

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第5782377号  
(P5782377)

(45) 発行日 平成27年9月24日 (2015. 9. 24)

(24) 登録日 平成27年7月24日 (2015. 7. 24)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 D 285/14 (2006. 01)

C O 7 D 285/14 C S P

C O 7 D 409/12 (2006. 01)

C O 7 D 409/12

C O 7 D 409/14 (2006. 01)

C O 7 D 409/14

C O 7 D 413/12 (2006. 01)

C O 7 D 413/12

C O 7 D 417/12 (2006. 01)

C O 7 D 417/12

請求項の数 21 (全 193 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2011-525178 (P2011-525178)  
 (86) (22) 出願日 平成21年8月26日 (2009. 8. 26)  
 (65) 公表番号 特表2012-501337 (P2012-501337A)  
 (43) 公表日 平成24年1月19日 (2012. 1. 19)  
 (86) 国際出願番号 PCT/US2009/055090  
 (87) 国際公開番号 W02010/027875  
 (87) 国際公開日 平成22年3月11日 (2010. 3. 11)  
 審査請求日 平成24年8月23日 (2012. 8. 23)  
 (31) 優先権主張番号 61/092, 364  
 (32) 優先日 平成20年8月27日 (2008. 8. 27)  
 (33) 優先権主張国 米国 (US)  
 (31) 優先権主張番号 61/142, 846  
 (32) 優先日 平成21年1月6日 (2009. 1. 6)  
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(73) 特許権者 510064462  
 カルシメディカ、インク。  
 アメリカ合衆国 92037 カリフォル  
 ニア州 ラ・ホーヤ スイート209 コ  
 ースト・ブルバード エス. 505  
 (74) 代理人 100082072  
 弁理士 清原 義博  
 (72) 発明者 ヴェリセレビ, ゴヌル  
 アメリカ合衆国 92130 カリフォル  
 ニア州 サンディエゴ タランテッラ・レ  
 ーン 4688  
 (72) 発明者 スタウダーマン, ケネス, エー.  
 アメリカ合衆国 92106 カリフォル  
 ニア州 サンディエゴ ロータス・ドライ  
 ブ 3615

最終頁に続く

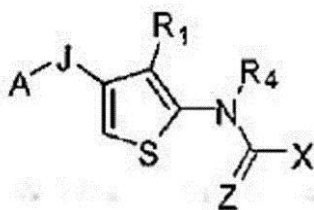
(54) 【発明の名称】 細胞内カルシウムを調節する化合物

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

次の式(1)の化合物、

【化 1】



式(I)

、又はその薬学的に許容可能な塩であり、  
 ここで、

Aは、フェニル、あるいはベンゾフラニルであり、ここで、フェニルおよびベンゾフラニルは、少なくとも1つのRで各々随意に置換され；  
 あるいは、Aは、隣接した炭素原子上の2つのR基により置換されたフェニルであり、こ  
 で、2つのR基、およびそれらが付けられる炭素原子は、C<sub>4</sub>-C<sub>8</sub>シクロアルキルまたはC<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>  
 ヘテロシクロアルキルを形成し；

Rは、F、Cl、Br、I、-CN、-NO<sub>2</sub>、-CF<sub>3</sub>、-OH、-OR<sub>3</sub>、-OCF<sub>3</sub>、-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>、-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>R<sub>3</sub>、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキレンアルキン、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>シクロアルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>ヘテロアルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>ハロアルキル、テトラゾリル、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>ヘテロシクロアルキル、フェニル、-NHS(=O)<sub>2</sub>R<sub>3</sub>、S(=O)<sub>2</sub>N(R<sub>4</sub>)<sub>2</sub>、-C(=O)CF<sub>3</sub>、-C(=O)NHS(=O)<sub>2</sub>R<sub>3</sub>、-S(=O)<sub>2</sub>NHC(=O)R<sub>4</sub>、N(R<sub>4</sub>)<sub>2</sub>、-N(R<sub>4</sub>)C(=O)R<sub>3</sub>、-CO<sub>2</sub>R<sub>4</sub>、-C(=O)R<sub>3</sub>、-OC(=O)R<sub>3</sub>、-C(=O)N(R<sub>4</sub>)<sub>2</sub>、-SR<sub>3</sub>、-S(=O)R<sub>3</sub>および-S(=O)<sub>2</sub>R<sub>3</sub>から選択され；

Jは、単結合であり；

R<sub>1</sub>は、CO<sub>2</sub>R<sub>2</sub>であり、ここで、R<sub>2</sub>は水素であり、

Zは、Oであり；

Xは、Bであり、少なくとも1つのRにより随意に置換され；

10

Bは、チオフェン、ピロール、ピリジン、オキサゾール、チアゾール、イミダゾール、チアジアゾール、イソオキサゾール、イソチアゾール、ピラゾール、ピリダジン、ピリミジン、ピラジン、オキサジアゾール、チアジアゾール、インドール、ベンゾキサゾール、ベンゾチアゾール、ベンズイミダゾール、ベンゾオキサジアゾール、ベンゾチアジアゾール、ベンゾトリアゾール、ピラゾロピリジン、イミダゾピリジン、ピロロピリジン、ピロロピリミジン、インドリジン、プリン、フロピリジン及びチエノチオフェンから選択され；

各R<sub>3</sub>は、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>ハロアルキル、C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>シクロアルキル、フェニルおよびベンジルから独立的に選択され；

R<sub>4</sub>は、水素である、

20

ことを特徴とする化合物。

#### 【請求項 2】

Aがフェニルであることを特徴とする請求項 1 に記載の化合物。

#### 【請求項 3】

フェニルは1つのRにより置換されることを特徴とする請求項 2 に記載の化合物。

#### 【請求項 4】

フェニルは2つのRにより置換されることを特徴とする請求項 1 又は 2 に記載の化合物。

#### 【請求項 5】

フェニルは3つのRにより置換されることを特徴とする請求項 1 又は 2 に記載の化合物。

#### 【請求項 6】

30

RがF、Cl、Br、I、あるいはC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルから選択されることを特徴とする請求項 1 乃至 5 の何れかに記載の化合物。

#### 【請求項 7】

Aがベンゾフラニルであることを特徴とする請求項 1 に記載の化合物。

#### 【請求項 8】

ベンゾフラニルが1つのRで置換されることを特徴とする請求項 7 に記載の化合物。

#### 【請求項 9】

Bがベンゾキサゾール、ベンゾチアゾール、ベンズイミダゾール、ピラゾロピリジン、イミダゾピリジン、ベンゾオキサジアゾール、ベンゾチアジアゾールおよびベンゾトリアゾールから選択されることを特徴とする請求項 1 乃至 8 の何れかに記載の化合物。

40

#### 【請求項 10】

Bがベンゾキサゾールであることを特徴とする請求項 1 乃至 9 の何れかに記載の化合物。

。

#### 【請求項 11】

Bがベンゾチアゾールであることを特徴とする請求項 1 乃至 9 の何れかに記載の化合物。

。

#### 【請求項 12】

Bがピラゾロピリジンであることを特徴とする請求項 1 乃至 9 の何れかに記載の化合物。

。

#### 【請求項 13】

50

Bがベンゾチアジアゾールであることを特徴とする請求項1乃至9の何れかに記載の化合物。

【請求項14】

RがF、Cl、Br、I、-CN、-NO<sub>2</sub>、-CF<sub>3</sub>、-OH、-OR<sub>3</sub>、-OCF<sub>3</sub>、-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>、-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキレンアルキン、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>シクロアルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>ヘテロアルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>ハロアルキル、テトラゾリル、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>ヘテロシクロアルキル、およびフェニルから選択されることを特徴とする請求項1乃至13の何れかに記載の化合物。

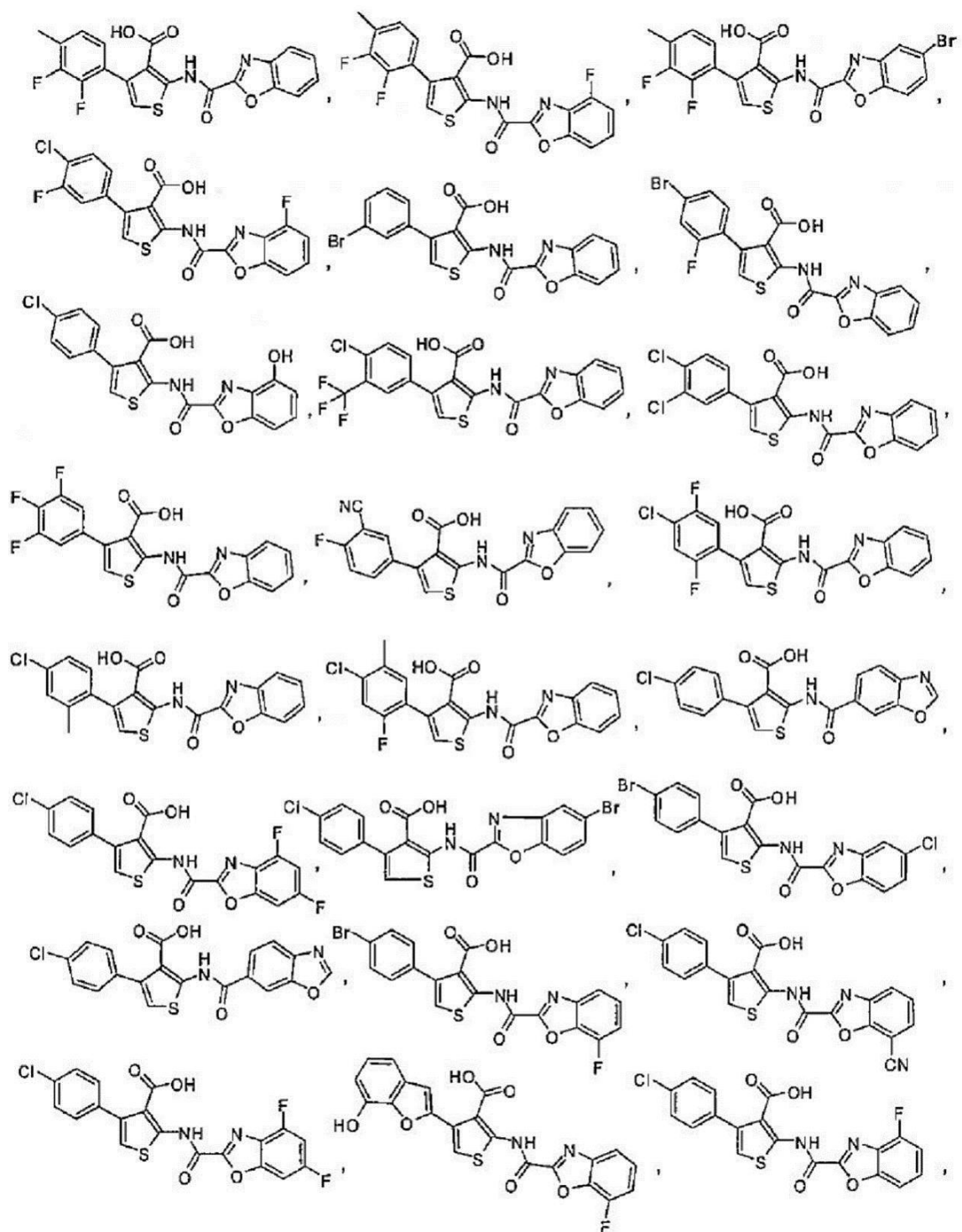
【請求項15】

RがF、Cl、BrおよびIから選択されることを特徴とする請求項1乃至14の何れかに記載の化合物。

【請求項16】

次のものから選択される化合物、

## 【化 2】



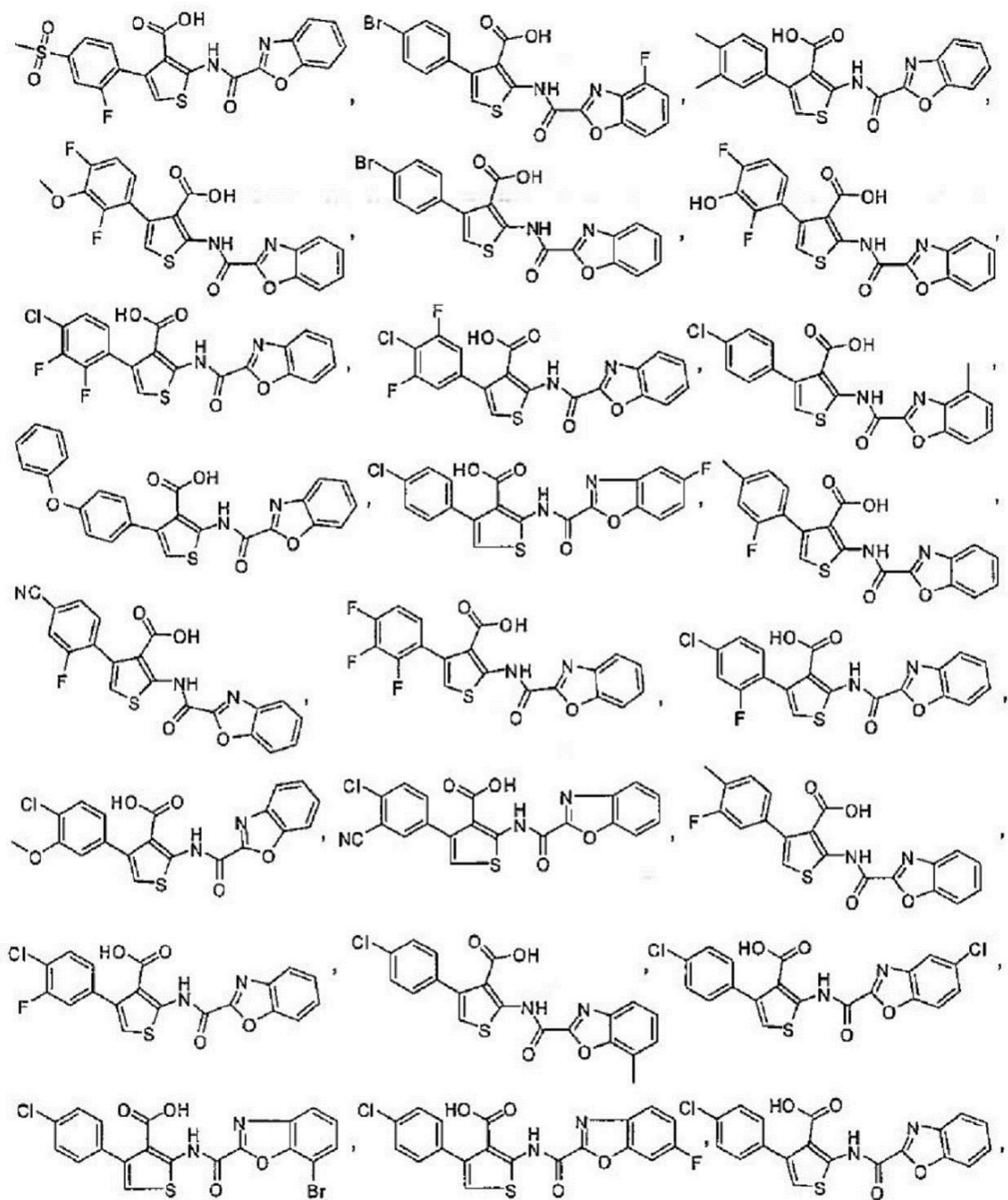
10

20

30

40

## 【化 3】

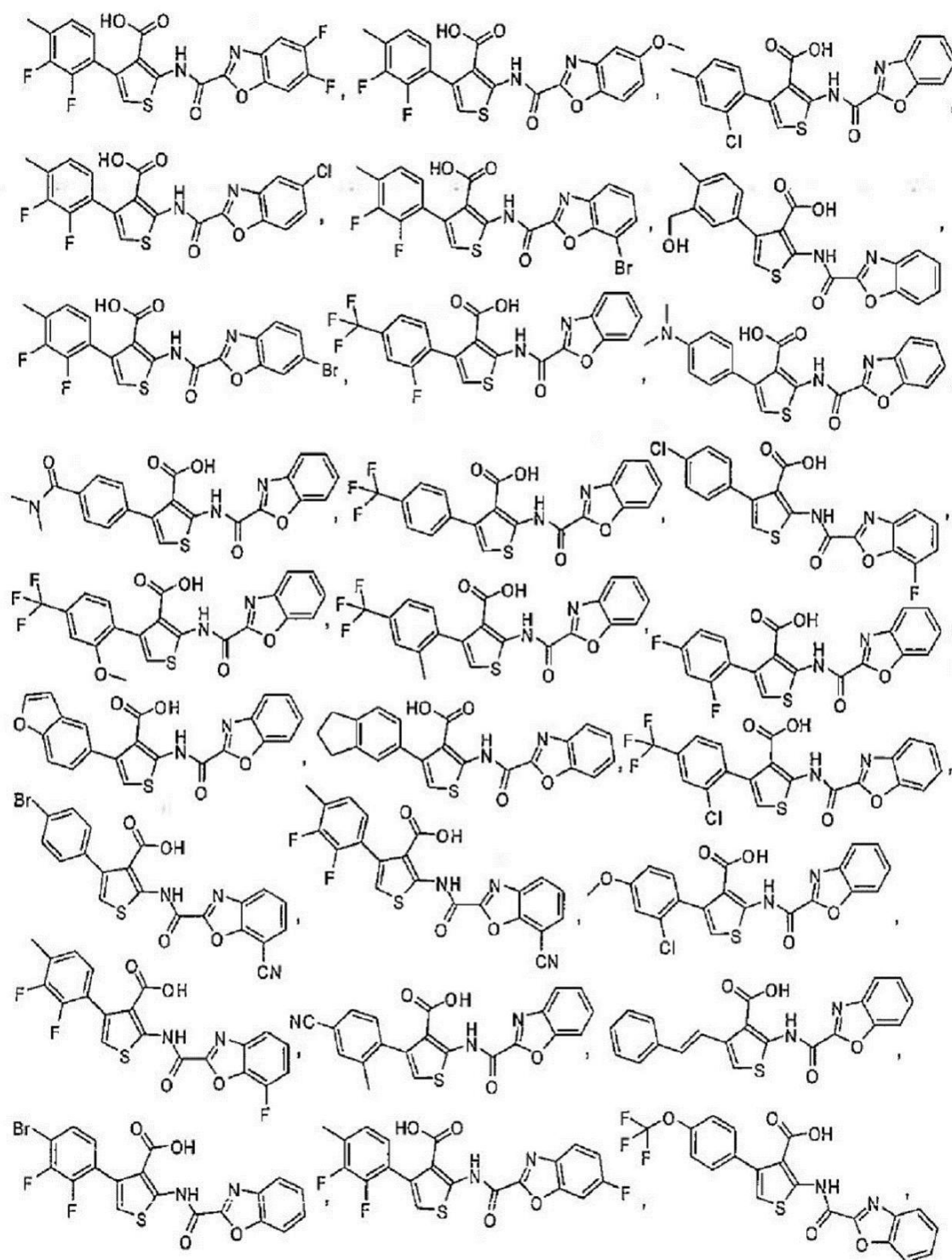


10

20

30

## 【化 4】



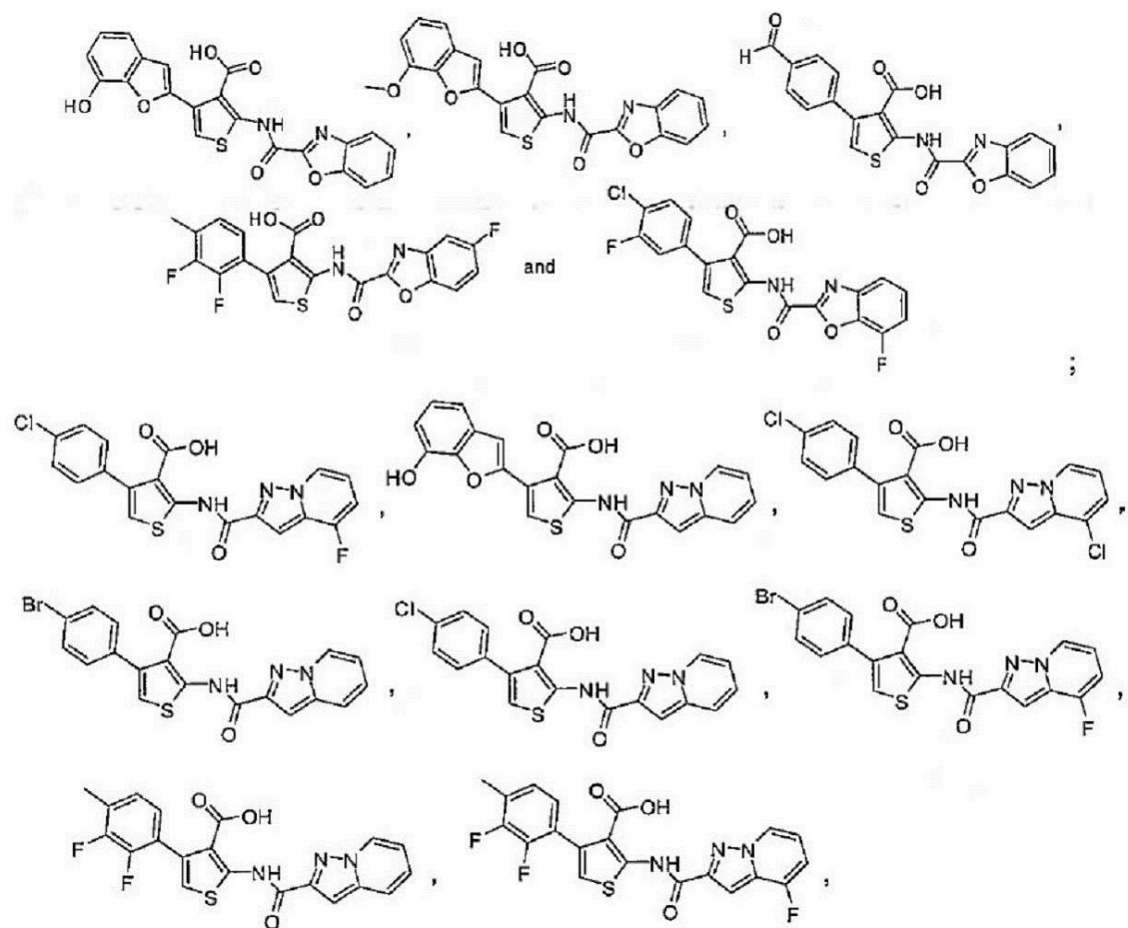
10

20

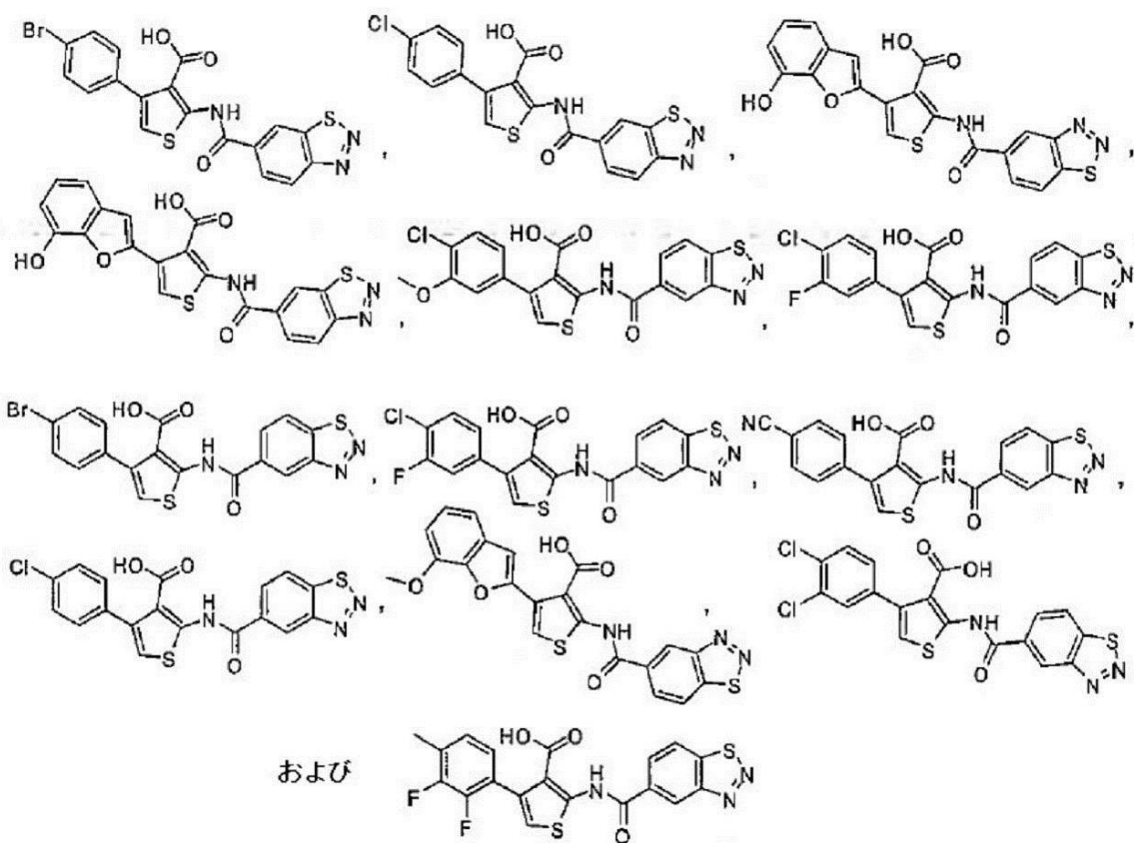
30

40

【化 5】



## 【化 6】

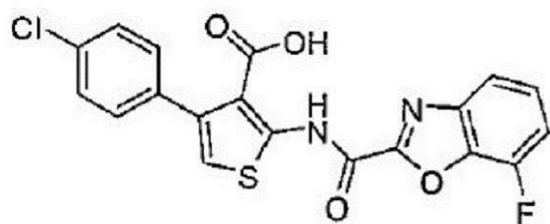


又は、それらの薬学的に許容可能な塩。

## 【請求項 17】

以下の構造

## 【化 7】

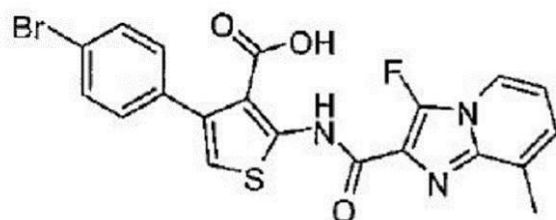


を有する請求項 1 に記載の化合物、又はその薬学的に許容可能な塩。

## 【請求項 18】

以下の構造

## 【化 8】



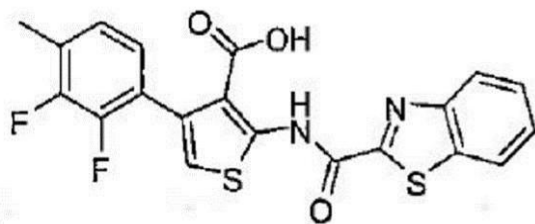
を有する請求項 1 に記載の化合物、又はその薬学的に許容可能な塩。

## 【請求項 19】



以下の構造

【化 9】



10

を有する請求項 1 に記載の化合物、又はその薬学的に許容可能な塩。

【請求項 2 0】

以下の構造

【化 1 0】



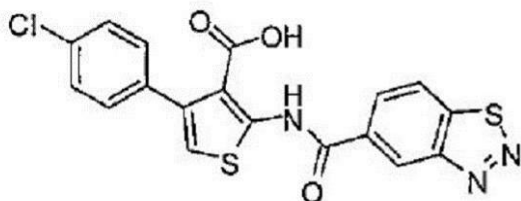
20

を有する請求項 1 に記載の化合物、又はその薬学的に許容可能な塩。

【請求項 2 1】

以下の構造

【化 1 1】



30

を有する請求項 1 に記載の化合物、又はその薬学的に許容可能な塩。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

<相互参照>

40

本出願は、2009年3月9日に出願された米国仮出願第61/158,710号、2009年3月9日に出願された米国仮出願第61/158,702号、2009年3月4日に出願された米国仮出願第61/157,274号、2009年1月9日に出願された米国仮出願第61/143,739号、2009年1月6日に出願された米国仮出願第61/142,846号、そして2008年8月27日に出願された米国仮出願第61/092,364号、の利益を請求する。それらは、全て引用することによって、本明細書中に組み入れられる。

【0002】

本明細書では、ストア作動性カルシウム(SOC:store-operated calcium)チャネル活性を調節するための化合物、このような化合物を含有する医薬組成物及び薬、またこのような化合物の使用方法が説明される。

50

## 【背景技術】

## 【0003】

カルシウムは、細胞機能及び細胞生存において極めて重要な役割を果たす。例えば、カルシウムは、細胞内部の及び細胞内へのシグナルの伝達において重要な要素である。成長因子、神経伝達物質、ホルモン及び様々なその他のシグナル分子への細胞反応は、カルシウム依存的なプロセスを介して開始される。

## 【0004】

事実上、全ての細胞型は細胞質 $\text{Ca}^{2+}$ シグナルの発生にある程度依存して、細胞機能を調整(regulate)し、或いは特異的な反応を誘発する。細胞質 $\text{Ca}^{2+}$ シグナルは、幅広い細胞機能を制御する。この細胞機能は収縮及び分泌等の短期的応答から細胞成長及び増殖の長期的調整に至るものである。通常、これらのシグナルは、例えば小胞体(ER:endoplasmic reticulum)等の細胞内ストアからの $\text{Ca}^{2+}$ 放出と、細胞膜への $\text{Ca}^{2+}$ 流入の任意の組み合わせを含む。1つの実施例では、細胞活性化は膜表面の受容体に結合するアゴニストで開始される。アゴニストはホスホリパーゼC(PLC:phospholipase C)にGタンパク質のメカニズムを介して結合する。PLC活性化は、イノシトール1,4,5-三リン酸( $\text{IP}_3$ )の産生を導き、次にERから $\text{Ca}^{2+}$ を放出させる $\text{IP}_3$ 受容体を活性化する。ER $\text{Ca}^{2+}$ の減少は、その後、細胞膜ストア作動性カルシウム(SOC)チャネルを活性化する、シグナル伝達を行なう。

## 【0005】

ストア作動性カルシウム(SOC)流入は、細胞生理のプロセスであって、例えば、細胞内 $\text{Ca}^{2+}$ ストアの再充填(Putney 等による論文 “Cell”, 75, 199-201, 1993)、酵素活性(Fagan 等による論文, “J. Biol. Chem.” 275:26530-26537, 2000)、遺伝子転写(Lewisによる論文, “Annu. Rev. Immunol.” 19:497-521, 2001)、細胞増殖(Nunez 等による論文, “J. Physiol”. 571.1, 57-73, 2006)及びサイトカイン放出(Winslow 等による論文, “Curr. Opin. Immunol.” 15:299-307, 2003)等の多面的機能等を制御するものであるが、これらに限定されない。幾つかの非興奮性細胞、例えば血液細胞、免疫細胞、造血細胞、Tリンパ球及びマスト細胞において、SOC流入は、SOCチャネルの一種である、カルシウム放出依存性カルシウム(CRAC:calcium release-activated calcium)チャネルを介して起こる。

## 【0006】

カルシウム流入メカニズムは、ストア作動性カルシウム流入(SOCE:store-operated calcium entry)を指す。間質相互作用分子(STIM:stromal interaction molecule)タンパク質はSOCチャネル機能の不可欠な成分であってセンサとして機能して、細胞内ストアからのカルシウムが欠乏したことを検知して、SOCチャネルを活性化する。

## 【先行技術文献】

## 【特許文献】

## 【0007】

【非特許文献1】細胞内 $\text{Ca}^{2+}$ ストアの再充填(Putney 等による論文 “Cell”, 75, 199-201, 1993)

【非特許文献2】酵素活性(Fagan 等による論文, “J. Biol. Chem.” 275:26530-26537, 2000)

【非特許文献3】遺伝子転写(Lewisによる論文, “Annu. Rev. Immunol.” 19:497-521, 2001)

【非特許文献4】細胞増殖(Nunez 等による論文, “J. Physiol”. 571.1, 57-73, 2006)

【非特許文献5】サイトカイン放出(Winslow 等による論文, “Curr. Opin. Immunol.” 15:299-307, 2003)

## 【発明の概要】

## 【0008】

本明細書に記載されているものは、細胞内カルシウムを調整するための、式(I)、(II)、(III)、(IV)または(V)の化合物(以下、“式(I)~(V)の化合物”という)、このような化合物を含有する組成物、またはそれらの使用方法である。1つの態様では、式(I)~(V)

10

20

30

40

50

の化合物は、細胞内カルシウムの調節をストア作動性カルシウムチャネル活性を抑制することによって行う。1つの態様では、式(I)～(V)の化合物は、細胞内カルシウムの調節を活性化ストア作動性カルシウムチャネル複合体の活性を妨げることによって行う。1つの態様では、式(I)～(V)の化合物は、ストア作動性チャネルの活用化を阻害する。1つの態様では、式(I)～(V)の化合物は、カルシウム放出依存性カルシウムチャネルの活性化を阻害する。1つの態様では、式(I)～(V)の化合物は、SOCチャネル複合体の少なくとも1つのタンパク質の、活性を調節し、または相互作用を調節し、または、SOCチャネル複合体の少なくとも1つのタンパク質のレベル又は配分を調節し、又はSOCチャネル複合体の少なくとも1つのタンパク質と結合又は相互作用する。1つの態様では、式(I)～(V)の化合物は、CRACチャネル複合体の少なくとも1つのタンパク質の、活性を調節し、または相互作用を調節し、または、CRACチャネル複合体の少なくとも1つのタンパク質のレベル又は配分を調節し、又はCRACチャネル複合体の少なくとも1つのタンパク質と結合又は相互作用する。

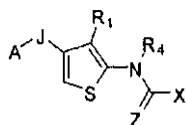
10

## 【0009】

1つの態様では、本明細書に記載されている化合物は、CRACチャネル・活性の選択的阻害剤である。

## 【0010】

別の態様では、本明細書に記載されているものは、式(I)：



式(I);

20

の化合物である。ここで、Aは、フェニル、あるいはベンゾフランであり、ここで、フェニルおよびベンゾフランは、少なくとも1つのRで各々随意に置換され；

あるいは、Aは、隣接した炭素原子上の2つのR基により置換されたフェニルであり、ここで、2つのR基、およびそれらに付けられる炭素原子は、C<sub>4</sub>-C<sub>8</sub>シクロアルキルまたはC<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>ヘテロシクロアルキルを形成し；

Rは、F、Cl、Br、I、-CN、-NO<sub>2</sub>、-CF<sub>3</sub>、-OH、-OR<sub>3</sub>、-OCF<sub>3</sub>、-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>、-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>R<sub>3</sub>、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキレンアルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>シクロアルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>ヘテロアルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>ハロアルキル、テトラゾリル、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>ヘテロシクロアルキル、フェニル、-NHS(=O)<sub>2</sub>R<sub>3</sub>、S(=O)<sub>2</sub>N(R<sub>4</sub>)<sub>2</sub>、-C(=O)CF<sub>3</sub>、-C(=O)NHS(=O)<sub>2</sub>R<sub>3</sub>、-S(=O)<sub>2</sub>NHC(=O)R<sub>4</sub>、N(R<sub>4</sub>)<sub>2</sub>、-N(R<sub>4</sub>)C(=O)R<sub>3</sub>、-CO<sub>2</sub>R<sub>4</sub>、-C(=O)R<sub>3</sub>、-OC(=O)R<sub>3</sub>、-C(=O)N(R<sub>4</sub>)<sub>2</sub>、-SR<sub>3</sub>、-S(=O)R<sub>3</sub>、および-S(=O)<sub>2</sub>R<sub>3</sub>から選択され；

30

Jは、単結合、NHS(=O)<sub>2</sub>、S(=O)<sub>2</sub>N(R<sub>4</sub>)、-C(=O)、-C(=O)NHS(=O)<sub>2</sub>、-S(=O)<sub>2</sub>NHC(=O)、N(R<sub>4</sub>)、-N(R<sub>4</sub>)C(=O)、-CO<sub>2</sub>、-C(=O)、-OC(=O)、-C(=O)N(R<sub>4</sub>)、-S、-S(=O)、-S(=O)<sub>2</sub>、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキレン、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>アルケニレン、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>アルキニレン、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>ヘテロアルキレン、C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>シクロアルキレン、あるいはC<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>ヘテロシクロアルキレンであり、ここで、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキレン、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>アルケニレン、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>アルキニレン、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>ヘテロアルキレン、C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>シクロアルキレン、およびC<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>ヘテロシクロアルキレンは、少なくとも1つのRにより随意に置換され；

40

R<sub>1</sub>は、CO<sub>2</sub>R<sub>2</sub>、またはカルボン酸バイオアイソスターであり、ここで、R<sub>2</sub>は、水素、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>シクロアルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>ハロアルキル、フェニル、あるいはベンジルであり；

Zは、O、S、NH、N-CNまたはCHNO<sub>2</sub>であり；

Xは、W-L-フェニル、W-L-B、B、W-L-DまたはDであり、ここで、フェニル、BおよびDは、少なくとも1つのRにより各々随意に置換され；

Wは、NR<sub>2</sub>、Oまたは単結合であり；

Lは、メチレン、少なくとも1つのRにより置換されたエチレン、C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>アルキレン、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>アルケニレン、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>アルキニレン、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>ヘテロアルキレン、C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>シクロアルキレン、あるいはC<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>ヘテロシクロアルキレンであり、ここで、メチレン、C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>アルキレン、C<sub>2</sub>

50

-C<sub>6</sub>アルケニレン、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>アルキニレン、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>ヘテロアルキレン、C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>シクロアルキレン、そしてC<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>ヘテロシクロアルキレンは、少なくとも1つのRにより随意に置換され;

Bは、フラン、チオフェン、ピロール、ピリジン、オキサゾール、チアゾール、イミダゾール、チアジアゾール、イソオキサゾール、イソチアゾール、ピラゾール、ピリダジン、ピリミジン、ピラジン、オキサジアゾール、チアジアゾール、トリアゾール、インドール、ベンゾキサゾール、ベンゾチアゾール、ベンズイミダゾール、ベンゾオキサジアゾール、ベンゾチアジアゾール、ベンゾトリアゾール、ピラゾロピリジン、イミダゾピリジン、ピロロピリジン、ピロロピリミジン、インドリジン、プリン、フロピリジン、チエノピリジン、フロピロール、フロフラン、チエノフラン、1,4-ジヒドロピロロピロール、チエノピロール、チエノチオフェン、キノリン、イソキノリン、フロピラゾロ、チエノピラゾロ、そして1,6-ジヒドロピロロピラゾールから選択され;

Dは、C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>シクロアルキルまたはC<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>ヘテロシクロアルキルであり;

各R<sub>3</sub>は、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>ハロアルキル、C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>シクロアルキル、フェニルおよびベンジルから独立的に選択され;

各R<sub>4</sub>は、水素、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>ハロアルキル、C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>シクロアルキル、フェニルおよびベンジルから独立的に選択されるものであり;

あるいは、前記式の化合物の薬学的に許容可能な塩、溶媒化合物、N-酸化物またはプロドラッグである。

#### 【0011】

任意のおよび全ての実施形態に関して、置換基は、記載した代替物の一部の中から選択され得る。例えば、いくつかの実施形態において、R<sub>2</sub>は、水素またはC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルである。他の実施形態では、R<sub>2</sub>は、H、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、sec-ブチル、イソブチル、n-ペンチルまたはヘキシルである。また他の実施形態では、R<sub>2</sub>は、H、メチルまたはエチルである。幾つかの実施形態では、R<sub>2</sub>は、Hである。1つの実施形態では、チオフェンコアのカルボキシル部分は、カルボン酸バイオアイソスターと交換される。

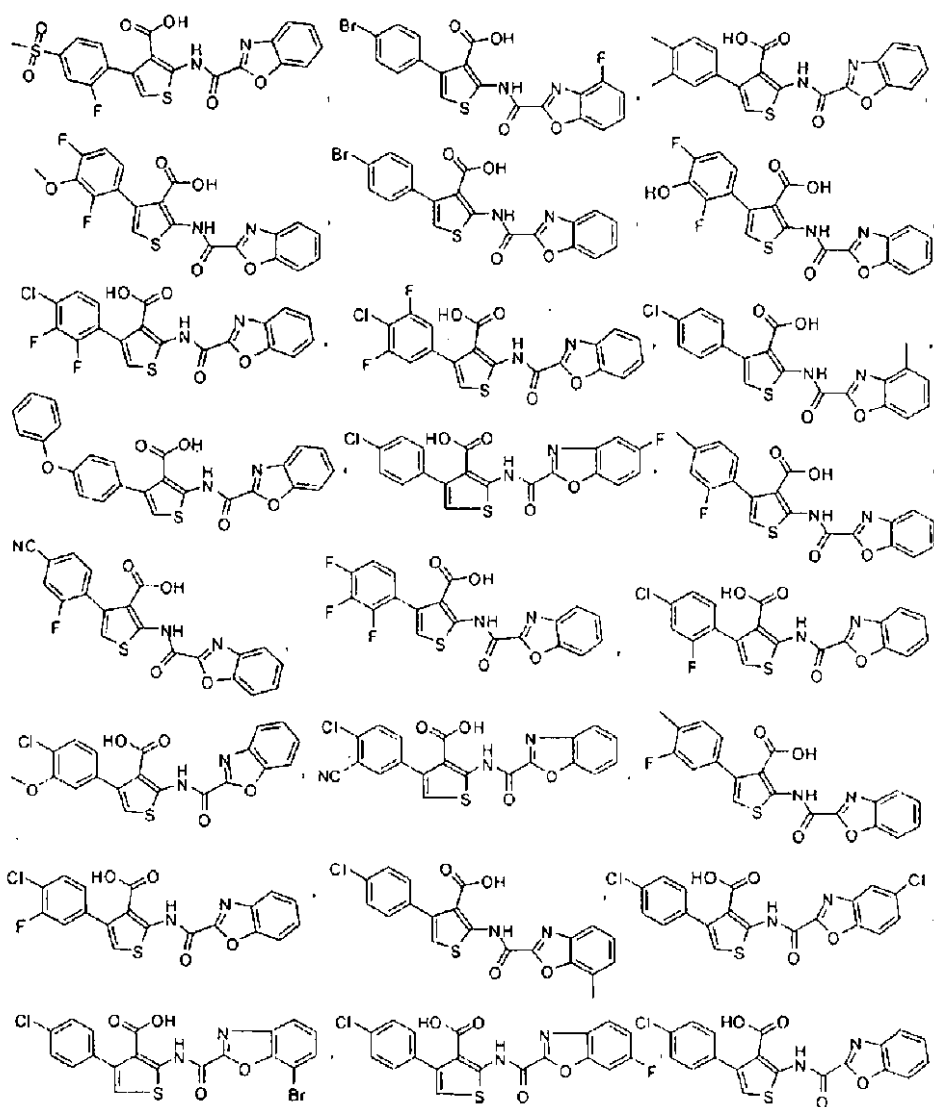
#### 【0012】

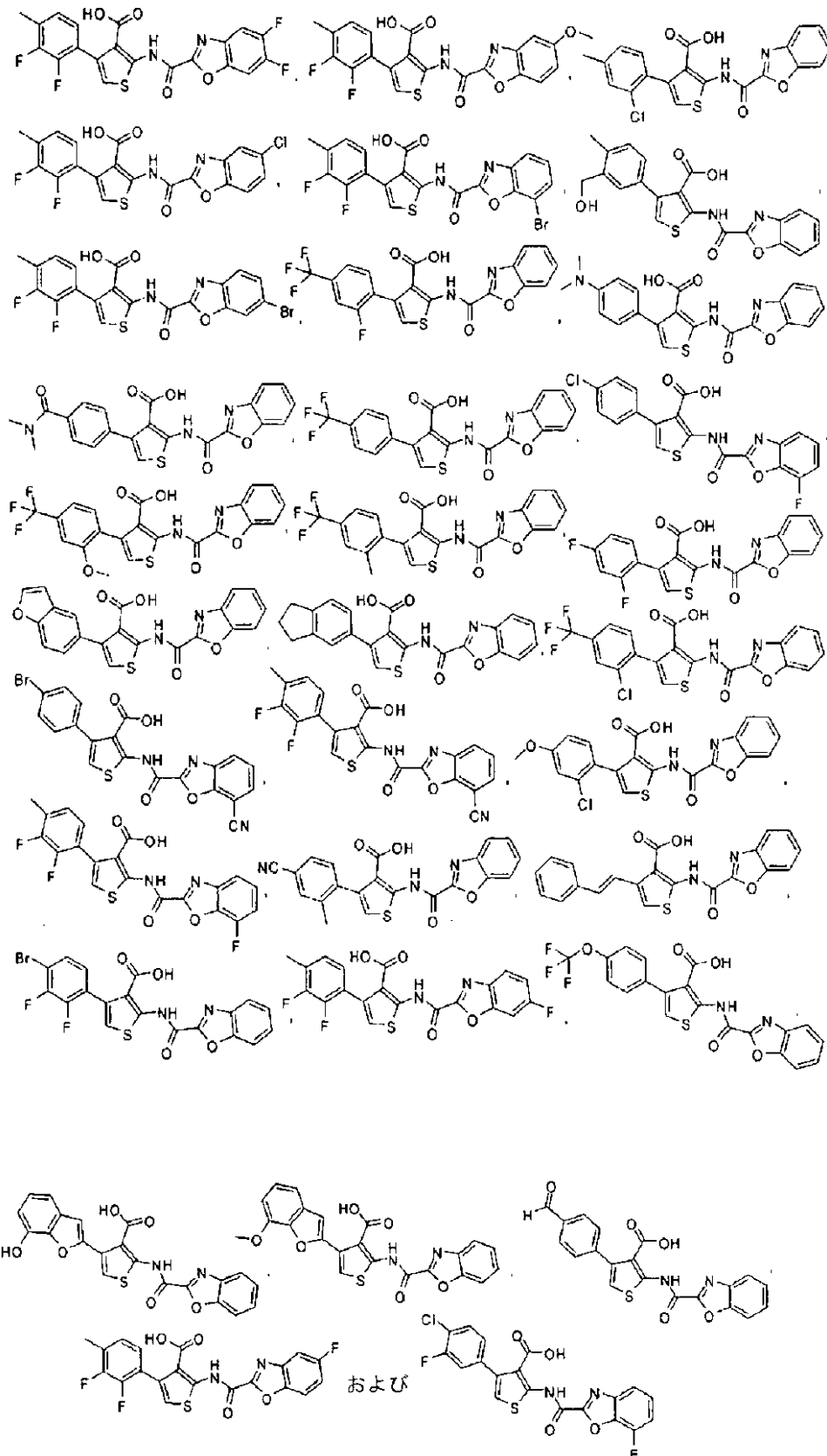
1つの実施形態では、式(1)の化合物は、R<sub>1</sub>がCO<sub>2</sub>R<sub>2</sub>のものである。別の実施形態では、式(1)の化合物は、R<sub>2</sub>が水素のものである。また、別の実施形態では、式(1)の化合物は、R<sub>4</sub>が水素のものである。さらなる実施形態では、式(1)の化合物は、Zが0のものである。1つの実施形態では、式(1)の化合物は、Jが単結合のものである。別の実施形態では、式(1)の化合物は、Aがフェニルのものである。1つの実施形態では、式(1)の化合物は、フェニルが少なくとも1つのRで置換されたものである。また、1つの実施形態では、式(1)の化合物は、フェニルが1つのRで置換されたものである。1つの実施形態では、式(1)の化合物は、フェニルが2つのRで置換されたものである。別の実施形態では、式(1)の化合物は、フェニルが3つのRで置換されたものである。また別の実施形態では、式(1)の化合物は、RがF、Cl、Br、I、あるいはC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルから選択されたものである。さらなる実施形態では、式(1)の化合物は、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルがメチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチルまたはtert-ブチルのものである。またさらなる実施形態では、式(1)の化合物は、Aがベンゾフランのものである。1つの実施形態では、式(1)の化合物は、ベンゾフランが少なくとも1つのRで置換されたものである。別の実施形態では、式(1)の化合物は、ベンゾフランが1つのRで置換されたものである。また別の実施形態では、式(1)の化合物は、RがF、Cl、Br、I、OH、CN、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、およびOR<sub>3</sub>から選択されたものである。さらなる実施形態では、式(1)の化合物は、R<sub>3</sub>がC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルのものである。またさらなる実施形態では、式(1)の化合物は、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルがメチルのものである。1つの実施形態では、式(1)の化合物は、XがBのものである。1つの実施形態では、式(1)の化合物は、Bがベンゾキサゾール、ベンゾチアゾール、ベンズイミダゾール、ピラゾロピリジン、イミダゾピリジン、ベンゾオキサジアゾール、ベンゾチアジアゾールおよびベンゾトリアゾールから選択されたものである。1つの実施形態では、式(1)の化合物は、Bがベンゾキサゾールのものである。別の実施形態では、式(1)の化合物は、Bがベンゾチアゾール

10

1つの態様では、化合物は、次のものの中から選択されたものである。即ち、



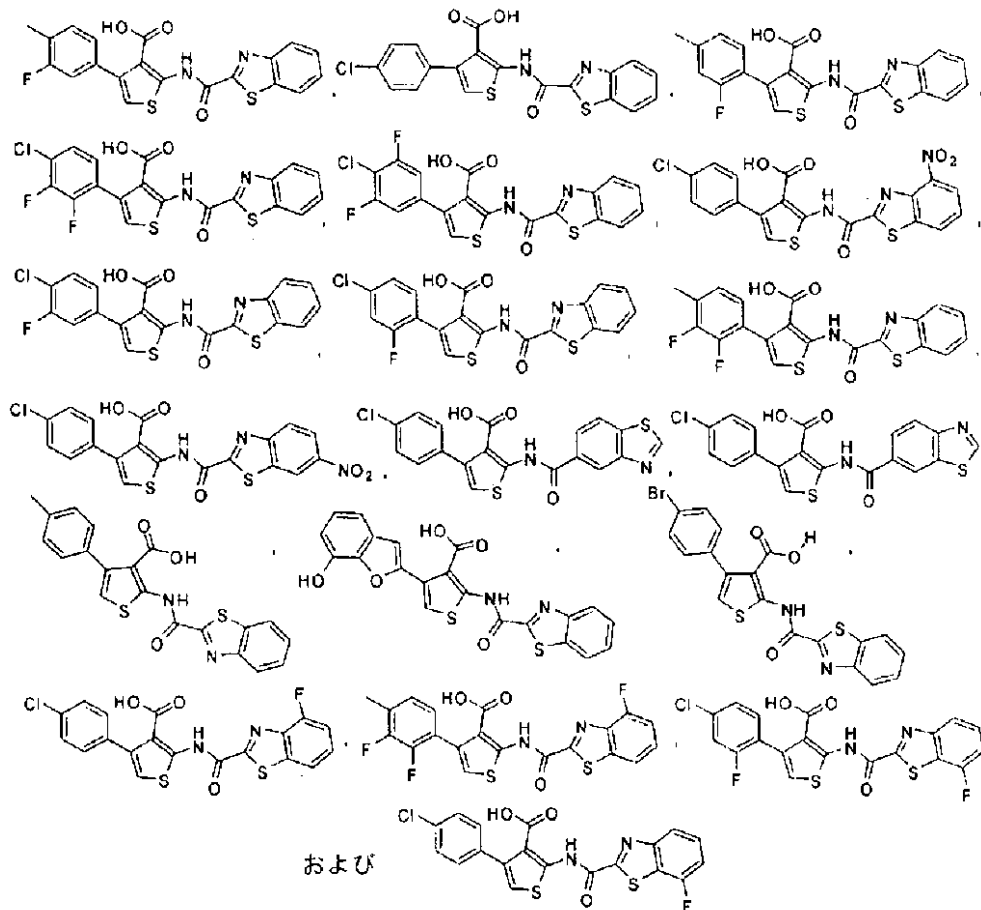




あるいは、化合物は、それらの薬学的に許容可能な塩、溶媒化合物、N-酸化物またはプロドラッグである。

【0014】

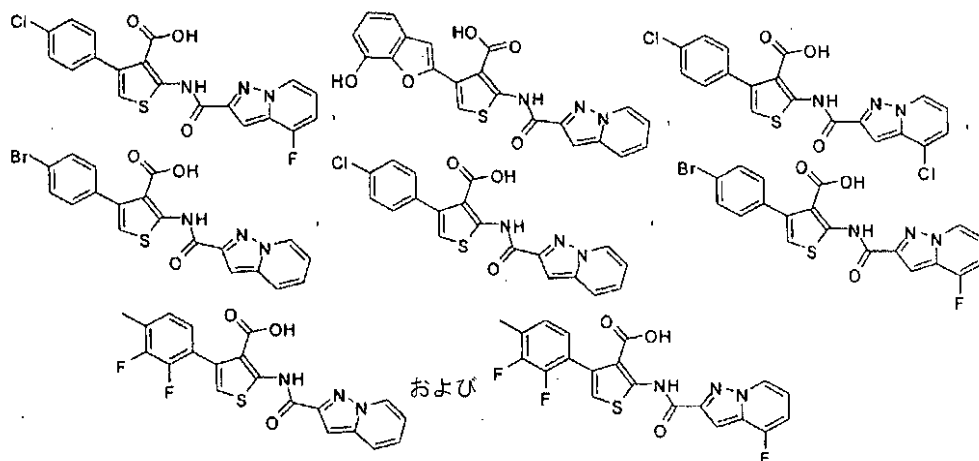
別の態様では、化合物は、次のものの中から選択されたものである。即ち、



あるいは、化合物は、それらの薬学的に許容可能な塩、溶媒化合物、N-酸化物またはプロドラッグである。

【0015】

またさらなる態様では、化合物は、次のものから選択されたものある。即ち、

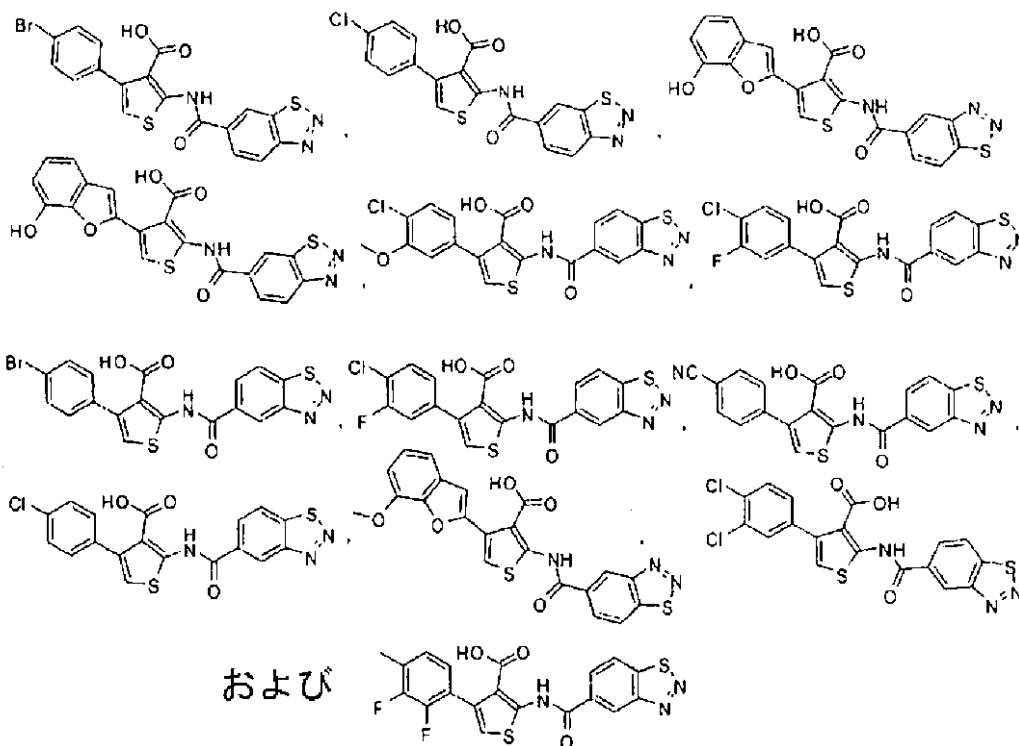


あるいは、化合物は、それらの薬学的に許容可能な塩、溶媒化合物、N-酸化物またはプロドラッグである。

【0016】

1つの態様では、次のものの中から選択された化合物である。即ち、

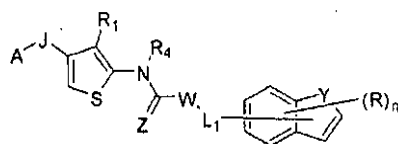




あるいは、化合物は、それらの薬学的に許容可能な塩、溶媒化合物、N-酸化物またはプロドラッグである。

【 0 0 1 7 】

1つの態様において、化合物は、式(II)のものである。即ち、



であり；

ここで、Aは、少なくとも3つの置換基により置換されたフェニル、または少なくとも1つのRにより随意に置換されたベンゾフランであり；

あるいは、2つのR、およびそれらが付けられているフェニルの炭素原子は、 $C_4$ - $C_8$ シクロアルキルまたは $C_3$ - $C_8$ ヘテロシクロアルキルを形成し；

Rは、F、Cl、Br、I、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-OH$ 、 $-OR_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-C(=O)CH_3$ 、 $-C(=O)CR_3$ 、 $C_1$ - $C_6$ アルキレンアルキン、 $C_1$ - $C_6$ アルキル、 $C_3$ - $C_6$ シクロアルキル、 $C_1$ - $C_6$ ヘテロアルキル、 $C_1$ - $C_6$ ハロアルキル、テトラゾリル、 $C_2$ - $C_6$ ヘテロシクロアルキル、フェニル、 $-NHS(=O)_2R_3$ 、 $S(=O)_2N(R_4)_2$ 、 $-C(=O)CF_3$ 、 $-C(=O)NHS(=O)_2R_3$ 、 $-S(=O)_2NHC(=O)R_4$ 、 $N(R_4)_2$ 、 $-N(R_4)C(=O)R_3$ 、 $-CO_2R_4$ 、 $-C(=O)R_3$ 、 $-OC(=O)R_3$ 、 $-C(=O)N(R_4)_2$ 、 $-SR_3$ 、 $-S(=O)R_3$ および $-S(=O)_2R_3$ から選択されており；

Jは、単結合、 $NHS(=O)_2$ 、 $S(=O)_2N(R_4)$ 、 $-C(=O)$ 、 $-C(=O)NHS(=O)_2$ 、 $-S(=O)_2NHC(=O)$ 、 $N(R_4)$ 、 $-N(R_4)C(=O)$ 、 $-CO_2$ 、 $-C(=O)$ 、 $-OC(=O)$ 、 $-C(=O)N(R_4)$ 、 $-S$ 、 $-S(=O)$ 、 $-S(=O)_2$ 、 $C_1$ - $C_6$ アルキレン、 $C_2$ - $C_6$ アルケニレン、 $C_2$ - $C_6$ アルキニレン、 $C_1$ - $C_6$ ヘテロアルキレンまたは $C_3$ - $C_6$ シクロアルキレンであり、ここで、 $C_1$ - $C_6$ アルキレン、 $C_2$ - $C_6$ アルケニレン、 $C_2$ - $C_6$ アルキニレン、 $C_1$ - $C_6$ ヘテロアルキレン、および $C_3$ - $C_6$ シクロアルキレンは、少なくとも1つのRにより随意に置換され；

$R_1$ は、 $CO_2R_2$ またはカルボン酸バイオアイソスターであり、ここで、 $R_2$ は水素、 $C_1$ - $C_6$ アルキル、 $C_1$ - $C_6$ シクロアルキル、 $C_1$ - $C_6$ ハロアルキル、フェニル、あるいはベンジルであり；

Zは、O、S、NH、N-CNまたは $CHNO_2$ であり；

Wは、 $NR_2$ 、Oまたは単結合であり；

$L_1$ は、単結合、 $C_1$ - $C_6$ アルキレン、 $C_2$ - $C_6$ アルケニレン、 $C_2$ - $C_6$ アルキニレン、 $C_1$ - $C_6$ ヘテロ

10

20

30

40

50

アルキレン、 $C_3$ - $C_6$ シクロアルキレンまたは $C_2$ - $C_6$ ヘテロシクロアルキレンであり、ここで、 $C_1$ - $C_6$ アルキレン、 $C_2$ - $C_6$ アルケニレン、 $C_2$ - $C_6$ アルキニレン、 $C_1$ - $C_6$ ヘテロアルキレン、 $C_3$ - $C_6$ シクロアルキレン、 $C_2$ - $C_6$ ヘテロシクロアルキレンは、少なくとも1つのRにより随意に置換され；

Yは、OまたはSであり；

nは、0-5の整数であり；

各 $R_3$ は、 $C_1$ - $C_6$ アルキル、 $C_1$ - $C_6$ ハロアルキル、 $C_3$ - $C_8$ シクロアルキル、フェニルおよびベンジルから独立的に選択され；

各 $R_4$ は、水素、 $C_1$ - $C_6$ アルキル、 $C_1$ - $C_6$ ハロアルキル、 $C_3$ - $C_8$ シクロアルキル、フェニルおよびベンジルから独立的に選択され；

あるいは、化合物は、それらの薬学的に許容可能な塩、溶媒化合物、N-酸化物またはプロドラッグである。

【0018】

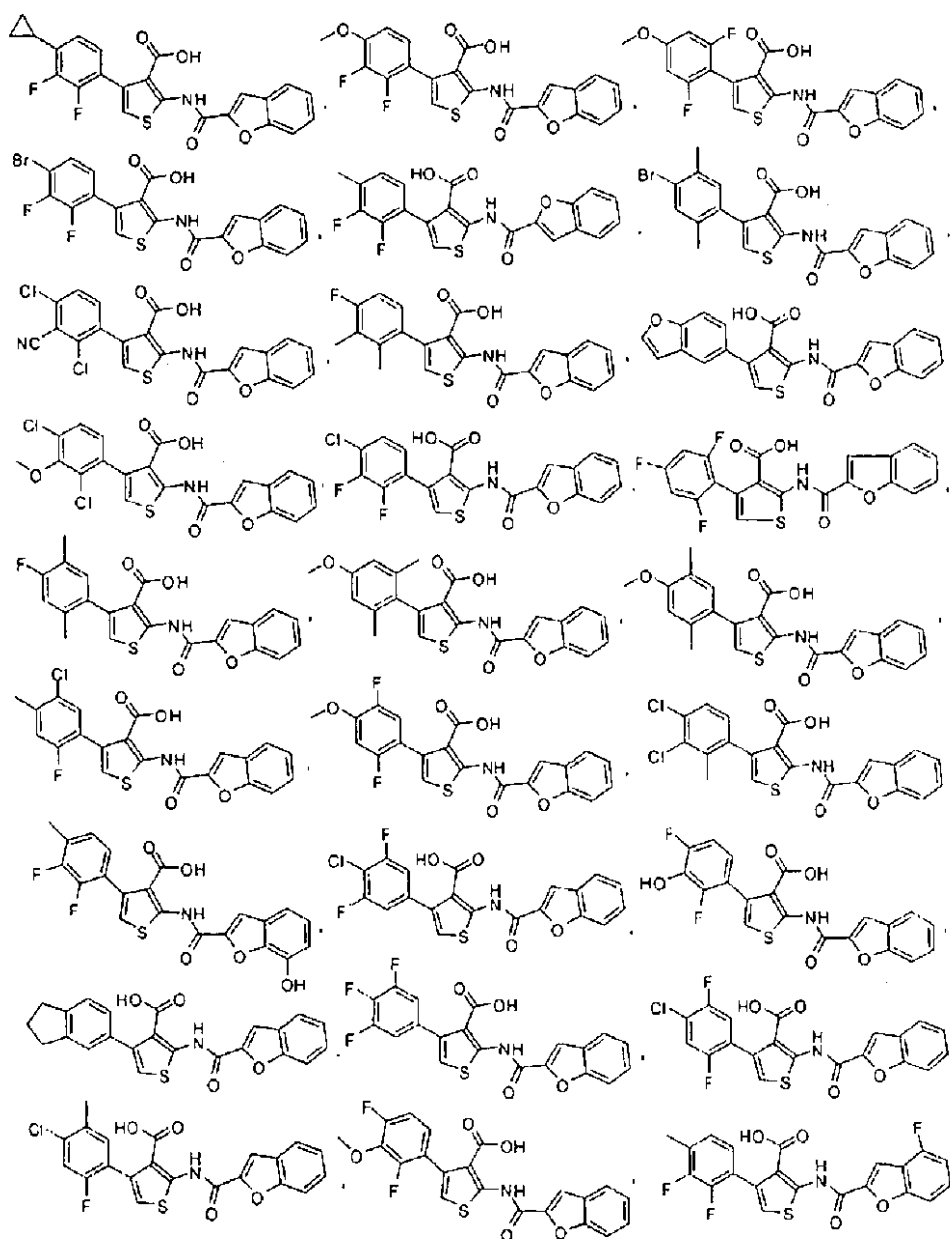
別の実施形態では、式(II)の化合物は、 $R_1$ が $CO_2R_2$ で、 $R_2$ が水素のものである。さらなる実施形態では、式(II)の化合物は、Jが単結合のものである。またさらなる実施形態では、式(II)の化合物は、 $R_4$ が水素のものである。また別の実施形態では、式(II)の化合物は、ZがOのものである。1つの実施形態では、式(II)の化合物は、Aがフェニルのものである。別の実施形態では、式(II)の化合物は、フェニルが3つのRで置換されたものである。またさらなる実施形態では、式(II)の化合物は、各RがF、Cl、Br、I、 $C_1$ - $C_6$ アルキル、OHおよび $OR_3$ から独立的に選択されたものである。さらなる実施形態では、式(II)の化合物は、 $R_3$ がメチルのものである。また別の実施形態では、式(II)の化合物は、 $C_1$ - $C_6$ アルキルがメチルのものである。1つの実施形態では、式(II)の化合物は、Wと $L_1$ とが各々独立的な単結合のものである。別の実施形態では、式(II)の化合物は、YがOのものである。1つの実施形態では、式(II)の化合物は、nが0のものである。さらなる実施形態では、式(II)の化合物は、RがF、Cl、Br、I、CN、OH、 $OR_3$ および $NO_2$ から選択されたものである。またさらなる実施形態では、式(II)の化合物は、nが1である。

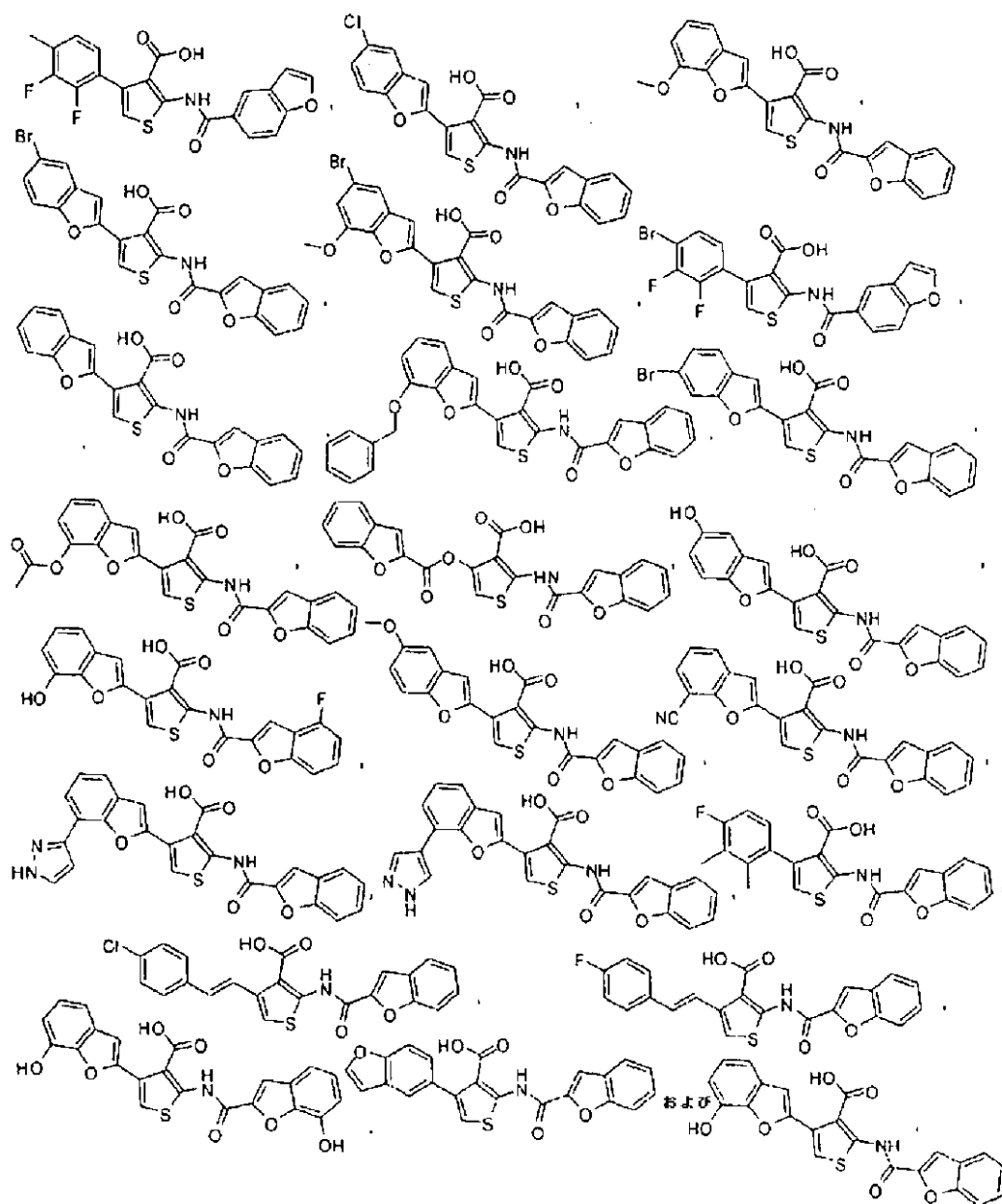
【0019】

1つの態様では、化合物は、次のものの中から選択されたものである。即ち、

10

20





10

20

30

あるいは、化合物は、それらの薬学的に許容可能な塩、溶媒化合物またはプロドラッグである。

【0020】

別の態様では、医薬品組成物は、式(I)または(II)の化合物、およびそれらの薬学的に許容可能な希釈剤、賦形剤、担体または結合剤を含む。

【0021】

別の態様では、ストア作動性カルシウム(SOC)チャネル活性を調節する方法は、式(I)または(II)の化合物を、SOCチャネル複合体、またはそれらの部分に接触させる工程を含む。

40

【0022】

別の態様では、哺乳動物のカルシウム放出依存性カルシウムチャネル(CRAC)活性化を調節する方法は、哺乳動物に式(I)または(II)の化合物を投与する工程を含む。ここで、式(I)または(II)の化合物は、哺乳動物のCRAC活性を調節するものである。

