

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号
特許第7471818号
(P7471818)

(45)発行日 令和6年4月22日(2024.4.22)

(24)登録日 令和6年4月12日(2024.4.12)

(51)国際特許分類		F I	
C 0 7 D	209/82 (2006.01)	C 0 7 D	209/82
A 6 1 K	31/496 (2006.01)	A 6 1 K	31/496
A 6 1 K	31/538 (2006.01)	A 6 1 K	31/538
A 6 1 P	35/00 (2006.01)	A 6 1 P	35/00
A 6 1 P	35/02 (2006.01)	A 6 1 P	35/02
請求項の数 22 (全39頁) 最終頁に続く			
(21)出願番号	特願2019-506346(P2019-506346)	(73)特許権者	518340223
(86)(22)出願日	平成29年8月17日(2017.8.17)		ヴィダック ファーマ リミテッド
(65)公表番号	特表2019-524789(P2019-524789 A)		イスラエル国ネスジونا7403622
(43)公表日	令和1年9月5日(2019.9.5)		・アインシュタイン18・ワイズマン
(86)国際出願番号	PCT/IL2017/050909		サイエンスパーク・ピー．オー．ボックス
(87)国際公開番号	WO2018/033918	(74)代理人	110001379
(87)国際公開日	平成30年2月22日(2018.2.22)		弁理士法人大島特許事務所
審査請求日	令和2年8月17日(2020.8.17)	(72)発明者	サラマ、ポール
審判番号	不服2022-10644(P2022-10644/J 1)		イスラエル国アシュドッド・アパートメント 25・テルハイ ブールバード 13
審判請求日	令和4年7月7日(2022.7.7)	(72)発明者	ベッカー、オレン・メナヘム
(31)優先権主張番号	62/376,396		イスラエル国メヴァセレット シオン 9
(32)優先日	平成28年8月18日(2016.8.18)		074811・モッツァ ハーケタナ 12
(33)優先権主張国・地域又は機関		(72)発明者	ベハール、ヴェレド
最終頁に続く		最終頁に続く	

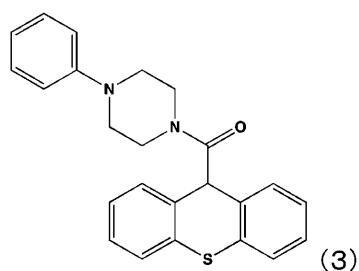
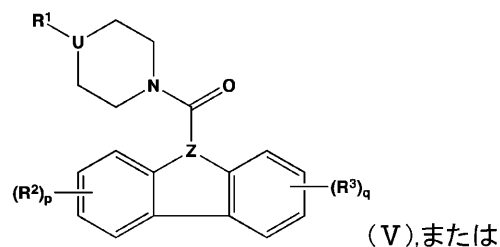
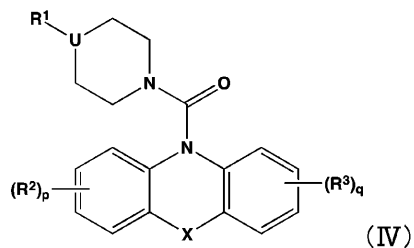
(54)【発明の名称】 ピペラジン誘導体、医薬組成物、及びその使用方法

(57)【特許請求の範囲】

【請求項1】

下記の式（I V）、（V）、または（3）で表される化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【化 1】



式中、

U は、N または C H であり、

Z は N であり、

X が O であり、

R¹ は、フェニルであって、任意選択で、1 以上のハロゲン、C N、C₁ - C₄ アルキル、O R⁴、またはそれらの任意の組み合わせで置換され、

R² 及び R³ は、それぞれ独立して、ハロゲン、NO₂、C N、C₁ - C₄ アルキル、O R⁴、及び N R^{5a} R^{5b} からなる群より選択され、

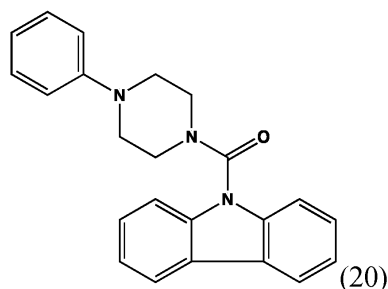
R⁴、R^a、R^{5a}、及び R^{5b} は、それぞれ独立して、水素または C₁ - C₄ アルキルであり、

p 及び q は、それぞれ独立して、0、1、2、3、及び 4 から選択される。

【請求項 2】

当該化合物が、下記の式 (20) で表される化合物である、請求項 1 に記載の化合物。

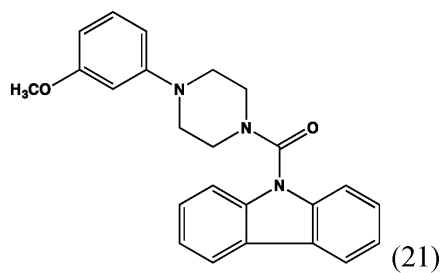
【化 3】



【請求項 3】

当該化合物が、下記の式 (21) で表される化合物である、請求項 1 に記載の化合物。

【化 4】

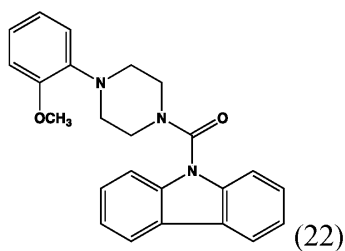


10

【請求項 4】

当該化合物が、下記の式（22）で表される化合物である、請求項 1 に記載の化合物。

【化 5】

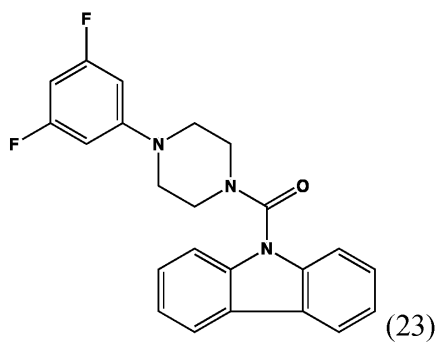


20

【請求項 5】

当該化合物が、下記の式（23）で表される化合物である、請求項 1 に記載の化合物。

【化 6】



30

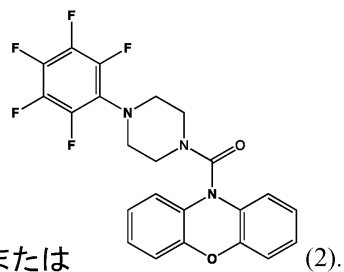
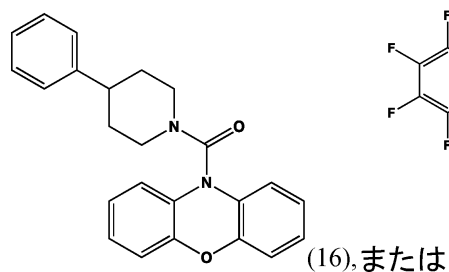
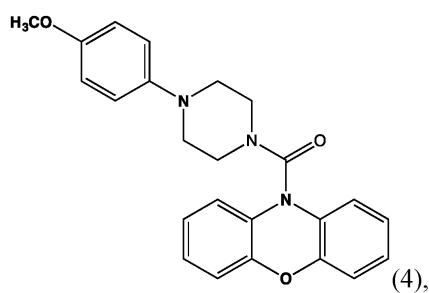
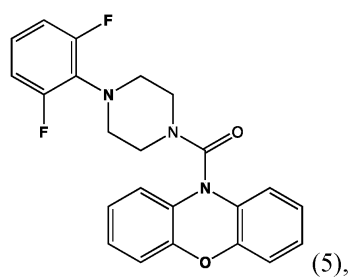
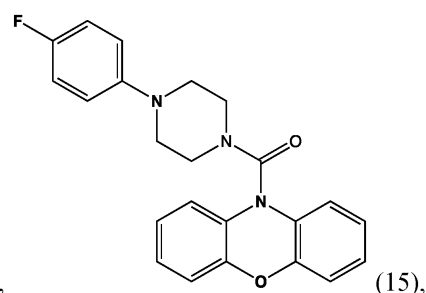
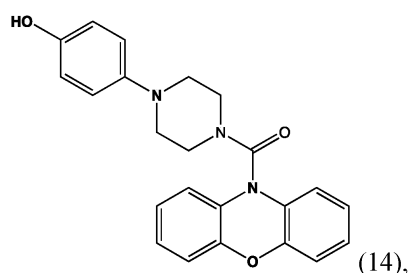
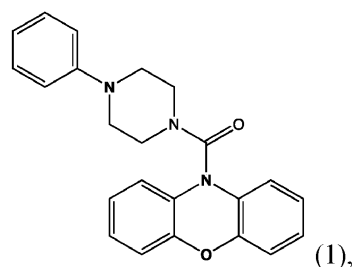
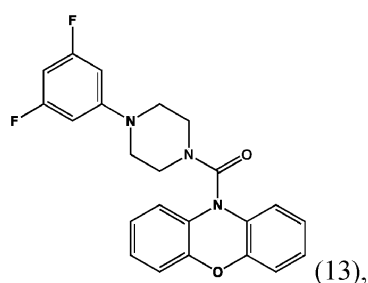
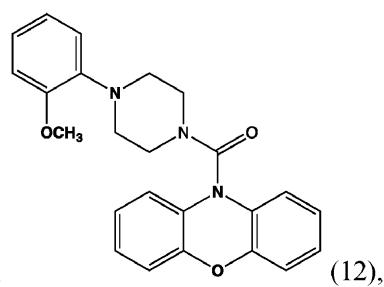
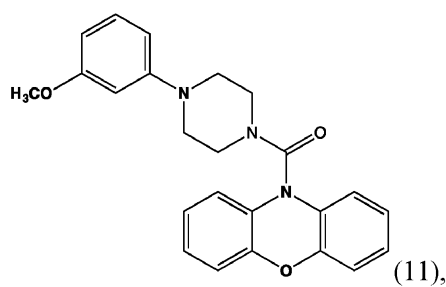
【請求項 6】

当該化合物が、下記の式（11）、（12）、（13）、（1）、（14）、（15）、（5）、（4）、（16）、または（2）で表される化合物である、請求項 1 に記載の化合物。

40

50

【化 9】



【請求項 7】

請求項 1～6 のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩と、
薬学的に許容される担体と、を含有する医薬組成物。

【請求項 8】

対象における癌の治療のための医薬を製造するための請求項 1～6 のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩の使用。

【請求項 9】

請求項 1～6 のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩を含む、
対象における癌を治療するための医薬組成物。

【請求項 10】

前記対象が哺乳動物である、請求項 8 に記載の前記使用。

【請求項 11】

前記哺乳動物がヒトである、請求項 10 に記載の前記使用。

【請求項 12】

前記癌が固形腫瘍を含む、請求項 8 に記載の前記使用。

【請求項 13】

前記固形腫瘍が、前立腺癌またはその転移したものを含む、請求項 12 に記載の前記使用。

【請求項 14】

前記固形腫瘍が、膵臓癌またはその転移したものを含む、請求項 12 に記載の前記使用。

【請求項 15】

前記固形腫瘍が、結腸癌、子宮頸癌、肺癌、乳癌、肝臓癌、皮膚癌、黒色腫、またはそれらの転移したものを含む、請求項 12 に記載の前記使用。

【請求項 16】

前記癌が、扁平上皮癌（SCC）、基底細胞癌（BCC）、皮膚T細胞リンパ腫（CTCL）、またはそれらの転移したものを含む、請求項 8 に記載の前記使用。

【請求項 17】

前記癌が、結腸癌、子宮頸癌、肺癌、膵臓癌、乳癌、肝臓癌、皮膚癌、黒色腫、リンパ増殖性疾患、卵巣癌、前立腺癌、子宮内膜癌、骨癌、胃癌、甲状腺癌、頭頸部癌、中枢神経系癌、末梢神経系癌、腎臓癌、肝細胞癌腫、肝癌、肝芽腫、横紋筋肉腫、食道癌腫、甲状腺癌腫、神経節芽腫、線維肉腫、粘液肉腫、脂肪肉腫、軟骨肉腫、骨原性肉腫、脊索腫、血管肉腫、内皮肉腫、ユーイング腫瘍、平滑筋肉腫、横紋皮肉腫、浸潤性腺管癌腫、乳頭腺癌、腺癌、腎細胞癌腫、副腎腫、副腎様腺癌、胆管癌腫、絨毛癌、セミノーマ、胚性癌腫、ウィルムス腫瘍、精巣腫瘍、肺癌腫、膀胱癌腫、神経膠腫、星細胞腫、髄芽腫、頭蓋咽頭腫、上衣腫、松果体腫、網膜芽細胞腫、神経芽細胞腫、結腸癌腫、直腸癌腫、造血器腫瘍、血液系腫瘍、またはそれらの転移したものを含む、請求項 8 に記載の前記使用。

【請求項 18】

前記癌が、血液癌を含み、

該血液癌が、急性骨髄性白血病、急性骨髄球性白血病、急性リンパ性白血病、急性リンパ性白血病、慢性骨髄性白血病、慢性リンパ性白血病、肥満細胞性白血病、多発性骨髄腫、骨髄性リンパ腫、ホジキンリンパ腫、非ホジキンリンパ腫、皮膚T細胞性リンパ腫、またはそれらの転移したものを含む、請求項 8 に記載の前記使用。

【請求項 19】

当該化合物が、癌、前癌状態、または過剰増殖性疾患の治療に有効な少なくとも1つの別の薬剤と組み合わせられる、請求項 8 に記載の前記使用。

【請求項 20】

当該化合物が、非経口投与、経口投与、直腸投与、鼻腔内投与、局所投与、吸入による投与、または座薬による投与用に製剤化されている、請求項 8 に記載の前記使用。

【請求項 21】

前記非経口投与が、静脈内投与、皮下投与、腹腔内投与、動脈内投与、経皮投与、または筋肉内投与である、請求項 20 に記載の前記使用。

【請求項 22】

当該化合物が、静脈内投与用に製剤化されている、請求項 8 に記載の前記使用。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、ピペラジン誘導体、その製造方法、その化合物を含有する医薬組成物、並びに、特に過剰増殖性疾患、癌及び前癌状態を含む良性過剰増殖性疾患の標的療法のための、その化合物の使用分野に関する。

10

20

30

40

50

【背景技術】

【0002】

抗癌技術の著しい発展にもかかわらず、癌は依然として米国において心臓病に次ぐ2番目の主要な死因である。ほとんどの場合、癌は、化学療法剤により治療される。多くの場合、このような化学療法剤は用量反応効果を示し、細胞死滅は薬剤用量に比例する。したがって、新生物を根絶するためには、非常に攻撃的な投与方式が必要である。しかしながら、高用量化学療法は、癌細胞に対する低い選択性、及び正常細胞に対する強い毒性によって妨げられる。この腫瘍特異的治療の欠如は、現在利用可能な化学療法が依然として克服する必要がある多くのハードルのうちの1つである。

