$ )<sup>+</sup>。

【0309】

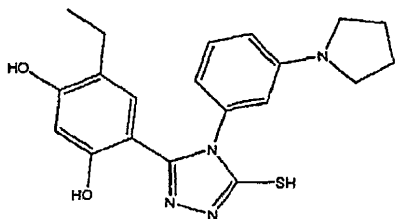
例15：4-[4-(4-ジメチルアミノ-3-メトキシ-フェニル)-5-メルカプト-4H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル]-6-エチル-ベンゼン-1,3-ジオール



ESMSによる $C_{19}H_{22}N_4O_3S$ に対する計算値：386.14；実測値：387.2 ( $M+H$ )<sup>+</sup>。

【0310】

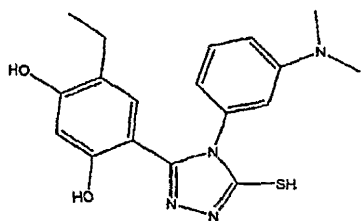
例16：4-エチル-6-[5-メルカプト-4-(3-ピロリジン-1-イル-フェニル)-4H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル]-ベンゼン-1,3-ジオール



ESMSによる $C_{20}H_{22}N_4O_2S$ に対する計算値：382.15；実測値：383.2 ( $M+H$ )<sup>+</sup>。

## 【 0 3 1 1 】

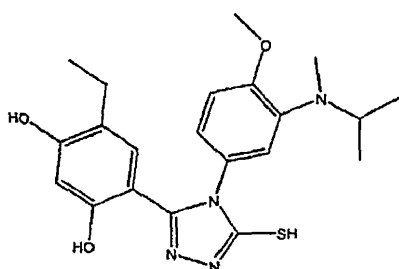
例 1 7 : 4 - [ 4 - ( 3 - ジメチルアミノ - フェニル ) - 5 - メルカプト - 4 H - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾール - 3 - イル ] - 6 - エチル - ベンゼン - 1 , 3 - ジオール



E S M S による  $C_{18}H_{20}N_4O_2S$  に対する計算値 : 356.13 ; 実測値 : 357.2 (  $M+H$  )<sup>+</sup>。 10

## 【 0 3 1 2 】

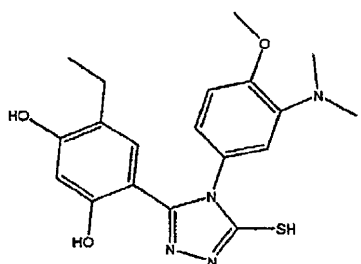
例 1 8 : 4 - エチル - 6 - { 4 - [ 3 - ( イソプロピル - メチル - アミノ ) - 4 - メトキシ - フェニル ] - 5 - メルカプト - 4 H - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾール - 3 - イル } - ベンゼン - 1 , 3 - ジオール



E S M S による  $C_{21}H_{26}N_4O_3S$  に対する計算値 : 414.17 ; 実測値 : 415.2 (  $M+H$  )<sup>+</sup>。 20

## 【 0 3 1 3 】

例 1 9 : 4 - [ 4 - ( 3 - ジエチルアミノ - 4 - メトキシ - フェニル ) - 5 - メルカプト - 4 H - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾール - 3 - イル ] - 6 - エチル - ベンゼン - 1 , 3 - ジオール

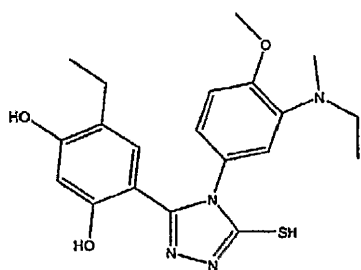


E S M S による  $C_{19}H_{22}N_4O_3S$  に対する計算値 : 386.14 ; 実測値 : 387.2 (  $M+H$  )<sup>+</sup>。 30

## 【 0 3 1 4 】

例 2 0 : 4 - エチル - 6 - { 4 - [ 3 - ( エチル - メチル - アミノ ) - 4 - メトキシ - フェニル ] - 5 - メルカプト - 4 H - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾール - 3 - イル } - ベンゼン - 1 , 3 - ジオール 40



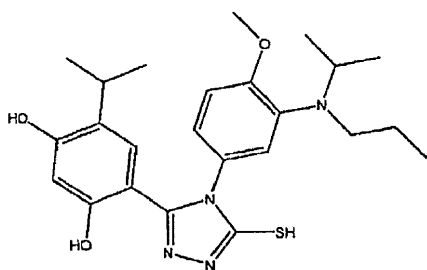


ESMSによる $C_{20}H_{24}N_4O_3S$ に対する計算値：400.16；実測値：401.2 ( $M+H$ )<sup>+</sup>。

10

【0315】

例21：4-イソプロピル-6-{4-[3-(イソプロピル-プロピル-アミノ)-4-メトキシ-フェニル]-5-メルカプト-4H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル}-ベンゼン-1,3-ジオール

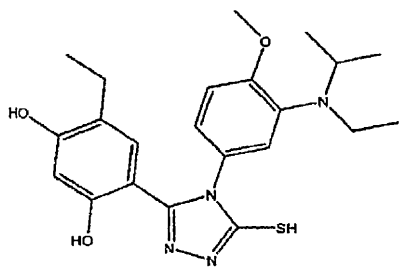


20

ESMSによる $C_{24}H_{32}N_4O_3S$ に対する計算値：456.22；実測値：457.3 ( $M+H$ )<sup>+</sup>。

【0316】

例22：4-エチル-6-{4-[3-(エチル-イソプロピル-アミノ)-4-メトキシ-フェニル]-5-メルカプト-4H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル}-ベンゼン-1,3-ジオール



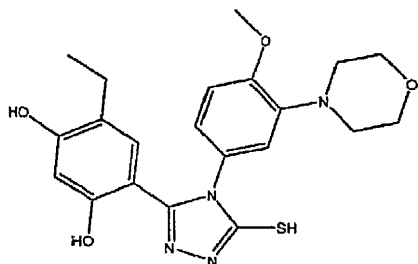
30

ESMSによる $C_{22}H_{28}N_4O_3S$ に対する計算値：428.19；実測値：429.3 ( $M+H$ )<sup>+</sup>。

【0317】

例23：4-エチル-6-[5-メルカプト-4-(4-メトキシ-3-モルホリン-4-イル-フェニル)-4H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル]-ベンゼン-1,3-ジオール