【0023】

別の態様では、哺乳動物内での活性化T細胞の核因子(NFAT)のストア作動性カルシウム突入(SOCE)活性化を阻害する方法は、哺乳動物に式(I)または(II)の化合物を投与する工

50

程を含む。ここで、式(I)または(II)の化合物は、哺乳動物中のNFATのSOCE活性化を阻害するものである。

【0024】

また別の態様では、哺乳動物内でNFATのSOCE活性化の阻害によってサイトカイン放出を減少する方法は、哺乳動物に式(I)または(II)の化合物を投与する工程を含む。ここで、式(I)または(II)の化合物は、哺乳動物内のサイトカイン放出を減少させるものである。

【0025】

さらなる態様では、ストア作動性カルシウム・チャネル活性の抑制から利益を得る、哺乳動物の疾患、不調または疾病を処置する方法は、哺乳動物に式(I)または(II)の化合物を投与する工程を含む。

10

【0026】

1つの態様では、哺乳動物の自己免疫疾患、異種免疫の疾患または疾病、または、炎症性疾患を処置する方法は、哺乳動物に式(I)または(II)の化合物、またはそれらの薬学的に許容可能な塩またはプロドラッグを投与する工程を含む。

【0027】

1つの実施形態では、自己免疫疾患は炎症性の腸疾患、関節リウマチ、重症筋無力症、多発性硬化症、シェーグレン症候群、I型糖尿病、紅斑性狼瘡、乾癬、骨関節炎、硬皮症、および自己免疫性溶血性貧血である。

【0028】

別の実施形態では、異種免疫の疾患または疾病は、移植片対宿主病、移植片拒絶、アトピー性皮膚炎、アレルギー性結膜炎、移植臓器拒絶、同種異型、または異種移植、およびアレルギー性鼻炎である。

20

【0029】

さらなる実施形態では、炎症性疾患は、ブドウ膜炎、脈管炎、膣炎、喘息、炎症性の筋肉疾患、皮膚炎、間質性膀胱炎、大腸炎、クローン病、皮膚筋炎、肝炎および慢性の再発肝炎である。

【0030】

別の態様では、ストア作動性カルシウム・チャネル活性の抑制から利益を得る、哺乳動物の疾患、不調または疾病を処置する方法は、哺乳動物に式(I)または(II)の化合物、またはそれらの薬学的に許容可能な塩、N-酸化物、またはプロドラッグを投与する工程を含む。

30

【0031】

1つの実施形態では、哺乳動物の疾患、不調または疾病は、糸球体腎炎、肝臓病または不調、腎臓病または不調、慢性閉塞性肺疾患、骨粗しょう症、湿疹、肺線維症、甲状腺炎、嚢胞性繊維症および原発性胆汁性肝硬変から選択されたものである。

【0032】

1つの実施形態では、疾患、不調または疾病は、関節リウマチである。

【0033】

1つの実施形態では、疾患、不調または疾病は、乾癬である。

【0034】

1つの実施形態では、疾患、不調または疾病は、炎症性の腸疾患である。

40

【0035】

1つの実施形態では、疾患、不調または疾病は、移植臓器拒絶である。

【0036】

1つの実施形態では、疾患、不調または疾病は、多発性硬化症である。

【0037】

1つの態様では、薬の製品中の式(I)または(II)の化合物の使用は、ストア作動性カルシウム・チャネル活性の阻害から利益を得る、疾患、不調または疾病の処置のためのものである。

【0038】

50

本明細書で提供される化合物は、細胞内カルシウムの調節のために使用される。1つの態様では、本明細書で提供される化合物は、SOCチャネル活性を調節する。1つの態様では、本明細書で提供される化合物は、CRACチャネル活性を調節する。別の態様では、本明細書で提供される化合物は、STIMタンパク質活性を調節する。別の態様では、本明細書で提供される化合物は、Oraiタンパク質活性を調節する。別の態様では、本明細書で提供される化合物は、Oraiタンパク質とのSTIMタンパク質の機能的な相互作用を調節する。別の態様では、本明細書で提供される化合物は、機能的SOCチャネルの数を減少させる。別の態様では、本明細書で提供される化合物は、機能的CRACチャネルの数を減少させる。1つの態様では、本明細書に記載されている化合物は、SOCチャネル遮断薬である。1つの態様では、本明細書に記載されている化合物は、CRACチャネル遮断薬またはCRACチャネル修飾物質である。

10

#### 【0039】

1つの態様では、式(I)又は(II)の化合物は、CRACチャネル活性の選択的な阻害剤である。

#### 【0040】

本明細書に記載の、化合物、組成物、方法および、使用の、他の目的、特徴と利点は、以下の詳細な説明から明らかになる。しかし、詳細な説明と特定の例は、特定の実施形態を示しているが、本開示の精神および範囲内での様々な変化および改変は、この詳細な説明から明白となるので、単なる例示目的として与えられていることを理解されたい。

#### 【図面の簡単な説明】

20

#### 【0041】

【図1】ICRACチャネル経路を概説する図である。

【図2】ブレークイン直後、ICRACが活性化される前、そして、ICRACが細胞内カルシウム・ストアの減少によって完全に活性化された5分後の電圧刺激にตอบสนองしてヒトOrai1およびSTIM 1を安定して過剰発現している細胞内での典型的なICRAC追跡を示す。

#### 【発明を実施するための形態】

#### 【0042】

細胞内カルシウムの恒常性は、細胞内カルシウム濃度及び移動の制御に関する制御システムの総和の結果である。細胞内カルシウムの恒常性は、カルシウム結合及び細胞膜を横切る細胞内外へのカルシウムの移動によって少なくとも部分的に達成され、また、細胞内オルガネラの膜を横切るカルシウムの移動によって細胞内で達成される。前記細胞内オルガネラは、例えば、小胞体、筋小胞体、ミトコンドリア及びエンドサイトーシスオルガネラ（エンドソーム及びリソソームを含む）を含んでいる。

30

#### 【0043】

細胞膜を横切るカルシウム移動は、特異的なタンパク質によって行われる。例えば、細胞外空間からのカルシウムは、様々なカルシウムチャネル及びナトリウム/カルシウム交換体を介して流入可能であると共に、カルシウムポンプ及びナトリウム/カルシウム交換体によって細胞から活発に押し出される。またカルシウムは、内部ストアからイノシトール三リン酸又はリアノジン受容体を介して放出されることが可能であると共に、カルシウムポンプを用いてこれらのオルガネラによって取り込まれることが可能である。

40

#### 【0044】

カルシウムは、いくつかの一般的クラスのチャネル何れかによって細胞に流入可能である。この一般的クラスのチャネルには、電位作動性カルシウム(VOC:voltage-operated calcium)チャネル、ストア作動性カルシウム(SOC)チャネル、及び逆転モードで作動するナトリウム/カルシウム交換体が含まれるが、これらに限定されない。VOCチャネルは、膜脱分極によって活性化され、そして神経及び筋肉等の興奮細胞で見られると共に、非興奮細胞ではほとんど見られない。いくつかの条件の下、 $\text{Ca}^{2+}$ は、逆転モードで作動する $\text{Na}^{+}$ - $\text{Ca}^{2+}$ 交換体を介して細胞に流入できる。

#### 【0045】

エンドサイトーシスは、細胞がカルシウムを細胞外培地からエンドソームを介して取り

50

込むことを可能にする別のプロセスを提供する。また、いくつかの細胞、例えば外分泌細胞は、エキソサイトーシスを介してカルシウムを放出可能である。

【0046】

細胞質カルシウム濃度は、安定したレベルに厳重に調節され、この値は哺乳動物の細胞において約 $0.1\mu\text{M}$ と推定される。一方、細胞外カルシウム濃度は典型的に約 $2\text{mM}$ である。この厳重な調節は、細胞膜及び細胞内オルガネラの膜を横切る一過性のカルシウム流を介して、細胞内への、または、細胞内での、シグナルの伝達を促進する。細胞には、非常に多数の細胞内カルシウム輸送及び緩衝系が存在し、これらの系は、細胞内カルシウムシグナルの形成及び細胞質カルシウム濃度を低い静止状態に維持する役割を果たす。静止状態の細胞において、基底カルシウム濃度の維持に關与する主な要素は、小胞体及び細胞膜の両方における、カルシウムポンプと漏れ経路とである。細胞質カルシウム濃度の静止状態の妨害は、カルシウム依存シグナル伝達に影響を与えると共に、多数の細胞内プロセスで異常を生じさせる可能性がある。例えば細胞増殖は、延長されたカルシウムシグナリングの配列に關与する。他の細胞のプロセス(カルシウムシグナリングを含む)は、分泌、転写因子シグナリングおよび受精を含むが、これらに限定されない。

【0047】

ホスホリパーゼC(PLC)を活性化させる細胞表面受容体は、細胞内及び細胞外供給源からの細胞質 $\text{Ca}^{2+}$ シグナルを生成する。 $[\text{Ca}^{2+}]_i$ (細胞内カルシウム濃度)の最初の一時的増加は、 $\text{Ca}^{2+}$ を小胞体(ER)から放出した結果生じる。小胞体(ER)は、PLC製品、イノシトール1,4,5-三リン酸( $\text{IP}_3$ )によって誘発され、これによりER内の $\text{IP}_3$ 受容体が開かれる(Streb等による論文、Nature, 306, 67-69, 1983)。続いて、細胞膜を越える持続性 $\text{Ca}^{2+}$ 流入の次に続く相が、起こる。これは、細胞膜内の固有のストア作動性カルシウム(SOC)チャネル(免疫細胞の場合、SOCチャネルはカルシウム放出依存性カルシウム(CRAC)チャネル)を介して起こる。ストア作動性 $\text{Ca}^{2+}$ 流入(SOCE)は、 $\text{Ca}^{2+}$ ストア自身を空にすることによって $\text{Ca}^{2+}$ チャネルを細胞膜内で活性化して、ストアを再充填する助けをするプロセスである(Putney, Cell Calcium, 7, 1-12, 1986; Parekh 等による論文, Physiol.Rev. 757-810; 2005)。SOCEは、ストアを再充填するために $\text{Ca}^{2+}$ を単に提供するだけでなく、単独で持続性 $\text{Ca}^{2+}$ シグナルを生成することが可能である。この持続性 $\text{Ca}^{2+}$ シグナルによって、遺伝子発現、細胞代謝及びエキソサイトーシス等のこのような必要不可欠な機能が制御される(Parekh and Putney, Physiol. Rev. 85, 757-810 (2005))。

【0048】

リンパ球及びマスト細胞において、抗原又はFc受容体の活性化により、 $\text{Ca}^{2+}$ が細胞内ストアから、それぞれ放出される。そして次に、細胞膜内のCRACチャネルを介した $\text{Ca}^{2+}$ 流入が導かれる。細胞内 $\text{Ca}^{2+}$ が連続して増加することによりカルシニューリンが活性化される。カルシニューリンは転写因子NFATを抑制するホスファターゼである。静止細胞において、NFATはリン酸化されて細胞質内に存在しているが、カルシニューリンによって脱リン酸化されると、NFATは細胞核へ移行し、刺激条件及び細胞型に依存して異なる遺伝的プログラムを活性化する。感染への反応時及び移植拒絶反応の間、NFATは「エフェクタ」T細胞の細胞核内で転写因子AP-1(Fos-Jun)と組になり、これによりサイトカイン遺伝子、T細胞増殖を抑制する遺伝子、及び活発な免疫反応を編成するその他の遺伝子を、トランス活性化する(Rao等による論文、Annu Rev Immunol., 1997;15:707-47)。これとは対照的に、自己抗原を認識しているT細胞において、NFATはAP-1が存在しない場合に活性化され、また自己免疫反応を抑制する「アネルギー」として知られる転写プログラムを活性化する(Macian等による論文、Transcriptional mechanisms underlying lymphocyte tolerance. Cell. 2002 Jun 14;109(6):719-31)。自己反応性エフェクターT細胞によって媒介された自己免疫を抑える、調節性T細胞として知られているT細胞のサブクラスでは、NFATは、転写因子FOXP3と組んで、サプレッサー機能に対する遺伝子の応答性を活性化する(Wu等による論文、Cell, 2006 『t(Jul 28)t』; 126(2):375-87; Rudensky AY, Gavin M, Zheng Y. Cell. 2006 『t(Jul 28)t』;126(2):253-256)。

【0049】

小胞体(ER)は、様々なプロセスを実行する。ERは、 $\text{Ca}^{2+}$ シンクおよびアゴニスト感受性 $\text{Ca}^{2+}$ ストアの役割を果たし、タンパク質折り畳み/プロセッシングはその内腔で行われる。後者の場合、多数の $\text{Ca}^{2+}$ 依存性シャペロンタンパク質により、新たな合成タンパク質が正しく折り畳まれると共にそれらの適切な目的地へ確実に送られる。ERは、また、小胞輸送、ストレスシグナルの放出、コレステロール代謝の調整及びアポトーシスに参与している。これらのプロセスの多くは、腔内 $\text{Ca}^{2+}$ を必要とし、タンパク質の誤った折り畳み、ERのストレス応答及びアポトーシスは、全て、ERの $\text{Ca}^{2+}$ が長時間に亘り枯渇することによって誘発される。有限量の $\text{Ca}^{2+}$ を含んでいるため、ERの $\text{Ca}^{2+}$ 含有量は、刺激作用中 $\text{Ca}^{2+}$ の放出後に減少しなければならないことは、明らかである。しかし、ERの機能的統合性を保存するため、 $\text{Ca}^{2+}$ 含有量の減少は低くなりすぎず、或いは少なくとも低いレベルで維持される。したがって、ERの $\text{Ca}^{2+}$ との交換は、全ての真核細胞への主要なプロセスである。ERの $\text{Ca}^{2+}$ 含有量の減少により細胞膜内のストア作動性 $\text{Ca}^{2+}$ チャネルが活性化されるので、この $\text{Ca}^{2+}$ 流入経路の主な機能は、ERの $\text{Ca}^{2+}$ レベルを、適切なタンパク質合成及び折り畳みに必要なレベルに維持することと考えられる。しかし、ストア作動性 $\text{Ca}^{2+}$ チャネルは、他の重要な役割を有している。

10

#### 【0050】

ストア作動性カルシウム流入についての理解は、電気生理学的研究によって与えられる。該電気生理学的研究は、 $\text{Ca}^{2+}$ 放出 活性化 $\text{Ca}^{2+}$ 電流またはICRACと呼ばれる、マスト細胞中の $\text{Ca}^{2+}$ 電流を活性化したストアを空にする過程によって確立される。ICRACは、非電位活性化型、内向き整流性であり、 $\text{Ca}^{2+}$ には非常に選択的なものである。それは、主に造血性(hemopoietic)由来のいくつかの細胞型において見出される。ICRACは、ストア作動性電流だけでなく、ストア作動性流入が異なる細胞型において異なる特性を有する $\text{Ca}^{2+}$ 透過性チャネルのファミリーを包囲することが、現在明らかになっている。ICRACは、記載される最初のストア作動性 $\text{Ca}^{2+}$ 電流であって、ストア作動性流入の研究に対する一般的なモデルとなっている。

20

#### 【0051】

ストア作動性カルシウムチャネルは、ERの $\text{Ca}^{2+}$ ストアを空にする任意の手順によって活性化することができる。ここで、ストアがどのようにして空になるかは、重要なことでなく、最終結果は、ストア作動性 $\text{Ca}^{2+}$ 流入の活性化である。生理学的に、ストアを空にすることは、 $\text{IP}_3$ 又はその他の $\text{Ca}^{2+}$ 放出シグナルのレベルの増加によって誘発され、続いて $\text{Ca}^{2+}$ がストアから放出されることによって、誘発される。しかし、ストアを空にする方法は他にもいくつかある。

30

#### 【0052】

これらの方法は、以下のことを含む。

- (1)(受容体刺激、或いはサイトゾルを $\text{IP}_3$ 単独又は非代謝アナログIns(2,4,5)P3等の関連同類物等で透析した後の)サイトゾル内の $\text{IP}_3$ を増加させる工程；
- (2)ER膜を透過処理するために $\text{Ca}^{2+}$ イオノフォア(例えば、イオノマイシン)を適用する工程；
- (3)細胞質を高濃度の $\text{Ca}^{2+}$ キレート剤(例えば、EGTA又はBAPTA)で透析し、このキレート剤はストアから漏出する $\text{Ca}^{2+}$ をキレート化し、これによりストアの再充填を防止する工程；
- (4)タブシガルジン、シクロピアゾン酸、ジ tert ブチルヒドロキノン等の、筋小胞体/小胞体 $\text{Ca}^{2+}$ ATPアーゼ(SERCA)阻害剤に曝露する工程；
- (5)チメロサル等の薬剤を用いて $\text{IP}_3$ 受容体をInsP3の静止レベルにまで感作する工程；そして、
- (6) $\text{N,N,N',N'}$ -テトラキス(2-ピリジルメチル)エチレンジアミン(TPEN)等の膜透過性金属 $\text{Ca}^{2+}$ キレート剤をストア内に直接充填する工程、を含む。

40

#### 【0053】

質量作用を介して、TPENはストア $\text{Ca}^{2+}$ の総量を変えずに腔内 $\text{Ca}^{2+}$ 濃度を自由に低下させ、この結果ストア枯渇依存性シグナルが生成される。

50



## 【 0 0 5 4 】

ストアを空にするこれらの方法は、潜在的な問題を有する。ストア作動性 $\text{Ca}^{2+}$ 流入の重要な特徴は、ストア内部の $\text{Ca}^{2+}$ 含有量の減少であって、チャネルを活性化する細胞質 $\text{Ca}^{2+}$ 濃度における連続的な増加ではない。しかし、イオノマイシン及びSERCAポンプ遮断薬は、一般的に、ストア枯渇の結果として細胞質 $\text{Ca}^{2+}$ 濃度の増加を引き起こし、 $\text{Ca}^{2+}$ のこのような増加は、 $\text{Ca}^{2+}$ に対し透過性を有する $\text{Ca}^{2+}$ 活性化カチオンチャネルを開く可能性がある。このような問題を避けるための一つの方法は、細胞質 $\text{Ca}^{2+}$ がEGTA又はBAPTA等の高濃度の $\text{Ca}^{2+}$ キレート剤を用いて強力に緩衝されている条件の下で薬剤を使用することである。

## 【 0 0 5 5 】

<ストア作動性カルシウム流入>

カルシウムを小胞体等の細胞内カルシウムストアから放出した結果、そのカルシウム濃度が減少することにより、細胞外培地から細胞へのカルシウム流入のシグナルがもたらされる。このカルシウム流入は、細胞質カルシウム濃度の持続的な「プラトー」の上昇を生み出すが、これは、一般的に電位依存細胞膜チャネルに依存せず、かつ、カルシウムによるカルシウムチャネルの活性化に関与しない。このカルシウム流入のメカニズムは、容量性カルシウム流入(CCE)、カルシウム放出依存性、ストア作動性又は枯渇作動性カルシウム流入を指す。ストア作動性カルシウム流入は、特徴的な性質を有するイオン電流として記録することができる。この電流は、ISOC(store-operated current:ストア作動性電流)又はICRAC(calcium release-activated current:カルシウム放出依存性電流)と呼ばれる。

。

## 【 0 0 5 6 】

ストア作動性又はカルシウム放出依存性電流の電気生理学的分析は、特徴的な生物物理学的性質を明らかにする(例えば、Parekh and Penner (1997) *Physiol. Rev.* 77:901-930を参照)。例えば、電流は、細胞内カルシウムストア(例えば、タブシガルジン、CPA、イオノマイシン、及びBAPTA等の非生理学的活性化因子、並びに $\text{IP}_3$ 等の生理学的活性化因子)の枯渇によって活性化され得るものであり、かつ、生理溶液又は生理条件中の一価を越える、カルシウム等の二価カチオンに対して選択的であり、細胞質カルシウム濃度の変化による影響を受け、そして二価カチオンの低い細胞外濃度の存在下で変化する選択性及び伝導率を示す。電流は、また2-APB(濃度依存的)によって遮断又は増強され、SKF96365及び $\text{Gd}^{3+}$ によって遮断され、一般的に厳密に電位依存性でないカルシウム電流として説明される。

## 【 0 0 5 7 】

マスト細胞及びジャーカット白血病T細胞におけるパッチクランプ調査は、特徴的な生物物理学的特性(非常に低いコンダクタンスと対になる $\text{Ca}^{2+}$ への高い選択性を含む)を有するイオンチャネルとしてのCRAC流入メカニズムを確立した。さらに、CRACチャネルは、ストア作動性であるための厳密な基準を満たすことが示された。この基準とは、PLCによって生成された細胞質 $\text{Ca}^{2+}$ 又はその他のメッセンジャーよりもむしろ単にER内の $\text{Ca}^{2+}$ の減少による活性化である((Prakriya等による論文、*In Molecular and Cellular Insights into Ion Channel Biology* (ed. Robert Maue) 121-140 (Elsevier Science, Amsterdam, 2004))。

## 【 0 0 5 8 】

<細胞内カルシウムストアによるストア作動性カルシウム流入の調整>

ストア作動性カルシウム流入は、細胞内カルシウムストア内のカルシウムレベルによって調整される。細胞内カルシウムストアは、ストアからのカルシウムの放出を活性化し、或いはストアへのカルシウムの取り込みを抑制する薬剤(生理学的又は薬理学的でもよい)に対する感受性によって、特徴付けられ得る。異なる細胞が、細胞内カルシウムストアの特徴について研究された。そして、ストアは、種々の薬剤( $\text{IP}_3$ および $\text{IP}_3$ 受容体、タブシガルジン、イオノマイシン及びノ又はサイクリックADPリボースに作用する化合物、を含むがこれらに限定されない)に対する感受性として特徴付けられた(例えば、Berridgeによる論文、(1993) *Nature* 361:315-325 ; ChurchillとLouisによる論文(1999) *Am. J.*

10

20

30

40

50

Physiol. 276 :C426-C434 ; Dargie等による論文 (1990) Cell Regul. 1 :279-290 ; Gerasimenko等による論文 (1996) Cell 84 :473-480 ; Gromoda等による論文 (1995) FEBS Lett. 360 :303-306 ; Guse等による論文 (1999) Nature 398 :70-73、を参照)。

#### 【 0 0 5 9 】

小胞体及び筋小胞体(SR:sarcoplasmic reticulum,横紋筋における小胞体の特殊なもの)貯蔵オルガネラ内部でのカルシウムの蓄積は、通常カルシウムポンプと呼ばれる筋小胞体-小胞体カルシウムATPアーゼ(SERCAs)を介して達成される。シグナリングの間(すなわち、小胞体チャネルが活性化されて小胞体から細胞質内へとカルシウム放出を行なう時)、小胞体カルシウムは細胞質カルシウムを有するSERCAポンプによって補充される。前記細胞質カルシウムは、細胞外培地から細胞に流入したものである(YuとHinkleによる論文、(2000) J. Biol. Chem. 275:23648-23653; Hofer等による論文(1998) EMBO J. 17:1986-1995)。

10

#### 【 0 0 6 0 】

IP<sub>3</sub>及びリアノジン受容体に関連するカルシウム放出チャネルは、小胞体及び筋小胞体から細胞質へのカルシウムの制御放出を与え、結果として、細胞質カルシウム濃度の一時的な増加を生じる。IP<sub>3</sub>受容体介在性カルシウム放出は、ホスホリパーゼCの作用を介して行なわれる、細胞膜ホスホイノシチドの分解によって形成されるIP<sub>3</sub>によって誘発される。前記ホスホリパーゼCは、アゴニストを細胞膜Gタンパク質共役型受容体またはチロシンキナーゼに結合させることによって活性化される。リアノジン受容体仲介性カルシウム放出は、細胞質カルシウムにおける増加によって誘発され、カルシウム誘発カルシウム放出(CICR)と呼ばれる。(リアノジン及びカフェインに対する親和性を有する)リアノジン受容体の活性は、また、サイクリックADPリボースによって調整される。

20

#### 【 0 0 6 1 】

したがって、ストア内及び細胞質内のカルシウムレベルは変動する。例えば、HeLa細胞が、ヒスタミンである、PLCに結合するヒスタミン受容体のアゴニストで処理される場合、ERを有さないカルシウム濃度は、約60乃至400  $\mu$ Mから約1乃至50  $\mu$ Mの範囲で減少可能である(Miyawaki等による論文(1997) Nature 388:882-887)。ストア作動性カルシウム流入は、細胞内ストアの遊離カルシウム濃度が減少すると活性化される。したがって、ストアカルシウムの枯渇及び同時に起こる細胞膜カルシウム濃度の増加は、細胞へのストア作動性カルシウム流入を調整可能である。

30

#### 【 0 0 6 2 】

##### <細胞質カルシウム緩衝作用>

細胞におけるシグナル伝達過程のアゴニスト活性化は、例えば、IP<sub>3</sub>受容体チャネルの開口を介する小胞体のカルシウム透過性を、そして、ストア作動性カルシウム流入を介する細胞膜のカルシウム透過性を、劇的に増大させることに関与する。カルシウム透過性におけるこれらの増加は、細胞質カルシウム濃度の増加と関連する。細胞質カルシウム濃度は、2つの成分、すなわち、IP<sub>3</sub>受容体の活性化中に小胞体から放出されるカルシウムの「スパイク」と、細胞外培地から細胞質へカルシウムが流入した結果生じる持続的なカルシウム濃度の上昇であるプラトー相と、に分離可能である。刺激を行うと、約100nMの静止している細胞内の遊離カルシウム濃度は、全体で1  $\mu$ Mより多く、細胞の微小領域でそれより高い値にまで増加する。細胞は、これらのカルシウムシグナルを内在性カルシウム緩衝剤(ミトコンドリア、小胞体及びゴルジ等のオルガネラによる生理的緩衝作用を含む)を用いて調節する。ミトコンドリアが内膜内の単輸送体を介してカルシウムを取り込むことは、大量の負のミトコンドリア膜電位によってなされる。そして蓄積したカルシウムは、ナトリウム依存性及び非依存性の交換体、いくつかの状況下においては膜透過性遷移孔(PTP:permeability transition pore)、を介してゆっくりと放出される。したがって、ミトコンドリアは、細胞活性化の期間中にカルシウムを取り込むことによってカルシウム緩衝剤としての機能を果たすと共に、その後、カルシウムをゆっくりと放出することができる。カルシウムの小胞体への取り込みは、筋小胞体及び小胞体カルシウムATPアーゼ(SERCA)によって調整される。カルシウムのゴルジへの取り込みは、P型カルシウム輸送ATPアーゼ

40

50

(PMR<sub>1</sub>/ATP2C1)によって媒介される。さらに、IP<sub>3</sub>受容体活性と同時に放出される相当量のカルシウムが細胞膜カルシウムAPTアーゼの作用を介して細胞から押し出されることが、証明されている。例えば、細胞膜カルシウムAPTアーゼは、ヒトT細胞及びジャーカット細胞内のカルシウムクリアランスに対する支配的メカニズムをもたらす。しかし、ナトリウム/カルシウム交換体は、ヒトT細胞内のカルシウムクリアランスにも寄与している。カルシウム貯蔵オルガネラ内部において、カルシウムイオンは、例えばカルセケストリン、カルレティキュリン、カルネキシン等固有のカルシウム緩衝化タンパク質に結合可能である。さらに、カルシウム緩衝化タンパク質は、カルシウムスパイクを調節すると共にカルシウムイオンの再分配を補助するサイトゾル中に存在する。したがって、細胞質カルシウムレベルを減少可能な任意のこれら及び他のメカニズムに関係するタンパク質及びその他の分子は、細胞質カルシウムバッファリングに關与する、関係する、及び/又は細胞質カルシウムバッファリングを提供するタンパク質である。したがって、細胞質カルシウム緩衝作用は、SOCチャネルを介する持続したカルシウム流入の期間または突発性のCa<sup>2+</sup>放出の期間、細胞質Ca<sup>2+</sup>レベルを調整するのを支援する。細胞質Ca<sup>2+</sup>レベルの又はストア再充填の大幅な増加は、SOCEを非活性化する。

【0063】

<下流のカルシウム流入を媒介する事象>

カルシウムストアにおける細胞内変化に加え、ストア作動性カルシウム流入は、ストア作動性変化の結果生じた、或いはストア作動性変化に加えられる、多数の事象に影響を及ぼす。例えば、Ca<sup>2+</sup>流入は、結果として、セリンホスファターゼカルシニューリンを含む多数のカルモジュリン依存性酵素の活性化を生じる。細胞内カルシウムの増加によるカルシニューリンの活性化は、結果として、マスト細胞脱顆粒等の急性の分泌プロセスを生じる。活性化されたマスト細胞は予め形成された顆粒（ヒスタミン、ヘパリン、TNF、及び-ヘキソサミニダーゼ等の酵素を含む）を放出する。いくつかの細胞的事象、例えばB及びT細胞増殖は、持続的なカルシニューリンシグナリングを必要とする。このカルシニューリンシグナリングは、細胞内カルシウムの持続的な増加を要求する。多くの転写因子は、カルシニューリンによって調整される。転写因子には、NFAT(nuclear factor of activated T cells:活性化T細胞核内因子)、MEF2及びNF- $\kappa$ Bが含まれる。NFAT転写因子は、免疫細胞を含む多くの細胞型において重要な役割を果たす。免疫細胞において、NFATは、サイトカイン、ケモカイン及び細胞膜受容体を含む多数の分子の転写を媒介する。NFATの転写要素は、サイトカインのプロモータ内部で見られる。サイトカインは、例えば、IL-2、IL-3、IL-4、IL-5、IL-8、IL-13、及び腫瘍壊死因子（TNF）、顆粒球コロニー刺激因子（G-CSF）及び-インターフェロン（-IFN）である。

【0064】

NFATのタンパク質の活性は、そのリン酸化レベルによって調整され、次にカルシニューリン及びNFATキナーゼの両方によって調整される。細胞内カルシウムレベルの増加によるカルシニューリンの活性化は、結果として、NFATの脱リン酸化及び核への流入を生じる。NFATの再リン酸化は、NFATの核局在化配列をマスクし、核への流入を防止する。局在化と活性化に対するカルシニューリン仲介性脱リン酸化への強い依存性のため、NFATは、細胞内遊離カルシウムレベルの感受性指標である。

【0065】

<疾患、不調又は疾病>

臨床研究は、CRACチャネルが抗原へのT細胞応答に内在する遺伝子の活性化に絶対的に必要とされることを示す。持続的なカルシウム流入は、リンパ球活性化及び適応免疫反応に必要とされる。リンパ球へのカルシウム流入は、最初にCRACチャネルを介して発生する。増加したカルシウムは、免疫反応に必要とされるNFAT活性化及びサイトカイン発現を引き起こす。ストア作動性カルシウム流入を阻害することは、T細胞活性を防止するのに有効な方法である。

【0066】

CRACチャネル活性の、本明細書に記載の化合物、例えば式(I)~(V)等の化合物による抑

10

20

30

40

50

制は、免疫抑制療法をもたらす手段を提供する。前記免疫抑制療法は、重症複合免疫不全症(SCID)の患者に見られるストア作動性カルシウム流入の消失によって実証される。T細胞活性において主な異常を有するT細胞免疫不全又はSCID患者のT細胞、繊維芽細胞、また時としてB細胞は、ストア作動性カルシウム流入において強い異常を示す(Feske等による論文(2001) Nature Immunol. 2:316-324; Paratiseti等による論文(1994) J. Biol. Chem. 269:32327-32335; および Le Deist等による論文(1995) Blood 85:1053-1062)。SCID患者は、適応免疫反応が不足しているが、主な臓器においていかなる機能障害又は毒性も示さない。SCID患者の表現型は、CRACチャネルの抑制が免疫抑制に対する効果的な方法(strategy)であることを示唆する。

【0067】

10

<炎症を含む疾患/不調及び免疫系に関連する疾患/不調>

本明細書に記載の化合物、組成物及び方法によって治療又は予防が可能な疾患または不調には、炎症に関与する及び/又は免疫系に関連する疾患および不調が含まれる。これらの疾患は、ぜんそく、慢性閉塞性肺疾患、リウマチ性関節炎、炎症性腸疾患、糸球体腎炎、多発性硬化症等の神経炎症疾患、及び免疫系の不調を含むが、これらに限定されない。

【0068】

炎症性メディエータによる好中球(PMN)の活性化は、細胞質カルシウム濃度を増加させることによって部分的に達成される。特にストア作動性カルシウム流入は、PMN活性化において重要な役割を果たすと考えられる。外傷は、PMNストア作動性カルシウム流入を増加させることが示されており(Hauser (2000) J. Trauma Injury Infection and Critical Care 48 (4):592-598)、増強されたストア作動性カルシウム流入に起因する細胞質カルシウム濃度の長期にわたる上昇は、ケモタキシンへの刺激応答連関を変化させると共に、傷を負った後のPMN機能障害の一因となる。それ故、ストア作動性カルシウムチャネルを介したPMN細胞質カルシウム濃度の調節は、PMN媒介性炎症、及び外傷、ショック、又は敗血症後の予備的な心血管の機能の抑制に有用である(Hauser等による論文、(2001) J. Leukocyte Biology 69 (1):63-68)。

20

【0069】

カルシウムは、リンパ球活性化において重要な役割を果たす。例えば、抗原刺激によるリンパ球の活性化は、結果として、細胞内遊離カルシウム濃度及び転写因子(活性化T細胞(NFAT)、NF- $\kappa$ B、JNK1、MEF2及びCREBの核内因子を含む)の活性化の急速な増加を生じる。NFATは、IL-2(及び他のサイトカイン)遺伝子の主要な転写制御因子である(例えば、Lewisによる論文(2001) Annu. Rev. Immunol 19:497-521を参照)。細胞内カルシウムレベルの持続的な上昇は、NFATを転写的に活性化状態に保つために必要とされると共に、ストア作動性カルシウム流入に依存する。リンパ球におけるストア作動性カルシウム流入の減少又は遮断は、カルシウム依存性リンパ球活性化を遮断する。したがって、細胞内カルシウムの調節、そして特にリンパ球におけるストア作動性カルシウム流入(例えば、ストア作動性カルシウム流入の減少又は除去)は、免疫及び免疫に関連する不調(例えば慢性免疫疾患/不調、急性免疫疾患/不調、自己免疫及び免疫不全疾患/不調、炎症、臓器移植片拒絶反応及び移植片対宿主病、及び異常な(例えば、活動亢進の)免疫反応に関与する疾患/不調を含む)の治療方法とすることができる。例えば、自己免疫疾患/不調の処置は、リンパ球内のストア作動性カルシウム流入の減少、遮断、又は除去に関与する。

30

40

【0070】

免疫障害の実施例は、乾癬、関節リウマチ、脈管炎、炎症性腸疾患、皮膚炎、骨関節炎、喘息、炎症性の筋肉疾患、アレルギー性鼻炎、膣炎、間質性膀胱炎、硬皮症、骨粗しょう症、湿疹、同種異型または異物移植(臓器、骨髄、幹細胞、および他の細胞および組織)移植片拒絶、移植片対宿主病、紅斑性狼瘡、炎症性疾患、I型糖尿病、肺線維症、皮膚筋炎、シェーグレン症候群、甲状腺炎(例えば橋本甲状腺炎の自己免疫性甲状腺炎)、重症筋無力症、自己免疫性溶血性貧血、多発性硬化症、嚢胞性繊維症、慢性再発肝炎、原発性胆汁性肝硬変、アレルギー性結膜炎およびアトピー性皮膚炎、を含んでいる。

【0071】

50

## &lt;癌及びその他の増殖性疾患&gt;

本明細書で説明される式(I)～(V)の化合物、それらの組成物及び方法は、悪性腫瘍の処置と関連して使用可能である。前記悪性腫瘍には、リンパ網内系組織由来、膀胱癌、乳癌、結腸癌、子宮内膜癌、頭頸部癌、肺癌、メラノーマ、卵巣癌、前立腺癌、及び直腸癌の悪性腫瘍が含まれるが、これらに限定されない。ストア作動性カルシウム流入は、癌細胞内の細胞増殖において重要な役割を果たし得る(Weiss等による論文、(2001) International Journal of Cancer 92 (6):877-882)。

## 【0072】

SOCEの抑制は、腫瘍細胞増殖の予防に十分である。ピラゾール誘導体BTP-2である、直接的なICRAC遮断薬は、ジャーカット細胞内のSOCE及び増殖を阻害し(Zittet等による論文 J. Biol. Chem., 279, 12427-12437, 2004)、結腸癌細胞のSOCE増殖および増殖を阻害する。持続的なSOCEには、ミトコンドリアの $\text{Ca}^{2+}$ 取り込みが必要であること(Nunez等による論文 J. Physiol. 571.1, 57-73, 2006)、そしてミトコンドリアの $\text{Ca}^{2+}$ 取り込みを防止することによりSOCE抑制がもたらされること(Hoth等による論文 P.N.A.S., 97, 10607-10612, 2000; Hoth等による論文 J. Cell. Biol. 137, 633-648, 1997; Glitsch等による論文 EMBO J., 21, 6744-6754, 2002)が提案されている。ジャーカット細胞の刺激は、持続的なSOCE及び $\text{Ca}^{2+}$ 依存性ホスファターゼカルシニューリンの活性を誘発する。このカルシニューリンは、NFATを脱リン酸化する。これにより、インターロイキン2の発現及び増殖が促進される。式(I)～(V)の化合物は、SOCEを阻害し、癌又は他の増殖性疾患又は疾病の処置に利用される。

## 【0073】

## &lt;肝疾患及び不調&gt;

本明細書で与えられる式(I)～(V)の化合物、それらの組成物及び方法を用いた処置又は予防可能な疾患又は不調は、肝臓の疾患又は肝疾患及び不調を含む。これらの疾患及び不調は、例えば、移植、肝炎、及び硬変に起因する肝損傷を含むが、これらに限定されない。

## 【0074】

ストア作動性カルシウム流入は、慢性肝炎に関連する(Tao等による論文(1999) J. Biol. Chem., 274(34):23761-23769)と同時に、低温保存-温再酸素化(warm reoxygenation)後の移植損傷に関連している(Elmadi等による論文、(2001) Am J. Physiology, 281(3 Part 1):G809-G815)。

## 【0075】

## &lt;腎疾患及び不調&gt;

本明細書にもたらされる方法を用いて処置又は予防可能な疾患又は不調は、腎又は腎臓の疾患及び不調を含む。メサンギウム細胞過形成は、しばしば、このような疾患及び不調の主要な特徴である。このような疾患及び不調は、IgAN、膜性増殖性糸球体腎炎、ループス腎炎を含む傷の免疫学又は他のメカニズムによって引き起こされる。メサンギウム細胞の複製の制御における不均衡もまた、進行性腎不全の病変形成において主要な役割を果たすことが明らかとなっている。

## 【0076】

通常の成人の腎臓内のメサンギウム細胞のターンオーバーは非常に低く、再生率は1%未満である。糸球体/腎疾患の顕著な特徴は、メサンギウム細胞の上昇した増殖率又は減少した細胞消失に起因するメサンギウム過形成である。メサンギウム細胞増殖が細胞消失せずに誘発された場合、例えば細胞分裂刺激に起因して、メサンギウム増殖性糸球体腎炎が結果として生じる。データによると、メサンギウム細胞成長の調整因子、特に成長因子は、ストア作動性カルシウムチャネルを調整することによって作用できることが示されている(Ma等による論文(2001) J Am. Soc. of Nephrology, 12:(1) 47-53)。ストア作動性カルシウム流入の修飾因子は、メサンギウム細胞増殖を阻害することにより、糸球体疾患の処置に役立つことができる。

## 【0077】

## &lt;ストア作動性カルシウムチャネル&gt;

臨床研究によると、SOCチャネルの一種であるCRACチャネルは、抗原へのT細胞応答に内在する遺伝子の活性化に絶対的に必要とされることが示される (Partiseti等による論文 J Biol. Chem., 269, 32327-32335, 1994; Feske等による論文 Curr. Biol. 15, 1235-1241, 2005)。CRACチャネルが抗原によるT細胞活性化に内在する遺伝子発現を操作するのに必要な持続的 $\text{Ca}^{2+}$ シグナルを生成するところの、Tリンパ球と同様に、SOCEは、細胞質 $\text{Ca}^{2+}$ レベル( $[\text{Ca}^{2+}]_i$ )の上昇の直接的な要因となる。持続的なカルシウム流入は、リンパ球活性化及び適応免疫反応に必要とされる。リンパ球へのカルシウム流入は、まずCRACチャネルを介して生じる。増加したカルシウムレベルは、免疫反応に必要とされるNFAT活性及びサイトカインの発現を誘発する。

10

## 【0078】

CRACチャネルは、特有の生物物理学的フィンガープリント、定量化可能なストア依存性、及びT細胞に不可欠な機能を有する。研究によると、CRACチャネルは二つの成分のタンパク質から形成され、これらはCRACチャネルを形成するのに相互作用していることが示されている。CRACチャネルは、二つの機能性成分、STIM1及びOrai1で構築されている。STIM1(stromal interaction molecule 1:間質相互作用分子1)は哺乳動物のERの $\text{Ca}^{2+}$ センサとして同定されている (Liou, J.等による論文 Curr Biol. 15, 1235-1241(2005); Roos, J.等による論文 J. Cell Biol. 169, 435-445 (2005); WO20041078995; US 2007/0031814)。Orai1/CRACM1は、哺乳動物のCRACチャネルの成分として同定された (Feske, S. 等による論文 Nature 441, 179-185 2006; Vig, M. 等による論文 Science 312, 1220-1223 2006; Zhang, S. L. 等による論文 Proc. Natl Acad. Sci. USA 103, 9357-9362 2006)。

20

## 【0079】

STIM1は、ERの $\text{Ca}^{2+}$ ストア内部の $\text{Ca}^{2+}$ センサであって、ストア枯渇に反応して細胞膜に近接するERの点へ移動する。Orai1は、細胞膜内にCRACチャネルのサブユニットを形成する孔である。二つの膜のタンパク質STIM1及びOrai1は、CRACチャネルの活性化に不可欠であることが各々示されている。

## 【0080】

STIM1及びOrai1の両方の発現は、ヒト胎児由来腎臓293細胞(HEK293細胞)内で発現し、機能性CRACチャネルを再構築する。Orai1の発現だけが、HEK293細胞内のストア作動性 $\text{Ca}^{2+}$ 流入、及びラット好塩基性白血球細胞内の $\text{Ca}^{2+}$ 放出依存性 $\text{Ca}^{2+}$ 電流(ICRAC)を強力に減少させる。しかし、ストア感知STIM1タンパク質と共に発現するため、Orai1はSOCEにおいて大量に増加し、 $\text{Ca}^{2+}$ 流入率を103倍にまで高める。この $\text{Ca}^{2+}$ 流入が完全にストア依存性であるというのは、同じ同時発現によって測定可能なストア依存性 $\text{Ca}^{2+}$ 流入が引き起こされないためである。流入は、ストア作動性チャネル遮断薬である2-アミノエトキシジフェニルボラートによって完全に遮断される。STIMタンパク質は、何の内因性チャネル特性とも結びつかない、 $\text{Ca}^{2+}$ ストア感知及び小胞体細胞膜を媒介する。Orai1は、 $\text{Ca}^{2+}$ 流入の原因である細胞膜チャネル成分に寄与する。Orai1の過剰発現によるCRACチャネル機能の抑制は、STIM1及びOrai1間の必要とされる化学量論を反映する (Soboloff等による論文、J. Biol. Chem. Vol. 281, no. 30, 20661-20665, 2006)。

30

40

## 【0081】

## &lt;間質相互作用分子(STIM)タンパク質&gt;

ストア作動性チャネルに対するマーカーとしてタブシガルジン活性化 $\text{Ca}^{2+}$ 流入を利用するショウジョウバエS2細胞におけるRNAiスクリーンにおいて、ある遺伝子は、実質的に減少した $\text{Ca}^{2+}$ 流入を与え、その遺伝子は、タンパク質の間質相互作用分子(Stim)のためにコード化された (Roos, J.等による論文、J. Cell Biol. 169, 435-445, 2005)。哺乳動物の細胞にはStimの二つの相同体であるSTIM1及びSTIM2が存在し、その両方は普遍的に分布することが明らかとなっている (Williams 等による論文、Biochem J. 2001Aug 1; 357(Pt 3):673-85)。STIM1は、ストア作動性 $\text{Ca}^{2+}$ 流入に対するERの $\text{Ca}^{2+}$ センサである。STIM1は、77kDaのI型膜タンパク質であり、複数の予測されるタンパク質相互作用又はシグナ

50

ル伝達ドメインを有している。また、STIM1はER内で支配的に配されているが、細胞膜内の限られた範囲内である。

#### 【 0 0 8 2 】

RNAiによってSTIM1をノックダウンすることにより、ジャーカットT細胞内のICRAC、並びにHEK293上皮細胞及びSH-SY5Y神経芽腫細胞内のストア作動性 $\text{Ca}^{2+}$ 流入が実質的に減少した。しかし、密接に関連するSTIM2をノックダウンしても効果が得られなかった。これらの結果により、ストア作動性チャネルの活性化メカニズムにおける、STIM(ショウジョウバエ)及びSTIM1(哺乳動物)の重要な役割が示される。STIM1は、ストア作動性チャネル自身であるとは考えにくい。STIM1は、チャネル様配列、および $\text{Ca}^{2+}$ 流入を適度に増強するのみのタンパク質の過剰発現を、有していない。STIM1は、ER等の細胞膜及び細胞内膜の両方に配されている(Manji 等による論文、*BiochimBiophys Acta*. 2000 Aug 31;148 1(1):147-55. 2000)。タンパク質配列は、該タンパク質配列が一旦膜に架かり、その $\text{NH}_2$ の終端部がERの内腔又は細胞外空間に向かって配向されている、ことを示唆している。 $\text{NH}_2$ の終端部は、EFハンドドメインを含み、ER内で $\text{Ca}^{2+}$ センサとして機能する。タンパク質は、また、タンパク質間相互作用ドメイン、特にコイルド・コイルドドメインを細胞質に含有し、かつ、ER(又は細胞外空間)内に無菌性モチーフ(SAM)を含有しており、両方とも予測される膜貫通ドメインの近傍にある。STIM1は、オリゴマー形成され、これによりER及び細胞膜内のタンパク質は、その二つを架橋するよう相互作用することが可能となる(Ross, J. 等による論文、*J. Cell Biol.* 169,435- (2005))。

10

#### 【 0 0 8 3 】

全反射照明蛍光(TIRF)及び共焦点顕微鏡法は、 $\text{Ca}^{2+}$ ストアが満たされている場合にはSTIM1がER全体に分配されるが、ストア枯渇した細胞膜近傍の分離した斑点内に再分配されることを明らかにする。ジャンクションのER領域へのSTIM1の再分配は、遅く(Liou, J. 等による論文、*Curr. Biol.* 15, 1235-1241 (2005); Zhang, S. L. 等による論文、*Nature* 437, 902-905 (2005);それは、数秒でCRACチャネルの開口部に先行し(Wu等による論文、*J. Cell Biol.* 174, 803-813 (2006))、それ故、CRACチャネルの活性化において本質的な工程となるのに、十分に速い。

20

#### 【 0 0 8 4 】

ストア枯渇は、CRACチャネルを介してストア作動性カルシウム流入を制御できる細胞膜にSTIM1を挿入することが示唆されている(Zhang, S. L. 等による論文、*Nature* 437, 902-905 (2005); Spassova, M. A. 等による論文、*Proc.Natl Acad.Sci.USA* 103,4040-4045(2006))。

30

#### 【 0 0 8 5 】

SOCEに対する $\text{Ca}^{2+}$ センサとしてのSTIM1の決定的証拠は、以下の通りである。すなわち、EFハンド構造モチーフの予測される $\text{Ca}^{2+}$ 結合残基の変異は、 $\text{Ca}^{2+}$ に対するその親和性を減少させることが期待されており、故にストア枯渇状態を模倣し、ストアが満たされている時でも、STIM1を斑点内へと自発的に再分配すると共に、SOCを介した構成的 $\text{Ca}^{2+}$ 流入を誘発すること、が決定的証拠である(Spassova, M. A. 等による論文、*Proc.Natl Acad.Sci.USA* 103,4040-4045 (2006); Liou, J. 等による論文、*Curr. Biol.* 15,1235-1241 (2005))。

40

#### 【 0 0 8 6 】

<Oraiタンパク質>

Orai1(CRACM1としても知られる)は、広範囲に発現した、33kDaの細胞膜タンパク質で、4つの膜貫通ドメインを有し、他のイオンチャネルへの重要な配列相同性が不足しているものである(Vig, M. 等による論文、*Science* 312,1220-1223 2006; Zhang, S. L. 等による論文、*Proc. Natl Acad. Sci. USA* 103,9357-9362 2006)。

#### 【 0 0 8 7 】

重症複合免疫不全(SCID)症のヒトの患者のT細胞の研究において、T細胞受容体連結又はストア枯渇は、 $\text{Ca}^{2+}$ 流入の活性化ができないことは、Orai1における単一の変異に起因することが示された(Feske, S. 等による論文、*Nature* 441,179-185 (2006))。

50

## 【 0 0 8 8 】

他の哺乳動物のOrai同族体は、例えばOrai2およびOrai3が存在する。しかしながら、それらの機能は明らかに定義されない。Orai2及びOrai3は、HEK細胞内でSTIM1が過剰発現した場合にSOCチャネル活性を示すことが可能である(Mercer, J. C. 等による論文、J. Biol. Chem. 281, 24979-24990 (2006))。

## 【 0 0 8 9 】

Orai1がCRACチャネルの孔に起因するという証拠は、Orai1変異原性試験によって得られた。 $\text{Ca}^{2+}$ イオンに対するCRACチャネルの選択性は、Glu106又はGlu190の変異により示された。この変異は、 $\text{Ca}^{2+}$ 結合能力を弱めて一価カチオンの透過性を遮断する(電位開口型 $\text{Ca}^{2+}$ チャネルに対して説明されたメカニズムと同様である)(Yeromin, A. V. 等による論文、Nature 443, 226-229 2006; Vig, M. 等による論文、Curr. Biol. 16, 2073-2079 2006; Prakriya, M. 等による論文、Nature 443, 230-233 2006)。

## 【 0 0 9 0 】

I-IIループ(Asp110及びAsp112)の一对のアスパラギン酸上の電荷を中和することは、 $\text{Gd}^{3+}$ による遮断及び細胞外 $\text{Ca}^{2+}$ による外向き電流の遮断を減少する。これはこれら負に帯電した部位が、孔の口部付近の多価カチオンの蓄積を促進し得ることを示している。

## 【 0 0 9 1 】

電流がICRACに非常に似ているOrai1の過剰発現を介して観察された。そしてOrai1が多量体を形成可能である(Yeromin, A. V. 等による論文、Nature 443, 226-229 2006; Vig, M. 等による論文、Curr. Biol. 16, 2073-2006 2006; Prakriya, M. 等による論文、Nature 443, 230-233 2006)という事実は、前記の観察が、未変性のCRACチャネルがOrai1の多量体だけ、または、密接に関連するサブユニットOrai2及び/又はOrai3との組み合わせである、ということを示している。

## 【 0 0 9 2 】

<機能性ストア作動性カルシウムチャネル>

SOCチャネルの特徴付けは、SOCチャネルの一種であるCRACチャネルによりほとんど得られる。CRACチャネル活性は、ER管腔から $\text{Ca}^{2+}$ が失われることによって誘発される。 $\text{Ca}^{2+}$ は、STIM1及びOrai1の作用を介して細胞膜内のCRACチャネルの開口部に結合する。 $\text{Ca}^{2+}$ の枯渇は、STIM1によって検知され、細胞膜に隣接する接合部ERに $\text{Ca}^{2+}$ を蓄積させる。開口CRACチャネルを位置づけるTIRF-に基づく $\text{Ca}^{2+}$ イメージングの研究において、 $[\text{Ca}^{2+}]_i$ の上昇はSTIM1の点を共局在化するために見られ、これはCRACチャネルがこれらの部位に非常に接近している状態においてのみ開放するという事実を直接示している(Luik等による論文、J. Cell Biol. 174, 815-825 (2006))。

## 【 0 0 9 3 】

STIM1及びOrai1両方を同時発現する細胞において、ストア枯渇はOrai1を単独で分散型の分布から移動させ、STIM1と正反対の細胞膜内に蓄積させ、これにより、STIM1はチャネルを活性化させることが可能になる(Luik 等による論文、J. Cell Biol. 174, 815-825 2006; Xu, P. 等による論文、Biochem. Biophys. Res. Commun. 350, 969-976 2006)。したがって、CRACチャネルは、細胞膜内のER及びOrai1内のSTIM1の並置されたクラスターによって形成される。Orai1/STIM1がクラスターに分かれるところの、(約10-25nmの)ERおよび細胞膜の間のジャンクションの隙間は、STIM1とOrai1の間のタンパク質間相互作用を可能にするほど十分に小さいものでも良い。このことは、過剰発現したSTIM1及びOrai1が免疫共沈降され得るという事実によって支持される(Yeromin, A. V. 等による論文等による論文、Nature 443, 226-229 2006; Vig, M. 等による論文、Curr. Biol. 16, 2073-2079 2006)。

## 【 0 0 9 4 】

したがって、STIM1及びOrai1は、直接又は多タンパク質複合体の構成物と相互作用する。このことに対する支持は、STIM1単独によるその細胞質部分の発現が、ある研究においてCRACチャネルを活性化するのに十分であった場合に見られた(Huang, G. N. 等による論文、Nature Cell Biol. 8, 1003-1010 (2006))。そしてERM/コイルド・コイル及びその



他のC末端ドメインを除去する効果は、STIM1のクラスター化及びSOCチャネル活性化の役割を示唆する(Baba, Y. 等による論文、Proc.Natl Acad.Sci.USA 103,16704-16709(2006))。STIM1の腔側において、単離されたEF-SAM領域は、インビトロ内でのCa<sup>2+</sup>除去に応じて、二量体及び高次多量体を形成する。二量体及び高次多量体は、STIM1のオリゴマー形成がストア作動性カルシウム活性化における初期の工程であることを示す(Stathopoulos 等による論文、J.Biol.Chem.281,35855-35862 (2006))。

#### 【0095】

幾つかの実施形態では、本明細書に記載されている式(I)~(V)の化合物は、SOCE及び/又はICRACの阻害または減少等で、細胞内カルシウムを調節する。他の実施形態では、式(I)~(V)の化合物による調節は、様々な効果に起因する。即ち、タンパク質への結合、タンパク質との相互作用、あるいは細胞内カルシウム調節に関与するタンパク質(例えばSTIMタンパク質及び/又はOraiタンパク質)の相互作用、活性、レベル、または任意の物理的、構造的または他の特性の調節等の効果に起因するが、これらに限定されない。

10

#### 【0096】

例えば、細胞内カルシウムの調節に関与するタンパク質と試験薬との結合又は相互作用を査定する方法は、NMR、質量分析、蛍光分光法、シンチレーション近接アッセイ、表面プラズモン共鳴アッセイ及びその他を含む。細胞内カルシウムの調節に関与するタンパク質の相互作用、活性、レベル又は任意の物理的、構造的または他の特性を査定する方法の例は、FRETアッセイと、活性アッセイと、を含むがこれらに限定されない。FRETアッセイは、タンパク質の相互作用、NMR、X線結晶解析、及び円二色性への影響を評価し、タンパク質相互作用とタンパク質の物理的、構造的特性への効果を評価するものである。活性アッセイは、タンパク質の特定の活性を評価するのに適したものである。

20

#### 【0097】

<化合物>

本明細書に記載の化合物は、細胞内カルシウムを調節し、細胞内カルシウムの調節が有益な効果を有する疾患又は疾病の処置において使用できる。1つの実施形態では、本明細書に記載の化合物は、ストア作動性カルシウム流入を阻害する。1つの実施形態では、式(I)~(V)の化合物は、SOCEユニットの構築を阻止する。別の実施形態では、式(I)~(V)の化合物は、ストア作動性カルシウムチャネル複合体を形成するタンパク質の機能的相互作用を変化させる。1つの実施形態では、式(I)~(V)の化合物は、Orai1を伴うSTIM1の機能相互作用を変化させる。他の実施形態では、式(I)~(V)の化合物は、SOCチャネル孔の遮断薬である。他の実施形態では、式(I)~(V)の化合物は、CRACチャネル孔の遮断薬である。

30

#### 【0098】

1つの態様では、本明細書に記載の化合物は、活性化されたSOCチャネルに直接関連した電気生理学による電流(ISOC)を阻害する。別の態様では、本明細書に記載の化合物は、活性化されたCRACチャネルに直接関連した電気生理学による電流(ICRAC)を阻害する。

#### 【0099】

細胞内カルシウムの調節から恩恵を受ける疾患又は不調は、免疫系関連の疾患(例えば、自己免疫疾患)、炎症に関連する疾患又は不調(例えば、ぜんそく、慢性閉塞性肺疾患、リウマチ性関節炎、炎症性腸疾患、糸球体腎炎、神経炎症疾患、多発性硬化症、及び免疫系の不調)、癌、又はその他の増殖性疾患、腎臓病及び肝臓病を含むが、これらに限定されない。1つの態様において、本明細書に記載の化合物は、免疫抑制剤として用いられ、移植片拒絶反応、同種又は異物移植片拒絶反応(臓器、骨髄、幹細胞、その他細胞及び組織)、移植片対宿主疾患を予防する。移植片拒絶反応は、組織又は臓器移植の結果生じ得る。移植片対宿主疾患は、骨髄又は幹細胞移植の結果生じ得る。

40

#### 【0100】

本明細書に記載の化合物は、ストア作動性カルシウムチャネル複合体の少なくとも一部のタンパク質の活性、相互作用を調節し、或いはストア作動性カルシウムチャネル複合体の少なくとも一部のタンパク質と結合し又は相互に作用する。1つの実施形態では、本明

50

細書に記載の化合物は、カルシウム放出依存性カルシウムチャネル複合体の少なくとも一部のタンパク質の活性、相互作用を調節し、或いはカルシウム放出依存性カルシウムチャネル複合体の少なくとも一部のタンパク質と結合又は相互に作用する。1つの態様では、本明細書に記載の化合物は、機能ストア作動性カルシウムチャネル複合体のレベルを減少する。1つの態様では、本明細書に記載の化合物は、活性化ストア作動性カルシウムチャネル複合体のレベルを減少する。1つの態様では、ストア作動性カルシウムチャネル複合体は、カルシウム放出依存性カルシウムチャネル複合体である。

#### 【0101】

本明細書に記載の疾患又は不調を処置するための化合物は、疾患又は不調を有する被検体に投与された場合、疾患又は不調の兆候又は現れを効果的に減少、回復、又は除去する。本明細書に記載の化合物は、また、まだ疾患又は不調の兆候が明らかになっていない、疾患又は不調になりやすい患者へも投与可能であり、兆候の進行を防ぐ又は遅らせるものである。薬剤は、このような効果を単体で又はその他の薬剤と組み合わせて有することができ、或いは他の薬剤の治療効果を増強させるために機能することができる。

10

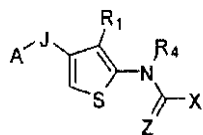
#### 【0102】

本明細書に記載の化合物、その薬学的に許容される塩、薬学的に許容されるプロドラッグ、又は薬学的に許容可能な溶媒和化合物は、細胞内カルシウムを調節し、そして細胞内カルシウムの調節により利益がもたらされる患者の処置に用いることができる。

#### 【0103】

1つの態様では、化合物は、式(I)のものである。即ち、

20



式(I);

ここで、

Aは、フェニル、あるいはベンゾフランであり、ここで、フェニルおよびベンゾフランは、少なくとも1つのRで各々随意に置換され;

あるいは、Aは、隣接した炭素原子上の2つのR基により置換されたフェニルであり、ここで、2つのR基、およびそれらに付けられる炭素原子は、C<sub>4</sub>-C<sub>8</sub>シクロアルキルまたはC<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>ヘテロシクロアルキルを形成し;

30

Rは、F、Cl、Br、I、-CN、-NO<sub>2</sub>、-CF<sub>3</sub>、-OH、-OR<sub>3</sub>、-OCF<sub>3</sub>、-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>、-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>R<sub>3</sub>、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキレンアルキン、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>シクロアルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>ヘテロアルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>ハロアルキル、テトラゾリル、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>ヘテロシクロアルキル、フェニル、-NHS(=O)<sub>2</sub>R<sub>3</sub>、S(=O)<sub>2</sub>N(R<sub>4</sub>)<sub>2</sub>、-C(=O)CF<sub>3</sub>、-C(=O)NHS(=O)<sub>2</sub>R<sub>3</sub>、-S(=O)<sub>2</sub>NHC(=O)R<sub>4</sub>、N(R<sub>4</sub>)<sub>2</sub>、-N(R<sub>4</sub>)C(=O)R<sub>3</sub>、-CO<sub>2</sub>R<sub>4</sub>、-C(=O)R<sub>3</sub>、-OC(=O)R<sub>3</sub>、-C(=O)N(R<sub>4</sub>)<sub>2</sub>、-SR<sub>3</sub>、-S(=O)R<sub>3</sub>および-S(=O)<sub>2</sub>R<sub>3</sub>から選択され;

Jは、単結合、NHS(=O)<sub>2</sub>、S(=O)<sub>2</sub>N(R<sub>4</sub>)、-C(=O)、-C(=O)NHS(=O)<sub>2</sub>、-S(=O)<sub>2</sub>NHC(=O)、N(R<sub>4</sub>)、-N(R<sub>4</sub>)C(=O)、-CO<sub>2</sub>、-C(=O)、-OC(=O)、-C(=O)N(R<sub>4</sub>)、-S、-S(=O)、-S(=O)<sub>2</sub>、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキレン、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>アルケニレン、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>アルキニレン、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>ヘテロアルキレン、C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>シクロアルキレン、またはC<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>ヘテロシクロアルキレンであり、ここで、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキレン、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>アルケニレン、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>アルキニレン、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>ヘテロアルキレン、C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>シクロアルキレン、およびC<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>ヘテロシクロアルキレンは、少なくとも1つのRにより随意に置換され;

40

R<sub>1</sub>は、CO<sub>2</sub>R<sub>2</sub>またはカルボン酸バイオアイソスターであり、ここで、R<sub>2</sub>は、水素、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>シクロアルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>ハロアルキル、フェニル、あるいはベンジルであり;

Zは、O、S、NH、N-CNまたはCHNO<sub>2</sub>であり;

Xは、W-L-フェニル、W-L-B、B、W-L-DまたはDであり、ここで、フェニル、B、およびDは、少なくとも1つのRにより各々随意に置換され;

50

Lは、メチレン、少なくとも1つのRにより置換されたエチレン、 $C_3$ - $C_6$ アルキレン、 $C_2$ - $C_6$ アルケニレン、 $C_2$ - $C_6$ アルキニレン、 $C_1$ - $C_6$ ヘテロアルキレン、 $C_3$ - $C_6$ シクロアルキレン、あるいは $C_2$ - $C_6$ ヘテロシクロアルキレンであり、ここで、メチレン、 $C_3$ - $C_6$ アルキレン、 $C_2$ - $C_6$ アルケニレン、 $C_2$ - $C_6$ アルキニレン、 $C_1$ - $C_6$ ヘテロアルキレン、 $C_3$ - $C_6$ シクロアルキレン、そして $C_2$ - $C_6$ ヘテロシクロアルキレンは、少なくとも1つのRにより随意に置換され；

Bは、フラン、チオフェン、ピロール、ピリジン、オキサゾール、チアゾール、イミダゾール、チアジアゾール、イソオキサゾール、イソチアゾール、ピラゾール、ピリダジン、ピリミジン、ピラジン、オキサジアゾール、チアジアゾール、トリアゾール、インドール、ベンゾキサゾール、ベンゾチアゾール、ベンズイミダゾール、ベンゾオキサジアゾール、ベンゾチアジアゾール、ベンゾトリアゾール、ピラゾロピリジン、イミダゾピリジン、ピロロピリジン、ピロロピリミジン、インドリジン、プリン、フロピリジン、チエノピリジン、フロピロール、フロフラン、チエノフラン、1,4-ジヒドロピロロピロール、チエノピロール、チエノチオフェン、キノリン、イソキノリン、フロピラゾロ、チエノピラゾロ、そして1,6-ジヒドロピロロピラゾールから選択され；

Dは、 $C_3$ - $C_{10}$ シクロアルキルまたは $C_2$ - $C_9$ ヘテロシクロアルキルであり；

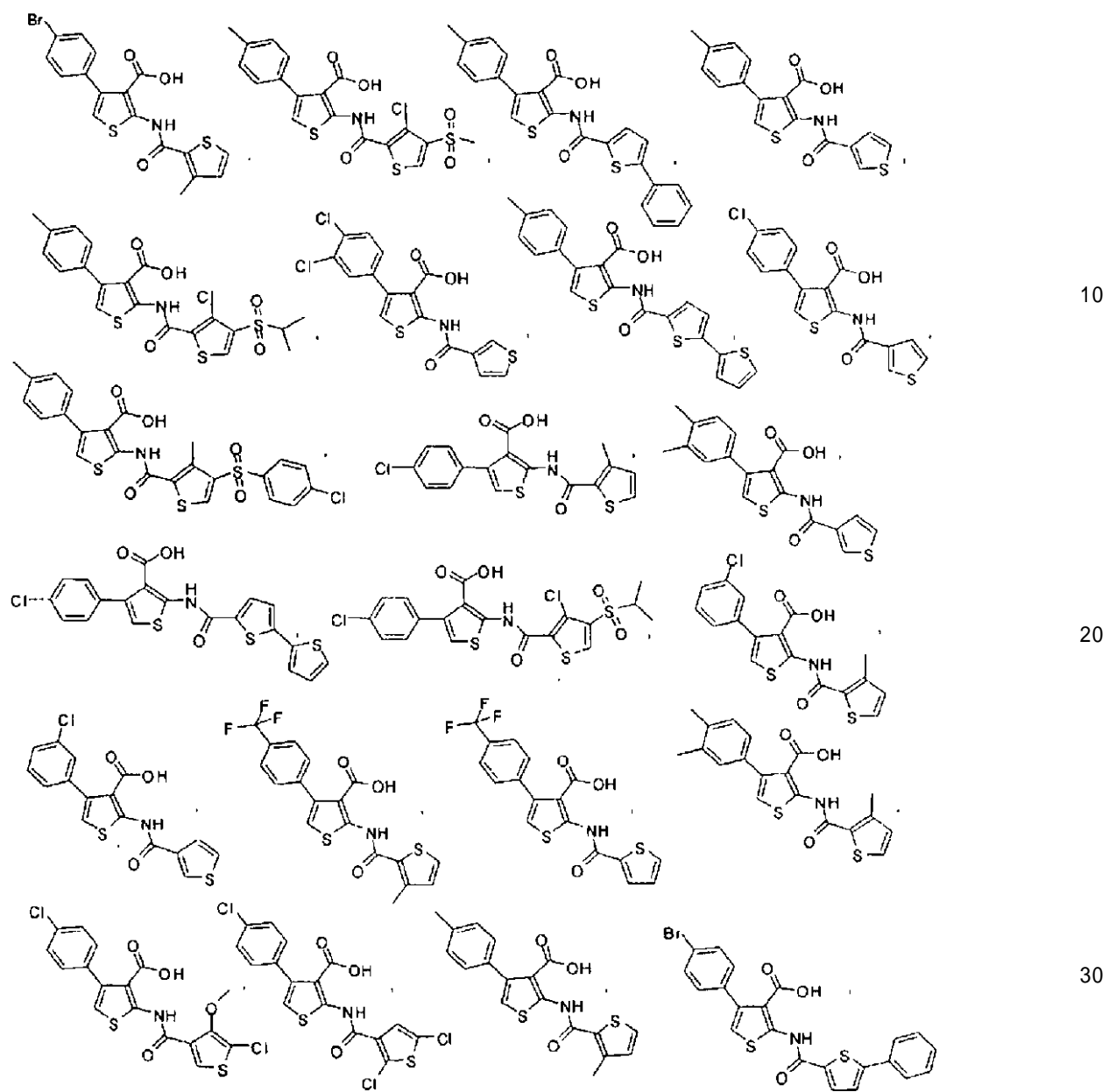
各 $R_3$ は、 $C_1$ - $C_6$ アルキル、 $C_1$ - $C_6$ ハロアルキル、 $C_3$ - $C_8$ シクロアルキル、フェニルおよびベンジルから独立的に選択され；

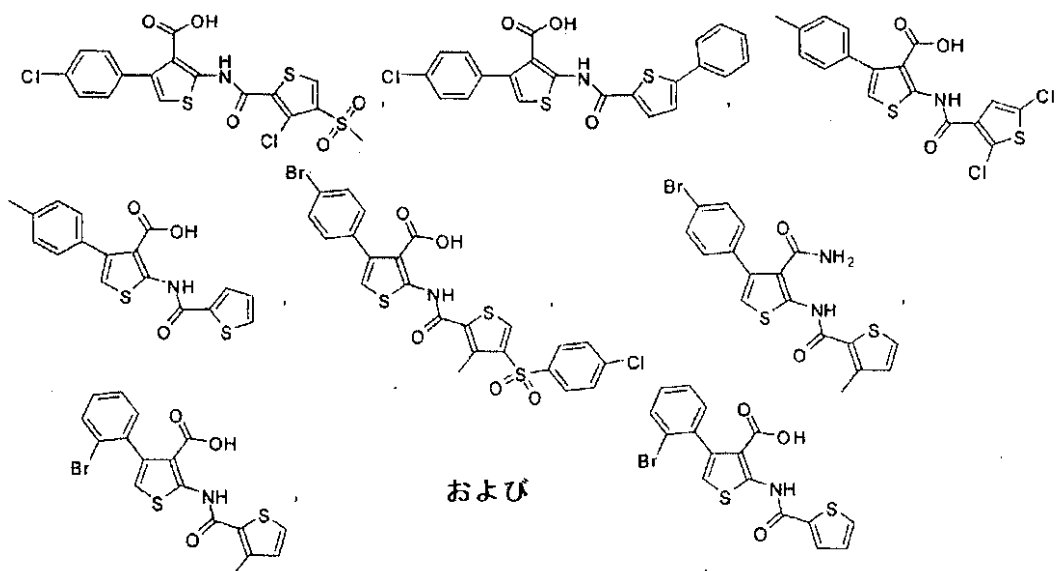
各 $R_4$ は、水素、 $C_1$ - $C_6$ アルキル、 $C_1$ - $C_6$ ハロアルキル、 $C_3$ - $C_8$ シクロアルキル、フェニルおよびベンジルから独立的に選択され；