【発明の概要】

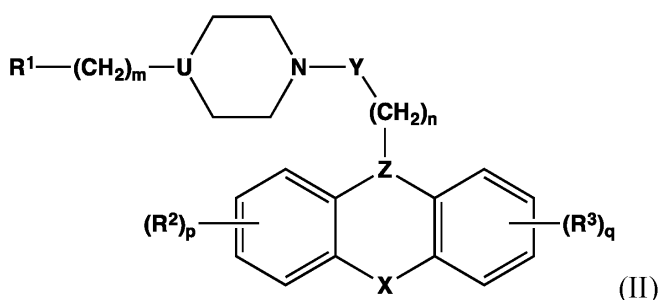
【課題を解決するための手段】

【0003】

一態様では、本発明は、下記の式(II)で表される化合物、またはその薬学的に許容される塩に関する。

【0004】

【化1】



【0005】

式中、

U及びZは、それぞれ独立して、NまたはCHであり、

Xは、O、NH、S、または結合手であり、

Yは、CH₂、C=O、またはC=Sであり、

R¹は、アリール、ヘテロアリール、またはC(=O)-OR^aであり、任意選択で、アリール及びヘテロアリールはそれぞれ、1以上のアルキル、アリールアルキル、ハロゲン、NO₂、CN、OR⁴、NR^{5a}R^{5b}、またはそれらの任意の組み合わせで置換され、

R²及びR³は、それぞれ独立して、ハロゲン、NO₂、CN、C₁-C₄アルキル、OR⁴、及びNR^{5a}R^{5b}からなる群より選択され、

R⁴、R^a、R^{5a}、及びR^{5b}は、それぞれ独立して、水素またはC₁-C₄アルキルであり、

nは、0または1であり、

mは、0、1、または2であり、

p及びqは、それぞれ独立して、0、1、2、3、及び4から選択される。

ただし、

(1) ZがCHである場合、Xは、NH、S、または結合手である。

(2) 次の化合物は除外される。

(i) XがNHであり、ZがCHであり、YがC=Oであり、nが0であり、mが0であり、R¹が1以上のアルコキシで置換されたフェニルであり、かつp及びqがそれぞれ0である式(II)の化合物、及び

(ii) XがSであり、ZがNであり、YがC=Oであり、nが0であり、mが0であり、R¹がピリジニルであり、かつp及びqがそれぞれ0である式(II)の化合物。

【0006】

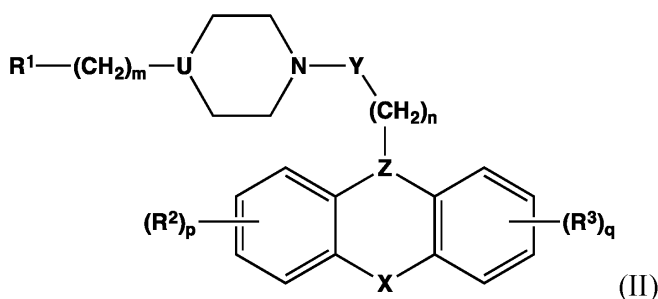
別の態様では、本発明は、本明細書中に説明した化合物、またはその薬学的に許容される塩と、薬学的に許容される担体と、を含有する医薬組成物に関する。

【0007】

別の態様では、本発明は、対象における癌、前癌状態、または良性過剰増殖性疾患を治療するための方法であって、対象に対して、治療有効量の、下記の式（II）で表される化合物、またはその薬学的に許容される塩を投与するステップを含む方法に関する。

【0008】

【化1】



【0009】

式中、

U及びZは、それぞれ独立して、NまたはCHであり、

Xは、O、NH、S、または結合手であり、

Yは、CH₂、C=O、またはC=Sであり、

R¹は、アリール、ヘテロアリール、またはC(=O)-OR^aであり、任意選択で、アリール及びヘテロアリールはそれぞれ、1以上のアルキル、アリールアルキル、ハロゲン、NO₂、CN、OR⁴、NR^{5a}R^{5b}、またはそれらの任意の組み合わせで置換され、

R²及びR³は、それぞれ独立して、ハロゲン、NO₂、CN、C₁-C₄アルキル、OR⁴、及びNR^{5a}R^{5b}からなる群より選択され、

R⁴、R^a、R^{5a}、及びR^{5b}は、それぞれ独立して、水素またはC₁-C₄アルキルであり、

nは、0または1であり、

mは、0、1、または2であり、

p及びqは、それぞれ独立して、0、1、2、3、及び4から選択される。

ただし、

(1) ZがCHである場合、Xは、NH、S、または結合手である。

(2) 次の化合物は除外される。

(i) XがNHであり、ZがCHであり、YがC=Oであり、nが0であり、mが0であり、R¹が1以上のアルコキシで置換されたフェニルであり、かつp及びqがそれぞれ0である式（II）の化合物、及び

(ii) XがSであり、ZがNであり、YがC=Oであり、nが0であり、mが0であり、R¹がピリジニルであり、かつp及びqがそれぞれ0である式（II）の化合物。

【0010】

いくつかの実施形態では、癌は、固形腫瘍を含む。いくつかの実施形態では、固形腫瘍は、前立腺癌、膵臓癌、結腸癌、子宮頸癌、肺癌、乳癌、肝臓癌、皮膚癌、黒色腫、またはそれらの転移したものを含む。いくつかの実施形態では、癌は、扁平上皮癌（SCC）、基底細胞癌（BCC）、皮膚T細胞リンパ腫（CTCL）、またはそれらの転移したものを含む。

【0011】

本発明のさらなる実施形態及び適用可能性の全範囲は、下記の詳細な説明から明らかになるであろう。しかしながら、当業者には、この詳細な説明から、本発明の精神及び範囲内での種々の変更及び修正が自明となるため、詳細な説明及び具体的な例は、本発明の好ましい実施形態を示しているが、例示の目的で示したにすぎないことを理解されたい。

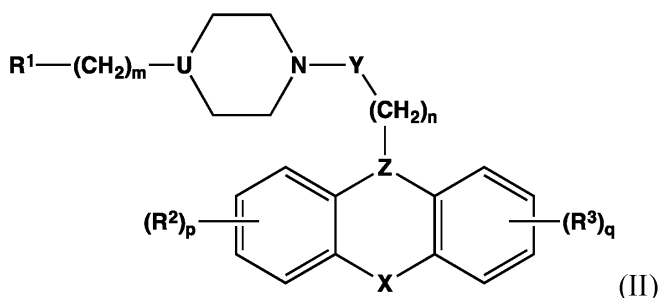
【発明を実施するための形態】

【0012】

一態様では、本発明は、下記の式（II）で表される化合物、またはその薬学的に許容される塩を提供する。

【0013】

【化1】



【0014】

式中、

U及びZは、それぞれ独立して、NまたはCHであり、

Xは、O、NH、S、または結合手であり、

Yは、CH₂、C=O、またはC=Sであり、

R¹は、アリール、ヘテロアリール、またはC(=O)-OR^aであり、任意選択で、アリール及びヘテロアリールはそれぞれ、1以上のアルキル、アリールアルキル、ハロゲン、NO₂、CN、OR⁴、NR^{5a}R^{5b}、またはそれらの任意の組み合わせで置換され、

R²及びR³は、それぞれ独立して、ハロゲン、NO₂、CN、C₁-C₄アルキル、OR⁴、及びNR^{5a}R^{5b}からなる群より選択され、

R⁴、R^a、R^{5a}、及びR^{5b}は、それぞれ独立して、水素またはC₁-C₄アルキルであり、

nは、0または1であり、

mは、0、1、または2であり、

p及びqは、それぞれ独立して、0、1、2、3、及び4から選択される。

ただし、ZがCHである場合、Xは、NH、S、または結合手である。

【0015】

別の態様では、次の化合物は除外される。XがNHであり、ZがCHであり、YがC=Oであり、nが0であり、mが0であり、R¹が1以上のアルコキシで置換されたフェニルであり、かつp及びqがそれぞれ0である式（II）の化合物。

【0016】

いくつかの実施形態では、式（II）の化合物において、m及びnはそれぞれ0である。

【0017】

いくつかの実施形態では、式（II）の化合物において、R¹は、アリールまたはヘテロアリールである。いくつかの実施形態では、R¹は、フェニル、キノリル、またはイソキノリルである。他の態様では、R¹は、フェニルであり、任意選択で、1以上のハロゲン、CN、C₁-C₄アルキル、OR⁴、またはそれらの任意の組み合わせで置換される。特定の態様では、R¹は、C(=O)-OR^aであり、R^aは、C₁-C₄アルキルである。

【0018】

いくつかの実施形態では、 R^2 はHである。いくつかの実施形態では、 R^3 はHである。いくつかの実施形態では、 R^2 はHであり、かつ R^3 はHである。

【0019】

いくつかの実施形態では、式(II)の化合物において、 p は0である。いくつかの実施形態では、 q は0である。いくつかの実施形態では、 p は0であり、かつ q は0である。

【0020】

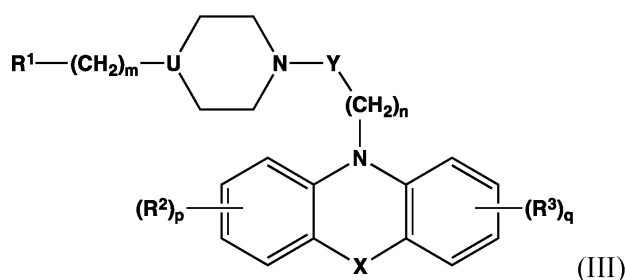
いくつかの実施形態では、式(II)の化合物において、 U はNである。

【0021】

いくつかの実施形態では、本発明の化合物は、下記の式(III)で表される化合物である。式中の X 、 U 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 m 、 n 、 p 、及び q は、本明細書中に定義した通りである。

【0022】

【化7】



【0023】

いくつかの実施形態では、式(III)の化合物において、 X は、O、NH、または結合手である。いくつかの実施形態では、 X はOである。いくつかの実施形態では、 X は結合手である。いくつかの実施形態では、 X はNHである。

【0024】

いくつかの実施形態では、式(III)の化合物において、 m 及び n はそれぞれ0である。

【0025】

いくつかの実施形態では、式(III)の化合物において、 R^1 は、アリールまたはヘテロアリールである。いくつかの実施形態では、 R^1 は、フェニル、キノリル、またはイソキノリルである。他の実施形態では、 R^1 は、フェニルであり、任意選択で、1以上のハロゲン、CN、 C_1-C_4 アルキル、 OR^4 、またはそれらの任意の組み合わせで置換される。特定の実施形態では、 R^1 は、 $C(=O)-OR^a$ であり、 R^a は、 C_1-C_4 アルキルである。

【0026】

いくつかの実施形態では、 R^2 はHである。いくつかの実施形態では、 R^3 はHである。いくつかの実施形態では、 R^2 はHであり、かつ R^3 はHである。

【0027】

いくつかの実施形態では、式(III)の化合物において、 p は0である。いくつかの実施形態では、 q は0である。いくつかの実施形態では、 p は0であり、かつ q は0である。

【0028】

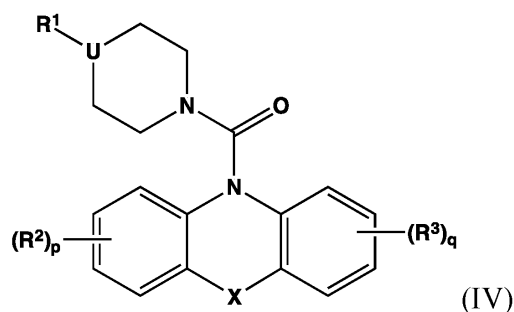
いくつかの実施形態では、式(III)の化合物において、 U はNである。

【0029】

いくつかの実施形態では、本発明の化合物は、下記の式(IV)で表される化合物である。式中の X 、 U 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 m 、 n 、 p 、及び q は、本明細書中に定義した通りである。

【 0 0 3 0 】

【 化 8 】



10

【 0 0 3 1 】

いくつかの実施形態では、式 (I V) の化合物において、X は O である。いくつかの実施形態では、X は S である。いくつかの実施形態では、X は NH である。

【 0 0 3 2 】

いくつかの実施形態では、式 (I V) の化合物において、R¹ は、アリールまたはヘテロアリールである。いくつかの実施形態では、R¹ は、フェニル、キノリル、またはイソキノリルである。他の態様では、R¹ は、フェニルであり、任意選択で、1 以上のハロゲン、CN、C₁ - C₄ アルキル、OR⁴、またはそれらの任意の組み合わせで置換される。特定の実施形態では、R¹ は、C(=O) - OR^a であり、R^a は、C₁ - C₄ アルキルである。

20

【 0 0 3 3 】

いくつかの実施形態では、R² は H である。いくつかの実施形態では、R³ は H である。いくつかの実施形態では、R² は H であり、かつ R³ は H である。

【 0 0 3 4 】

いくつかの実施形態では、式 (I V) の化合物において、p は 0 である。いくつかの実施形態では、q は 0 である。いくつかの実施形態では、p は 0 であり、かつ q は 0 である。