40

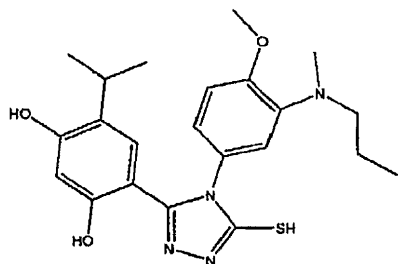


50

ESMSによる $C_{21}H_{24}N_4O_4S$ に対する計算値：428.15；実測値：429.2 (M+H)<sup>+</sup>。

【0318】

例24：4-イソプロピル-6-{5-メルカプト-4-[4-メトキシ-3-(メチル-プロピル-アミノ)-フェニル]-4H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル}-ベンゼン-1,3-ジオール



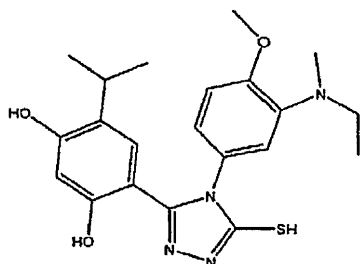
10

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) (ppm) : 9.58 (s, 1H) ; 9.39 (s, 1H) ; 6.92 - 6.83 (m, 3H) ; 6.56 (d, J = 1.8 Hz, 1H) ; 6.23 (s, 1H) ; 3.74 (s, 3H) ; 3.0 - 2.93 (m, 1H) ; 2.81 (t, J = 6.9 Hz, 2H) ; 2.48 (s, 3H) ; 1.31 - 1.24 (m, 2H) ; 0.96 (d, J = 6.9 Hz, 6H) ; 0.72 (t, J = 7.2 Hz, 3H) ; ESMSによる $C_{22}H_{28}N_4O_3S$ に対する計算値：428.19；実測値：429.2 (M+H)<sup>+</sup>。

20

【0319】

例25：4-{4-[3-(エチル-メチル-アミノ)-4-メトキシ-フェニル]-5-メルカプト-4H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル}-6-イソプロピル-ベンゼン-1,3-ジオール



30

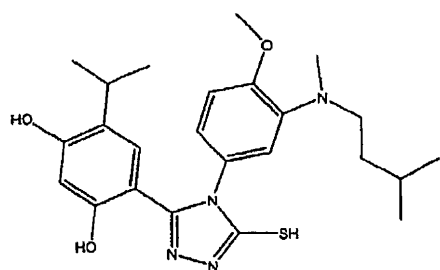
<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) (ppm) : 9.58 (s, 1H) ; 9.40 (s, 1H) ; 6.92 - 6.85 (m, 3H) ; 6.58 (d, J = 1.8 Hz, 1H) ; 6.24 (s, 1H) ; 3.76 (s, 3H) ; 3.02 - 2.90 (m, 3H) ; 2.49 (s, 3H) ; 0.99 (d, J = 6.9 Hz, 6H) ; 0.86 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

ESMSによる $C_{21}H_{26}N_4O_3S$ に対する計算値：414.17；実測値：415.1 (M+H)<sup>+</sup>。

40

【0320】

例26：4-イソプロピル-6-(5-メルカプト-4-{4-メトキシ-3-[メチル-(3-メチル-ブチル)-アミノ]-フェニル}-4H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-ベンゼン-1,3-ジオール

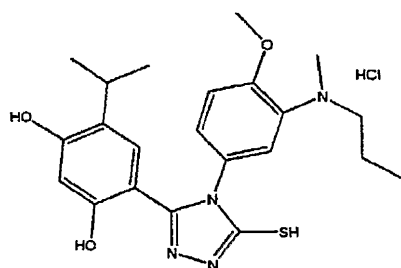


ESMSによる $C_{24}H_{32}N_4O_3S$ に対する計算値：456.22；実測値：457.2 ( $M+H$ )<sup>+</sup>。

10

【0321】

例27：4-イソプロピル-6-{5-メルカプト-4-[4-メトキシ-3-(メチル-プロピル-アミノ)-フェニル]-4H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル}-ベンゼン-1,3-ジオール；塩化水素を含む化合物

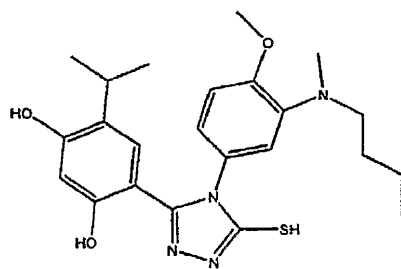


20

ESMSによる $C_{22}H_{29}ClN_4O_3S$ に対する計算値：464.16；実測値：429.3 ( $M+H$ )<sup>+</sup>。

【0322】

例28：4-{4-[3-(ブチル-メチル-アミノ)-4-メトキシ-フェニル]-5-メルカプト-4H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル}-6-イソプロピル-ベンゼン-1,3-ジオール



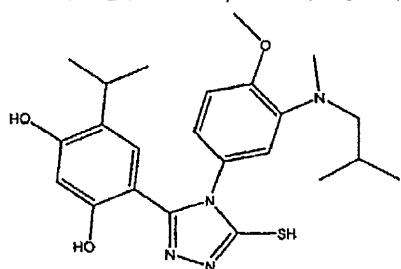
30

ESMSによる $C_{23}H_{30}N_4O_3S$ に対する計算値：442.20；実測値：443.3 ( $M+H$ )<sup>+</sup>。

【0323】

例29：4-{4-[3-(イソブチル-メチル-アミノ)-4-メトキシ-フェニル]-5-メルカプト-4H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル}-6-イソプロピル-ベンゼン-1,3-ジオール

40

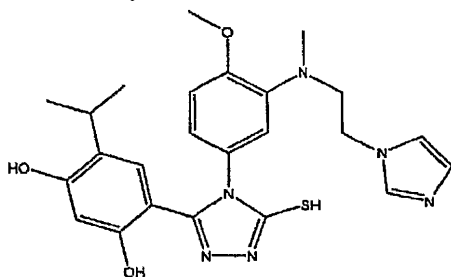


50

ESMSによる $C_{23}H_{30}N_4O_3S$ に対する計算値：442.20；実測値：443.1 ( $M+H$ )<sup>+</sup>。

【0324】

例30：4-(4-{3-[(2-イミダゾール-1-イル-エチル)-メチル-アミノ]-4-メトキシ-フェニル}-5-メルカプト-4H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-6-イソプロピル-ベンゼン-1,3-ジオール