あるいは、化合物は、それらの薬学的に許容可能な塩、溶媒化合物、N-酸化物またはプロドラッグである。

#### 【0104】

1つの実施形態では、式(I)の化合物は、XがBのものである。別の実施形態では、Bは、チオフェン、フランおよびピロールから選択される。別の実施形態では、チオフェン、フランおよびピロールは、少なくとも1つのRにより随意に置換される。また別の実施形態では、Bは、チオフェンであり、F、Cl、Br、I、-CN、アルキン、 $C_1$ - $C_6$ アルキルアルキン、-NO<sub>2</sub>、-CF<sub>3</sub>、-OH、-OR<sub>3</sub>、-OCF<sub>3</sub>、 $C_1$ - $C_6$ アルキル、 $C_3$ - $C_6$ シクロアルキル、 $C_1$ - $C_6$ フルオロアルキル、 $C_1$ - $C_6$ ヘテロアルキル、 $C_1$ - $C_6$ ハロアルキル、テトラゾリル、 $C_2$ - $C_6$ ヘテロシクロアルキル、およびフェニルから選択された少なくとも1つのRにより置換される。また別の実施形態では、Rは、F、Cl、BrおよびIから選択される。別の実施形態では、Rは、 $C_1$ - $C_6$ アルキルである。さらなる実施形態では、 $C_1$ - $C_6$ アルキルは、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、およびtert-ブチルである。また別の実施形態では、Rは、OR<sub>3</sub>である。さらなる実施形態では、R<sub>3</sub>は、 $C_1$ - $C_6$ アルキルである。別の実施形態では、 $C_1$ - $C_6$ アルキルは、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、およびtert-ブチルである。1つの実施形態では、R<sub>3</sub>は、メチルである。1つの実施形態では、Bは、フェニルにより置換されたチオフェンである。1つの実施形態では、Rは、チオフェンである。別の実施形態では、Rは、-S(=O)<sub>2</sub>R<sub>3</sub>であり、また、R<sub>3</sub>は、 $C_1$ - $C_6$ アルキルである。別の実施形態では、 $C_1$ - $C_6$ アルキルは、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、およびtert-ブチルである。別の実施形態では、Bは、チオフェンであり、R<sub>3</sub>は、F、Cl、Br、I、-CN、アルキン、 $C_1$ - $C_6$ アルキルアルキン、-NO<sub>2</sub>、-CF<sub>3</sub>、-OH、-OR<sub>3</sub>、-OCF<sub>3</sub>、 $C_1$ - $C_6$ アルキル、 $C_3$ - $C_6$ シクロアルキル、 $C_1$ - $C_6$ フルオロアルキル、 $C_1$ - $C_6$ ヘテロアルキル、 $C_1$ - $C_6$ ハロアルキル、テトラゾリル、 $C_2$ - $C_6$ ヘテロシクロアルキル、フェニルから選択された少なくとも1つの置換基により置換されたフェニルである。別の実施形態では、 $C_1$ - $C_6$ アルキルは、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、およびtert-ブチルである。さらなる実施形態では、化合物は、次のものから選択されたものである。即ち、





10

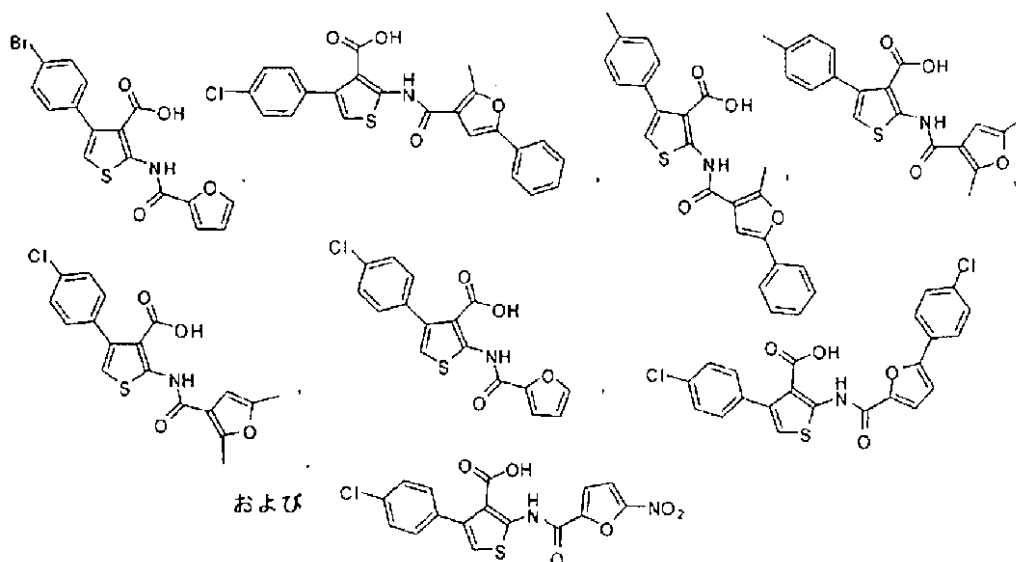
あるいは、化合物は、それらの薬学的に許容可能な塩、溶媒化合物またはプロドラッグである。

#### 【0105】

また、別の実施形態では、Bは、フランであり、F、Cl、Br、I、-CN、アルキン、 $C_1-C_6$ アルキルアルキン、 $-NO_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-OH$ 、 $-OR_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $C_1-C_6$ アルキル、 $C_3-C_6$ シクロアルキル、 $C_1-C_6$ フルオロアルキル、 $C_1-C_6$ ヘテロアルキル、 $C_1-C_6$ ハロアルキル、テトラゾリル、 $C_2-C_6$ ヘテロシクロアルキル、そしてフェニルから選択された少なくとも1つのRで置換されたものである。また別の実施形態では、Rは、F、Cl、BrおよびIから選択される。別の実施形態では、Bは、少なくとも1つの $C_1-C_6$ アルキルにより置換されたフランである。さらなる実施形態では、 $C_1-C_6$ アルキルは、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチ、およびtert-ブチルである。また別の実施形態では、Rは、 $OR_3$ である。さらなる実施形態では、 $R_3$ は、 $C_1-C_6$ アルキルである。別の実施形態では、 $C_1-C_6$ アルキルは、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、およびtert-ブチルである。1つの実施形態では、 $R_3$ は、メチルである。1つの実施形態では、Bは、フェニルにより置換されたフランである。1つの実施形態では、フェニルは、少なくとも1つのハロゲンにより置換される。さらなる実施形態では、化合物は、次のものから選択されたものである。即ち、

20

30



40

あるいは、化合物は、それらの薬学的に許容可能な塩、溶媒化合物またはプロドラッグである。

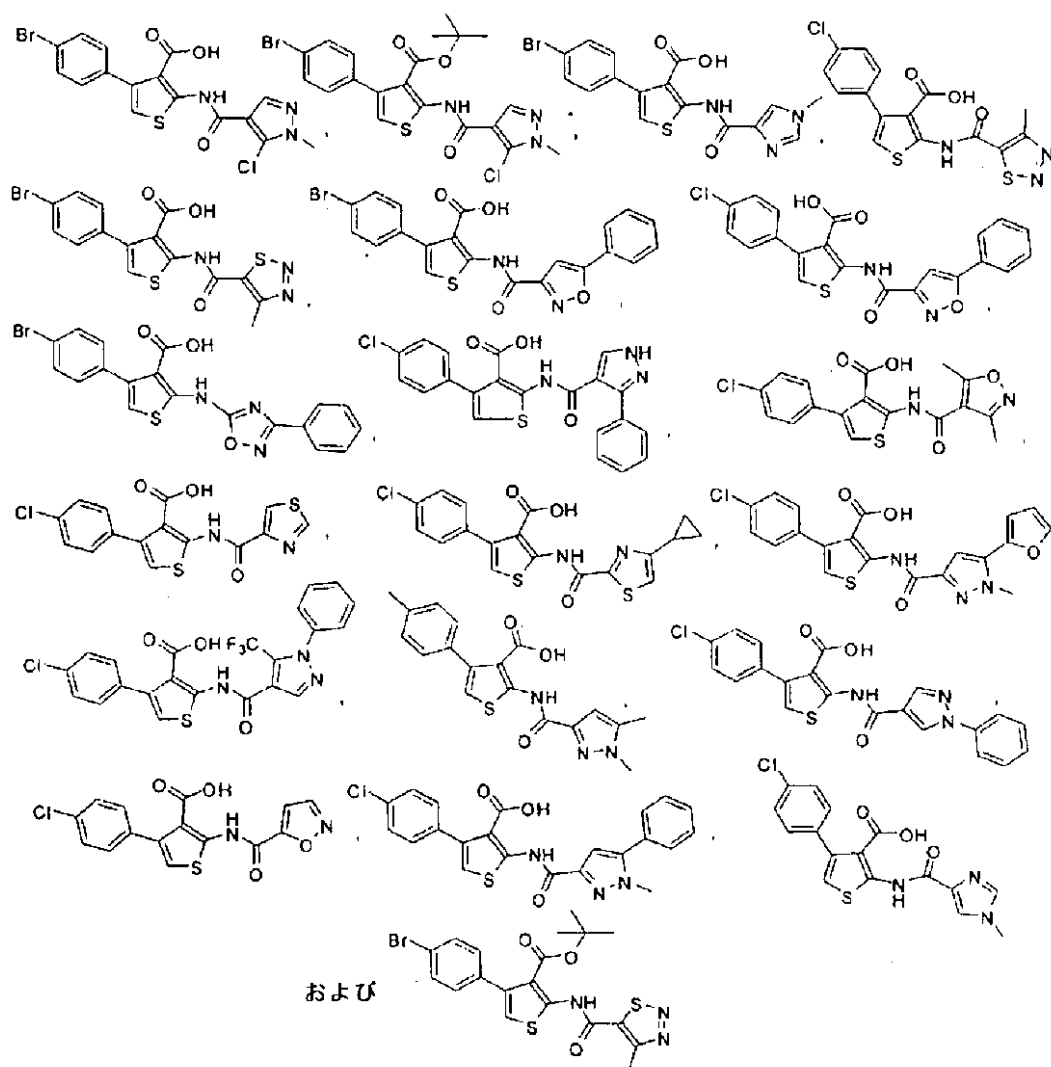
50

## 【0106】

1つの実施形態では、式(1)の化合物があり、ここで、ヘテロアリールは、少なくとも1つのRで随意に置換された単環式ヘテロアリールである。別の実施形態では、ヘテロアリールは、5員の単環式ヘテロアリールまたは6員の単環式ヘテロアリールであり、ここで、ヘテロアリールは、少なくとも1つのRにより随意に置換されている、0または1のO原子、0または1のS原子、0-3のN原子および少なくとも2つの炭素原子を含んでいる。別の実施形態では、ヘテロアリールは、フラニル、チエニル、ピロリル、オキサゾリル、チアゾリル、イミダゾリル、ピラゾリル、イソキサゾリル、イソチアゾリル、1,3,4-チアジアゾリル、ピリジニル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、およびトリアジニルの中から選択された、少なくとも1つのRにより随意に置換された、5員または6員のヘテロアリールである。1つの実施形態では、式(1)の化合物があり、ここで、単環式ヘテロアリールは、環の中に少なくとも1つのN原子を有している5員の単環式ヘテロアリールである。別の実施形態では、5員の単環式ヘテロアリールは環内に1又は2のN原子を有している。さらなる実施形態では、5員の単環式ヘテロアリールは1つのS原子を有している。さらなる実施形態では、5員の単環式ヘテロアリールは1つのO原子を有している。また、さらなる実施形態では、5員の単環式ヘテロアリールは少なくとも1つのRで置換されている。またさらなる実施形態では、Rは、ハロゲンである。別の実施形態では、Rは、C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>シクロアルキルである。別の実施形態では、Rは、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、またはシクロヘキシルである。別の実施形態では、Rは、ヘテロアリールである。さらなる実施形態では、Rは、ハロゲンにより随意に置換されたフェニルである。また別の実施形態では、Rは、例えば、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、およびtert-ブチル等のC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルである。さらなる実施形態では、化合物は、次のものから選択されたものある。即ち、

10

20



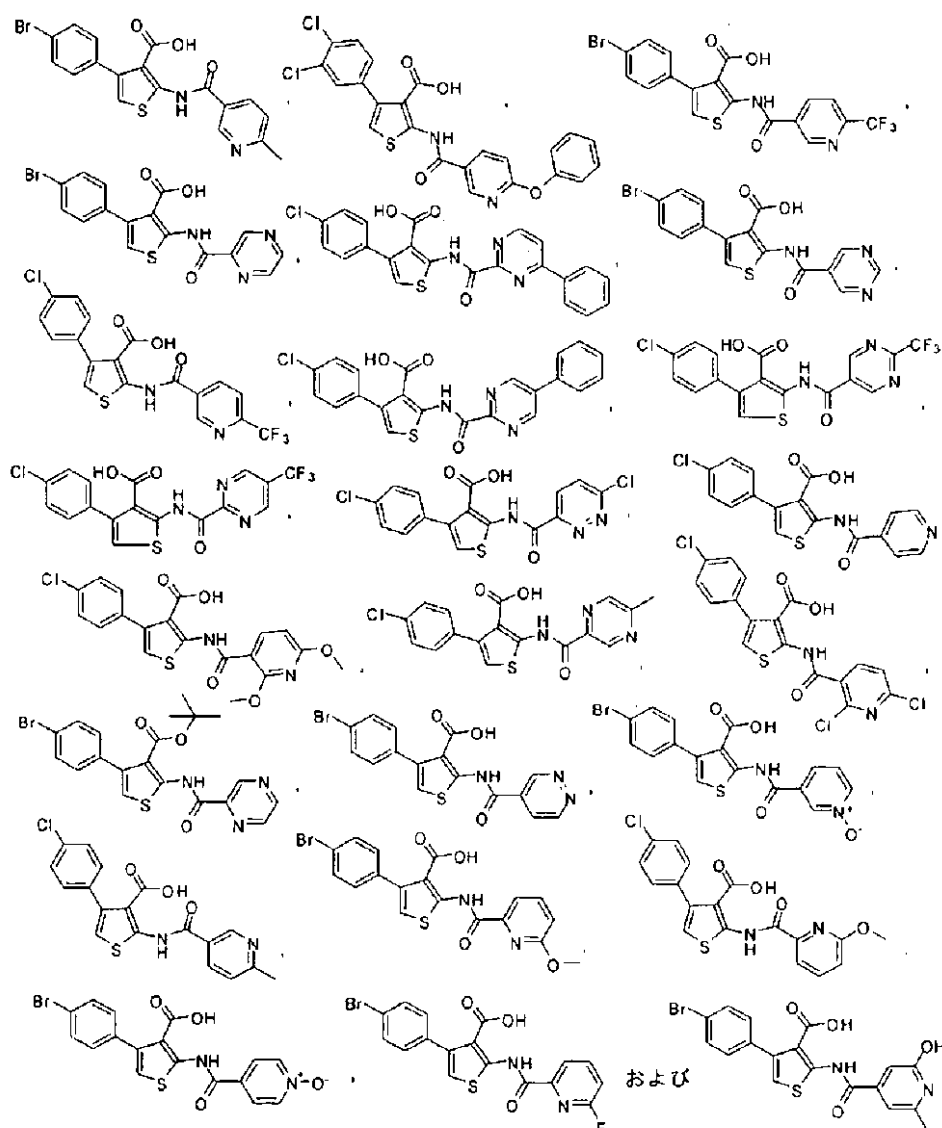
あるいは、化合物は、それらの薬学的に許容可能な塩、溶媒化合物、N-酸化物またはプロドラッグである。

#### 【0107】

別の実施形態では、ヘテロアリールは、6員のテロアリールであり、ここで、ヘテロアリールは、0または1つのO原子、0または1つのS原子、1-3のN原子、および少なくとも2つの炭素原子を含んでおり、少なくとも1つのRにより随意に置換されている。またさらなる実施形態では、ヘテロアリールは、環に1-3のN原子を包含している6員のヘテロアリールであり、少なくとも1つのRにより随意に置換されている。またさらなる実施形態では、6員のヘテロアリールは、1つのN原子で置換される。別の実施形態では、6員のヘテロアリールは、2つのN原子で置換される。またさらなる実施形態では、6員のヘテロアリールは、3つのN原子で置換される。別の実施形態では、ヘテロアリールは、ピリジニル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、およびトリアジニルの中から選択された6員のヘテロアリールであり、少なくとも1つのRにより随意に置換される。1つの実施形態では、6員のヘテロアリールは、2つのRにより置換される。さらなる実施形態では、6員のヘテロアリールは、ハロゲン、 $C_1$ - $C_6$ アルキル、 $C_1$ - $C_6$ ハロアルキル、フェニル、ヒドロキシ、または $OR_3$ から選択されたRにより置換される。1つの実施形態では、ハロゲンは、Fである。別の実施形態では、ハロゲンは、Clである。またさらなる実施形態では、ハロゲンはIである。また別の実施形態では、式(I)の化合物があり、ここで、Bは、少なくとも1つの $R_3$ により置換された6員のヘテロアリールであり、ここで、 $R_3$ は、メチルまたはフェニルである。

#### 【0108】

さらなる実施形態では、化合物は、以下の構造を有している。即ち；



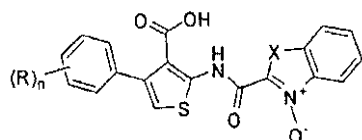
あるいは、化合物は、それらの薬学的に許容可能な塩、溶媒化合物、N-酸化物またはプロドラッグである。

#### 【0109】

また本明細書に示されているものは、式(I)~(V)の化合物(例えば、BはピリジンN-酸化物である)のN-酸化物形状のものである。1つの実施形態では、式(I)~(V)の化合物があり、ここで、ヘテロアリアルが窒素原子を含んでいる時、N-酸化物形状も存在する。また別の実施形態では、窒素原子はヘテロアリアル環の一部である。別の実施形態では、窒素原子はヘテロアリアル環上で置換されるアミノ基である。別の実施形態では、N-酸化物は、アミノN-酸化物である。またさらなる実施形態では、少なくとも1つの窒素原子を含んでいるヘテロアリアル環のN-酸化物形状(フォーム: form)がある。別の実施形態では、2つのチッ素原子を包含しているヘテロアリアル環のN-酸化物形状がある。

#### 【0110】

また、本明細書に記載されているのは、式(I)の化合物のN-酸化物代謝生成物形状のものである。1つの実施形態では、式(I)の化合物のN-酸化物代謝生成物形状は、以下の構造を有する。即ち、



ここで、Xは、O、SまたはNR<sub>1</sub>から選択され;



R<sub>1</sub>は、水素またはC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルであり；

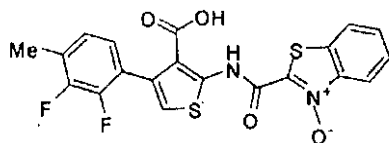
Rは、F、Cl、Br、I、-CN、-NO<sub>2</sub>、-CF<sub>3</sub>、-OH、-OR<sub>3</sub>、-OCF<sub>3</sub>、-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキレンアルキン、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>シクロアルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>ヘテロアルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>ハロアルキル、テトラゾリル、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>ヘテロシクロアルキル、フェニル、-NHS(=O)<sub>2</sub>R<sub>3</sub>、S(=O)<sub>2</sub>N(R<sub>4</sub>)<sub>2</sub>、-C(=O)CF<sub>3</sub>、-C(=O)NHS(=O)<sub>2</sub>R<sub>3</sub>、-S(=O)<sub>2</sub>NHC(=O)R<sub>4</sub>、N(R<sub>4</sub>)<sub>2</sub>、-N(R<sub>4</sub>)C(=O)R<sub>3</sub>、-CO<sub>2</sub>R<sub>4</sub>、-C(=O)R<sub>3</sub>、-OC(=O)R<sub>3</sub>、-C(=O)N(R<sub>4</sub>)<sub>2</sub>、-SR<sub>3</sub>、-S(=O)R<sub>3</sub>および-S(=O)<sub>2</sub>R<sub>3</sub>から選択され；

R<sub>3</sub>とR<sub>4</sub>は、前に述べられたものであり；

nは、0-5の整数である。

#### 【0111】

1つの実施形態では、XがSである、上に記述された代謝生成物がある。別の実施形態では、RはF、Cl、Br、I、およびC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルから選択される。別の実施形態では、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルは、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、およびtert-ブチルである。また別の実施形態では、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルは、メチルである。さらなる実施形態では、nは、1である。またさらなる実施形態では、nは、2である。別の実施形態において、nは、3である。式(1)の化合物のN-酸化物代謝生成物形状は、1つの実施形態では、



を有している。

#### 【0112】

1つの実施形態では、式(1)の化合物のN-酸化物代謝生成物形状は、本明細書に記載の方法によって調合されている。別の実施形態では、式(1)の化合物のN-酸化物代謝生成物形状は、ベンゾチアゾール、ベンズイミダゾールまたはベンゾキサゾールに限定的でなく、以下の式(1)の化合物でもよい。ここで、Xは、ほんの一例として、ピロール、ピラゾール、オキサゾール、オキサジアゾール、チアゾール、チアジアゾール、イミダゾール、トリアゾール、チアジアゾール、イソオキサゾール、イソチアゾール、ベンゾオキサジアゾール、ベンゾトリアゾール、インドール、ピリジン、ピリミジン、ピリダジン、ピラジン、キノリン、イソキノリンおよびキノキサリンのような窒素原子を有しているヘテロアリアルである。

#### 【0113】

別の実施形態では、式(1)の化合物は、二環式ヘテロアリアルが少なくとも1つのRで随意に置換されたものである。別の実施形態では、ヘテロアリアルは、8員の二環式ヘテロアリアル、9員の二環式ヘテロアリアルまたは10員の二環式ヘテロアリアルであり、ここで、ヘテロアリアルは、0、1または2つのO原子、0、1または2つのS原子、0~3のN原子および少なくとも2つの炭素原子を含んでおり、少なくとも1つのRにより随意に置換される。別の実施形態では、ヘテロアリアルは、少なくとも1つのRにより随意に置換された、フロフラン、フロピロール、チエノフラン、チエノチオフェン、チエノピロール、ジヒドロピロロピロール、フロイミダゾール、チエノイミダゾール、ジヒドロピロロイミダゾール、ピロロオキサジアゾール、ジヒドロピロロトリアゾール、ピロロチアジアゾール、フロキサジアゾール、チエノオキサジアゾール、ピロロオキサジアゾール、フロトリアゾール、チエノトリアゾール、フロチアジアゾール、およびチエノチアジアゾールの中から選択された8員ヘテロアリアルである。

#### 【0114】

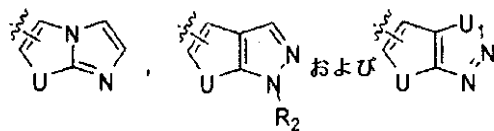
1つの実施形態では、8員の二環式ヘテロアリアルは、

10

20

30

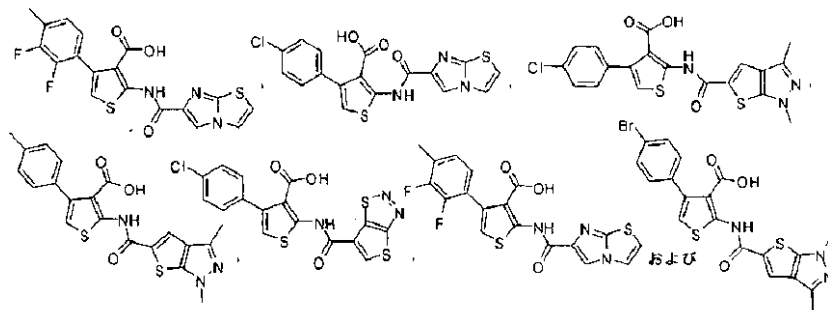
40



を有しており、ここで、UとU1は、独立的にO、SまたはNR<sub>2</sub>である。幾つかの実施形態では、Uは、Oである。別の実施形態では、Uは、Sである。さらなる実施形態では、Uは、NR<sub>2</sub>である。別の実施形態では、UとU1の両方は、Sである。また別の実施形態では、R<sub>2</sub>は、水素またはC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルである。また別の実施形態では、Rは、F、Cl、Br、I、-CN、アルキン、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルアルキン、-NO<sub>2</sub>、-CF<sub>3</sub>、-OH、-OR<sub>3</sub>、-OCF<sub>3</sub>、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>シクロアルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>フルオロアルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>ヘテロアルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>ハロアルキル、テトラゾリル、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>ヘテロシクロアルキル、およびフェニルから選択されたものである。また別の実施形態では、Rは、F、Cl、Br、およびIから選択される。別の実施形態では、Rは、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルである。さらなる実施形態では、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルは、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、およびtert-ブチルである。また別の実施形態では、Rは、少なくとも1つのC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル基により置換される。さらなる実施形態では、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルは、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、およびtert-ブチルである。

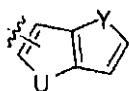
#### 【0115】

1つの実施形態では、式(I)の化合物は、Bが8員の二環式ヘテロアリール基(次のものから選択された化合物)である。



#### 【0116】

別の実施形態では、式(I)の化合物は、8員の二環式ヘテロアリールが、



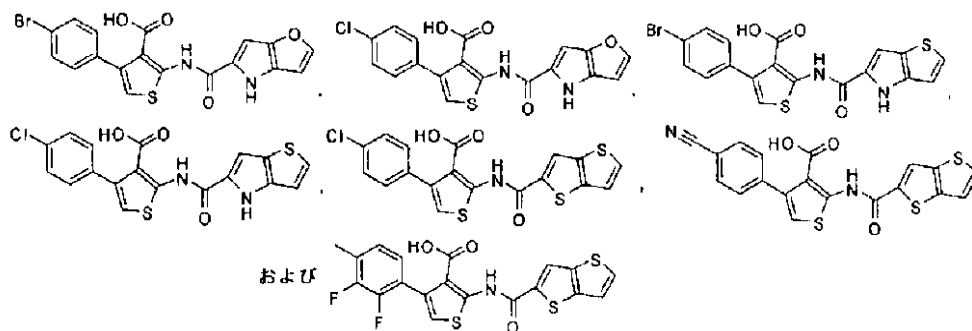
を有しており、ここで、UとYは、各々独立的にO、SまたはNR<sub>2</sub>である。1つの実施形態では、式(I)の化合物は、UとYが両方ともSのものである。別の実施形態では、UとYは、両方ともOである。さらなる実施形態では、UとYは両方ともNR<sub>2</sub>である。また別の実施形態では、UはOであり、YはSである。また別の実施形態では、UはOであり、YはNである。またさらなる実施形態では、UはSであり、YはNR<sub>2</sub>である。1つの実施形態では、R<sub>2</sub>は、水素である。さらなる実施形態では、Jは、単結合であり、Aは、Cl、F、BrおよびIから選択された少なくとも1つの置換基により随意に置換されたフェニルである。別の実施形態では、少なくとも1つの置換基は、Clである。またさらなる実施形態では、少なくとも1つの置換基は、CN、OHまたはNO<sub>2</sub>である。1つの実施形態では、化合物は、以下の構造を有している。即ち、

10

20

30

40



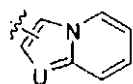
あるいは、化合物は、それらの薬学的に許容可能な塩、溶媒化合物、N-酸化物またはプロ  
ドラッグである。

#### 【0117】

別の実施形態では、ヘテロアリールは、9員のヘテロアリールであり、ここで、ヘテロ  
アリールは、少なくとも1つのRにより随意に置換されている、0、1または2つのO原子、0  
、1または2つのS原子、1-3のN原子、および少なくとも2つの炭素原子を含んでいる。また  
さらなる実施形態では、ヘテロアリールは、少なくとも1つのRにより随意に置換された、  
環に1-3のN原子を含んでいる9員のヘテロアリールである。別の実施形態では、ヘテロア  
リールは、少なくとも1つのRにより随意に置換された、ベンゾキサゾール、ベンゾチアゾ  
ール、ベンゾイミダゾール、ベンゾオキサジアゾール、ベンゾチアジアゾール、ベンゾト  
リアゾール、インドール、イミダゾピリジン、トリアゾロピリジン、ピラゾロピリジン、  
ピロロピリミジン、インドリジン、プリン、オキサゾロピリジン、チアゾロピリジン、イ  
ミダゾピリジン、イミダゾピリジンの中から選択された9員のヘテロアリールである。

#### 【0118】

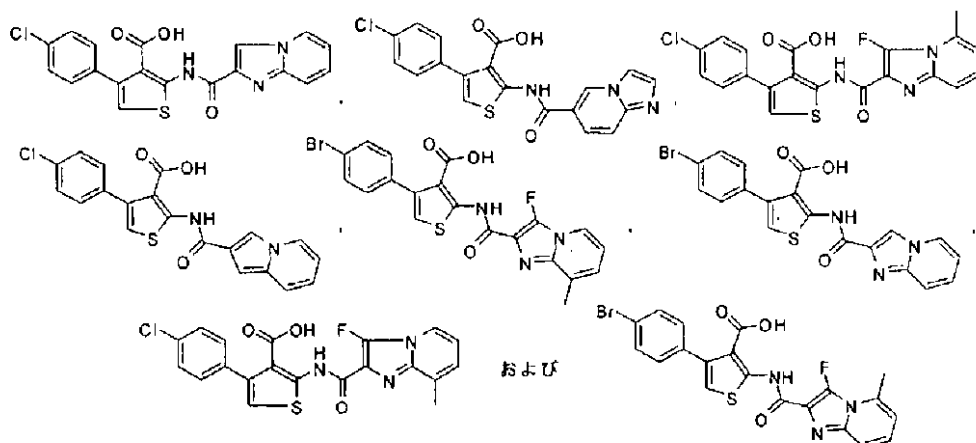
1つの実施形態では、9員の二環式ヘテロアリールは、



を有しており、ここで、Uは、CHまたはNである。

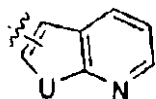
#### 【0119】

別の実施形態では、上に示された構造を有している9員の二環式ヘテロアリールは、ハ  
ロゲン及び/又はC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルから選択された少なくとも1つのRにより置換される。  
別の実施形態では、Rは、F、Cl、Br、またはIである。さらなる実施形態では、Rは、メチ  
ル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチルまたはtert-ブチルであ  
る。またさらなる実施形態では、式(I)の化合物は、以下の構造を有している。即ち、



#### 【0120】

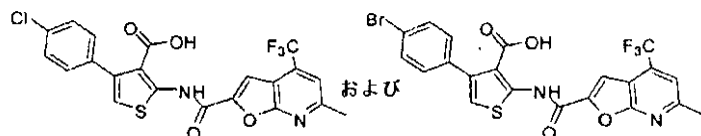
また別の実施形態では、9員の二環式ヘテロアリールは、



を有しており、ここで、UはO、Sまたは $\text{NR}_2$ である。1つの実施形態では、Uは、Oである。さらなる実施形態では、Uは、Sである。またさらなる実施形態では、Uは $\text{NR}_2$ であり、 $\text{R}_2$ は水素である。

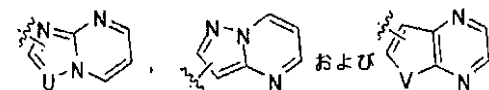
#### 【0121】

別の実施形態では、Aはフェニルであり、Jは、単結合である。さらなる実施形態では、フェニルは、F、Cl、BrまたはIから選択された少なくとも1つの置換基により置換される。1つの実施形態では、式(1)の化合物は、Bが(次のものから選択された)9員の二環式ベンゾキサゾールである。

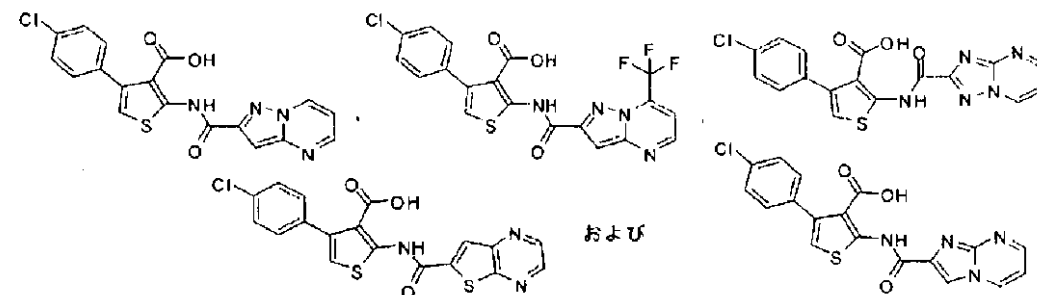


#### 【0122】

また別の実施形態では、式(1)の化合物は、Bが次のものから選択された構造を有している9員の二環式ヘテロアリールである。

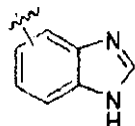


ここで、UはCHまたはNであり、VはO、Sまたは $\text{NR}_2$ である。1つの実施形態では、Uは、CHである。また別の実施形態では、Uは、Nである。さらなる実施形態では、Vは、Oである。またさらなる実施形態では、Vは、Sである。1つの実施形態では、Vは、 $\text{NR}_2$ であり、ここで、 $\text{R}_2$ は、水素または $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ アルキルである。別の実施形態では、上に示された9員の二環式ヘテロアリールは、F、Cl、Br、I、-CN、アルキン、 $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ アルキルアルキン、- $\text{NO}_2$ 、- $\text{CF}_3$ 、-OH、- $\text{OR}_3$ 、- $\text{OCF}_3$ 、 $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ アルキル、 $\text{C}_3$ - $\text{C}_6$ シクロアルキル、 $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ フルオロアルキル、 $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ ヘテロアルキル、 $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ ハロアルキル、テトラゾリル、 $\text{C}_2$ - $\text{C}_6$ ヘテロシクロアルキル、フェニル、- $\text{NHS}(=\text{O})_2\text{R}_3$ 、 $\text{S}(=\text{O})_2\text{N}(\text{R}_4)_2$ 、- $\text{C}(=\text{O})\text{CF}_3$ 、- $\text{C}(=\text{O})\text{NHS}(=\text{O})_2\text{R}_3$ 、- $\text{S}(=\text{O})_2\text{NHC}(=\text{O})\text{R}_4$ 、 $\text{N}(\text{R}_4)_2$ 、- $\text{N}(\text{R}_4)\text{C}(=\text{O})\text{R}_3$ 、- $\text{CO}_2\text{R}_4$ 、- $\text{C}(=\text{O})\text{R}_3$ 、- $\text{OC}(=\text{O})\text{R}_3$ 、- $\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}_4)_2$ 、- $\text{SR}_3$ 、- $\text{S}(=\text{O})\text{R}_3$ 、および- $\text{S}(=\text{O})_2\text{R}_3$ から選択された、少なくとも1つのRにより置換される。別の実施形態では、Rは、F、Br、Cl、I、OH、 $\text{NO}_2$ 、CN、 $\text{OR}_3$ 、 $\text{OCF}_3$ および $\text{CF}_3$ から選択される。さらなる実施形態では、式(1)の化合物は、Bが(次のものから選択された)9員の二環式ヘテロアリールである。



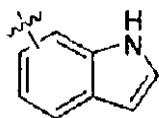
#### 【0123】

別の実施形態では、式(1)の化合物は、Bが



を有している9員の二環式ヘテロアリールである。

またさらなる実施形態では、式(1)の化合物は、Bが少なくとも1つのRにより随意に置換された、

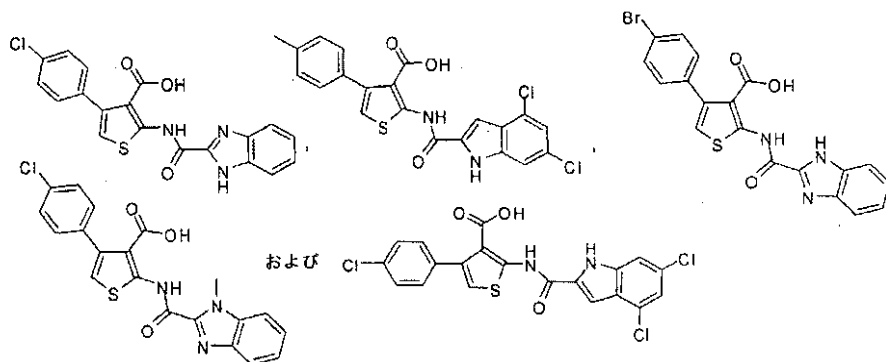


を有する9員の二環式ヘテロアリールである。

1つの実施形態では、式(1)の化合物は、Aが、F、Cl、Br、I、-CN、アルキン、 $C_1$ - $C_6$ アルキルアルキン、 $-NO_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-OH$ 、 $-OR_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $C_1$ - $C_6$ アルキル、 $C_3$ - $C_6$ シクロアルキル、 $C_1$ - $C_6$ フルオロアルキル、 $C_1$ - $C_6$ ヘテロアルキル、 $C_1$ - $C_6$ ハロアルキル、テトラゾリル、 $C_2$ - $C_6$ ヘテロシクロアルキル、フェニル、 $-NHS(=O)_2R_3$ 、 $S(=O)_2N(R_4)_2$ 、 $-C(=O)CF_3$ 、 $-C(=O)NHS(=O)_2R_3$ 、 $-S(=O)_2NHC(=O)R_4$ 、 $N(R_4)_2$ 、 $-N(R_4)C(=O)R_3$ 、 $-CO_2R_4$ 、 $-C(=O)R_3$ 、 $-OC(=O)R_3$ 、 $-C(=O)N(R_4)_2$ 、 $-SR_3$ 、 $-S(=O)R_3$ 、および $-S(=O)_2R_3$ から独立的に選択された少なくとも1つの置換基により随意に置換される。また別の実施形態では、Rは、F、Cl、Br、I、-CN、アルキン、 $C_1$ - $C_6$ アルキルアルキン、 $-NO_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-OH$ 、 $-OR_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $C_1$ - $C_6$ アルキル、 $C_3$ - $C_6$ シクロアルキル、 $C_1$ - $C_6$ フルオロアルキル、 $C_1$ - $C_6$ ヘテロアルキ、 $C_1$ - $C_6$ ハロアルキル、テトラゾリル、 $C_2$ - $C_6$ ヘテロシクロアルキル、およびフェニルから選択される。また別の実施形態では、Rは、F、Cl、Br、およびIから選択される。別の実施形態では、Rは、 $C_1$ - $C_6$ アルキルである。さらなる実施形態では、 $C_1$ - $C_6$ アルキルは、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、イソブチル、および*tert*-ブチルである。また別の実施形態では、Aは、少なくとも1つの $C_1$ - $C_6$ アルキル基により置換されたフェニルである。さらなる実施形態では、 $C_1$ - $C_6$ アルキルは、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、イソブチル、および*tert*-ブチルである。

#### 【0124】

1つの実施形態では、式(1)の化合物は、以下のものから選択される。即ち、



#### 【0125】

またさらなる実施形態では、ヘテロアリールは、少なくとも1つのRにより随意に置換された、環に1-3のN原子を含んでいる10員のヘテロアリールである。別の実施形態では、ヘテロアリールは、少なくとも1つのRにより随意に置換された、キノリン、シンノリン、ベンゾトリアジン、キノキサリン、イソキノリン、ナフチリジン、キナゾリン、フタラジンの中から選択された10員のヘテロアリールである。

#### 【0126】

また、本明細書に記載されている化合物は、ヘテロアリールが環に3つのヘテロ原子を含んでいる10員のヘテロアリールのものである。1つの実施形態では、ヘテロ原子は、窒素と硫黄から選択される。別の実施形態では、本明細書に記載されている化合物は、2-(ベンゾ[c][1,2,5]チアジアゾール-5-カルボキキサミド)-4-(4-クロロフェニル)チオフェン-3-カルボン酸、4-(4-クロロフェニル)-2-(1-メチル-1*H*-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-カルボキサミド)チオフェン-3-カルボン酸、および2-(ベンゾ[c][1,2,5]チアジアゾール-4-カルボキサミド)-4-(4-クロロフェニル)チオフェン-3-カルボン酸から選択される。

#### 【0127】

10

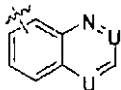
20

30

40

50

またさらなる実施形態では、式(I)の化合物は、Bが

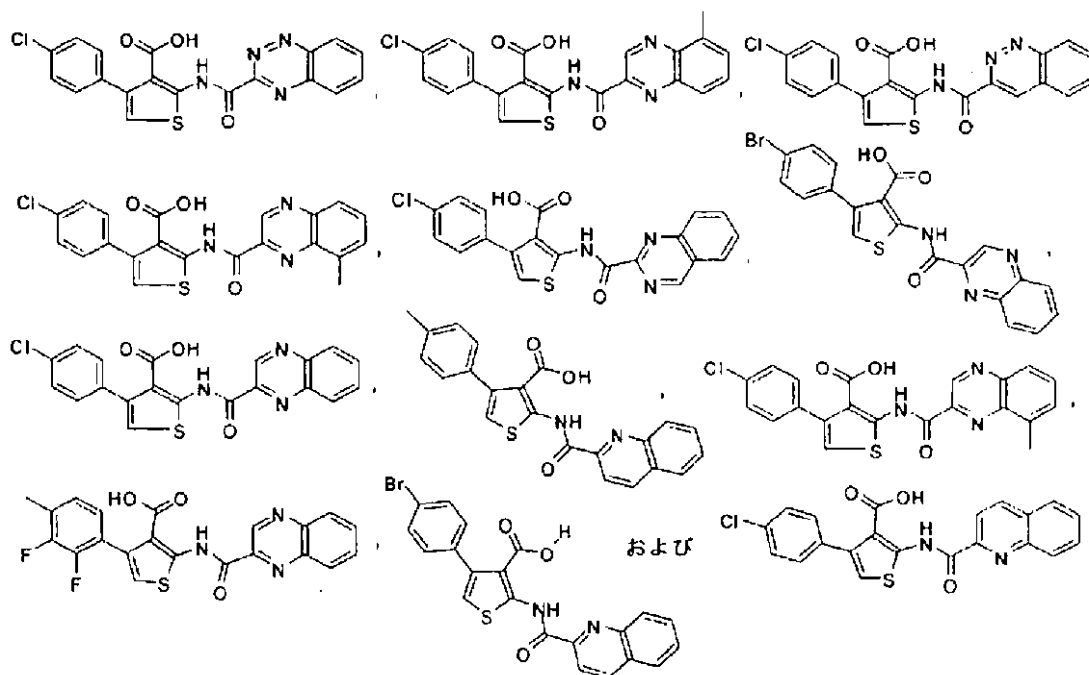


を有している10員の二環式ヘテロアリールである。ここで、UはCHまたはNであり、ヘテロアリールは、少なくとも1つのRにより随意に置換される。

#### 【0128】

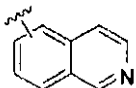
1つの実施形態では、式(I)の化合物は、 $R_2$ が水素または $C_1$ - $C_6$ アルキルのものである。別の実施形態内では、式(I)の化合物は、Jが単結合であり、AがF、Cl、Br、I、-CN、アルキン、 $C_1$ - $C_6$ アルキルアルキン、 $-NO_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-OH$ 、 $-OR_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $C_1$ - $C_6$ アルキル、 $C_3$ - $C_6$ シクロアルキル、 $C_1$ - $C_6$ フルオロアルキル、 $C_1$ - $C_6$ ヘテロアルキル、 $C_1$ - $C_6$ ハロアルキル、テトラゾリル、 $C_2$ - $C_6$ ヘテロシクロアルキル、フェニル、 $-NHS(=O)_2R_3$ 、 $S(=O)_2N(R_4)_2$ 、 $-C(=O)CF_3$ 、 $-C(=O)NHS(=O)_2R_3$ 、 $-S(=O)_2NHC(=O)R_4$ 、 $N(R_4)_2$ 、 $-N(R_4)C(=O)R_3$ 、 $-CO_2R_4$ 、 $-C(=O)R_3$ 、 $-OC(=O)R_3$ 、 $-C(=O)N(R_4)_2$ 、 $-SR_3$ 、 $-S(=O)R_3$ 、および $-S(=O)_2R_3$ から独立的选择された、少なくとも1つの置換基により随意に置換されたフェニルである。また、別の実施形態では、式(III)の化合物は、RがF、Cl、Br、I、-CN、アルキン、 $C_1$ - $C_6$ アルキルアルキン、 $-NO_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-OH$ 、 $-OR_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $C_1$ - $C_6$ アルキル、 $C_3$ - $C_6$ シクロアルキル、 $C_1$ - $C_6$ フルオロアルキル、 $C_1$ - $C_6$ ヘテロアルキル、 $C_1$ - $C_6$ ハロアルキル、テトラゾリル、 $C_2$ - $C_6$ ヘテロシクロアルキル、そしてフェニルから選択されたものである。また別の実施形態では、Rは、F、Cl、BrおよびIから選択される。別の実施形態では、Rは、 $C_1$ - $C_6$ アルキルである。さらなる実施形態では、 $C_1$ - $C_6$ アルキルは、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、およびtert-ブチルである。また別の実施形態では、Aは、少なくとも1つの $C_1$ - $C_6$ アルキル基により置換される。さらなる実施形態では、 $C_1$ - $C_6$ アルキルは、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、およびtert-ブチルである。

さらなる実施形態では、式(I)の化合物は、以下のものから選択される。即ち、



#### 【0129】

別の実施形態内では、式(I)の化合物は、Bが



を有している10員の二環式ヘテロアリールであり、ここで、ヘテロアリールは、F、Cl、B

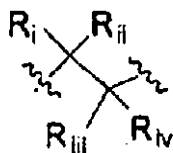
r、I、-CN、アルキン、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルアルキン、-NO<sub>2</sub>、-CF<sub>3</sub>、-OH、-OR<sub>3</sub>、-OCF<sub>3</sub>、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>シクロアルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>フルオロアルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>ヘテロアルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>ハロアルキル、テトラゾリル、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>ヘテロシクロアルキル、フェニル、-NHS(=O)<sub>2</sub>R<sub>3</sub>、S(=O)<sub>2</sub>N(R<sub>4</sub>)<sub>2</sub>、-C(=O)CF<sub>3</sub>、-C(=O)NHS(=O)<sub>2</sub>R<sub>3</sub>、-S(=O)<sub>2</sub>NHC(=O)R<sub>4</sub>、N(R<sub>4</sub>)<sub>2</sub>、-N(R<sub>4</sub>)C(=O)R<sub>3</sub>、-CO<sub>2</sub>R<sub>4</sub>、-C(=O)R<sub>3</sub>、-OC(=O)R<sub>3</sub>、-C(=O)N(R<sub>4</sub>)<sub>2</sub>、-SR<sub>3</sub>、-S(=O)R<sub>3</sub>および-S(=O)<sub>2</sub>R<sub>3</sub>から選択された少なくとも1つのR基により随意に置換される。別の実施形態では、Aは、F、Cl、Br、I、-CN、アルキン、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルアルキン、-NO<sub>2</sub>、-CF<sub>3</sub>、-OH、-OR<sub>3</sub>、-OCF<sub>3</sub>、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>シクロアルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>フルオロアルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>ヘテロアルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>ハロアルキル、テトラゾリル、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>ヘテロシクロアルキル、フェニル、-NHS(=O)<sub>2</sub>R<sub>3</sub>、S(=O)<sub>2</sub>N(R<sub>4</sub>)<sub>2</sub>、-C(=O)CF<sub>3</sub>、-C(=O)NHS(=O)<sub>2</sub>R<sub>3</sub>、-S(=O)<sub>2</sub>NHC(=O)R<sub>4</sub>、N(R<sub>4</sub>)<sub>2</sub>、-N(R<sub>4</sub>)C(=O)R<sub>3</sub>、-CO<sub>2</sub>R<sub>4</sub>、-C(=O)R<sub>3</sub>、-OC(=O)R<sub>3</sub>、-C(=O)N(R<sub>4</sub>)<sub>2</sub>、-SR<sub>3</sub>、-S(=O)R<sub>3</sub>および-S(=O)<sub>2</sub>R<sub>3</sub>から独立的选择された、少なくとも1つの置換基により随意に置換されたフェニルである。また別の実施形態では、Rは、F、Cl、Br、I、-CN、アルキン、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルアルキン、-NO<sub>2</sub>、-CF<sub>3</sub>、-OH、-OR<sub>3</sub>、-OCF<sub>3</sub>、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>シクロアルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>フルオロアルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>ヘテロアルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>ハロアルキル、テトラゾリル、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>ヘテロシクロアルキル、そしてフェニルから選択される。また別の実施形態では、Rは、F、Cl、Br、およびIから選択される。また別の実施形態では、Rは、少なくとも1つのC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル基により置換される。さらなる実施形態では、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルは、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、およびtert-ブチルである。

【0130】

<リンカ>

また、本明細書に記載されている、式(I)の化合物は、XがW-L-フェニル、W-L-BまたはW-L-Dのものである。1つの実施形態では、Wは、NR<sub>2</sub>である。別の実施形態では、Wは、Oである。また別の実施形態では、Wは、単結合である。さらなる実施形態では、Lは、少なくとも1つのRにより置換されたメチレン、または少なくとも1つのRにより置換されたエチレンである。さらなる実施形態では、Wは、C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>アルキレン、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>アルケニレン、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>アルキニレン、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>ヘテロアルキレン、C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>シクロアルキレン、またはC<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>ヘテロシクロアルキレンであり、ここで、C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>アルキレン、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>アルケニレン、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>アルキニレン、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>ヘテロアルキレン、C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>シクロアルキレン、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>ヘテロシクロアルキレンは、少なくとも1つのRにより置換される。

さらなる実施形態では、Lは、



である。ここで、R<sub>i</sub>、R<sub>ii</sub>、R<sub>iii</sub>およびR<sub>iv</sub>は、水素、F、Cl、Br、I、-CN、アルキン、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルアルキン、-NO<sub>2</sub>、-OH、-CF<sub>3</sub>、-OCF<sub>3</sub>、-OR<sub>3</sub>、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>シクロアルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>ヘテロアルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>ハロアルキル、テトラゾリル、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>ヘテロシクロアルキル、フェニル、-NHS(=O)<sub>2</sub>R<sub>3</sub>、-S(=O)<sub>2</sub>N(R<sub>4</sub>)<sub>2</sub>、-C(=O)CF<sub>3</sub>、-C(=O)NHS(=O)<sub>2</sub>R<sub>3</sub>、-S(=O)<sub>2</sub>NHC(=O)R<sub>3</sub>、-N(R<sub>4</sub>)<sub>2</sub>、-N(R<sub>4</sub>)C(=O)R<sub>3</sub>、-CO<sub>2</sub>R<sub>4</sub>、-C(=O)R<sub>3</sub>、-OC(=O)R<sub>3</sub>、-CON(R<sub>4</sub>)<sub>2</sub>、-SR<sub>3</sub>、-S(=O)R<sub>3</sub>および-S(=O)<sub>2</sub>R<sub>3</sub>から各々独立的选择され；

ここで、R<sub>i</sub>、R<sub>ii</sub>、R<sub>iii</sub>およびR<sub>iv</sub>は、すべてが水素となりえず；

または、それらが付けられている原子と一緒に、R<sub>i</sub>およびR<sub>iii</sub>、あるいはR<sub>ii</sub>およびR<sub>iii</sub>、あるいはR<sub>i</sub>およびR<sub>iv</sub>、あるいはR<sub>ii</sub>およびR<sub>iv</sub>、あるいはR<sub>i</sub>およびR<sub>ii</sub>、あるいはR<sub>iii</sub>およびR<sub>iv</sub>は、C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>シクロアルキルまたはC<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>ヘテロシクロアルキル基を形成する。別の実施形態では、R<sub>i</sub>は、水素であり、R<sub>iii</sub>はF、Cl、Br、またはIから選択される。

【0131】

また別の実施形態では、R<sub>i</sub>とR<sub>ii</sub>は、両方とも水素である。さらなる実施形態では、R<sub>i</sub>は、水素であり、R<sub>ii</sub>は、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルである。またさらなる実施形態では、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アル

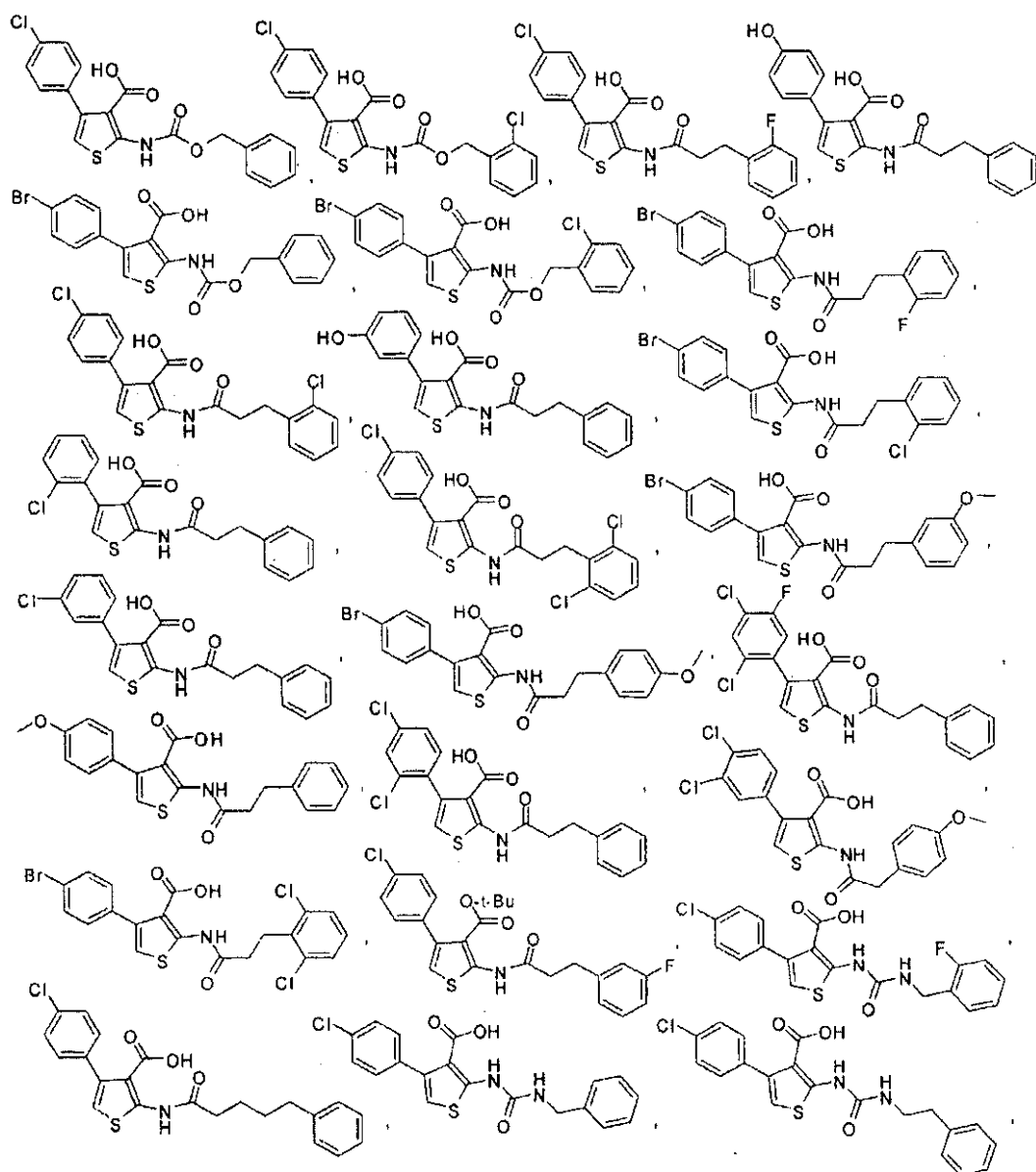
10

別の実施形態では、Lは、少なくとも1つのRにより随意に置換された、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、およびシクロヘキシルから選択されたC<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>シクロアルキレンである。1つの実施形態では、Lは、シクロプロピルである。

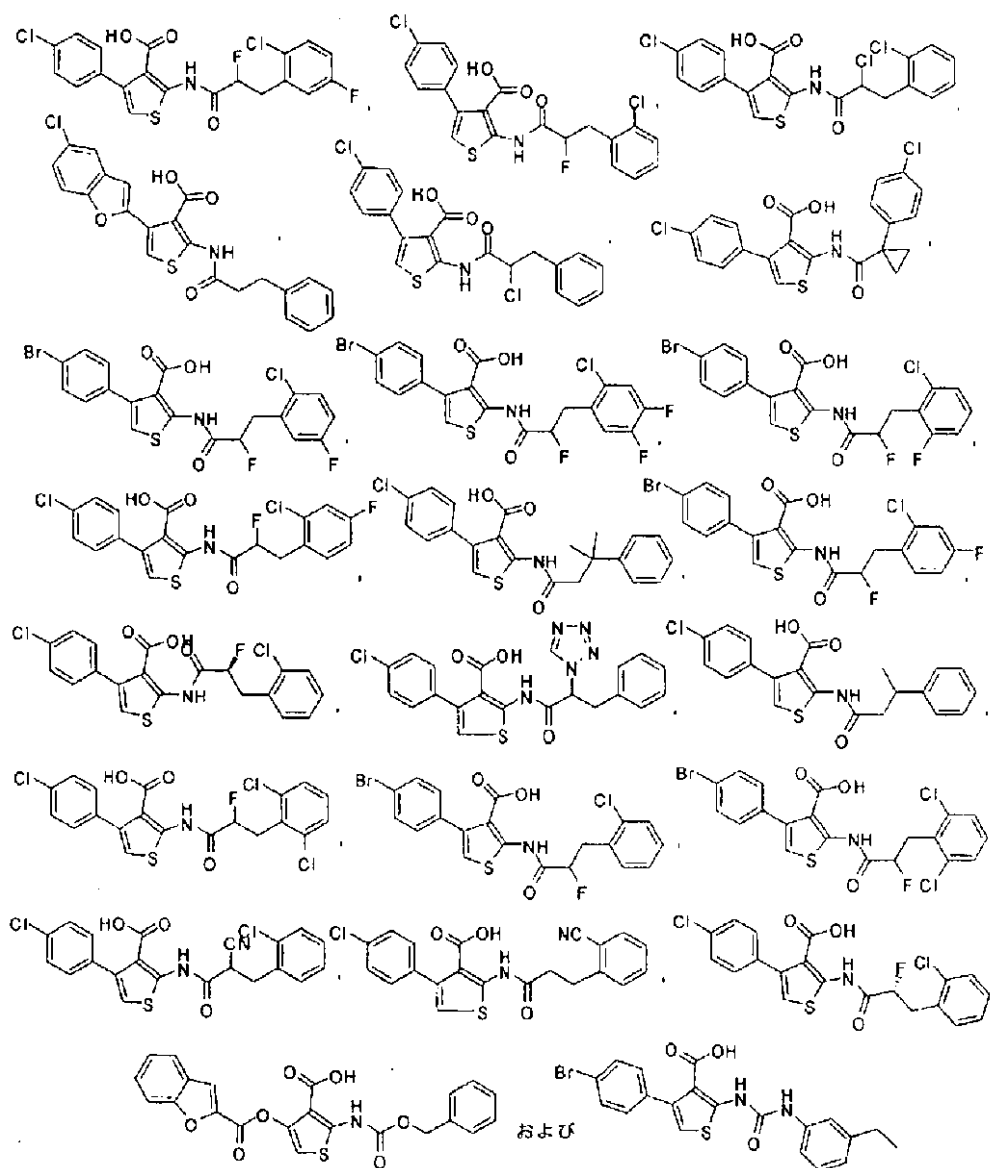
1つの実施形態において、式(1)の化合物は、以下の構造を有する。





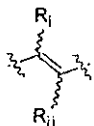






## 【 0 1 3 4 】

別の実施形態では、式(1)の化合物は、Lが



であり、ここで、 $R_i$ および $R_{ij}$ は、水素、F、Cl、Br、I、-CN、アルキン、 $C_1$ - $C_6$ アルキル、 $C_3$ - $C_6$ シクロアルキル、 $C_1$ - $C_6$ ヘテロアルキル、 $C_1$ - $C_6$ ハロアルキル、テトラゾリル、 $C_2$ - $C_6$ ヘテロシクロアルキル、フェニル、 $-NHS(=O)_2R_3$ 、 $-S(=O)_2N(R_4)_2$ 、 $-C(=O)CF_3$ 、 $-C(=O)NHS(=O)_2R_3$ 、 $-S(=O)_2NHC(=O)R_3$ 、 $-N(R_4)_2$ 、 $-N(R_4)C(=O)R_3$ 、 $-CO_2R_4$ 、 $-C(=O)R_3$ 、 $-OC(=O)R_3$ 、 $-CON(R_4)_2$ 、 $-SR_3$ 、 $-S(=O)R_3$ および $-S(=O)_2R_3$ から各々独立的选择される。

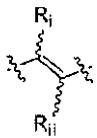
ここで、 $R_i$ および $R_{ij}$ は、両方とも水素とはならず、  
あるいは、 $R_i$ と $R_{ij}$ がシス配置にある場合、それらが付けられている原子と一緒に $R_i$ および $R_{ij}$ は、 $C_3$ - $C_8$ シクロアルケニルまたは $C_2$ - $C_8$ ヘテロシクロアルケニル基を形成する。  
1つの実施形態では、 $R_i$ は水素であり、 $R_{ij}$ はF、Cl、Br、またはIから選択される。また別の実施形態では、 $R_i$ は、F、Cl、Br、またはIから選択され、また、 $R_{ij}$ は水素である。さらなる実施形態では、 $R_i$ は、水素であり、 $R_{ij}$ は、 $C_1$ - $C_6$ アルキルである。またさらなる実施形態では、 $C_1$ - $C_6$ アルキルは、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル

、イソブチル、およびtert-ブチルである。1つの実施形態では、 $C_1$ - $C_6$ アルキルは、メチルである。別の実施形態では、 $R_i$ は $C_1$ - $C_6$ アルキルであり、 $R_{ii}$ は水素である。また別の実施形態では、 $C_1$ - $C_6$ アルキルは、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、およびtert-ブチルである。さらなる実施形態 $C_1$ - $C_6$ アルキルは、メチルである。またさらなる実施形態では、 $R_i$ および $R_{ii}$ は、F、Cl、Br、またはIから各々独立して選択される。1つの実施形態では、 $R_{iii}$ および $R_{iv}$ は、F、Cl、Br、またはIから各々独立して選択される。別の実施形態では、 $R_i$ と $R_{ii}$ は、各々独立的な $C_1$ - $C_6$ アルキルである。また別の実施形態では、 $C_1$ - $C_6$ アルキルは、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、およびtert-ブチルである。さらなる実施形態では、 $C_1$ - $C_6$ アルキルは、メチルである。

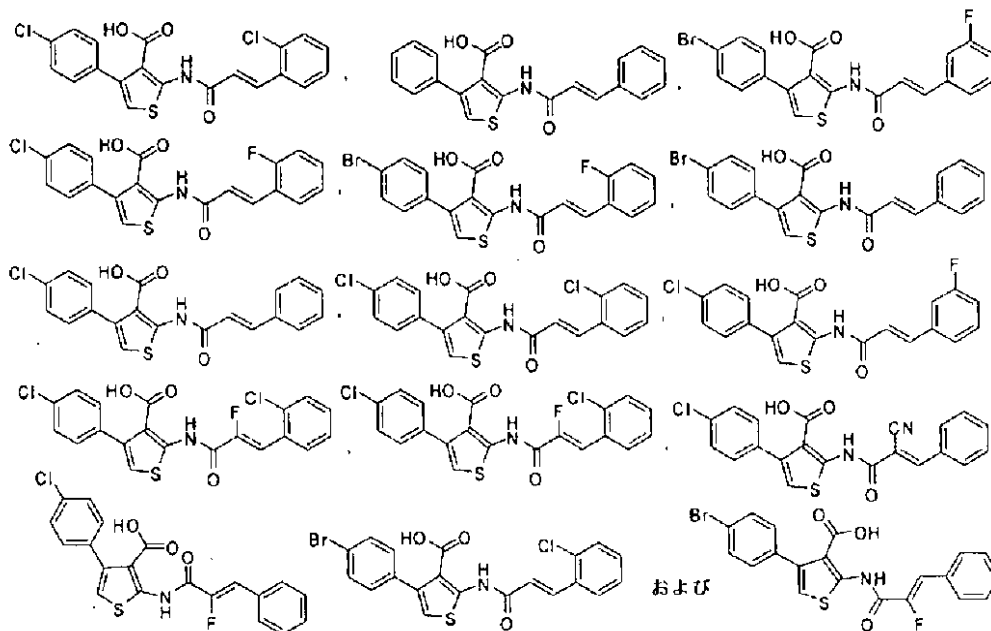
10

## 【0135】

他の実施形態では、Lが



の構造を有している式(1)の化合物は、以下の構造を有している。即ち、

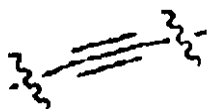


20

30

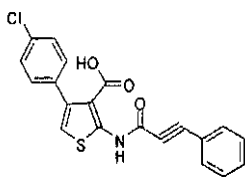
## 【0136】

また、本明細書に記載されている、式(1)の化合物は、Lが



40

のものである。ほんの一例として、1つの実施形態では、式(1)の化合物は、下記構造を有している。即ち、



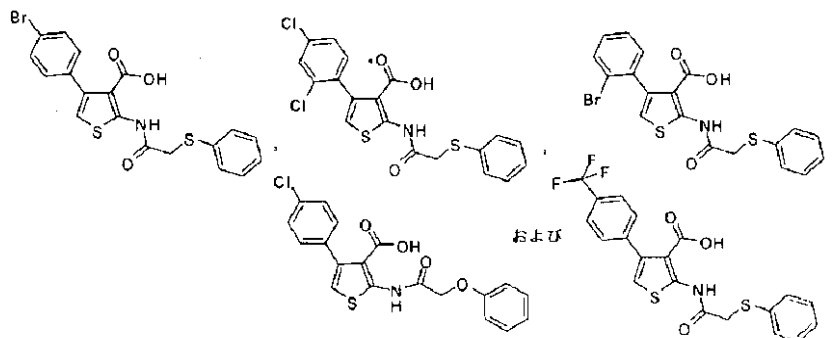
である。

## 【0137】

また、本明細書に記載されている、式(1)の化合物は、Lが $C_1$ - $C_6$ ヘテロアルキレンのも

50

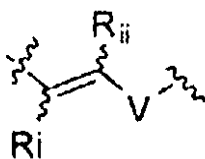
のである。別の実施形態では、 $C_1$ - $C_6$ ヘテロアルキレンは、 $CH_2O$ 、 $CH_2S$ 、 $(CH_2)_2O$ 、 $(CH_2)_2S$ 、 $(CH_2)_3O$ 、 $(CH_2)_3S$ である。また別の実施形態では、式(I)の化合物は、Lが $C_1$ - $C_6$ ヘテロアルキレンのものである(次のものから選ばれた化合物)。



10

## 【0138】

幾つかの実施形態では、式(I)の化合物は、Lが



20

であり、Vが単結合、 $C_1$ - $C_6$ アルキル、 $C_2$ - $C_6$ アルケニル、 $C_2$ - $C_6$ アルキニル、 $C_1$ - $C_6$ ヘテロアルキルである。

ここで、 $C_1$ - $C_6$ アルキル、 $C_1$ - $C_6$ アルケニル、 $C_2$ - $C_6$ アルキニル、 $C_1$ - $C_6$ ヘテロアルキルは少なくとも1つの $R_5$ により置換され；

そして、WとVは、両方が単結合になり得ず、 $R_i$ および $R_{ii}$ は、水素、F、Cl、Br、I、-CN、アルキン、 $C_1$ - $C_6$ アルキルアルキン、- $NO_2$ 、-OH、- $CF_3$ 、- $OCF_3$ 、- $OR_3$ 、 $C_1$ - $C_6$ アルキル、 $C_3$ - $C_6$ シクロアルキル、 $C_1$ - $C_6$ ヘテロアルキル、 $C_1$ - $C_6$ ハロアルキル、テトラゾリル、 $C_2$ - $C_6$ ヘテロシクロアルキル、フェニル、- $NHS(=O)_2R_3$ 、- $S(=O)_2N(R_4)_2$ 、- $C(=O)CF_3$ 、- $C(=O)NHS(=O)_2R_3$ 、- $S(=O)_2NHC(=O)R_3$ 、- $N(R_4)_2$ 、- $N(R_4)C(=O)R_3$ 、- $CO_2R_4$ 、- $C(=O)R_3$ 、- $OC(=O)R_3$ 、- $ON(R_4)_2$ 、- $SR_3$ 、- $S(=O)R_3$ 、および- $S(=O)_2R_3$ から各々独立して選択され；

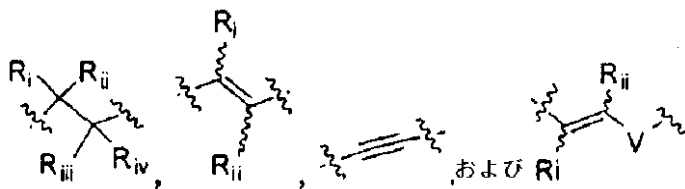
30

ここで、 $R_i$ および $R_{ii}$ は、両方とも水素であり得ない；

あるいは、 $R_i$ と $R_{ii}$ がシス配置の場合、それらが付けられる原子と一緒に $R_i$ および $R_{ii}$ は、 $C_3$ - $C_8$ シクロアルケニルまたは $C_2$ - $C_8$ ヘテロシクロアルケニル基を形成する。

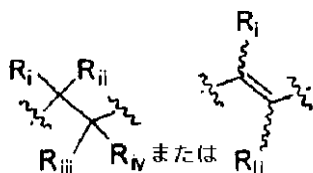
## 【0139】

また本明細書に開示された、式(I)の化合物は、Lが



40

から選択されたものであり、Bが少なくとも1つのRにより随意に置換されたヘテロアリールであり、かつ、 $R_i$ 、 $R_{ii}$ 、 $R_{iii}$ 、 $R_{iv}$ およびVは、前述のものである。幾つかの実施形態では、Lは、



である。他の実施形態では、 $R_i$ と $R_{ii}$ は、F、Cl、Br、I、-CN、アルキン、 $C_1$ - $C_6$ アルキル

50

アルキン、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{OR}_3$ 、または $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ アルキルから選択される。