【 0 0 3 5 】

いくつかの実施形態では、式 (I V) の化合物において、U は N である。

30

【 0 0 3 6 】

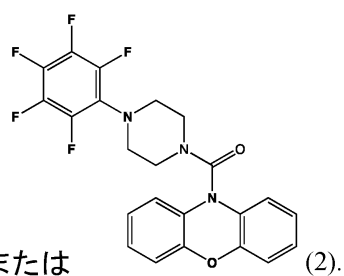
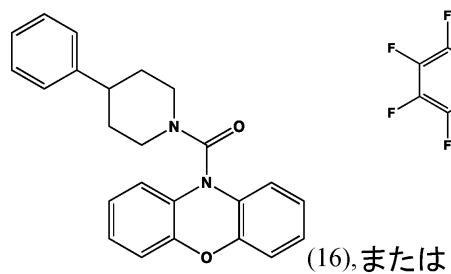
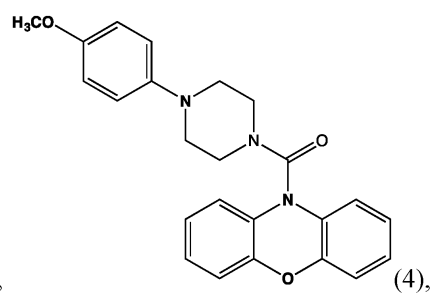
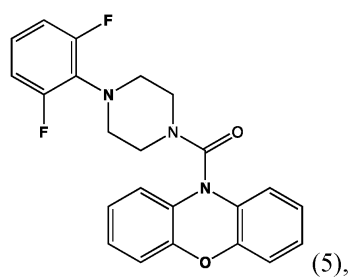
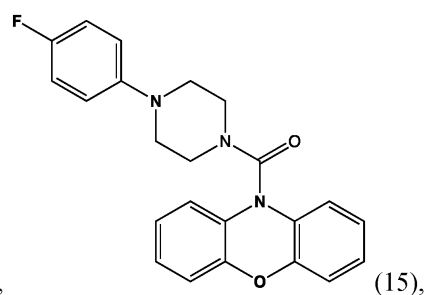
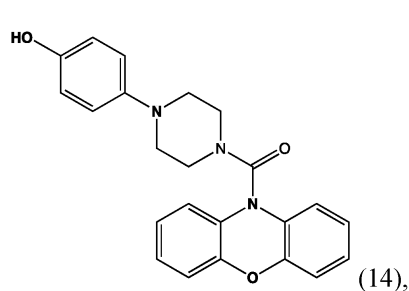
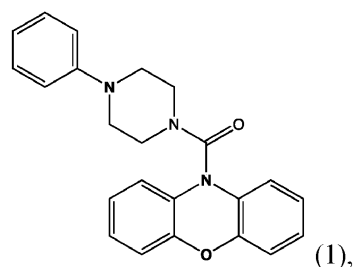
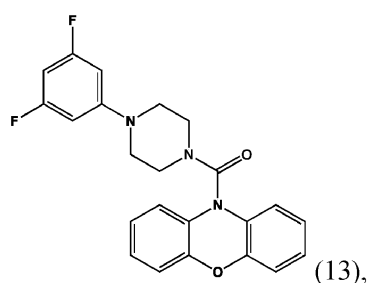
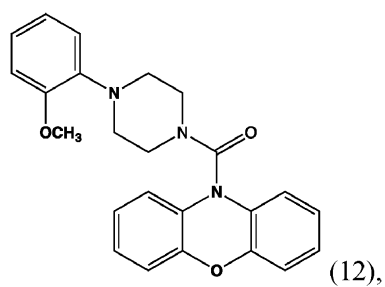
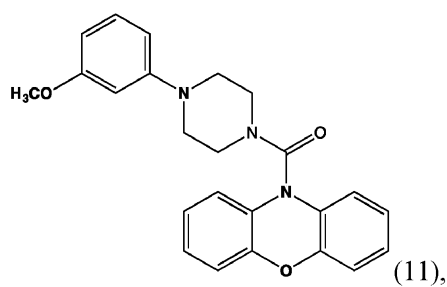
いくつかの実施形態では、本発明の化合物は、下記の式 (I 1)、(1 2)、(1 3)、(1)、(1 4)、(1 5)、(5)、(4)、(1 6)、または (2) で表される化合物であり、それらの塩、水和物、溶媒和物、多形体、光学異性体、幾何異性体、エナンチオマー、ジアステレオマー、及びそれらの混合物を含む。

【 0 0 3 7 】

40

50

【化 9】



【 0 0 3 8 】

いくつかの実施形態では、本発明の化合物は、下記の式（V）で表される化合物、またはその薬学的に許容される塩である。式中の X、U、R¹、R²、R³、m、n、p、及び q は、本明細書中に定義した通りである。

【 0 0 3 9 】

10

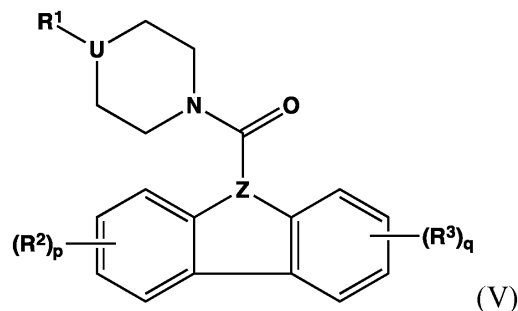
20

30

40

50

【化 2】



10

【0040】

いくつかの実施形態では、式 (V) の化合物において、Z は N である。他の実施形態では、Z は CH である。

【0041】

いくつかの実施形態では、式 (V) の化合物において、R¹ は、アリールまたはヘテロアリールである。いくつかの実施形態では、R¹ は、フェニル、キノリル、またはイソキノリルである。他の態様では、R¹ は、フェニルであり、任意選択で、1 以上のハロゲン、CN、C₁ - C₄ アルキル、OR⁴、またはそれらの任意の組み合わせで置換される。特定の実施形態では、R¹ は、C(=O) - OR^a であり、R^a は、C₁ - C₄ アルキルである。いくつかの実施形態では、R² は H である。いくつかの実施形態では、R³ は H である。いくつかの実施形態では、R² は H であり、かつ R³ は H である。

20

【0042】

いくつかの実施形態では、式 (V) の化合物において、p は 0 である。いくつかの実施形態では、q は 0 である。いくつかの実施形態では、p は 0 であり、かつ q は 0 である。

【0043】

いくつかの実施形態では、式 (V) の化合物において、U は N である。

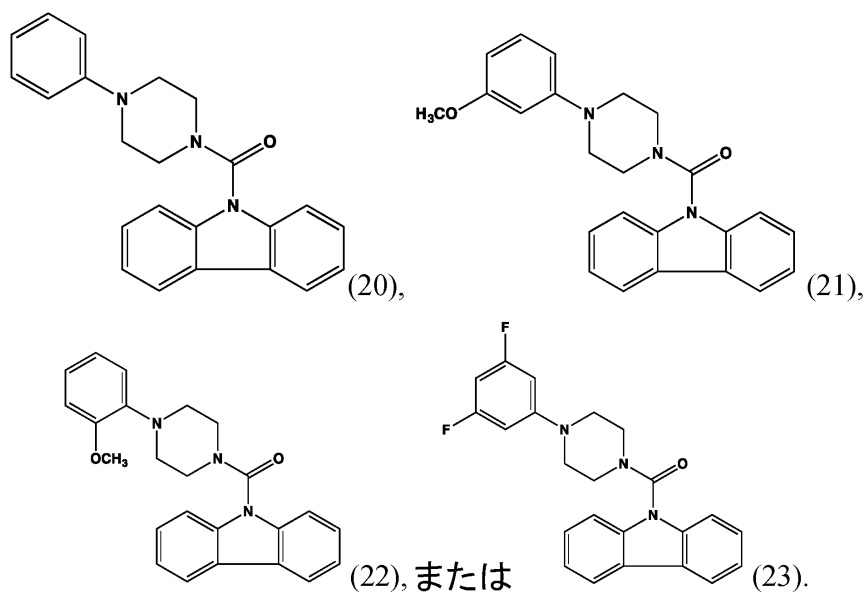
【0044】

いくつかの実施形態では、本発明の化合物は、下記の式 (20)、(21)、(22)、または (23) で表される化合物である。

30

【0045】

【化 12】



40

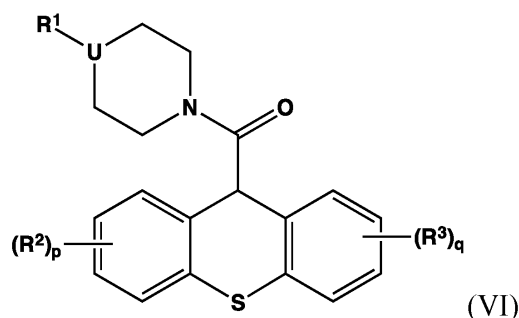
【0046】

50

いくつかの実施形態では、本発明の化合物は、下記の式（V I）で表される化合物である。式中のU、 R^1 、 R^2 、 R^3 、p、及びqは、本明細書中に定義した通りである。

【0047】

【化10】



10

【0048】

いくつかの実施形態では、式（V I）の化合物において、 R^1 は、アリールまたはヘテロアリールである。いくつかの実施形態では、 R^1 は、フェニル、キノリル、またはイソキノリルである。他の態様では、 R^1 は、フェニルであり、任意選択で、1以上のハロゲン、CN、 C_1-C_4 アルキル、 OR^4 、またはそれらの任意の組み合わせで置換される。特定の実施形態では、 R^1 は、 $C(=O)-OR^a$ であり、 R^a は、 C_1-C_4 アルキルである。いくつかの実施形態では、 R^2 はHである。いくつかの実施形態では、 R^3 はHである。いくつかの実施形態では、 R^2 はHであり、かつ R^3 はHである。

20

【0049】

いくつかの実施形態では、式（V I）の化合物において、pは0である。いくつかの実施形態では、qは0である。いくつかの実施形態では、pは0であり、かつqは0である。

【0050】

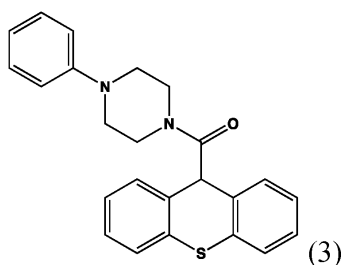
いくつかの実施形態では、式（V I）の化合物において、UはNである。

【0051】

いくつかの実施形態では、本発明の化合物は、下記の式（3）で表される化合物である。

【0052】

【化11】



30

40

【0053】

別の実施形態では、 R^1 は、フェニル、キノリル、及びイソキノリルからなる群より選択される。フェニル、キノリル、及びイソキノリルは、それぞれ独立して、非置換であってもよいし、1以上のハロゲン、 OR^a 、または NR^aR^b で置換されてもよい。 R^a 及び R^b は、それぞれ独立して、H及び C_1-C_4 アルキルからなる群より選択される。

【0054】

別の実施形態では、 R^1 は、 $C(=O)-OR^a$ であり、 R^a は、 C_1-C_4 アルキルである。他の実施形態では、 R^1 は、下記の（a）～（g）からなる群より選択される。

（a）フェニル

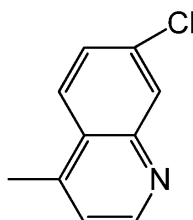
（b）フルオロフェニル

50

- (c) ジフルオロフェニル
- (d) ペンタフルオロフェニル
- (e) メトキシフェニル
- (f) 下記の化合物

【0055】

【化13】



10

【0056】

- (g) $C(=O)-OCH_2CH_3$

【0057】

各可能性は、本発明の別個の実施形態を表す。

【0058】

いくつかの実施形態では、式(II)の化合物、または式(IV)の化合物において、XはSである。いくつかの実施形態では、XはSであり、ZはCHである。別の実施形態では、次の化合物は除外される。XがSであり、ZがNであり、YがC=Oであり、nが0であり、mが0であり、 R^1 が非置換または置換されたフェニルであり、かつp及びqがそれぞれ0である式(II)の化合物。別の実施形態では、次の化合物は除外される。XがSであり、ZがNであり、YがC=Oであり、nが0であり、mが0であり、 R^1 がピリジニルであり、かつp及びqがそれぞれ0である式(II)の化合物。

20

【0059】

いくつかの実施形態では、XはSであり、かつ、 R^1 は、アリールであり、該アリールは、任意選択で、1以上のアルキル、アリールアルキル、ハロゲン、 NO_2 、CN、 OR^4 、 $NR^{5a}R^{5b}$ 、またはそれらの任意の組み合わせで置換される。いくつかの実施形態では、XはSであり、かつ、 R^1 は、1以上のアルキル、アリールアルキル、ハロゲン、 NO_2 、CN、 OR^4 、 $NR^{5a}R^{5b}$ 、またはそれらの任意の組み合わせで置換されたアリールである。いくつかの実施形態では、XはSであり、かつ、 R^1 は、1以上のアルキル、アリールアルキル、ハロゲン、 NO_2 、 $NR^{5a}R^{5b}$ 、またはそれらの任意の組み合わせで置換されたアリールである。いくつかの実施形態では、XはSであり、かつ、 R^1 は、1以上のアルキル、アリールアルキル、ハロゲン、 NO_2 、 $NR^{5a}R^{5b}$ 、またはそれらの任意の組み合わせで置換されたフェニルである。いくつかの実施形態では、XはSであり、かつ、 R^1 は、アリールであり、該アリールは、任意選択で、1以上のハロゲン、 C_1-C_4 アルキル、またはそれらの任意の組み合わせで置換される。いくつかの実施形態では、XはSであり、かつ、 R^1 は、フェニルであり、該フェニルは、任意選択で、1以上のハロゲン、 C_1-C_4 アルキル、またはそれらの任意の組み合わせで置換される。

30

40

【0060】

いくつかの実施形態では、XはSであり、かつ、 R^1 は、ヘテロアリールであり、該ヘテロアリールは、任意選択で、1以上のアルキル、アリールアルキル、ハロゲン、 NO_2 、CN、 OR^4 、 $NR^{5a}R^{5b}$ 、またはそれらの任意の組み合わせで置換される。いくつかの実施形態では、XはSであり、かつ、 R^1 は、ピリジニルではない。いくつかの実施形態では、XはSであり、かつ、 R^1 は、1以上のアルキル、アリールアルキル、ハロゲン、 NO_2 、CN、 OR^4 、 $NR^{5a}R^{5b}$ 、またはそれらの任意の組み合わせで置換されたヘテロアリールである。いくつかの実施形態では、XはSであり、かつ、 R^1 は、1以上のアルキル、アリールアルキル、ハロゲン、 NO_2 、 $NR^{5a}R^{5b}$ 、またはそれらの任意の

50

組み合わせで置換されたヘテロアリールである。いくつかの実施形態では、XはSであり、かつ、 R^1 は、キノリニルまたはイソキノリニルである。いくつかの実施形態では、XはSであり、かつ、 R^1 は、キノリニルまたはイソキノリニルであり、該キノリニルまたはイソキノリニルは、任意選択で、1以上のアルキル、アリールアルキル、ハロゲン、 NO_2 、CN、 OR^4 、 $NR^{5a}R^{5b}$ 、またはそれらの任意の組み合わせで置換される。いくつかの実施形態では、XはSであり、かつ、 R^1 は、キノリニルまたはイソキノリニルであり、該キノリニルまたはイソキノリニルは、任意選択で、1以上のハロゲン、 C_1-C_4 アルキル、またはそれらの任意の組み合わせで置換される。特定の実施形態では、XはSであり、かつ、 R^1 は $C(=O)-OR^a$ であり、 R^a は C_1-C_4 アルキルであり。
【0061】

10

一実施形態では、本明細書中に説明した式(II)で表される化合物において、

(1) ZがCHである場合、Xは、NH、S、または結合手である。

(2) XがSである場合、ZはCHである。

(3) 次の化合物は除外される。XがNHであり、ZがCHであり、YがC=Oであり、nが0であり、mが0であり、 R^1 が1以上のアルコキシで置換されたフェニルであり、かつp及びqがそれぞれ0である式(II)の化合物。

【0062】

別の実施形態では、本明細書中に説明した式(II)で表される化合物において、

(1) ZがCHである場合、Xは、NH、S、または結合手である。

(2) 次の化合物は除外される。

20

(i) XがNHであり、ZがCHであり、YがC=Oであり、nが0であり、mが0であり、 R^1 が1以上のアルコキシで置換されたフェニルであり、かつp及びqがそれぞれ0である式(II)の化合物、及び