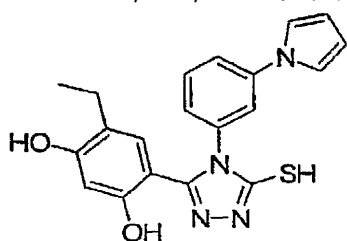


10

ESMSによる $C_{24}H_{28}N_6O_3S$ に対する計算値：480.19；実測値：481.1 ( $M+H$ )<sup>+</sup>。

【0325】

例31：4-(4-(3-(1H-ピロール-1-イル)フェニル)-5-メルカプト-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)-6-エチルベンゼン-1,3-ジオール

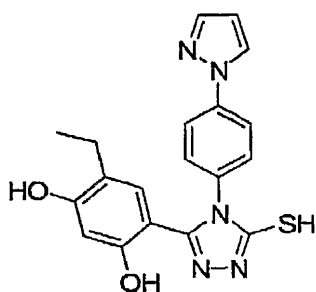


20

ESMSによる $C_{20}H_{18}N_4O_2S$ に対する計算値：378.12；実測値：379.1 ( $M+H$ )<sup>+</sup>。

【0326】

例32：4-(4-(4-(1H-ピラゾール-1-イル)フェニル)-5-メルカプト-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)-6-エチルベンゼン-1,3-ジオール



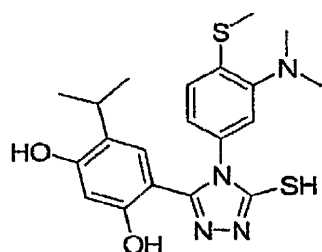
30

40

ESMSによる $C_{19}H_{17}N_5O_2S$ に対する計算値：379.11；実測値：380.1 ( $M+H$ )<sup>+</sup>。

【0327】

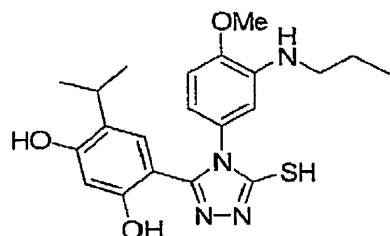
例33：4-(4-(3-(ジメチルアミノ)-4-(メチルチオ)フェニル)-5-メルカプト-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)-6-イソプロピルベンゼン-1,3-ジオール



ESMSによる $C_{20}H_{24}N_4O_2S_2$ に対する計算値：416.13；実測値：417.1 ( $M+H$ )<sup>+</sup>。

【0328】

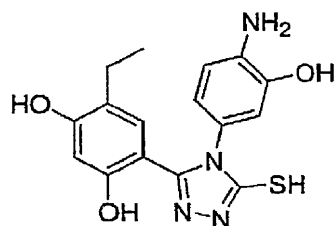
例34：4-イソプロピル-6-(5-メルカプト-4-(4-メトキシ-3-(プロピルアミノ)フェニル)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ベンゼン-1,3-ジオール



ESMSによる $C_{21}H_{26}N_4O_3S$ に対する計算値：414.17；実測値：415.1 ( $M+H$ )<sup>+</sup>。

【0329】

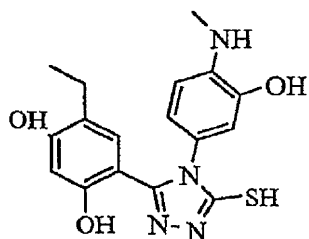
例35：4-[4-(4-アミノ-3-ヒドロキシ-フェニル)-5-メルカプト-4H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル]-6-エチル-ベンゼン-1,3-ジオール



ESMSによる $C_{16}H_{16}N_4O_3S$ に対する計算値：344.09；実測値：345.1 ( $M+H$ )<sup>+</sup>。

【0330】

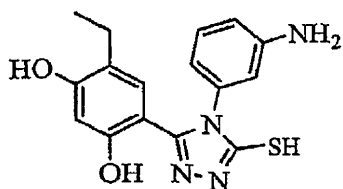
例36：4-エチル-6-(4-(3-ヒドロキシ-4-(メチルアミノ)フェニル)-5-メルカプト-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ベンゼン-1,3-ジオール



ESMSによる $C_{17}H_{18}N_4O_3S$ に対する計算値：358.11；実測値：359.1 ( $M+H$ )<sup>+</sup>。

【0331】

例37：4-(4-(3-アミノフェニル)-5-メルカプト-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)-6-エチルベンゼン-1,3-ジオール

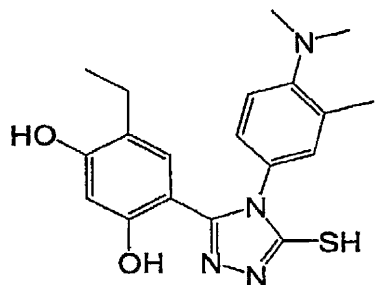


ESMSによる $C_{16}H_{16}N_4O_2S$ に対する計算値：328.10；実測値：329.1 ( $M+H$ )<sup>+</sup>。

【0332】

例38：4-[4-(4-ジメチルアミノ-メチル-フェニル)-5-メルカプト-4H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル]-6-エチル-ベンゼン-1,3-ジオール

10

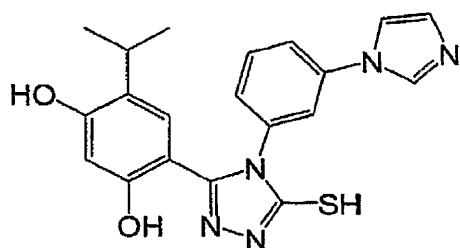


ESMSによる $C_{19}H_{23}N_4O_2S$ に対する計算値：371.1；実測値：371.1 ( $M+H$ )<sup>+</sup>。

20

【0333】

例39：4-[4-(3-イミダゾール-1-イル-フェニル)-5-メルカプト-4H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル]-6-イソプロピル-ベンゼン-1,3-ジオール

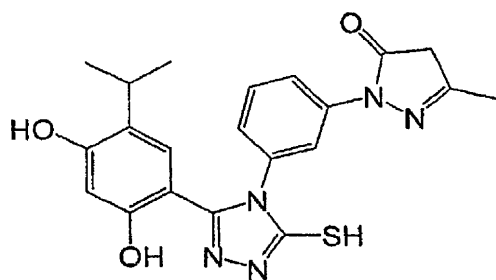


30

ESMSによる $C_{20}H_{20}N_5O_2S$ に対する計算値：394.1；実測値：394.1 ( $M+H$ )<sup>+</sup>。

【0334】

例40：4-[4-(3-イミダゾール-1-イル-フェニル)-5-メルカプト-4H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル]-6-イソプロピル-ベンゼン-1,3-ジオール