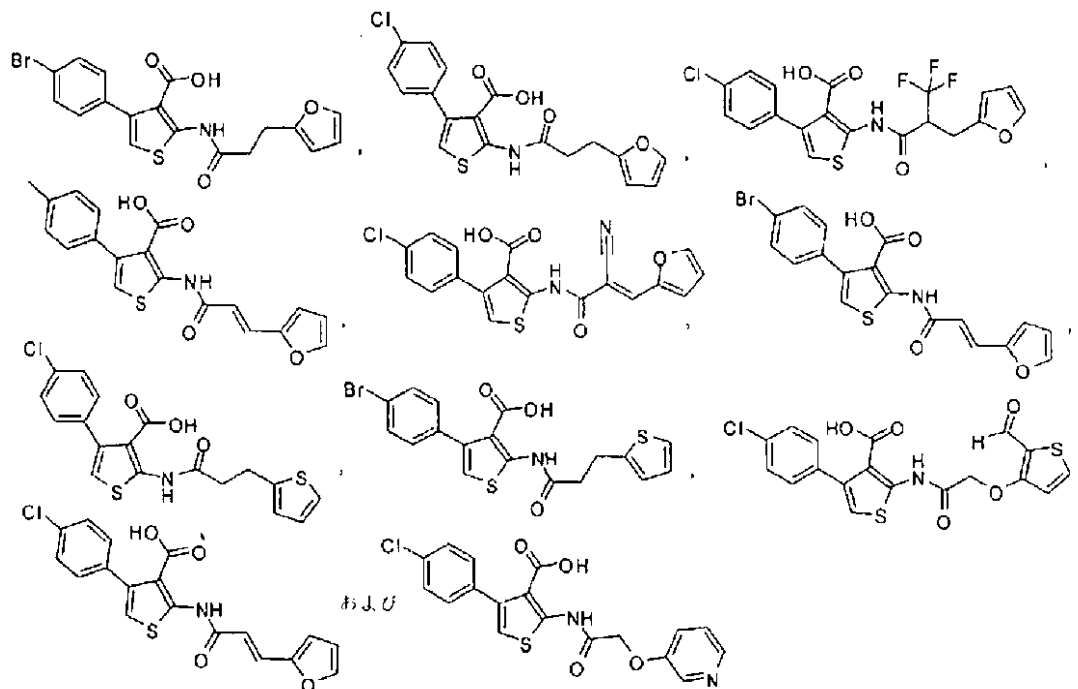
【0140】

ほんの一例として、式(I)の化合物は、XがW-L-Bであり、Wが単結合であり、Lが



から選択され、Bが次のものから選択されたヘテロアリールのものである。

10

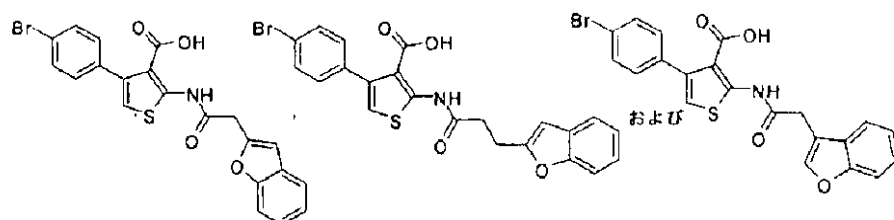


20

【0141】

別の実施形態では、化合物は、次のものから選択されたものである。即ち、

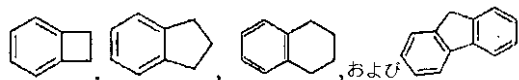
30



【0142】

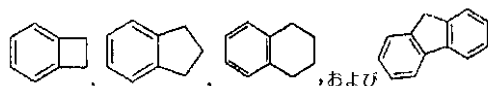
また、本明細書に開示の、式(I)の化合物は、XがW-L-Dのものである。別の実施形態では、Xは、Dである。またさらなる実施形態では、Dは、 $\text{C}_3$ - $\text{C}_8$ シクロアルキルである。1つの実施形態では、Dは、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチルまたはシクロヘキシルから選択される。別の実施形態では、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチルまたはシクロヘキシルは、F、Cl、Br、I、 $-\text{CN}$ 、アルキン、 $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ アルキルアルキン、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OR}_3$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ アルキル、 $\text{C}_3$ - $\text{C}_6$ シクロアルキル、 $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ フルオロアルキル、 $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ ヘテロアルキル、 $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ ハロアルキル、テトラゾリル、 $\text{C}_2$ - $\text{C}_6$ ヘテロシクロアルキル、そしてフェニルから選択された少なくとも1つのRにより置換される。別の実施形態では、Dは、少なくとも1つのRにより随意に置換された、

40



50

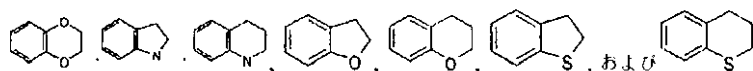
から選択されたものである。別の実施形態では、Rは、CH<sub>3</sub>、F、Cl、Br、I、OH、OCH<sub>3</sub>、CN およびNO<sub>2</sub>から選択される。また別の実施形態では、Wは、NR<sub>2</sub>である。ここで、R<sub>2</sub>は水素であり、Lはメチレンであり、Dは、



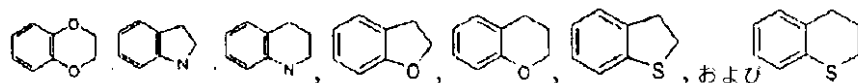
から選択される。またさらなる実施形態では、WはOであり、Lはメチレンであり、DはC<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>シクロアルキルである。

【 0 1 4 3 】

別の実施形態では、式(1)の化合物は、DがC<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>ヘテロシクロアルキルのものである。また別の実施形態では、Dは、テトラヒドロフラン、テトラヒドロチオフェン、ピロリジン、テトラヒドロピラン、テトラヒドロチオピランおよびピペリジンから選択される。また別の実施形態では、Dは、



から選択される。別の実施形態では、Wは単結合であり、Lはメチレンであり、Dは、少なくとも1つのRにより随意に置換された、



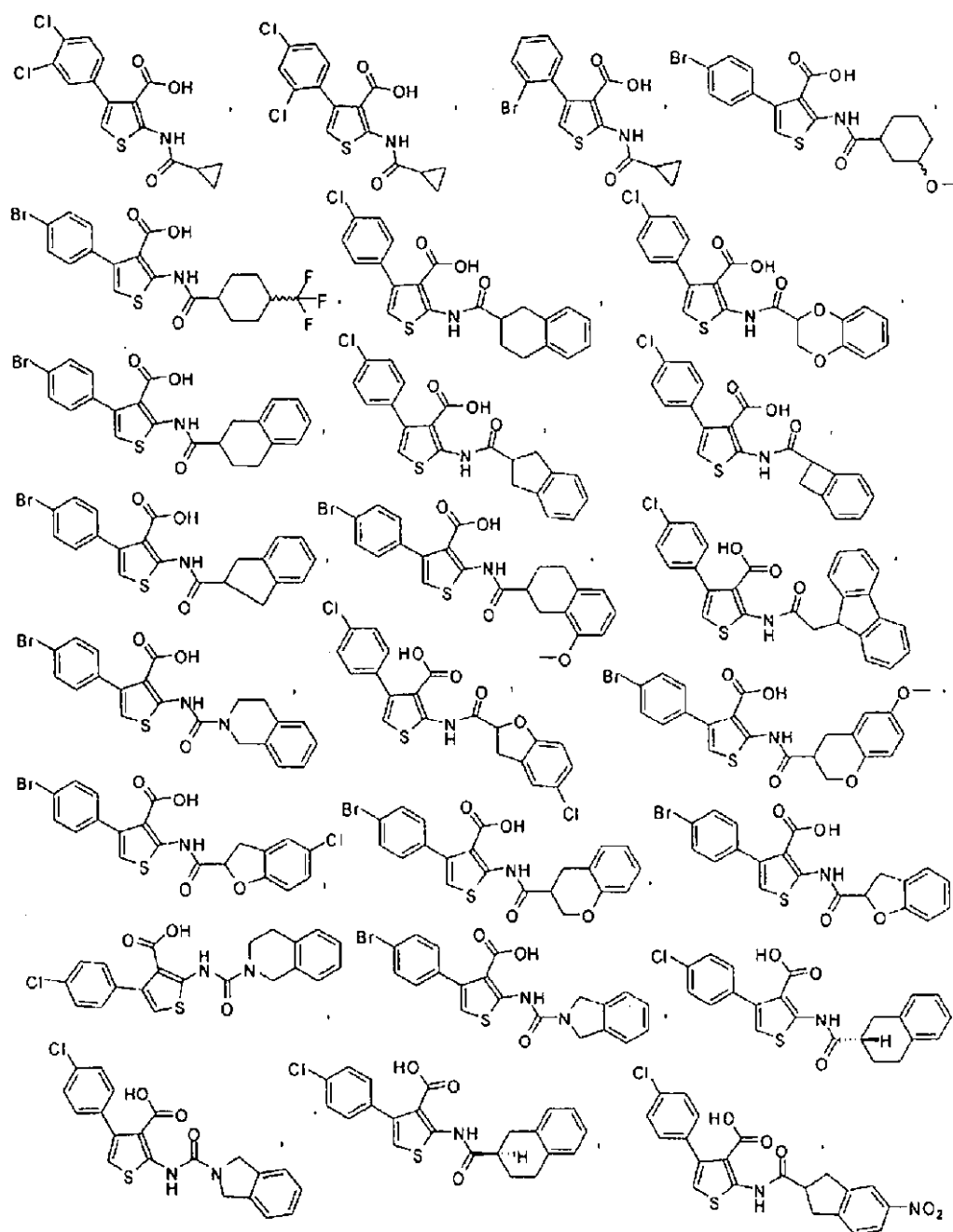
から選択される。

【 0 1 4 4 】

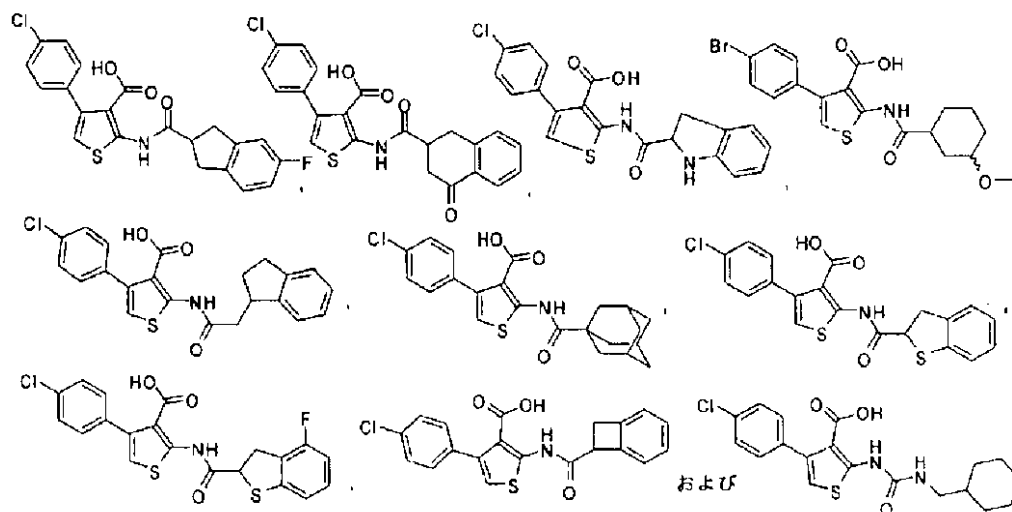
1つの実施形態では、XがW-L-Dである式(1)の化合物は、次のものから選択される。即ち、

10

20







10

である。

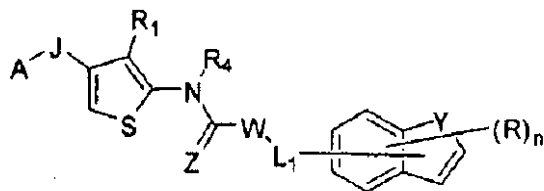
【 0 1 4 5 】

別の実施形態では、式(I)の化合物は、ZがSのものである。別の実施形態では、ZはSであり、XはF、Cl、BrおよびIから選択された少なくとも1つのRにより置換されたフェニルである。別の実施形態では、化合物は、ZがSであり、AがF、Cl、Br、およびIから選択された少なくとも1つのRにより置換されたフェニルのものである。別の実施形態では、式(I)

20

【 0 1 4 6 】

1つの態様では、式(II)の化合物は、



式 (II);

30

である。

ここで、

Aは、少なくとも3つの置換基により置換されたフェニル、または少なくとも1つのRにより随意に置換されたベンゾフランであり；

あるいは、Aは、隣接した炭素原子上の2つのR基により置換されたフェニルであり、ここで、2つのR基、およびそれらに付けられる炭素原子は、C<sub>4</sub>-C<sub>8</sub>シクロアルキルまたはC<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>ヘテロシクロアルキルを形成し；

Rは、F、Cl、Br、I、-CN、-NO<sub>2</sub>、-CF<sub>3</sub>、-OH、-OR<sub>3</sub>、-OCF<sub>3</sub>、-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>、-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>R<sub>3</sub>、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキレンアルキン、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>シクロアルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>ヘテロアルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>ハロアルキル、テトラゾリル、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>ヘテロシクロアルキル、フェニル、-NHS(=O)<sub>2</sub>R<sub>3</sub>、S(=O)<sub>2</sub>N(R<sub>4</sub>)<sub>2</sub>、-C(=O)CF<sub>3</sub>、-C(=O)NHS(=O)<sub>2</sub>R<sub>3</sub>、-S(=O)<sub>2</sub>NHC(=O)R<sub>4</sub>、N(R<sub>4</sub>)<sub>2</sub>、-N(R<sub>4</sub>)C(=O)R<sub>3</sub>、-CO<sub>2</sub>R<sub>4</sub>、-C(=O)R<sub>3</sub>、-OC(=O)R<sub>3</sub>、-C(=O)N(R<sub>4</sub>)<sub>2</sub>、-SR<sub>3</sub>、-S(=O)R<sub>3</sub>および-S(=O)<sub>2</sub>R<sub>3</sub>から選択され；

40

Jは、単結合、NHS(=O)<sub>2</sub>、S(=O)<sub>2</sub>N(R<sub>4</sub>)、-C(=O)、-C(=O)NHS(=O)<sub>2</sub>、-S(=O)<sub>2</sub>NHC(=O)、N(R<sub>4</sub>)、-N(R<sub>4</sub>)C(=O)、-CO<sub>2</sub>、-C(=O)、-OC(=O)、-C(=O)N(R<sub>4</sub>)、-S、-S(=O)、-S(=O)<sub>2</sub>、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキレン、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>アルケニレン、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>アルキニレン、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>ヘテロアルキレンまたはC<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>シクロアルキレンであり、ここで、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキレン、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>アルケニレン、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>アルキニレン、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>ヘテロアルキレン、およびC<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>シクロアルキレンは、少なくとも1つのRにより随意に置換され；

R<sub>1</sub>は、CO<sub>2</sub>R<sub>2</sub>またはカルボン酸バイオアイソスターであり、ここで、R<sub>2</sub>は水素、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アル

50

キル、 $C_1$ - $C_6$ シクロアルキル、 $C_1$ - $C_6$ ハロアルキル、フェニル、あるいはベンジルであり；  
Zは、O、S、NH、N-CNまたは $CHNO_2$ であり；

Wは、 $NR_2$ 、O、または単結合であり；

$L_1$ は、単結合、 $C_1$ - $C_6$ アルキレン、 $C_2$ - $C_6$ アルケニレン、 $C_2$ - $C_6$ アルキニレン、 $C_1$ - $C_6$ ヘテロアルキレン、 $C_3$ - $C_6$ シクロアルキレンまたは $C_2$ - $C_6$ ヘテロシクロアルキレンであり、ここで、 $C_1$ - $C_6$ アルキレン、 $C_2$ - $C_6$ アルケニレン、 $C_2$ - $C_6$ アルキニレン、 $C_1$ - $C_6$ ヘテロアルキレン、 $C_3$ - $C_6$ シクロアルキレン、 $C_2$ - $C_6$ ヘテロシクロアルキレンは、少なくとも1つのRにより随意に置換され；

Yは、OまたはSであり；

nは、0-5の整数であり；

各 $R_3$ は、 $C_1$ - $C_6$ アルキル、 $C_1$ - $C_6$ ハロアルキル、 $C_3$ - $C_8$ シクロアルキル、フェニルおよびベンジルから独立的に選択され；

各 $R_4$ は、水素、 $C_1$ - $C_6$ アルキル、 $C_1$ - $C_6$ ハロアルキル、 $C_3$ - $C_8$ シクロアルキル、フェニルおよびベンジルから独立的に選択され；

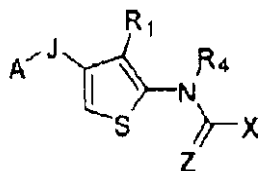
あるいは、化合物は、それらの薬学的に許容可能な塩、溶媒化合物、N-酸化物またはプロドラッグである。

#### 【0147】

別の実施形態では、式(II)の化合物は、 $R_1$ が $CO_2R_2$ で、 $R_2$ が水素のものである。さらなる実施形態では、式(II)の化合物は、Jが単結合のものである。またさらなる実施形態では、式(II)の化合物は、 $R_4$ が水素のものである。また別の実施形態では、式(II)の化合物は、ZがOのものである。1つの実施形態では、式(II)の化合物は、Aがフェニルのものである。別の実施形態では、式(II)の化合物は、フェニルが3つのRで置換されたものである。またさらなる実施形態では、式(II)の化合物は、各RがF、Cl、Br、I、 $C_1$ - $C_6$ アルキル、OHおよび $OR_3$ から独立的に選択されたものである。さらなる実施形態では、式(II)の化合物は、 $R_3$ がメチルのものである。また別の実施形態では、式(II)の化合物は、 $C_1$ - $C_6$ アルキルがメチルのものである。1つの実施形態では、式(II)の化合物は、Wと $L_1$ とが各々独立的な単結合である。別の実施形態では、式(II)の化合物は、YがOのものである。1つの実施形態では、式(II)の化合物は、nが0のものである。さらなる実施形態では、式(II)の化合物は、RがF、Cl、Br、I、CN、OH、 $OR_3$ および $NO_2$ から選択されたものである。またさらなる実施形態では、式(II)の化合物は、nが1のものである。

#### 【0148】

別の態様において、式(III)の化合物は、次のものである。即ち、



式(III)；

ここで、

Aは、フェニル、あるいはベンゾフランであり、ここで、フェニルおよびベンゾフランは、少なくとも1つのRで各々随意に置換され；

あるいは、Aは、隣接した炭素原子上の2つのR基により置換されたフェニルであり、ここで、2つのR基、およびそれらに付けられる炭素原子は、 $C_4$ - $C_8$ シクロアルキルまたは $C_3$ - $C_8$ ヘテロシクロアルキルを形成し；

Rは、F、Cl、Br、I、-CN、- $NO_2$ 、- $CF_3$ 、-OH、- $OR_3$ 、- $OCF_3$ 、-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>、-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>R<sub>3</sub>、 $C_1$ - $C_6$ アルキレンアルキン、 $C_1$ - $C_6$ アルキル、 $C_3$ - $C_6$ シクロアルキル、 $C_1$ - $C_6$ ヘテロアルキル、 $C_1$ - $C_6$ ハロアルキル、テトラゾリル、 $C_2$ - $C_6$ ヘテロシクロアルキル、フェニル、-NHS(=O)<sub>2</sub>R<sub>3</sub>、S(=O)<sub>2</sub>N(R<sub>4</sub>)<sub>2</sub>、-C(=O)CF<sub>3</sub>、-C(=O)NHS(=O)<sub>2</sub>R<sub>3</sub>、-S(=O)<sub>2</sub>NHC(=O)R<sub>4</sub>、N(R<sub>4</sub>)<sub>2</sub>、-N(R<sub>4</sub>)C(=O)R<sub>3</sub>、-CO<sub>2</sub>R<sub>4</sub>、-C(=O)R<sub>3</sub>、-OC(=O)R<sub>3</sub>、-C(=O)N(R<sub>4</sub>)<sub>2</sub>、-SR<sub>3</sub>、-S(=O)R<sub>3</sub>および-S(=O)<sub>2</sub>R<sub>3</sub>から選択

され;

Jは、単結合、 $\text{NHS}(=\text{O})_2$ 、 $\text{S}(=\text{O})_2\text{N}(\text{R}_4)$ 、 $-\text{C}(=\text{O})$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NHS}(=\text{O})_2$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NHC}(=\text{O})$ 、 $\text{N}(\text{R}_4)$ 、 $-\text{N}(\text{R}_4)\text{C}(=\text{O})$ 、 $-\text{CO}_2$ 、 $-\text{C}(=\text{O})$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}_4)$ 、 $-\text{S}$ 、 $-\text{S}(=\text{O})$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2$ 、 $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ アルキレン、 $\text{C}_2$ - $\text{C}_6$ アルケニレン、 $\text{C}_2$ - $\text{C}_6$ アルキニレン、 $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ ヘテロアルキレン、 $\text{C}_3$ - $\text{C}_6$ シクロアルキレンまたは $\text{C}_2$ - $\text{C}_6$ ヘテロシクロアルキレンであり、ここで、 $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ アルキレン、 $\text{C}_2$ - $\text{C}_6$ アルケニレン、 $\text{C}_2$ - $\text{C}_6$ アルキニレン、 $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ ヘテロアルキレン、 $\text{C}_3$ - $\text{C}_6$ シクロアルキレン、および $\text{C}_2$ - $\text{C}_6$ ヘテロシクロアルキレンは、少なくとも1つのRにより随意に置換され;

$\text{R}_1$ は、 $\text{CO}_2\text{R}_2$ またはカルボン酸バイオアイソスターであり、ここで、 $\text{R}_2$ は、水素、 $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ アルキル、 $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ シクロアルキル、 $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ ハロアルキル、フェニル、あるいはベンジルであり;

Zは、O、S、NH、N-CNまたは $\text{CHNO}_2$ であり;

Xは、ヘテロアリールまたはW-L-ヘテロアリールであり、ここで、ヘテロアリールは、少なくとも1つのRにより随意に置換され、およびヘテロアリールはベンゾフランまたはベンゾチオフェンではなく;

Wは、 $\text{NR}_2$ 、O、または単結合であり;

Lは、 $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ アルキレン、 $\text{C}_2$ - $\text{C}_6$ アルケニレン、 $\text{C}_2$ - $\text{C}_6$ アルキニレン、 $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ ヘテロアルキレン、 $\text{C}_3$ - $\text{C}_6$ シクロアルキレンまたは $\text{C}_2$ - $\text{C}_6$ ヘテロシクロアルキレンであり、ここで、 $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ アルキレン、 $\text{C}_2$ - $\text{C}_6$ アルケニレン、 $\text{C}_2$ - $\text{C}_6$ アルキニレン、 $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ ヘテロアルキレン、 $\text{C}_3$ - $\text{C}_6$ シクロアルキレン、および $\text{C}_2$ - $\text{C}_6$ ヘテロシクロアルキレンは、少なくとも1つのRにより随意に置換され;

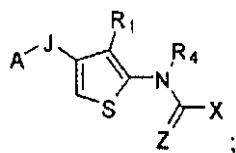
各 $\text{R}_3$ は、 $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ アルキル、 $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ ハロアルキル、 $\text{C}_3$ - $\text{C}_8$ シクロアルキル、フェニルおよびベンジルから独立的に選択され;

各 $\text{R}_4$ は、水素、 $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ アルキル、 $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ ハロアルキル、 $\text{C}_3$ - $\text{C}_8$ シクロアルキル、フェニルおよびベンジルから独立的に選択され;

あるいは、化合物は、それらの薬学的に許容可能な塩、溶媒化合物、N-酸化物またはプロドラッグである。

【 0 1 4 9 】

また本明細書に開示の、式(IV)の化合物は、次のものである。即ち、



式 (IV)

ここで、

Aは、フェニル、あるいはベンゾフランであり、ここで、フェニルおよびベンゾフランは、少なくとも1つのRで各々随意に置換され;

あるいは、Aは、隣接した炭素原子上の2つのR基により置換されたフェニルであり、ここで、2つのR基、およびそれらに付けられる炭素原子は、 $\text{C}_4$ - $\text{C}_8$ シクロアルキルまたは $\text{C}_3$ - $\text{C}_8$ ヘテロシクロアルキルを形成し;

Rは、F、Cl、Br、I、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OR}_3$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{C}(\text{H})$ 、 $-\text{C}(\text{R}_3)$ 、 $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ アルキレンアルキン、 $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ アルキル、 $\text{C}_3$ - $\text{C}_6$ シクロアルキル、 $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ ヘテロアルキル、 $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ ハロアルキル、テトラゾリル、 $\text{C}_2$ - $\text{C}_6$ ヘテロシクロアルキル、フェニル、 $-\text{NHS}(=\text{O})_2\text{R}_3$ 、 $\text{S}(=\text{O})_2\text{N}(\text{R}_4)_2$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{CF}_3$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NHS}(=\text{O})_2\text{R}_3$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NHC}(=\text{O})\text{R}_4$ 、 $\text{N}(\text{R}_4)_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}_4)\text{C}(=\text{O})\text{R}_3$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}_4$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}_3$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}_3$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}_4)_2$ 、 $-\text{SR}_3$ 、 $-\text{S}(=\text{O})\text{R}_3$ および $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}_3$ から選択され;

Jは、単結合、 $\text{NHS}(=\text{O})_2$ 、 $\text{S}(=\text{O})_2\text{N}(\text{R}_4)$ 、 $-\text{C}(=\text{O})$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NHS}(=\text{O})_2$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NHC}(=\text{O})$ 、 $\text{N}(\text{R}_4)$ 、 $-\text{N}(\text{R}_4)\text{C}(=\text{O})$ 、 $-\text{CO}_2$ 、 $-\text{C}(=\text{O})$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}_4)$ 、 $-\text{S}$ 、 $-\text{S}(=\text{O})$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2$ 、 $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ アルキレン、 $\text{C}_2$ - $\text{C}_6$ アルケニレン、 $\text{C}_2$ - $\text{C}_6$ アルキニレン、 $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ ヘテロアルキレン、 $\text{C}_3$ - $\text{C}_6$ シクロアルキレンまたは $\text{C}_2$ - $\text{C}_6$ ヘテロシクロアルキレンであり、ここで、 $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ アルキレン、 $\text{C}_2$ - $\text{C}_6$ アルケニレン、 $\text{C}_2$ - $\text{C}_6$ アルキニレン、 $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ ヘテロアルキレン、 $\text{C}_3$ - $\text{C}_6$ シクロアルキレン、および $\text{C}_2$ - $\text{C}_6$ ヘテロシクロアルキレンは、少なくとも1つのRにより随意に置換され;

-C<sub>6</sub>アルケニレン、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>アルキニレン、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>ヘテロアルキレン、C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>シクロアルキレン、およびC<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>ヘテロシクロアルキレンは、少なくとも1つのRにより随意に置換され；  
R<sub>1</sub>は、CO<sub>2</sub>R<sub>2</sub>またはカルボン酸バイオアイソスターであり、ここで、R<sub>2</sub>は水素、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>シクロアルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>ハロアルキル、フェニル、あるいはベンジルであり；  
Zは、O、S、NH、N-CNまたはCHNO<sub>2</sub>であり；

Xは、アリール、ベンゾチエニル、ベンゾフラニルまたは-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>フェニルであり；

ここで、アリール、ベンゾチエニル、ベンゾフラニル、または-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>フェニルのフェニルは、F、Cl、Br、I、-CN、アルキン、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルアルキン、-NO<sub>2</sub>、-OH、-CF<sub>3</sub>、-OCF<sub>3</sub>、-OR<sub>3</sub>、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>シクロアルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>ヘテロアルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>ハロアルキル、テトラゾリル、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>ヘテロシクロアルキル、フェニル、-NHS(=O)<sub>2</sub>R<sub>3</sub>、-S(=O)<sub>2</sub>N(R<sub>4</sub>)<sub>2</sub>、-C(=O)CF<sub>3</sub>、-C(=O)NHS(=O)<sub>2</sub>R<sub>3</sub>、-S(=O)<sub>2</sub>NHC(=O)R<sub>3</sub>、-N(R<sub>4</sub>)<sub>2</sub>、-N(R<sub>4</sub>)C(=O)R<sub>3</sub>、-CO<sub>2</sub>R<sub>4</sub>、-C(=O)R<sub>3</sub>、-OC(=O)R<sub>3</sub>、-CON(R<sub>4</sub>)<sub>2</sub>、-SR<sub>3</sub>、-S(=O)R<sub>3</sub>および-S(=O)<sub>2</sub>R<sub>3</sub>から独立的に選択された少なくとも3つの置換基により置換され；

各R<sub>3</sub>は、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>ハロアルキル、C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>シクロアルキル、フェニルおよびベンジルから独立的に選択され；

各R<sub>4</sub>は、水素、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>ハロアルキル、C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>シクロアルキル、フェニルおよびベンジルから独立的に選択され；

あるいは、化合物は、それらの薬学的に許容可能な塩、溶媒化合物、N-酸化物またはプロドラッグである。

#### 【0150】

幾つかの実施形態では、Xは、フェニルである。ここで、Xは、F、Cl、Br、I、-CN、アルキン、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルアルキン、-NO<sub>2</sub>、-OH、-CF<sub>3</sub>、-OCF<sub>3</sub>、-OR<sub>3</sub>、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>ヘテロアルキル、およびC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>ハロアルキルから独立的に選択された少なくとも3つの置換基により置換される。他の実施形態では、xは、フェニルである。ここで、フェニルは、F、Cl、Br、I、-CN、アルキン、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルアルキン、-OH、-CF<sub>3</sub>、-OCF<sub>3</sub>、-OMe、メチル、エチル、イソプロピル、およびt-ブチルから独立的に選択された少なくとも3つの置換基により置換される。1つの実施形態では、Xは、F、Cl、Br、I、-CN、-NO<sub>2</sub>、-OH、-CF<sub>3</sub>、-OCF<sub>3</sub>、-OR<sub>3</sub>、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>ヘテロアルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>ハロアルキル、そしてフェニルから選ばれた3、4または5つの置換基により置換される。幾つかの実施形態では、Xは、2,3,4-トリフルオロフェニル；3,4,5-トリフルオロフェニル；2,4,5-トリフルオロフェニル；2,3,4-トリクロロフェニル；3,4,5-トリクロロフェニル；2,4,5-トリクロロフェニル；2,3,4-トリプロモフェニル；3,4,5-トリプロモフェニル；2,4,5-トリプロモフェニル；2,3,4-トリヨードフェニル；3,4,5-トリヨードフェニル；2,4,5-トリヨードフェニル；2,3,4-トリメチルフェニル；3,4,5-トリメチルフェニル；2,4,5-トリメチルフェニル；3,4,5-トリメトキシフェニル；2,4,5-トリメトキシフェニル；2,4,5-トリフルオロ-3-メトキシフェニル；から選択される。

#### 【0151】

幾つかの実施形態では、Jは、単結合であり。Aは、F、Cl、Br、I、-CN、アルキン、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルアルキン、-NO<sub>2</sub>、-CF<sub>3</sub>、-OH、-OR<sub>3</sub>、-OCF<sub>3</sub>、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>フルオロアルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>ヘテロアルキル、およびC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>ハロアルキルから選択された少なくとも1つの置換基により随意に置換された、フェニルである。他の実施形態では、Aは、F、Cl、Br、I、-CN、-CF<sub>3</sub>、-OH、-OMe、-OCF<sub>3</sub>、メチル、およびエチルから選択された少なくとも1つの置換基により置換された、フェニルである。また他の実施形態では、Aは、次のものから選択される。即ち、フェニル；2 フルオロフェニル；3 フルオロフェニル；4 フルオロフェニル；2 クロロフェニル；3 クロロフェニル；4 クロロフェニル；2,4-ジクロロフェニル；2,3-ジクロロフェニル；3,4-ジクロロフェニル；3,5-ジクロロフェニル；2 プロモフェニル；3 プロモフェニル；4 プロモフェニル；2 ヨードフェニル；3 ヨードフェニル；4 ヨードフェニル；2 メチルフェニル；3 メチルフェニル；4 メチルフェニル；2,4-ジメチルフェニル；2,3-ジメチルフェニル；3,4-ジメチルフェニル；3,5-ジメチルフェニル；2 トリフルオロメチルフェニル；3 トリフルオロメチルフェニル

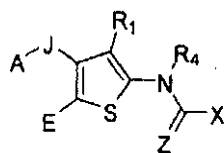
ル;および4-トリフルオロメチルフェニルから選択される。

【0152】

また幾つかの他の実施形態では、 $R_4$ は、次のものから選択される。即ち、フェニル; 4-フルオロフェニル; 2-クロロフェニル; 3-クロロフェニル; 4-クロロフェニル; 2,4-ジクロロフェニル; 3,4-ジクロロフェニル; 3,5-ジクロロフェニル; 2-ブロモフェニル; 4-ブロモフェニル; 4-メチルフェニル; 3,4-ジメチルフェニル;および4-トリフルオロメチルフェニルから選択される。

【0153】

また、本明細書に記載の、式(V)の化合物は、次の構造を有している。即ち、



式(V);

ここで、

Aは、フェニル、あるいはベンゾフランであり、ここで、フェニルおよびベンゾフランは、少なくとも1つのRで各々随意に置換され;

あるいは、Aは、隣接した炭素原子上の2つのR基により置換されたフェニルであり、ここで、2つのR基、およびそれらに付けられる炭素原子は、 $C_4-C_8$ シクロアルキルまたは $C_3-C_8$ ヘテロシクロアルキルを形成し;

Rは、F、Cl、Br、I、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-OH$ 、 $-OR_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-C(CH_3)_3$ 、 $-C(CR_3)_3$ 、 $C_1-C_6$ アルキレンアルキル、 $C_1-C_6$ アルキル、 $C_3-C_6$ シクロアルキル、 $C_1-C_6$ ヘテロアルキル、 $C_1-C_6$ ハロアルキル、テトラゾリル、 $C_2-C_6$ ヘテロシクロアルキル、フェニル、 $-NHS(=O)_2R_3$ 、 $S(=O)_2N(R_4)_2$ 、 $-C(=O)CF_3$ 、 $-C(=O)NHS(=O)_2R_3$ 、 $-S(=O)_2NHC(=O)R_4$ 、 $N(R_4)_2$ 、 $-N(R_4)C(=O)R_3$ 、 $-CO_2R_4$ 、 $-C(=O)R_3$ 、 $-OC(=O)R_3$ 、 $-C(=O)N(R_4)_2$ 、 $-SR_3$ 、 $-S(=O)R_3$ および $-S(=O)_2R_3$ から選択され;

Jは、単結合、 $NHS(=O)_2$ 、 $S(=O)_2N(R_4)$ 、 $-C(=O)$ 、 $-C(=O)NHS(=O)_2$ 、 $-S(=O)_2NHC(=O)$ 、 $N(R_4)$ 、 $-N(R_4)C(=O)$ 、 $-CO_2$ 、 $-C(=O)$ 、 $-OC(=O)$ 、 $-C(=O)N(R_4)$ 、 $-S$ 、 $-S(=O)$ 、 $-S(=O)_2$ 、 $C_1-C_6$ アルキレン、 $C_2-C_6$ アルケニレン、 $C_2-C_6$ アルキニレン、 $C_1-C_6$ ヘテロアルキレン、 $C_3-C_6$ シクロアルキレンまたは $C_2-C_6$ ヘテロシクロアルキレンであり、ここで、 $C_1-C_6$ アルキレン、 $C_2-C_6$ アルケニレン、 $C_2-C_6$ アルキニレン、 $C_1-C_6$ ヘテロアルキレン、 $C_3-C_6$ シクロアルキレン、および $C_2-C_6$ ヘテロシクロアルキレンは、少なくとも1つのRにより随意に置換され;

$R_1$ は、 $CO_2R_2$ またはカルボン酸バイオアイソスターであり、ここで、 $R_2$ は、水素、 $C_1-C_6$ アルキル、 $C_1-C_6$ シクロアルキル、 $C_1-C_6$ ハロアルキル、フェニル、あるいはベンジルであり;

Eは、F、Clまたはジウテリウムであり;

Zは、O、S、NH、N-CNまたは $CHNO_2$ であり;

Xは、W-L-フェニル、W-L-B、B、W-L-DまたはDであり、ここで、フェニル、B、およびDは、少なくとも1つのRにより各々随意に置換され;

Wは、 $NR_2$ 、O、または単結合であり;

Lは、メチレン、少なくとも1つのRにより置換されたエチレン、 $C_3-C_6$ アルキレン、 $C_2-C_6$ アルケニレン、 $C_2-C_6$ アルキニレン、 $C_1-C_6$ ヘテロアルキレン、 $C_3-C_6$ シクロアルキレン、あるいは $C_2-C_6$ ヘテロシクロアルキレンであり、ここで、メチレン、 $C_3-C_6$ アルキレン、 $C_2-C_6$ アルケニレン、 $C_2-C_6$ アルキニレン、 $C_1-C_6$ ヘテロアルキレン、 $C_3-C_6$ シクロアルキレン、そして $C_2-C_6$ ヘテロシクロアルキレンは、少なくとも1つのRにより随意に置換され;

Bは、フラン、チオフェン、ピロール、ピリジン、オキサゾール、チアゾール、イミダゾール、チアジアゾール、イソオキサゾール、イソチアゾール、ピラゾール、ピリダジン、ピリミジン、ピラジン、オキサジアゾール、チアジアゾール、トリアゾール、インドール、ベンゾキサゾール、ベンゾチアゾール、ベンズイミダゾール、ベンゾオキサジアゾール

10

20

30

40

50

、ベンゾチアジアゾール、ベンゾトリアゾール、ピラゾロピリジン、イミダゾピリジン、ピロロピリジン、ピロロピリミジン、インドリジン、プリン、フロピリジン、チエノピリジン、フロピロール、フロフラン、チエノフラン、1,4-ジヒドロピロロピロール、チエノピロール、チエノチオフェン、キノリン、イソキノリン、フロピラゾロ、チエノピラゾロ、および1,6-ジヒドロピロロピラゾールから選択され；

Dは、 $C_3$ - $C_{10}$ シクロアルキルまたは $C_2$ - $C_9$ ヘテロシクロアルキルであり；

各 $R_3$ は、 $C_1$ - $C_6$ アルキル、 $C_1$ - $C_6$ ハロアルキル、 $C_3$ - $C_8$ シクロアルキル、フェニルおよびベンジルから独立的に選択され；

各 $R_4$ は、水素、 $C_1$ - $C_6$ アルキル、 $C_1$ - $C_6$ ハロアルキル、 $C_3$ - $C_8$ シクロアルキル、フェニルおよびベンジルから独立的に選択され；

あるいは、化合物は、それらの薬学的に許容可能な塩、溶媒化合物、N-酸化物またはプロドラッグである。

#### 【0154】

1つの実施形態では、式(V)の化合物は、EがFのものである。別の実施形態では、EはClである。1つの実施形態では、式(V)の化合物は、Eがジウテリウムのものである。別の実施形態では、式(V)の化合物は、ジウテリウム濃縮化合物を与える。また別の実施形態では、式(V)の化合物を含む医薬組成物は、Eがジウテリウムであり、薬学的に許容可能な担体のものである。また別の実施形態内での、本明細書に記載の疾患、不調、疾病の処置方法は、薬学的に有効な量の、少なくとも1つのジウテリウム濃縮化合物を必要とする被検体に投与する工程を含んでおり、前記化合物は、式(V)の構造のもの、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒化合物、N-酸化物またはそのプロドラッグを有している、方法である。また別の実施形態での、ジウテリウム濃縮化合物の使用は、明細書に記載の疾患、不調、または疾病の処置のための薬の製造のために、式(V)の構造または該構造の薬学的に許容可能な塩、溶媒化合物、N-酸化物またはそのプロドラッグを有しているジウテリウム濃縮化合物の使用である。またさらなる実施形態では、位置Eでのジウテリウムの取り込みは、位置Eで組み込んだ水素を備える式(V)の化合物と比べて、式(V)の化合物のより遅い代謝を与える。

#### 【0155】

ジウテリウム(Dまたは $^2H$ )は、水素の安定な非放射性同位元素で、2.0144の原子量のものである。水素は、同位元素 $^1H$ (水素またはプロチウム)、D( $^2H$ またはジウテリウム)およびT( $^3H$ またはトリチウム)の混合物として自然発生する。ジウテリウムの天然存在度は、0.015%である。一般に、H原子を伴う化学化合物では、H原子は、実際にDである約0.015%での、HとDの混合物を表わす。幾つかの実施形態では、本明細書に記載されているジウテリウム濃縮化合物は、ジウテリウムでの交換プロトン、またはジウテリウムに濃縮された出発物質及び/又は中間物による交換プロトン、によって達成される。

#### 【0156】

様々な変更形態のために、上述の基の、任意の組み合わせが、本明細書で考慮される。

#### 【0157】

1つの態様において、式(IV)の化合物は、以下の中から選択される。即ち、  
 4-(4-プロモフェニル)-2-(2,3,5-トリフルオロ-4-メトキシベンズアミド)チオフェン-3-カルボンル酸、  
 4-(4-プロモフェニル)-2-(2,3,5-トリクロロ-4-メトキシベンズアミド)チオフェン-3-カルボンル酸、  
 4-(4-プロモフェニル)-2-(2,3,5-トリブromo-4-メトキシベンズアミド)チオフェン-3-カルボンル酸、  
 4-(4-プロモフェニル)-2-(2,3,5-トリヨード-4-メトキシベンズアミド)チオフェン-3-カルボンル酸、  
 4-(4-プロモフェニル)-2-(2,4,5-トリフルオロ-3-メトキシベンズアミド)チオフェン-3-カルボンル酸、  
 4-(4-プロモフェニル)-2-(2,4,5-トリクロロ-3-メトキシベンズアミド)チオフェン-3-カル

10

20

30

40

50

4-(4-クロロフェニル)-2-(2,4,6-トリブromo-3-メトキシベンズアミド)チオフェン-3-カ

50

- ルボンル酸、
- 4-(4-クロロフェニル)-2-(2,4,6-トリヨード-3-メトキシベンズアミド)チオフエン-3-カルボンル酸、
- 4-(4-フルオロフェニル)-2-(2,3,5-トリフルオロ-4-メトキシベンズアミド)チオフエン-3-カルボンル酸、
- 4-(4-フルオロフェニル)-2-(2,3,5-トリクロロ-4-メトキシベンズアミド)チオフエン-3-カルボンル酸、
- 4-(4-フルオロフェニル)-2-(2,3,5-トリブromo-4-メトキシベンズアミド)チオフエン-3-カルボンル酸)；
- 4-(4-フルオロフェニル)-2-(2,3,5-トリヨード-4-メトキシベンズアミド)チオフエン-3-カルボンル酸、 10
- 4-(4-フルオロフェニル)-2-(2,4,5-トリフルオロ-3-メトキシベンズアミド)チオフエン-3-カルボンル酸、
- 4-(4-フルオロフェニル)-2-(2,4,5-トリクロロ-3-メトキシベンズアミド)チオフエン-3-カルボンル酸、
- 4-(4-フルオロフェニル)-2-(2,4,5-トリブromo-3-メトキシベンズアミド)チオフエン-3-カルボンル酸、
- 4-(4-フルオロフェニル)-2-(2,4,5-トリヨード-3-メトキシベンズアミド)チオフエン-3-カルボンル酸、
- 4-(4-フルオロフェニル)-2-(2,3,6-トリフルオロ-4-メトキシベンズアミド)チオフエン-3-カルボンル酸、 20
- 4-(4-フルオロフェニル)-2-(2,3,6-トリクロロ-4-メトキシベンズアミド)チオフエン-3-カルボンル酸、
- 4-(4-フルオロフェニル)-2-(2,3,6-トリブromo-4-メトキシベンズアミド)チオフエン-3-カルボンル酸、
- 4-(4-フルオロフェニル)-2-(2,3,6-トリヨード-4-メトキシベンズアミド)チオフエン-3-カルボンル酸、
- 4-(4-フルオロフェニル)-2-(2,4,6-トリフルオロ-3-メトキシベンズアミド)チオフエン-3-カルボンル酸、
- 4-(4-フルオロフェニル)-2-(2,4,6-トリクロロ-3-メトキシベンズアミド)チオフエン-3-カルボンル酸、 30
- 4-(4-フルオロフェニル)-2-(2,4,6-トリブromo-3-メトキシベンズアミド)チオフエン-3-カルボンル酸、
- 4-(4-フルオロフェニル)-2-(2,4,6-トリヨード-3-メトキシベンズアミド)チオフエン-3-カルボンル酸、
- 4-(4-ヨードフェニル)-2-(2,3,5-トリフルオロ-4-メトキシベンズアミド)チオフエン-3-カルボンル酸、
- 4-(4-ヨードフェニル)-2-(2,3,5-トリクロロ-4-メトキシベンズアミド)チオフエン-3-カルボンル酸、
- 4-(4-ヨードフェニル)-2-(2,3,5-トリブromo-4-メトキシベンズアミド)チオフエン-3-カルボンル酸、 40
- 4-(4-ヨードフェニル)-2-(2,3,5-トリヨード-4-メトキシベンズアミド)チオフエン-3-カルボンル酸、
- 4-(4-ヨードフェニル)-2-(2,4,5-トリフルオロ-3-メトキシベンズアミド)チオフエン-3-カルボンル酸、
- 4-(4-ヨードフェニル)-2-(2,4,5-トリクロロ-3-メトキシベンズアミド)チオフエン-3-カルボンル酸、
- 4-(4-ヨードフェニル)-2-(2,4,5-トリブromo-3-メトキシベンズアミド)チオフエン-3-カルボンル酸、
- 4-(4-ヨードフェニル)-2-(2,4,5-トリヨード-3-メトキシベンズアミド)チオフエン-3-カルボンル酸、 50



- ルボニル酸、
- 4-(4-ヨードフェニル)-2-(2,3,6-トリフルオロ-4-メトキシベンズアミド)チオフエン-3-カルボニル酸、
- 4-(4-ヨードフェニル)-2-(2,3,6-トリクロロ-4-メトキシベンズアミド)チオフエン-3-カルボニル酸、
- 4-(4-ヨードフェニル)-2-(2,3,6-トリブromo-4-メトキシベンズアミド)チオフエン-3-カルボニル酸、
- 4-(4-ヨードフェニル)-2-(2,3,6-トリヨード-4-メトキシベンズアミド)チオフエン-3-カルボニル酸、
- 4-(4-ヨードフェニル)-2-(2,4,6-トリフルオロ-3-メトキシベンズアミド)チオフエン-3-カルボニル酸、 10
- 4-(4-ヨードフェニル)-2-(2,4,6-トリクロロ-3-メトキシベンズアミド)チオフエン-3-カルボニル酸、
- 4-(4-ヨードフェニル)-2-(2,4,6-トリブromo-3-メトキシベンズアミド)チオフエン-3-カルボニル酸、
- 4-(4-ヨードフェニル)-2-(2,4,6-トリヨード-3-メトキシベンズアミド)チオフエン-3-カルボニル酸、
- 4-(4-メチルフェニル)-2-(2,3,5-トリフルオロ-4-メトキシベンズアミド)チオフエン-3-カルボニル酸、
- 4-(4-メチルフェニル)-2-(2,3,5-トリクロロ-4-メトキシベンズアミド)チオフエン-3-カルボニル酸、 20
- 4-(4-メチルフェニル)-2-(2,3,5-トリブromo-4-メトキシベンズアミド)チオフエン-3-カルボニル酸、
- 4-(4-メチルフェニル)-2-(2,3,5-トリヨード-4-メトキシベンズアミド)チオフエン-3-カルボニル酸、
- 4-(4-メチルフェニル)-2-(2,4,5-トリフルオロ-3-メトキシベンズアミド)チオフエン-3-カルボニル酸、
- 4-(4-メチルフェニル)-2-(2,4,5-トリクロロ-3-メトキシベンズアミド)チオフエン-3-カルボニル酸)；
- 4-(4-メチルフェニル)-2-(2,4,5-トリブromo-3-メトキシベンズアミド)チオフエン-3-カルボニル酸、 30
- 4-(4-メチルフェニル)-2-(2,4,5-トリヨード-3-メトキシベンズアミド)チオフエン-3-カルボニル酸、
- 4-(4-メチルフェニル)-2-(2,3,6-トリフルオロ-4-メトキシベンズアミド)チオフエン-3-カルボニル酸、
- 4-(4-メチルフェニル)-2-(2,3,6-トリブromo-4-メトキシベンズアミド)チオフエン-3-カルボニル酸、
- 4-(4-メチルフェニル)-2-(2,3,6-トリクロロ-4-メトキシベンズアミド)チオフエン-3-カルボニル酸、
- 4-(4-メチルフェニル)-2-(2,3,6-トリヨード-4-メトキシベンズアミド)チオフエン-3-カルボニル酸、 40
- 4-(4-メチルフェニル)-2-(2,4,6-トリフルオロ-3-メトキシベンズアミド)チオフエン-3-カルボニル酸、
- 4-(4-メチルフェニル)-2-(2,4,6-トリクロロ-3-メトキシベンズアミド)チオフエン-3-カルボニル酸、
- 4-(4-メチルフェニル)-2-(2,4,6-トリブromo-3-メトキシベンズアミド)チオフエン-3-カルボニル酸、
- 4-(4-メチルフェニル)-2-(2,4,6-トリヨード-3-メトキシベンズアミド)チオフエン-3-カルボニル酸、
- 4-(4-メトキシフェニル)-2-(2,3,5-トリフルオロ-4-メトキシベンズアミド)チオフエン-3 50

- カルボンル酸、  
 4-(4-メトキシフェニル)-2-(2,3,5-トリクロロ-4-メトキシベンズアミド)チオフエン-3-  
 カルボンル酸、  
 4-(4-メトキシフェニル)-2-(2,3,5-トリブromo-4-メトキシベンズアミド)チオフエン-3-  
 カルボンル酸、  
 4-(4-メトキシフェニル)-2-(2,3,5-トリヨード-4-メトキシベンズアミド)チオフエン-3-  
 カルボンル酸、  
 4-(4-メトキシフェニル)-2-(2,4,5-トリフルオロ-3-メトキシベンズアミド)チオフエン-3-  
 -カルボンル酸、  
 4-(4-メトキシフェニル)-2-(2,4,5-トリクロロ-3-メトキシベンズアミド)チオフエン-3- 10  
 カルボンル酸、  
 4-(4-メトキシフェニル)-2-(2,4,5-トリブromo-3-メトキシベンズアミド)チオフエン-3-  
 カルボンル酸、  
 4-(4-メトキシフェニル)-2-(2,4,5-トリヨード-3-メトキシベンズアミド)チオフエン-3-  
 カルボンル酸、  
 4-(4-メトキシフェニル)-2-(2,3,6-トリフルオロ-4-メトキシベンズアミド)チオフエン-3-  
 -カルボンル酸、  
 4-(4-メトキシフェニル)-2-(2,3,6-トリブromo-4-メトキシベンズアミド)チオフエン-3-  
 カルボンル酸、  
 4-(4-メトキシフェニル)-2-(2,3,6-トリクロロ-4-メトキシベンズアミド)チオフエン-3- 20  
 カルボンル酸、  
 4-(4-メトキシフェニル)-2-(2,3,6-トリヨード-4-メトキシベンズアミド)チオフエン-3-  
 カルボンル酸、  
 4-(4-メトキシフェニル)-2-(2,4,6-トリフルオロ-3-メトキシベンズアミド)チオフエン-3-  
 -カルボンル酸、  
 4-(4-メトキシフェニル)-2-(2,4,6-トリクロロ-3-メトキシベンズアミド)チオフエン-3-  
 カルボンル酸、  
 4-(4-メトキシフェニル)-2-(2,4,6-トリブromo-3-メトキシベンズアミド)チオフエン-3-  
 カルボンル酸、  
 4-(4-メトキシフェニル)-2-(2,4,6-トリヨード-3-メトキシベンズアミド)チオフエン-3- 30  
 カルボンル酸、から選択され；  
 あるいは、化合物は、それらの薬学的に許容可能な塩、溶媒化合物またはプロドラッグで  
 ある。

【 0 1 5 8 】

- 別の態様では、式(IV)の化合物は、以下の中から選択される。即ち、  
 4-(3-ブromoフェニル)-2-(2,3,5-トリフルオロ-4-メトキシベンズアミド)チオフエン-3-  
 カルボンル酸、  
 4-(3-ブromoフェニル)-2-(2,3,5-トリクロロ-4-メトキシベンズアミド)チオフエン-3-カ  
 ルボンル酸、  
 4-(3-ブromoフェニル)-2-(2,3,5-トリブromo-4-メトキシベンズアミド)チオフエン-3-カ 40  
 ルボンル酸、  
 4-(3-ブromoフェニル)-2-(2,3,5-トリヨード-4-メトキシベンズアミド)チオフエン-3-カ  
 ルボンル酸、  
 4-(3-ブromoフェニル)-2-(2,4,5-トリフルオロ-3-メトキシベンズアミド)チオフエン-3-  
 カルボンル酸、  
 4-(3-ブromoフェニル)-2-(2,4,5-トリクロロ-3-メトキシベンズアミド)チオフエン-3-カ  
 ルボンル酸、  
 4-(3-ブromoフェニル)-2-(2,4,5-トリブromo-3-メトキシベンズアミド)チオフエン-3-カ  
 ルボンル酸)；  
 4-(3-ブromoフェニル)-2-(2,4,5-トリヨード-3-メトキシベンズアミド)チオフエン-3-カ 50

- ルボニル酸、
- 4-(3-ブロモフェニル)-2-(2,3,6-トリフルオロ-4-メトキシベンズアミド)チオフエン-3-カルボニル酸、
- 4-(3-ブロモフェニル)-2-(2,3,6-トリブromo-4-メトキシベンズアミド)チオフエン-3-カルボニル酸、
- 4-(3-ブロモフェニル)-2-(2,3,6-トリクロロ-4-メトキシベンズアミド)チオフエン-3-カルボニル酸、
- 4-(3-ブロモフェニル)-2-(2,3,6-トリヨード-4-メトキシベンズアミド)チオフエン-3-カルボニル酸、
- 4-(3-ブロモフェニル)-2-(2,4,6-トリフルオロ-3-メトキシベンズアミド)チオフエン-3-カルボニル酸、 10
- 4-(3-ブロモフェニル)-2-(2,4,6-トリクロロ-3-メトキシベンズアミド)チオフエン-3-カルボニル酸、
- 4-(3-ブロモフェニル)-2-(2,4,6-トリブromo-3-メトキシベンズアミド)チオフエン-3-カルボニル酸、
- 4-(3-ブロモフェニル)-2-(2,4,6-トリヨード-3-メトキシベンズアミド)チオフエン-3-カルボニル酸、
- 4-(3-クロロフェニル)-2-(2,3,5-トリフルオロ-4-メトキシベンズアミド)チオフエン-3-カルボニル酸、
- 4-(3-クロロフェニル)-2-(2,3,5-トリクロロ-4-メトキシベンズアミド)チオフエン-3-カルボニル酸、 20
- 4-(3-クロロフェニル)-2-(2,3,5-トリブromo-4-メトキシベンズアミド)チオフエン-3-カルボニル酸、
- 4-(3-クロロフェニル)-2-(2,3,5-トリヨード-4-メトキシベンズアミド)チオフエン-3-カルボニル酸、
- 4-(3-クロロフェニル)-2-(2,4,5-トリフルオロ-3-メトキシベンズアミド)チオフエン-3-カルボニル酸、
- 4-(3-クロロフェニル)-2-(2,4,5-トリクロロ-3-メトキシベンズアミド)チオフエン-3-カルボニル酸、
- 4-(3-クロロフェニル)-2-(2,4,5-トリブromo-3-メトキシベンズアミド)チオフエン-3-カルボニル酸、 30
- 4-(3-クロロフェニル)-2-(2,4,5-トリヨード-3-メトキシベンズアミド)チオフエン-3-カルボニル酸、
- 4-(3-クロロフェニル)-2-(2,3,6-トリフルオロ-4-メトキシベンズアミド)チオフエン-3-カルボニル酸、
- 4-(3-クロロフェニル)-2-(2,3,6-トリブromo-4-メトキシベンズアミド)チオフエン-3-カルボニル酸、
- 4-(3-クロロフェニル)-2-(2,3,6-トリクロロ-4-メトキシベンズアミド)チオフエン-3-カルボニル酸、
- 4-(3-クロロフェニル)-2-(2,3,6-トリヨード-4-メトキシベンズアミド)チオフエン-3-カルボニル酸、 40
- 4-(3-クロロフェニル)-2-(2,4,6-トリフルオロ-3-メトキシベンズアミド)チオフエン-3-カルボニル酸、
- 4-(3-クロロフェニル)-2-(2,4,6-トリクロロ-3-メトキシベンズアミド)チオフエン-3-カルボニル酸、
- 4-(3-クロロフェニル)-2-(2,4,6-トリブromo-3-メトキシベンズアミド)チオフエン-3-カルボニル酸、
- 4-(3-クロロフェニル)-2-(2,4,6-トリヨード-3-メトキシベンズアミド)チオフエン-3-カルボニル酸、
- 4-(3-フルオロフェニル)-2-(2,3,5-トリフルオロ-4-メトキシベンズアミド)チオフエン-3-カルボニル酸、 50

- [illegible]

50

カルボンル酸、

4-(3-メトキシフェニル)-2-(2,3,5-トリヨード-4-メトキシベンズアミド)チオフエン-3-カルボンル酸、

4-(3-メトキシフェニル)-2-(2,4,5-トリフルオロ-3-メトキシベンズアミド)チオフエン-3-カルボンル酸、

4-(3-メトキシフェニル)-2-(2,4,5-トリクロロ-3-メトキシベンズアミド)チオフエン-3-カルボンル酸、

4-(3-メトキシフェニル)-2-(2,4,5-トリブromo-3-メトキシベンズアミド)チオフエン-3-カルボンル酸、

4-(3-メトキシフェニル)-2-(2,4,5-トリヨード-3-メトキシベンズアミド)チオフエン-3-カルボンル酸、

10

4-(3-メトキシフェニル)-2-(2,3,6-トリフルオロ-4-メトキシベンズアミド)チオフエン-3-カルボンル酸、

4-(3-メトキシフェニル)-2-(2,3,6-トリフルオロ-4-メトキシベンズアミド)チオフエン-3-カルボンル酸、

4-(3-メトキシフェニル)-2-(2,3,6-トリブromo-4-メトキシベンズアミド)チオフエン-3-カルボンル酸、

4-(3-メトキシフェニル)-2-(2,3,6-トリクロロ-4-メトキシベンズアミド)チオフエン-3-カルボンル酸、

4-(3-メトキシフェニル)-2-(2,4,6-トリヨード-3-メトキシベンズアミド)チオフエン-3-カルボンル酸、

20

4-(3-メトキシフェニル)-2-(2,4,6-トリクロロ-3-メトキシベンズアミド)チオフエン-3-カルボンル酸、

4-(3-メトキシフェニル)-2-(2,4,6-トリブromo-3-メトキシベンズアミド)チオフエン-3-カルボンル酸、

4-(3-メトキシフェニル)-2-(2,4,6-トリヨード-3-メトキシベンズアミド)チオフエン-3-カルボンル酸、から選択され；

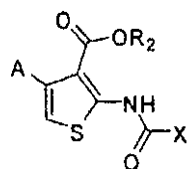
あるいは、化合物は、それらの薬学的に許容可能な塩、溶媒化合物またはプロドラッグである。

【 0 1 5 9 】

30

また、本明細書に開示されているのは、表iの化合物内の化合物を含むが、これらに限定されない化合物のさらなる実施形態である。

表 i



化合物 番号	-A	-R <sub>2</sub>	-X
1	4-ブロモフェニル	-H	ベンゾフラン-2-イル
2	4-クロロフェニル	-H	ベンゾフラン-2-イル
3	4-メチルフェニル	-H	3-メチル・ベンゾフラン-2-イル
4	4-メチルフェニル	-H	ベンゾフラン-2-イル
5	4-ブロモフェニル	-H	3-メチル・ベンゾフラン-2-イル
6	2,4-ジクロロフェニル	-H	ベンゾフラン-2-イル
7	2,4-ジクロロフェニル	-H	3-メチル・ベンゾフラン-2-イル
8	2-ブロモフェニル	-H	ベンゾフラン-2-イル
9	2-ブロモフェニル	-H	3-メチル・ベンゾフラン-2-イル
10	4-トリフルオロメチルフェニル	-H	3-メチル・ベンゾフラン-2-イル
11	4-クロロフェニル	-H	5-クロロ・ベンゾフラン-2-イル
12	4-クロロフェニル	-H	5-フルオロ・ベンゾフラン-2-イル
13	4-ブロモフェニル	-H	5-フルオロ・ベンゾフラン-2-イル
14	4-ブロモフェニル	-H	5-クロロ・ベンゾフラン-2-イル
15	4-クロロフェニル	-H	ベンゾフラン-3-イル
16	4-クロロフェニル	-H	5-フルオロ-3-メチル・ベンゾフラン -2-イル
17	4-ブロモフェニル	-H	ベンゾフラン-3-イル
18	4-クロロフェニル	-H	3-フルオロ・ベンゾフラン-2-イル
19	4-ブロモフェニル	-H	2-メチル・ベンゾフラン-5-イル
20	4-トリフルオロメチルフェニル	-H	ベンゾフラン-2-イル
21	4-フルオロフェニル	-H	ベンゾフラン-2-イル
22	4-クロロフェニル	-H	7-ブロモ・ベンゾフラン-2-イル
23	4-クロロフェニル	-H	7-フルオロ・ベンゾフラン-2-イル
24	4-クロロフェニル	-H	4-フルオロ・ベンゾフラン-2-イル
25	4-クロロフェニル	-H	ベンゾフラン-5-イル
26	4-クロロフェニル	-H	5-ブロモ-7-メトキシ・ベンゾフラン-2- イル
27	4-クロロフェニル	-H	5-クロロ-7-メトキシ・ベンゾフラン-2- イル
28	4-クロロフェニル	-H	7-メトキシ-5-ニトロ・ベンゾフラン-2- イル
29	4-クロロフェニル	-H	5-メトキシ・ベンゾフラン-2-イル
30	4-クロロフェニル	-H	7-クロロ・ベンゾフラン-2-イル
31	4-クロロフェニル	-H	4-クロロ・ベンゾフラン-2-イル

10

20

30

40

化合物 番号	-A	-R <sub>2</sub>	-X
32	4-プロモフェニル	-H	ベンゾフラン-5-イル
33	4-クロロフェニル	-H	7-エトキシ-ベンゾフラン-2-イル
34	4-クロロフェニル	-H	7-メトキシ-ベンゾフラン-2-イル
35	4-エチルフェニル	-H	ベンゾフラン-2-イル
36	4-クロロフェニル	-H	5,7-ジフルオロ・ベンゾフラン-2-イル
37	4-クロロフェニル	-H	6-フルオロ・ベンゾフラン-2-イル
38	4-クロロフェニル	-H	5-フルオロ-7-メトキシ-ベンゾフラン-2-イル
39	3-エチルフェニル	-H	ベンゾフラン-2-イル
40	4-プロモフェニル	-H	5-フルオロ・ベンゾフラン-2-イル
41	4-シアノフェニル	-H	ベンゾフラン-2-イル
42	7-ヒドロキシ・ベンゾフラン-2-イル	-H	ベンゾフラン-2-イル
43	4-エチルフェニル	-H	ベンゾフラン-2-イル
44	4-ビニルフェニル	-H	ベンゾフラン-2-イル
45	4-フルオロ-2-メチルフェニル	-H	ベンゾフラン-2-イル
46	2-クロロ-4-フルオロフェニル	-H	ベンゾフラン-2-イル
47	2-メトキシ-4-メチルフェニル	-H	ベンゾフラン-2-イル
48	2-フルオロ-4-メトキシフェニル	-H	ベンゾフラン-2-イル
49	4-フルオロ-2-メトキシフェニル	-H	ベンゾフラン-2-イル
50	2,4-ジメチルフェニル	-H	ベンゾフラン-2-イル
51	2,4-ジメトキシフェニル	-H	ベンゾフラン-2-イル
52	4-クロロ-2-フルオロフェニル	-H	ベンゾフラン-2-イル
53	4-クロロ-3-メトキシフェニル	-H	ベンゾフラン-2-イル
54	4-クロロ-3-ヒドロキシフェニル	-H	ベンゾフラン-2-イル
55	4-クロロ-2-メトキシフェニル	-H	ベンゾフラン-2-イル
56	4-クロロ-2-ヒドロキシフェニル	-H	ベンゾフラン-2-イル
57	4-アジドフェニル	-H	ベンゾフラン-2-イル
58	2-メトキシ-4-トリフルオロ メトキシフェニル	-H	ベンゾフラン-2-イル
59	2-プロモ-4-フルオロフェニル	-Me	ベンゾフラン-2-イル
60	2-ヒドロキシ-4-メチルフェニル	-Et	ベンゾフラン-2-イル
61	4-フルオロ-2-ヒドロキシ フェニル	-H	ベンゾフラン-2-イル
62	4-アセチルフェニル	-H	ベンゾフラン-2-イル
63	4-クロロ-3-フルオロフェニル	-H	ベンゾフラン-2-イル

10

20

30

40



化合物 番号	-A	-R <sub>2</sub>	-X
64	2-フルオロ-4-メチルフェニル	-H	ベンゾフラン-2-イル
65	3-メトキシフェニル	-H	ベンゾフラン-2-イル
66	4-クロロ-3-メトキシフェニル	-H	ベンゾフラン-2-イル
67	3,4-ジクロロフェニル	-H	ベンゾフラン-2-イル
68	4-クロロ-3-メチルフェニル	-H	ベンゾフラン-2-イル
69	3-ヒドロキシフェニル	-H	ベンゾフラン-2-イル
70	4-テトラゾ(tetrazo)-1- イルフェニル	-H	ベンゾフラン-2-イル
71	4-ピロロフェニル	-H	ベンゾフラン-2-イル
72	4-クロロ-2-メチルフェニル	-H	ベンゾフラン-2-イル
73	2-メチル-4-メトキシフェニル	-H	ベンゾフラン-2-イル
74	3-テトラゾ(tetrazo)-1- イルフェニル	-H	ベンゾフラン-2-イル
75	3-クロロ-4-フルオロフェニル	-H	ベンゾフラン-2-イル
76	3,4-ジクロロフェニル	-H	4-フルオロ・ベンゾフラン-2-イル
77	4-クロロ-3-フルオロフェニル	-H	4-フルオロ・ベンゾフラン-2-イル
78	3-クロロフェニル	-H	ベンゾフラン-2-イル
79	3-トリフルオロメトキシフェニル	-H	ベンゾフラン-2-イル
80	4-クロロ-3- トリフルオロメチルフェニル	-H	ベンゾフラン-2-イル
81	4-ブロモ-2-フルオロフェニル	-H	ベンゾフラン-2-イル
82	4-クロロ-3-シアノフェニル	-H	ベンゾフラン-2-イル
83	3-ブロモフェニル	-H	ベンゾフラン-2-イル
84	4-シアノ-3-フルオロ・フェニル	-H	ベンゾフラン-2-イル
85	3-フルオロ-4-メチルフェニル	-H	ベンゾフラン-2-イル
86	3-フルオロ-4-メチルフェニル	-H	7-メトキシ-ベンゾフラン-2-イル
87	4-メチルスルホニルフェニル	-H	ベンゾフラン-2-イル
88	3-フルオロ-4-メチルフェニル	-H	7-ヒドロキシ・ベンゾフラン-2-イル
89	4-シアノ-3-フルオロフェニル	-H	ベンゾフラン-2-イル
90	3-チアゾ-2-イルフェニル	-H	ベンゾフラン-2-イル
91	2-メチル-4- トリフルオロメトキシフェニル	-H	ベンゾフラン-2-イル
92	4-メチルチオ-2- トリフルオロメトキシフェニル	-H	ベンゾフラン-2-イル
93	4-クロロフェニル	-H	7-ヒドロキシベンゾフラン-2-イル
94	3,4-ジフルオロフェニル	-H	ベンゾフラン-2-イル

10

20

30

40

化合物 番号	-A	-R <sub>2</sub>	-X
95	3,4-ジメチルフェニル	-H	ベンゾフラン-2-イル
96	3-ニトロフェニル	-H	ベンゾフラン-2-イル
97	4-クロロ-3-ニトロフェニル	-H	ベンゾフラン-2-イル
98	2-クロロ-4-メチルフェニル	-H	ベンゾフラン-2-イル
99	2-クロロ-4-メチルフェニル	-H	ベンゾフラン-2-イル
100	4-シアノ-2-メチルフェニル	-H	ベンゾフラン-2-イル
101	2-フルオロ-4-メチルスルホニル フェニル	-H	ベンゾフラン-2-イル
102	2,4-ジフルオロフェニル	-H	ベンゾフラン-2-イル
103	2,3-ジメチルフェニル	-H	ベンゾフラン-2-イル
104	2-クロロ-5- トリフルオロメチルフェニル	-H	ベンゾフラン-2-イル
105	4-メトキシ-2- トリフルオロメチルフェニル	-H	ベンゾフラン-2-イル
106	4-クロロフェニル	-H	ベンゾフラン-2-イル
107	4-クロロ-3-(2-(メチルアミノ))-2- オキシエトキシフェニル	-H	ベンゾフラン-2-イル
108	4-クロロ-3-(2-(メチルアミノ))-2- オキシエトキシフェニル	-CH <sub>3</sub>	ベンゾフラン-2-イル
109	3-ヒドロキシアミノ-4-メチル フェニル	-H	ベンゾフラン-2-イル
110	4-トリフルオロメトキシフェニル	-H	ベンゾフラン-2-イル
111	4-シアノメチルフェニル	-H	ベンゾフラン-2-イル
112	3-ヒドロキシメチル-4- メチルフェニル	-H	ベンゾフラン-2-イル
113	4-ブロモ-3,4- ジフルオロフェニル	-H	ベンゾフラン-2-イル
114	3-フルオロ-5-メチルフェニル	-H	ベンゾフラン-2-イル
115	4-メトキシメチルフェニル	-H	ベンゾフラン-2-イル
116	4-メチルチオフェニル	-H	ベンゾフラン-2-イル
117	4-ホルミルフェニル	-H	ベンゾフラン-2-イル
118	4-クロロフェニル	-H	7-シアノ-ベンゾフラン-2-イル
119	4-クロロ-2-メトキシカルボニル フェニル	-H	ベンゾフラン-2-イル
120	2-カルボキシ-4-クロロフェニル	-H	ベンゾフラン-2-イル
121	2-アミノ-4-シアノフェニル	-H	ベンゾフラン-2-イル

10

20

30

40

化合物 番号	-A	-R <sub>2</sub>	-X
122	4-クロロフェニル	-H	6-ブロモ-2-オキソ-2H-クロメン
123	4-ブロモフェニル	-H	4-フルオロ・ベンゾフラン-2-イル
124	4-クロロフェニル	-H	5-メチル・ベンゾチエン-2-イル
125	4-ブロモフェニル	-H	ベンゾチエン-3-イル
126	4-ブロモフェニル	-H	ベンゾチエン-3-イル
127	4-トリル	-H	ベンゾチエン-3-イル
128	4-クロロフェニル	-H	3-ヒドロキシ・ベンゾチエン-2-イル
129	4-フルオロフェニル	-H	3-ヒドロキシ・ベンゾチエン-2-イル
130	4-ブロモフェニル	-H	5-メチル・ベンゾチエン-2-イル
131	2,4-ジクロロフェニル	-H	ベンゾチエン-2-イル
132	2-ブロモフェニル	-H	ベンゾチエン-2-イル
133	2-ブロモフェニル	-H	ベンゾチエン-3-イル
134	2-ブロモフェニル	-H	ベンゾチエン-5-イル
135	2-ブロモフェニル	-H	5-メチル・ベンゾチエン-2-イル
136	3-クロロフェニル	-H	ベンゾチエン-2-イル
137	3-クロロフェニル	-H	ベンゾチエン-5-イル
138	3-クロロフェニル	-H	5-メチル・ベンゾチエン-2-イル
139	3,4-ジメチルフェニル	-H	ベンゾチエン-2-イル
140	3,4-ジメチルフェニル	-H	ベンゾチエン-5-イル
141	3,4-ジメチルフェニル	-H	5-メチル・ベンゾチエン-2-イル
142	4-トリフルオロメチルフェニル	-H	ベンゾチエン-5-イル