(ii) XがSであり、ZがNであり、YがC=Oであり、nが0であり、mが0であり、 R^1 が非置換または置換されたフェニルであり、かつp及びqがそれぞれ0である式(II)の化合物。

【0063】

別の実施形態では、本明細書中に説明した式(II)で表される化合物において、

(1) ZがCHである場合、Xは、NH、S、または結合手である。

(2) 次の化合物は除外される。

30

(i) XがNHであり、ZがCHであり、YがC=Oであり、nが0であり、mが0であり、 R^1 が1以上のアルコキシで置換されたフェニルであり、かつp及びqがそれぞれ0である式(II)の化合物、及び

(ii) XがSであり、ZがNであり、YがC=Oであり、nが0であり、mが0であり、 R^1 がピリジニルであり、かつp及びqがそれぞれ0である式(II)の化合物。

【0064】

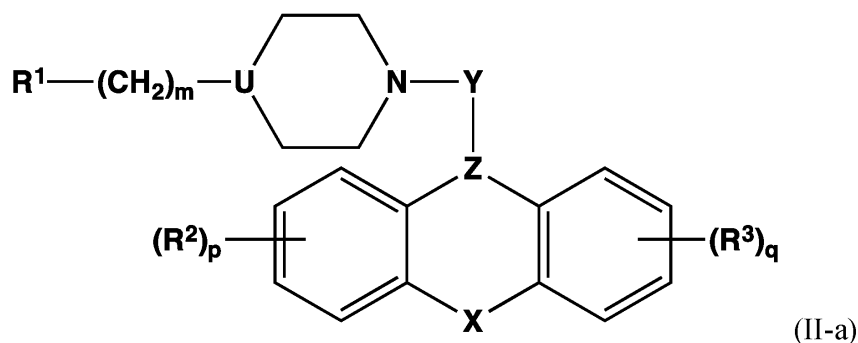
一実施形態では、本発明の化合物は式(II)で表される化合物であって、nは0である。この態様及び一実施形態によれば、本発明の化合物は、下記の式(II-a)で表される。

【0065】

40

50

【化 1 4】



10

【0066】

別の実施形態では、式（II）で表される化合物において、XはOであり、ZはNであり、YはC=Oであり、nは0であり、mは0であり、R¹はフェニルまたはメトキシフェニルであり、かつp及びqはそれぞれ0である。

【0067】

さらなる別の実施形態では、式（II）で表される化合物において、XはSであり、ZはCHであり、YはC=Oであり、nは0であり、mは0であり、R¹はフェニルであり、かつp及びqはそれぞれ0である。

20

【0068】

一実施形態では、式（II）で表される化合物において、XはOであり、ZはNであり、YはC=Oであり、nは0であり、mは0であり、R¹はメトキシフェニルであり、かつp及びqはそれぞれ0である。別の実施形態では、式（II）で表される化合物において、XはOであり、ZはNであり、YはC=Oであり、nは0であり、mは0であり、R¹はジフルオロフェニルまたはペンタフルオロフェニルであり、かつp及びqはそれぞれ0である。

【0069】

別の実施形態では、式（II）で表される化合物において、p及びqはそれぞれ0である（すなわち、R²及びR³は存在しない）。

30

【0070】

本明細書に示されるように、予期しないことに、本発明の化合物は、癌細胞、前癌性細胞及び良性過剰増殖性疾患に対する選択的細胞傷害性を示す、非常に強力なかつ高選択的な細胞毒性剤であり、その上、正常細胞に対してはほとんど影響を及ぼさないことが見出された。

【0071】

いくつかの実施形態では、本明細書で使用される「アルキル」基は、直鎖アルキル基及び分岐鎖アルキル基を含む、任意の飽和脂肪族炭化水素を指す。一実施形態では、アルキル基は、1～4個の炭素を有し、本明細書ではC₁～C₄アルキルと表記される。いくつかの実施形態では、アルキル基は、1～7個の炭素を有し、本明細書ではC₁～C₇アルキルと表記される。アルキル基は、非置換であってもよいし、または、ハロゲン、ヒドロキシ、アルコキシカルボニル、アミド、アルキルアミド、ジアルキルアミド、ニトロ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、カルボキシル、チオ及びチオアルキルから選択される1以上の基で置換されてもよい。

40

【0072】

本明細書で単独でまたは別の基の一部として使用される「アリール」という用語は、6～14個の環炭素原子を含有する芳香族環系を意味する。アリール環は、単環式、二環式、三環式などであり得る。アリール基の非限定的な例は、フェニル、ナフチル（例えば、1-ナフチル、2-ナフチル）などである。アリール基は、非置換であってもよいし、または、利用可能な炭素原子を介して、アルキルについて上記に定義した1以上の基で置換

50

されてもよい。

【0073】

本明細書で単独でまたは別の基の一部として使用される「ヘテロアリール」という用語は、窒素、硫黄及び酸素から選択される少なくとも1個のヘテロ原子環原子を含む複素芳香族系を意味する。ヘテロアリールは、5個以上の環原子を含む。いくつかの実施形態では、ヘテロアリール基は、5～10個の環原子を含む。ヘテロアリール基は、単環式、二環式、三環式などであり得る。この表現にはベンゾ複素環も含まれる。窒素が環原子である場合、本発明はまた、窒素含有ヘテロアリールのN-オキシドを意図する。ヘテロアリールの非限定的な例としては、チエニル、ベンゾチエニル、1-ナフトチエニル、チアントレニル、フリル、ベンゾフリル、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、ピリジリル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、インドリル、イソインドリル、インダゾリル、プリニル、キノリル（例えば、1-キノリル、2-キノリル、3-キノリル、4-キノリル、5-キノリル、6-キノリル、7-キノリル、8-キノリル）、イソキノリル（例えば、1-イソキノリル、2-イソキノリル、3-イソキノリル、4-イソキノリル、5-イソキノリル、6-イソキノリル、7-イソキノリル、8-イソキノリル）、ナフチリジニル（例えば、1-ナフチリジニル、2-ナフチリジニル）、キノキサリニル、キナゾリニル、シンノリニル、プテリジニル、カルボリニル、チアゾリル、オキサゾリル、イソチアゾリル、イソオキサゾリルなどが挙げられる。ヘテロアリール基は、任意選択で、利用可能な原子を介して、アルキルについて上記に定義した1以上の基で置換されてもよい。ヘテロアリール基は、非置換であってもよいし、利用可能な原子を介して、アルキルについて上記に定義した1以上の基で置換されてもよい。

【0074】

本明細書で単独でまたは別の基の一部として使用される「ハロゲン」または「ハロ」という用語は、塩素、臭素、フッ素、及びヨウ素を指す。

【0075】

「ヒドロキシ」という用語は、OH基を指す。「アルコキシ」という用語は、基OR^aを指し、R^aは、上記に定義したように、C₁～C₄アルキルである。アルコキシ基の非限定的な例は、メトキシ、エトキシ、n-プロポキシ、イソプロポキシ、n-ブトキシ、t-ブトキシなどである。

【0076】

本発明の化合物の全ての立体異性体は、混合物、または、純粋若しくは実質的に純粋な形態であると考えられる。本発明の化合物は、任意の原子において不斉中心を有することができる。したがって、本発明の化合物は、エナンチオマー形態、ジアステレオマー形態、またはその混合物として存在することができる。本発明は、任意のラセミ体（すなわち、各エナンチオマーを等量で含有する混合物）、エナンチオマー濃縮混合物（すなわち、1つのエナンチオマーについて濃縮された混合物）、純粋なエナンチオマー若しくはジアステレオマー、またはそれらの任意の混合物の使用を意図する。キラル中心は、「R」、「S」、「R、S」、「d、D、l、L」、または「d、l、D、L」と称することができる。本発明は、シス異性体、トランス異性体、E異性体及びZ異性体を含む全ての構造異性体及び幾何異性体を包含することを意図している。

【0077】

本発明の1以上の化合物は塩として存在してもよい。「塩」という用語は、塩基付加塩及び酸付加塩の両方を包含し（これに限定しないが、例えば、カルボン酸塩、アミン窒素との塩）、後述する有機または無機のアニオンまたはカチオンにより形成される塩を含む。さらに、この用語は、塩基性基（アミノ基など）と、有機酸または無機酸との標準的な酸・塩基反応によって形成される塩を含む。このような酸としては、塩酸、フッ化水素酸、トリフルオロ酢酸、硫酸、リン酸、酢酸、コハク酸、クエン酸、乳酸、マレイン酸、フマル酸、パルミチン酸、コール酸、パモン酸、粘液酸、D-グルタミン酸、D-シヨウノウ酸、グルタル酸、フタル酸、酒石酸、ラウリン酸、ステアリン酸、サリチル酸、メタン

10

20

30

40

50

げられる。各可能性は、本発明の別個の実施形態を表す。

【0078】

「有機または無機カチオン」という用語は、塩のアニオンに対する対イオンを指す。この対イオンは、アルカリ金属及びアルカリ土類金属（例えば、リチウム、ナトリウム、カリウム、バリウム、アルミニウム、カルシウム）；アンモニウム、モノアルキルアミン、ジアルキルアミン、及びトリアルキルアミン（例えば、トリメチルアミン、シクロヘキシルアミン）；及び、有機カチオン（例えば、ジベンジルアンモニウム、ベンジルアンモニウム、2-ヒドロキシエチルアンモニウム、ビス（2-ヒドロキシエチル）アンモニウム、フェニルエチルベンジルアンモニウム、ジベンジリエチレンジアンモニウム）から選択される。例えば、「Pharmaceutical Salts, Berge et al., J. Pharm. Sci., 66:1-19 (1977)」を参照されたい（この文献の内容全体は、この参照により本明細書に援用される）。

10

【0079】

本発明はまた、本発明の化合物及びその塩の溶媒和物を含む。「溶媒和物」は、本発明の化合物と1以上の溶媒分子との物理的会合を意味する。この物理的会合は、水素結合を含む、様々な程度のイオン結合及び共有結合を含む。特定の例では、溶媒和物は単離可能である。「溶媒和物」は、液相溶媒和物と単離可能溶媒和物との両方を包含する。好適な溶媒和物の非限定的な例としては、エタノラート、メタノラートなどが挙げられる。「水和物」は、溶媒分子が水である溶媒和物である。

【0080】

本発明はまた、本発明の化合物及びその塩の多形体を含む。「多形体」という用語は、特定の物理的特性（例えば、X線回折、IRスペクトル、融点）によって特徴付けることができる或る物質の特定の結晶状態を指す。

20

【0081】

本発明は、式（II）の化合物を含有する安定的な局所医薬組成物、及び、特に癌若しくは前癌状態または良性過剰増殖性疾患、例えば光線性角化症を治療または予防するためのこの組成物の使用方法を提供する。

【0082】

治療上の使用

【0083】

本発明の化合物は、当分野で開示されている化合物よりも非常に強力であり、かつ、癌性細胞（例えば、前立腺癌細胞、膵臓癌細胞、結腸癌細胞、子宮頸部腺癌細胞、肺癌細胞、前癌性細胞）に対する選択的細胞毒性を発揮し、その上、正常細胞に対してはほとんど影響を及ぼさない。したがって、本発明の化合物は、癌細胞増殖の抑制及び様々な癌の治療に有用である。

30

【0084】

本明細書中に説明したように、本発明の化合物は、癌細胞、前癌細胞、及び良性過剰増殖性疾患に関連する細胞などの幅広い種類の過剰増殖細胞における細胞増殖を抑制することができる強力な細胞毒性剤である。したがって、本発明は、従来開示されていない、癌、前癌及び良性過剰増殖性疾患の化学的予防及び治療のための強力な方法を提供する。

40

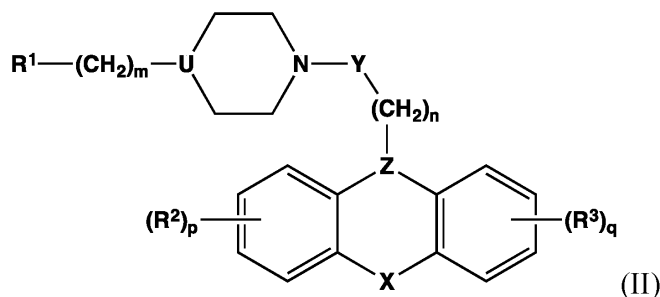
【0085】

一実施形態では、本発明は、対象における癌、前癌状態、または良性過剰増殖性疾患を治療するための方法であって、対象に対して、治療有効量の、下記の式（II）で表される化合物、またはその薬学的に許容される塩を投与するステップを含む方法に関する。

【0086】

50

【化 1】



10

【0087】

式中、

U及びZは、それぞれ独立して、NまたはCHであり、

Xは、O、NH、S、または結合手であり、

Yは、CH₂、C=O、またはC=Sであり、

R¹は、アリール、ヘテロアリール、またはC(=O)-OR^aであり、任意選択で、アリール及びヘテロアリールはそれぞれ、1以上のアルキル、アリールアルキル、ハロゲン、NO₂、CN、OR⁴、NR^{5a}R^{5b}、またはそれらの任意の組み合わせで置換され、

20

R²及びR³は、それぞれ独立して、ハロゲン、NO₂、CN、C₁-C₄アルキル、OR⁴、及びNR^{5a}R^{5b}からなる群より選択され、

R⁴、R^a、R^{5a}、及びR^{5b}は、それぞれ独立して、水素またはC₁-C₄アルキルであり、

nは、0または1であり、

mは、0、1、または2であり、

p及びqは、それぞれ独立して、0、1、2、3、及び4から選択される。

【0088】

一実施形態では、本発明の組成物は、塩、水和物、溶媒和物、多形体、光学異性体、幾何異性体、エナンチオマー、ジアステレオマー、及びそれらの混合物を含む。

30

【0089】

一実施形態では、ZがCHである場合、XはOではない。別の実施形態では、ZがCHである場合、Xは、NH、S、または結合手である。

【0090】

別の実施形態では、ZはNであり、UはNまたはCHである。

【0091】

別の実施形態では、次の化合物は除外される。

(i) XがNHであり、ZがCHであり、YがC=Oであり、nが0であり、mが0であり、R¹が1以上のアルコキシで置換されたフェニルであり、かつp及びqがそれぞれ0である式(II)の化合物、及び

40

(ii) XがSであり、ZがNであり、YがC=Oであり、nが0であり、mが0であり、R¹が非置換または置換されたフェニルであり、かつp及びqがそれぞれ0である式(II)の化合物。

【0092】

いくつかの実施形態では、式(II)の化合物において、m及びnはそれぞれ0である。

【0093】

いくつかの実施形態では、式(II)の化合物において、R¹は、アリールまたはヘテロアリールである。いくつかの実施形態では、R¹は、フェニル、キノリル、またはイソキノリルである。他の態様では、R¹は、フェニルであり、任意選択で、1以上のハロゲン、CN、C₁-C₄アルキル、OR⁴、またはそれらの任意の組み合わせで置換される。