40

2-{3-[3-(2,4-ジヒドロキシ-5-イソプロピル-フェニル)-5-メルカプト-[1,2,4]トリアゾール-4-イル]-フェニル}-5-メチル-2,4-ジヒドロ-ピラゾール-3-オン

【0335】

50

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ ) (ppm): 9.63 (br s, 1H); 7.70 - 7.80 (m, 2H); 7.37 - 7.43 (m, 1H); 6.99 - 7.02 (m, 1H); 6.91 (s, 1H); 6.25 (s, 1H); 5.35 (s, 1H); 3.70 (s, 2H); 2.96 (hept,  $J = 6.9$  Hz, 1H); 2.09 (s, 3H); 0.99 (d,  $J = 6.9$  Hz, 6H);  
 ESMSSによる $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{N}_5\text{O}_3\text{S}$ に対する計算値: 424.1; 実測値: 424.1 (M+H) $^+$ .

#### 【0336】

例41: Hsp90の抑制

##### A) マラカイトグリーン分析

Hsp90タンパク質は、Stressgen (Cat# SPP-770) により得られる。分析バッファ: 100 mM Tris-HCl, pH 7.4, 20 mM KCl, 6 mM  $\text{MgCl}_2$ 。マラカイトグリーン (0.0812% w/v) (M9636)、およびポリビニル・アルコール USP (2.32% w/v) (P1097) はシグマにより得られる。マラカイトグリーン分析 (方法の詳細は Methods Mol Med、2003、85: 149 参照) は、Hsp90 プロテインの ATP アーゼ活性の検査に使用される。概略すると、分析バッファ (100 mM Tris-HCl, pH 7.4, 20 mM KCl, 6 mM  $\text{MgCl}_2$ ) の Hsp90 タンパク質は、96 ウェルプレートで、ATP のみ (負の対照) あるいは、ゲルダナマイシンの存在下 (正の対照) で、または、本発明の化合物と混合される。マラカイトグリーン剤は、反応物に添加される。混合物は、37 °C で4時間培養され、クエン酸ナトリウムバッファ (34% w/v クエン酸ナトリウム) が反応物に添加される。プレートは、620 nm の吸収度で、ELISA リーダーにより測定される。

#### 【0337】

例42: Hsp90の活性の抑制による、Hsp90 クライアントタンパク質の分解

##### A. 細胞と細胞培養

米国バージニア州 ATCC による高-Her2 ヒト乳がん細胞株 BT474 (HTB-20)、SK-BR-3 (HTB-30) および、MCF-7 乳がん細胞は、4 mM L-グルタミンおよび抗生物質 (100 IU/ml ペニシリン、および 100  $\mu\text{g}/\text{ml}$  ストレプトマイシン、Gibco BRL) 含有ダルベッコ変法イーグル培地で培養された。指数細胞増殖を得るため、細胞は、 $0.5 \times 10^6$  細胞数/ml の細胞密度で、3日置きに定期的に、トリプシン処理され、細胞数がカウントされ、播種された。全ての実験は、細胞継代後の初日に行われた。

#### 【0338】

##### B. 本発明の化合物による処理後の細胞における Her2 の分解

###### 1. 方法 1

BT-474 細胞は、DMEM 培地で一晚、0.5  $\mu\text{M}$ 、2  $\mu\text{M}$ 、または 5  $\mu\text{M}$  の 17 AAG (正の対照)、または、0.5  $\mu\text{M}$ 、2  $\mu\text{M}$ 、または 5  $\mu\text{M}$  の本発明の化合物により処理される。処理後、各細胞質試料は、細胞溶解バッファ (#9803, Cell Signaling Technology 社) を氷の上で10分間培養することにより、 $1 \times 10^6$  細胞数から作られる。サイトソル画分として使用される派生浮遊物は、セミドライトランスファー装置を使用して、SDS-PAGE のサンプルバッファで溶解され、SDS-PAGE ゲル上で泳動し、ニトロセルロース膜にブロッティングされる。ニトロセルロースへの非特異結合は、0.5% Tween と TBS の 5% スキムミルクで1時間室温でブロッキングされ、その後、ハウスキーピング制御タンパク質として、Her2/ErB2 mAb (ウサギ IgG, #2242, Cell Signaling 社) および、抗チューブリン (T9026, Sigma 社) により精査される。HRP 標識ヤギ抗ウサギ IgG (H+L) および HRP 標識ウマ抗マウス IgG (H+L) は、二次 Ab (#7074, #7076, Cell Signaling 社) と、LumiGLO 試薬として使用され、20x ペルオキシド (#7003, Cell Signaling 社)

は、可視化に使用される。

#### 【0339】

H s p 9 0 クライアントタンパク質である H e r 2 は、細胞が本発明の化合物により処理された際に分解されることが予想される。正の対照として使用される H s p 9 0 抑制剤で知られる 0 . 5  $\mu$ M の 1 7 A A G は、H e r 2 の部分分解を引き起こす。

#### 【0340】

#### 2 . 方法 2

M V - 4 - 1 1 細胞 ( 2 0 , 0 0 0 細胞数 / ウェル ) は、9 6 - ウェルプレートで培養され、3 7 で数時間保たれる。細胞は、様々な濃度の本発明の化合物、または 1 7 A A G ( 正の制御 ) により処理され、3 7 で 7 2 時間培養される。細胞生存は、セルカウンティングキット 8 ( 同仁化学研究所、C a t . # C K 0 4 ) により測定される。

#### 【0341】

本発明の化合物による H e r 2 分解の I C <sub>50</sub> 範囲は、以下の表 2 に記載されている。  
( 表 2 ) 本発明の化合物の I C <sub>50</sub> 範囲

I C <sub>50</sub> 範囲	化合物番号
< 1 $\mu$ M	1, 2, 3, 4, 5, 6, 8
1 $\mu$ M to 3 $\mu$ M	13