10

20

30

40

化合物 番号	-A	-R <sub>2</sub>	-X
143	4-トリフルオロメチルフェニル	-H	ベンゾチエン-2-イル
144	4-トリフルオロメチルフェニル	-H	ベンゾチエン-3-イル
145	4-トリフルオロメチルフェニル	-H	5-メチル-ベンゾチエン-2-イル
146	4-クロロフェニル	-H	7-フルオロ-ベンゾチエン-2-イル
147	4-クロロフェニル	-H	4-クロロ-ベンゾチエン-2-イル
148	4-クロロフェニル	-H	7-クロロ-ベンゾチエン-2-イル
149	4-クロロフェニル	-H	7-トリフルオロメチル-ベンゾチエン -2-イル
150	4-クロロフェニル	-H	4-トリフルオロメチル-ベンゾチエン -2-イル
151	4-ブロモフェニル	-H	7-フルオロ-ベンゾチエン-2-イル

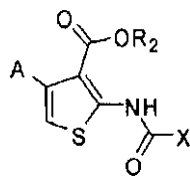
10

20

## 【 0 1 6 0 】

また、本明細書に開示されているのは、次の式を有している表iの化合物を含むが、これらに限定されない化合物のさらなる実施形態である。

表 ii



30

化合物 番号	-A	-R <sub>2</sub>	-X
1	4-アミノフェニル	-H	4-フルオロフェニル
2	4-ブロモフェニル	-H	ベンジル
3	3-アミノフェニル	-H	4-フルオロフェニル
4	3-アセトアミドフェニル	-H	4-フルオロフェニル
5	4-アセトアミドフェニル	-H	4-フルオロフェニル
6	4-ブロモフェニル	-H	3-カルバモイルフェニル
7	4-トリル	-H	2-ビフェニル-4-イル
8	4-トリル	-H	3,4,5-トリメトキシフェニル
9	4-エトキシフェニル	-H	3-メチルフェニル
10	4-エトキシフェニル	-H	4-イブチルフェニル
11	4-トリル	-H	3-ニトロフェニル
12	4-ブロモフェニル	-H	4-カルバモイルフェニル
13	3-ジメチルアミノフェニル	-H	4-フルオロフェニル
14	4-ブロモフェニル	-H	3-エトキシカルボニル アミノフェニル
15	4-ビフェニル	-H	4-フルオロフェニル
16	3-カルバモイルフェニル	-H	4-フルオロフェニル
17	4-ジメチルカルバモイル フェニル	-H	4-フルオロフェニル
18	4-ブロモフェニル	-H	4-エトキシカルボニルアミノ フェニル
19	3-ジメチルカルバモイル フェニル	-H	4-フルオロフェニル
20	3-ビフェニル	-H	4-フルオロフェニル
21	4-カルバモイルフェニル	-H	4-フルオロフェニル
22	4-ブロモフェニル	-H	3-イミダゾール-2-イルフェニル
23	4-ブロモフェニル	-H	3-ジメチルカルバモイルフェニ ル
24	4-オキサゾール-2- イルフェニル	-H	4-フルオロフェニル
25	4-ブロモフェニル	-H	3-フルオロフェニルウレイド (fluorophenylureida)
26	4-ブロモフェニル	-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	2-フルオロフェニル
27	4-ブロモフェニル	-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	3-フルオロフェニル
28	フェニル	-H	3,4,5-トリメトキシフェニル
29	4-ビフェニル	-H	3,4,5-トリメトキシフェニル

10

20

30

40

化合物 番号	-A	-R <sub>2</sub>	-X
30	4-フルオロフェニル	-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	4-トリル
31	4-フルオロフェニル	-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	4-クロロフェニル
32	4-トリル	-H	3-フルオロ-5-トリフルオロメチルフェニル
33	4-トリル	-H	3-メチルクロロフェニル
34	4-トリル	-H	2,4,6-トリメチルフェニル
35	4-トリル	-H	4-ピラゾル-1-イルフェニル
36	4-トリル	-H	5-ブロモ-2,3,4-トリメチルフェニル
37	3,4-ジクロロフェニル	-H	4-メトキシベンジル
38	4-クロロフェニル	-H	4-ビフェニル
39	4-クロロフェニル	-H	4-n-ブチルフェニル
40	4-トリル	-H	4-アセトアミドフェニル
41	4-トリル	-H	4-n-ブチルフェニル
42	4-ブロモフェニル	-H	4-ビフェニル
43	4-トリル	-H	4-トリフルオロメチルチオフェニル
44	4-トリル	-H	4-エチルフェニル
45	4-トリル	-H	4-フルオロスルホニルフェニル
46	4-ブロモフェニル	-H	4-トリフルオロメトキシフェニル
47	4-ブロモフェニル	-H	4-n-プロピルフェニル
48	2,4-ジクロロフェニル	-H	3-トリフルオロメトキシフェニル
49	2,4-ジクロロフェニル	-H	4-ビフェニル
50	2-ブロモフェニル	-H	3-トリフルオロメトキシフェニル
51	3-クロロフェニル	-H	4-トリフルオロメトキシフェニル
52	3-クロロフェニル	-H	4-n-プロピルフェニル
53	3,4-ジメチルフェニル	-H	4-トリフルオロメトキシフェニル
54	3,4-ジメチルフェニル	-H	4-n-プロピルフェニル
55	4-リフルオロメチルフェニル	-H	2-フルオロフェニル
56	4-リフルオロメチルフェニル	-H	2-トリル
57	4-リフルオロメチルフェニル	-H	2-クロロフェニル
58	4-リフルオロメチルフェニル	-H	4-トリル

10

20

30

40

化合物 番号	-A	-R <sub>2</sub>	-X
59	4-リフルオロメチルフェニル	-Me	4-ビフェニル
60	4-リフルオロメチルフェニル	-Et	2,4-ジクロロフェニル
61	4-リフルオロメチルフェニル	-H	3,4-ジクロロフェニル
62	4-リフルオロメチルフェニル	-H	2-フェニルチオエチル
63	4-リフルオロメチルフェニル	-H	4-ジメチルアミノフェニル
64	4-リフルオロメチルフェニル	-H	4-ヨードフェニル
65	4-ブロモフェニル	-H	3-メトキシ-2,4,5-トリフルオロフェニル
66	4-ヒドロキシフェニル	-H	3-フルオロフェニル
67	3-ヒドロキシフェニル	-H	3-フルオロフェニル
68	7-メトキシベンゾフラン-2-イル	-H	3-フルオロフェニル
69	ベンゾフラン-2-イル	-H	3-フルオロフェニル
70	4-テトラゾ(tetrazo)-1-イルフェニル	-H	3-フルオロフェニル
71	4-ピロロフェニル	-H	3-フルオロフェニル
72	4-クロロフェニル	-H	2-(3-(ピリミジン-2-イルオキシ)フェニル)
73	4-ブロモフェニル	-tBu	3,4-ジフルオロフェニル
74	4-ブロモフェニル	-H	2-ナフチル(naphthyl)
75	7-メトキシベンゾフラン-2-イル	-H	3-フルオロフェニル
76	7-ヒドロキシベンゾフラン-2-イル	-H	3-フルオロフェニル
77	2,3-ジフルオロ-4-メチルフェニル	-H	3-フルオロフェニル
78	4-トリル	-H	5-ベンゾ[d][1,3]ジオキソール
79	2,4-ジクロロフェニル	-H	5-ベンゾ[d][1,3]ジオキソール
80	2-ブロモフェニル	-H	5-ベンゾ[d][1,3]ジオキソール
81	4-リフルオロメチルフェニル	-H	5-ベンゾ[d][1,3]ジオキソール
82	4-ブロモフェニル	-H	3-フルオロベンジルウレイド (fluorobenzylureido)
83	4-クロロフェニル	-H	ナフタレン-2-イルオキシ-アセトアミド

10

20

30

40

化合物 番号	-A	-R <sub>2</sub>	-X
84	4-クロロフェニル	-H	ナフタレン-2-イル
85	4-メトキシフェニル	-H	ナフタレン-2-イル
86	4-クロロフェニル	-H	5-ベンゾ[d][1,3]ジオキゾール
87	4-クロロフェニル	-H	5-(2,2-ジフルオロベンゾ [d][1,3]ジオキゾール)

10

## 【0161】

本明細書を通じて、基とそれらの置換基は、安定した部分と化合物とを提供するため選択され得る。

## 【0162】

<化合物のさらなる形状>

本明細書に記載の化合物は、時として、ジアステレオマー、エナンチオマー、又は他の立体異性の形状で存在することができる。本明細書に示される化合物は、ジアステレオマー、エナンチオマー及びエピマーの形状を全て含むと共に、その適切な混合物を含む。立体異性体の分離は、クロマトグラフィーによって実行され、または、ジアステレオマーを形成し、そして、再結晶またはクロマトグラフィーによる分離を行うことによって実行され、またはそれらの組み合わせによって実行することができる。(文献「Jean Jacques, Andre Collet, Samuel H. Wilen, "Enantiomers, Racemates and Resolutions", John Wiley And Sons, Inc, 1981」参照。これらの開示は、引用することによって、本明細書に組み入れられる。) 立体異性体は、また、立体選択的な合成によっても得ることができる。

20

## 【0163】

幾つかの場合において、化合物は、互変異性体として存在できる。全ての互変異性体は本明細書に記載の式の範囲内に含まれる。

## 【0164】

本明細書に記載の方法及び組成物は、無定形状と同様に結晶性形状(多形としても知られる)の使用を含む。本明細書に記載の化合物は、薬学的に許容可能な塩の形状であることができる。同様に、同じタイプの活性を有するこれらの化合物の活性代謝物は、本開示の範囲内に含まれる。さらに、本明細書に記載の化合物は、例えば水、エタノール等の薬学的に許容可能な溶媒和化合物を用いた溶媒和形態並びに非溶媒和形態で存在することができる。本明細書提示の化合物の溶媒和形態は、また、本明細書で開示されるとみなされる。

30

## 【0165】

いくつかの実施形態において、本明細書に記載の化合物はプロドラッグとして調製され得る。「プロドラッグ」は、インビボで親薬物へと変換される薬剤を表す。幾つかの状況では、プロドラッグは親薬物よりも投与しやすいという理由から、しばしば役に立つことがある。プロドラッグは、例えば、経口投与により生物利用が可能となることがある一方で、親薬物はそうならない。プロドラッグは、また、親薬物以上に改善された医薬組成物の溶解度を有していることがある。制限を設けない、プロドラッグの例は、本明細書に記載の化合物である。該化合物は、エステル(「プロドラッグ」)として投与され、水溶性が移動度を害する細胞膜を横切る伝達を促進するものである。しかし、その後、該化合物は、一度水溶性が有益な細胞内で代謝分解されると、活性実体であるカルボン酸になるものである。更なるプロドラッグの例は、ペプチドが代謝されて活性部分を現す酸基に結合された短鎖ペプチド(ポリアミノ酸)でもよい。特定の実施形態では、インビボでの投与により、プロドラッグは、化合物の生物学的に、薬学的にまたは治療上活性な形態へと化学的に変換される。特定の実施形態では、プロドラッグは、1以上の工程またはプロセスによ

40

50



って、化合物の、生物学的、薬学的または治療的に活性な形態へと酵素によって代謝される。

【 0 1 6 6 】

プロドラッグを生成するため、薬学的に活性な化合物は、インビボ投与されると活性化化合物が再生されるように変更される。プロドラッグは、薬物の代謝的安定性又は輸送特性を変更するか、毒性又は副作用を遮断するか、薬物の香味を改善するか、又は薬物の他の特徴もしくは特性を変えるように設計可能である。幾つかの実施形態では、インビボでの薬力学のプロセスおよび薬物代謝についての知識によって、一旦薬学的に活性な化合物が決定されると、化合物のプロドラッグが設計される。(例えば、Nogradyによる論文、(1985) Medicinal Chemistry A Biochemical Approach, Oxford University Press, New York, pages 388-392; Silvermanによる論文、(1992), The Organic Chemistry of Drug Design and Drug Action, Academic Press, Inc., San Diego, pages 352-401, Saulnier等による論文、(1994), Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters, Vol. 4, p. 1985; Rooseboom等による論文、Pharmacological Reviews, 56:53-102, 2004; Miller等による論文、J. Med. Chem. Vol.46, no. 24, 5097-5116, 2003; Aesop Choによる論文、"Recent Advances in Oral Prodrug Discovery", Annual Reports in Medicinal Chemistry, Vol. 41, 395-407, 2006を参照)

10

【 0 1 6 7 】

本明細書に記載の化合物のプロドラッグの形状は、請求の範囲内に含まれるものであり、このプロドラッグはインビボで代謝されて、本明細書で説明される式(I)~(V)の化合物を生成する。幾つかの場合では、本明細書に記載の化合物のいくつかは、他の誘導体又は活性化化合物のプロドラッグでもよい。

20

【 0 1 6 8 】

幾つかの状況では、プロドラッグは親薬物よりも投与しやすいという理由から、しばしば役に立つことがある。プロドラッグは、例えば、経口投与により生物利用が可能となることがある一方で、親薬物はそうならない。プロドラッグは、また、親薬物以上に改善された医薬組成物の溶解度を有していることがある。プロドラッグは、可逆的な薬物誘導体として設計可能であって修飾因子として利用され、部位特異的な組織への薬物輸送を増強する。幾つかの実施形態では、プロドラッグの設計は、効果的な水溶性を増加させる。(例えば、Fedorak等による論文、Am. J. Physiol., 269:G210-218 (1995); McLoed等による論文、Gastroenterol, 106:405-413 (1994); Hochhaus等による論文、Biomed. Chrom., 6:283-286 (1992); J. LarsenおよびH. Bundgaardによる論文、Int. J. Pharmaceutics, 37, 87 (1987); J. Larsen等による論文、Int. J. Pharmaceutics, 47, 103 (1988); Sinkula等による論文、J. Pharm. Sci., 64:181-210 (1975); T. Higuchi およびV. Stellaによる論文、Pro-drugs as Novel Delivery Systems, Vol. 14 of the A.C.S. Symposium Series; およびEdward B. Rocheによる論文、Bioreversible Carriers in Drug Design, American Pharmaceutical AssociationおよびPergamon Pressによる論文、1987, all incorporated herein for such disclosureを参照。これらの開示は、引用することによって本明細書に組み入れられる。)

30

【 0 1 6 9 】

本明細書に記載の化合物の芳香環部分の部位は、様々な代謝反応を起こしやすい。したがって芳香環構造上に適切な置換基を取り込むことにより、この代謝経路を減少、最小化又は除去することが可能である。適切な置換基は、ほんの一例としてハロゲンが挙げられる。

40

【 0 1 7 0 】

本明細書に記載の化合物は、(例えば、放射性同位体で)同位体標識される、或いは他の方法によって標識される。この他の方法には、発色団又は蛍光部分の使用、生物発光標識、光活性化可能又は化学発光標識が含まれるが、これらに限定されない。

【 0 1 7 1 】

本明細書に記載の化合物は、同位体的に標識化された化合物を含み、1以上の原子が自

50

然に大抵見つかる原子質量又は質量数とは異なる原子質量又は質量数を備える原子により置換されるという事実が無ければ、この化合物は本明細書に提示の様々な式及び構造において列挙されたものと同じである。本化合物内に組み込むことが可能な同位元素の例は、水素、炭素、窒素、酸素、フッ素及び塩素の同位元素、例えば $^2\text{H}$ 、 $^3\text{H}$ 、 $^{13}\text{C}$ 、 $^{14}\text{C}$ 、 $^{15}\text{N}$ 、 $^{18}\text{O}$ 、 $^{17}\text{O}$ 、 $^{35}\text{S}$ 、 $^{18}\text{F}$ 、 $^{36}\text{Cl}$ を夫々含む。本明細書に記載の特定の同位体標識化合物は、薬物及び/又は基質の組織分布アッセイに有用である。この同位体標識化合物には例えば、 $^3\text{H}$ や $^{14}\text{C}$ 等の放射性同位元素が組み込まれる。さらに、重水素、すなわち $2\text{H}$ 等の同位元素を用いて置換することにより、特定の治療上の利点が得られる。この利点はより大きな代謝安定性の結果生じるものであって、例えば、増加したインビボの半減期又は減少した必要用量等がもたらされる。

10

**【0172】**

追加の又はさらなる実施形態では、本明細書に記載の化合物は、その後、所望の治療効果を含む所望の効力を生成するために使用される代謝物質を生成する必要がある生物体への投与によって代謝される。

**【0173】**

本明細書に記載の化合物は、薬学的に許容可能な塩として形成されるか或いは利用される。薬学的に許容可能な塩のタイプには、限定されないが、以下のものが含まれる。即ち、

(1)以下の薬学的に許容可能なものを備える化合物の遊離塩基を反応させることにより形成される酸付加塩であって、前記薬学的に許容可能なものは、無機酸（例えば塩酸、臭化水素酸、硫酸、リン酸、メタリン酸等）；

20

あるいは、有機酸（例えば酢酸、プロピオン酸、ヘキサン酸、シクロペンタンプロピオン酸、グリコール酸、ピルビン酸、乳酸、マロン酸、コハク酸、リンゴ酸、マレイン酸、フマル酸、トリフルオロ酢酸、酒石酸、クエン酸、安息香酸、3-(4-ヒドロキシベンゾイル)安息香酸、桂皮酸、マンデル酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、1,2-エタンジスルホン酸、2-ヒドロキシエタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、トルエンスルホン酸、2-ナフタリンスルホン酸、4-メチルピシクロ-[2.2.2]オクタ-2-エン-1-カルボン酸、グルコペプトン酸、4,4'-メチレンビス-(3-ヒドロキシ-2-エン-1-カルボン酸、3-フェニルプロピオン酸、トリメチル酢酸、ターシャリー・ブチル酢酸、ラウリル硫酸、グルコン酸、グルタミン酸、ヒドロキシナフトエ酸、サリチル酸、ステアリン酸、ムコン酸、酪酸、フェニル酢酸、フェニル酪酸、バルプロ酸等）；

30

(2)親化合物に存在する酸性プロトンが金属イオン(例:アルカリ金属イオン(例:リチウム、ナトリウム、カリウム)、アルカリ土類イオン(例:マグネシウム又はカルシウム)又はアルミニウムイオン)によって置換されるときに形成される塩、を含むが、これらに限定されない。

**【0174】**

幾つかの場合では、本明細書に記載の化合物は、有機塩基と調和し得る。この有機塩基は、エタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン、トロメタミン、N-メチルグルカミン、ジシクロヘキシルアミン、トリス(ヒドロキシメチル)メチルアミン等であるが、これらに限定されない。

40

**【0175】**

他の場合において、本明細書に記載の化合物は、アミノ酸を用いて塩を形成することができる。このアミノ酸は、例えば、アルギニン、リジン等であるが、これらに限定されない。酸性プロトンを含む化合物を用いて塩を形成するのに用いられる許容可能な無機塩基は、水酸化アルミニウム、水酸化カルシウム、水酸化カリウム、炭酸ナトリウム、水酸化ナトリウム等を含むが、これらに限定されない。

**【0176】**

薬学的に許容可能な塩に対する言及は、その溶媒付加形態又は結晶体、特に溶媒化合物又は多形体を含むことが理解されるべきである。溶媒和化合物は、化学量論の又は非化学量論のいずれかの量の溶媒を含み、薬学的に許容可能な溶媒、例えば、水、エタノール等

50

での結晶化プロセス中に形成される。水和物は、溶媒が水の場合に形成され、又はアルコールは溶媒がアルコールの際に形成される。本明細書に記載の化合物の溶媒化合物は、本明細書に記載のプロセス中に、都合よく調製又は形成される。更に、本明細書中に提供される化合物は、溶媒和形態と同様、非溶媒和形態で存在することがある。一般的に溶媒和形態は、本明細書中に提供される化合物及び方法の目的のため、非溶媒和形態と同等であると考慮される。

#### 【0177】

幾つかの実施形態では、本明細書に記載の化合物、例えば式(I)~(V)の化合物は、様々な形状で存在する。この形状は、無定形形状、粉碎形状、及びナノ粒子形状を含むが、これらに限定されない。さらに、本明細書に記載の化合物は、多形体としても知られる結晶性形状を含む。多形体は、化合物の同じ元素組成の異なる結晶充填配置を有する。多形体は、通常、異なるX線回折パターン、融点、密度、硬度、結晶形、光学的性質、安定性及び溶解性を有する。再結晶溶媒、晶析速度、及び保管温度等の様々な要因が、支配的な単結晶形態を引き起こしうる。

#### 【0178】

薬学的に許容可能な塩、多形体、及び/又は溶媒化合物のスクリーニングおよび特性付けは、熱分析、X線回折、分光法、蒸気吸着および顕微鏡観察法を含むが、これらに限定されない様々な技術を使用して遂行されてもよい。熱分析法は、熱化学分解又は熱物理プロセスに取り組むものであり、これは多形転移を含むがこれに限定されない。またこのような方法は、多形体形状間の関係性の分析、重量損失の決定、ガラス転移温度の発見、或いは賦形剤の適合性の研究のために利用される。このような方法は示差走査熱量測定(DSC)、変調示差走査熱量測定(MDSC)、熱重量分析(TGA)、熱重量及び赤外分析(TG/IR)を含むが、これらに限定されない。X線回折法は、単結晶及び粉末回折計及びシンクロトロン放射源を含むが、これらに限定されない。利用される様々な分光技術には、ラマン、FTIR(フーリエ変換赤外分光)、UV-VIS及びNMR(核磁気共鳴分析法)(液体又は固体の状態)が含まれるが、これらに限定されない。様々な顕微鏡観察法技術は、偏光顕微鏡法、エネルギー分散X線分析(EDX)での走査型電子顕微鏡法(SEM)、EDX(ガスまたは水蒸気雰囲気における)での環境走査型電子顕微鏡法、IR顕微鏡観察法およびラマン顕微鏡観察法を含むが、これらに限定されない。

#### 【0179】

本明細書を通じて、基とそれらの置換基は、安定した部分と化合物とを提供するため選択され得る。

#### 【0180】

##### <化合物の合成>

幾つかの実施形態では、本明細書に記載の化合物の合成は、化学文献に記載される方法を利用して、本明細書に記載の方法を利用して、或いはそれらの組み合わせによって達成される。更に、本明細書提示の溶媒、温度、およびその他の反応条件は異なることがある。

#### 【0181】

他の実施形態では、本明細書に記載の化合物の合成に用いられる出発物質及び試薬は、シグマ・オールドリッチ、Fischer Scientific(Fischer Chemicals)、及びAcrosOrganics等の商業的供給源から合成又は得ることができるが、これらに限定されない。

#### 【0182】

さらなる実施形態では、本明細書に記載の化合物、及び異なる置換基を有する他の関連する化合物は、当該技術分野で知られているのと同様に本明細書に記載の技術及び物質を用いて合成される。当該技術分野の例としては、例えば、Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis, Volumes 1-17 (John Wiley and Sons, 1991); Rodd's Chemistry of Carbon Compounds, Volumes 1-5 and Supplementals (Elsevier Science Publishers, 1989); Organic Reactions, Volumes 1-40 (John Wiley and Sons, 1991), Larock's Comprehensive Organic Transformations (VCH Publishers Inc., 1989), March, ADVAN

10

20

30

40

50

CED ORGANIC CHEMISTRY 4<sup>th</sup> Ed., (Wiley 1992); Carey and Sundberg, ADVANCED ORGANIC CHEMISTRY 4<sup>th</sup> Ed., Vols. A and B (Plenum 2000, 2001), and Green and Wuts, PROTECTIVE GROUPS IN ORGANIC SYNTHESIS 3<sup>rd</sup> Ed., (Wiley 1999)等が挙げられる(これら全てはこのような開示を参照することにより組み込まれるものとする)。本明細書に開示の化合物の一般的な調製方法は、反応によって得られる。この反応は、本明細書にもたらされる式において見られる様々な成分を導入するために、適切な試薬及び状態を用いることによって変更され得る。参考のため、以下の合成方法が利用される。

#### 【 0 1 8 3 】

<求核試薬を用いた求電子試薬の反応による共有結合の形成>

本明細書に記載の化合物は、様々な求電子試薬及び/又は求核試薬を用いて変更可能であって、新たな官能基又は置換基を形成する。「共有結合及びその前駆物質の例」という題の表6には、共有結合及び共有結合をもたらす前駆物質官能基の選択された非制限的例が列挙されている。表2は、共有結合をもたらす様々な利用可能な求電子試薬と求核試薬の組み合わせに対する指針として利用可能である。前駆体官能基は、求電子試薬基及び求核試薬基として示される。

表6:

共有結合連鎖およびその前駆体の例

共有結合生成物	求電子剤	求核剤
カルボキサミド	活性化エステル	アミン/アニリン
カルボキサミド	アシルアジ化物	アミン/アニリン
カルボキサミド	ハロゲン化アシル	アミン/アニリン
エステル	ハロゲン化アシル	アルコール/フェノール
エステル	アシル・ニトリル	アルコール/フェノール
カルボキサミド	アシル・ニトリル	アミン/アニリン
イミン	アルデヒド	アミン/アニリン
アルキルアミン	ハロゲン化アルキル	アミン/アニリン
エステル	ハロゲン化アルキル	カルボン酸
チオエーテル	ハロゲン化アルキル	チオール
エーテル	ハロゲン化アルキル	アルコール/フェノール
チオエーテル	スルホン酸アルキル	チオール
エステル	無水物	アルコール/フェノール
カルボキサミド	無水物	アミン/アニリン
チオフェノール	ハロゲン化アリール	チオール
アリールアミン	ハロゲン化アリール	アミン
チオエーテル	アジンジン(Azindines)	チオール
カルボキサミド	カルボン酸	アミン/アニリン
エステル	カルボン酸	アルコール
ヒドラジン	ヒドラジッド	カルボン酸
N-アシル尿素または無水物	カルボジイミド	カルボン酸
エステル	ジアゾアルカン	カルボン酸
チオエーテル	エポキシド	チオール
チオエーテル	ハロアセトアミド(haloacetamides)	チオール
尿素	イソシアネート	アミン/アニリン
ウレタン	イソシアネート	アルコール/フェノール
チオ尿素	イソチオシアネート	アミン/アニリン
チオエーテル	マレイミド	チオール
アルキルアミン	スルホン酸塩エステル	アミン/アニリン
チオエーテル	スルホン酸塩エステル	チオール
スルホンアミド	スルフォニル・ハロゲン化物	アミン/アニリン
スルホン酸塩エステル	スルフォニル・ハロゲン化物	フェノール/アルコール

#### 【 0 1 8 4 】

<保護基の使用>

記載される反応において、反応性官能基を保護することが必要である。反応性官能基の例は、ヒドロキシ、アミノ、イミノ、チオ又はカルボキシ基であって、これらは最終製品

において所望され、反応に不必要に関与することを回避される。保護基は、いくつか又は全ての反応性部分を遮断するため、また保護基が除去されるまでこのような基が化学反応に関与することを避けるために用いられる。核保護基は異なる手段によって除去可能であることが好ましい。総合的に異なる反応状態下で開裂される保護基は、差次的な除去の要求を満たす。

#### 【0185】

保護基は酸、塩基、還元条件(例えば水素化分解等)、及び/又は酸化条件によって除去可能である。トリチル、ジメトキシトリチル、アセタール、及びt-ブチルジメチルシリル等の基は、酸分解性であり、Cbz基、及びFmoc基で保護されたアミノ基の存在下において、カルボキシ及びヒドロキシ反応部分を保護するために使用される。Cbz基は水素化分解により除去可能であり、Fmoc基は塩基分解性である。カルボン酸及びヒドロキシ反応性部分は塩基分解性の基で遮断される。カルボン酸及びヒドロキシ反応性部分は、また、アミンの存在下で、例えばメチル、エチル及びアセチルであるがこれらに限定されない塩基分解性の基によって遮断される。このアミンは、t-ブチルカルバメート等の酸分解性の基で、又は酸又は塩基の両方に安定的であるが加水分解で除去可能なカルバメートで遮断される。

#### 【0186】

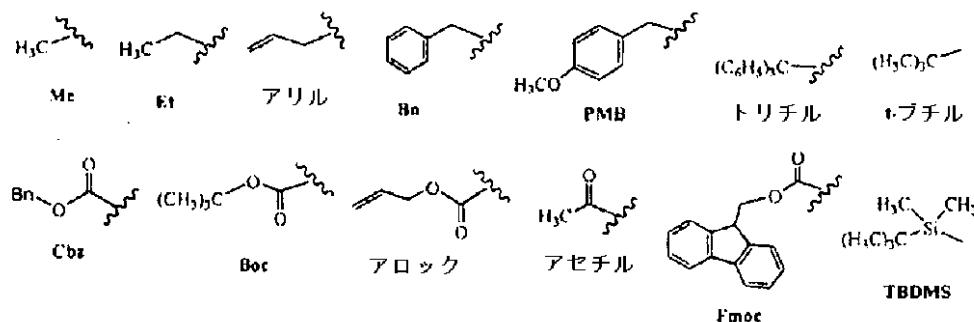
カルボン酸及びヒドロキシ反応部分はまた、ベンジル基等の加水分解的に除去可能な保護基で遮断される一方で、酸と水素結合できる能力を持つアミン基は、Fmoc等の塩基分解性の基で遮断され得る。カルボン酸反応性部分は、本明細書で例示される単純エステルの化合物へ変換されることによって保護される。この変換は、アルキルエステルへの変換を含む。又は、カルボン酸反応性成分は、2,4-ジメトキシベンジル等の酸化的に除去可能な保護基で遮断される。この一方で、共存するアミノ基はフッ化物不安定なシリルカルバメートで遮断される。

#### 【0187】

アリル遮断基は、次に酸保護基及び塩基保護基の存在下において有用であり、これは前者が安定的であると共に金属又は $\pi$ 酸触媒によって実質的に除去可能であるためである。例えば、アリルにより遮断されたカルボン酸は、酸分解性t-ブチルカルバメート又は塩基分解性酢酸アミン保護基の存在下において、 $\text{Pd}^0$ -触媒反応で脱保護されうる。保護基のまた別の形態は、化合物又は中間体が付く樹脂である。残基が樹脂に接着する限り、官能基は遮断されて反応できない。一度樹脂から解放されると、官能基は反応することができる。

#### 【0188】

典型的に、遮断/保護基は下記のものから選択されてもよい:



#### 【0189】

その他の保護基、加えて保護基の生成及びその除去に適用可能な技術の詳細な説明は、Greene and Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3<sup>rd</sup> Ed., John Wiley & Sons, New York, NY, 1999, and Kocienski, *Protective Groups*, Thieme Verlag, New York, NY, 1994に記載され、これらはこのような開示を参照することにより本明細書に組み込まれることとする。

#### 【0190】

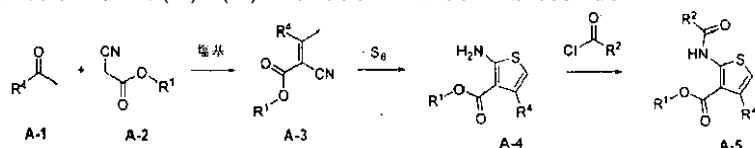
## &lt;一般的な合成&gt;

本明細書に記載の式(I)-(V)の化合物の調整は、以下のような分野で認識された方法によって遂行されてもよい。即ち、Koebel等による論文、J. Med. Chem. 1975, vol 18, no 2, 192-194; Gewald, K.; Schinke, E.; Bottcher, H. Chem. Ber. 1966, 99, 94-100; Sabnis, R. W. Sulfur Rep. 1994, 16, 1-17; Sabnis, R. W.等による論文、J. Heterocyclic Chem. 1999, 36, 333; Gernot A. Eiler, Wolfgang Holzer Molecules 2006, 11, 371-376; Michael G.等による論文、J. Med. Chem.; 1999; 42(26) pp 5437 - 5447;これら全ては、参照することによって組み入れられる。

## 【0191】

1つの実施形態では、本明細書に記載の化合物は、模式図Aにおいて表される配列によって調製される。

模式図A.、式(I)-(V)の化合物の統合の非制限例



## 【0192】

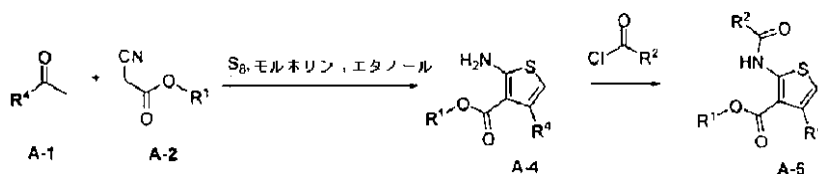
A-1の構造のケトンと構造体A-2のシアノ酢酸の間のクネーフェナーゲル縮合は、構造体A-3のシッフの塩基を形成する。例えば、構造体A-1のケトンは、トルエン等の溶媒内の、例えば、モルフォリン等のアミンの存在下で、構造体A-2のシアノ酢酸と反応する。またこの反応は4の分子ふるいの存在下で脱水された状態で行われ、構造体A-3のシッフ塩基を形成する。構造体A-3のシッフ塩基は、ゲバルト(Gewald)の反応条件下(エタノール及びトルエン等の溶媒中の硫黄(S<sub>8</sub>)、モルフォリン)で反応し、構造体A-4のチオフエンを形成する。次に構造体A-4のチオフエンは、様々なカルボン酸塩化物と反応して式(I)~(V)の化合物をもたらす。

別の実施形態では、構造体A-4のチオフエンは、カップリング剤の存在下でカルボン酸と結合して、式(I)-(V)の化合物を与える。前記カップリング剤は、例えば、ジシクロヘキシルカルボジイミド(DCC)、ジイソプロピル・カルボジイミド(DIC)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル・カルボジイミド(EDCI)、N-ヒドロキシベンゾトリアゾール(HOBT)、N-ヒドロキシスクシンイミド(HOSu)、4-ニトロフェノール、ペンタフルオロフェノール、2-(1H-ベンゾトリアゾール-1-イル)-1,1,3,3-テトラメチルウロニウムテトラフルオロ硼酸塩(TBTU)、O-ベンゾトリアゾール-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスファート(HBTU)、ベンゾトリアゾール-1-イル-オキシ-トリス-(ジメチルアミノ)-ホスホニウムヘキサフルオロホスファート(BOP)、ベンゾトリアゾール-1-イル-オキシ-トリスピロリジノホスホニウムヘキサフルオロホスファート、プロモ-トリスピロリジノ-ホスホニウム・ヘキサフルオロホスファート、2-(5-ノルボルネン-2,3-ジカルボキシミド)-1,1,3,3-テトラメチルウロニウムテトラフルオロ硼酸塩(TNTU)、O-(N-スクシンイミジル)-1,1,3,3-テトラメチルウロニウムテトラフルオロ硼酸塩(TSTU)、テトラメチルフルオロフォルムアミニジニウムヘキサフルオロホスファートなどである。

## 【0193】

別の実施形態において、式(I)~(V)の化合物は模式図Bに概説される以下の手順によって調製される。

模式図B. 式(I)-(V)の化合物の合成の非限定的例



## 【0194】

構造体A-1のケトン、構造体A-2のシアノ酢酸、元素硫黄、モルフォリン、及びエタノ

ールは室温で同時に混合されると共に攪拌され、構造体A-4のチオフェンを形成する。次に、構造体A-4のチオフェンは、酸塩化物等の活性化したカルボン酸と反応し、構造体A-5のアミドを形成する。構造体A-5のアミドのエステル官能基を加水分解することにより、対応するカルボン酸がもたらされる。

【0195】

本明細書に提示の模式図は、本明細書に記載の化合物を合成することができるいくつかの方法をただ例証したものであり、これらの模式図の様々な変更を行うことができる。

【0196】

本明細書を通じて、基とそれらの置換基は、安定した部分と化合物とを提供するため選択されることが出来る。

【0197】

1つの態様では、式(1)を含む化合物を作る方法は、以下の工程を含む。即ち：

- a) エステル保護トリフルオロメチルスルホニルオキシチオフェン誘導体を、触媒がある状態でボロン酸誘導体と反応させる工程；
- b) 式(1)の化合物を結果として生じるためにエステル保護基を除去する工程；を含んでいる。

1つの実施形態では、エステル保護チオフェン誘導体は、t-ブチル・エステル基である。別の実施形態では、ボロン酸誘導体は、トリフルオロメトキシフェニルボロン酸である。別の実施形態では、触媒は、パラジウム触媒である。また別の実施形態では、パラジウム触媒は、テトラキス(トリフェニルフォスフィン)パラジウム(0)である。また別の実施形態では、反応は、2相性の混合物で行なわれる。また、さらなる実施形態では、反応は、高温で行う。別の実施形態では、温度は、約50乃至約80 の間である。またほとんどの実施形態では、温度は約70 °Cである。また別の実施形態では、エステル保護チオフェン誘導体によるボロン酸誘導体の反応に続いて、結果として生じる生成物は、クロマトグラフィーによって浄化される。また別の実施形態では、酸は、エステル保護基を除去するために使用される。また別の実施形態では、酸は、トリフルオロ酢酸である。

【0198】

<特定の専門用語>

他に定義されない限り、本明細書で用いられる全ての技術的及び科学的用語は、請求の範囲の内容が属する当該分野の知識を有する者によって一般に理解されるものと同じ意味を有する。本明細書における用語に複数の意味がある場合、この節の意味が優先する。本明細書に参照される全ての特許、特許出願、公報及び公開されたヌクレオチド及びアミノ酸配列(例:GenBank又は他のデータベースで利用可能な配列)は、参照することにより組み込まれることとする。URL又は他のこのような識別子又はアドレスに対して参照する場合、このような識別子は変化可能であり、またインターネット上の特定の情報は現れたり消えたりするが、同じ情報はインターネットを検索することにより発見することができる。それを参照することにより、このような情報の利用可能性及び公共の普及が確証される。

【0199】

前述の一般的な説明及び以下の詳細な説明は例示的及び説明的なもののみであって、任意の請求の範囲の内容を限定するものではないと理解されるべきである。本願では、単数の使用は、特に別記しない限り複数を含んでいる。明細書及び添付の請求項内で用いられる通り、単数形「a」、「an」及び「the」は、文脈により他が明確に指示されない限り複数の指示対象を含む。本出願において、「又は」の使用は特に明記しない限り、「及び/又は」を意味する。更に、用語「含んでいる(including)」の使用は、「含む(include)」、「含む(includes)」、および「含まれる(included)」といった他の形態と同じく、制限はない。

【0200】

本明細書で用いられる節の表題は構成目的のみのものであって、記載の主題を制限するために作られたものではない。

【0201】

標準化学用語の定義は、Carey および Sundberg "ADVANCED ORGANIC CHEMISTRY 4<sup>TH</sup> ED . " Vols. A (2000) および B (2001), Plenum Press, New Yorkを含むが、これらに限定されない参考資料に見出されてもよい。特に指示がない限り、質量分析、NMR、HPCL、タンパク質化学、生化学、組換えDNA技術、及び薬理学の従来の方法がされる。

【0202】

特別な定義がもたらされない限り、本明細書に記載の分析化学、有機合成化学、及び医薬品及び薬化学に関連して利用される、及びそれらの検査法及び技術に利用される命名法は、当該技術分野のものである。標準的な技術は化学合成、化学分析、医薬調整、製剤、及び運搬、及び患者の処置に用いられることができる。標準的な技術は組換えDNA、オリゴヌクレオチド合成、及び組織培養及び変成(例:電気穿孔法、リポフェクション法)に用いられることができる。反応及び精製技術は、例えば製造者の仕様書等のキットを使用して、或いは当該技術において通常達成可能な通りに、又は本明細書に記載の通りに実行可能である。前述の技術及び手順は、当該においてよく知られた従来方法で、並びに本明細書中で引用され論じられる一般的でより具体的な参考文献で説明される通りに実行可能である。

10

【0203】

本明細書で説明される方法及び組成物は特定の方法論、プロトコル、細胞株、コンストラクト及び試薬に限定されず、変化可能である。また、本明細書で用いられる方法論は特定の実施形態を説明する目的のみのものであり、本明細書で説明される方法、化合物、組成物の範囲を制限するものではない、ということを理解すべきである。

20

【0204】

本明細書で用いられているように、 $C_1-C_x$ は、 $C_1-C_2$ 、 $C_1-C_3$ 、...、 $C_1-C_x$ を含んでいる。 $C_1-C_x$ は、それが指す(随意の置換基以外に)部分を構築する炭素原子の数を指す。

【0205】

「アルキル」基は、脂肪族炭化水素基を表す。アルキル基は不飽和の単位を含む、或いは含まない。アルキル部分は「飽和アルキル」基であって、これは任意の不飽和の単位を含まないということを意味する(すなわち、炭素-炭素二重結合又は炭素-炭素三重結合)。アルキル基は、また、「不飽和アルキル」部分であって、これは不飽和の単位を少なくとも一つ含むということを意味する。アルキル部分は、飽和又は不飽和であっても、分岐鎖、直鎖、又は環状であることができる。

30

【0206】

「アルキル」基は、1乃至6の炭素原子を有する(本明細書で登場する場合は、「1乃至6」等の数字の範囲は既定の範囲内の各整数について言及する。例えば、「1乃至6の炭素原子」とはアルキル基が1つの炭素原子、2つの炭素原子、3つの炭素原子等を、6つの炭素原子から成るものまで意味するが、本定義はまた、数字の範囲が指定されない「アルキル」という用語の存在も含む)。本明細書に記載の化合物のアルキル基は「 $C_1-C_6$ アルキル」として或いは同様に指定される。ほんの一例として、「 $C_1-C_6$ アルキル」は、1乃至6の炭素原子がアルキル鎖の中に存在することを示す。すなわち、アルキル鎖は、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソ-プロピル、*n*-ブチル、イソ-ブチル、*sec*-ブチル、*t*-ブチル、*n*-ペンチル、イソ-ペンチル、ネオ-ペンチル、ヘキシル、プロペン-3-イル(アリル)、シクロプロピルメチル、シクロブチルメチル、シクロペンチルメチル、シクロヘキシルメチルからなる群から選択される。アルキル基は、置換又は非置換とすることができる。構造に応じて、アルキル基は、モノラジカル又はジラジカル(すなわちアルキレン基)であることができる。

40

【0207】

「アルコキシ」は「-O-アルキル」基を指し、ここでアルキルは、本明細書で定義される通りのものである。

【0208】

用語「アルケニル」は、アルキル基の最初の2つの原子が芳香族基の一部でない二重結合を形成する一種のアルキル基を指す。つまり、アルケニル基は、原子-C(R)=CR<sub>2</sub>で開始

50



する。ここで、Rは、アルケニル基の残りの部分を指し、これは同じ又は異なるものでよい。アルケニル基の非制限的な例には、 $-\text{CH}=\text{CH}_2$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}_2$ 、 $-\text{CH}=\text{CHCH}_3$ 、 $-\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)_2$  及び  $-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHCH}_3$  が含まれる。アルケニル部分は、分岐鎖、直鎖、又は環状でもよい(この場合、「シクロアルケニル」基としても知られる)。アルケニル基は、2乃至6の炭素を有する。アルケニル基は、置換又は非置換とすることができる。構造に応じて、アルケニル基は、モノラジカル又はジラジカル(すなわちアルケニレン基)であることができる。

#### 【0209】

用語「アルキニル」は、アルキル基の最初の2つの原子が三重結合を形成する、一種のアルキル基を指す。つまり、アルキニル基は、原子  $-\text{C} \equiv \text{C}-\text{R}$  で開始する。ここでRは、アルキニル基の残りの部分を指す。アルキニル基の非制限的な例には、 $-\text{C} \equiv \text{CH}$ 、 $-\text{C} \equiv \text{CCH}_3$ 、 $-\text{C} \equiv \text{CCH}_2\text{CH}_3$ 、及び  $-\text{C} \equiv \text{CCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$  が含まれる。アルキニル部分の「R」部分は、分岐鎖、直鎖、あるいは環式とすることができる。アルキニル基は、2乃至6の炭素を有することができる。アルキニル基は、置換又は非置換、即ち任意に置換することができる。構造に応じて、アルキニル基はモノラジカル又はジラジカル(すなわちアルキニレン基)であることができる。

#### 【0210】

「アミノ」とは  $-\text{NH}_2$  基を指す。

#### 【0211】

「アルキルアミン」又は「アルキルアミノ」という用語は、 $-\text{N}(\text{アルキル})_x\text{H}_y$  基を指す。ここで、アルキルは、本明細書で定義される通りのものであり、x及びyは、 $x=1$ 、 $y=1$  並びに  $x=2$ 、 $y=0$  の群から選択される。x=2の場合、アルキル基は自身が付着する窒素と一緒にされ、環式環系を任意に形成する。「ジアルキルアミノ」とは、 $-\text{N}(\text{アルキル})_2$  基を指し、ここで、アルキルは、本明細書で定義される通りのものである。

#### 【0212】

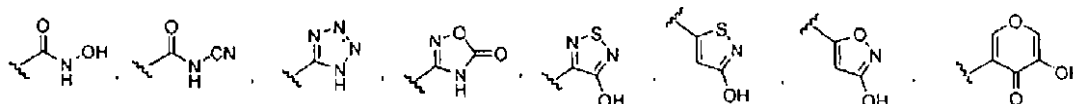
用語「芳香族」は、 $4n+2$  電子を含む、非局在化された電子系を備える平面環を指す。ここで、nは、整数である。芳香環は、5、6、7、8、9、又は9より多い原子から形成されることがある。芳香族化合物は、随意に置換され得る。「芳香族」という用語はアリール基(例:フェニル、ナフタレニル)及びヘテロアリール基(例:ピリジニル、キノリニル)の両方を含む。

#### 【0213】

本明細書に使用されているように、用語「アリール」は、環を形成する原子の各々が炭素原子である芳香環を表す。アリール環は、5、6、7、8、9、又は9より多い炭素原子によって、形成され得る。アリール基は、随意に置換され得る。アリール基の例は、フェニル、及びナフタレニルを含むが、これらに限定されない。構造により、アリール基は、モノラジカル又はジラジカル(即ち、アリーレン基)となり得る。

#### 【0214】

「カルボキシ」は、 $-\text{CO}_2\text{H}$  を指す。幾つかの実施形態では、カルボキシ部分は「カルボン酸バイオアイソスター」と置換することができ、これはカルボン酸部分と同様の物理的及び/又は化学特性を示す官能基又は部分のことを指す。カルボン酸バイオアイソスターは、カルボン酸基のものと類似の生物学的性質を備える。カルボン酸部分を伴う化合物は、カルボン酸バイオアイソスターと交換されたカルボン酸部分を備えることがあり、カルボン酸含有化合物と比較した場合に同じ物理的及び/又は生物学的性質を備える。例えば、一つの実施形態において、カルボン酸バイオアイソスターは、生理学的なpHにて、略同じ範囲までカルボン酸基としてイオン化する。カルボン酸のバイオアイソスターの例は、以下のものを含むが、これらに限定されない。



等。

#### 【0215】

10

20

30

40

50



## 【 0 2 1 9 】

「ハロアルキル」という用語は、1又はそれ以上のハロゲンで置換されるアルキル基を指す。ハロゲンは、同一である、或いは異なる。ハロアルキルの非制限的例は、 $-\text{CH}_2\text{Cl}$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CHF}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{CF}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{CF}(\text{CH}_3)_3$ 等を含む。

## 【 0 2 2 0 】

「フルオロアルキル」および「フルオロアルコキシ」という用語は、1又はそれ以上のフッ素原子で置換されるアルキル及びアルコキシ基を夫々含む。フルオロアルキルの限定されない例は、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CHF}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{F}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{CF}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{CF}_2\text{CF}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{CF}(\text{CH}_3)_3$ などを含む。フルオロアルコキシの非制限的例は、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{OCHF}_2$ 、 $-\text{OCH}_2\text{F}$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{OCF}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{OCF}_2\text{CF}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{OCF}(\text{CH}_3)_2$ 等である。

10

## 【 0 2 2 1 】

「ヘテロアルキル」という用語はアルキルラジカルを指し、アルキルラジカルにおいて1又はそれ以上の骨格鎖原子は、例えば酸素、窒素、硫黄、リン、珪素又はそれらの組み合わせ等の炭素以外の原子から選択される。ヘテロ原子は、ヘテロアルキル基の任意の内部の位置に配されることができる。実施例は、 $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_2-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{S}(\text{O})-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{S}(\text{O})_2-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{N}-\text{OCH}_3$ 、および $-\text{CH}=\text{CH}-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{CH}_3$ を含むが、これらに限定されない。さらに、二つのヘテロ原子まで連続することができ、例として $-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{OCH}_3$ 及び $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ が挙げられる。ヘテロ原子の数を除いて、「ヘテロアリール」は1乃至6の炭素原子を有することができる。

20

## 【 0 2 2 2 】

用語「単結合(bond)」又は「単結合(single bond)」は、結合により連結された原子がより大きな部分構造の一部であると考えられる場合、二つの原子または二つの部分間の化学結合を指す。

## 【 0 2 2 3 】

用語「部分」は、分子の特定の区域又は官能基を表す。化学的部分は、分子に埋め込まれた、又は付加された化学物質としばしば認識される。

## 【 0 2 2 4 】

本明細書で用いられる通り、数の指定がなく単独で出現する置換基「R」は、アルキル、ハロアルキル、ヘテロアルキル、アルケニル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール(環炭素を介して結合される)、及びヘテロシクロアルキルの中から選択される置換基を指す。

30

## 【 0 2 2 5 】

用語「随意に置換された」又は「置換された」は、参照の基が、アルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクロアルキル、 $-\text{OH}$ 、アルコキシ、アリーロキシ、アルキルチオ、アリールチオ、アルキルスルホキシド、アリールスルホキシド、アルキルスルホン、アリールスルホン、 $-\text{CN}$ 、アルキン、 $\text{C}_1-\text{C}_6$ アルキルアルキン、ハロ、アシル、アシルオキシ、 $-\text{CO}_2\text{H}$ 、 $-\text{CO}_2$ 、 $-\text{アルキル}$ 、ニトロ、ハロアルキル、フルオロアルキル、およびアミノであって、一置換および二置換アミノ基(例えば $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHR}$ 、 $-\text{N}(\text{R})_2$ )を含んでいるものと、それらの保護誘導体から個々に独立的に選択された1以上の追加の基によって置換され得ることを意味する。一例として、随意の置換基は、 $\text{LsRs}$ であり、ここで、各 $\text{Ls}$ は、単結合、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{C}(=\text{O})-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{S}(=\text{O})-$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2-$ 、 $-\text{NH}-$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}-$ 、 $\text{S}(=\text{O})_2\text{NH}-$ 、 $-\text{NHS}(=\text{O})_2$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{NH}-$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{O}-$ 、 $-(\text{C}_1-\text{C}_6\text{アルキル})-$ 、又は $-(\text{C}_2-\text{C}_6\text{アルケニル})-$ から独立的に選択され、そして各 $\text{Rs}$ は、 $\text{H}$ 、 $(\text{C}_1-\text{C}_6\text{アルキル})$ 、 $(\text{C}_3-\text{C}_8\text{シクロアルキル})$ 、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクロアルキル、及び $\text{C}_1-\text{C}_6$ ヘテロアルキルの中から独立的に選択される。上記の置換基の保護誘導体を形成する保護基は、上記のGreene および Wuts等の出典において見られる。

40

## 【 0 2 2 6 】

本明細書に記載の方法及び製剤は、結晶性形状(多形体としても知られる)、式(I)-(V)

50

の構造体を有する化合物の薬学的に許容可能な塩、並びに同じ種類の活性を有するこれらの化合物の活性代謝生成物の使用を含む。幾つかの状況において、化合物は互変異性体として存在し得る。全ての互変異性体は、本明細書で示される化合物の範囲内に含まれる。さらに、本明細書に記載の化合物は、水、エタノール等の薬学的に許容可能な溶媒和化合物を用いた溶媒和形態並びに非溶媒和形態で存在することができる。本明細書提示の化合物の溶媒和形態は、また、本明細書で開示されるとみなされる。

【0227】

用語「キット」及び「製造品」は、同義語として用いられる。

【0228】

用語「被検体(被験体)」又は「患者」は、哺乳動物及び非哺乳動物を含む。哺乳動物の例は、限定されないが、哺乳動物のクラスの任意のメンバーを含んでいる:人間、チンパンジーのようなヒト以外の霊長類、および他の類人猿およびサル類;ウシ、ウマ、ヒツジ、ヤギ、ブタのような家畜;ウサギ、イヌおよびネコのような家庭動物;ラット、マウスおよびモルモットのようなげっ歯類などを含む実験動物。非哺乳動物の例は、鳥類や魚類などを含むが、これらに限定されない。本明細書にもたらされる方法及び組成物の1つの実施形態において、哺乳動物はヒトである。

【0229】

本明細書で用いられる「処置する」、「処置を行う」又は「処置」という用語は、疾患又は疾病の症状を緩和する、軽減する又は回復させること、さらなる症状を予防すること、症状の根底にある原因を回復させる或いは予防すること、疾患又は疾病の抑制、例えば、予防的及び/又は治療的のいずれかに疾患又は疾病の進行を止めること、疾患又は疾病をやわらげること、疾患又は疾病を退行させること、疾患又は疾病によって生じる状態を鎮めること、または、疾患又は疾病の症状を停止させることを含む。

【0230】

本明細書で用いられる通り、「標的タンパク質」という用語は、例えば式(I)-(V)の化合物等の本明細書に記載の化合物によって結合され或いはそのような化合物と相互作用することが可能なタンパク質又はタンパク質の一部を指す。特定の実施形態では、標的タンパク質は、STIMタンパク質である。特定の実施形態では、標的タンパク質は、Oraiタンパク質である。

【0231】

本明細書で使用されているように「STIMタンパク質」は、ヒトおよびげっ歯類(例えばマウス)STIM-1、キイロショウジョウバエD-STIM、C.elegans C-STIM、アノフェレス-ガンビエSTIM等の哺乳動物STIM-1、およびヒトおよびげっ歯類(例えばマウス)STIM-2等の哺乳動物STIM-2を、含むが、これらに限定されない。(米国2007/0031814の[0211]から[0270]を参照するとともに、米国2007/0031814の表3を参照。これらは、引用することによって本明細書に取り入れられる。)本明細書に記載されるように、このようなタンパク質は、ストア作動性カルシウム流入又はその調節、細胞内カルシウムストア(例:小胞体)内での細胞質カルシウム緩衝化及び/又はカルシウムレベルの調節、或いはカルシウムの細胞質カルシウムストアへの/内部の/からの移動に関連、関与し、及び/又はそれらをもたらすと見なされている。

【0232】

本明細書で用いられる通り、「Oraiタンパク質」は、Orai1(SEQ識別番号:1(W007/081804で説明される通り))、Orai2(SEQ識別番号:2(W007/081804で説明される通り))、又はOrai3(SEQ識別番号:3(W007/081804で説明される通り))を含む。Orai1核酸配列は、GenBankのアクセス番号NM\_032790に対応し、Orai2核酸配列は、GenBankのアクセス番号BC069270に対応し、そしてOrai3核酸配列は、GenBankのアクセス番号NM\_152288に対応する。本明細書で用いられる通り、OraiはOrai遺伝子、例えばOrai1、Orai2、Orai3(W007/081804の表1を参照のこと)のいずれか一つを指す。本明細書に記載の通り、このようなタンパク質は、ストア作動性カルシウム流入又はその調節、細胞内カルシウムストア(例:小胞体)内での細胞質カルシウム緩衝化及び/又はカルシウムレベルの調節、或いはカルシウムの細胞

10

20

30

40

50

質カルシウムストアへの/内部の/からの移動に関連、関与し、及び/又はそれらをもたらすと見なされている。

【0233】

タンパク質(例:STIM、Orai)を指す場合、「断片」又は「誘導体」という用語は、元のタンパク質と本質的に同じ生物学的機能又は活性を少なくとも一つのアッセイ中に保持するタンパク質又はポリペプチドを意味する。例えば、カルシウム流入アッセイによって決定される通り、言及されるタンパク質の断片又は誘導体は少なくとも約50%の元のタンパク質の活性、少なくとも約75%、少なくとも約95%の元のタンパク質の活性を維持する。

【0234】

本明細書で用いられる通り、特定の化合物又は医薬組成物による、特定の疾患、不調又は疾病の症状の回復は、程度の減少、発症の遅延、進行の遅れ、又は持続期間の短縮を指す。これらは、永久的又は一時的、持続的又は一過的なものであって、化合物又は組成物の投与に起因又は関連するものである。

10

【0235】

本明細書で用いられる「調節する」という用語は、直接的又は非直接的のいずれかで標的タンパク質と相互に作用し、これにより標的タンパク質の活性を変化させることを意味する。この変化とは単なる例として、標的の活性を抑制する、或いは標的の活性を制限又は減少したりすることを含む。

【0236】

本明細書で用いられる通り、「修飾因子」という用語は、標的の活性を変化させる化合物を指す。例えば、修飾因子のない場合の活性の規模と比較して、修飾因子は特定の標的の活性の規模を増大又は減少させ得る。特定の実施形態において、修飾因子は、阻害剤であり、これは1又はそれ以上の標的の活性の規模を減少させる。特定の実施形態において、阻害剤は1又はそれ以上の標的の活性を完全に防止する。

20

【0237】

本明細書で用いられる通り、細胞内カルシウムに関連する「調節」は、細胞内カルシウム内の任意の変化又は調整を指し、これは細胞質及び/又は細胞内カルシウム貯蔵オルガネラ(例:小胞体)内のカルシウム濃度の変化、及び、細胞への/からの/内部でのカルシウム流入の動態の変化を含むがこれらに限定されない。ある態様において、調節は、減少(reduction)を指す。

30

【0238】

本明細書で用いられる通り、「標的活性」という用語は、修飾因子によって調節されることが可能な生物学的活性を指す。特定の例示的な標的活性は、結合親和性、シグナル変換、酵素活性、腫瘍成長、炎症又は炎症に関連するプロセス、及び疾患又は疾病に関連する1又はそれ以上の症状の回復を含むが、これらに限定されない。

【0239】

本明細書で用いられる通り、SOCチャネル活性又はCRACチャネル活性を「抑制する」、「抑制すること」又はSOCチャネル活性又はCRACチャネル活性の「阻害剤」という用語は、ストア作動性カルシウムチャネル活性の抑制或いはカルシウム放出依存性カルシウムチャネル活性を抑制することを指す。

40

【0240】

本明細書に使用されているように、製剤、組成物、又は部分に関して、用語「許容可能な」は、処置を受ける被験体の全般的な健康に対し、持続的な有害な効果を及ぼさないことを意味する。

【0241】

本明細書で用いられるように、「薬学的に許容可能な」とは担体又は希釈剤等の物質を指す。この物質は化合物の生物学的活性又は特性を抑止せず、および、本質的に無毒である。すなわち、物質は所望されない生物学的効果を引き起こさず、又は物質が含まれる組成物のいかなる成分とも有害な方法で相互作用せずに、個人に投与可能である。

【0242】

50

用語「医薬配合」は、本明細書に用いられるように、1より多い活性部分の混合又は結合により生じた生成物を表し、活性部分の固定配合と非固定配合の両方を含む。用語「固定配合」は、活性成分、例えば式(I)～(V)の化合物と助剤の両方が、単一の存在又は単回用量の形態で患者に同時投与されることを表す。用語「非固定配合」は、活性成分、例えば式(I)～(V)の化合物と助剤が、具体的な時間制限の介入なく同時に、平行して、又は連続して別々の実体として患者に投与されることを表し、このような投与は患者の体に二つの化合物の有効なレベルを提供する。後者はまた、カクテル療法、例えば3つ以上の活性成分の投与に適應する。

【0243】

用語「医薬組成物」は、本明細書記載の式(I)～(V)の化合物と、担体、安定剤、希釈剤、分散剤、懸濁剤、増粘剤、及び/又は賦形剤等の他の化学部分との混合物を表す。医薬組成物は、生物体への化合物投与を促進する。化合物を投与する多数の技術は、次のものを含むが、これらに限定されない技術に存在する。即ち、静脈内、経口、エアロゾル、非経口、眼、肺内投与・局所的投与。

【0244】

用語「有効な量」又は「治療上有効な量」は、本明細書に用いられるように、処置される疾患又は疾病の1以上の症状をある程度和らげる、投与される薬剤又は化合物の十分な量を表す。その結果、疾患の兆候、症状、又は原因を減少及び/又は軽減し、或いは生物系の任意の他の所望の改変をもたらすことができる。例えば、治療用の「有効量」は、本明細書に記載の式(I)～(V)の化合物を含む組成物の量である。この化合物は疾患の症状を臨床的に有意に減少させるのに必要なものである。適切で「効果的」な量は、いかなる個体の場合でも、用量増加試験などの技術を使用して定められることがある。

【0245】

用語「増強する(enhance)」又は「増強している(enhancing)」は、本明細書に用いられるように、効力又は持続時間のいずれかにおいて、所望の効果を増加又は延長することを意味する。したがって、治療薬の効果の増強において、「増強すること」という用語は、効力又は持続時間のいずれかにおいて、系に対する治療薬の効果を増加又は持続させる能力を指す。

本明細書において用いる通り、「増強有効量」とは、所望の系において別の治療薬の効果を増強するのに十分な量をいう。

【0246】

用語「同時投与」などは、本明細書に使用されているように、一人の患者に対して選択された治療薬剤の投与を包含することを意味し、同じ又は異なる投与経路、もしくは同じ又は異なる投与時間により薬剤が投与される処置レジメンを含むことが意図されている。

【0247】

用語「担体」は、本明細書に用いられるように、細胞または組織への化合物の組み込みを促進する、相対的に無毒な化学化合物、又は薬剤を表す。

【0248】

用語「希釈剤」は、送達前に対象となる化合物を希釈するために用いられる化学化合物を表す。希釈剤はまた、より安定した環境を提供出来るため、化合物を安定させるために用いられることもある。緩衝液(pH制御、または維持もできるもの)で溶解された塩は、希釈剤として当技術分野で利用され、希釈剤はリン酸緩衝生理食塩溶液を含むが、これに限定されない。

【0249】

本明細書開示の化合物の「代謝生成物」は、化合物の代謝時に形成される、化合物の誘導体である。用語「活性代謝生成物」は、化合物の代謝時に形成される、化合物の生物学的に活性な誘導体を表す。用語「代謝される」は、本明細書に用いられるように、有機体によって特定の物質が変化するプロセス(加水分解反応、及び酵素により触媒された反応などを含むが、これらに限定されない)の全体を表す。したがって、酵素は特定の構造的変化を化合物に対してもたらすことができる。例えば、チトクロームP450は、様々な酸化

反応及び還元反応を触媒する一方で、ウリジン二リン酸グルクロニルトランスフェラーゼは、芳香族アルコール、脂肪族アルコール、カルボン酸、アミン、及び遊離スルフィヒドリル基への活性化グルクロン酸分子の転移を触媒する。代謝のさらなる情報は、The Pharmacological Basis of Therapeutics, 9th Edition, McGraw-Hill (1996)から入手可能である。本明細書で開示される化合物の代謝物は、化合物の宿主への投与及び宿主からの組織サンプルの分析、或いはインビトロでの肝細胞を用いた化合物の培養及び結果として生じた化合物の分析のいずれかによって同定される。

#### 【0250】

「バイオアベイラビリティ」とは、本明細書で開示される化合物(例:式(I)~(V)の化合物)の重量パーセントを指し、この化合物は、研究される動物又はヒトの全身循環へ送達される。静脈内に投与された時の薬物の総曝露(AUC(0- ))は、100%生物にとって利用できる(F%)として通常定義される。「経口バイオアベイラビリティ」は、医薬組成物が静脈内注射と比較して、経口で摂取される場合、本明細書で開示される化合物が全身循環へ吸収される程度を指す。

10

#### 【0251】

「血漿濃度」は、本明細書で開示される式(I)-(V)の化合物の被験体の血液の血漿成分内における濃度を指す。本明細書に記載の化合物の血漿濃度は、被験体間で有意に変化し、これは代謝及び/又は他の治療薬を用いた予期される相互作用に関連する多様性に起因する、ことが理解される。本明細書で開示される1つの実施形態によると、本明細書で開示される化合物の血漿濃度は、被験体間で変化する。同様に、最大の血漿濃度( $C_{max}$ )または最大の血漿濃度に達する時間( $T_{max}$ )のような値、または血漿濃度時間曲線(AUC(0- ))の下合計領域は、被験体間で変わり得る。この多様性に起因して、化合物の「治療的に有効な量」を確立するのに必要な量は被験体間で変化する。

20

#### 【0252】

本明細書で用いられるように、「カルシウムの恒常性」とはシグナル伝達、細胞内部のカルシウムシグナリングを含む細胞内カルシウムレベル及び移動における全体的なバランスの維持を指す。

#### 【0253】

本明細書で用いられるように、「細胞内カルシウム」とは、特別な細胞位置を特定せずに細胞内に配されるカルシウムを指す。対照的に、カルシウムに関連する「細胞質の(cytosolic)」又は「細胞質の(cytoplasmic)」とは、細胞質内に配されたカルシウムを指す。

30

#### 【0254】

本明細書で用いられるように、細胞内カルシウムの影響は、細胞内カルシウムの任意の態様の任意の変更であり、これには細胞内カルシウムレベル及び位置の変更、及びカルシウムの移動が含まれるがこれらに限定されない。また、このカルシウムの移動は、細胞又は細胞内カルシウムストア又はオルガネラへの/からの/内部の移動である。例えば、細胞内カルシウムの影響は特性の変更であり、この特性は例えば、細胞又はその一部において生じるカルシウム流入又は移動の動態、感受性、割合、振幅、及び電気生理学的特性である。細胞内カルシウムの影響は、任意の細胞内カルシウム調節プロセスにおける変更であって、これはストア作動性カルシウム流入、細胞質カルシウム緩衝化、及び細胞内カルシウムストア内におけるカルシウムレベル或いは細胞内カルシウムストアへの/からの/内部のカルシウムの移動を含む。これらの任意の態様は、様々な方法で評価される。その方法とは、カルシウム又は他のイオン(特にカチオン)のレベル、カルシウム又は他のイオン(特にカチオン)の移動、カルシウム又は他のイオン(特にカチオン)レベルの増減、カルシウム又は他のイオン(特にカチオン)流入の動態及び/又はカルシウム或いは他のイオン(特にカチオン)の膜を通過する送達、の評価が含まれるが、これらに限定されない。変更は、統計的に有意であるこのような任意の変化であることができる。したがって、例えば、テスト細胞及び対照細胞の細胞内カルシウムが異なるととれる場合、このような差異は、統計的に有意に差があるとすることができる。

40

#### 【0255】

50

本明細書で用いられるように、タンパク質と細胞内カルシウム又は細胞内カルシウム制御の態様との関係に対し「関与する」ということは、細胞内のタンパク質発現又は活性が減少、変更又は除去される場合、細胞内カルシウムの1又はそれ以上の態様又は細胞内カルシウム制御が、同時に又は関連して減少、変更又は除去されることを意味する。発現又は活性におけるこのような変更又は減少は、タンパク質をエンコードする遺伝子の発現の変更に基づいて、或いはタンパク質のレベルを変更することによって、生じる。

故に、このように細胞内カルシウムの態様、例えばストア作動性カルシウム流入等に関与するタンパク質は、細胞内カルシウム又は細胞内カルシウム制御の態様をもたらす、或いはその態様に関与するものであり得る。例えば、ストア作動性カルシウム流入をもたらすタンパク質は、STIMタンパク質及び/又はOraiタンパク質であり得る。

10

#### 【0256】

本明細書で用いられるように、カルシウムチャネルの要素であるタンパク質は、チャネルを形成する多くのタンパク質複合体に関連する。

#### 【0257】

本明細書で用いられるように、細胞質カルシウムレベルに関連して「基底」又は「静止」とは、結果としてカルシウムを細胞内外へ移動、又は細胞内部で移動させるような状態とはならない細胞(例えば刺激されない細胞等)の細胞質内のカルシウムの濃度を指す。基底又は静止した細胞質カルシウムレベルは、結果としてカルシウムを細胞内外へ移動させるような状態とはならない細胞(例えば刺激されない細胞等)の細胞質内における遊離カルシウム(すなわち細胞内カルシウム結合物質と結合していないカルシウム)の濃度であり得る。

20

#### 【0258】

本明細書で用いられるように、カルシウム等のカチオンを含むイオンに関連する「移動」は、例えば流入等の移動又は再配置を指す。この流入は、細胞への/からの/内部でのイオン流入である。したがって、イオンの移動は、例えば、細胞外培地から細胞へのイオンの移動、細胞内から細胞外培地への移動、細胞内オルガネラまたは貯蔵部位から細胞基質への移動、細胞基質から細胞内オルガネラ又は貯蔵部位への移動、1つの細胞内オルガネラ又は貯蔵部位から他の細胞内オルガネラ又は貯蔵部位への移動、細胞外培地から細胞内オルガネラ又は貯蔵部位への移動、細胞内オルガネラ又は貯蔵部位から細胞外培地への移動、及び1つの位置から別の細胞質への移動、であり得る。

30

#### 【0259】

本明細書で用いられる通り、細胞への「カチオン流入」又は「カルシウム流入」は、カルシウム等のカチオンが、細胞質等の細胞内の位置へ、或いは細胞内オルガネラ又は貯蔵部位の管腔へ流入することを指す。したがって、カチオン流入は例えば、細胞外培地から或いは細胞内オルガネラ又は貯蔵部位から細胞質へのカチオンの移動、もしくは細胞質又は細胞外培地から細胞内オルガネラ又は貯蔵部位へのカチオンの移動であり得る。細胞内オルガネラ又は貯蔵部位から細胞質へのカルシウムの移動は、また、オルガネラ又は貯蔵部位からの「カルシウム放出」も指す。

#### 【0260】

本明細書で用いられる通り、「細胞内カルシウムを調節するタンパク質」は、細胞内カルシウムを制御、コントロール及び/又は変更するのに関与する任意の細胞内タンパク質を指す。例えば、このようなタンパク質は多くの方法により、細胞内カルシウムの変更又は調整に関与可能である。前記方法は、例えば静止又は基底の細胞質カルシウムレベルを維持すること、或いは細胞内カルシウムにおける静止又は基底状態からの偏差を含むメカニズムを介して細胞に伝達されるシグナルへの細胞反応に関与するものであるが、これらに限定されない。「細胞内カルシウムを調節するタンパク質」に関連して、「細胞内」タンパク質は、例えば細胞質タンパク質、細胞膜に関連したタンパク質、又は細胞内膜タンパク質等の細胞に関連するものである。細胞内カルシウムを調節するタンパク質は、イオン輸送タンパク質、カルシウム結合タンパク質及びイオン輸送タンパク質を調節する調節タンパク質を含むが、これらに限定されない。