50

特定の実施形態では、 R^1 は、 $C(=O)-OR^a$ であり、 R^a は、 C_1-C_4 アルキルである。

【0094】

いくつかの実施形態では、式 (II) の化合物において、 p は 0 である。いくつかの実施形態では、 q は 0 である。いくつかの実施形態では、 p は 0 であり、かつ q は 0 である。

【0095】

いくつかの実施形態では、式 (II) の化合物において、 U は N である。

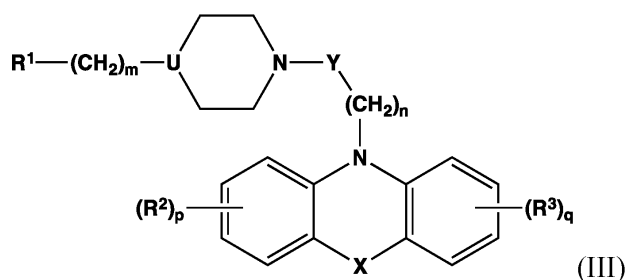
【0096】

いくつかの実施形態では、本発明の化合物は、下記の式 (III) で表される化合物である。式中の X 、 U 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 m 、 n 、 p 、及び q は、本明細書中に定義した通りである。

10

【0097】

【化7】



20

【0098】

いくつかの実施形態では、式 (III) の化合物において、 X は、 O 、 NH 、または結合手である。いくつかの実施形態では、 X は O である。いくつかの実施形態では、 X は結合手である。いくつかの実施形態では、 X は NH である。

【0099】

いくつかの実施形態では、式 (III) の化合物において、 m 及び n はそれぞれ 0 である。

【0100】

30

いくつかの実施形態では、式 (III) の化合物において、 R^1 は、アリールまたはヘテロアリールである。いくつかの実施形態では、 R^1 は、フェニル、キノリル、またはイソキノリルである。他の態様では、 R^1 は、フェニルであり、任意選択で、1以上のハロゲン、 CN 、 C_1-C_4 アルキル、 OR^4 、またはそれらの任意の組み合わせで置換される。特定の実施形態では、 R^1 は、 $C(=O)-OR^a$ であり、 R^a は、 C_1-C_4 アルキルである。

【0101】

いくつかの実施形態では、 R^2 は H である。いくつかの実施形態では、 R^3 は H である。いくつかの実施形態では、 R^2 は H であり、かつ R^3 は H である。

【0102】

40

いくつかの実施形態では、式 (III) の化合物において、 p は 0 である。いくつかの実施形態では、 q は 0 である。いくつかの実施形態では、 p は 0 であり、かつ q は 0 である。

【0103】

いくつかの実施形態では、式 (III) の化合物において、 U は N である。

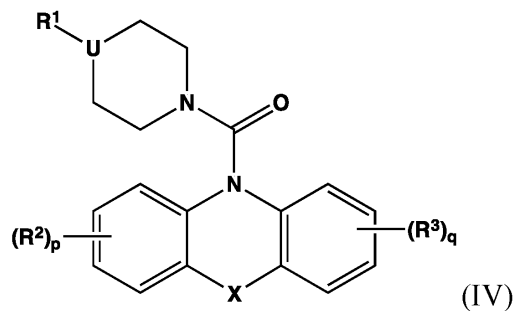
【0104】

いくつかの実施形態では、本発明の化合物は、下記の式 (IV) で表される化合物である。式中の X 、 U 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 m 、 n 、 p 、及び q は、本明細書中に定義した通りである。

【0105】

50

【化 8】



10

【0106】

いくつかの実施形態では、式 (IV) の化合物において、X は O である。いくつかの実施形態では、X は S である。いくつかの実施形態では、X は NH である。

【0107】

いくつかの実施形態では、式 (IV) の化合物において、R¹ は、アリールまたはヘテロアリールである。いくつかの実施形態では、R¹ は、フェニル、キノリル、またはイソキノリルである。他の態様では、R¹ は、フェニルであり、任意選択で、1 以上のハロゲン、CN、C₁ - C₄ アルキル、OR⁴、またはそれらの任意の組み合わせで置換される。特定の実施形態では、R¹ は、C(=O) - OR^a であり、R^a は、C₁ - C₄ アルキルである。

20

【0108】

いくつかの実施形態では、R² は H である。いくつかの実施形態では、R³ は H である。いくつかの実施形態では、R² は H であり、かつ R³ は H である。

【0109】

いくつかの実施形態では、式 (IV) の化合物において、p は 0 である。いくつかの実施形態では、q は 0 である。いくつかの実施形態では、p は 0 であり、かつ q は 0 である。

【0110】

いくつかの実施形態では、式 (IV) の化合物において、U は N である。

【0111】

いくつかの実施形態では、本発明の化合物は、下記の式 (I1)、(12)、(13)、(1)、(14)、(15)、(5)、(4)、(16)、または (2) で表される化合物である。

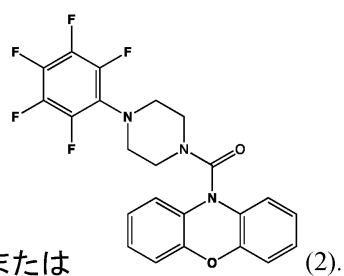
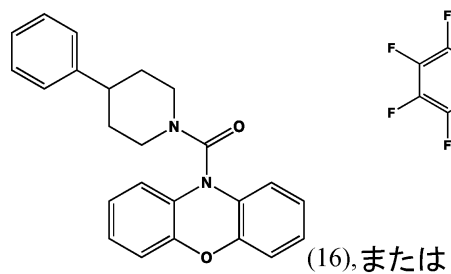
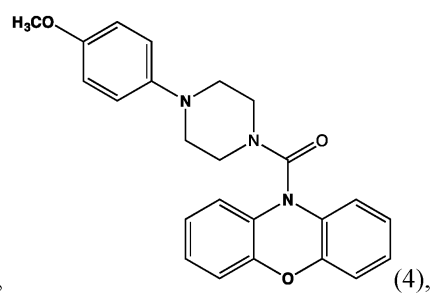
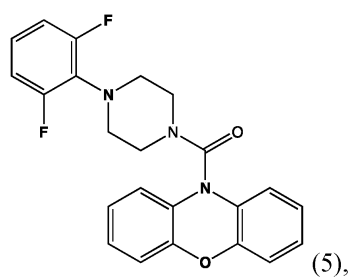
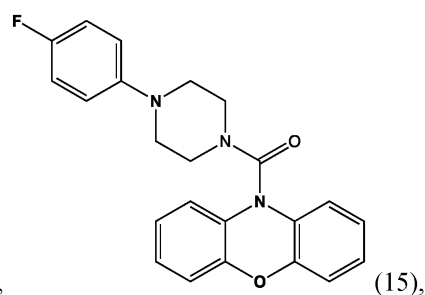
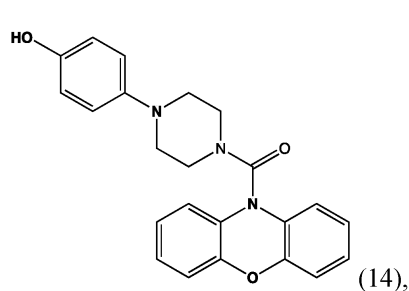
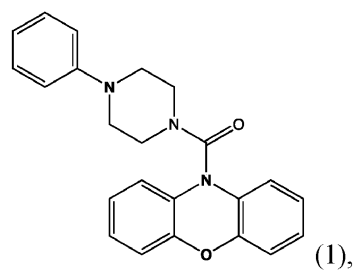
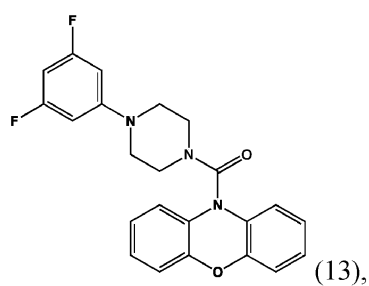
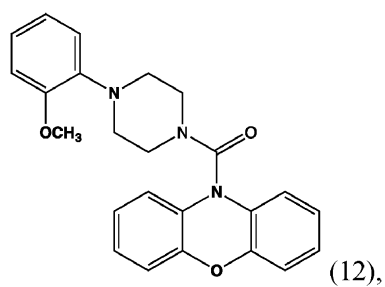
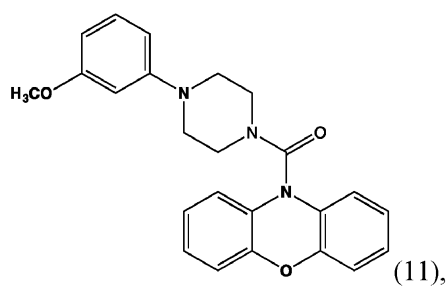
30

【0112】

40

50

【化 9】



【0113】

いくつかの実施形態では、本発明の化合物は、下記の式（V）で表される化合物、またはその薬学的に許容される塩である。式中の X、U、R¹、R²、R³、m、n、p、及び q は、本明細書中に定義した通りである。

【0114】

10

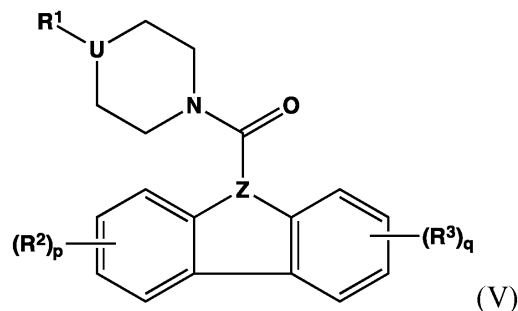
20

30

40

50

【化 2】



10

【0115】

いくつかの実施形態では、式 (V) の化合物において、Z は N である。他の実施形態では、Z は CH である。

【0116】

いくつかの実施形態では、式 (V) の化合物において、 R^1 は、アリールまたはヘテロアリールである。いくつかの実施形態では、 R^1 は、フェニル、キノリル、またはイソキノリルである。他の態様では、 R^1 は、フェニルであり、任意選択で、1 以上のハロゲン、CN、 C_1-C_4 アルキル、 OR^4 、またはそれらの任意の組み合わせで置換される。特定の実施形態では、 R^1 は、 $C(=O)-OR^a$ であり、 R^a は、 C_1-C_4 アルキルである。いくつかの実施形態では、 R^2 は H である。いくつかの実施形態では、 R^3 は H である。いくつかの実施形態では、 R^2 は H であり、かつ R^3 は H である。

20

【0117】

いくつかの実施形態では、式 (V) の化合物において、p は 0 である。いくつかの実施形態では、q は 0 である。いくつかの実施形態では、p は 0 であり、かつ q は 0 である。

【0118】

いくつかの実施形態では、式 (V) の化合物において、U は N である。

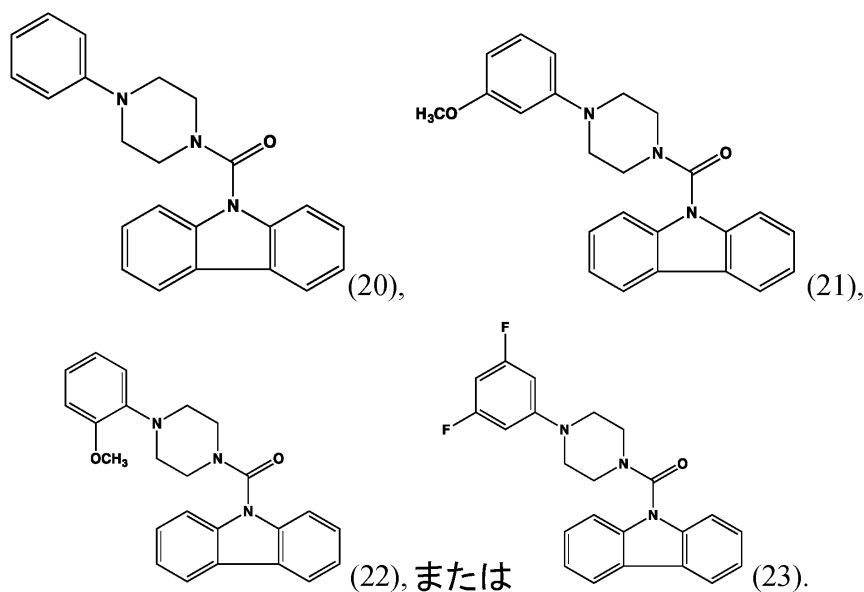
【0119】

いくつかの実施形態では、本発明の化合物は、下記の式 (20)、(21)、(22)、または (23) で表される化合物である。

30

【0120】

【化 12】



40

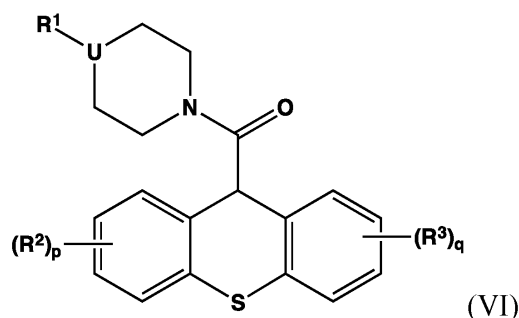
【0121】

50

いくつかの実施形態では、本発明の化合物は、下記の式（V I）で表される化合物である。式中のU、 R^1 、 R^2 、 R^3 、p、及びqは、本明細書中に定義した通りである。

【0122】

【化10】



10

【0123】

いくつかの実施形態では、式（V I）の化合物において、 R^1 は、アリールまたはヘテロアリールである。いくつかの実施形態では、 R^1 は、フェニル、キノリル、またはイソキノリルである。他の態様では、 R^1 は、フェニルであり、任意選択で、1以上のハロゲン、CN、 C_1-C_4 アルキル、 OR^4 、またはそれらの任意の組み合わせで置換される。特定の実施形態では、 R^1 は、 $C(=O)-OR^a$ であり、 R^a は、 C_1-C_4 アルキルである。いくつかの実施形態では、 R^2 はHである。いくつかの実施形態では、 R^3 はHである。いくつかの実施形態では、 R^2 はHであり、かつ R^3 はHである。

20

【0124】

いくつかの実施形態では、式（V I）の化合物において、pは0である。いくつかの実施形態では、qは0である。いくつかの実施形態では、pは0であり、かつqは0である。