#### 【0342】

#### C . 本発明の化合物により処理された細胞表面の H e r 2 の蛍光染色

本発明の化合物による処理後、細胞は、1 x P B S / 1 % F B S により 2 度洗浄され、その後、4 で 3 0 分間、抗 H e r 2 - F I T C ( # 3 4 0 5 5 3 、 B D ) により染色される。細胞は、それから、0 . 5 m l の 1 % パラホルムアルデヒドで固定する前に F A C S バッファで 3 度洗浄される。データは、F A C S C a l i b u r システムで得られる。イソタイプ適合コントロールは、試料の非特異染色を定着するため、および蛍光マーカーを確定するために使用される。各試料より合計 1 0 , 0 0 0 の事象が記録される。データは、C e l l Q u e s t ソフトウェア ( B D B i o s c i e n c e s ) を用いて分析される。

#### 【0343】

#### D . 本発明の化合物による処理後の細胞における c - K i t の分解

白血病細胞株である、K a s u m i - 1 は、本発明の H s p 9 0 抑制剤によって誘発される、c - k i t 分解をテストするために使用された。細胞 ( ウェルにつき 3 X 1 0 <sup>5</sup> ) は、1 7 A A G ( 0 . 5  $\mu$ M ) または化合物 1 1 ( 0 . 0 5  $\mu$ M または 0 . 5  $\mu$ M ) で 1 8 時間処理された。細胞は採集され、1 2 0 0 r p m で 5 分間遠心分離された ( ( S O R V A L L R T 6 0 0 0 D ) ) 。浮遊物は捨てられ、細胞は I X P B S で一度洗浄された。遠心分離後、細胞は、1 0 0 m l の I X P B S 中の、F I T C 標識 c - k i t 抗体 ( M B L I n t e r n a t i o n a l 、 C a t # K 0 1 0 5 - 4 ) で、1 時間 4 で染色された。試料は測定され、F A C S C a l i b u r フローサイトメーター ( B e c t o n D i c k n s o n ) で分析された。

#### 【0344】

チロシンキナーゼ受容体、および H s p 9 0 クライアントタンパク質の 1 つである c - K i t が選択され、F A C S を基にした分解分析に使用された。分析の結果は、化合物 1 1 が、用量依存的に、0 . 5 および 0 . 0 5  $\mu$ M で、c - k i t 分解を誘発したことを示した。驚くべきことに、効力のある H s p 9 0 抑制剤であり、第二相臨床試験にある 1 7 - A A G は、K a s u m i - 1 細胞において、0 . 5  $\mu$ M で c - k i t 分解を誘発できなかった ( 図 1 参照 ) 。本発明の化合物が、他の H s p 9 0 抑制剤より効果的に c - k i t 分解をもたらすことから、本発明の化合物は、白血病、肥満細胞腫瘍、小細胞肺癌、睾丸癌、消化管 ( G I S T を含む ) および中枢神経系のいくつかの癌のような、c - k i t 関連癌の治療により効果的であることが期待される。



## 【0345】

FACS分析の結果は、ウエスタンブロット分析で確認された(図2参照)。Kasumi-1細胞(骨髄性白血病)において、化合物11(100nMおよび400nM)および化合物12(100nMおよび400nM)の両方が、c-kitの分解を誘発した。対照的に、17-AAGは、100nMまたは400nMのいずれでも、c-kitタンパク質レベルの影響がなかった。

## 【0346】

## E. 本発明の化合物による処理後の細胞におけるc-Metの分解

非小細胞肺癌のいくつかの種類において、高レベルで発現されるHsp90クライアントタンパク質である、c-Metの分解を誘発するための、本発明のHsp90抑制剤の能力を検査した。NCI-H1993(ATCC, cat#CRL-5909)が、 $5 \times 10^5$ 細胞/ウェルで、6ウェルプレートで播種された。細胞は、17AAG(100nMまたは400nM)、化合物11(100nMまたは400nM)、または化合物12(100nMまたは400nM)で処理され、細胞融解が処理後24時間行われた。同量のタンパク質が、ウエスタンブロット分析に使用された。本発明の化合物は、Hsp90の抑制により、この細胞株におけるc-Metの分解を強く誘発した(図3参照)。

## 【0347】

## 例43: アポトーシス分析

本発明の化合物による処理後、細胞は、1xPBS/1%FBSで1度洗浄され、それから、4で30分間、FITC標識Annexin Vおよびヨウ化プロピジウム(PI)(全てBD Biosciencesにより入手)を用いた結合バッファーで染色される。フローサイトメトリー分析は、FACSCalibur(BD Biosciences)により行われ、各試料から、計10,000の事象が記録される。データは、CellQuestソフトウェア(BD Biosciences)を用いて分析される。相対蛍光は、対照の蛍光の差色後に算出される。

## 【0348】

## 例44: ノードマウス腫瘍モデルの壊死

EMT6(ATCC #CRL-2755)のマウス乳がん細胞ラインは、American Type Culture Collection(ATCC、米国バージニア州マナッサス)より入手する。細胞株は、ダルベッコ変法イーグル培地(高グルコース)、50% RPMI培地1640、10%ウシ胎仔血清(FBS)、1% 100X L-グルタミン、1% 100X ペニシリンストレプトマイシン、1% 100X ビルビンサンナトリウム、および1% 100X MEM非必須アミノ酸により製造された培養基で培養される。FBSは、ATCCより入手し、全ての他の試料は、Invitrogen社(米国カリフォルニア州カールズバッド)により入手する。液体窒素で凍結保存されていた約 $2 \sim 5 \times 10^6$ 細胞数は、37で急速に融解し、50mlの培養基を含む175cm<sup>2</sup>の組織培養フラスコに移され、その後、5%CO<sub>2</sub>培養器内で37で培養される。培養基は、フラスコが90%合流になるまで(典型的には5~7日間)2~3日毎に交換される。細胞株を継代および肥大するため、90%の融合性フラスコは、10mlの室温のリン酸緩衝生理食塩水(PBS)で洗浄され、細胞は、5mlの1Xトリプシン-EDTA(Invitrogen)を添加することにより分離し、細胞がフラスコ表面から分離するまで37で培養する。トリプシンを不活性化するために、5mlの培養基が添加され、それからフラスコの内容物は、細胞ペレットに遠心分離される。浮遊物は、吸引され、細胞ペレットは10mlの培養基に再懸濁し、血球計を用いて細胞数が測定される。フラスコ当たり約 $1 \sim 3 \times 10^6$ 細胞は、50mlの培養基を含んだ175cm<sup>2</sup>のフラスコに播種され、5%CO<sub>2</sub>培養器内で37で培養される。フラスコが90%合流に達すると、上記継代過程は、マウスへの移植に十分な細胞が得られるまで繰り返される。