40

50



## 【0261】

本明細書で用いられる通り、「回復」とは疾患又は疾病の改善、或いは疾患又は疾病に関連する症状を少なくとも部分的に緩和することを指す。

## 【0262】

本明細書で用いられる通り、「細胞反応」とは細胞への又は細胞外へのイオン移動、又は、細胞内でのイオン移動の結果生じる任意の細胞反応を指す。細胞反応は、任意の細胞活性と関連し、この細胞活性は少なくとも部分的に例えばカルシウム等のイオンに依存的である。このような活性は、例えば、細胞活性、遺伝子発現、エンドサイトーシス、エキソサイトーシス、細胞輸送、及びアポトーシス細胞死を含み得る。

## 【0263】

本明細書で用いられる通り、「免疫細胞」は免疫系の細胞、並びに免疫反応における機能又は活性を行う細胞を含み、例えばT細胞、B細胞、リンパ球、マクロファージ、樹状細胞、好中球、好酸球、好塩基球、マスト細胞、形質細胞、白血球細胞、抗原提示細胞及びナチュラルキラー細胞等であるが、これらに限定されない。

## 【0264】

本明細書で用いられる通り、「サイトカイン」は小さい水溶性タンパク質であって、分泌細胞又はその他の細胞の性質又は特性を変化させることが可能な細胞によって分泌される。サイトカインは、サイトカイン受容体に結合すると共に、例えば細胞増殖、細胞死又は細胞分化等の細胞内部の性質又は特性を誘発する。例示のサイトカインは、限定されないが、インターロイキン(例えばIL-2、IL-3、IL-4、IL-5、IL-6、IL-7、IL-8、IL-9、IL-10、IL-11、IL-12、IL-13、IL-15、IL-16、IL-17、IL-18、IL-1 およびIL-1 RA)、顆粒球コロニー刺激因子(G-CSF)、顆粒球マクロファージコロニー刺激因子(GM-CSF)、オンコスタチンM、エリトロポイエチン、白血病抑制因子(LIF)、相互担体、B7.1(またCD80として知られている)、B7.2(またB70、CD86として知られている)、TNFファミリーメンバー(TNF- $\alpha$ 、TNF- $\beta$ 、LT- $\alpha$ 、CD40リガンド、Fasリガンド、CD27リガンド、CD30リガンド、4-1BBL、Trail)、およびMIFを含むがこれらに限定されない。

## 【0265】

「ストア作動性カルシウム流入」又は「SOCE」とはメカニズムを指し、これにより細胞内ストアからのカルシウムイオンの放出が細胞膜を越えるイオン流入と調和する。

## 【0266】

「SOCチャネル活性の選択的阻害剤」は、阻害剤がSOCチャネルに選択的であって、他の種類のイオンチャネルの活性に実質的に影響を及ぼさないということを意味する。

## 【0267】

「CRACチャネル活性の選択的阻害剤」は、阻害剤がCRACチャネルに選択的であって、他の種類のイオンチャネル及び/又は他のSOCチャネルの活性に実質的に影響を及ぼさないということを意味する。

## 【0268】

<細胞内カルシウム上の効果の監視または評価>

本明細書に記載の、または、該技術分野において認識される、スクリーニング/同定法の何れかでの細胞内カルシウムに対する式(I)-(V)の化合物の効果のモニタまたは評価では、直接または間接に細胞(細胞基質および細胞内オルガネラまたはコンパートメントを含む)カルシウムの評価または測定、及び/または、細胞、オルガネラ、カルシウム貯蔵またはその部分(例えば膜)への/内の/外へのイオンの移動を、処理することができる。様々な方法は、カルシウムレベル、イオン動作、または流入を評価するために、本明細書に記載及び/または該技術分野で認識されるものである。使用する特定の方法、そして、用いる条件は、細胞内カルシウムの特定の態様をモニターするのか評価するのかに依存し得る。例えば、幾つかの実施形態において、本明細書に記載されているように、試薬と条件とは、ストア作動性カルシウム流入を特異的に評価し、細胞質カルシウム濃度、カルシウム緩衝、及び、カルシウム濃度を静止させ、そして、細胞内オルガネラとカルシウムストアへの取り込み又は放出を行う、ために使用される。細胞内カルシウム上の式(I)-(V)の化

10

20

30

40

50

合物の効果は、例えば、細胞、細胞内オルガネラまたは、カルシウムストアコンパートメント、膜(例えば、分離細胞膜パッチ、または脂質二重層を含む)、または無細胞アッセイ系(cell-free assay system)(例えば、アウトサイドアウト(outside-out)膜小胞)を使用して、モニタまたは評価することができる。一般に、細胞内カルシウムの幾つかの態様は、検査薬の面前でモニターされるか評価され、対照物(例えば検査薬の不在中の細胞内カルシウム)と比較される。

#### 【0269】

##### <細胞内カルシウムを調節する方法>

細胞内カルシウムの調節は、細胞内カルシウムの任意の変更または調節になり得る。前記変更または調節は、細胞質及び/又は細胞内カルシウム貯蔵オルガネラ(例えば小胞体)のカルシウム濃度またはレベルの変化、細胞または細胞内カルシウムのストアまたはオルガネラへの、それらから外への、その中でのカルシウムの移動変化、細胞内のカルシウムの位置の変化、および、細胞への、細胞外での、細胞内でのカルシウム流入の、動力学または他の特性の変化、を含むが、これらに限定されない。特定の実施形態では、細胞内カルシウム調節は、ストア作動性カルシウム流入、細胞質カルシウム緩衝、細胞内カルシウムストアまたはオルガネラ内のカルシウムレベル、または、それへの、それから外への、その中でのカルシウムの移動、及び/又は、細胞基質カルシウムレベルの基底または静止、の例えば減少または阻害といった、変化または調整に関与し得る。幾つかの実施形態では、細胞内カルシウムの調節は、受容体媒介のイオン(例えばカルシウム)移動、セカンドメッセンジャー作動イオン(例えばカルシウム)移動、細胞へのカルシウム流入、又は細胞の外へのカルシウム流出、及び/又は、例えば、エンドソームとリゾソームを含む、細胞内コンパートメントへのイオン(例えばカルシウム)取り込み、または、放出、に関与し得る。

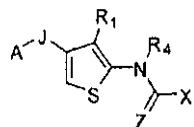
#### 【0270】

1つの態様では、本明細書に記載の化合物は、SOCチャンネル活性の調節(例えば減少または抑制)、免疫システム細胞(例えばリンパ球、白血球、T細胞、B細胞)、繊維芽細胞(または繊維芽細胞に由来した細胞)、または表皮、経皮または皮膚細胞(例えば角化細胞)、のCRACチャンネル活性(例えばICRAC、SOCEの抑制)の抑制等、これらに限定されない細胞内カルシウムの調節を行う。細胞内カルシウムの調節に関与する1つ以上のタンパク質(例えばSTIMタンパク質及び/又はOraiタンパク質)を調節する工程は、例えば、タンパク質の、レベル、発現、機能活性、及び/又は分子間相互作用を減少することに関与する。例えば、細胞が、カルシウムレベルの増加または細胞内カルシウム調節の態様(例えば、ストア作動性カルシウム流入)の調整の欠如を示すならば、調節は、タンパク質(例えばSTIMタンパク質及び/又はOraiタンパク質)のレベル、発現、活性、機能、または分子間相互作用を減少することに関与することができる。

#### 【0271】

##### <処置方法>

本明細書に提示されている、ストア作動性カルシウム(SOC)チャンネル活性を調節する方法は、ストア作動性カルシウム(SOC)チャンネル複合体、または、その一部を式(I)の化合物に接触させる工程を含む。



ここで、

Aは、フェニル、あるいはベンゾフランであり、ここで、フェニルおよびベンゾフランは、少なくとも1つのRで各々随意に置換され;

あるいは、Aは、隣接した炭素原子上の2つのR基により置換されたフェニルであり、ここで、2つのR基、およびそれらに付けられる炭素原子は、C<sub>4</sub>-C<sub>8</sub>シクロアルキルまたはC<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>ヘテロシクロアルキルを形成し;

10

20

30

40

50

Rは、F、Cl、Br、I、-CN、-NO<sub>2</sub>、-CF<sub>3</sub>、-OH、-OR<sub>3</sub>、-OCF<sub>3</sub>、-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>、-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>R<sub>3</sub>、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキレンアルキン、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>シクロアルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>ヘテロアルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>ハロアルキル、テトラゾリル、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>ヘテロシクロアルキル、フェニル、-NHS(=O)<sub>2</sub>R<sub>3</sub>、S(=O)<sub>2</sub>N(R<sub>4</sub>)<sub>2</sub>、-C(=O)CF<sub>3</sub>、-C(=O)NHS(=O)<sub>2</sub>R<sub>3</sub>、-S(=O)<sub>2</sub>NHC(=O)R<sub>4</sub>、N(R<sub>4</sub>)<sub>2</sub>、-N(R<sub>4</sub>)C(=O)R<sub>3</sub>、-CO<sub>2</sub>R<sub>4</sub>、-C(=O)R<sub>3</sub>、-OC(=O)R<sub>3</sub>、-C(=O)N(R<sub>4</sub>)<sub>2</sub>、-SR<sub>3</sub>、-S(=O)R<sub>3</sub>および-S(=O)<sub>2</sub>R<sub>3</sub>から選択され；

Jは、単結合、NHS(=O)<sub>2</sub>、S(=O)<sub>2</sub>N(R<sub>4</sub>)、-C(=O)、-C(=O)NHS(=O)<sub>2</sub>、-S(=O)<sub>2</sub>NHC(=O)、N(R<sub>4</sub>)、-N(R<sub>4</sub>)C(=O)、-CO<sub>2</sub>、-C(=O)、-OC(=O)、-C(=O)N(R<sub>4</sub>)、-S、-S(=O)、-S(=O)<sub>2</sub>、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキレン、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>アルケニレン、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>アルキニレン、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>ヘテロアルキレン、C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>シクロアルキレンまたはC<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>ヘテロシクロアルキレンであり、ここで、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキレン、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>アルケニレン、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>アルキニレン、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>ヘテロアルキレン、C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>シクロアルキレン、およびC<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>ヘテロシクロアルキレンは、少なくとも1つのRにより随意に置換され；

R<sub>1</sub>は、CO<sub>2</sub>R<sub>2</sub>またはカルボン酸バイオアイソスターであり、ここで、R<sub>2</sub>は、水素、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>シクロアルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>ハロアルキル、フェニル、あるいはベンジルであり；

Zは、O、S、NH、N-CNまたはCHNO<sub>2</sub>であり；

Xは、W-L-フェニル、W-L-B、B、W-L-DまたはDであり、ここで、フェニル、B、およびDは、少なくとも1つのRにより各々随意に置換され；

Wは、NR<sub>2</sub>、O、または単結合であり；

Lは、メチレン、少なくとも1つのRにより置換されたエチレン、C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>アルキレン、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>アルケニレン、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>アルキニレン、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>ヘテロアルキレン、C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>シクロアルキレン、あるいはC<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>ヘテロシクロアルキレンであり、ここで、メチレン、C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>アルキレン、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>アルケニレン、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>アルキニレン、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>ヘテロアルキレン、C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>シクロアルキレン、そしてC<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>ヘテロシクロアルキレンは、少なくとも1つのRにより随意に置換され；

Bは、フラン、チオフェン、ピロール、ピリジン、オキサゾール、チアゾール、イミダゾール、チアジアゾール、イソオキサゾール、イソチアゾール、ピラゾール、ピリダジン、ピリミジン、ピラジン、オキサジアゾール、チアジアゾール、トリアゾール、インドール、ベンゾキサゾール、ベンゾチアゾール、ベンズイミダゾール、ベンゾオキサジアゾール、ベンゾチアジアゾール、ベンゾトリアゾール、ピラゾロピリジン、イミダゾピリジン、ピロロピリジン、ピロロピリミジン、インドリジン、プリン、フロピリジン、チエノピリジン、フロピロール、フロフラン、チエノフラン、1,4-ジヒドロピロロピロール、チエノピロール、チエノチオフェン、キノリン、イソキノリン、フロピラゾール、チエノピラゾールおよび1,6-ジヒドロピロロピラゾール、から選択され、

Dは、C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>シクロアルキルまたはC<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>ヘテロシクロアルキルであり；

各R<sub>3</sub>は、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>ハロアルキル、C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>シクロアルキル、フェニルおよびベンジルから独立的に選択され；

各R<sub>4</sub>は、水素、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>ハロアルキル、C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>シクロアルキル、フェニルおよびベンジルから独立的に選択され；

あるいは、化合物は、それらの薬学的に許容可能な塩、溶媒化合物、N-酸化物またはプロドラッグである。

#### 【0272】

1つの実施形態では、ストア作動性カルシウム・チャンネル活性を調節する方法は、ストア作動性カルシウム(SOC)チャンネル複合体またはその一部を、式(1)の化合物またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒化合物、N-酸化物またはプロドラッグに接触させる工程を含んでおり、ここで、接触は、インビトロで生じる。

#### 【0273】

別の実施形態では、ストア作動性カルシウム・チャンネル活性を調節する方法は、ストア作動性カルシウム(SOC)チャンネル複合体またはその一部を、式(1)の化合物またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒化合物、N-酸化物またはプロドラッグに接触させる工程を含んでおり、ここで、接触は、インビボで生じる。

10

20

30

40

50

## 【0274】

また別の実施形態では、ストア作動性カルシウム・チャンネル活性を調節する方法は、ストア作動性カルシウム(SOC)チャンネル複合体またはその一部を、式(Ⅰ)またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒化合物、N-酸化物またはプロドラッグに接触させる工程を含んでおり、ここで、式(Ⅰ)の化合物は、タンパク質の間質相互作用分子(STIM)ファミリーから選択されたストア作動性カルシウム・チャンネル複合体の少なくとも1つの部分の活性、部分の相互作用、部分のレベル、部分の分布を調節し、または部分へ結合し、または部分と相互作用する。

## 【0275】

さらなる実施形態では、ストア作動性カルシウム・チャンネル活性を調節する方法は、ストア作動性カルシウム(SOC)チャンネル複合体又はその一部を、式(Ⅰ)またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒化合物、N-酸化物またはプロドラッグに接触させる工程を含んでおり、ここで、式(Ⅰ)の化合物は、STIM1またはSTIM2の少なくとも1つの一部の活性、一部の相互作用、または一部のレベル、または一部の分布を調節し、または一部へ結合し、または一部と相互作用する。

10

## 【0276】

別の実施形態では、ストア作動性カルシウム・チャンネル活性を調節する方法は、ストア作動性カルシウム(SOC)チャンネル複合体またはその一部を、式(Ⅰ)またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒化合物、N-酸化物またはプロドラッグに接触させる工程を含んでおり、ここで、ストア作動性カルシウム・チャンネル活性の式(Ⅰ)の化合物での調節は、ストア作動性カルシウム流入(SOCE)を阻害する。

20

## 【0277】

また別の実施形態では、ストア作動性カルシウム・チャンネル活性を調節する方法は、ストア作動性カルシウム(SOC)チャンネル複合体又はその一部を、式(Ⅰ)の化合物またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒化合物、N-酸化物またはプロドラッグに接触させる工程を含んでおり、ここで、ストア作動性カルシウム・チャンネル複合体は、カルシウム放出依存性カルシウム(CRAC)チャンネル複合体である。

## 【0278】

さらなる実施形態では、ストア作動性カルシウム・チャンネル活性を調節する方法は、ストア作動性カルシウム(SOC)チャンネル複合体を、式(Ⅰ)の化合物またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒化合物、N-酸化物またはプロドラッグに接触させる工程を含んでおり、ここで、カルシウム放出依存性カルシウム(CRAC)活性の式(Ⅰ)の化合物での調節は、活性化CRACチャンネルに直接関連する電気生理学による電流(ICRAC)を阻害する。

30

## 【0279】

またさらなる実施形態では、ストア作動性カルシウム・チャンネル活性を調節する方法は、ストア作動性カルシウム(SOC)チャンネル複合体又はその一部を、式(Ⅱ)の化合物またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒化合物、N-酸化物またはプロドラッグに接触させる工程を含む(式(Ⅲ)、(Ⅳ)、あるいは(Ⅴ)の化合物について同じ)。

## 【0280】

また本明細書に提示された、哺乳動物内のカルシウム放出依存性カルシウム(CRAC)活性を調節する方法は、式(Ⅰ)-(Ⅴ)の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩、溶媒化合物、N-酸化物またはプロドラッグを投与する工程を含む。

40

## 【0281】

1つの実施形態では、哺乳動物内のカルシウム放出依存性カルシウムチャンネル(CRAC)活性を調節する方法は、式(Ⅰ)-(Ⅴ)の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩、溶媒化合物、N-酸化物またはプロドラッグを投与する工程を含む。ここで、式(Ⅰ)-(Ⅴ)の化合物は、タンパク質の間質相互作用分子(STIM)ファミリーから選択されたカルシウム放出依存性(CRAC)チャンネル複合体の少なくとも1つのコンポーネントの活性、コンポーネントの相互作用、またはコンポーネントのレベル、コンポーネントの分布を調節し、またはコンポーネントへ結合し、またはコンポーネントと相互作用する。

50

## 【0282】

別の実施形態では、哺乳動物内のカルシウム放出依存性カルシウムチャネル(CRAC)活性を調節する方法は、式(I)-(V)の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩、溶媒化合物、N-酸化物またはプロドラッグを投与する工程を含み、ここで、式(I)-(V)の化合物は、STIM1またはSTIM2との活性、相互作用あるいはレベル、分布を調節し、STIM1またはSTIM2へ結合し、または相互作用する。

## 【0283】

また別の実施形態では、哺乳動物内のカルシウム放出依存性カルシウムチャネル(CRAC)活性を調節する方法は、式(I)-(V)の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩、溶媒化合物、N-酸化物またはプロドラッグを投与する工程を含み、ここで、カルシウム放出依存性カルシウム(CRAC)チャネル活性の、式(I)-(V)の化合物による調節は、ストア作動性カルシウム流入(SOCE)を阻害する。

10

## 【0284】

さらなる実施形態において、哺乳動物中のカルシウム放出依存性カルシウムチャネル(CRAC)を調節する方法は、式(I)-(V)の化合物、あるいはそれらの薬学的に許容可能な塩、溶媒化合物、N-酸化物またはプロドラッグを投与する工程を含む。ここで、式(I)-(V)の化合物でのカルシウム放出依存性カルシウム(CRAC)チャネル活性の調節は、活性化されたCRACチャネルに直接関連した電気生理学による電流(ICRAC)を阻害する。

## 【0285】

またさらなる実施形態では、哺乳動物中の放出依存性カルシウムチャネル(CRAC)活性を調節する方法は、式(I)-(V)の化合物、あるいはそれらの薬学的に許容可能な塩、溶媒化合物、N-酸化物またはプロドラッグを投与する工程を含む。ここで、式(I)-(V)の化合物は、 $10\mu\text{M}$ 以下の $\text{IC}_{50}$ でSOCEを阻害する。

20

## 【0286】

別の実施形態では、哺乳動物中のカルシウム放出依存性カルシウムチャネル(CRAC)活性を調節する方法は、式(I)-(V)の化合物、あるいはそれらの薬学的に許容可能な塩、溶媒化合物、N-酸化物またはプロドラッグを投与する工程を含む。ここで、式(I)-(V)の化合物は、 $10\mu\text{M}$ 以下の濃度で、活性化されたCRACチャネルに直接関連する電気生理学による電流(ICRAC)を阻害する。

## 【0287】

30

1つの態様では、ストア作動性カルシウムチャネル活性の抑制から利益を得る、哺乳動物における疾患、不調、又は疾病を処置する方法は、式(I)-(V)の化合物、あるいはそれらの薬学的に許容可能な塩、溶媒化合物、N-酸化物またはプロドラッグを、哺乳動物に投与する工程を含む。

## 【0288】

1つの実施形態では、ストア作動性カルシウムチャネル活性の抑制から利益を得る、哺乳動物における疾患、不調、又は疾病を処置する方法は、式(I)-(V)の化合物、あるいはそれらの薬学的に許容可能な塩、溶媒化合物、N-酸化物またはプロドラッグを、哺乳動物に投与する工程を含む。ここで、式(I)-(V)の化合物は、哺乳動物のSTIM1タンパク質又は哺乳動物のSTIM2タンパク質の活性を調節し、その相互作用を調節し、又はそれらに結合し、或いは相互作用する。

40

## 【0289】

1つの態様では、哺乳動物における自己免疫性疾患、異種免疫疾患又は疾病、或いは炎症性疾患を処置する方法は、式(I)又は(II)の化合物、あるいはそれらの薬学的に許容可能な塩、溶媒化合物、N-酸化物またはプロドラッグを、哺乳動物に投与する工程を含む。

## 【0290】

1つの実施形態では、自己免疫性疾患は、炎症性の腸疾患、関節リウマチ、重症筋無力症、多発性硬化症、シェーグレン症候群、I型糖尿病、紅斑性狼瘡、乾癬、変形性関節症、強皮症および自己免疫性溶血性貧血である。

## 【0291】

50

別の実施形態では、異種免疫疾患または疾病は、移植片対宿主疾患、移植片拒絶反応、アトピー性皮膚炎、アレルギー性結膜炎、移植臓器拒絶反応、同種または異種移植、およびアレルギー性鼻炎である。

【0292】

さらなる実施形態では、炎症性疾患は、ブドウ膜炎、血管炎、膣炎、喘息、炎症性の筋肉疾患、皮膚炎、間質性膀胱炎、皮膚筋炎、肝炎および慢性の再発する肝炎である。

【0293】

別の態様では、ストア作動性カルシウムチャネル活性の抑制から利益を得る、哺乳動物における疾患、不調、又は疾病を処置する方法は、式(I)-(V)の化合物、あるいはそれらの薬学的に許容可能な塩、溶媒化合物、N-酸化物またはプロドラッグを、哺乳動物に投与する工程を含む。

10

【0294】

1つの実施形態では、哺乳動物における疾患、不調または疾病は、糸球体腎炎、肝疾患または障害、腎疾患または障害、慢性閉塞性肺疾患、骨粗しょう症、湿疹、肺線維症、甲状腺炎、嚢胞性繊維症および原発性胆汁性肝硬変症から選択される。

【0295】

また別の実施形態では、ストア作動性カルシウムチャネル活性の抑制から利益を得る、哺乳動物における疾患、不調、又は疾病を処置する方法は、式(I)の化合物、あるいはそれらの薬学的に許容可能な塩、溶媒化合物、N-酸化物またはプロドラッグを、哺乳動物に投与する工程を含む。ここで、前記疾患、不調、又は疾病は、関節リウマチである。

20

【0296】

また更なる実施形態では、ストア作動性カルシウムチャネル活性の抑制から利益を得る、哺乳動物における疾患、不調、又は疾病を処置する方法は、式(I)-(V)の化合物、あるいはそれらの薬学的に許容可能な塩、溶媒化合物、N-酸化物またはプロドラッグを、哺乳動物に投与する工程を含む。ここで、前記疾患、不調、又は疾病は、乾癬である。

【0297】

一つの実施形態では、ストア作動性カルシウムチャネル活性の抑制から利益を得る、哺乳動物における疾患、不調、又は疾病を処置する方法は、式(I)-(V)の化合物、あるいはそれらの薬学的に許容可能な塩、溶媒化合物、N-酸化物またはプロドラッグを、哺乳動物に投与する工程を含む。ここで、前記疾患、不調、又は疾病は、炎症性大腸疾患である。

30

【0298】

さらなる実施形態では、炎症性大腸疾患は潰瘍性大腸炎である。

【0299】

更なる実施形態では、ストア作動性カルシウムチャネル活性の抑制から利益を得る、哺乳動物における疾患、不調、又は疾病を処置する方法は、式(I)-(V)の化合物、あるいはそれらの薬学的に許容可能な塩、溶媒化合物、N-酸化物またはプロドラッグを、哺乳動物に投与する工程を含む。ここで、前記疾患、不調、又は疾病は、移植臓器拒絶反応である。

【0300】

更なる実施形態では、ストア作動性カルシウムチャネル活性の抑制から利益を得る、哺乳動物における疾患、不調、又は疾病を処置する方法は、式(I)-(V)の化合物、あるいはそれらの薬学的に許容可能な塩、溶媒化合物、N-酸化物またはプロドラッグを、哺乳動物に投与する工程を含む。ここで、前記疾患、不調、又は疾病は、多発性硬化症である。

40

【0301】

また更なる実施形態では、ストア作動性カルシウムチャネル活性の抑制から利益を得る、哺乳動物における疾患、不調、又は疾病を処置する方法は、式(I)-(V)の化合物、あるいはそれらの薬学的に許容可能な塩、溶媒化合物、N-酸化物またはプロドラッグを、哺乳動物に投与する工程を含み、更に第二の治療剤を哺乳動物に投与する工程を含む。

【0302】

別の実施形態では、ストア作動性カルシウムチャネル活性の抑制から利益を得る、哺乳

50

動物における疾患、不調、又は疾病を処置する方法は、式(I)-(V)の化合物、あるいはそれらの薬学的に許容可能な塩、溶媒化合物、N-酸化物またはプロドラッグを、哺乳動物に投与する工程を含む。ここで、前記第二の治療剤は、免疫抑制剤、グルココルチコイド、非ステロイド系抗炎症薬、Cox-2-特定阻害剤(specific inhibitors)、レフルノミド、金チオグルコース、金チオマレート、アウロフィン(aurofin)、スルファサラジン、ヒドロキシクロロキン(hydroxychloroquine)、ミノサイクリン、抗TNF- $\alpha$  剤、アバタセプト、アナキンラ、インターフェロン- $\gamma$ 、インターフェロン- $\beta$ 、インターロイキン-2、アレルギーワクチン、抗ヒスタミン剤、抗ロイコトリエン、 $\beta_2$ -アゴニスト、テオフィリン、及び抗コリン薬から選択される。

#### 【0303】

また別の実施形態では、ストア作動性カルシウムチャネル活性の抑制から利益を得る、哺乳動物における疾患、不調、又は疾病を処置する方法は、式(I)-(V)の化合物、あるいはそれらの薬学的に許容可能な塩、溶媒化合物、N-酸化物またはプロドラッグを、哺乳動物に投与する工程を含む。ここで、前記第二の治療剤は、タクロリムス、シクロスポリン、ラパマイシン(rapamycin)、メトトレキサート、シクロホスファミド、アザチオプリン、メルカプトプリン、ミコフェノール酸、またはFTY720、プレドニゾン、酢酸コルチゾン、プレドニゾロン、メチルプレドニゾロン、デキサメタゾン、ベタメタゾン、トリアムシノロン、ベクロメタゾン、酢酸フルドロコルチゾン、酢酸デオキシコルチコステロン、アルドステロン、アスピリン、サリチル酸、ゲンチシン酸、サリチル酸マグネシウムコリン、サリチル酸コリン、サリチル酸マグネシウムコリン、サリチル酸コリン、サリチル酸マグネシウム、サリチル酸ナトリウム、ジフルニサル、カルプロフェン、フェノプロフェン、フェノプロフェンカルシウム、フルルビプロフェン(fluorobiprofen)、イブプロフェン、ケトプロフェン、ナブトン(nabutone)、ケトロラク(ketolorac)、ケトロラクトロメタミン、ナブロキセン、オキサプロジン、ジクロフェナク、エトドラク、インドメタシン、スリダク、トルメチン、メクロフェナム酸、メクロフェナム酸ナトリウム、メフェナム酸、ピロキシカム、メロキシカム、セレコキシブ、ロフェコキシブ、バルデコキシブ、パレコキシブ、エトリコキシブ、ルミラコキシブ、CS-502、JTE-522、L-745,337、及びNS398、レフルノミド、金チオグルコース、金チオマレート、アウロフィン(aurofin)、スルファサラジン、ヒドロキシクロロキン(hydroxychloroquine)、ミノサイクリン、インフリキシマブ、エタネルセプト、アダリムマブ、アバタセプト、アナキンラ、インターフェロン- $\gamma$ 、インターフェロン- $\beta$ 、インターロイキン-2、アレルギーワクチン、抗ヒスタミン剤、抗ロイコトリエン、 $\beta_2$ -アゴニスト、テオフィリン、および抗コリン薬から選択される。

#### 【0304】

また本明細書に記載されているものは、式(I)-(V)の化合物、またはそれらの薬学的に許容可能な塩、溶媒化合物、N-酸化物またはプロドラッグを投与する工程を含む、哺乳動物における活性化T細胞の核因子(NFAT)の、ストア作動性カルシウム流入(SOCE)活性を阻害する方法である。

#### 【0305】

1つの実施形態では、哺乳動物における活性化T細胞の核因子(NFAT)の、ストア作動性カルシウム流入(SOCE)活性を阻害する方法は、式(I)-(V)の化合物、またはそれらの薬学的に許容可能な塩、溶媒化合物、N-酸化物またはプロドラッグを投与する工程を含む。ここで、式(I)-(V)の化合物は、哺乳動物のSTIM1タンパク質又は哺乳動物のSTIM2タンパク質の相互作用を調節し、又はそのレベル、分布を調節し、又はそれらに結合し、或いは相互作用する。

#### 【0306】

別の態様では、哺乳動物におけるNFATの、ストア作動性カルシウム流入の活性を阻害することにより、サイトカイン放出を減少する方法は、式(I)-(V)の化合物、またはそれらの薬学的に許容可能な塩、溶媒化合物、N-酸化物またはプロドラッグを投与する工程を含む。

## 【0307】

別の実施形態では、哺乳動物におけるNFATの、ストア作動性カルシウム流入の活性を阻害することにより、サイトカイン放出を減少する方法は、式(I)-(V)の化合物、またはそれらの薬学的に許容可能な塩、溶媒化合物、N-酸化物またはプロドラッグを投与する工程を含む。ここで、式(I)-(V)の化合物は、哺乳動物のSTIM1タンパク質又は哺乳動物のSTIM2タンパク質の相互作用を調節し、又はそのレベル、分布を調節し、又はそれらに結合し、或いは相互作用する。

## 【0308】

また別の実施形態では、哺乳動物におけるNFATの、ストア作動性カルシウム流入の活性を阻害することにより、サイトカイン放出を減少する方法は、式(I)-(V)の化合物、またはそれらの薬学的に許容可能な塩、溶媒化合物、N-酸化物またはプロドラッグを投与する工程を含む。ここで、サイトカインは、IL-2、IL-3、IL-4、IL-5、IL-6、IL-7、IL-8、IL-9、IL-10、IL-11、IL-12、IL-13、IL-15、IL-16、IL-17、IL-18、IL-1、IL-1、IL-1 RA、顆粒球コロニー刺激因子(G-CSF)、顆粒球マクロファージコロニー刺激因子(GM-CSF)、オンコスタチンM、エリスロポイエチン、白血病抑制因子(LIF)、インターフェロン、-インターフェロン(-IFN)、B7.1(CD80)、B7.2(B70、CD86)、TNF-、TNF-、LT-、CD40リガンド、Fasリガンド、CD27リガンド、CD30リガンド、4-1BBL、Trail、及び移動抑制因子(MIF)から選択される。

## 【0309】

1つの態様では、本明細書に提供されるものは、医薬組成物(本明細書に提供される有効な量の化合物を含む)、及び薬学的に許容可能な賦形剤である。更なる態様では、提供されるものは、第2の薬学的に活性な成分をさらに含む組成物である。

## 【0310】

特定の実施形態では、本明細書で提供されるものは、以下のものを含んでいる医薬組成物である。該医薬組成物は、

- i) 生理学的に許容可能な担体、希釈剤、及び/又は賦形剤と、
- ii) 本明細書記載の1つ以上の化合物と、を含む。

## 【0311】

前述の態様のいずれかでは、本明細書記載の有効な量の化合物の、単回の投与を含んでいる、さらなる実施形態があり、以下のさらなる実施形態を含んでいる：

- (i) (I)-(IV)の化合物が一回投与される；
  - (ii) 式(I)-(V)の化合物は、1日以上の間をおいて、哺乳動物に複数回投与される；
  - (iii) 頻繁に投与される；
- あるいは(iv)連続的に投与される。

## 【0312】

前述の態様の何れかでは、式(I)-(V)の有効な量の化合物の、複数回の投与を含んでいる、さらなる実施形態があり、以下のさらなる実施形態を含んでいる：

- (i) 式(I)-(V)の化合物が単回用量で投与される；
- (ii) 複数回投与の間隔は、6時間毎である；
- (iii) 式(I)-(V)の化合物は8時間ごとに哺乳動物に投与される。

更なる又は代替的な実施形態では、前記方法は、休薬期間を備えている。ここで、式(I)-(V)の化合物の投与は、一時的に中断され、もしくは投与される式(I)-(V)の化合物の投与量は、一時的に減らされ、そして、休薬期間の終わりに、式(I)-(V)の化合物の投薬が再開される。休薬期間の長さは、2日から1年まで様々である。

## 【0313】

1つの態様では、本明細書記載の化合物は、ヒトに投与される。幾つかの実施形態では、本明細書記載の化合物は、経口で投与される。

## 【0314】

<医薬組成物及び投与方法の実施例>

10

20

30

40

50



医薬組成物は、従来の様式で1以上の生理学的に許容可能な担体を用いて処方される。この生理学的に許容可能な担体には、賦形剤及び助剤が含まれ、これらは活性化合物の処理を促進して医薬的に利用可能な製剤にする。適切な製剤は、選択される投与経路に依存する。本明細書に記載の医薬組成物に適切な賦形剤に関する追加の詳細は、例えば、以下のRemingtonの文献: The Science および Practice of Pharmacy, Nineteenth Ed (Easton, Pa.: Mack Publishing Company, 1995); Hoover, John E., Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., Easton, Pennsylvania 1975; Liberman, H.A. および Lachman, L., Eds., Pharmaceutical Dosage Forms, Marcel Decker, New York, N. Y., 1980; 及び、Pharmaceutical Dosage Forms および Drug Delivery Systems, Seventh Ed. (Lippincott Williams & Wilkins1999)に見出され、これら文献は、そのような開示のための参照によって本明細書に組み込まれる。

10

#### 【0315】

医薬組成物とは、本明細書で使用されるように、担体、安定剤、希釈剤、分散剤、懸濁剤、増粘剤、および/または賦形剤のような他の化学成分と、式(I)-(V)の化合物との混合物のことを指す。医薬組成物は生物体への化合物投与を促進する。本明細書で提供される処置方法又は使用方法を実施することにおいて、本明細書記載の治療に効果的な量の化合物は、医薬組成物の状態で、処置されるべき疾患、不調又は疾病を患う哺乳動物に投与される。幾つかの実施形態では、哺乳動物は、ヒトである。治療に有効な量は、疾患の重症度、被検体の年齢及び相対的な健康、使用される化合物の潜在力、及びその他の要因に依存して、幅広く異なる。式(I)-(V)の化合物は、単独で使用、或いは、1以上の治療剤と組み合わせて、混合物の成分として(併用療法として)使用され得る。

20

#### 【0316】

本明細書記載の医薬製剤は、複数の投与経路によって被検体に投与可能である。この投与経路には、経口、非経口(例:静脈内、皮下、筋肉内)、経鼻、口腔、局所、直腸、又は経皮投与経路が含まれるが、これらに限定されない。さらに、本明細書記載の医薬組成物は、本明細書記載の式(I)-(V)の化合物を含み、任意の適切な剤形に処方可能である。この剤形には、水溶性の経口分散、液体、ゲル、シロップ、エリキシル剤、スラリー、懸濁液、噴霧剤、制御放出製剤、速溶製剤(fast melt formulations)、発泡製剤、凍結乾燥製剤、タブレット、粉末、錠剤、糖衣錠、カプセル、遅延放出製剤、持続放出製剤、パルス放出製剤、多粒子製剤、及び混合された即時放出及び制御放出製剤が含まれるが、これらに限定されない。

30

#### 【0317】

化合物及び/又は組成物は、全身的にではなく局所的に投薬可能であり、例えば化合物を臓器又は組織へ、しばしばデポー製剤又は徐放製剤の状態で、直接注射して投与可能である。このように長時間作用する製剤は、(例えば皮下又は筋肉内に)埋め込むことにより、或いは筋肉内注射によって投与可能である。さらに、薬物は標的薬物送達システムで投与可能であり、例えば、臓器特異的抗体でコーティングされたりリボソームで投与可能である。リボソームは、臓器によって標的とされ、選択的に取り込まれる。さらに、薬物は急速放出製剤、持続放出製剤、或いは中間放出製剤の形状でもたらされ得る。

40

#### 【0318】

本明細書記載の化合物を含む医薬組成物は、従来の様式で製造可能である。従来の様式は、ほんの一例として、従来の混合、溶解、造粒、ドラジェー製法、微粒子化、乳化、カプセル化、封入、又は圧縮プロセスなどの手段によるものである。

#### 【0319】

医薬組成物は、本明細書記載の式(I)-(V)の化合物の少なくとも一つを含み、遊離酸又は遊離塩基の形状、或いは薬学的に許容可能な塩の形状で、活性成分として含まれる。さらに、本明細書記載の方法及び医薬組成物は、結晶性形状(多形態としても知られる)、同様に同じタイプの活性を有するこれら化合物の活性代謝物の使用を含む。幾つかの状況では、化合物は互変異性体として存在することもある。全ての互変異性体は、本明細書で示される化合物の範囲内に含まれる。さらに、本明細書記載の化合物は、非溶媒和形状と同

50

様に溶媒和形状で、薬学的に許容可能な溶媒(例えば水、エタノール等)と共に存在する。本明細書提示の化合物の溶媒和形状はまた、本明細書で開示されるとみなされる。

【0320】

特定の実施形態では、本明細書に提供される組成物もまた、微生物活性を阻害する1以上の防腐剤を含む。適切な防腐剤には、塩化ベンザルコニウム、セチルトリメチルアンモニウム臭化物、及びセチルピリジニウム塩化物等の、四級アンモニウム化合物が含まれる。

【0321】

経口使用のための医薬製剤は、1以上の固形賦形剤を、本明細書記載の1以上の化合物(例:式(I)-(V)の化合物)と混合して、結果生じる混合物を随意に粉碎し、及び顆粒の混合物を処理することによって得られ、所望されれば、適切な助剤を加えた後に、タブレット、錠剤又はカプセルが得られる。適切な賦形剤は、例えば、ラクトース、スクロース、マンニトールまたはソルビトールを含む砂糖のような充填剤;例えばトウモロコシデンプン、小麦デンプン、米デンプン、ジャガイモデンプン、ゼラチン、トラガカントゴム、メチルセルロース、微結晶性セルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウムのようなセルロース製剤;あるいは次のような他のもの(ポリビニルピロリドン(PVPまたはPovidon)あるいはリン酸カルシウム)、を含む。所望されれば、架橋結合クロスカルメロースナトリウム、ポリビニルピロリドン、寒天、或いはアルギン酸、又はアルギン酸ナトリウム等のそれらの塩等の、崩壊剤が加えられる。

【0322】

ドラジェコアは、適切なコーティングと共にもたらされる。この目的のため、濃縮された砂糖溶液が利用可能であり、この砂糖溶液はアラビアゴム、タルク、ポリビニルピロリドン、カルボポールゲル、ポリエチレングリコール、及び/又は二酸化チタン、ラッカー溶液、及び適切な有機溶剤又は溶媒混合液を随意に含有する。色素又はピグメントは、活性化合物用量の異なる組み合わせを同定、または特徴づけるために、タブレット又は糖衣錠に加えられてもよい。

【0323】

経口で利用可能な医薬製剤は、ゼラチンで出来た押し込み式カプセル、同様に、グリセロール又はソルビトール等のゼラチン及び可塑剤で作られた、柔らかく、密閉したソフトカプセルを含む。押し込み式カプセルは、活性成分を、ラクトース等の充填剤、デンプン等の結合剤、及び/又はタルク又はステアリン酸マグネシウム等の潤滑剤、および、随意に安定剤、との混合剤の中に含有し得る。ソフトカプセルでは、活性化合物は適切な液体(脂肪油、液体パラフィン、又は液体ポリエチレングリコール等)内で溶解又は懸濁され得る。更に、安定剤が加えられる。

【0324】

幾つかの実施形態では、本明細書に記載の固形の剤形は、タブレット(懸濁液タブレット、速溶タブレット(fast-melt tablet)、咬合崩壊タブレット(a bite-disintegration tablet)、迅速崩壊タブレット(rapid-disintegration tablet)、発泡錠またはカプレットを含む)、錠剤、粉末(無菌包装された粉末、分配可能な粉末または発泡粉末を含む)、カプセル(軟または硬カプセル剤(例えば動物性のゼラチンまたは植物性のHPMCから作られたカプセル)、あるいは、「スプリンクルカプセル」の両方を含む)、固形の分散剤、固溶体、生体内分解性の剤形、制御放出製剤、パルス放出剤形、多重微粒子の剤形、ペレット剤、果粒剤、またはエアロゾルの形状であり得る。他の実施形態では、医薬製剤は粉末形状である。さらに他の実施形態では、医薬製剤は、タブレットの形状であり、速溶タブレットを含むが、これに限定されない。さらに、本明細書記載の化合物の医薬製剤は、単一のカプセルとして、又は複数のカプセル剤形で投与できる。幾つかの実施形態では、医薬製剤は、2、3、又は4つのカプセル又はタブレットで投与される。

【0325】

幾つかの実施形態では、固形剤形(例えばタブレット、発泡タブレット及びカプセル)は、本明細書記載の式(I)-(V)の化合物の粒子を、1以上の医薬賦形剤と混合して調合され

10

20

30

40

50

、バルク混合組成物を形成する。これらバルク混合組成物を均質と称する場合、それは本明細書記載の式(I)-(V)の化合物の粒子が、組成物中に均一に分散し、その結果、組成物はタブレット、錠剤及びカプセル等の、等しい効果の単位用量形態へと細分類され得る、ということの意味する。個々の単位用量はまた、フィルムコーティングも含み、経口摂取されたり、或いは希釈剤と接触すると崩壊する。これらの剤形は従来の薬理的技術で製造されることができる。

【0326】

本明細書記載の薬学的な固形剤形は、本明細書記載の式(I)-(V)の化合物と、1以上の薬学的に許容可能な添加剤(例えば、適合性担体、結合剤、充填剤、懸濁剤、香味料、甘味料、崩壊剤、分散剤、界面活性剤、潤滑剤、着色料、希釈剤、可溶化剤、保湿剤、可塑性安定剤、浸透促進剤、湿潤剤、消泡剤、抗酸化物質、防腐剤、又は1以上のそれらの組み合わせ)を含む。さらに他の態様では、標準的なコーティング手順、例えば「Remington's Pharmaceutical Sciences, 20th Edition (2000)」に記載されるような手順を用いて、フィルムコーティングが本明細書記載の化合物の製剤の周囲にもたらされる。一つの実施形態では、本明細書記載の化合物の粒子の幾つか、又は全ては、コーティングされる。別の実施形態では、本明細書記載の化合物の粒子の幾つか、又は全ては、マイクロカプセル化される。さらに別の実施形態において、本明細書記載の化合物の粒子は、マイクロカプセル化されず、コーティングされない。

【0327】

本明細書記載の固形剤形に用いるのに適切な担体は、アラビアゴム、ゼラチン、コロイド状二酸化ケイ素、グリセロリン酸カルシウム、乳酸カルシウム、マルトデキストリン、グリセリン、ケイ酸マグネシウム、カゼイン酸ナトリウム、大豆レシチン、塩化ナトリウム、リン酸三カルシウム、リン酸二カリウム、ステアロイル乳酸ナトリウム、カラギーナン、モノグリセリド、ジグリセリド、化デンプン、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートステアレート、スクロース、微結晶性セルロース、ラクトース、マンニトール等を含むが、これらに限定されない。

【0328】

本明細書記載の固形剤形に用いるのに適切な充填剤は、ラクトース、炭酸カルシウム、リン酸カルシウム、第二リン酸水素カルシウム、硫酸カルシウム、微結晶性セルロース、セルロース粉末、デキストロース、デキストレート(dextrates)、デキストラン、でんぷん、化デンプン、ヒドロキシプロピルメチルセルロース(HPMC)、フタル酸ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートステアレート(HPMCAS)、スクロース、キシリトール、ラクチトール、マンニトール、ソルビトール、塩化ナトリウム、ポリエチレングリコール等を含むが、これらに限定されない。

【0329】

式(I)-(V)の化合物を、固形剤形マトリックスから可能な限り効率的に放出するために、崩壊剤がしばしば製剤において使用され、特に剤形が結合剤で圧縮される場合に使用される。水分が剤形内へ吸収された場合、崩壊剤は、膨張又は毛管運動によって剤形マトリックスが断裂するのを助ける。本明細書に記載の固形剤形で使用されるのに適切な崩壊剤は、天然のデンプン(トウモロコシデンプンまたはジャガイモデンプンなど)、化デンプン(National 1551またはAmijel(登録商標)など)、またはグリコール酸でん粉ナトリウム(Promogel(登録商標)またはExplotab(登録商標)など)、セルロース(木製品、メチル結晶セルロース(methylcrystalline cellulose)(例えばAvicel(登録商標)、Avicel(登録商標)PH101、Avicel(登録商標)PH102、Avicel(登録商標)PH105、Elcema(登録商標)P100、Emcocel(登録商標)、Vivacel(登録商標)、Ming Tia(登録商標)、およびSolka-Floc(登録商標))、メチルセルロース、クロスカルメロース、又は架橋結合メチルセルロース(架橋結合カルボキシメチルセルロースナトリウム(Ac-Di-Sol(登録商標)、架橋結合カルボキシメチルセルロース、あるいは架橋結合クロスカルメロース))、架橋結合デンプン(グリコール酸デンプンナトリウムなど)、架橋結合ポリマー(クロスPovidon、架橋結合ポリビニルピロリドンなど)、アルギン酸塩(アルギン酸ナトリウムのようなアルギン酸のアルギン酸または

塩など)、クレー(Veegum(登録商標)HV(ケイ酸アルミニウムマグネシウム)など)、ゴム(寒天、グアー、イナゴマメ、カラヤ、ペクチン、あるいはトラガカントなど)、グリコール酸デンプンナトリウム、ペントナイト、天然のスポンジ、界面活性剤、樹脂(カチオン交換樹脂)、柑橘類のパルプ、ラウリル硫酸ナトリウム、組み合わせでんぷん中のラウリル硫酸ナトリウムなどを含むが、これらに限定されない。

#### 【0330】

結合剤は固形の経口投薬形態製剤に粘着性を与える:粉末充填カプセルの製剤に関しては、柔らかい又は硬い殻のカプセルに充填され得る栓形成に効果的であり、またタブレットの製剤に関しては、圧縮後にタブレットが確実に損傷を受けないようにし、圧縮又は充填の工程の前に、混合均一性を確実にする手助けをする。本明細書に記載の固形剤形中の結合剤として使用されるのに適切な物質は、以下のものを含むが、これらに限定されない。即ち、カルボキシメチルセルロース、メチルセルロース(例えばMethocel(登録商標))、ヒドロキシプロピルメチルセルロース(例えばハイプロメロスUSP Pharmaccoat-603、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテーステアラート(Aquate HS-LFおよびHS)、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース(例えばKlucel(登録商標))、エチルセルロース(例えばEthocel(登録商標))、および微結晶性セルロース(例えばAvicel(登録商標))、微結晶性デキストロース、アミロース、ケイ酸アルミニウムマグネシウム、多糖酸、ペントナイト、ゼラチン、ポリビニルピロリドン/ビニル酢酸塩コポリマー、クロスPovidon、Povidon、でんぷん、化デンプン、トラガカント、デキストリン、糖(スクロース(例えばDipac(登録商標))、グルコース、デキストロース、糖蜜、マンニトール、ソルビトール、キシリトール(例えばXylitab(登録商標))、ラクトース)、天然又は合成ゴム(アカシア、トラガカント、ガッチゴム)、イサボール皮の粘質物、デンプン、ポリビニルピロリドン(例えばPovidone(登録商標)CL、Kollidon(登録商標)CL、Polyplasdone(登録商標)XL-10、およびPovidon(登録商標)K-12)、カラマツアラボガラクトン(larch arabogalactan)、Veegum(登録商標)、ポリエチレングリコール、ろう、アルギン酸ナトリウム、などを含む。

#### 【0331】

一般に、結合剤レベルの20乃至70%は、粉末充填ゼラチンカプセル製剤に使用される。タブレット製剤における結合剤の利用のレベルは、直接圧縮、湿式造粒法、ローラ圧縮、或いは、単独で適度な結合剤として作用可能である、充填剤等の他の賦形剤の利用のいずれかで変化する。幾つかの実施形態では、考案者は製剤用の結合剤レベルを決定するが、タブレット製剤における70%までの結合剤利用レベルは、共通である。

#### 【0332】

本明細書に記載の固形剤形で使用されるのに適切な滑沢剤または流動促進剤は、以下のものを含むが、これらに限定されない。即ち、ステアリン酸、水酸化カルシウム、タルク、トウモロコシデンプン、フマル酸ステアリルナトリウム、アルカリ金属およびアルカリ土類金属塩(アルミニウム、カルシウム、マグネシウム、亜鉛、ステアリン酸、ステアリン酸ナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸亜鉛、ろう、Stearowet(登録商標)、ホウ酸、安息香酸ナトリウム、酢酸ナトリウム、塩化ナトリウム、ロイシン、ポリエチレングリコール、またはメトキシポリエチレングリコール(Carbowax(商標)、PEG 4000、PEG 5000、PEG 6000、プロピレングリコール、オレイン酸ナトリウム、ベヘン酸グリセリル、パルミトステアリン酸グリセリン(glyceryl palmitostearate)、安息香酸グリセリル、マグネシウムまたは、ラウリル硫酸ナトリウムなど)、などを含む。

#### 【0333】

本明細書記載の固形剤形で使用するのに適切な希釈剤は、糖(ラクトース、スクロース、およびデキストロースを含む)、多糖(デキストレート及びマルトデキストリンを含む)、ポリオール(マンニトール、キシリトール及びソルビトールを含む)、シクロデキストリン等を含むが、これらに限定されない。

#### 【0334】

本明細書記載の固形剤形で使用するのに適切な湿潤剤は、例えばオレイン酸、モノステ

10

20

30

40

50

アリン酸グリセリン、オレイン酸モノエステルソルビタン、ラウリン酸モノエステルソルビタン、オレイン酸トリエタノールアミン、モノオレイン酸ポリオキシエチレンソルビタン、モノラウリル酸ポリオキシエチレンソルビタン、第四級アンモニウム化合物(例:Polyquat 10(登録商標))、オレイン酸ナトリウム、ラウリル硫酸ナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、ナトリウムドクセート、トリアセチン、ビタミンE TPGS等を含む。

【0335】

本明細書記載の固形剤形で使用するのに適切な界面活性剤は、例えば、ラウリル硫酸ナトリウム、オレイン酸モノエステルソルビタン、モノオレイン酸ポリオキシエチレンソルビタン、ポリソルベート、ポラキソマー(polaxomers)、胆汁塩、モノステアリン酸グリセリン、エチレンオキサイド及び酸化プロピレンのコポリマー(例:Pluronic(登録商標)(BAS F))等を含む。

10

【0336】

本明細書記載の固形剤形で使用するのに適切な懸濁剤は、以下のものを含むが、これらに限定されない。即ち、ポリビニルピロリドン(例えばポリビニルピロリドンK12、ポリビニルピロリドンK17、ポリビニルピロリドンK25、ポリビニルピロリドンK30)、ポリエチレングリコール(例えば、ポリエチレングリコールは約300～約6000、約3350～約4000、又は約5400～約7000の分子量を有する)、ビニルピロリドン/ビニルアセテートコポリマー(S630)、カルボキシメチルセルロースナトリウム、メチルセルロース、ヒドロキシ-プロピルメチルセルロース、ポリソルベート80、ヒドロキシエチルセルロース、アルギン酸ナトリウム、ゴム(例えば、トラガカントゴム、アカシアゴム、グアーゴム、キサンタンゴムを含むキサンタンなど)、砂糖、セルロース系のも(例えばカルボキシメチルセルロースナトリウム、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロースなど)、ポリソルベート80、アルギン酸ナトリウム、ポリエトキシレートソルビタンモノラウリン酸、ポリエトキシレートソルビタンモノラウリン酸、Povidonなどを含む。

20

【0337】

本明細書記載の固形剤形で使用するのに適切な抗酸化物質は、例えばブチル化ヒドロキシトルエン(BHT)、アスコルビン酸ナトリウム、及びトコフェノールを含む。

【0338】

本明細書記載の固形剤形で用いられる添加剤の間には、相当量の重複が存在する。したがって、上に挙げた添加剤は、本明細書記載の医薬組成物の固形剤形に含まれる添加剤の種類の単なる例示であって、これらを制限するものではない。

30

【0339】

他の実施形態では、医薬製剤の1以上の層は可塑化される。実例として、可塑剤は一般的に高沸点の固体又は液体である。適切な可塑剤は、約0.01乃至約50重量%(w/w)のコーティング用組成物から加えられ得る。可塑剤には、フタル酸ジエチル、クエン酸エステル、ポリエチレングリコール、グリセロール、アセチル化グリセリド、トリアセチン、ポリプロピレングリコール、ポリエチレングリコール、クエン酸トリエチル、セバシン酸ジブチル、ステアリン酸、ステアロール(stearol)、ステアレート、及びヒマシ油が含まれるが、これらに限定されない。

40

【0340】

圧縮タブレットは、上記の製剤のバルク混合を圧縮することにより調合された固形剤形である。様々な実施形態では、口内で溶解するよう設計される圧縮タブレットは、1以上の香味剤を含む。他の実施形態では、圧縮タブレットは最終圧縮タブレットを包囲するフィルムを含む。幾つかの実施形態では、フィルムコーティングにより、製剤から本明細書記載の式(I)-(V)の化合物の遅延放出を与えられる。他の実施形態では、フィルムコーティングは患者の順守を助ける(例:Opadry(登録商標)コーティング又は糖衣)。Opadry(登録商標)を含むフィルムコーティングは、典型的にタブレットの約1乃至約3重量%の範囲である。他の実施形態では、圧縮タブレットは、1以上の賦形剤を含む。

【0341】

50

カプセルは、例えば、上記の化合物の製剤のバルク混合をカプセル内に配することにより調合され得る。幾つかの実施形態では、製剤(非水溶性懸濁液及び溶液)は、ソフトゼラチンカプセル内に配される。他の実施形態では、製剤は標準的なゼラチンカプセル内、或いは非ゼラチンカプセル(HPMCを含むカプセル等)に配される。他の実施形態では、製剤はスプリンクルカプセルに配され、この場合、カプセル全体は飲み込まれるか、或いはカプセルが開かれ、食事前に食べ物の上に中身が拡散され得る。幾つかの実施形態では、治療用量は、複数(例:2、3、又は4)のカプセルに分割される。幾つかの実施形態では、製剤の全用量は、カプセル形状で送達される。

#### 【0342】

様々な実施形態では、本明細書記載の式(I)-(V)の化合物の粒子と1以上の賦形剤は、乾燥混合され、タブレット等の塊に圧縮される。この塊は、経口投与後、約30分未満、約35分未満、約40分未満、約45分未満、約50分未満、約55分未満、又は約60分未満以内に略分解され、それにより製剤を胃腸液へ放出する、医薬組成物がもたらされるのに十分な硬さを有する。

#### 【0343】

別の態様では、剤形はマイクロカプセル化された製剤を含み得る。幾つかの実施形態では、1以上の他の適合物質は、マイクロカプセル化物質内に存在する。例示の物質として、pH調整剤、腐食促進剤、消泡剤、抗酸化物質、香味剤、及び担体物質(結合剤、懸濁剤、分解剤、充填剤、界面活性剤、可溶化剤、安定化剤、潤滑剤、湿潤剤、及び希釈剤等)が含まれるが、これらに限定されない。

#### 【0344】

本明細書記載のマイクロカプセル化に有用な物質には、本明細書記載の化合物と適合する物質が含まれ、この物質は、化合物を他の非適合性賦形剤から効果的に分離する。本明細書に記載の化合物と適合する物質は、インビボで式(I)-(V)の化合物の放出を遅らせるものである。

#### 【0345】

本明細書に記載の化合物を含む製剤の放出を遅らせるのに役立つ、例示のマイクロカプセル化物質は以下のものを含むが、これらに限定されな。即ち、ヒドロキシプロピルセルロースエーテル(HPC)(Klucel(登録商標)またはNisso HPCなど)、低置換ヒドロキシプロピルセルロースエーテル(L-HPC)、ヒドロキシプロピルメチルセルロースエーテル(HPMC)(SepiFilm-LC、Pharmacoat(登録商標)、Metolose SR、Methocel(登録商標)-E、Opadry YS、PrimaFlo、Benecel MP824、およびBenecel MP843など)、メチルセルロースポリマー(Methocel(登録商標)-A、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネートAquat(HF-LS、HF-LG、HF-MS)およびMetolose(登録商標)など)、エチルセルロース(EC)およびその混合物(E461、Ethocel(登録商標)、Aqualon(登録商標)-EC、Surelease(登録商標)など)、ポリビニルアルコール(PVA)(Opadry AMBなど)、ヒドロキシエチルセルロース(Natrosol(登録商標)など)、カルボキシメチルセルロースおよびカルボキシメチルセルロース(CMC)の塩(Aqualon(登録商標)-CMCなど)、ポリビニルアルコールおよびポリエチレングリコールコポリマー(Kollicoat IR(登録商標)、モノグリセリド(Myverol)、トリグリセリド(KLX)、ポリエチレングリコールなど)、修飾された食物デンプン、アクリルポリマー、およびセルロースエーテルとアクリルポリマーの混合物(Eudragit(登録商標)EP0、Eudragit(登録商標)L30D-55、Eudragit(登録商標)FS 30D、Eudragit(登録商標)L100-55、Eudragit(登録商標)L100、Eudragit(登録商標)S100、Eudragit(登録商標)RD100、Eudragit(登録商標)E100、Eudragit(登録商標)L12.5、Eudragit(登録商標)S12.5、Eudragit(登録商標)NE30D、及びEudragit(登録商標)NE 40Dなど)、酢酸フタル酸セルロース、セピフィルム(sepiFilm)(HPMCとステアリン酸の混合物など)、シクロデキストリン、及びこれらの物質の混合物を含む。

#### 【0346】

さらに他の実施形態では、ポリエチレングリコール(例:PEG 300、PEG 400、PEG 600、PEG 1450、PEG 3350、及びPEG 800)等の可塑剤、ステアリン酸、プロピレングリコール、

10

20

30

40

50

オレイン酸、及びトリアセチンは、マイクロカプセル化物質に取り込まれる。他の実施形態では、医薬組成物の放出を遅延させるのに有用なマイクロカプセル化物質は、USP又は国民医薬品集(NF)から得られる。また他の実施形態では、マイクロカプセル化物質はKlucelである。さらに他の実施形態では、マイクロカプセル化物質はmethocelである。

#### 【0347】

本明細書記載のマイクロカプセル化された化合物は、以下の方法により、処方され得る。例えば噴霧乾燥法、回転円板溶媒法、熱溶解法、噴霧冷却法、流動床、静電沈着、遠心押出、回転懸濁液分離、液体ガス又は固体ガス面での重合、押出圧力、又は噴霧溶媒抽出浴、を含む。これらに加え、例えば複合コアセルベーション、溶媒蒸発、高分子間不適合性、液体培地における界面重合、インサイツ重合、液中乾燥法、及び液体培地における脱溶媒和等の、様々な化学的手法も利用可能である。さらに、ローラー圧縮、押し出し/球形化、コアセルベーション、又はナノ粒子コーティングなどの他の方法も使用される。

#### 【0348】

さらに他の実施形態では、発泡粉末も、本開示にしたがって調合される。発泡塩は、経口投与のため、薬を水中に分散させるため用いられてきた。発泡塩は、顆粒又は粗粉末であって、乾燥混合物内に薬剤を含有する。この混合物は通常、重曹、クエン酸及び/又は酒石酸で構成される。前記塩は、二酸化炭素ガスを遊離すると反応する水、酸、及び塩基に添加され、これにより「発泡」が発生する。発泡塩の例には、例えば以下の成分が含まれる。すなわち、重曹又は重曹と炭酸ナトリウムの混合物、クエン酸及び/又は酒石酸、が含まれる。二酸化炭素の遊離を結果としてもたらす、任意の酸-塩基の組み合わせは、成分が医薬的使用に適切であり、pHが約6.0又はそれ以上となる限りは、重曹とクエン酸と酒石酸の組み合わせに代わって、利用可能である。

#### 【0349】

他の実施形態では、本明細書記載の製剤は、本明細書記載の化合物を含んでおり、固体分散体である。前記固体分散体を生成する方法は、例えば米国特許第4,343,789号、第5,340,591号、第5,456,923号、第5,700,485号、第5,723,269号、及び米国特許公報第2004/0013734号を含むが、これらに限定されない。さらに他の実施形態では、本明細書記載の製剤は固溶体である。固溶体は、活性薬剤及び他の賦形剤と共に物質を取り込み、その結果、混合物を加熱することにより薬物を溶解し、結果生じる組成物はその後冷却され、固体混合物がもたらされる。この固体混合物は、さらに処方されるか、又はカプセルに直接加えられるか、或いはタブレットに圧縮され得る。前記固溶体を生成する方法は、例えば米国特許第4,151,273号、第5,281,420号、及び第6,083,518号を含むが、これらに限定されない。

#### 【0350】

本明細書に記載の製剤を含む、製薬の固形経口剤形は、本明細書に記載の化合物を含んでおり、式(I)-(V)の化合物の制御放出を供給するため、さらに処方され得る。制御放出は、長期間にわたって所望の特性に従って組み入れられる剤形から、本明細書記載の化合物を放出することを指す。制御放出特性は、例えば徐放、長期放出、パルス放出、及び遅延放出特性を含む。即時放免組成物とは対照的に、制御放出組成物は、予め定められた特性に従い長期間にわたり、薬剤を被検体に送達することを可能にする。このような放出率により、薬剤の治療上効果的なレベルが長期間もたらされることが可能となり、それにより、薬理反応がより長い時間もたらされる一方で、従来の急速放出投与形態と比較して副作用が最小化される。このようなより長い反応時間により、対応する短期作用型の、即時放免製剤では達成されない、多数の固有の利点もたらされる。

#### 【0351】

幾つかの実施形態では、本明細書記載の固形剤形は、腸溶コーティングされた遅延放出経口剤形として処方され、すなわち、本明細書記載の医薬組成物の経口剤形であって、腸溶コーティングを利用して、消化管の小腸における放出に作用する。腸溶コーティングされた剤形は、圧縮又は成形或いは押出されたタブレット/モールド(コーティング又は非コーティング)であって、活性成分及び/又は他の組成物要素の顆粒、粉末、ペレット、ビー

ズ、又は粒子を含有し、これら自身はコーティングされる又はコーティングされない。腸溶コーティングされた経口剤形はまた、カプセル(コーティング又は非コーティング)であり、固形担体又は組成物のペレット、ビーズ、又は顆粒を含有し、これら自身はコーティングされる又はコーティングされない。

#### 【0352】

本明細書で使用される、用語「遅延放出」は、放出が消化管内のいくつかの一般的に予測可能な位置で達成可能である送達を指し、この位置は、遅延放出変化がなかった場合に達成される位置よりも遠位である。幾つかの実施形態では、放出を遅延させる方法は、コーティングである。いかなるコーティングも、十分な厚みに適応されるべきであって、この厚みにより、コーティング全体はpH約5未満の消化液内では溶解しないが、pH約5及びそれ以上では溶解する。

10

#### 【0353】

コーティングは、以下のものから作られる。

アクリルポリマー

アクリルポリマーの性能(主にその生体液内における溶解度)は、置換の度合い及び種類に基づき、変化し得る。適切なアクリルポリマーの例は、メタクリル酸コポリマー及びメタクリル酸アンモニウムコポリマーを含む。EudragitシリーズE、L、S、RL、RS及びNE(Rohm Pharma)は、有機溶媒、水分散液、又は乾燥粉末内で可溶化される時に利用可能である。EudragitシリーズRN、NE及びRSは、消化管内では不溶性であるが、浸透性であり、主に結腸標的(colonic targeting)のために用いられる。EudragitシリーズEは、胃で溶解する。EudragitシリーズL、L-30D及びSは、胃で溶解せず、腸内で溶解する。

20

#### 【0354】

セルロース誘導体

適切なセルロース誘導体の例は以下のとおりである:エチルセルロース;セルロースの部分的な酢酸エステルと無水フタル酸の反応混合物。性能は、置換の度合い及び種類に基づいて変化し得る。酢酸フタル酸セルロース(CAP)は、pH>6で溶解する。Aquateric(FMC)は、水性系であって、1µm未満の分子で噴霧乾燥したCAP偽ラテックスである。Aquatericにおける他の成分は、pluronic、Tweens、及びアセチル化モノグリセリドを含み得る。他の適切なセルロース誘導体は、以下のものを含んでいる:トリメリト酸酢酸セルロース(Eastman);メチルセルロース(Pharmacoat、Methocel);フタル酸ヒドロキシプロピルメチルセルロース(HPMCP);コハク酸ヒドロキシプロピルメチルセルロース(HPMCS);および酢酸コハク酸ヒドロキシプロピルメチルセルロース(例えばAQOAT(Shin Etsu))。性能は、置換の度合い及び種類に基づいて変化し得る。例えば、HP-50、HP-55、HP-55S、HP-55Fの等級などのHPMCPが適切である。性能は、置換の度合い及び種類に基づいて変化し得る。例えば、酢酸コハク酸ヒドロキシプロピルメチルセルロースの適切な等級は、pH5で溶解するAS-LG(LF)、pH5.5で溶解するAS-MG(MF)、及びより高いpHで溶解するAS-HG(HF)を含むが、これらに限定されない。これらポリマーは、水分散液用に顆粒、又は微粒子として提供される。

30

#### 【0355】

ポリビニルアセートフタレート(PVAP)

PVAPは、pH>5で溶解し、水蒸気及び胃液に対する透過性が非常に少ない。

40

#### 【0356】

幾つかの実施形態では、コーティングは、可塑剤、及び場合によっては他のコーティング賦形剤(着色剤、タルク、及び/又はステアリン酸マグネシウム等)を含むことができ、通常はそれらを含んでいる。適切な可塑剤は、クエン酸トリエチル(Citroflex 2)、トリアセチン(三酢酸グリセリル)、クエン酸アセチルトリエチル(Citroflex A2)、Carbowax 400(ポリエチレングリコール400)、フタル酸ジエチル、クエン酸トリブチル、アセチル化モノグリセリド、グリセロール、脂肪酸エステル、プロピレングリコール、及びフタル酸ジブチルを含む。特に、アニオンカルボン酸アクリルポリマーは、10乃至25重量%の可塑剤、特にフタル酸ジブチル、ポリエチレングリコール、クエン酸トリエチル及びトリアセ

50



チンを、通常含む。噴霧又はパンコーティング等の、従来のコーティング技術を用い、コーティングが施される。コーティングの厚みは、局所送達が消化管内の所望の部位に到達するまで、経口剤形が確実に傷付かずに残存するほど十分なものでなければならない。

【0357】

着色剤、剥離剤(detackifiers)、界面活性剤、消泡剤、潤滑剤(例:カルナバ蠟又はPEG)は、可塑剤に加えてコーティングに加えることができ、これによりコーティング材料を可溶化或いは分散させて、コーティング性能及びコーティングされた製品を改善させる。

【0358】

他の実施形態では、本明細書記載の製剤は、本明細書記載の式(I)-(V)の化合物を含み、パルス状剤形を用いて送達される。パルス状剤形は、遅延時間が制御された後の予め定められた時点、又は特定の部位にて、1以上の即時放免パルスをもたらしことが可能である。パルス状剤形は、以下のものを含むが、これらに限定されない様々なパルス製剤を使用して投与される。即ち、米国特許第5,011,692号、第5,017,381号、第5,229,135号、第5,840,329号、第4,871,549号、第5,260,068号、第5,260,069号、第5,508,040号、第5,567,441号及び第5,837,284号に記載されるものを含む。

【0359】

多くの他の種類の制御放出系は、本明細書記載の製剤と共に用いることが適切である。前記送達系の例は、例えば以下のものを含む。即ち、ポリマー系(polymer-based systems)(ポリ乳酸およびポリグリコール酸、ポリ無水物およびポリカプロラクトン);コレステロール、コレステロールエステルおよび脂肪酸、または中性脂肪(モノグリセリド、ジグリセリド、およびトリグリセリド)などのステロールを含んでいる脂質である、多孔性のマトリックス、非ポリマー系(nonpolymer-based systems);ヒドロゲル放出系;サイラスティック系;ペプチド系(peptide-based systems);蠟コーティング、生体内分解性の剤形、従来の結合剤を使用する圧縮タブレット、およびその他同種のものを含む。例えば、「Lieberman 等による論文, Pharmaceutical Dosage Forms, 2 Ed., Vol. 1, pp. 209-214 (1990)」;「Singh 等による論文, Encyclopedia of Pharmaceutical Technology, 2nd Ed., pp. 751-753 (2002)」、米国特許第4,327,725号、第4,624,848号、第4,968,509号、第5,461,140号、第5,456,923号、第5,516,527号、第5,622,721号、第5,686,105号、第5,700,410号、第5,977,175号、第6,465,014号、及び第6,932,983号を参照のこと。

【0360】

幾つかの実施形態では、本明細書記載の化合物(例えば、式(I)-(V)の化合物)の粒子と、被検体への経口投与のための少なくとも一つの分散剤或いは懸濁剤を有する医薬製剤がもたらされる。製剤は、懸濁のため粉末及び/又は顆粒であり、水と混合すると、略均一な懸濁液が得られる。

【0361】

経口投与のための液体製剤の剤形は、水性懸濁液と分散液であり、薬学的に許容可能な水性経口分散剤、エマルジョン、溶液、エリキシル剤、ゲル及びシロップを含むが、これらに限定されない群から選択される。例えば、「Singh 等による論文, Encyclopedia of Pharmaceutical Technology, 2nd Ed., pp. 754-757 (2002)」を参照のこと。

【0362】

米国薬局方の薬剤師向け薬局方(USP Pharmacists' Pharmacopeia)(2005年版、905章)に定義されるように、本明細書に記載の水性懸濁液および分散液は、少なくとも4時間、均質の状態に残ることができる。均質性は、全組成物の均質性の測定に関して、一貫した試料採取法によって測定されるべきである。1つの実施形態では、水性懸濁液は、1分未満続く物理的な攪拌によって、均質の懸濁液へと再懸濁され得る。別の実施形態では、水懸濁液は、45秒未満続く物理的な攪拌によって、均質の懸濁液へと再懸濁され得る。また別の実施形態では、水懸濁液は、30秒未満続く物理的な攪拌によって、均質の懸濁液へと再懸濁され得る。さらに別の実施形態では、攪拌は、均質の水分散液を維持するのに必要ではない。