【0125】

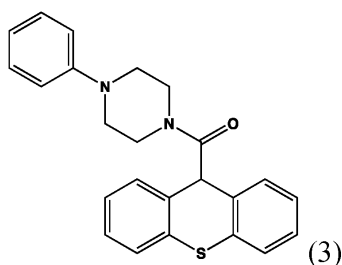
いくつかの実施形態では、式（V I）の化合物において、UはNである。

【0126】

いくつかの実施形態では、本発明の化合物は、下記の式（3）で表される化合物である。

【0127】

【化11】



30

40

【0128】

本発明の方法におけるいくつかの実施形態では、対象は哺乳動物である。いくつかの実施形態では、哺乳動物はヒトである。

【0129】

本発明の方法におけるいくつかの実施形態では、癌は固形腫瘍を含む。一実施形態では、固形腫瘍は前立腺癌を含む。別の実施形態では、固形腫瘍は膵臓癌を含む。別の実施形態では、固形腫瘍は、結腸癌、子宮頸癌、肺癌、乳癌、肝臓癌、皮膚癌、黒色腫、またはそれらの転移したものを含む。各可能性は、本発明の別個の実施形態を表す。

【0130】

本発明の方法におけるいくつかの実施形態では、癌は、扁平上皮癌（SCC）、基底細

50

胞癌（ＢＣＣ）、皮膚Ｔ細胞リンパ腫（ＣＴＣＬ）、またはそれらの転移したものを含む。各可能性は、本発明の別個の実施形態を表す。

【０１３１】

一実施形態では、本発明の化合物は、幅広い癌に対して活性を有する。そのような癌としては、これに限定しないが、例えば、結腸癌、子宮頸癌、肺癌、膵臓癌、乳癌、肝臓癌、皮膚癌、黒色腫、リンパ増殖性疾患、卵巣癌、前立腺癌、子宮内膜癌、骨癌、胃癌、甲状腺癌、頭頸部癌、中枢神経系癌、末梢神経系癌、腎臓癌、肝細胞癌腫、肝癌、肝芽腫、横紋筋肉腫、食道癌腫、甲状腺癌腫、神経節芽腫、線維肉腫、粘液肉腫、脂肪肉腫、軟骨肉腫、骨原性肉腫、脊索腫、血管肉腫、内皮肉腫、ユーイング腫瘍、平滑筋肉腫、横紋皮肉腫、浸潤性腺管癌腫、乳頭腺癌、腺癌、腎細胞癌腫、副腎腫、副腎様腺癌、胆管癌腫、絨毛癌、セミノーマ、胚性癌腫、ウィルムス腫瘍、精巣腫瘍、肺癌腫、膀胱癌腫、神経膠腫、星細胞腫、髓芽腫、頭蓋咽頭腫、上衣腫、松果体腫、網膜芽細胞腫、神経芽細胞腫、結腸癌腫、直腸癌腫、造血器腫瘍、血液系腫瘍、またはそれらの転移したものが挙げられる。一実施形態では、血液悪性腫瘍は、白血病、リンパ腫、多発性骨髄腫、またはそれらの転移したものを含む。

10

【０１３２】

いくつかの実施形態では、白血病は、急性骨髄性白血病、急性骨髄球性白血病、急性リンパ性白血病、急性リンパ性白血病、慢性骨髄性白血病、慢性リンパ性白血病、肥満細胞性白血病、またはそれらの転移したものを含む。いくつかの実施形態では、リンパ腫は、骨髄性リンパ腫、ホジキンリンパ腫、非ホジキンリンパ腫、皮膚Ｔ細胞性リンパ腫、またはそれらの転移したものを含む。各可能性は、本発明の別個の実施形態を表す。

20

【０１３３】

いくつかの実施形態では、肺癌は、肺細胞癌を含む。いくつかの実施形態では、肺癌は、小細胞肺癌を含む。いくつかの実施形態では、肺癌は、非小細胞肺癌を含む。別の実施形態では、肺癌は、大細胞肺癌を含む。いくつかの実施形態では、腺癌は、高分化型、中分化型、低分化型または未分化型である。

【０１３４】

別の実施形態では、本明細書中に説明した本発明の方法及び使用は、上記の癌の治療を含む。

【０１３５】

本発明の方法におけるいくつかの実施形態では、本発明の化合物は、癌、前癌状態、または過剰増殖性疾患の治療に有効な少なくとも１つの別の薬剤と組み合わせて投与される。いくつかの実施形態では、本発明の化合物は、非経口投与、経口投与、直腸投与、鼻腔内投与、局所投与、吸入による投与、または座薬による投与用に製剤化されている。いくつかの実施形態では、非経口投与は、静脈内投与、皮下投与、腹腔内投与、動脈内投与、経皮投与、または筋肉内投与である。特定の実施形態では、本発明の化合物は、静脈内投与用に製剤化されている。

30

【０１３６】

別の実施形態では、本発明は、インビトロでの癌細胞または前癌細胞の増殖を抑制する方法であって、癌細胞または前癌細胞に対して、治療有効量の本明細書中に説明した本発明の化合物を接触させるステップを含む方法を提供する。いくつかの実施形態では、本発明の化合物は、式（ⅠⅠ）、（ⅠⅠⅠ）、（ⅠⅤ）、または（Ⅴ）で表される化合物のうちの１以上の化合物である。いくつかの実施形態では、本発明の化合物は、式（２０）、（２１）、（２２）、または（２３）で表される化合物のうちの１以上の化合物である。いくつかの実施形態では、本発明の化合物は、式（１１）、（１２）、（１３）、（１４）、（１５）または（１６）で表される化合物のうちの１以上の化合物である。いくつかの実施形態では、本発明の化合物は、式（１）、（２）、（３）、（４）または（５）で表される化合物のうちの１以上の化合物である。いくつかの実施形態では、本発明の化合物は、医薬組成物として投与される。

40

【０１３７】

50

本発明は、対象における癌、前癌状態、または良性過剰増殖性疾患を治療するための方法であって、対象に対して、治療有効量の本明細書中に説明した本発明の化合物を投与するステップを含む方法を提供する。いくつかの実施形態では、本発明の化合物は、式（ⅠⅠ）、（ⅠⅠⅠ）、（ⅠⅤ）、または（Ⅴ）で表される化合物のうちの1以上の化合物である。いくつかの実施形態では、本発明の化合物は、式（ⅡⅠ）、（ⅡⅡ）、（ⅡⅢ）、または（ⅡⅣ）で表される化合物のうちの1以上の化合物である。いくつかの実施形態では、本発明の化合物は、式（ⅢⅠ）、（ⅢⅡ）、（ⅢⅢ）、（ⅢⅣ）、（ⅢⅤ）または（ⅢⅥ）で表される化合物のうちの1以上の化合物である。いくつかの実施形態では、本発明の化合物は、式（Ⅳ）、（ⅣⅠ）、（ⅣⅡ）、（ⅣⅢ）、（ⅣⅣ）または（ⅣⅤ）で表される化合物のうちの1以上の化合物である。いくつかの実施形態では、本発明の化合物は、医薬組成物として投与される。

10

【0138】

本発明は、対象における癌、前癌状態、または良性過剰増殖性疾患を治療するための方法であって、対象に対して、治療有効量の本明細書中に説明した本発明の化合物を投与するステップを含む方法を提供する。いくつかの実施形態では、本発明の化合物は、式（ⅠⅠ）、（ⅠⅠⅠ）、（ⅠⅤ）、または（Ⅴ）で表される化合物のうちの1以上の化合物である。いくつかの実施形態では、本発明の化合物は、式（ⅡⅠ）、（ⅡⅡ）、（ⅡⅢ）、または（ⅡⅣ）で表される化合物のうちの1以上の化合物である。いくつかの実施形態では、本発明の化合物は、式（ⅢⅠ）、（ⅢⅡ）、（ⅢⅢ）、（ⅢⅣ）、（ⅢⅤ）または（ⅢⅥ）で表される化合物のうちの1以上の化合物である。いくつかの実施形態では、本発明の化合物は、式（Ⅳ）、（ⅣⅠ）、（ⅣⅡ）、（ⅣⅢ）、（ⅣⅣ）または（ⅣⅤ）で表される化合物のうちの1以上の化合物である。いくつかの実施形態では、本発明の化合物は、医薬組成物として投与される。

20

【0139】

別の態様では、本発明は、癌、前癌状態、または良性過剰増殖性疾患の治療に有用な薬剤の製造における、式（ⅠⅠ）、（ⅠⅠⅠ）、（ⅠⅤ）、または（Ⅴ）で表される化合物のうちの1以上の化合物、または式（ⅡⅠ）、（ⅡⅡ）、（ⅡⅢ）、または（ⅡⅣ）で表される化合物のうちの1以上の化合物、または式（ⅢⅠ）、（ⅢⅡ）、（ⅢⅢ）、（ⅢⅣ）、（ⅢⅤ）または（ⅢⅥ）で表される化合物のうちの1以上の化合物、または式（Ⅳ）、（ⅣⅠ）、（ⅣⅡ）、（ⅣⅢ）、（ⅣⅣ）または（ⅣⅤ）で表される化合物のうちの1以上の化合物の使用に関する。

30

【0140】

本発明はさらに、癌、前癌状態、または良性過剰増殖性疾患の治療に有用な薬剤の製造における、式（ⅠⅠ）、（ⅠⅠⅠ）、（ⅠⅤ）、または（Ⅴ）で表される化合物、またはそれらの式により例示されたあらゆる化合物、または式（ⅡⅠ）、（ⅡⅡ）、（ⅡⅢ）、または（ⅡⅣ）で表される化合物、または式（ⅢⅠ）、（ⅢⅡ）、（ⅢⅢ）、（ⅢⅣ）、（ⅢⅤ）または（ⅢⅥ）で表される化合物、または式（Ⅳ）、（ⅣⅠ）、（ⅣⅡ）、（ⅣⅢ）、（ⅣⅣ）または（ⅣⅤ）で表される化合物、またはそれらの化合物を含有する組成物の使用に関する。

【0141】

一実施形態では、対象は、哺乳動物である。いくつかの実施形態では、対象は、ヒトである。しかしながら、本発明はまた、例えば獣医学において、非ヒト哺乳動物に対して本発明の化合物を使用することを意図する。一実施形態では、対象は、マウス、ウシ、ヒツジ、イヌ、ネコ、ウマ、ブタなどである。一実施形態では、本発明の組成物及び方法は、男性の対象において有効である。別の実施形態では、本発明の組成物及び方法は、女性の対象において有効である。

40

【0142】

「悪性細胞増殖性疾患または障害の治療または抑制」、「非固形癌の治療または抑制」、「腫瘍の治療または抑制」という用語は、本明細書及び特許請求の範囲において使用されるときは常に、腫瘍形成、原発腫瘍、腫瘍進行または腫瘍転移を包含することを意図していることを理解されたい。

50

【0143】

本発明の文脈における、癌細胞に関する「増殖の抑制」という用語は、下記のうちの少なくとも1つを指す。対照と比較した場合の細胞数の減少（壊死性、アポトーシス性、または他の任意のタイプの細胞死、あるいはそれらの組み合わせであり得る細胞死に起因する）；細胞の増殖速度の減少、すなわち、細胞の総数は増加するかもしれないが、対照における増加よりも低いレベルまたは低い速度で増加する；たとえ細胞の総数が変わらないとしても、対照と比較した場合の、細胞の侵襲性（例えば、軟寒天アッセイにより求められるような）の低下；分化度のより低い細胞型から、分化度のより高い細胞型への進行；悪性形質転換の減速；または、或る段階から次の段階への癌細胞の進行の減速。

【0144】

本発明の文脈における「癌の治療」という用語は、下記のうちの少なくとも1つを含む。癌の増殖速度の減少（すなわち、癌は依然として増殖するが、より遅い速度で増殖する）；または、癌性増殖の停止、すなわち、腫瘍増殖の停滞（好ましい場合には、腫瘍は縮小するか、または腫瘍のサイズが減少する）。この用語はまた、転移数の減少、形成される新しい転移数の減少、或る段階から他の段階への癌の進行の遅延、及び癌によって誘導される血管新生の減少を含む。最も好ましい場合には、腫瘍は、完全に除去される。この用語にさらに含まれるのは、治療を受けている対象の生存期間の延長、疾患進行の時間の延長、腫瘍退縮などである。この用語はまた、予防的状況、または腫瘍に罹患しやすい個体のための予防を包含する。本発明の化合物の投与は、個体が上記疾患に罹患する可能性を減少させるであろう。好ましい状況では、本発明の化合物が投与される個体は、上記疾患に罹患しない。

【0145】

本明細書で使用される「投与」という用語は、本発明の化合物に接触させることを指す。投与は、細胞若しくは組織培養物、または生物（例えばヒト）に対して実施することができる。

【0146】

「治療的」処置は、病状の徴候を示す対象に対して、その病状の徴候を軽減するか、または消失させる目的で施される処置である。本発明の化合物の「治療有効量」は、その化合物が投与された対象に有益な効果をもたらすのに十分な化合物の量である。

【0147】

本発明の文脈における「癌」という用語は、固形腫瘍形態であろうと非固形腫瘍であろうと、あらゆるタイプの新生物を包含し、また、悪性状態及び前悪性状態の両方、並びにそれらの転移を含む。

【0148】

癌は、癌が発生する組織の種類（組織型）と原発部位、すなわち癌が最初に発生した体内部位の2つに方法で分類することができる。組織構造の分類及び命名の国際標準は、「International Classification of Diseases for Oncology, Third Edition」を参照されたい。

【0149】

組織学的な観点から見ると、癌腫、肉腫、骨髄腫、白血病、及びリンパ腫の5つの主要なカテゴリに分類される何百種類もの癌が存在する。加えて、混合型の癌もいくつか存在する。

【0150】

癌腫は、上皮起源の悪性新生物、または身体の内層若しくは外層の癌を指す。上皮組織の悪性腫瘍である癌腫は、癌の全症例の80～90パーセントを占める。上皮組織は、身体の至る所で見られる。上皮組織は、皮膚、並びに器官及び内部通路（例えば胃腸管）の被膜及び裏層に存在する。

【0151】

癌腫は、臓器または腺において発生する腺癌と、扁平上皮に発生する扁平上皮癌との2つの主要なサブタイプに分けられる。ほとんどの癌腫は、分泌可能な臓器または腺（例え

10

20

30

40

50

ば、乳汁を産生する乳房、粘液を分泌する肺）、結腸、前立腺、または膀胱に影響を及ぼす。

【0152】

腺癌は一般的に粘膜で発生し、最初は、肥厚したプラーク様の白い粘膜として見られる。それらはしばしば、それらが発生した軟組織を通じて容易に広がる。扁平上皮癌は、身体の様々な領域で発生する。

【0153】

肉腫は、骨、腱、軟骨、筋肉、及び脂肪などの支持組織や結合組織に由来する癌を指す。肉腫は一般的に若年成人に発生し、最も一般的な肉腫は大抵、痛みを伴う腫瘤として骨の上に発生する。肉腫腫瘍は通常、それらが発生し増殖する組織に似ている。