## 【0349】

生後7~8週のメスCrl:CD-1-nuBR(ノード)マウスは、チャールズリバ

10

20

30

40

50

ーラボラトリーズ（米国マサチューセッツ州ウィルミントン）より入手する。

動物は、12時間/12時間明暗サイクルで、マイクロ・アイソレーター内に4～5匹/ケージ収容され、使用前および通常の実験用餌を随意に与える前少なくとも1週間で順応する。移植時、生後8～10週間の動物において研究が行われる。E M T 6腫瘍細胞をヌードマウスに移植するために、細胞は、上記のようにトリプシン処理され、P B Sで洗浄され、P B S内において、 $10 \times 10^6$ 細胞数/mlの濃度で再懸濁される。27ゲージ針と1cc注射器を用いて、0.1mlの細胞懸濁液が、各ヌードマウスの脇腹に皮下注射される。

#### 【0350】

それから、腫瘍は、そのほとんどが腫瘍容積 $75 \sim 125 \text{ mm}^3$ に達するまで、体内で増殖させ、それは、典型的には移植後1週間要する。縦長で、非常に小さい、または、大きな腫瘍のある動物は、排除し、一定の増殖率のある腫瘍を持った動物のみが研究用に選ばれる。腫瘍容積(V)は、以下の式を用いて、腫瘍の幅(W)、縦(L)、厚さ(T)のカリパス測定により算出される。 $V = 0.5236 \times (L \times W \times T)$ 。動物は、無作為に治療群に割り当てられ、各群は、投与開始時に $100 \text{ mm}^3$ の平均腫瘍容積を持つことが出来る。

#### 【0351】

D R Dにおける本発明の化合物の形成するために、超音波水槽内の超音波処理で、ジメチルスルホキシド(D M S O)の適切な量の化合物を溶解することにより、被験物質の原液が準備される。5%ブドウ糖液(A b b o t t L a b o r a t o r i e s、米国イリノイ州ノースシカゴ)の20% C r e m o p h o r e R H 4 0(ステアリン酸40硬化キャスターオイル、B A S F社、ドイツ、ルートウィヒスハーフェン、アクツィエンゲゼルシャフト)の溶液も、まず、100% C r e m o p h o r e R H 4 0を、液化し、透明になるまで、50～60度で加熱し、100%D 5 Wに対し1:5の割合に希薄し、透明になるまで再加熱し、それから十分に混合することにより、準備される。この溶液は、使用前最大3ヶ月間室温で保管する。投薬用D R D剤形を準備するために、D M S O原液は、20% C r e m o p h o r e R H 4 0に対し1:10の割合に希薄される。投薬用最終D R D剤形には、10%のD M S O、18%のC r e m o p h o r e P H 4 0、3.6%のブドウ糖、68.4%の水、および適切な量の被験物質が含まれる。

#### 【0352】

担癌動物は、D R D媒体、または、D R Dで形成された本発明の化合物の単回静脈内(i v)ボラス注射(体重1kg当たり10mL)を受ける。次いで、薬物療法後4～24時間、腫瘍は摘出され、半分に切られ、10%の中性緩衝ホルマリン内で一晚固定される。各腫瘍は、ブロック内に切断面を下にしてパラフィンに埋め込まれ、完全な切片が得られるまで、荒削りされる。各腫瘍からの5μM連続切片は、ヘマトキシリンおよびエオシンで準備され、染色される。スライドは、 $10 \times 10$ 正方格子状レチクルの光学顕微鏡検査により手動で査定される。腫瘍の壊死率は、壊死を含んだ正方格子の総数、および生存能力のある腫瘍細胞を含んだ正方格子の総数を記録し200倍の拡大で数値化される。

#### 【0353】

本発明の化合物は、溶媒投与腫瘍でみられる基準壊死に比較して、E M T 6腫瘍の中心にある壊死組織の増加をもたらすことが予想されている。血管の標的作用機序が予想されるように、壊死の急激な発現は、腫瘍への血流が欠乏している事と一致し、低酸素症および腫瘍細胞死をもたらす。

#### 【0354】

例45:ヌードマウス腫瘍モデルにおける血管の破壊活性

E M T 6(A T C C # C R L - 2755)のマウス乳がん細胞ラインは、A m e r i c a n T y p e C u l t u r e C o l l e c t i o n(A T C C、米国バージニア州マナッサス)より入手する。細胞株は、ダルベッコ変法イーグル培地(高グルコース)、50% R P M I 培地1640、10%ウシ胎仔血清(F B S)、1% 100X L - グルタミン、1% 100X ペニシリンストレプトマイシン、1% 100X ビルビ

10

20

30

40

50

ンサンナトリウム、および1% 100X MEM非必須アミノ酸により製造された培養基で培養される。FBSは、ATCCより入手し、全ての他の試料は、Invitrogen社（米国カリフォルニア州カールズバッド）により入手する。液体窒素で凍結保存されていた約 $4 \sim 5 \times 10^6$ 細胞数は、37で急速に融解し、50mlの培養基を含む $175 \text{ cm}^2$ の組織培養フラスコに移され、その後、5%  $\text{CO}_2$  培養器内で37で培養される。培養基は、フラスコが90%融合になるまで（典型的には5～7日間）2～3日毎に交換される。細胞株を通過および拡大するため、90%の融合性フラスコは、10mlの室温のリン酸緩衝生理食塩水（PBS）で洗浄され、細胞は、5mlの1Xトリプシン-EDTA（Invitrogen）を添加することにより分離し、細胞がフラスコ表面から分離するまで37で培養する。トリプシンを不活性化するために、5mlの培養基が添加され、それからフラスコの内容物は、細胞ペレットに遠心分離される。浮遊物は、吸引され、細胞ペレットは10mlの培養基に再懸濁し、血球計を用いて細胞数が測定される。フラスコ当たり約 $1 \sim 3 \times 10^6$ 細胞は、50mlの培養基を含んだ $175 \text{ cm}^2$ のフラスコに播種され、5%  $\text{CO}_2$  培養器内で37で培養される。フラスコが90%合流に達すると、上記継代過程は、マウスへの移植に十分な細胞が得られるまで繰り返される。