【0363】

本明細書に記載の医薬組成物は、以下のような甘味料を含み得るが、これらに限定されない。即ち、アカシアシロップ、アセサルフェームK、アリタム、アニス、リンゴ、アスパルテム、バナナ、ババロア、ベリー類、クロフサスグリ、パタースコッチ、クエン酸カルシウム、カンフル、カラメル、チェリー、チェリークリーム、チョコレート、シナモン、バブルガム、柑橘類、柑橘類のポンチ、柑橘類のクリーム、綿菓子、ココア、コーラ、クールチェリー、クールシトラス、シクラマート、シラメート(cylamate)、デキストロース、ユーカリ、オイゲノール、フルクトース、フルーツ・ポンチ、ショウガ、グリシルレチン酸塩、甘草(カンゾウ)シロップ、ブドウ、グレープフルーツ、ハチミツ、イソマルト、レモン、ライム、レモンクリーム、グリシルレチン酸-アンモニウム(MagnaSweet(登録商標))、マルトール、マンニトール、カエデ、マシュマロ、メントール、ミントクリーム、ミックスベリー、ネオヘスペリジンDC、ネオテム、オレンジ、西洋ナシ、モモ、ペパーミント、ペパーミントクリーム、Prosweet(登録商標)粉末、ラズベリー、ルートビア、ラム、サッカリン、サフロール、ソルビトール、スペアミント、スペアミントクリーム、イチゴ、イチゴクリーム、ステビア、スクラロース、スクロース、ナトリウムサッカリン、サッカリン、アスパルテム、アセサルフェームカリウム、マンニトール、タリン(talin)、スクラロース、ソルビトール、スイスクリーム、タガトース、タンジェリン、タウマチン、トゥッティフルッティ(tutti fruitti)、バニラ、クルミ、スイカ、セイウミザクラ、ヒメコウジ、キシリトール、またはこれら香味成分の任意の組み合わせ、例えばアニス-メントール、チェリー-アニス、シナモン-オレンジ、チェリー-シナモン、チョコレート-ミント、ハチミツ-レモン、レモン-ライム、レモン-ミント、メントール-ユーカリ、オレンジ-クリーム、バニラ-ミント、およびそれらの混合物を含む。

10

20

#### 【0364】

幾つかの実施形態では、本明細書に記載の医薬製剤は、自己乳化型薬物送達系(SEDDS)であってもよい。エマルションは、別の形状、通常ならば、溶滴の形状における、1つの不混和相の分散系である。一般的に、エマルションは活発な機械的分散によって作成される。エマルション又はマイクロエマルションとは対照的に、SEDDSは、あらゆる外部での機械的な分散又は攪拌が行われていない過度の水に加えると、自発的にエマルションを形成する。SEDDSの利点は、溶滴を溶液中に分配するために、ゆっくりかき混ぜるだけですむということである。さらに、水又は水相を投与直前に加えることが可能で、これにより不安定な又は疎水性の活性成分の安定性が確保される。したがって、SEDDSは、疎水性の活性成分の経口及び非経口送達のための、効果的な送達系を提供する。SEDDSは、疎水性の活性成分のバイオアベイラビリティを改善させることもある。自己乳化型剤形を作り出す方法は、例えば、米国特許第5,858,401号、第6,667,048号、及び第6,960,563号を含むが、これらに限定されない。

30

#### 【0365】

予め与えられたの添加物は、分野の異なる実行者によって異なるように分類されることがしばしばあり、又は、複数の異なる機能のいずれかのために共有して用いられることがあるため、本明細書に記載の水分散液及び懸濁液で用いられる、上記列挙した添加物間には重なりがある。したがって、上記列挙した添加物は、本明細書に記載の製剤に含まれる添加物の種類の、単なる一例にすぎず、かつ、これらに限定されるわけでもない。

40

#### 【0366】

鼻腔内の製剤用の、潜在的な賦形剤は、例えば、米国特許第4,476,116号、第5,116,817号および第6,391,452号を含んでいる。ベンジルアルコールまたは他の適切な防腐剤、フルオロカーボン、及び/又は他の可溶化剤または分散剤を用いて、生理食塩水において製剤は溶ける。例えば、「Ansel, H.C. 等による論文, Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, Sixth Ed. (1995)」を参照されたい。好ましくは、これらの組成物及び製剤を、適切で毒性のない、薬学的に許容可能な成分を用いて調合する。適切な担体の選択は、所望の鼻腔剤形(例えば、溶液、分散液、軟骨剤、又はゲル)の正確な性質に大きく依存している。鼻腔剤形は、一般的に活性成分に加えて、大量の水を含有する。pH調節剤、乳化剤、又は分散剤、保存料、界面活性剤、ゲル化剤、又は緩衝剤、及び他の

50

安定剤及び可溶化剤などの少量の他の成分もまた、存在しうる。好ましくは、鼻腔剤形は、鼻からの分泌物と等張である。

【0367】

吸入による投与に関して、本明細書に記載の化合物は、エアロゾル、噴霧、又は粉末としての形態であってもかまわない。本明細書に記載の医薬組成物は、適切な噴射剤(例えば、ジクロロジフルオロメタン、トリクロロフルオロメタン、ジクロロテトラフルオロエタン、二酸化炭素、又は他の適切なガス)を用いて、加圧型パック又は噴霧器から送り出される、エアロゾルの噴霧という形状で便利に送達される。加圧型エアロゾルの場合、投与装置は、定量を送達するためのバルブを提供することによって決定されてもよい。例えば、ほんの一例として、インヘラー又は吸入器で用いるためのゼラチンなどのカプセル及び薬包を、本明細書に記載の化合物の粉末混合物及び適切な粉末ベース(例えば、ラクトース又はスターチ)を含有するように処方してもかまわない。

10

【0368】

本明細書に記載の化合物を含む口腔剤形は、米国特許第4,229,447号、第4,596,795号、第4,755,386号および第5,739,136号を含むが、これらに限定されない様々な製剤を使用して、投与され得る。更に、本明細書に記載の口腔剤形は、生体内分解性(加水分解性)のポリマー担体をさらに含み、該ポリマー担体はまた、この剤形を頬粘膜に接着させるよう機能する。口腔剤形は、予め定められた期間を超えると次第に浸食されるように加工され、化合物の送達は本質的にくまなく行われる。口腔薬物送達は、薬物の経口投与に伴う不利益(例えば、吸収の遅さ、消化管に存在する流体による活性薬剤の分解、及び/又は肝臓における初回通過時の不活性化)を避ける。生体内分解性(加水分解性)のポリマー担体に関して、所望の薬物の放出特性が低下しない限り、実際に任意の前記担体は使用可能であり、この担体は本明細書に記載の化合物、及び、口腔の投与装置に存在し得る他の任意の化合物と適合する。一般的に、ポリマー担体は、口腔粘膜の湿潤表面と接着する親水性(水溶性及び水膨潤性)のポリマーを備える。本明細書において有用なポリマー担体の実施例は、アクリル酸ポリマー、及び例えば「カルボマー」(B.F.Goodrichから入手可能なCarbopol(登録商標)はそのようなポリマーの1つである)として知られているもの、を含む。他の構成要素も、本明細書に記載の口腔剤形に組み込まれてよく、崩壊剤、希釈剤、結合剤、潤滑剤、香味料、着色料、保存料を含むが、これらに限定されない。口腔投与又は舌下投与のために、組成物はタブレット、ロゼンジ、又は従来の様式で処方されたゲルの形状を取ることもある。

20

30

【0369】

本明細書に記載の経皮製剤は、以下のものを含むが、これらに限定されない様々な装置を使用して投与され得る。即ち、米国特許第3,598,122号、第3,598,123号、第3,710,795号、第3,731,683号、第3,742,951号、第3,814,097号、第3,921,636号、第3,972,995号、第3,993,072号、第3,993,073号、第3,996,934号、第4,031,894号、第4,060,084号、第4,069,307号、第4,077,407号、第4,201,211号、第4,230,105号、第4,292,299号、第4,292,303号、第5,336,168号、第5,665,378号、第5,837,280号、第5,869,090号、第6,923,983号、第6,929,801号、及び、第6,946,144号を含む。

【0370】

40

本明細書に記載の経皮剤形は、当該技術分野では従来技術である、特定の薬学的に許容可能な賦形剤を組み込むこともある。1つの実施形態では、本明細書に記載の経皮製剤は、少なくとも3つの成分を含んでいる:

(1) 式(I)-(V)の化合物の製剤;

(2) 浸透促進剤;

および(3)水性のアジュバント。

加えて、経皮製剤は、ゲル化剤、クリーム、及び軟膏基剤などの、付加的な成分をさらに含み得るが、これらに限定されない。幾つかの実施形態では、経皮製剤は、吸収を促進し、皮膚から取り除かれることを防ぐために、繊維裏地、又は不織布裏地さらに含み得る。他の実施形態では、本明細書に記載の経皮製剤は、皮膚への拡散を促進するために飽和状

50

態、又は過飽和状態を維持することが可能である。

【0371】

本明細書に記載の化合物の経皮投与に適切な製剤は、経皮送達装置及び経皮送達パッチを利用し、脂溶性のエマルション又は緩衝水溶液であってもよく、及び/又はポリマー又は接着剤中で溶解及び/又は分散可能である。前記パッチは、連続的、パルス状、又はオンデマンドの医薬品の送達のために構築され得る。またさらに、本明細書に記載の化合物の経皮送達は、イオン泳動的なパッチなどの手段によって達成可能である。さらに、経皮パッチは、本明細書に記載の化合物の、制御された送達を提供できる。律速膜を用いるか、あるいは、ポリマー・マトリクス又はゲル内で化合物を補足することによって、吸収率の速度を遅らせることが可能である。逆に、吸収促進薬を用いて吸収を早めることが可能である。吸収促進薬又は担体は、皮膚の通過を補助するために、吸収性の薬学的に許容可能な溶媒を含み得る。例えば、経皮装置は包帯の形状である。この包帯は、裏地、随意に担体を備える化合物を含有する容器、制御された予め定められた速度で長時間にわたって化合物を宿主の皮膚に送達するための律速バリア(随意的)、及び、装置を皮膚に固定するための手段を備える。

10

【0372】

筋肉注射、皮下注射、又は静脈注射に適切な製剤は、生理学的に許容可能な滅菌した水溶液又は非水溶液、分散液、懸濁液、又はエマルション、及び、滅菌した注射剤又は分散剤に再構築される滅菌した粉末を含み得る。適切な水溶性及び非水溶性の担体、希釈剤、溶媒、又はビヒクルは、水、エタノール、ポリオール(プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、グリセロール、クレモホルなど)、それらの適切な混合物、植物油(オリーブオイルなど)、及び、オレイン酸エチルなどの注射可能な有機エステルを含む。適切な流動性は、例えば、レシチンなどのコーティングを用いること、分散の際に必要な粒子の大きさを維持すること、及び、界面活性剤を用いることによって、維持可能である。皮下注射に適切な製剤も、防腐剤、湿潤剤、乳化剤、及び分散剤などの添加物を含有し得る。微生物の成長の予防は、例えば、パラベン、クロロブタノール、フェノール、ソルビン酸といった様々な抗菌剤及び抗真菌薬によって確実となる。砂糖、塩化ナトリウムなどの等張剤を含むことも望ましい。注射可能な医薬品形態の持続的な吸収は、吸収を遅らせる薬剤(モノステアリン酸アルミニウム及びゼラチンなど)を用いることによってもたらされる。

20

30

【0373】

静脈注射に関して、本明細書に記載の化合物は、水溶液、好ましくはハanks液、リンガー溶液、又は、緩衝生理食塩水などの生理学的に相溶性のバッファ中に処方され得る。経粘膜投与に関して、通過されるバリアに好適な浸透剤は、製剤において使用される。前記浸透剤は、一般的に当該技術分野では公知である。他の非経口注射剤に関して、好適な製剤は、水溶液又は非水溶液、好ましくは、生理学的に相溶性のバッファ又は賦形剤を備えるものを含む。前記賦形剤は、一般的に当該技術分野では公知である。

【0374】

非経口注射剤は、ボーラス投与又は持続投与に関連する。注射用の製剤は、例えば、アンプル又は複数回投与用容器などといった、防腐剤を備えた単位投与形態で提供される。本明細書に記載の医薬組成物は、油性又は水溶性のビヒクル中の滅菌した懸濁液、水溶液、又はエマルションとして、非経口注射に適切な形状であってもよく、懸濁剤、安定剤及び/又は分散剤などの製剤化剤を含有し得る。非経口投与用の医薬製剤は、水溶性形状の活性化合物の水溶液を含む。さらに、この活性成分の懸濁液は、好適な油性の注射懸濁液として調合され得る。適切な親油性溶媒又はビヒクルは、ごま油などの脂肪油、オレイン酸エチル又はトリグリセリドなどの合成脂肪酸エステル、又はリボソームを含む。水溶性の注射懸濁液は、懸濁液の粘性を増加させる特定の物質、例えば、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ソルビトール、又はデキストランなどを含有し得る。随意に、懸濁液はまた、化合物の溶解度を増加させることで高濃縮溶液の調合を可能にする、適切な安定剤又は薬剤を含有し得る。あるいは、活性成分は、使用前に適切なビヒクル(例えば、

40

50

滅菌のピロゲンが含まれていない水)で構築される粉末形状であってもよい。

【0375】

特定の実施形態では、医薬化合物(例えば、リボソーム又はエマルションなど)の送達システムが利用され得る。特定の実施形態では、本明細書で提供される組成物は、例えば、カルボキシメチルセルロース、カルボマー(アクリル酸ポリマー)、ポリ(メチルメタクリル酸)、ポリアクリルアミド、ポリカルボフィル、アクリル酸/アクリル酸ブチルコポリマー、アルギン酸ナトリウム、デキストランの中から選択される、粘膜付着性ポリマーも含む。

【0376】

幾つかの実施形態では、本明細書に記載の化合物は、局所的に投与可能であるとともに、溶液、懸濁液、ローション、ゲル、ペースト、薬用スティック、鎮痛剤、クリーム、軟骨剤などの、様々な局所的に投与可能な組成物へと処方され得る。前記医薬化合物は、可溶化剤、安定剤、等張化促進剤、バッファ、及び防腐剤を含有し得る。

【0377】

本明細書に記載の化合物は、浣腸剤、直腸ゲル、直腸フォーム、直腸エアロゾル、坐薬、ゼリー状の坐薬、又は停留浣腸剤といった直腸組成物で処方され、ポリビニルピロリドン、PEGなどといった合成ポリマーと同様に、ココアバター又は他のグリセリドなどの従来の坐薬基剤を含有する。組成物の坐薬形態では、以下のものに限定されないが、脂肪酸グリセリドの混合物などの低融点ワックスは、随意にココアバターと組み合わせられ、最初に融解する。

【0378】

一般的に、式(I)-(V)の化合物などの薬剤は、疾患又は不調を改善するため、あるいは疾患又は不調の症状の進行を防止するために効果的な量(すなわち、治療に効果的な量)で投与される。したがって、治療に効果的な量とは、少なくとも疾患又は不調を部分的に防止する、又は回復に向かわせることが可能な量のことである。効果的な量を得るために必要な投与量は、薬剤、製剤、疾患又は不調、及びその薬剤が投与される個体に依存して変化することがある。

【0379】

効果的な量の決定はまた、インビトロのアッセイに関する。このアッセイで、薬剤の異なる投与量が培養細胞に投与され、インビボで必要とされる濃度を計算するために、幾つか又は全ての症状を改善させるのに効果的な薬剤の濃度が決定される。効果的な量はまた、インビボでの動物研究に基づくことがある。

【0380】

薬剤は、疾患又は不調の症状が出現する前、同時、及びその後投与され得る。幾つかの実施形態では、薬剤は、疾患又は不調の家系を有する被検体、又は疾患又は不調にかかりやすい傾向を示す表現型を有する被検体、あるいはその疾患又は不調にかかりやすい遺伝子型を有する被検体に投与される。

【0381】

使用される特定の送達システムは、例えば、意図された標的及び投与経路(例えば局所又は全身)を含む、多くの因子に依存する。送達の標的は、疾患又は不調の原因であるか又はそれらに寄与している特定の細胞である。特定の細胞は、例えば、細胞内カルシウム、又はカルシウムを調節不全或いは恒常性異常に変質させた細胞、及び、細胞内カルシウムを変質させなかったものの、その細胞の細胞内カルシウムを変質させることによって、少なくとも部分的には補償、相殺、回復、又は緩和あるいは除去可能な幾つかの変質部分、欠損部分、欠乏部分を有する細胞、を含む。特定の細胞は、例えば、免疫細胞(例えば、リンパ球、T細胞、B細胞、白血球細胞)、線維芽細胞(又は線維芽細胞由来の細胞)、表皮細胞、真皮細胞又は皮膚細胞(例えば、ケラチノサイト)、血液細胞、腎細胞又は腎臓細胞(例えば、メサンギウム細胞)、筋細胞(例えば、気道(気管又は気管支)平滑筋細胞などの平滑筋細胞)、及び、外分泌細胞又は分泌(例えば、耳下腺腺房及び顎下腺を含む唾液の)細胞を含む。例えば、標的細胞は、喘息性の病気又は疾患に寄与する肺又は気道中の常在

10

20

30

40

50

細胞又は浸潤細胞、神経性、神経変性、又は脱髄性の疾患又は不調に寄与する神経系の常在細胞又は浸潤細胞、腎移植の拒絶反応に関与する常在細胞又は浸潤細胞、活性化した際に移植片対宿主病の原因となる移植細胞、腎移植の拒絶反応に関与する常在細胞又は浸潤細胞、炎症(例えば、関節炎において)に寄与する活性化での常在細胞又は浸潤細胞、神経障害及び糸球体腎炎に関与する腎又は腎臓系(例えば、メサングウム細胞)中の常在細胞又は浸潤細胞、及び、自己免疫疾患(例えば、シェーグレン症候群)に関与する外分泌腺(例えば、唾液腺及び涙腺)中の常在細胞又は浸潤細胞であってもよい。薬剤の投与は、当該技術分野において認識された方法によって、1以上の細胞型又は細胞型のサブセットに向けられる。例えば、薬剤は、抗体、細胞表面の受容体に対するリガンド、又は毒素と結合可能である。あるいは、薬剤は、細胞(例えば、リボソーム、又はウイルス受容体が特定の細胞型に特異的に結合するウイルス)に選択的に取り込まれる粒子の中、ウイルス核酸を欠くウイルス粒子の中に含有され、又は、局所的に投与可能である。

10

#### 【0382】

##### <投与方法及び処置レジメンの実施例>

本明細書に記載の化合物を用いて、細胞内カルシウムの調節のため、又は、少なくとも部分的に細胞内カルシウムの調節から利益を得る疾患又は疾病の処置のための薬を調合することが可能である。加えて、前記処置を必要としている患者における本明細書に記載の疾患又は疾病のいずれかを処置するための方法は、本明細書に記載の少なくとも1つの化合物を含有する医薬組成物、又は、それらの薬学的に許容可能な塩、薬学的に許容可能なプロドラッグ、又は、薬学的に許容可能な溶媒化合物の前記被検体に治療上効果的な量での投与に関与する。

20

#### 【0383】

本明細書に記載の化合物を含有する組成物は、予防的治療及び/又は治療処置のために投与可能である。治療的適応において、組成物を、すでに疾患又は疾病に苦しんでいる患者に、前記疾患又は疾病の症状を治癒、又は少なくとも部分的に止めるのに十分な量で投与する。この用途に効果的な量は、前記疾患又は疾病の重篤度及び経過、以前の治療、患者の健康状態、体重、薬物への反応、及び、処置を行う医師の判断に依存する。

#### 【0384】

予防上の適用において、本明細書に記載の化合物を含有する組成物は、特定の疾患、不調、又は疾病の影響を受け易く、またはその危険に曝されている患者に投与される。前記量は、「予防に有効な量または用量」と定義される。このような使用において、正確な量はまた、患者の健康状態、体重などにも依存する。患者に使用されると、この使用に有効な量は、疾患、不調、または疾病の重症度および経過、以前の治療、患者の健康状態および薬物への反応、ならびに処置を行う医師の判断に依存する。

30

#### 【0385】

患者の疾病が改善しない場合、医師の決定に従って、化合物の投与を慢性的に、すなわち、長期間行ってもかまわない。前記長期間は、患者の疾患又は疾病の症状を改善させるか、さもなければ制御または制限するために、患者の寿命が尽きるまでの間を含む。

#### 【0386】

患者の状態が改善しない場合、医師の決定に従って、化合物を継続的に投与することもある。あるいは、投与される薬物の投与量を特定の期間、一時的に減らしたり、一時的に中止したりすることもある(即ち、休薬期間)。休薬期間の長さは、2日から1年と様々であり、ほんの一例として、2日、3日、4日、5日、6日、7日、10日、12日、15日、20日、28日、35日、50日、70日、100日、120日、150日、180日、200日、250日、280日、300日、320日、350日、又は365日を含む。休薬期間中の投与量の減少は、約10%から約100%の間で、ほんの一例として、約10%、約15%、約20%、約25%、約30%、約35%、約40%、約45%、約50%、約55%、約60%、約65%、約70%、約75%、約80%、約85%、約90%、約95%、又は、約100%を含む。

40

#### 【0387】

50

一旦患者の状態の改善が生じると、必要ならば維持量が投与される。その後、投与量又は投与の頻度、あるいはその両方を、症状に応じて、改善した疾患、不調又は疾病が維持される程度まで減少させることが可能である。しかしながら、症状が再発するとすぐに、患者には長期的に間欠処置が必要となる。

#### 【0388】

前記量に相当する予め与えられた薬剤の量は、特定の化合物、疾患又は疾病、及びその重篤度、処置を必要とする被検体又は宿主の固有性(例えば、体重)などの因子によって変化するが、それにもかかわらず、その事案を取り囲む特定の環境(例えば、投与される特定の薬剤、投与経路、処置される疾病、処置を受ける被検体又は宿主を含む)に従って、当該技術分野において公知の様式で決定可能である。しかしながら、一般的に、成人の処置に用いられる投与量は、典型的には一日当たり約0.02-約5000mgの範囲であり、幾つかの実施形態では、一日当たり約1-1500mgの範囲である。所望の投与量は、単回投与で、又は同時に(又は短時間に)或いは一日につき例えば2度、3度、4度、又はそれ以上の副投与量(sub-dose)のための好適な間隔において投与される分割量として、提供されることができる。

#### 【0389】

本明細書に記載の医薬組成物は、正確な投与量での1度の投与に適切な単位剤形であってもよい。単位剤形において、製剤は、一以上の化合物の適量を含む単位用量に分割される。単位用量は、製剤の離散量を含むパッケージ形状であってもよい。制限のない例は、包装されたタブレットやカプセル剤、およびバイアルまたはアンプルの中にある粉剤である。水溶性懸濁液組成物は、単回投与用の再密閉が不可能な容器に入れることができる。あるいは、複数回投与用の密閉可能な容器は、典型的には組成物中に防腐剤を含む場合に使用可能である。ほんの一例として、非経口注射用の製剤は、単位剤形で提供され、この形態はアンプル、又は防腐剤を加えた複数回投与用の容器を含むが、これらに限定されない。

#### 【0390】

本明細書に記載の化合物に好適な日常的な投与量は、約0.01mg/kgから約20mg/kgである。一つの実施形態では、日常的な投与量は、約0.01mg/kgから約10mg/kgである。ヒトを含む(ただし、ヒトに限定されない)大型哺乳動物で示される日常的な投与量は、約0.5mgから約1000mgの範囲であり、単回投与又は一日に4度まで(但し、これに限定されない)の分割投与、又は持続放出形態で都合よく投与される。経口投与に適切な単位剤形は、約1mg-約500mgの活性成分を含む。一つの実施形態では、この単位用量は、約1mg、約5mg、約10mg、約20mg、約50mg、約100mg、約200mg、約250mg、約400mg、又は約500mgである。個々の処置レジメンに関する変数の数が大きいため、前述の範囲は単に示唆的なものでしかなく、このような推奨値からの考慮すべき可動域は珍しくない。前記投与量は、多くの変数次第で変化し、この変数は、用いられる化合物の活性、処置される疾患又は疾病、投与形態、個々の被検体の要求、処置される疾患又は疾病の重篤度、及び、実践者の判断を含むが、これらに限定されない。

#### 【0391】

前記処置レジメンの毒性及び治療効果は、細胞培養又は実験動物の標準的な薬学的手順によって決定可能である。この薬学的手順は、LD<sub>50</sub>(個体群の50%を死に至らしめる用量)及びED<sub>50</sub>(個体群の50%において治療効果がある用量)の測定を含むが、これらに限定されない。毒性効果及び治療効果間の用量比が治療指数であり、LD<sub>50</sub>及びED<sub>50</sub>間の比率として表現され得る。高い治療指数を示す化合物が好ましい。細胞培養アッセイ及び動物研究から得られるデータを用いて、ヒトに使用する用量の範囲を処方できる。前記化合物の用量は、好ましくは最小の毒性を備えたED<sub>50</sub>を含む、一連の血中濃度内にある。前記投与量は、用いられる剤形及び利用される投与経路に依存して、この範囲を変化させることがある。

#### 【0392】

<併用処置>

式(I)-(V)の化合物、及びその組成物はまた、処置される疾病に対する治療効果のため選択された、他の治療薬剤と組み合わせて用いてもよい。一般的に、本明細書に記載の組成物、及び、併用療法が用いられている実施形態では、他の薬剤は、同じ医薬組成物で投与される必要はなく、かつ、物理的及び化学的特徴が異なるために、異なる経路で投与されねばならないこともある。投与形態及び投与の妥当性の決定は、可能であれば、同じ医薬組成物において、臨床医の知識の範囲内で十分可能である。初期の投与は、当該分野において周知の確立されたプロトコルに従って行われる。その後、観察された効果に基づいて、投与量、投与形態、及び投与時間は、臨床医によって修正される。

#### 【0393】

特定の例では、別の治療薬剤と併用して、少なくとも一つの本明細書に記載の化合物を投与することが好適である。ほんの一例として、本明細書に記載の1つの化合物(式(I)-(V)の化合物など)を投薬されてすぐに患者に起こった副作用が吐き気だった場合、その後、初期の治療薬剤と組み合わせて、嘔吐抑制剤を投与するのが好適である。または、ほんの一例として、本明細書に記載の化合物の1つの治療効果が、アジュバントの投与によって増強されることもある(すなわち、アジュバント自体は最小の治療的有用性しか有していないが、別の治療薬剤と併用することで、患者に対する全体的な治療的有用性が増強する)。または、ほんの一例として、患者にもたらされた有用性は、本明細書に記載の化合物の1つを、同様に治療的有用性を有する別の治療薬剤(同様に治療レジメンを含む)と併用することで増幅されることがある。いかなる場合でも、処置される疾患、不調、又は疾病にかかわらず、患者が受ける全体的な有用性は、2つの治療薬剤を単に添加しただけのものであり、又は患者が相乗効果を受けることもある。

#### 【0394】

使用された化合物の特定の選択は、主治医の診断、および患者の状態と適切な処置プロトコルの判断に依存する。疾患、不調、又は疾病の性質、患者の状態、及び使用される化合物の実際の選択に依存して、化合物は一斉に(同時に、ほぼ同時に、又は同じ処置プロトコルの範囲で)、又は連続して投与されることもある。処置プロトコルを行う間に、各々の治療薬剤を投与する順序、及び投与を繰り返す回数決定は、処置される疾患の評価及び患者の状態を評価した後で、医師の知識の範囲内で十分に可能である。

#### 【0395】

薬物が併用治療で用いられている場合、治療に効果的な投与量は変わることがある。併用処置レジメンでの使用のため、薬物及び他の薬剤の治療に効果的な投与量を実験的に決定する方法が、文献に記載されている。例えば、規則正しい投薬の使用、すなわち、毒性の副作用を最小化するためにより頻繁に少量の投与を行うことは、文献に広く記載されている。併用療法はさらに、患者の臨床管理を手助けするため、様々な時間に開始及び停止する定期的な処置を含む。

#### 【0396】

本明細書に記載の併用療法に関して、共に投与された化合物の投与量は、当然のことながら、併用した薬物の種類、用いられた特定の薬物、処置される疾患又は疾病などに依存して変化する。加えて、1以上の生理学的に活性な薬剤と共に共投与される場合、本明細書に記載の化合物は、生理学的に活性な薬剤(複数)と同時、又は連続のどちらかで投与される。連続して投与される場合、主治医は、生物学的に活性な薬剤(複数)と併用して投与するタンパク質の好適なシーケンスを決定する。

#### 【0397】

いかなる場合でも、複数の治療薬剤(うち一つは、本明細書に記載の式(I)-(V)の化合物である)は、任意の順序で、又は同時に投与されることがある。同時に複数の治療薬剤を投与する場合、治療薬剤は、単回用の統一された形状で、又は複数回用の形状で(ほんの一例だが、1つの丸薬又は2つの別の丸薬のどちらかで)提供され得る。治療薬剤の1つは、複数回の投与で与えられ、又は、両方の治療薬が複数回投与されることがある。同時に投与されない場合は、複数回投与する際の期間は、0週間以上から4週間未満で変化する。加えて、併用方法、組成物、製剤は、2つの薬剤だけの使用に制限されるものではない;多数



の治療上の併用の使用もまた、想定される。

【0398】

緩和が求められる疾病(複数)を処置、予防、または改善するための投与レジメンは、様々な要因に従って改変されることを理解されたい。このような因子は、年齢、体重、性別、食事、及び被検体の健康状態と同様に、被検体が苦しむ不調又は疾病を含む。したがって、実際に利用された投与レジメンは、広く異なる場合があり、それ故、本明細書に述べられた投与レジメンから逸脱し得る。

【0399】

本明細書に記載の併用療法を構成する医薬品は、組み合わせた剤形又はほぼ同時の投与を意図した別々の剤形であってもよい。この併用療法を構成する医薬品は、2段階投与を必要とするレジメンによって投与される治療上の化合物と共に、連続して投与されてもよい。この2段階投与レジメンは、活性な薬剤の連続投与又は別の活性な薬剤の間隔を開けての投与を必要とする。複数の投与工程の間の時間は、各々の医薬品の特性(医薬品の効能、溶解度、バイオアベイラビリティ、血中濃度半減期、及び、動的特性等)に依存して、数分から数時間の範囲に及ぶ。標的分子濃度の概日変化もまた、最適な投与間隔を決定することがある。

【0400】

加えて、本明細書に記載の化合物はまた、患者に付加的又は相乗的效果を与える手順と組み合わせて用いられることもある。ほんの一例ではあるが、患者は、本明細書に記載の方法において、治療的および/または予防的效果を得ると予測され、この場合、本明細書に記載の化合物の医薬組成物、および/または他の治療法との併用は、個体が特定の疾患または疾病と相互関連することが知られている、突然変異遺伝子の担体であるかどうかを決定するための遺伝子検査と組み合わせられる。

【0401】

本明細書に記載の化合物及び併用療法は、疾患又は疾病の発生前後、又はその最中に投与され、1つの化合物を含有する組成物を投与するタイミングは変更可能である。したがって、例えば、化合物を予防薬として使用可能であるとともに、疾患又は疾病の発生を予防するために、その疾患又は疾病を進行させる傾向のある患者に対して、化合物を継続的に投与することが可能である。化合物及び組成物は、症状の発現中、又は発現後可能な限りすぐに、被検体に投与可能である。化合物の投与を、症状の発現後最初の48時間以内に行うことが可能であり、好ましくは症状の発現後最初の48時間以内、さらに好ましくは症状の発現後6時間以内であり、最も好ましくは症状の発現後3時間以内に行う。最初の投与は、例えば、静脈注射、ボーラス注入、5分間から5時間にわたる点滴、錠剤、カプセル、経皮パッチ、口腔送達などといった任意の実用的な経路、及びこれらの組み合わせにより実行可能である。化合物は、好ましくは、疾患又は疾病の発現が検出又は疑われた後すぐに投与され、その疾患の処置に必要な期間(例えば、1日から約3カ月)投与される。処置期間は被検体ごとに異なり、その長さは公知の基準を用いて決定可能である。例えば、化合物又はこの化合物を含有する製剤を、少なくとも2週間、好ましくは約1カ月から約5年間、投与することが可能である。

【0402】

<SOCEの阻害剤>

1つの態様では、式(I)-(II)の化合物を、他のSOCEの阻害剤と併せて投与又は使用可能である。1つの態様では、このSOCEの阻害剤は、非選択的阻害剤である。

【0403】

様々なSOCEの阻害剤が記載されている。SOCEの阻害剤は、以下のものを含む。即ち、

- a) カチオン(例えば、 $Gd^{3+}$ 、 $La^{3+}$ などのランタニドカチオンを含む)；
- b) P-450阻害剤(エコナゾール、ミコナゾール、クロトリマゾール、ケトコナゾールを含む)；
- c) シクロオキシゲナーゼ阻害剤(ニフルム酸、フルフェナム酸、テニダップを含む)；
- d) リボキシゲナーゼ阻害剤(ノルジヒドログアヤレチン酸、エイコサテトライン酸を含む)

;

e) チャンネル遮断薬である化合物(SK&F96365、SC38249、LU52396、L-651,582、テトランドリン、2-APBを含む);

f) SOCチャンネル自体へ作用することなく、SOCEを阻害する化合物(U73122(ホスホリパーゼC阻害剤)、ウォルトマンニン(ホスファチジルイノシトールキナーゼ阻害剤)を含む)、を含む。

#### 【0404】

これらSOCEの阻害剤の幾つかは、SOCチャンネルの活性の阻害と同様、SOCEの阻害(SOCチャンネルの孔の遮断(チャンネル遮断)を含む)、SOCEを支持するとされるミトコンドリアATP合成の阻害(「Gamberucci 等による論文, J Biol. Chem., 269, 23597-23602, 1994」、「Marrion 等による論文, Am. J. Physiol., 269, C766-C774, 1995」)、細胞質pHの妨害(「Muallem 等による論文, Am. J. Physiol., 257, G917-G924, 1989」)に寄与する非特異的作用及び/又は複数の作用形態を有する。

#### 【0405】

##### <免疫抑制剤>

一つの実施形態では、免疫系の活性を少なくするか、抑制するか、防ぐために、本明細書に記載の化合物は、免疫抑制療法において単一の薬剤として投与される。免疫抑制療法は、以下の目的のため臨床的に使用される:すなわち、移植臓器および組織(例えば骨髄、心臓、腎臓、肝臓)の拒絶反応を防ぐ;自己免疫性疾患、または自己免疫の起点(例えば関節リウマチ、重症筋無力症、全身性エリトマトーデス、クローン病および潰瘍性大腸炎)の中で最もありそうな疾患の処置;および幾つかの他の非自己免疫の炎症性疾患の処置(例えば長期アレルギー喘息コントロール)。

#### 【0406】

幾つかの実施形態では、本明細書に記載の化合物は、次のものの中から選択された、他の免疫抑制剤と共に投与される:カルシニューリン阻害剤(例えば、シクロスポリン、タクロリムスなどであるが、これらに限定されない)、mTOR阻害剤(例えば、シロリムス、エベロリムスなどであるが、これらに限定されない)、抗増殖性(anti-proliferatives)(例えば、アザチオプリン、ミコフェノール酸などであるが、これらに限定されない)、コルチコステロイド(プレドニゾン、酢酸コルチゾン、プレドニゾロン、メチルプレドニゾロン、デキサメタゾン、ベタメタゾン、トリアムシノロン、ベクロメタゾン、酢酸フルドロコルチゾン、酢酸デオキシコルチコステロン、アルドステロン、ヒドロコルチゾンなどであるが、これらに限定されない)、抗体(モノクローナル抗IL-2R 受容体抗体(バシリキシマブ、ダクリズマブ)、ポリクローナル抗T細胞抗体(抗胸腺細胞グロブリン(ATG)、抗リンパ球グロブリン(ALG))、の中から選択された他の免疫抑制剤とともに投与される。

#### 【0407】

他の免疫抑制剤は、以下のものを含むが、これらに限定されない。即ち、グルココルチコイド(アルクロメタゾン、アルドステロン、アムシノニド、ベクロメタゾン、ベタメタゾン、ブデソニド、シクレソニド、クロベタゾール、クロベタゾン、クロコルトロン、クロプレドノール、コルチゾン、コルチバゾール、デフラザコルト、デオキシコルチコステロン、デソニド、デスオキシメタゾン、デスオキシコルトン、デキサメタゾン、ジフロラゾン、ジフルコルトロン、ジフルプレドナート、フルクロロロン、フルドロコルチゾン、フルドロキシコルチド、フルメタゾン、フルニソリド、フルオシノロンアセトニド、フルオシノニド、フルオコルチン、フルオコルトロン、フルオロメトロン、フルペロロン、フルプレドニデン、フルチカゾン、ホルモコータル、ハルシノニド、ハロメタゾン、ヒドロコルチゾン/コルチゾール、ヒドロコルチゾンアセボネート、ヒドロコルチゾンブテプレート、酪酸ヒドロコルチゾン、ロテプレドノール、メドリゾン、メプレドニゾン、メチルプレドニゾロン、メチルプレドニゾロンアセボネート、モメタゾンフロ酸エステル、パラメタゾン、プレドニカルベート、プレドニゾン、プレドニゾロン、プレドニリデン、リメキシロン、チキソコルトール、トリアムシノロン、ウロベタゾール)、シクロホスファミド、ニトロソ尿素、シスプラチン、カルボプラチン、オキサリプラチン、メトトレキサート

、アザチオプリン、メルカプトプリン、ピリミジンアナログ、タンパク質合成阻害剤、メトトレキサート、アザチオプリン、メルカプトプリン、ダクチノマイシン、アントラサイクリン、マイトマイシンC、ブレオマイシン、ミトラマイシン、Atgam(登録商標)、Thymoglobuline(登録商標)、OKT3(登録商標)、バシリキシマブ、ダクリズマブ、シクロスポリン、タクロリムス、シロリムス、インターフェロン(IFN- $\alpha$ 、IFN- $\gamma$ )、オピオイド、TNF結合タンパク質(インフリキシマブ、エタネルセプト、アダリムマブ、ゴリムマブ)、ミコフェノール酸、ミコフェノール酸モフェチル、FTY720、同様に米国特許第7,060,697号に記載されたものを含む。

#### 【0408】

<自己免疫性疾患、炎症性疾患を処置する薬剤>

10

被検体が自己免疫性疾患、不調、又は疾病に苦しんでいる又は苦しむ危険性がある場合、本明細書記載の化合物を、以下の1以上の治療薬剤と組み合わせて投与される:即ち、免疫抑制剤(例えばタクロリムス、シクロスポリン、ラパマイシン(rapamycin)、メトトレキサート、シクロホスファミド、アザチオプリン、メルカプトプリン、ミコフェノール酸またはFTY720)、グルココルチコイド(例えばプレドニゾン、酢酸コルチゾン、プレドニゾロン、メチルプレドニゾロン、デキサメタゾン、ベタメタゾン、トリアムシノロン、ベクロメタゾン、酢酸フルドロコルチゾン、酢酸デオキシコルチコステロン、アルドステロン)、非ステロイド系抗炎症薬(例えばサリチル酸、アリールアルカン酸、2-アリールプロピオン酸、N-アリールアントラニル酸(N-arylanthranilic acids)、オキシカム、コキシブまたはスルホンアニリド(sulphonanilides))、Cox-2-特異的阻害剤(例えばバルデコキシブ、エトリコキシブ、ルミラコキシブ、セレコキシブまたはロフェコキシブ)、レフルノミド、金チオグルコース、金チオマレート、アウロフィン(aurofin)、スルファサラジン、水酸化クロロキン(hydroxychloroquine)、ミノサイクリン、TNF- $\alpha$ 結合タンパク質(例えばインフリキシマブ、エタネルセプトまたはアダリムマブ)、アバタセプト、アナキンラ、インターフェロン- $\alpha$ 、インターフェロン- $\gamma$ 、インターロイキン-2、抗ロイコトリエンス、テオフィリン、または抗コリン薬。

20

#### 【0409】

1つの実施形態では、本明細書記載の化合物は、NFAT-カルシニューリン経路の阻害剤と組み合わせて投与される。1つの実施形態では、NFAT-カルシニューリン経路の阻害剤は、シクロスポリンA(CsA)及びタクロリムス(FK506)を含むが、これらに限定されるわけではない。

30

#### 【0410】

1つの実施形態では、本明細書記載の化合物、又は式(I)-(V)の化合物を含む組成物及び薬は、抗炎症薬剤(非ステロイド系抗炎症薬物(NSAIDs)及びコルチコステロイド(グルココルチコイド)を含むが、これらに限定されない)と併用して患者に投与される。

#### 【0411】

NSAIDsは、以下のものを含むが、これらに限定されない。即ち、アスピリン、サリチル酸、ゲンチシン酸、サリチル酸コリンマグネシウム、サリチル酸コリン、サリチル酸コリンマグネシウム、サリチル酸コリン、サリチル酸マグネシウム、サリチル酸ナトリウム、ジフルニサル、カルプロフェン、フェノプロフェン、フェノプロフェンカルシウム、フルオロピプロフェン、イブプロフェン、ケトプロフェン、ナブトン(nabutone)、ケトロラク、ケトロラクトロメタミン、ナプロキセン、オキサプロジン、ジクロフェナク、エトドラク、インドメタシン、スリンダク、トルメチン、メクロフェナム酸、メクロフェナム酸ナトリウム、メフェナム酸、ピロキシカム、メロキシカム、COX-2特異的阻害剤(セレコキシブ、ロフェコキシブ、バルデコキシブ、パレコキシブ、エトリコキシブ、ルミラコキシブ、CS-502、JTE-522、L-745,337及びNS398を含むが、これらに限定されない)、を含む。

40

#### 【0412】

選択的COX-2阻害剤であるNSAIDsとの併用は本明細書で熟慮されている。前記化合物は、米国特許第5,474,995号、米国特許第5,861,419号、米国特許第6,001,843号、米国特許第6,020,343号、米国特許第5,409,944号、米国特許第5,436,265号、米国特許第5,536,752

50

号、米国特許第5,550,142号、米国特許第5,604,260号、米国特許第5,698,584号、米国特許第5,710,140号、国際公開第94/15932号、米国特許第5,344,991号、米国特許第5,134,142号、米国特許第5,380,738号、米国特許第5,393,790号、米国特許第5,466,823号、米国特許第5,633,272号、米国特許第5,932,598号、及び、米国特許第6,313,138号で開示されているものを含むが、これらに限定されない。上記文献は引用することにより本明細書に組み込まれるものとする。

#### 【0413】

選択的COX-2阻害剤として記載され、ゆえに本明細書に記載の方法又は医薬組成物において有用な化合物は、セレコキシブ、ロフェコキシブ、ルミラコキシブ、エトリコキシブ、バルデコキシブ、及び、パレコキシブ、又は、それらの薬学的に許容可能な塩を含むが、これらに限定されない。

10

#### 【0414】

コルチコステロイドは、以下のものを含むが、これらに限定されない。即ち、ベタメタゾン、プレドニゾン、アルクロメタゾン、アルドステロン、アムシノニド、ベクロメタゾン、ベタメタゾン、ブデソニド、シクレソニド、クロベタゾール、クロベタゾン、クロコルトロン、クロプレドノール、コルチゾン、コルチバゾール、デフラザコルト、デオキシコルチコステロン、デソニド、デスオキシメタゾン、デスオキシコルトン、デキサメタゾン、ジフロラゾン、ジフルコルトロン、ジフルプレドナート、フルクロロン、フルドロコルチゾン、フルドロキシコルチド、フルメタゾン、フルニソリド、フルオシノロンアセトニド、フルオシノニド、フルオコルチン、フルオコルトロン、フルオロメトロン、フルペロロン、フルプレドニデン、フルチカゾン、ホルモコータル、ハルシノニド、ハロメタゾン、ヒドロコルチゾン/コルチゾール、ヒドロコルチゾンアセボネート、ヒドロコルチゾンブテプレート、酪酸ヒドロコルチゾン、ロテプレドノール、メドリゾン、メプレドニゾン、メチルプレドニゾロン、メチルプレドニゾロンアセボネート、モメタゾンフロ酸エステル、パラメタゾン、プレドニカルベート、プレドニゾン/プレドニゾロン、リメキシロン、チキソコルトール、トリアムシノロンおよびウロベタゾールを含む。

20

#### 【0415】

抗炎症薬として用いられる他の薬剤は、米国特許公報第2005/0227929号で開示されたものを含み、この公報は、引用することにより本明細書に組み込まれるものとする。

#### 【0416】

幾つかの市販の抗炎症薬は、以下のものを含むが、これらに限定されない。即ち、Arthrotec(登録商標)(ジクロフェナクとミソプロストール)、Asacol(登録商標)(5-アミノサリチル酸)、Salofalk(登録商標)(5-アミノサリチル酸)、Auralgan(登録商標)(アンチピリンとベンゾカイン)、Azulfidine(登録商標)(スルファサラジン)、Daypro(登録商標)(オキサプロジン)、Lodine(登録商標)(エトドラク)、Ponstan(登録商標)(メフェナム酸)、Solumedrol(登録商標)(メチルプレドニゾロン)、Bayer(登録商標)(アスピリン)、Bufferin(登録商標)(アスピリン)、Indocin(登録商標)(インドメタシン)、Vioxx(登録商標)(ロフェコキシブ)、Celebrex(登録商標)(セレコキシブ)、Bextra(登録商標)(バルデコキシブ)、Arcoxia(登録商標)(エトリコキシブ)、Prexige(登録商標)(ルミラコキシブ)、Advil(登録商標)、Motrin(登録商標)(イブプロフェン)、Voltaren(登録商標)(ジクロフェナク)、Orudis(登録商標)(ケトプロフェン)、Mobic(登録商標)(メロキシカム)、Relafen(登録商標)(ナブメトン)、Aleve(登録商標)、Naprosyn(登録商標)(ナプロキセン)、Feldene(登録商標)(ピロキシカム)を含む。

30

40

#### 【0417】

一つの実施形態では、本明細書に記載の化合物は、ロイコトリエン受容体拮抗薬と併用して投与される。ロイコトリエン受容体拮抗薬は、BAY u9733(欧州特許第00791576号、1997年8月27日公開を参照)、DUO-LT(「Tsuji et al, Org. Biomol. Chem., 1, 3139-3141, 2003」)、ザフィルルカスト(Accolate(登録商標))、モンテルカスト(Singulair(登録商標))、プランルカスト(Onon(商標登録))、及び、その誘導体又はアナログを含むが、これらに限定されない。

50

## 【 0 4 1 8 】

## &lt;キット/製品&gt;

本明細書に記載の治療適用で使用するために、キット及び製品も本明細書中に記載される。前記キットは、運搬装置、パッケージ、又は、バイアル、チューブ等の1以上の容器を受けるように区分される容器を含み、容器の各々は、本明細書に記載の方法で用いられる別々の要素の1つを含む。適切な容器は、例えば、ボトル、バイアル、注射器、及び試験管を含む。容器は、ガラスやプラスチックなどの様々な物質から形成可能である。

## 【 0 4 1 9 】

本明細書で提供される製品は、パッケージ材料を含む。医薬品をパッケージする際に使用するパッケージ材料は、例えば、米国特許第5,323,907号、米国特許第5,052,558号、米国特許第5,033,252号を含む。医薬包装材料の例としては、プリスターパック、瓶、チューブ、吸入器、ポンプ、バッグ、バイアル、容器、注射器、瓶、及び選択された製剤及び意図された様式による投与や処置に適切な、任意のパッケージ材料が挙げられるが、これらに限定されない。本明細書で与えられる化合物及び組成物の広範な製剤は、CRACチャネル活性の阻害によって効果を得る、任意の疾患、不調、又は疾病に対する様々な治療法として考慮される。

## 【 0 4 2 0 】

例えば、容器は、随意に組成物において、又は、本明細書で開示した別の薬剤と併用して、本明細書に記載の1以上の化合物を含むことが可能である。容器は、無菌の点検口(例えば、容器は静脈注射用の溶液バッグ、又は皮下注射針で貫通可能なストッパを備えるバイアルである)を随意に有する。前記キットは、識別についての記載、ラベル、又は本明細書に記載の方法における使用に関する取扱説明書と共に、化合物を随意に備える。

## 【 0 4 2 1 】

キットは、典型的には1以上の付加的な容器を備え、各々の容器は、本明細書に記載の化合物の使用に関する商業的観点及びユーザーの観点から望ましい1以上の様々な部材(随意に濃縮形状の試薬、及び/又は装置)を備える。このような材料の制限しない例としては、バッファ、希釈剤、フィルタ、針、注射器;使用の内容及び/又は説明を表示した運搬装置、パッケージ、容器、バイアル及び/又はチューブのラベル、及び使用の説明書を備えた添付文書が含まれるが、これらに限定されない。取扱説明書のセットも典型的には含まれる。

## 【 0 4 2 2 】

ラベルは、容器上にあるか、又は容器に付随し得る。ラベルを形成する文字、数字、又は他の字体は、容器本体に取り付けられたり、成形されたり、又はエッチングされたりする場合、ラベルは容器の上にある。ラベルが容器を保持する入れ物又は運搬装置の内部にある場合は、たとえば、添付文書として、ラベルを容器に付随してもよい。ラベルは、内容物が具体的な治療適用に使用されるものであることを示すために使用され得る。ラベルは、例えば、本明細書に記載の方法で、内容物を用いる使用法の指示を示すことも可能である。

## 【 0 4 2 3 】

特定の実施形態では、医薬組成物は、パック、又は本明細書提供の化合物を含有する1以上の単位剤形を含むことができるディスペンサ装置において、提供することができる。パックは、例えば、プリスターパックのように金属又はプラスチックホイルを含有し得る。パック又はディスペンサ装置には、投与に関する取扱説明書が付随し得る。パック又はディスペンサ装置には、医薬品の製造、使用、又は販売を規定する政府機関により指示された形状の容器に関連する通知書が添えられてもかまわない。この通知書はヒトまたは動物の投与のための薬物の形状について、政府機関の承認を反映したものである。例えば、前記通知書は、処方薬に関して米国食品医薬品局によって承認されたラベル、又は挿入された承認済み製品であってもよい。適合性の薬学の担体において処方された、本明細書提供の化合物を含有する組成物はまた、適切な包装容器において調合、配することができ、示された疾病の処置のためにラベル化される。

## 【0424】

## &lt;アッセイ&gt;

様々な技術を用いて、ストア作動性カルシウム流入及び細胞中のカルシウムのシグナル伝達を評価してもよい。前記技術は、パッチクランプ電気生理(原形質膜などの細胞膜に渡ってカルシウムイオン又は他のイオンを測定すること)、静電容量測定(開口分泌が単一細胞の段階でまず起こることを可能にすること)、蛍光染料を用いたカルシウムイメージング(原形質内のカルシウム移動のパターンを追跡可能とすること)、蛍光共鳴エネルギー移動(FRET)(タンパク質間の相互作用が評価可能となること)、及び、分子生物学的方法(関心のあるタンパク質の発現レベルの操作が可能となる)を含むが、これらに限定されない。

10

## 【0425】

幅広いアッセイ方法を用いて、式(I)-(V)の化合物による細胞内のカルシウムの調節を調査してもよい。前記アッセイは、インビボ動物モデルと同様に、インビトロ細胞に基づいたアッセイを含む。カルシウム流入を介したイベントを含む、細胞内カルシウムへの効果を検出、監視、又は、測定する任意のアッセイが、使用され得る。前記アッセイは、細胞内カルシウム濃度、カルシウム濃度の調節、及び、細胞及び細胞内オルガネラへの/からの/内部のカルシウムの移動を監視、測定、及び/又は検出するアッセイを含むが、これらに限定されない。アッセイはまた、カルシウム流入が介したイベント、及びカルシウム流入が介したイベントに関与する分子(シグナル伝達分子、転写因子、分泌型分子、及び、カルシウムの恒常性の変化によって影響を受ける他の分子などであるが、これらに限定されない)を監視、測定、及び/又は検出することを含む。アッセイは、本明細書に記載の内容、及び、米国特許公報第2007/0031814号、及び、国際公開第07/081804号に記載の内容を含むが、これらに限定されない。これら文献は、参照により本明細書に組み込まれる。

20

## 【0426】

## &lt;細胞及び細胞モデル&gt;

式(I)-(V)の化合物による細胞内カルシウムの調節をインビトロで検査するために、前記アッセイ用の幅広い様々な細胞型が利用可能である。特定の実施形態では、細胞は、ストア作動性カルシウム流入が起こる細胞、又は、ストア作動性カルシウム流入がその細胞内で起こるように操作可能な細胞である。特定の実施形態では、細胞は、本明細書に記載のものなどの、細胞内カルシウムの調節に関与する1以上のタンパク質を含有する(特に、ストア作動性カルシウム流入、細胞内のオルガネラ又はカルシウムストアへの/からの/内部のカルシウム移動、細胞内のオルガネラ又はカルシウムストア(例えば、小胞体)内のカルシウム濃度の調節、及び/又はカルシウム緩衝に関与し、加わり、及び提供する)。特定の実施形態では、タンパク質は、STIMタンパク質(STIM1、STIM2、DSTIM、及び、CSTIMタンパク質を含む)、及び/又は、Oraiタンパク質(Orai1、Orai2、Orai3)を含む。細胞は、内因的にタンパク質を発現させるか、又は、組み換え技術によってタンパク質を発現させる。

30

## 【0427】

この方法で用いられる細胞は、任意の種のものもよい。一つの実施形態では、細胞は真核細胞でもよい。一つの実施形態では、細胞は酵母細胞、昆虫(例えば、ショウジョウバエ又はハマダラカ)細胞、哺乳動物細胞でもよい。哺乳動物細胞は、齧歯動物(例えば、マウス、ラット、及び、ハムスター)、霊長類、サル、イヌ、ウシ、ウサギ、及び、ヒトの細胞を含むが、これらに限定されない。様々な細胞型が、本明細書の方法に使用可能であり、例えば、神経細胞、神経系細胞、脳細胞、免疫システム細胞(例えば、Tリンパ球細胞及びB細胞、一次細胞、血球及び造血細胞、間質細胞、骨髄性細胞、リンパ球系細胞、及び、様々な腫瘍細胞と癌細胞を含む。特定の細胞は、ショウジョウバエシュナイダー2細胞又はS2細胞、ヒトの胎児の腎臓(HEK293)細胞、ラットの好塩基性白血病(RBL-2H3)細胞、ジャーカット細胞、上皮細胞、横紋筋肉腫細胞、ラブドイド細胞、網膜芽細胞腫細胞、神経上皮腫細胞、神経芽腫細胞、骨肉腫細胞、線維芽細胞、骨髄間質細胞、赤白血病

40

50

細胞、及び、リンパ芽球細胞を含む。他の細胞株は、HEK293、及び、293T、CHO(CHO-K1を含む)、LTK-、N2A、H6、及び、HGBを含む。多くの前記細胞及び細胞株は、例えば、アメリカン・タイプ・カルチャー・コレクション(ATCC, Manassas, Va)などの細胞の保管所を通じて入手可能である。一次細胞は、組織源(tissue sources)から分離させることによって獲得可能である。

#### 【0428】

周知の細胞株から細胞は、以下のようなものとして使用することが可能である。すなわち、神経芽腫SH-SY5Y細胞、褐色細胞腫PC12細胞、神経芽腫SK-N-BE(2)C又はSK-N-SH細胞、ヒトSK-N-MC神経上皮腫細胞、SMS-KCNR細胞、ヒトLAN-5神経芽腫細胞、ヒトGI-GA-N神経芽腫細胞、ヒトGOTO神経芽腫細胞、マウスNeuro2a(N2A)神経芽腫細胞、及び/又は、ヒトIMR<sub>3</sub>2神経芽腫細胞、慢性骨髄白血病細胞(例えば、ヒトK562細胞)、前骨髄球性白血病細胞(例えば、HL60細胞)、及び、組織球性リンパ腫(例えば、U937細胞)、バーキットリンパ腫細胞(例えば、CA46細胞)、B細胞(例えば、NALM6)、急性リンパ性白血病細胞(例えば、MOLT4細胞)、T細胞(例えば、ジャーカット細胞)、及び、初期のT-ALL(例えば、DU528)細胞である。

10

#### 【0429】

一つの実施形態では、本明細書記載の化合物による細胞内カルシウムの調節を検査するインピトロアッセイに用いる細胞の選択は、例えば、本方法で用いられる特定のたんぱく質、及び、本方法で監視又は分析される細胞内カルシウムの調節の特定の態様又は活性を含む、様々な考慮すべき事柄を含む。

20

#### 【0430】

一つの実施形態では、本明細書記載の化合物による細胞内カルシウムの調節は、ストア作動性カルシウム流入への効果を監視又は評価することによって検査される。上記方法で典型的に用いられる細胞は、自然に又は細胞の調節を介してのいずれかで、ストア作動性カルシウム流入を提示する。内因的にストア作動性カルシウム流入を提示する細胞は、いくつかの興奮細胞及びほとんどの非興奮細胞を含み、本明細書に記載の方法、及び/又は当該技術分野において公知の方法を用いることによって同定可能である。

#### 【0431】

一つの実施形態では、細胞内ストアからのカルシウムの放出に影響を与えるシグナル伝達及びメッセンジャー系を含有する細胞を用いることが望ましい。例えば、受容体媒介性のホスホリパーゼC(PLC)活性化系の成分を含む細胞は、ストア枯渇の生理学的活性(IP<sub>3</sub>の発生を介する)に利用可能であり、ストア感受性カルシウム流入の監視を促進する。受容体媒介のPLC活性化が、別個のカップリング機構:即ちGタンパク質結合受容体(GPCRs)によるPLC-活性化、及び、チロシンキナーゼ受容体及び非受容体チロシンキナーゼによるPLC-活性化を通じて生じる。したがって、受容体媒介のPLC活性化システムを包含している細胞を、システムに関与すると知られている、1つ以上の受容体のアゴニスト活性化にて、ストア作動性カルシウム流入のために監視又は評価することができる。(例えば、「Bouron (2000) FEBS Lett 470:269-272」、「Millar 等による論文 (1995) J. Exp. Biol. 198:1843-1850」、「Yagodin 等による論文 (1998) Cell Calcium 23:219-228」、「Yagodin 等による論文 (1999) Cell Calcium 25:429-438」、及び「Patterson 等による論文 (2002) Cell 111:1-20」を参照のこと)。

30

40

#### 【0432】

本明細書に記載の化合物での処置の後の、細胞内カルシウムの評価は、様々な状態の下で行われ得る。状態は、細胞内カルシウムの具体的な態様での、試験薬の効果を評価するために選択可能である。例えば、試薬及び状態を用いることによって、ストア作動性カルシウム流入を特異的に評価し、細胞質カルシウム濃度、カルシウム緩衝、及び、細胞内オルガネラのカルシウム濃度、及び、該オルガネラによるカルシウムの取り込み又は該オルガネラからのカルシウムの放出をそのままの状態にする。細胞質カルシウム濃度、細胞内オルガネラのカルシウム濃度、及び、カチオン移動をそのままの状態にしておくことは、本明細書に記載の方法、又は当該技術分野において公知の方法の何れかを用いて評価され

50

る得る。細胞内カルシウムの調節を評価するための上記方法は、カルシウム感受性指示薬に基づいた測定(fluo-3、magu-fula2、及び、ER標的エクオリンなど)、標識化されたカルシウム( $^{45}\text{Ca}^{2+}$ など)に基づいた測定、及び、電気生理学的測定を含むが、これらに限定されない。評価されるイオン流動の特定の態様は、イオン流動の量の減少(除去を含む)、イオン電流の生物物理学的特性の変化、及び、カルシウム流動プロセス(例えば、ストア作動性カルシウム流入)の活性化剤又は阻害剤に対する流動の感受性の変化を含むが、これらに限定されない。受容体を介するカルシウム移動及び第2のメッセンジャー感受性カルシウム移動を特異的に評価する際に用いる試薬及び状態も、利用可能である。

#### 【0433】

<ストア作動性カルシウム流入の評価>

10

1つの態様では、本明細書に記載の化合物は、ストア作動性カルシウム流入での式(I)-(XIV)の影響を評価するためにストア作動性カルシウム流入が生じることを可能にする状態の下、細胞に加えられる。前記状態は、本明細書に記載されるとともに、当該技術分野において公知である。

#### 【0434】

例えば、一つの方法では、細胞は細胞内カルシウムストアのカルシウム濃度を低下させるよう処理され、その後、本明細書記載の化合物の存在下において、それに応じるイオン(例えば、カルシウム)流入の兆候が分析される。細胞内ストアのカルシウム濃度を低下させ、イオン(例えばカルシウム)流入の兆候のため細胞を分析するための技術は、当該技術分野において公知であり、本明細書に記載されている。

20

#### 【0435】

他の方法では、細胞が分離した原形質膜パッチ又は外部の外膜小胞にわたる電流の、電気生理学的解析を用いて、本明細書記載の化合物の存在下における、ストア作動性チャネル電流(例えば、ISOC、ICRAC)を検出又は監視する。

#### 【0436】

<カルシウム流入を介したイベントの評価>

カルシウムで調整された経路に関係する多くの分子が知られている。カルシウム流入を介するイベントに関与する分子の評価は、細胞内カルシウムを監視するために使用可能であるとともに、例えば、本明細書提供の化合物の効果を監視するための、本明細書に記載のスクリーニングアッセイにおいて使用され得る。アッセイの実施例は、カルシウム流入を介するイベントに関与する分子の存在、濃度、濃度変化、生成、修飾(リン酸化反応及び脱リン酸化反応など)、転座、分解、及び、活性を検出又は測定するアッセイを含むが、これらに限定されない(例えば、「Trevillyan 等による論文 (2001)J. Biol. Chem 276:48118-26」を参照)。本明細書に記載のアッセイは、本明細書記載の化合物で処理し、又は該化合物と接触した細胞、又は、試験分子(STIMタンパク質、Oraiタンパク質を含む、カルシウムの調整に関与するタンパク質など)の量を変化させた細胞、あるいは、対照細胞と共に使用可能である。アッセイはまた、生理学的な活性剤又は非生理学的な活性剤で刺激された細胞、又は刺激されていない細胞内でも行うことが可能である。以下に示すものは、カルシウム流入を介するイベントに関与する分子の代表的なアッセイであり、ほんの一例として例示ためのものである。これら分子、及び、カルシウム流入を介するイベントに関与する他の分子のアッセイはまた、本明細書に記載の任意のスクリーニング及び/又は調節方法に使用可能である。

30

40

#### 【0437】

<-ヘキソサミニダーゼ放出>

マスト細胞において、 $\text{Ca}^{2+}$ の流入は、ヘパリン、ヒスタミン、及び -ヘキソサミニダーゼなどの酵素といった、炎症性メディエータの脱顆粒及び放出をもたらす。上記分子の放出を検出及び/又は測定することは、したがって、細胞内カルシウムを監視するために使用可能である。例えば、マスト細胞から培地を採取することができる。その後、 -ヘキソサミニダーゼに適切な基質(例えば、p-ニトロフェニル-アセチル-グルコサミド)を加えて、生じた混合物の吸光度は、サンプルにおける -ヘキソサミニダーゼ活性の相対量を

50



測定するために評価される(「Funaba 等による論文(2003)Cell Biol. International 27:879-85)。

【0438】

<カルシウム/カルモジュリン依存性CaNホスファターゼ活性>

ホスファターゼカルシニューリン(CaN)は、様々なタンパク質を脱リン酸化し、その活性及び局在性に影響を与える。精製したCaN及びCaN基質(例えば、cAMP依存性キナーゼのRIIのサブユニットにおけるシーケンスに対応する、放射標識ペプチド)を、式(I)-(V)の化合物を用いて、又は該化合物を用いずにインキュベートすることによって、CaN活性を評価できる(「Trevillyan 等による論文 (2001)J. Biol. Chem 276:48118-26」参照)。放射標識ペプチド濃度及び/又は放出された遊離無機リン酸塩の量は、CaN脱リン酸化活性を評価するために測定され得る。

10

【0439】

<NFAT転写活性>

NFAT(活性化したT細胞の核因子)の転写因子は、細胞内カルシウム濃度に反応する多くの遺伝子を調整する。例えば、NFATタンパク質は、免疫反応に関与するサイトカイン遺伝子の転写を調整する。NFAT調整した遺伝子からのプロモータ、及び/又は調節領域、及び遺伝子からの要素を用いて、NFAT調整した発現を監視し、それにより、細胞内カルシウムを監視することが可能である。レポーター遺伝子の融合物は、レポーター遺伝子(ルシフェラーゼ、 $\beta$ -ガラクトシダーゼ、緑色蛍光タンパク質(GFP)、又は当該技術分野で知られている他のレポーター遺伝子)と操作可能に結合する、NFAT調整されたプロモータ又はNFAT調整された要素で構築され得る(例えば、公開された米国特許出願第2002-0034728号を参照)。レポータータンパク質及びレポーター活性の量は、NFAT活性の1つの基準である。

20

【0440】

<NFATのリン酸化>

NFATの活性化は主にそのリン酸化を通して調整され、次々と細胞内局在性を調節していく。刺激されていない細胞では、NFATは高リン酸化した細胞質タンパク質である。様々なメカニズムによって誘発された細胞内 $\text{Ca}^{2+}$ の上昇は、 $\text{Ca}^{2+}$ カルモジュリン依存性ホスファターゼ、カルシニューリンの活性を増加させる。活性化したカルシニューリンは、NFAT分子の調節領域内の多数のセリン残留物を脱リン酸化する。NFATは $\text{Ca}^{2+}$ の濃度又はCaN阻害の減少に応じて再リン酸化される。

30

【0441】

NFATのリン酸化状態は、例えば、細胞中の検知可能なようにタグ付けしたNFATタンパク質(例えば、His6タグ付けしたNFATなど)を発現させることによって、監視可能である。タグ付けしたNFATは $\text{Ni}^{2+}$ クロマトグラフィを用いて細胞から精製可能であるとともに、ゲル電気泳動法及び染色、又はウェスタンブロット法を受けることも可能である。NFATをより高度にリン酸化した形状は緩やかな泳動によって識別可能である。リン酸化したNFATの状態はNFAT活性化の1つの基準として用いることが可能である(「Trevillyan et al (2001)J. Biol. Chem 276:48118-26」を参照)。

【0442】

<NFAT核局在化>

40

細胞質と核の間のNFATの局在性はNFATのリン酸化状態によって調節される。NFATのリン酸化反応は、核局在配列をマスクすることによって、核の局在化を防ぐ。NFAT核局在化は、例えば、蛍光色にタグ付けした細胞中のNFAT(例えば、GFP-NFAT)を発現させることによって監視可能である。共焦点顕微鏡法を用いて、タグ付けされたNFATの核局在化を監視できる(「Trevillyan et al (2001)J. Biol. Chem 276:48118-26」を参照)。

【0443】

<サイトカイン分泌>

サイトカイン分泌(例えば、IL-2分泌)は、タンパク質検出アッセイを用いて測定できる。例えば、上澄みは免疫細胞から採取可能である。ELISAアッセイ又はIL-2抗体を有する他の好適なフォーマットを用いて、分泌されたIL-2の量を対照細胞と比較して検出及び/

50

又は測定できる。他の好適なサイトカイン(例えば、TNF- )の分泌も同様に同じアッセイにおいて検出できる。

【 0 4 4 4 】

<サイトカイン発現>

限定されないが、IL-2などのサイトカインの発現は、細胞内で直接的又は間接的のいずれかによって評価可能である。例えば、直接的な方法では、IL-2プロモータは、ルシフェラーゼ又はガラクトシダーゼなどのレポーター遺伝子と使用可能なように結合させることができ、このレポーターの構築物は細胞内に取り込まれる。レポーター遺伝子の発現は測定可能であるとともに、対照細胞中の遺伝子の発現と比較可能である(「Trevillyan et al (2001)J. Biol. Chem 276:48118-26」を参照)。あるいは、内因性又は組み換えIL-2 mRNA又はタンパク質の発見を評価できる。

10

【 0 4 4 5 】

<T細胞増殖>

IL-2のようなサイトカインが、分裂促進因子又は同種抗原の刺激の反応に応じたT細胞の増殖に必要であり、したがって、T細胞の増殖はサイトカインの発現又は分泌の変化によって変わる。T細胞は、コンカナバリンA又はアロ反応性リンパ球などを用いて誘発可能であり、T細胞増殖は、例えば、<sup>3</sup>Hチミジンのパルスに細胞をさらし、かつ、<sup>3</sup>Hチミジンの取り込みを測定することによって測定される(「Trevillyan et al (2001)J. Biol. Chem 276:48118-26」を参照)。

【 0 4 4 6 】

20

幾つかの実施形態では、本明細書に示された化合物によってSOCEの調節(例えば抑制または減少)は以下の基準何れかの評価によって測定される:即ち、

- a. カルシウム指示薬によって測定されたより多くの[Ca<sup>2+</sup>]<sub>i</sub>が直接的に阻害されている
- b. パッチクランプによって測定されたISOC又はICRACが直接的に阻害されている、
- c. カルシニューリンの活性、NFATの細胞内局在、NFATのリン酸化、及び/又はサイトカイン(例えば、IL-2)の生成などの下流シグナル制御機能が阻害されている、あるいは
- d. 活性化誘発細胞の増殖、分化、及び/又はアポトーシスシグナル伝達経路で修飾が行われている。

【 0 4 4 7 】

<動物モデル>

30

本方法の実施形態で使用可能な動物モデルは、細胞内カルシウムに依存又は該細胞内カルシウムによって調整される、細胞プロセスの変質又は欠損、あるいは該細胞プロセスの異常な機能を、少なくとも幾つかの細胞内に有する動物(ヒト以外の動物を含むが、これらに限定されない)をさらに含む。細胞内カルシウムに依存又はこれによって調整される細胞プロセスは、例えば、細胞の活性化、遺伝子の発現、細胞輸送、及び、アポトーシスを含む。細胞内カルシウムの調節によって少なくとも部分的に補なわれた欠損を含む疾患/不調は、以下のものを含むが、これらに限定されない:すなわち、リウマチ性関節炎、炎症性腸疾患、シェーグレン症候群(唾液腺上皮細胞のリンパ球の浸潤に関連するサイトカインが、耳下腺細胞内のカルシウム動員を減少できる)を含む自己免疫性疾患、さらに、転写因子の活性化、サイトカイン遺伝子の発現、及び、細胞の増殖(ストア作動性カルシウムの流入によってもたらされる細胞内カルシウム濃度の持続した上昇に依存する)を含むT細胞の活性化、喘息(ストア作動性カルシウム流入が、気管支狭窄及び気管支の平滑筋細胞の増殖を仲介するという重要な役割を果たす)、糸球体腎炎及び糸球体炎症(糸球体炎症の共培養モデルにおける、ストア作動性カルシウム流入、単球接着などによる、細胞内カルシウムの変化)。

40

【 0 4 4 8 】

動物モデルの種類は、非ヒト無脊椎動物及び脊椎動物、非ヒト哺乳動物、齧歯動物(例えば、マウス、ラット、及び、ハムスター)、ウシ、トリ、ブタ、ヤギ、イヌ、ヒツジ、昆虫、ショウジョウバエ、線形動物、蠕虫、線虫、サル、ゴリラ、及び、他の霊長類などの、非ヒト動物を含むが、これらに限定されない。