【0154】

肉腫の例は、骨肉腫または骨原性肉腫（骨）；軟骨肉腫（軟骨）；平滑筋肉腫（平滑筋）；横紋筋肉腫（骨格筋）；中皮肉腫または中皮腫（体腔の膜内層）；線維肉腫（線維組織）；血管肉腫または血管内皮腫（血管）；脂肪肉腫（脂肪組織）；神経膠腫または星状細胞腫（脳に見られる神経原性結合組織）；粘液肉腫（原始胚結合組織）；間葉性または混合中胚葉性腫瘍（混合結合組織型）である。

【0155】

骨髄腫は、骨髄の形質細胞に発生する癌である。形質細胞は、血液中に見られるタンパク質のいくつかを産生する。

【0156】

白血病（「非固形腫瘍」または「血液癌」）は、骨髄（血液細胞産生部位）の癌である。この疾患はしばしば、未熟白血球の過剰産生を伴う。白血病はまた、赤血球に対しても影響を及ぼし、不十分な血液凝固、及び貧血に起因する疲労を引き起こし得る。白血病の例としては、例えば、骨髄性または顆粒球性白血病（骨髄性及び顆粒球性白血球系の悪性腫瘍）；リンパ性、リンパ球性、またはリンパ芽球性白血病（リンパ性及びリンパ球性白血球系の悪性腫瘍）；真性赤血球増加症または赤血病（様々な血球産生物の悪性腫瘍であるが、主に赤血球の悪性腫瘍）が挙げられる。

【0157】

リンパ腫は、体液を浄化して感染と戦う白血球またはリンパ球を産生するリンパ系（血管、節、器官（特に、脾臓、扁桃腺、胸腺）のネットワークである）の腺または節で発生する。「非固形腫瘍」と呼ばれることもある白血病とは異なり、リンパ腫は「固形癌」である。リンパ腫はまた、胃、乳房または脳などの特定の臓器でも発生し得る。これらのリンパ腫は、節外性リンパ腫と呼ばれる。リンパ腫は、ホジキンリンパ腫と非ホジキンリンパ腫との2つにカテゴリに細分類される。ホジキンリンパ腫におけるリード・シュテルンベルク細胞の存在により、非ホジキンリンパ腫はホジキンリンパ腫と診断上区別される。

【0158】

混合型癌は、数種類の細胞を含む。細胞の種類は、同一カテゴリに属する細胞であってもよいし、互いに異なるカテゴリに属する細胞であってもよい。混合型癌のいくつかの例は、腺扁平上皮癌、混合型中胚葉性腫瘍、癌肉腫、奇形癌である。

【0159】

本明細書で使用される「癌」という用語は、癌腫、肉腫、骨髄腫、白血病、リンパ腫及び混合型腫瘍の上記のカテゴリを含む。

【0160】

いくつかの実施形態では、癌は、扁平上皮癌、基底細胞癌、皮膚癌、頭頸部癌、食道癌、直腸癌、子宮頸癌、非小細胞肺癌（NSCLC）、皮膚T細胞リンパ腫（CTCL）、乳癌、及びまたはそれらの転移したものからなる群より選択される。各可能性は、本発明の別個の実施形態を表す。

【0161】

本発明の化合物は、スタンドアロン剤として投与されることが考えられる。しかしながら、他の実施形態では、本発明の化合物は、当分野で公知の別の抗癌剤と組み合わせて投与

10

20

30

40

50

してもよい。したがって、医薬の調製における使用の他の実施形態では、医薬は、本発明の化合物以外の少なくとも1つの活性化学療法剤をさらに含む。特定の実施形態では、本発明の化合物は、特定の癌、前癌または良性過剰増殖性疾患の治療に有効な少なくとも1つの従来の化学療法剤と同時に投与され得る。投与は、同時（1つの剤形として組み合わせ、または別個の剤形として）または連続的に実施され得る。連続的に提供される場合、本発明のピペラジン誘導体は、別の化学療法剤による治療の前または後に投与することができる。本発明の化合物と従来の薬剤とを組み合わせることにより、従来の薬剤をより少ない用量で投与することが可能となるので、化学療法の十分な効果が達成されるにも関わらず、対象が受ける副作用は著しく減少する。

【0162】

本明細書で使用される「前癌」または「前悪性」という用語は、相互互換的に、癌のリスクの増加に関連する疾患、症候群または他の状態を指す。本発明の文脈における前癌状態としては、これに限定しないが、乳房石灰化、膈上皮内新形成、日光角化症、バレット食道、萎縮性胃炎、先天性角化不全症、鉄欠乏性嚥下障害、扁平苔癬、口腔粘膜下線維症、日光弾性線維症、子宮頸部異形成、白板症及び紅板症が挙げられる。

【0163】

本明細書で使用される「良性過剰増殖性疾患」という用語は、細胞の異常な増殖及び分化、並びに細胞増殖に起因する有機組織の量の増加を示す状態を指す。良性過剰増殖性疾患は、調節因子に対する応答の欠如または不適切な応答、あるいは機能障害性調節因子に起因し得る。良性過剰増殖性疾患の非限定的な例は、乾癬及び良性前立腺肥大症（BPH）である。

【0164】

医薬組成物

【0165】

本発明の複素環式ピペラジン誘導体は、単独で投与することができるが、本発明のピペラジン誘導体と薬学的に許容される担体または賦形剤とを含有する医薬組成物として投与することも想定される。したがって、別の態様では、本発明は、本明細書中に説明した化合物またはその製薬的に許容される塩と、薬学的に許容される担体と、を含有する医薬組成物に関する。

【0166】

本発明の医薬組成物は、経口、直腸、経皮、非経口（皮下、腹腔内、静脈内、動脈内、経皮及び筋肉内）、局所、鼻腔内を含む様々な経路による投与用、または坐剤による投与用に製剤化することができる。このような組成物は、製薬分野において公知の方法により調製され、活性成分として、上記した少なくとも1つの本発明の化合物と、薬学的に許容される賦形剤または担体とを含む。「薬学的に許容される」という用語は、連邦政府または州政府の規制機関によって承認されたか、または、動物で、より詳細にはヒトで使用するために、米国薬局方または他の一般に認められた薬局方のリストに記載されていることを意味する。

【0167】

本発明による医薬組成物の調製中に、活性成分は通常、固体、半固体または液体の材料であり得る担体または賦形剤と混合される。

【0168】

静脈内投与の場合、本発明の化合物は、滅菌液体、例えば、水及び油（例えば、石油、動物、植物または合成由来の油、例えば、ピーナッツ油、大豆油、鉱油、ゴマ油など）、ポリエチレングリコール、グリセリン、プロピレングリコール、または他の合成溶媒であり得る。医薬組成物が静脈内投与される場合、水が好ましい担体である。食塩水、ブドウ糖水溶液、グリセロール水溶液も、とりわけ注射液のための液体担体として使用することができる。

【0169】

本発明の組成物はまた、経口投与用に製剤化することができ、例えば、錠剤、丸剤、カ

10

20

30

40

50

プセル剤、ペレット剤、顆粒剤、散剤、トローチ剤、サシェ剤、カシェ剤、エリキシル剤、懸濁剤、分散剤、乳剤、液剤、シロップ剤、エアゾール剤（固体として、または液体媒体中に）、例えば最大で10重量%の活性化合物を含有する軟膏、軟及び硬ゼラチンカプセル、坐薬、滅菌注射液、及び滅菌包装粉末の形態に製剤化することができる。

【0170】

担体は、従来使用されているもののいずれであってもよく、溶解性及び本発明の化合物との反応性の欠如などの化学的・物理的考察と、投与経路とによってのみ制限される。担体の選択は、医薬組成物を投与するのに使用される特定の方法によって決定される。適切な担体のいくつかの例としては、ラクトース、グルコース、デキストロース、スクロース、ソルビトール、マンニトール、デンプン、アラビアゴム、リン酸カルシウム、アルギン酸塩、トラガカント、ゼラチン、ケイ酸カルシウム、微結晶セルロース、ポリビニルピロリドン、セルロース、水及びメチルセルロースが挙げられる。本発明の組成物は、さらに、滑剤（例えば、滑石、ステアリン酸マグネシウム、鉱油）；湿潤剤、界面活性剤、乳化剤及び懸濁剤；保存剤（例えば、メチルヒドロキシベンゾエート、プロピルヒドロキシベンゾエート）；甘味剤；香味剤、着色剤、緩衝剤（例えば、酢酸塩、クエン酸塩、リン酸塩）、崩壊剤、湿潤剤、抗菌剤、酸化防止剤（例えば、アスコルビン酸、亜硫酸水素ナトリウム）、キレート剤（例えば、エチレンジアミン四酢酸）、及び等張化剤（例えば、塩化ナトリウム）を含有し得る。

10

【0171】

錠剤などの固体組成物を調製する場合は、主要活性成分を医薬賦形剤と混合することによって、本発明の化合物の均一混合物を含有する固体の予備製剤組成物を形成する。この予備製剤組成物が均質である場合、活性成分は組成物中に均一に分散されるので、この組成物は、錠剤、丸剤及びカプセル剤などの同等に有効な単位剤形に容易に細分することができる。この場合、この固体予備製剤は、例えば0.1～約500mgの本発明の活性成分を含有する上記の種類の単位剤形に細分される。

20

【0172】

医薬組成物を調製するために任意の方法を使用することができる。固体剤形は、湿式造粒、乾式造粒、直接打錠などによって調製することができる。

【0173】

本発明の固体剤形は、持続的作用の利点を与える剤形を提供するためにコーティングしてもよく、または別の方法で配合してもよい。例えば、錠剤または丸剤は、内側投与成分及び外側投与成分を含有し、後者が前者を包む形態であってもよい。この2つの成分は、腸溶性層によって分離することができる。腸溶性層は、胃内での分解に抵抗する役割を果たし、それにより、内側成分が完全な状態で十二指腸に到達すること、または内側成分の放出を遅延させることを可能にする。このような腸溶性層またはコーティングには様々な材料を使用することができ、そのような材料としては、様々なポリマー酸、及び、ポリマー酸とセラック、セチルアルコール、及び酢酸セルロースなどの材料との混合物が挙げられる。

30

【0174】

経口または注射による投与のために本発明の組成物を組み入れることができる液体形態としては、水溶液、適切に風味付けされたシロップ、水性または油性の懸濁液、及び、食用油（例えば、綿実油、ゴマ油、ココナッツ油、ピーナッツ油）によって風味付けされたエマルジョン、エリキシル剤、及び同様の医薬ビヒクルが挙げられる。

40

【0175】

一実施形態では、活性成分は、任意の許容される脂質担体（例えば、脂肪酸、例えばミセルまたはリポソームを形成するための油）に溶解される。

【0176】

吸入用の組成物には、薬学的に許容される水性若しくは有機溶媒、またはそれらの混合物中の溶液及び懸濁液、並びに粉末が含まれる。液体または固体の組成物は、上記したような適切な薬学的に許容される賦形剤を含み得る。いくつかの実施形態では、本発明の組

50

成物は、局所効果または全身効果のために、口または鼻の呼吸器経路によって投与される。好ましくは薬学的に許容される溶媒中の組成物は、不活性ガスの使用によって噴霧され得る。噴霧された溶液は噴霧装置から直接吸い込んでもよいし、または噴霧装置をフェイスマスクテントまたは間欠的陽圧呼吸器に取り付けてもよい。溶液、懸濁液、または粉末組成物は、該組成物を適切な方法で送達する装置から、例えば経口的にまたは経鼻的に投与され得る。

【0177】

本発明の方法で用いられる別の組成物は、経皮送達装置（「パッチ」）を使用する。このような経皮パッチは、本発明の化合物の、制御された量での連続的または不連続的な注入を提供するために使用され得る。薬剤を送達するための経皮パッチの構成及び使用は、当技術分野では公知である。

10

【0178】

さらに別の実施形態では、本発明の組成物は、局所投与用に、例えば、軟膏剤、ゲル剤、滴剤またはクリーム剤として調製される。例えばクリーム剤、ゲル剤、滴剤、軟膏剤などを使用した身体表面への局所投与のためには、本発明の化合物は、医薬担体を含んでまたは含まずに、薬学的に許容される希釈剤と配合される。本発明は、癌、例えばメラノーマを治療するために、局所的または経皮的に使用され得る。局所またはゲルベース形態用のアジュバントとしては、例えば、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ポリアクリレート、ポリオキシエチレンーポリオキシプロピレンーブロックポリマー、ポリエチレングリコール及びウッドワックスアルコールが挙げられる。

20

【0179】

別の製剤としては、当該技術分野で知られているように、経鼻スプレー剤、リポソーム製剤、徐放製剤、制御放出製剤などが挙げられる。

【0180】

本発明の組成物は、いくつかの実施形態では、単位剤形として製剤化される。「単位剤形」という用語は、ヒト対象及び他の哺乳動物のための単位投与量として適切な物理的に個別の単位を指し、各単位は、所望の治療効果が生じるように計算された所定量の活性物質を適切な医薬賦形剤と共に含む。

【0181】

組成物を調製するときには、活性成分は、他の成分と混合する前に粉碎して適切な粒径にする必要があり得る。活性化合物が実質的に不溶性である場合、活性化合物は通常、200メッシュ未満の粒径に粉碎される。活性成分が実質的に水溶性である場合、粒径は通常、組成物中の分布が実質的に均一になるように、例えば約40メッシュに、粉碎によって調整される。

30

【0182】

本発明の医薬組成物を、治療を必要とする領域に局所的に投与することが望ましい場合がある。これは、これに限定しないが、例えば、手術中の局所注入によって、局所適用（例えば、手術後の創傷被覆材と組み合わせた）によって、注射によって、カテーテルを用いて、座薬によって、またはインプラント（多孔質、非多孔質、またはゼラチン状の物質である）によって実現され得る。いくつかの実施形態によれば、投与は、腫瘍または腫瘍性または前腫瘍性組織の部位への直接注射（例えば、注入器による）によって行われ得る。

40

【0183】

本発明の化合物はまた、任意の都合の良い経路によって、例えば、注入またはボーラス注射によって、上皮内層（例えば、口腔粘膜、直腸、腸粘膜）を通じた吸収によって投与してもよく、また、他の治療活性剤と共に投与してもよい。いくつかの実施形態では、投与は局所的であるが、全身的であってもよい。加えて、本発明の医薬組成物を、心室内注射及び髄腔内注射を含む任意の適切な経路によって中枢神経系に導入することが望ましい場合がある（脳室内注射は、例えばリザーバーに取り付けられた脳室内カテーテルによって容易になり得る）。また、肺内投与も用いることができ、その場合は、例えば、吸入器またはネブライザー、及びエアロゾル化剤が配合された組成物が使用される。