10

#### 【0355】

生後7～8週のメスCrl:CD-1-nuBR（ヌード）マウスは、チャールズリバーラボラトリーズ（米国マサチューセッツ州ウィルミントン）より入手する。動物は、12時間/12時間明暗サイクルで、マイクロ・アイソレーター内に4～5匹/ケージ収容され、使用前および通常の実験用餌を随意に与える前少なくとも1週間で順応する。移植時、生後8～10週間の動物において研究が行われる。EMT6腫瘍細胞をヌードマウスに移植するために、細胞は、上記のようにトリプシン処理され、PBSで洗浄され、PBS内において、 $10 \times 10^6$ 細胞数/mlの濃度で再懸濁される。27ゲージ針と1cc注射器を用いて、0.1mlの細胞懸濁液が、各ヌードマウスの脇腹に皮下注射される。

20

#### 【0356】

エバンスブルー色素分析において、腫瘍は、そのほとんどが細胞容量 $40 \sim 90 \text{ mm}^3$ （細胞壊死の程度を最小限にするため）に達するまで体内で増殖させ、それは、典型的には、移植後4～6日を要する。縦長で、非常に小さい、または、非常に大きな腫瘍のある動物は、排除し、一定の増殖率のある腫瘍を持った動物のみが研究用に選ばれる。腫瘍容積（V）は、以下の式を用いて、腫瘍の幅（W）、縦（L）、厚さ（T）のカリパス測定により算出される。 $V = 0.5236 \times (L \times W \times T)$ 。動物は、無作為に治療群に割り当てられ、それにより各群は、エバンスブルー色素分析における、投与開始時に $\sim 125 \text{ mm}^3$ 、または $\sim 55 \text{ mm}^3$ の平均細胞容量を持つ。

30

#### 【0357】

投与のための本発明の化合物を形成するために、適切な化合物は、5%ブドウ糖液（D5W、Abbott Laboratories、米国イリノイ州ノースシカゴ）内に溶解される。溶媒投与動物は、D5Wが投与される。

#### 【0358】

エバンスブルー色素分析を行うために、担癌動物は、0時間において、媒体あるいは被験物質が投与され、その後、+1時間において、0.9%NaClの1%（w/v）エバンスブルー色素（Sigma #E-2129、米国ミズーリ州セントルイス）溶液100μLがi.v.注射される。細胞は+4時間で摘出され、重量が測られ、組織は、16時間60度の50μL 1N KOH内で培養することにより分離する。色素を摘出するために、125μLの0.6Nリン酸と325μLのアセトンが添加され、試料を活発的にボルテックスし、それから、3000RPMで15分間、細胞残屑をペレット化するまで微小遠心分離される。その後、200μLの浮遊物の光化学吸収は、トライアッド分光高度計（Dynex Technologies、米国バージニア州チャンティリー）の620nmで測定される。媒体および被験物質（色素が注入されなかった処理済動物）の同様の大きさの群からのバックグラウンドOD<sub>620</sub>値は、バックグラウンドとして差し

40

50

引かれる。その後、 $OD_{620}$  値は細胞重量のために正規化され、溶媒投与腫瘍と比較して色素吸収が算出される。

#### 【0359】

本発明の血管の破壊活性を測定するために、腫瘍の血液量 (Graffら、Eur J Cancer 36:1433-1440、2000) の測定として、エバンスブルー色素分析が用いられる。エバンスブルー色素は、色素のスルホン酸群とアルブミンのリジン残渣の末端カチオン窒素間の静電相互作用により血清アルブミンとの錯体を生じる。色素は、主に、アルブミンに結合したままの状態、血管外組織への拡散により循環系から非常に遅く排出される。腫瘍により吸収されたアルブミン-色素錯体は、非壊死組織の細胞外場所に位置し、細胞内吸収、および壊死領域への吸収はごくわずかである。腫瘍に存在する色素量は、腫瘍血液量および微小血管透過性の測定である。本発明の化合物は、溶媒投与動物に対し、腫瘍色素吸収の実質的減少を生じることが予想される。そのような、腫瘍への色素浸透性の減少は、腫瘍血管系の閉塞による腫瘍への血流の欠乏していることと一致し、細胞破壊作用機序に一致する。

#### 【0360】

##### 例46: HUVEC細胞遊走阻害

本発明の化合物が内皮細胞機能に影響を及ぼすかどうか測定するために、本発明の化合物の存在下で、インビトロ ヒト臍帯静脈内皮細胞 (HUVEC) 遊走分析が行われる。HUVEC細胞 (継代数4) は、12ウェルプレートで培養され、コマ撮り画像撮影は、生細胞画像システムを用いて、6~7%  $CO_2$  で供給された倒立顕微鏡上で行われる。温度は、37℃に保たれる。画像は、2X対物を使用し、最大106時間まで30分毎に、または、20X対物を使用し30分間60秒毎に撮影される。融合HUVEC培養物は、空白領域を作るのと同様に廃棄され、その後HUVBC培地で15時間無処理で培養する。各ウェルのコマ撮り配列として撮像された遊走面積は、遊走率を標準化/是正する基準として使用される。その後、異なる処理下の細胞遊走は、各ウェルのコマ撮り画像配列を作成するために同時に撮像される。コマ撮り動画は、遊走細胞で覆われている測定面積により、さらに分析される。実験中、HUVEC細胞は、VEGFおよび塩基性FGFの存在により活性化される。本発明の化合物 (例: 100 nMおよび1  $\mu$ M) は、HUVEC細胞の空白領域への遊走を完全に遮断することが予想され、それにより本発明の化合物が、VEGFおよび塩基性FGFにより誘発されたインビトロの活性化HUVEC細胞の遊走に強力な抑制剤効果を有することが示される。

#### 【0361】

上記処理中に、HUVECの動きを追跡することも可能である。HUVEC細胞は、本発明の化合物による24時間治療後に縮小し始めると予想される。

#### 【0362】

##### 例47: HUVEC細胞の増強されたVE-カドヘリン結合

免疫蛍光分析は、抗VE-カドヘリン抗体を使用して、HUVEC細胞間のVE-カドヘリン結合を測定するために行われる。HUVEC細胞は、DMSOまたは、本発明の化合物 (例: 10、100、および1000 nM) により、24時間処理され、免疫染色に固定される。DMSO濃度は全ての処理において1:100である。免疫蛍光シグナルを促進するため、細胞は、2多クローン性抗ヒトVE-カドヘリンAbの混合物で染色され、続いて蛍光二次抗体の混合物で染色される。本発明の化合物により、細胞間結合領域においてVE-カドヘリン染色はDMSOで処理された培養物のそれと比べて、極めて強くなり、非接触領域ではそうならないことが予想される。本発明の化合物は、恐らく結合部でのVEカドヘリン分子の蓄積の誘発を通じ、活性化ヒト内皮細胞の細胞間結合の集合を強化することが予想される。この効果は、細胞の制限された運動性、および内皮の浸透性の減少をもたらす、それにより、細胞遊走の阻害および本発明の化合物の抗血管新生活効果につながる。

#### 【0363】

本書で引用されるすべての出版物、特許出願、特許、および他の文書は、参照すること

10

20

30

40

50

により、その全体が組み込まれる。矛盾が生じた場合、定義を含む本明細書が管理する。さらに、材料、方法、および例は一例に過ぎず、制限することを目的としていない。

【0364】

本発明が、その好ましい実施形態を参照に特に示され、記述されているが、添付請求項に包含される本発明の範囲から逸脱することなく、様々な形状および詳細の変化がその中で行われることを当業者は理解するものである。

【図面の簡単な説明】

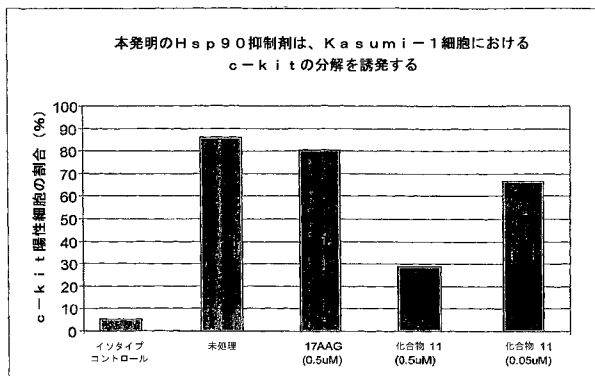
【0365】

【図1】本発明のHsp90抑制剤、または17AAG（正の対照として）で処理されたKasumi-1細胞のc-kit陽性の数のFACS Caliburフローサイトメーター分析を示すグラフである。その結果は、本発明のHsp90抑制剤が、現在第二相臨床試験にあるHsp90抑制剤、17AAGよりも低濃度で、c-kitの分解を誘発することを示す。

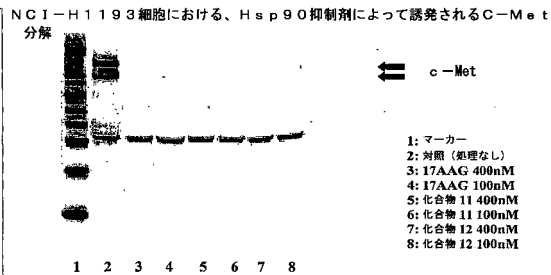
【図2】本発明のHsp90抑制剤、または17AAG（正の対照として）で処理されたKasumi-1細胞のc-kitのウェスタンブロット分析である。

【図3】本発明のHsp90抑制剤、または17AAG（正の対照として）で処理されたNCI-H1193細胞からc-metのウェスタンブロット分析である。

【図1】

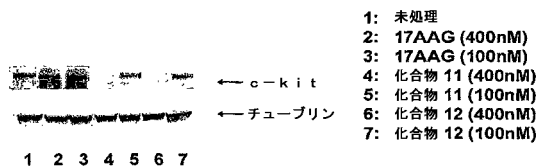


【図3】



【図2】

Hsp90抑制剤は、Kasumi-1細胞におけるc-kitの分解を誘発する



## フロントページの続き

(51)Int.Cl.

F I

A 6 1 P 35/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00 1 1 1
A 6 1 P 9/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00 1 0 5
A 6 1 K 31/5377 (2006.01)	A 6 1 P 35/00
A 6 1 P 21/00 (2006.01)	A 6 1 P 9/00
A 6 1 P 1/16 (2006.01)	A 6 1 K 31/5377
A 6 1 P 11/00 (2006.01)	A 6 1 P 21/00
A 6 1 P 9/04 (2006.01)	A 6 1 P 1/16
A 6 1 P 9/10 (2006.01)	A 6 1 P 11/00
A 6 1 P 13/08 (2006.01)	A 6 1 P 9/04
A 6 1 P 15/00 (2006.01)	A 6 1 P 9/10
A 6 1 P 35/02 (2006.01)	A 6 1 P 13/08
	A 6 1 P 15/00
	A 6 1 P 35/02

(74)代理人 100130845

弁理士 渡邊 伸一

(74)代理人 100142929

弁理士 井上 隆一

(72)発明者 イン ウェイウェン

アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 エーア ユニット 29 ビー リトルトン ロード 55

(72)発明者 ジェームズ デイヴィス

アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 ケンブリッジ ナンバー 2 ウェスタン アベニュー  
229

(72)発明者 プジェヴロカ テレサ

アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 チュークスベリ メリマク メドウズ レーン 23

(72)発明者 コスティック エレナ

アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 アーリントン パーク テラス ビー 10

(72)発明者 チェ ユンギョン

アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 アーリントン ナンバー 10 プラトル ドライブ 3

(72)発明者 エヌジー ハワード ビー

アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 ベルモント ナンバー 1 ウースター ストリート 1  
7

(72)発明者 ドウ チェンジャン

アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 ノースボロー オーバーロック ドライブ 18

(72)発明者 バーサム ジェームズ

アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 レキシントン モアランド アベニュー 6

(72)発明者 チマナマダ ディネシュ ユー

アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 ウォルサム リバティ ストリート 26 ビー

(72)発明者 リー チ ワン

アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 グラフトン マギル ドライブ 240

(72)発明者 フォーレイ ケヴィン

アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 ケンブリッジ ナンバー 4109 ケンブリッジ パー  
ク ドライブ 30

(72)発明者 チャン シジェ

アメリカ合衆国 ニューハンプシャー州 ナシュア ロイコ ドライブ 27

審査官 大野 晃

- (56)参考文献 国際公開第2006/095783(WO, A1)  
特表2008-530149(JP, A)  
国際公開第2005/000300(WO, A1)  
国際公開第2005/039569(WO, A1)  
国際公開第2003/045926(WO, A1)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C07D 249/12  
C07D 403/10  
C07D 403/12  
A61K 31/4196  
A61K 31/5377  
CAplus(STN)  
REGISTRY(STN)