50

【0184】

本発明の化合物は、即時放出または制御放出システムで送達することができる。一実施形態では、注入ポンプ（例えば、化学療法剤を特定の臓器または腫瘍に送達するのに使用されるもの）を使用して、本発明の化合物が投与され得る（「Buchwald et al., 1980, Surgery 88: 507; Saudek et al., 1989, N. Engl. J. Med. 321: 574」を参照）。好ましい形態では、本発明の化合物は、選択された部位において制御された期間にわたって本発明の化合物を放出する生分解性の生体適合性ポリマーインプラントと組み合わせて投与される。好ましいポリマー材料の例としては、ポリ無水物、ポリオルトエステル、ポリグリコール酸、ポリ乳酸、ポリエチレンビニルアセテート、それらのコポリマー及び混合物が挙げられる（「Medical applications of controlled release, Langer and Wise (eds.), 1974, CRC Pres., Boca Raton, Fla.」を参照）。さらに別の実施形態では、制御放出システムを治療標的の近傍に配置することができ、この場合は、全身投与量のほんの一部だけが必要とする。

【0185】

さらに、或る場合では、本発明の医薬組成物は、非経口投与（皮下、静脈内、動脈内、経皮、腹腔内または筋肉内注射）用に製剤化することができ、この場合は、水性または非水性の等張滅菌注射液（抗酸化剤、緩衝剤、静菌剤、及び、対象とするレシピエントの血液と組成物とを等張にする溶質を含み得る）と、水性または非水性の無菌懸濁液（懸濁剤、可溶化剤、増粘剤、安定剤、及び保存剤を含む）とを含むことができる。石油、動物油、植物油、または合成油などの油、脂肪アルカリ金属塩、アンモニウム塩、及びトリエタノールアミン塩などの石鹸、並びに、適切な洗剤もまた、非経口投与に使用され得る。上記の製剤は、直接的な腫瘍内注射にも使用することができる。さらに、注射部位での刺激を最小化または排除するために、本発明の組成物は、1以上の非イオン性界面活性剤を含み得る。適切な界面活性剤としては、ポリエチレンソルビタン脂肪酸エステル、例えば、ソルビタンモノオレエート、及びプロピレンオキシドとプロピレングリコールとの縮合によって形成される、エチレンオキシドと疎水性塩基との高分子量付加物が挙げられる。

【0186】

非経口製剤は、アンプル及びバイアルなどの単位用量または複数用量の密封容器内に収容し、使用の直前に、注射のための滅菌液体担体（例えば、水）の添加のみを必要とする凍結乾燥（フリーズドライ）状態で保存することができる。即席の注射溶液及び懸濁液は、当分野で公知の上記の種類の滅菌粉末、顆粒、及び錠剤から調製され得る。

【0187】

あるいは、本発明のピペラジン誘導体は、白血球除去療法及び他の関連する方法などの血液透析に使用することができる。例えば、血液は、カラム／中空繊維膜、カートリッジなどを通じた透析などの様々な方法により患者から取り出され、ピペラジン誘導体によってエクスピボで処理され、処置後に患者に戻される。このような処置方法は、当分野では公知である。例えば、「Kolho et al. (J. Med. Virol. 1993, 40(4): 318-21)」、「Ting et al. (Transplantation, 1978, 25(1): 31-3)」を参照されたい（これらの文献の内容全体は、この参照により本明細書に援用される）。

【0188】

癌を含む特定の疾患または病状の治療に有効な本発明の化合物の用量は、疾患または病状の性質に依存し、標準的な臨床技術によって決定することができる。加えて、最適な投与量範囲を確認するのを助けるために、任意選択でインビトロアッセイが使用され得る。本発明の組成物の正確な用量はまた、投与経路、及び疾患または障害の重症度にも依存し、医師の判断及び各患者の状況に従って決定されるべきである。好ましい用量は、体重1 kgあたりで、0.01~1000 mg/kg、より好ましくは0.1 mg/kg~100 mg/kg、さらにより好ましくは1 mg/kg~10 mg/kgの範囲内であり得る。有効用量は、インビトロまたは動物モデル試験バイオアッセイまたはシステムから導き出された用量反応曲線から外挿することができる。

【0189】

以下の実施例は、本発明の特定の実施形態をさらに十分に説明するために提示される。しかしながら、以下の実施例は、本発明の広範な範囲を限定するものとして決して解釈されるべきではない。当業者であれば、本発明の範囲から逸脱することなく、本明細書に開示された原理の様々な変形及び修正を容易に案出することができる。

【実施例】

【0190】

実験準備

【0191】

ピペラジン誘導体は、100% DMSO（ジメチルスルホキシド）中の50mMのストックとして調製した。ピペラジン誘導体を0.03~10 μ Mの範囲の濃度で72時間添加した。各実験点は3連で行った。ビヒクル（DMSO）処理細胞を対照として用いた。各ウェルでのDMSOの最終濃度が0.5%となるように、培地及びDMSOにおいて希釈を行った。培地（ビヒクル）中のこの0.5%DMSOはそれ自体では、どの細胞株の生存率にも影響を及ぼさなかった。

【0192】

生存細胞を表す光学密度は、XTT Cell Proliferation Kit アッセイ（ナトリウム2,3-ビス（2-メトキシ-4-ニトロ-5-スルホフェニル）-5-[(フェニルアミノ)-カルボニル]-2H-テトラゾリウム内塩、イスラエル国 Beit-Haemek 所在のバイオロジカルインダストリーズ社（Biological industries））を用いて求めた。

【0193】

光学密度のパーセンテージは、培養下の生細胞数に正比例する。細胞毒性（%）は、次のようにして計算した：[(薬剤処理された細胞のOD-バックグラウンドのOD)/対照細胞のOD-バックグラウンドのOD]×100。

【0194】

実施例1

いくつかの癌細胞株におけるピペラジン誘導体の細胞毒性

【0195】

新規のピペラジン誘導体を、4つの癌細胞株における細胞毒性について試験した。

- (A) HCT116-ヒト大腸癌細胞株 (Colon)
- (B) HeLa-ヒト子宮頸部腺癌細胞株 (Cervix)
- (C) H358-ヒト肺癌細胞株 (Lung)
- (D) Panc-1-ヒト膵臓癌細胞株 (Pancreatic)

【0196】

結果

【0197】

様々な細胞株における様々な化合物についてのIC50値を下記の表1に示す。

【0198】

表1：様々な癌細胞株における本発明の選択化合物についてのIC50値

【0199】

10

20

30

40

50

【表 1】

化合物	IC50 (XTT, 72 hr), μM			
	Colon	Cervix	Lung	Pancreatic
	HCT116	Hela	H358	Panc-1
1	0.01	0.015	0.05	0.01
2		1.9		>30
3	0.64	0.5	1.35	0.31
4	0.86	1.6	2.77	1.47
5	1.08	0.4	0.84	0.9

【0200】

実施例 2

肺癌細胞における別のピペラジン誘導体の細胞毒性

【0201】

新規のピペラジン誘導体（式（IV）の化合物）を、H358ヒト肺癌細胞株における細胞毒性について試験した。下記の表2は、試験化合物についてのIC50値を示す。

【0202】

表2：肺癌細胞株における本発明の選択化合物についてのIC50値

条件：H358肺癌株、11.5mMグルコース、5000細胞／ウェル、0.5% FCS、72時間。

【0203】

10

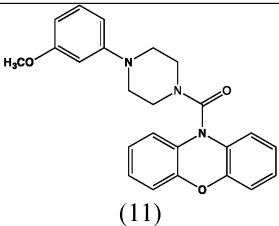
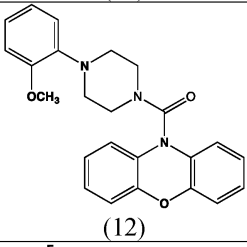
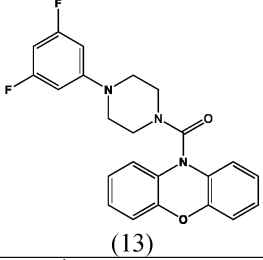
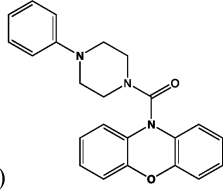
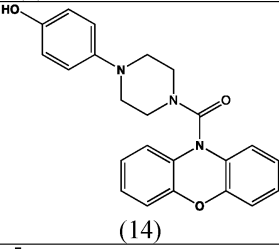
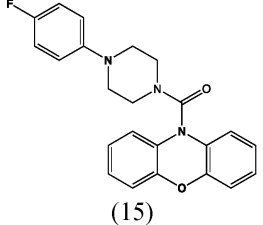
20

30

40

50

【表 2 - 1】

化合物	構造式	IC50 (μM)
11	 (11)	0.0047
12	 (12)	0.0066
13	 (13)	0.0067
1	 (1)	0.025
14	 (14)	0.051
15	 (15)	0.24

【 0 2 0 4 】

10

20

30

40

50

【表 2 - 2】

5	<chem>O=C1N2C(=O)N(C1)c3ccccc3O2</chem> <chem>Fc1ccccc1N2CCN(C2)c3cc(F)cc(F)cc3</chem> (5)	0.265
4	<chem>O=C1N2C(=O)N(C1)c3ccccc3O2</chem> <chem>COc1ccc(N2CCN(C2)C(=O)N1C(=O)c3ccccc3O4)cc1</chem> (4)	1.00
16	<chem>O=C1N2C(=O)N(C1)c3ccccc3O2</chem> <chem>c1ccccc1C2CCN(C2)C(=O)N1C(=O)c3ccccc3O4</chem> (16)	1.37
2	<chem>O=C1N2C(=O)N(C1)c3ccccc3O2</chem> <chem>Fc1cc(F)c(F)c(F)c1N2CCN(C2)C(=O)N1C(=O)c3ccccc3O4</chem> (2)	> 10
3	<chem>O=C1N2C(=O)N(C1)c3ccccc3O2</chem> <chem>c1ccccc1N2CCN(C2)C(=O)N1C(=O)c3ccccc3S4</chem> (3)	0.43

【0205】

新規のピペラジン誘導体（式（V）の化合物）を、H358ヒト肺癌細胞株における細胞毒性について試験した。下記の表3は、試験化合物についてのIC50値を示す。

【0206】

表3：肺癌細胞株における本発明の選択化合物についてのIC50値

条件：H358肺癌株、11.5mMグルコース、5000細胞／ウェル、0.5% FCS、72時間。

【0207】

10

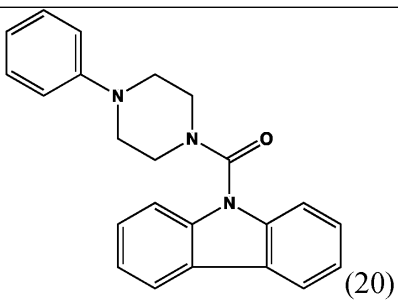
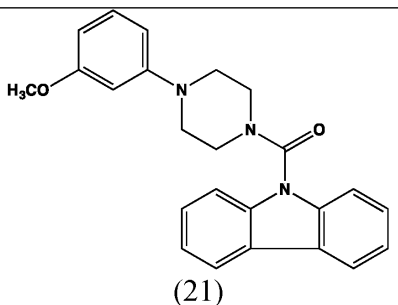
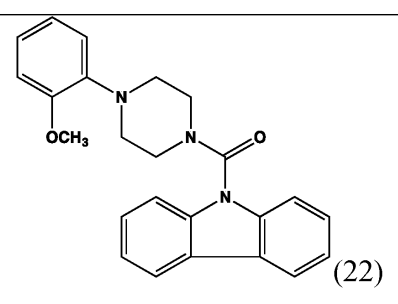
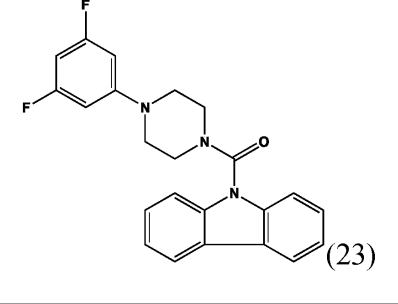
20

30

40

50

【表 3】

化合物	構造式	IC ₅₀ (μM)
20	 (20)	0.027
21	 (21)	0.063
22	 (22)	0.003
23	 (23)	0.009

【0208】

新規のピペラジン誘導体（式（IV）及び式（V）の化合物）を、PC3前立腺癌細胞株における細胞毒性について試験した。下記の表4は、試験化合物についてのIC₅₀値を示す。

【0209】

表4：前立腺癌細胞株における本発明の選択化合物についてのIC₅₀値

条件：PC3前立腺癌細胞株、25mMグルコース、1500細胞／ウェル、10% FCS、72時間。

【0210】

10

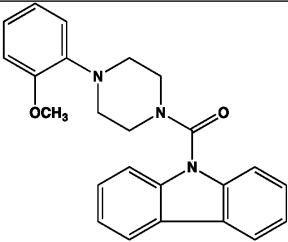
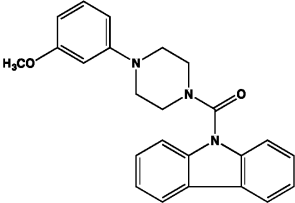
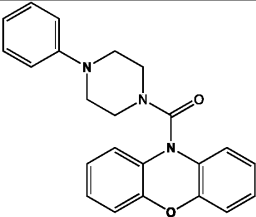
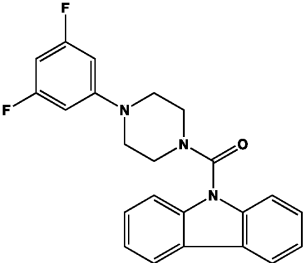
20

30

40

50

【表 4】

化合物	構造式	IC ₅₀ (μM)
21		0.024
22		0.026
1		0.026
23		0.08

【 0 2 1 1 】

結論

【 0 2 1 2 】

本明細書中に示した本発明のピペラジン誘導体は非常に強力である。上記のデータは、様々な種類の細胞株、すなわち前立腺癌、膵臓癌、結腸癌、子宮頸癌、及び肺癌における、本発明の新規なピペラジン誘導体の推定される治療効果を示唆している。

【 0 2 1 3 】

以上、本発明の特定の実施形態を例示し説明したが、本発明が本明細書に記載された実施形態に限定されないことは明らかであろう。添付の特許請求の範囲によって規定される本発明の精神及び範囲から逸脱することなく、様々な修正、変更、変形、置換及び等価物が当業者には明らかであろう。

10

20

30

40

50

フロントページの続き

(51)国際特許分類 F I
C O 7 D 265/38 (2006.01) C O 7 D 265/38 C S P
C O 7 D 311/84 (2006.01) C O 7 D 311/84

米国(US)
イスラエル国バイト サイト 9 0 8 1 5 0 0 ・ ピー . オー . ボックス 1 5 4 0 7

合議体
審判長 木村 敏康
審判官 宮崎 大輔
審判官 富永 保

(58)調査した分野 (Int.Cl., D B名)
C07F209/82,265/38,311/84
A61K31/496,31/538
C A p l u s (S T N) , R E G I S T R Y (S T N)