50

## 【 0 4 4 9 】

動物モデルは、遺伝子導入動物又は非遺伝子導入動物を含む。本方法の特定の実施形態で使用可能な、このような動物モデルの1つの例は、喘息の特徴である気道過敏性(AHR)の齧歯動物モデルである。このモデルは、例えば、エアロゾル化されたオボアルブミン及びコリン作動性刺激による誘発(例えば、メタコリン又はアセチルコリンの投与を介して)にさらされた後で、オボアルブミンによる免疫感作を通じた感作によって作り出すことができる(例えば、「Xu 等による論文 (2002)J. Appl. Physiol. 93:1833-1840」、「Humbles et al (2002)Proc. Natl. Acad. Sci. 99:1479-1484」を参照)。気道過敏性(例えば、呼吸圧力曲線を記録するために気圧のプレチスモグラフィーを用いたり、肺コンダクタンス及び肺コンプライアンスなどの肺のパラメータの測定を介したりするといった方法を使用して、評価される)は、本明細書記載の化合物で処置及び処置されない動物において、評価及び比較できる。本方法の特定の実施形態で使用可能な動物モデルのさらなる実施例は、例えば、抗Thy1.1抗体を投与することによって作り出すことが可能な、メサングウム増殖性糸球体腎炎の齧歯動物モデルである(例えば、「Jefferson and Johnson (1999)J. Nephrol. 12:297-307」を参照)。糸球体腎炎又は腎機能障害を示す任意の数のパラメータ(例えば、メサングウム細胞増殖、血圧、尿中タンパク質の排せつ、クレアチンクリアランス、糸球体硬化指数、及び、他のパラメータ)は、試薬で処置及び処置されない動物において、評価及び比較可能である。非肥満性糖尿病(NOD)マウスとは、1型糖尿病と多くの免疫遺伝学的特徴を共有する、自己免疫性糖尿病を自然に発症させる近交系マウスである。この肥満症糖尿病マウスは、本方法の特定の実施形態で使用可能な動物モデルの、別の実施例である。これらのマウスはまた、外分泌組織の分泌腺機能を衰退させることを含む、自己免疫性外分泌腺症(シェーグレン症候群など)の多くの特徴も示している(例えば、「Humphreys-Beher and Peck (1999)Arch. Oral Biol. 44 Suppl 1:S21-25 and Brayer 等による論文 (2000)J Rheumatol. 27:1896-1904」を参照)。シェーグレン症候群に関連する特徴(例えば、外分泌腺(例えば、唾液腺及び涙腺)におけるリンパ球浸潤、顎下腺の樹状細胞及びマクロファージの存在、基礎的な及び刺激性の涙分泌、唾液の流量、及び、アミラーゼ活性の測定による涙腺の統合)は、本明細書記載の化合物で処置及び処置されない動物において、評価及び比較できる。自己免疫性疾患の動物(例えば、齧歯動物)モデルはまた、本方法の特定の実施形態で使用可能である。前記動物は、国立保健研究所(NIH)、自己免疫ラットモデル博物館及び開発センター(Bethesda, Md.:www.ors.od.nih.gov/dirs/vrp/ratcenterでアクセス可能)を通して利用可能なラットモデルを含む。関節リウマチ(RA)及び関連する慢性的/自己免疫性炎症性疾患のラットモデルの1つは、コラーゲン誘導関節炎(CIA)モデルである(例えば、「Griffiths and Remmers (2001)Immunol. Rev. 184:172-183」を参照)。自己免疫性疾患の特徴的な表現型(例えば、自己抗原の免疫反応の変化したレベル、自己抗原を発現する標的器官の慢性炎症、臓器障害において単核細胞及び組織線維芽細胞への侵入の活性度及び関与)は、本明細書提供の化合物で処置及び処置されない動物において、評価及び比較できる。神経障害性疼痛又は炎症性疼痛の動物(例えば、齧歯動物)モデルはまた、本方法の特定の実施形態において使用可能である。例えば、神経障害性疼痛のラットモデルの1つは、腰椎神経の結紮後の、接触性アロディニア(無害な刺激に対する過剰反応)の進行に関与している(例えば、「Chaplan 等による論文 (1994)J. Neurosci. Methods 53:55-63 and Luo 等による論文 (2000)J. Neurosci. 21:1868-1875」を参照)。接触性アロディニアは、神経障害性疼痛の特性の1つであり、本明細書記載の化合物で処置及び処置されない動物において、評価(例えば、押圧に反応する脚の引き下がり閾値を評価することによって)及び比較できる。

## 【 0 4 5 0 】

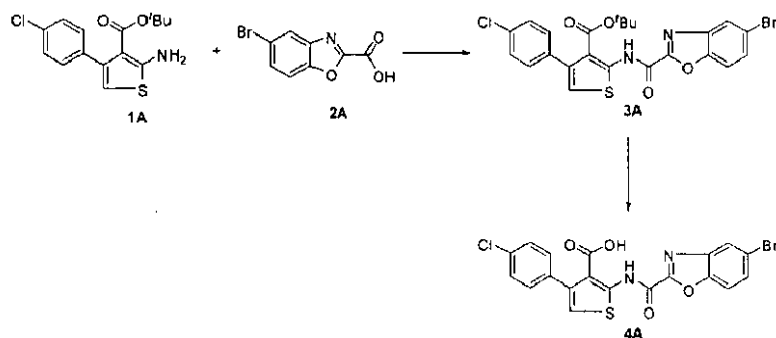
## &lt;実施例&gt;

これら実施例は、説明目的のためにのみ提供され、本明細書で提供されるものの範囲を制限しない。本明細書に記載の化合物の合成に使用された出発物質と試薬は、商業的供給源から合成されるか、得ることができる。前記商業的供給源は、Sigma-Aldrich、Acros Organics、Fluka、Fischer Scientificなどであるが、これらに限定されない。

## 【0451】

## &lt;実施例A&gt;

tert-ブチル2-(5-ブロモベンゾ[d]オキサゾール-2-カルボキサミド)-4-(4-クロロフェニル)チオフェン-3-カルボキシレート(3A)の合成



10

## 【0452】

室温のDCM(5ml)中の、5-ブロモベンゾ[d]オキサゾール-2-カルボン酸(2A、60mg、0.25mmol)の懸濁剤に、塩化オキサリル(0.2ml)およびDMFの触媒の量を加えた。混合物を17時間室温で撹拌した。溶媒を真空下で取り除き、乾燥する。残基をDCM(5ml)で溶解し、その後tert-ブチル2-アミノ-4-(4-クロロフェニル)チオフェン-3-カルボキシレート(1A、62mg、0.2mmol)およびDIEA(0.3ml)を加えた。混合物を17時間室温で撹拌した。反応液を、1N水性HCl(3×5ml)で洗浄されたDCM(5ml)、水(1×5ml)、1N水性NaOH(3×5ml)で希釈し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥した。乾燥剤を濾過によって除去した。濾液を真空下で濃縮し、更なる精製なしに、次の工程で使用された分析的に純粋な3Aを得た。LC-MS: calcd. for  $C_{23}H_{18}BrClN_2O_4S$ : 532 (M+1); found: 532

20

## 【0453】

## &lt;実施例B&gt;

2-(5-ブロモベンゾ[d]オキサゾール-2-カルボキサミド)-4-(4-クロロフェニル)チオフェン-3-カルボン酸(4A)の合成

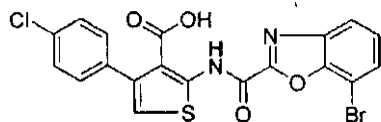
## 【0454】

室温でのDCM(2ml)中の3Aの溶液に、TFA(2ml)を加えた。混合物を30時間室温で撹拌した。溶媒を真空下で除去した。残基をDCM(1ml)内で懸濁した。固体を濾過によって集め、DCM(3×1ml)で洗浄し、乾燥し、4Aを得た。 $^1H$  NMR(DMSO- $d_6$ ) 7.12(s, 1H)、7.38(d, 2H)、7.43(d, 2H)、7.79(dd, 1H)、7.96(d, 1H)、8.29(d, 1H)、12.80(bs, 1H)、13.44(b, 1H)

30

## 【0455】

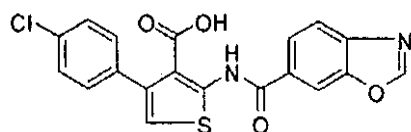
同様の手順を使用し、以下の化合物を調製した。



## 【0456】

2-(7-ブロモベンゾ[d]オキサゾール-2-カルボキサミド)-4-(4-クロロフェニル)チオフェン-3-カルボン酸:  $^1H$  NMR(DMSO- $d_6$ ) 7.12(s, 1H)、7.38(d, 2H)、7.43(d, 2H)、7.51(dd, 1H)、7.87(d, 1H)、8.02(d, 1H)、12.81(s, 1H)、13.40(b, 1H)

40



## 【0457】

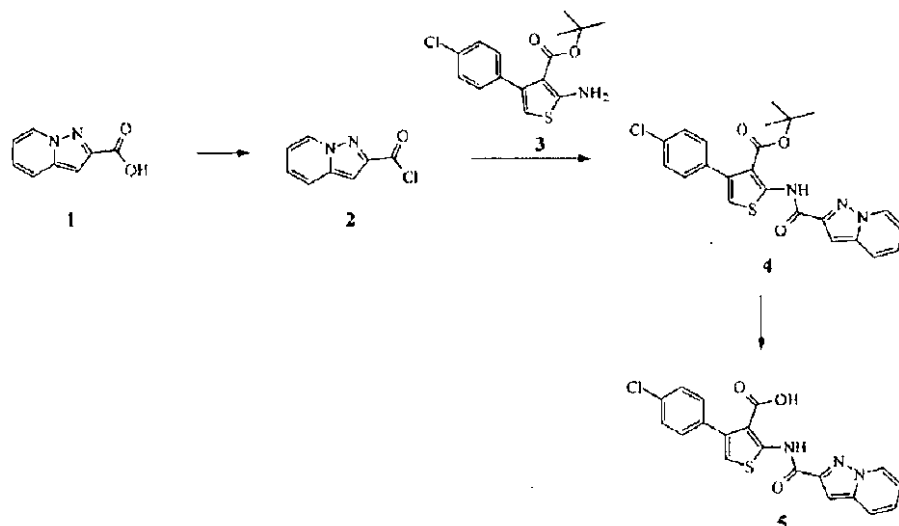
2-(ベンゾ[d]オキサゾール-6-カルボキサミド)-4-(4-クロロフェニル)チオフェン-3-カルボン酸:  $^1H$  NMR(DMSO- $d_6$ ) 7.02(s, 1H)、7.37(d, 2H)、7.41(d, 2H)、7.98(dd, 1H)、8.07(d, 1H)、8.34(d, 1H)、9.00(s, 1H)、12.45(s, 1H)、13.35(bs, 1H)

50

## 【 0 4 5 8 】

## &lt;実施例C&gt;

4-(4-クロロフェニル)-2-(8-ヒドロピラゾロ[1,5-a]ピリジン-2-イルカルボニルアミノ)チオフエン-3-カルボン酸(5)の合成:



10

## 【 0 4 5 9 】

2mlのDCM中の8-ヒドロピラゾロ[1,5-a]ピリジン-カルボン酸(1)(41mg、0.25mmol)の溶液に、塩化オキサリル(210  $\mu$ l、10eq.)を加え、その後cat. DMFを加えた。蒸発して乾燥する前に、結果として生じる溶液を、室温で3時間攪拌した。未精製の酸塩化物2を2mlのDCMに溶解した。上記の溶液に、アミノチオフエン3(61mg、0.2mmol)、DMAP(2mg)およびDIEA(110  $\mu$ l)を加えた。室温で夜通し攪拌された後、反応は水性 $\text{NaHCO}_3$ で後処理される。DCM層を分離し、濃縮し、次にprep HPLCの逆相精製にさらし、2時間室温で、TFA/DCM(1:1、3 ml)内で続いて攪拌された66.8mgのt-Buエステル中間体4を得た。蒸発して乾燥させた後、残基をDMF中で溶解し、逆相prep HPLC精製にさらした。表題化合物5を薄茶色固体(60.3mg、全収率: 75.8%)として分離した。

20

LC-MS: calculated M= 397.83; observed M= 397.82

## 【 0 4 6 0 】

30

## &lt;実施例D&gt;

4-(4-クロロフェニル)-2-(8-ヒドロピラゾロ[1,5-a]ピリジン-2-イルカルボニルアミノ)チオフエン-3-カルボン酸の合成

## 【 0 4 6 1 】

表題化合物を、8-ヒドロピラゾロ[1,5-a]ピリジンカルボン酸(1)(41mg、0.25mmol)およびt-ブチル2-アミノ-4-(4-ブロモフェニル)チオフエン-3-カルボキシレート(71mg、0.2mmol)から出発して同様に作った。産出されるもののうち、白色固形物(全収率: 80%)として70.8mgが産出された。

LC-MS:calculated M= 442.29;observed M= 441.71

## 【 0 4 6 2 】

40

## &lt;実施例E&gt;

4-(4-クロロフェニル)-2-(インドリジン(indolizin)-2-イルカルボニルアミノ)チオフエン-3-カルボン酸の合成

## 【 0 4 6 3 】

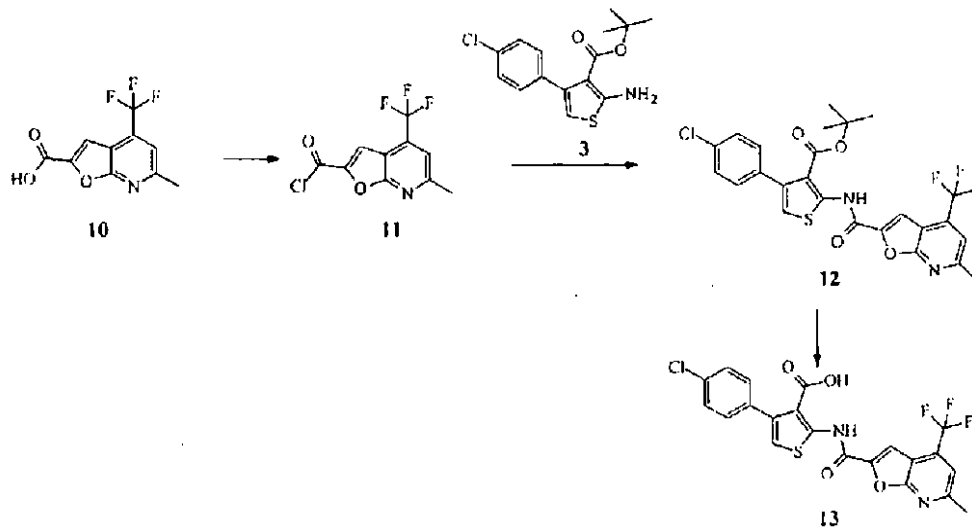
表題化合物を、インドリジン(indolizine)-カルボン酸(20mg、0.12mmol)およびt-ブチル2-アミノ-4-(4-クロロフェニル)チオフエン-3-カルボキシレート(3)(37mg、0.12mmol)から出発して同様に作った。産出されるもののうち、黄色固形物(全収率: 29.2%)として13.9mgが産出された。

## 【 0 4 6 4 】

## &lt;実施例F&gt;

50

4-(4-クロロフェニル-2-{[6-メチル-4-(トリフルオロメチル)フラノ(furano)[2,3-b]ピリジン-2-イルカルボニルアミノ}チオフェン-3-カルボン酸(13)の合成



10

#### 【0465】

2mlのDCM中の6-メチル-4-(トリフルオロメチル)フラノ(furano)[2,3-b]ピリジン-2-カルボン酸(10)(61mg、0.25mmol)の溶液に、塩化オキサリル(210  $\mu$ l、10eq.)を加え、その後cat. DMFを加えた。蒸発して乾燥する前に、結果として生じる溶液を、室温で3時間攪拌した。未精製の酸塩化物11を2mlのDCMに溶解した。上記の溶液に、アミノチオフェン3(61mg、0.2mmol)、DMAP(2mg)およびDIEA(110  $\mu$ l)を加えた。室温で夜通し攪拌された後、反応は水性 $\text{NaHCO}_3$ で後処理される。DCM層を分離し、濃縮し、次にprep HPLCの逆相精製にさらし、0.5時間室温で、TFA/DCM(1:1、3ml)内で続いて攪拌された100mgのt-Buエステル中間体12を得た。蒸発して乾燥させた後、残基をDMF中で溶解し、逆相prep HPLC精製にさらした。表題化合物13を黄色固体(52.4mg、全収率：54.5%)として分離した。

20

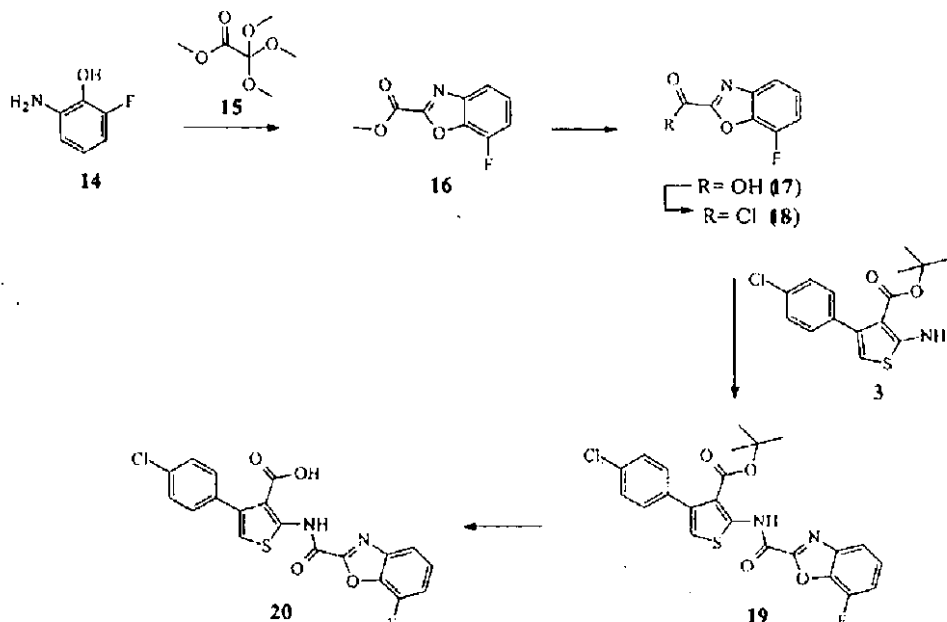
LC-MS:calculated M= 480.84;observed M= 521.22, 480.73

#### 【0466】

<実施例G>

30

4-(4-クロロフェニル2-[(7-フルオロベンゾキサゾール(fluorobenzoxazol)-2-イル)カルボニルアミノ]チオフェン-3-カルボン酸(20)の合成



40

#### 【0467】

50

3mlのMeOH中の2-アミノ-6-フルオロフェノール(14)(254mg、2mmol)およびメチル2,2,2-トリメトキシ酢酸(15)(328mg、2mmol)の溶液を、1時間140 でマイクロウェーブリアクター内で加熱した。室温にまで冷却後、結晶を形成した。ろ過の後にMeOHで洗浄し、茶色の針のような、208mgのメチル7-フルオロベンゾオキサゾール-2-カルボキシラート(16)を供給した。

産出:53.3%。

LC-MS:calculated M= 195.15;observed M= 195.96

【0468】

5mlのTHF/MeOH/H<sub>2</sub>O(5:4:1)中の、メチル7-フルオロベンゾオキサゾール-2-カルボキシラート(16)(78mg、0.4mmol)の溶液に、0.8ml(2 eq.)の1NのNaOH水性溶液を加えた。2時間室温で撹拌した後、反応液を1NのHClで中和した。混合物を濃縮して乾燥し、未精製の酸17を得た。未精製の酸17を、4mlのDCM、336  $\mu$ lの塩化オキサリルで懸濁し、cat. DMFを加えた。3時間室温で撹拌した後、反応液を蒸発させて乾燥した。結果として生じる未精製の酸塩化物18を、3mlのDCM内で懸濁し、後にDIEA(150  $\mu$ l)およびDMAP(2mg)を加えた。室温で夜通し撹拌された後、反応は水性NaHCO<sub>3</sub>で後処理される。DCM層を分離し、濃縮し、次にprep HPLCの逆相精製にさらし、1時間室温で、TFA/DCM(1:1、3ml)内で続いて撹拌された25mgのt-Buエステル中間体19を得た。蒸発して乾燥させた後、残基をDMF中で溶解し、逆相prep HPLC精製にさらした。表題化合物20を黄色固体(20.8mg)として分離した。

<sup>1</sup>H NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) 13.48(bs、1H)、12.94(bs、1H)、7.86(d、1H)、7.57(m、2H)、7.40(dd、4H)、7.12(s、1H)

【0469】

<実施例H>

4-(4-クロロフェニル2-[(4-フルオロベンゾキサゾール(fluorobenzoxazol)-2-イル)カルボニルアミノ]チオフェン-3-カルボン酸の合成

【0470】

表題化合物を、14の代わりに2-アミノ-3-フルオロフェノールから同様に出発して作った。

<sup>1</sup>H NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) 13.5(bs、1H)、12.9(bs、1H)、7.83(d、1H)、7.65(m、1H)、7.42(m、5H)、7.12(s、1H)

【0471】

<実施例I>

4-(4-クロロフェニル2-[(4-フルオロベンゾオキサゾール(fluorobenzoxazol)-2-イル)カルボニルアミノ]チオフェン-3-カルボン酸の合成

【0472】

表題化合物は、14の代わりに2-アミノ-3-フルオロフェノールで同様に出発し、後で3の代わりにt-ブチル2-アミノ-4-(4-ブロモフェニル)チオフェン-3-カルボキシラートを使用して作った。

<sup>1</sup>H NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) 13.5(bs、1H)、12.9(bs、1H)、7.83(d、1H)、7.64(m、1H)、7.55(d、2H)、7.44(t、1H)、7.32(d、2H)、7.12(s、1H)

【0473】

<実施例J>

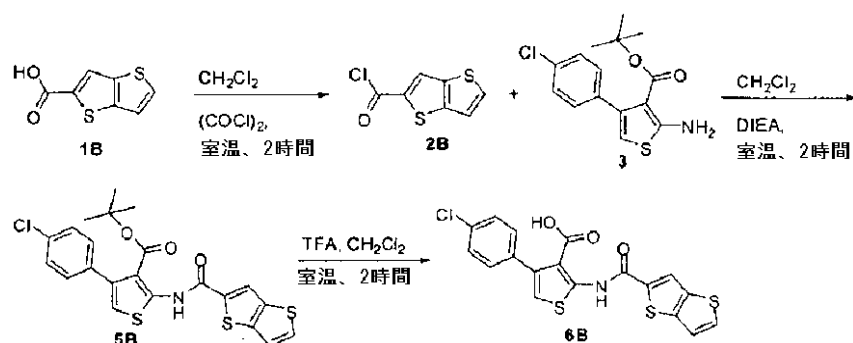
4-(4-クロロフェニル)-2-(チオフェノ(thiopheno)[2,3-d]チオフェン-2-イルカルボニルアミノ)チオフェン-3-カルボン酸(6B)の合成

10

20

30

40



【 0 4 7 4 】

10

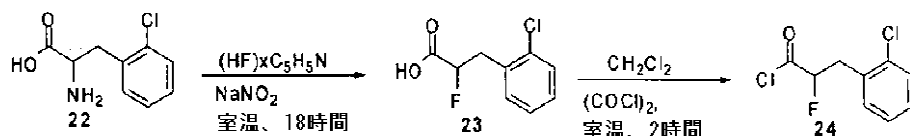
CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2ml) 中の1B (184mg、1mmol) の溶液に、塩化オキサリル (254mg、2mmol) および4-ジメチルアミノピリジン (DMAP、24mg、0.2mmol) を加えた。反応混合物を、2時間室温で攪拌した。溶媒を真空内で取り除き、乾燥した。残基をCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2ml) 内で溶解し、3 (124mg、0.4mmol) をN,N-ジイソプロピルエチルアミン (DIEA、520mg、4mmol) と共に加えた。混合物を、室温で一晩中攪拌した。反応を、飽和NaHCO<sub>3</sub> (10ml) で急冷し、tert-ブチルエステル5BをEtOAc (10ml x 2) で抽出した。結合した有機層を乾燥し (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、真空内で濃縮した。残基をCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2ml) 内で溶解し、TFA (0.5ml) を加えた。混合物を、2時間室温で攪拌した。最終生成物をHPLCによって精製した。所望の生成物を包含しているフラクションを組み合わせ、濃縮した。化合物6B (6mg、1.5%) を白色固形物として得た。

【 0 4 7 5 】

20

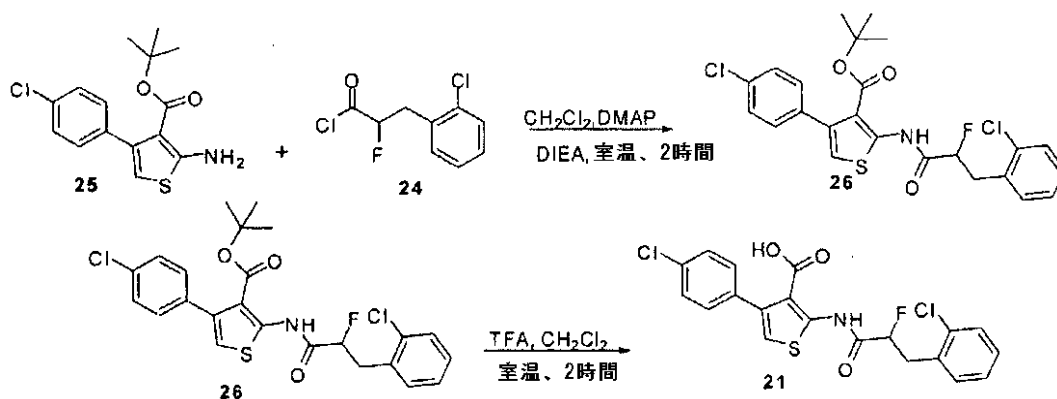
&lt;実施例K&gt;

4-(4-クロロフェニル-2-[3-(2-クロロフェニル)-2-フルオロプロパノイルアミノ]チオフェン-3-カルボン酸 (21) の合成



【 0 4 7 6 】

5mLのピリジニウムポリ(フッ化水素)内の化合物22 (200mg、1mmol) の溶液に、よく攪拌しながら、亜硝酸ナトリウム (105mg、1.5mmol) をゆっくり加えた。18時間室温で攪拌した後に、水 (20mL) を加えた。もたらされた溶液を、エーテルで抽出した。エーテル層を1NのNaOHで洗浄した。水性物をHClで酢酸にし、エーテルで抽出した。エーテル層を乾燥した (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)。溶媒を真空内で取り除いた。未精製の生成物23 (151mg、74%) を、それ以上の精製の無い次の工程に使用した。



【 0 4 7 7 】

CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2ml) 中の23 (151mg、0.74mmol) の溶液に、塩化オキサリル (190mg、1.5mmol) および4-ジメチルアミノピリジン (DMAP、18mg、0.15mmol) を加えた。反応混合物を、2時間室温で攪拌した。溶媒を真空内で取り除き、乾燥した。残基をCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2ml) 内で溶解し、25 (93mg、0.3mmol) をN,N-ジイソプロピルエチルアミン (DIEA、390mg、3.0mmol) と共に加えた

50

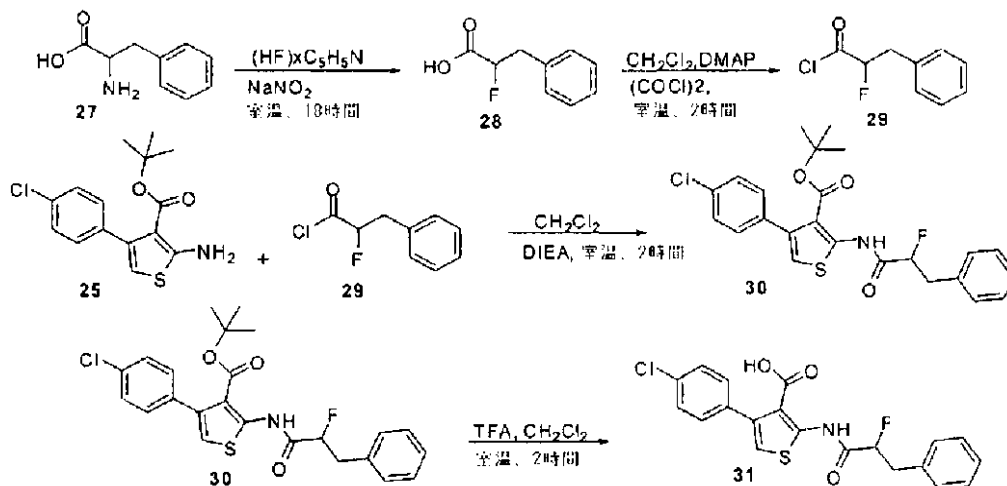


。混合物を、室温で一晩中撹拌した。反応混合物を、飽和 $\text{NaHCO}_3$  (10ml) で急冷し、tert-ブチルエステル26を $\text{EtOAc}$  (10ml x 2) で抽出した。結合した有機層を乾燥し( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )、真空内で濃縮した。残基を $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2ml) 内で溶解し、TFA (0.5ml) を加えた。混合物を、2時間室温で撹拌した。最終生成物をHPLCによって精製した。所望の生成物を包含しているフラクションを組み合わせ、濃縮した。化合物21 (15mg、12%) を白色固形物として得た。

【0478】

<実施例L>

4-(4-クロロフェニル-2-(2-フルオロ-3-フェニルプロパノイルアミノ (phenyopropanoyl amino))チオフェン-3-カルボン酸(31)の合成



【0479】

5mLのピリジニウムポリ(フッ化水素)内の化合物27 (330mg、2mmol) の溶液に、よく撹拌しながら、亜硝酸ナトリウム (210mg、3mmol) をゆっくり加えた。18時間室温で撹拌した後に、水 (20mL) を加えた。もたらされた溶液を、エーテルで抽出した。エーテル層を1Nの $\text{NaOH}$ で洗浄した。水性物を $\text{HCl}$ で酢酸にし、エーテルで抽出した。エーテル層を乾燥した( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )。溶媒を真空内で取り除いた。未精製の生成物28 (195mg、58%) を、それ以上の精製のない次の工程に使用した。

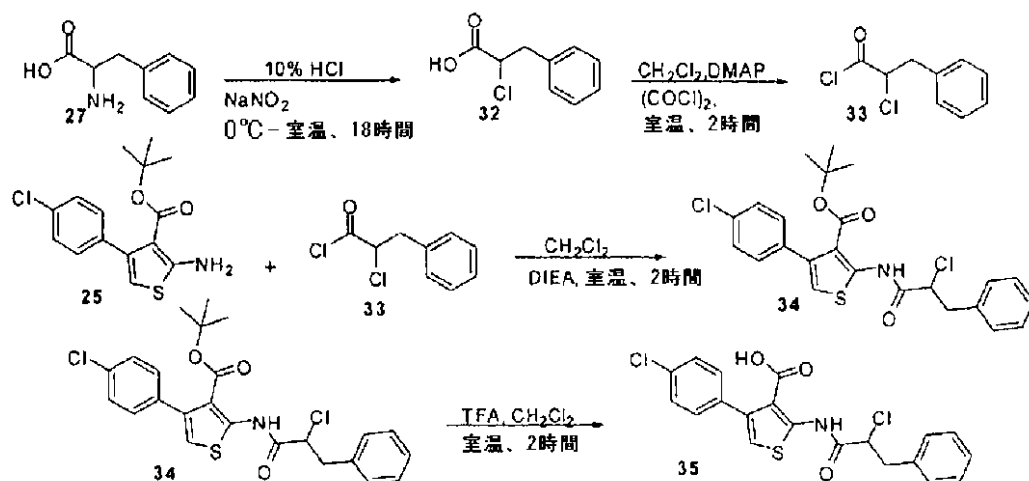
【0480】

$\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2ml) 中の28 (195mg、1.2mmol) の溶液に、塩化オキサリル (295mg、2.3mmol) および4-ジメチルアミノピリジン (DMAP、24mg、0.2mmol) を加えた。反応混合物を、2時間室温で撹拌した。溶媒を真空内で取り除き、乾燥した。残基を $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2ml) 内で溶解し、4 (63mg、0.2mmol) を $N,N$ -ジイソプロピルエチルアミン (DIEA、390mg、3.0mmol) と共に加えた。混合物を、室温で一晩中撹拌した。反応混合物を、飽和 $\text{NaHCO}_3$  (10ml) で急冷し、tert-ブチルエステル30を $\text{EtOAc}$  (10ml x 2) で抽出した。結合した有機層を乾燥し( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )、真空内で濃縮した。残基を $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2ml) 内で溶解し、TFA (0.5ml) を加えた。混合物を、2時間室温で撹拌した。最終生成物をHPLCによって精製した。所望の生成物を包含しているフラクションを組み合わせ、濃縮した。化合物31 (15mg、18%) を白色固形物として得た。

【0481】

<実施例M>

4-(4-クロロフェニル-2-(2-フルオロ-3-フェニルプロパノイルアミノ (phenyopropanoyl amino))チオフェン-3-カルボン酸(35)の合成



10

## 【0482】

5mLの10%のHCl内の化合物27(330mg、2mmol)の冷却した溶液に、よく撹拌しながら、亜硝酸ナトリウム(210mg、3mmol)をゆっくり加えた。反応混合物を、まず3時間0℃で撹拌し、次に室温で一晩中撹拌した。水(20mL)を加えた。もたらされた溶液を、エーテルで抽出した。エーテル層を1NのNaOHで洗浄した。水性物をHClで酢酸にし、エーテルで抽出した。エーテル層を乾燥した( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )。溶媒を真空内で取り除いた。未精製の生成物32を、それ以上の精製の無い次の工程に使用した。

20

## 【0483】

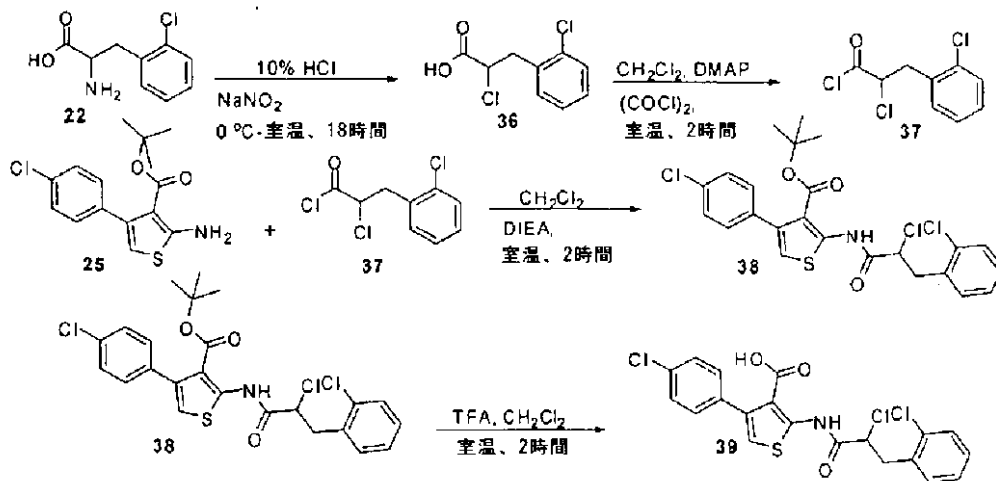
$\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (2mL)中の32(2mmol)の溶液に、塩化オキサリル(508mg、4mmol)および4-ジメチルアミノピリジン(DMAP、24mg、0.2mmol)を加えた。反応混合物を、2時間室温で撹拌した。溶媒を真空内で取り除き、乾燥した。残基を $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (2mL)内で溶解し、25(63mg、0.2mmol)をN,N-ジイソプロピルエチルアミン(DIEA、1g、8mmol)と共に加えた。混合物を、室温で一晩中撹拌した。反応混合物を、飽和 $\text{NaHCO}_3$ (10mL)で急冷し、tert-ブチルエステル34をEtOAc(10mL x 2)で抽出した。結合した有機層を乾燥し( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )、真空内で濃縮した。残基を $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (2mL)内で溶解し、TFA(0.5mL)を加えた。混合物を、2時間室温で撹拌した。最終生成物をHPLCによって精製した。所望の生成物を包含しているフラクションを組み合わせ、濃縮した。化合物35(10mg、3%)を白色固形物として得た。

30

## 【0484】

## &lt;実施例N&gt;

4-(4-クロロフェニル)-2-[3-(2-クロロフェニル)-2-クロロプロパノイルアミノ]チオフェン-3-カルボン酸(39)の合成



40

## 【0485】

2mLの10%のHCl内の化合物22(100mg、0.5mmol)の冷却した溶液に、よく撹拌しながら、亜硝酸ナトリウム(520mg、0.75mmol)をゆっくり加えた。反応混合物を、まず3時間0℃で

50

攪拌し、次に室温で一晩中攪拌した。水(20mL)を加えた。もたらされた溶液を、エーテルで抽出した。エーテル層を1NのNaOHで洗浄した。水性物をHClで酢酸にし、エーテルで抽出した。エーテル層を乾燥した( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )。溶媒を真空内で取り除いた。未精製の生成物36(77mg、77%)を、それ以上の精製の無い次の工程に使用した。

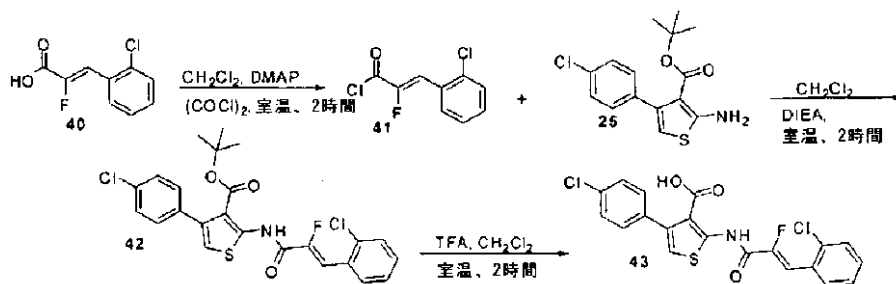
【0486】

$\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (2ml)中の36(77mg、0.35mmol)の溶液に、塩化オキサリル(89mg、0.7mmol)および4-ジメチルアミノピリジン(DMAP、8mg、0.07mmol)を加えた。反応混合物を、2時間室温で攪拌した。溶媒を真空内で取り除き、乾燥した。残基を $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (2ml)内で溶解し、25(43mg、0.14mmol)をN,N-ジイソプロピルエチルアミン(DIEA、181mg、1.4mmol)と共に加えた。混合物を、室温で一晩中攪拌した。反応混合物を、飽和 $\text{NaHCO}_3$ (10ml)で急冷し、tert-ブチルエステル38をEtOAc(10ml x 2)で抽出した。結合した有機層を乾燥し( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )、真空内で濃縮した。残基を $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (2ml)内で溶解し、TFA(0.5ml)を加えた。混合物を、2時間室温で攪拌した。最終生成物をHPLCによって精製した。所望の生成物を包含しているフラクションを組み合わせて、濃縮した。化合物39(2mg、3%)を白色固形物として得た。

【0487】

<実施例O>

2-(2-フルオロ-3-フェニルプロプ-2-エノイルアミド(enoylamino))-4-(4-クロロフェニル)チオフェン-3-カルボン酸(43)の合成



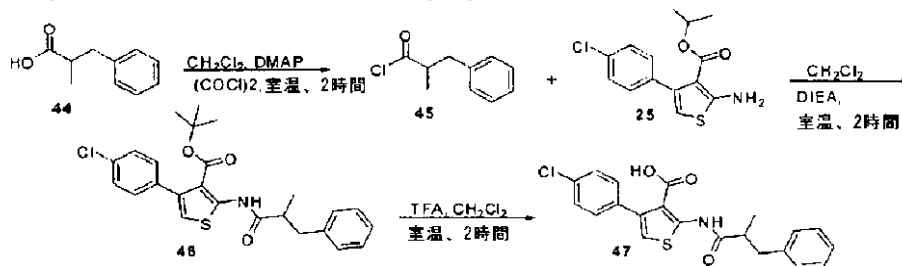
【0488】

$\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (2ml)中の40(83mg、0.5mmol)の溶液に、塩化オキサリル(127mg、1mmol)および4-ジメチルアミノピリジン(DMAP、12mg、0.1mmol)を加えた。反応混合物を、2時間室温で攪拌した。溶媒を真空内で取り除き、乾燥した。残基を $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (2ml)内で溶解し、25(62mg、0.2mmol)をN,N-ジイソプロピルエチルアミン(DIEA、258mg、2mmol)と共に加えた。混合物を、室温で一晩中攪拌した。反応混合物を、飽和 $\text{NaHCO}_3$ (10ml)で急冷し、tert-ブチルエステル42をEtOAc(10ml x 2)で抽出した。結合した有機層を乾燥し( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )、真空内で濃縮した。残基を $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (2ml)内で溶解し、TFA(0.5ml)を加えた。混合物を、2時間室温で攪拌した。最終生成物をHPLCによって精製した。所望の生成物を包含しているフラクションを組み合わせて、濃縮した。化合物43(66mg、82%)を白色固形物として得た。

【0489】

<実施例P>

4-(4-クロロフェニル)-2-(2-メチル-3-フェニルプロパノイルアミノ(phenylopropanoylamino))チオフェン-3-カルボン酸(47)の合成



【0490】

$\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (2ml)中の44(82mg、0.5mmol)の溶液に、塩化オキサリル(127mg、1mmol)および4-ジメチルアミノピリジン(DMAP、12mg、0.1mmol)を加えた。反応混合物を、2時間室温で攪

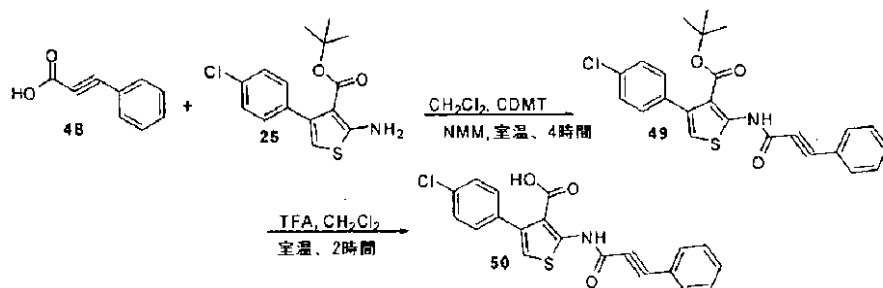
拌した。溶媒を真空内で取り除き、乾燥した。残基を $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2ml) 内で溶解し、25 (62mg、0.2mmol) をN,N-ジイソプロピルエチルアミン(DIEA、258mg、2mmol) と共に加えた。混合物を、室温で一晩中撹拌した。反応混合物を、飽和 $\text{NaHCO}_3$  (10ml) で急冷し、tert-ブチルエステル46を $\text{EtOAc}$  (10ml x 2) で抽出した。結合した有機層を乾燥し( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )、真空内で濃縮した。残基を $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2ml) 内で溶解し、TFA (0.5ml) を加えた。混合物を、2時間室温で撹拌した。最終生成物をHPLCによって精製した。所望の生成物を包含しているフラクションを組み合わせて、濃縮した。化合物47 (11mg、14%) を白色固形物として得た。

#### 【0491】

##### <実施例Q>

4-(4-クロロフェニル)-2-(3-フェニルプロパ-2-イノイルアミノ(ynoylamino))チオフェン-3-カルボン酸(50)の合成

10



#### 【0492】

20

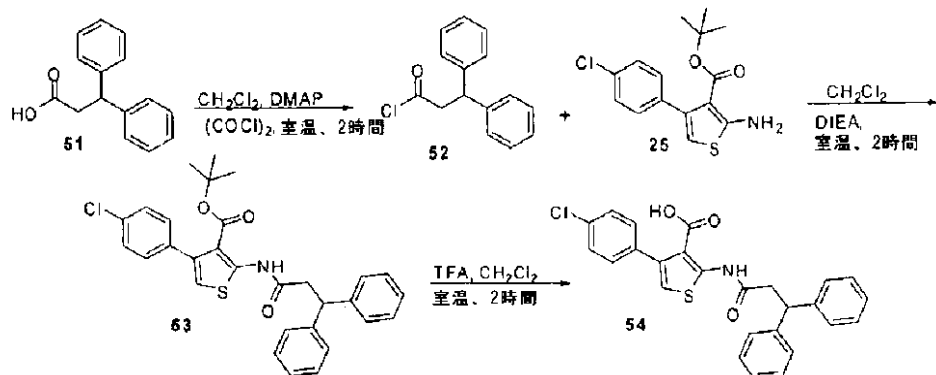
$\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2ml) 中の48 (35mg、0.24mmol) の溶液に、2-クロロ-4,6-ジメトキシ-1,3,5-トリアジン(CDMT、42mg、0.24mmol) および4-メチルモルホリン(NMM、103mg、0.8mmol) を加えた。25 (62mg、0.2mmol) を加える前に、反応混合物を室温で0.5時間撹拌した。混合物を、室温で一晩中撹拌した。反応混合物を、飽和 $\text{NaHCO}_3$  (10ml) で急冷し、tert-ブチルエステル46を $\text{EtOAc}$  (10ml x 2) で抽出した。結合した有機層を乾燥し( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )、真空内で濃縮した。残基を $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2ml) 内で溶解し、TFA (0.5ml) を加えた。混合物を、2時間室温で撹拌した。最終生成物をHPLCによって精製した。所望の生成物を包含しているフラクションを組み合わせて、濃縮した。化合物50 (3.8mg、5%) を白色固形物として得た。

#### 【0493】

##### <実施例R>

30

2-(3,3-ジフェニルプロパノイルアミノ)-4-(4-クロロフェニル)チオフェン-3-カルボン酸(54)の合成



40

#### 【0494】

$\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2ml) 中の51 (113mg、0.5mmol) の溶液に、塩化オキサリル(127mg、1mmol) および4-ジメチルアミノピリジン(DMAP、12mg、0.1mmol) を加えた。反応混合物を、2時間室温で撹拌した。溶媒を真空内で取り除き、乾燥した。残基を $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2ml) 内で溶解し、25 (62mg、0.2mmol) をN,N-ジイソプロピルエチルアミン(DIEA、258mg、2mmol) と共に加えた。混合物を、室温で一晩中撹拌した。反応混合物を、飽和 $\text{NaHCO}_3$  (10ml) で急冷し、tert-ブチルエステル53を $\text{EtOAc}$  (10ml x 2) で抽出した。結合した有機層を乾燥し( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )、真空内で濃縮した。残基を $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2ml) 内で溶解し、TFA (0.5ml) を加えた。混合物を、2時間室温で

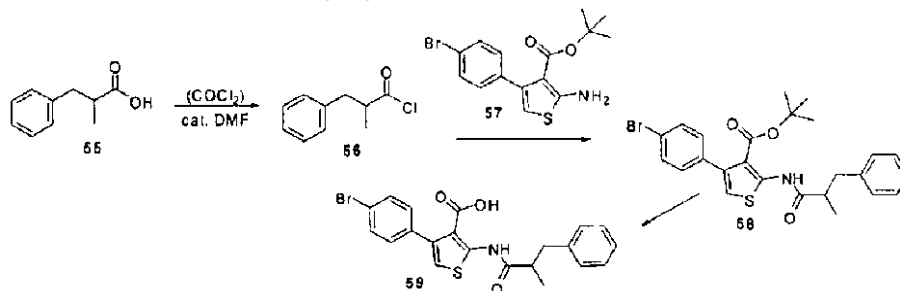
50

撈拌した。最終生成物をHPLCによって精製した。所望の生成物を包含しているフラクションを組み合わせ、濃縮した。化合物54(46mg、10%)を白色固形物として得た。

【0495】

<実施例S>

4-(4-ブロモフェニル)-2-(2-メチル-3-フェニルプロパンアミド(phenylpropanamido))チオフェン-3-カルボン酸(59)の合成



10

【0496】

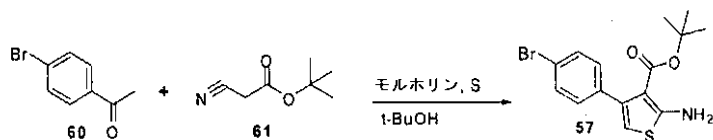
2mlのDCM中のアミノチオフェン57(80mg、0.227mmol)、酸塩化物56(52  $\mu$ l、1.5 eq.)、D MAP(5mg)およびDIEA(197  $\mu$ l)の溶液を、室温で一晩中撈拌した。水性NaHCO<sub>3</sub>を後処理した後、DCM層を分離し、濃縮し、その後0-50%のB(A:ヘキサン; B:ヘキサン中の50%のEA)勾配を使用する、シリカゲル(12g)カラム精製を行い、114mgのt-Buエステル中間体58を得た。上記のエステル58を、室温で4時間、TFA/DCM(1:1、3ml)内で撈拌した。蒸発して乾燥させた後、残基をDMF中で溶解し、逆相HPLC精製を準備した。表題化合物59を白色固形物(52.9 mg、全収率: 47.9%)として分離した。

20

【0497】

<実施例T>

Tert-ブチル2-アミノ-4-(4-ブロモフェニル)チオフェン-3-カルボキシレート(62)の調製

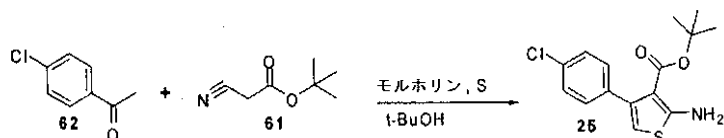


30

【0498】

S(12.06g、0.38mol)およびモルホリン(39.5mL、0.38mol)を、t-BuOH(250mL)中の60(50g、0.25mol)と61(54.78mL、0.38mol)の溶液に加えた。混合物を65時間60 にまで加熱した。t-BuOHを蒸発させた後に、残基をカラムクロマトグラフィ(PE/EA=100:1)によって精製し、57(14g、15.7%の産出)を得た。<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>, 300MHz):  $\delta$ 1.21(s, 9H)、6.01-6.10(m, 3H)、7.13-7.16(m, 2H)、7.42-7.45(m, 2H)。

LC-MS: 353.9(M-1)<sup>+</sup>



40

【0499】

化合物25もまた、上述されるような同様の方法を使用して得た。化合物25(10.0g、11.3%)。 <sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>, 300MHz):  $\delta$ 1.21(s, 9H)、6.00(s, 1H)、6.03(s, 2H)、7.18-7.22(m, 2H)、7.26-7.30(m, 2H)

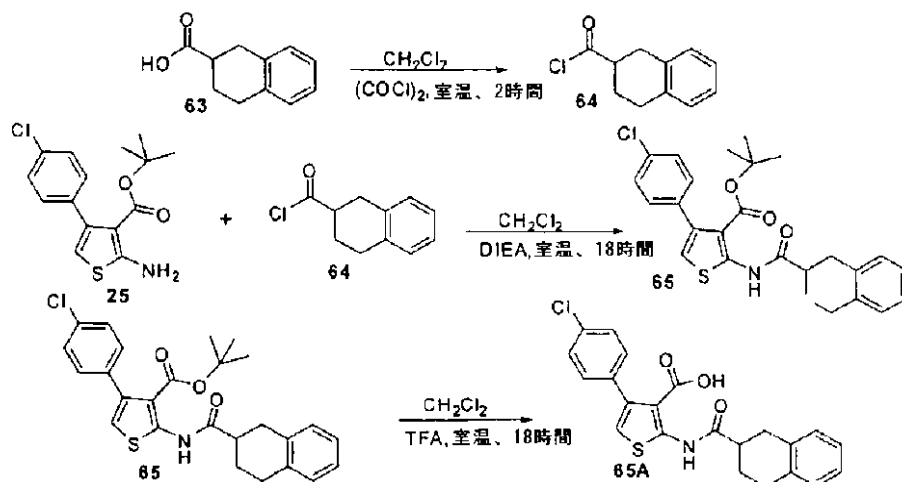
LC-MS: 309.9(M-1)

【0500】

<実施例U>

4-(4-クロロフェニル)-2-(2-オキソ-2-(1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン(tetrahydronaphthalen)-2-イル)エチル)チオフェン-3-カルボン酸(65A)の調製

50



10

## 【0501】

CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2ml) 中の1,2,3,4-テトラヒドロ-2-ナフタレンカルボン酸 (176mg、1.0mmol) の溶液に、塩化オキサリル (254mg、2.0mmol) および4-ジメチルアミノピリジン (24mg、0.2mmol) を加えた。反応混合物を、2時間室温で攪拌した。溶媒を真空内に取り除き、乾燥した。残基をCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2ml) 内で溶解し、25 (124mg、0.4mmol) をN,N-ジイソプロピルエチルアミン (520mg、4.0mmol) と共に加えた。混合物を、室温で一晩中攪拌した。反応混合物を、飽和NaHCO<sub>3</sub> (10ml) で急冷し、tert-ブチルエステル65をEtOAc (10ml x 2) で抽出した。結合した有機層を乾燥 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、真空内で濃縮した。残基をCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2ml) 内で溶解し、TFA (0.5ml) を加えた。混合物を、2時間室温で攪拌した。最終生成物をHPLCによって精製した。所望の生成物を包含しているフラクションを組み合わせ、濃縮した。化合物65A (24mg、14%) を白色固形物として得た。

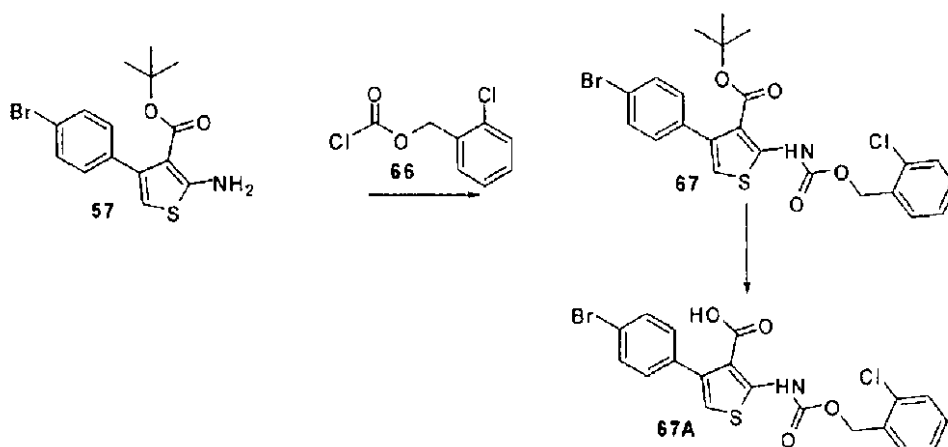
20

## 【0502】

&lt;実施例V&gt;

4-(4-ブロモフェニル)-2-{[(2-クロロフェニル)メトキシ]カルボニルアミノ}チオフェン-3-カルボン酸 (67A) の調製

30



40

## 【0503】

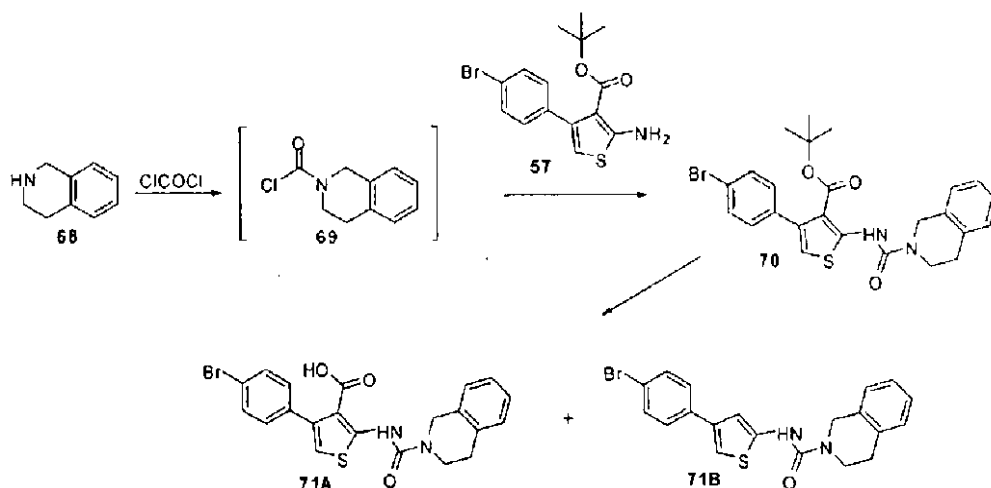
2mlのDCM中のアミノチオフェン57 (80mg、0.227mmol)、2-クロロベンジル-クロロギ酸エステル (52 μl、1.5 eq.)、DMAP (5mg) およびDIEA (197 μl) の溶液を、45 °Cで16時間加熱した。水性NaHCO<sub>3</sub>の後処理の後、DCM層を分離し、濃縮し、次に、逆相prep HPLC精製にさらし、12mgのtert-ブチルエステル中間体67を得た。エステル57を、室温で40時間、TFA/DCM (1:1、3ml) 内で攪拌した。蒸発して乾燥させた後、残基をDMF中で溶解し、逆相prep HPLC精製にさらした。表題化合物67Aを白色固形物 (7.6mg、全収率: 7.2%) として分離した。

## 【0504】

&lt;実施例W&gt;

50

Tert-ブチル-4-(4-ブロモフェニル)-2-(2-1,2,3,4テトラヒドロイソキノリルカルボニルアミノ)チオフエン-3-カルボキシラート(70)の調製



10

#### 【 0 5 0 5 】

5mlのDCMと5mlの飽和水性 $\text{NaHCO}_3$ 中のテトラヒドロイソキノリン(68)(63  $\mu\text{l}$ 、0.5mmol)の混合物を、0℃にまで冷却した。ホスゲン(990  $\mu\text{l}$ 、トルエン中4 eq. 20%)の溶液を加えた。30分間0℃で撹拌した後、DCM相を分離し、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ の上で乾燥し、蒸発させた。結果として生じる未精製のテトラヒドロイソキノリン-2-カルボニル塩化物(69)を、室温で一晩中、DMAP(5mg)およびDIEA(110  $\mu\text{l}$ )がある状態のDCM(2ml)内で、アミノチオフエン57と結合させた。水性 $\text{NaHCO}_3$ の後処理の後、DCM相を分離し、濃縮し、次に、逆相prep HPLC精製にさらし、45.1%の産出の黄色フォームとして、46.3mgのtert-ブチル4-(4-ブロモフェニル)-2-(2-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリルカルボニルアミノ)チオフエン-3-カルボン酸塩(70)を得た。

20

#### 【 0 5 0 6 】

4-(4-ブロモフェニル)-2-(2-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリルカルボニルアミノ)チオフエン-3-カルボン酸(71A)およびN-[4-(4-ブロモフェニル)(2-チエニル)]-2-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリルカルボキサミド(71B)の調製

30

#### 【 0 5 0 7 】

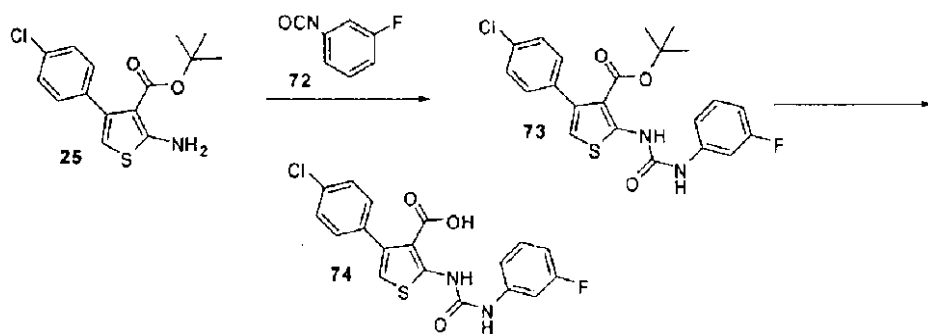
TFA/DCM(1:1、3ml)中のtert-ブチル4-(4-ブロモフェニル)-2-(2-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリルカルボニルアミノ)チオフエン-3-カルボキシラート(70)(46.3mg)の溶液を、40分間室温で撹拌した。蒸発して乾燥させた後、残基をDMF中で溶解し、その後逆相prep HPLC精製にさらした。22.9mgの4-(4-ブロモフェニル)-2-(2-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリルカルボニルアミノ)チオフエン-3-カルボン酸(71A)(産出: 55.5%)および6.1mgのN-[4-(4-ブロモフェニル)(2-チエニル)]-2-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリルカルボキサミド(71B)(産出: 16.3%)を、白色固形物としてそれぞれ分離した。

#### 【 0 5 0 8 】

<実施例X>

40

4-(4-クロロフェニル)-2-(3-(3-フルオロフェニル)ウレイド)チオフエン-3-カルボン酸(74)の合成



【0509】

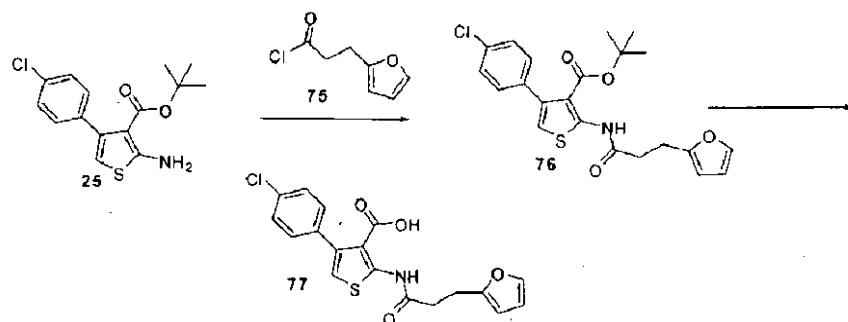
10

アミノチオフェン25、イソシアネート72 DMAPおよびDIEAの混合物を、室温で一晩中、20mLのDCM内で撹拌する。水性 $\text{NaHCO}_3$ の後処理の後、DCM層を分離し、濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィによって精製する。室温でTFA/DCM中のエステル73を撹拌することにより、保護基を取り除く。溶媒を真空内で取り除き、予備のHPLCによって精製する。

【0510】

&lt;実施例Y&gt;

4-(4-クロロフェニル)-2-(3-(フラン-2-イル)プロパンアミド(propanamido))チオフェン-3-カルボン酸(77)の合成



20

【0511】

アミノチオフェン25、酸塩化物75 DMAPおよびDIEAの混合物を、室温で一晩中、20mLのDCM内で撹拌する。水性 $\text{NaHCO}_3$ の後処理の後、DCM層を分離し、濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィによって精製する。室温でTFA/DCM中のエステル76を撹拌することにより、保護基を取り除く。溶媒を真空内で取り除き、予備のHPLCによって精製する。

30

【0512】

&lt;実施例Z&gt;

4-p-トリル-2-(3,4,5-トリメトキシベンズアミド)チオフェン-3-カルボン酸の合成

【0513】

シアン酢酸エチル(5mmol)、及び1-(3,4,5-トリメトキシフェニル)エタノン(5mmol)をトルエン(5mL)中に溶解する。モルホリン(5mmol)を加え、その後活性化されたモレキュラーシーブ(4A)を加える。反応を撹拌下において12時間80℃で行う。反応を室温にまで冷却し、ろ過し、濃縮する。残基をトルエン(5mL)、エタノール(5mL)内で取り上げ、硫黄を加える(0.16g; 5mmol)。反応混合物を12時間70℃で混合しながら加熱する。反応を室温にまで冷却し、溶媒を蒸発させる。残基をHPLCで精製し、エチル(2-アミノ-4-(3,4,5-トリメトキシフェニル)チオフェン-3-カルボキシラートを得る。エチル2-アミノ-4-(3,4,5-トリメトキシフェニル)チオフェン-3-カルボキシラート(5mmol)を、THF(10mL)内の4-メチルベンゾイル塩化物(5mmol)で処理する。反応を撹拌下において10時間室温で行う。反応を1NのNaOH(10mL)および酢酸エチル(15mL)で希釈する。層を分離し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、濃縮する。残基をフラッシュクロマトグラフィで精製し、エチル4-p-トリル-2-(3,4,5-トリメトキシベンズアミド)チオフェン-3-カルボキシラートを得る。エチル4-p-トリル-2-(3,4,5-トリメトキシベンズアミド)チオフェン-3-カルボキシラートを、様々な条件(例えばLiOH、水; LiOH、 $\text{H}_2\text{O}_2$ 、水; あるいはNaOH、水)下で加水分解し、表題化合

40

50

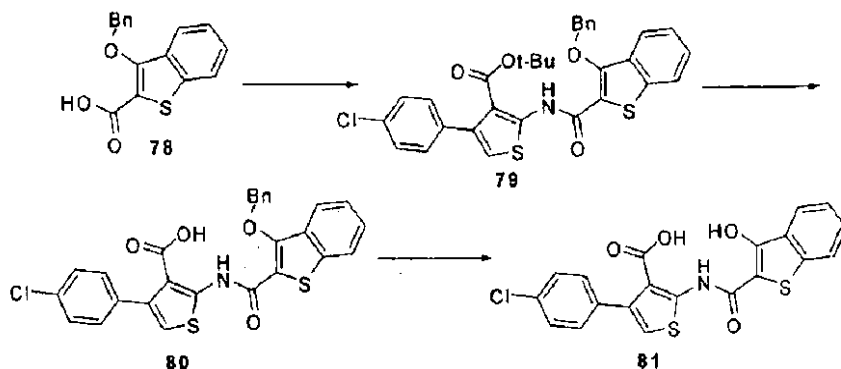


物を得る。

【0514】

<実施例AA>

4-(4-クロロフェニル)-2-[(3-ヒドロキシベンゾ[b]チオフェン-2-イル)カルボニルアミノ]チオフェン-3-カルボン酸(81)の合成



10

【0515】

3-(フェニルメトキシ)ベンゾ[b]チオフェン-2-カルボン酸<sup>1</sup>(78、55mg、0.19mmol)をDCM(1mL)中に溶解し、DMF(1滴)および塩化オキサリル(0.20mL、2.4mmol)で処理した。混合物を、3時間室温で攪拌し、真空下で濃縮した。それをDCM(2mL)内に取り込み、その後tert-ブチル2-アミノ-4-(4-クロロフェニル)チオフェン-3-カルボキシレート(59mg、0.19mmol)およびトリエチルアミン(0.20mL、1.4mmol)で処理した。混合物を室温で20時間攪拌し、その後水性の塩化ナトリウム(3mL)で洗浄し、真空下で濃縮した。残基をHPLCによって精製し、22mg(21%)のtert-ブチル4-(4-クロロフェニル)-2-{[(3-(フェニルメトキシ)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)カルボニルアミノ]チオフェン-3-カルボキシレート(79)を得た。この物質をトリフルオロ酢酸内に取り込み、5時間攪拌した。溶媒を真空下で取り除き、残基をDCM(3mL)中で溶解し、DCM(0.12mL、0.12mmol)中の1.0Mの三臭化ホウ素で処理した。1時間後、DCM(0.40mL、0.40mmol)中の追加の三臭化ホウ素を加え、攪拌を2時間続けた。混合物を水性の重炭酸ナトリウム(3mL)で洗浄し、真空下で濃縮した。残基を予備のHPLCによって精製し、オフホワイト粉末として5.8mg(35%)の81を得た。

20

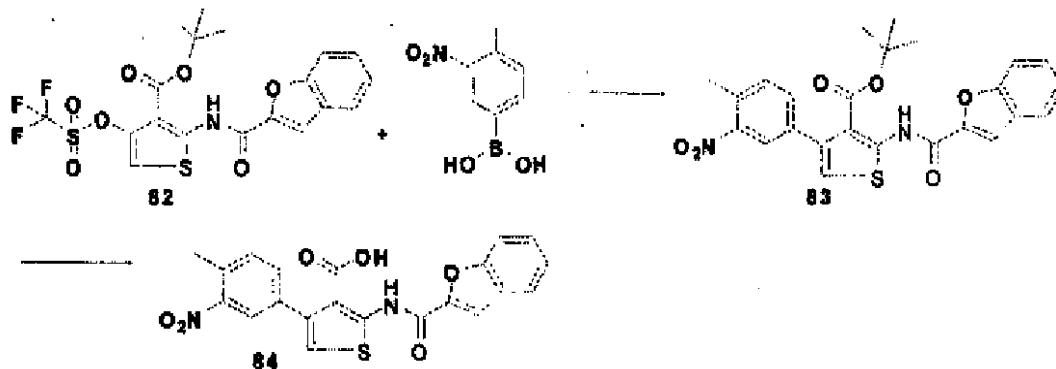
[<sup>1</sup>G.P. Moloney, J.A. Angus, A.D. Robertson, M.J. Stoemer, M. Robinson, L. Lay, C.E. Wright, K. McRae, A. Christopoulos, Aust. J. Chem. 2008, 61(7), 484-499.]

30

【0516】

<実施例AB>

2-(ベンゾフラン-2-カルボニルアミノ)-4-(4-メチル-3-ニトロ-フェニル)チオフェン-3-カルボン酸(84)の合成



40

【0517】

tert-ブチル2-(ベンゾフラン-2-カルボニルアミノ)-4-(トリフルオロメチルスルホニルオキシ)チオフェン-3-カルボキシレート(82、50mg、0.102mmol)、4-メチル-3-ニトロフェニルボロン酸(28mg、0.153mmol)、テトラキス(トリフェニルフォスフィン)パラジウム(0)(1.0mg、0.001mmol)および炭酸ナトリウム(42mg、0.407mmol)を、2:1:1のエタノール、ト

50

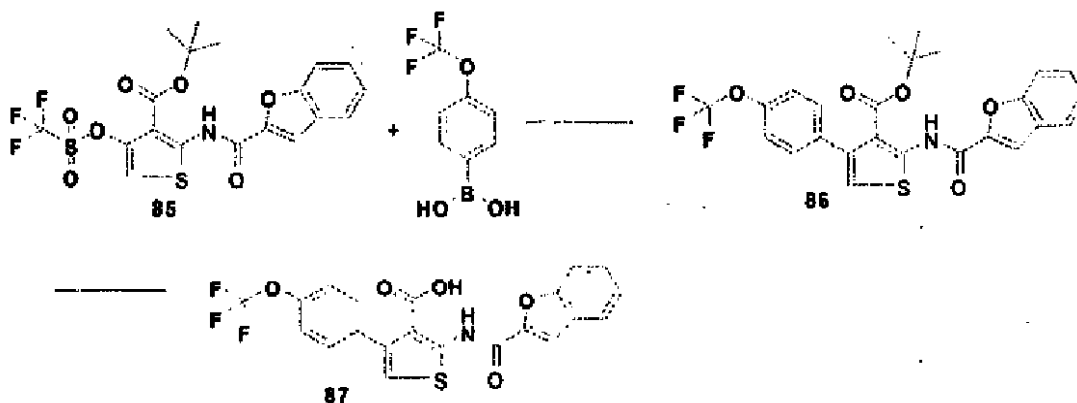
ルエン、水の中で組み合わせ、二相の混合物を70℃で、密封したバイアル内で活発に撹拌した。2時間後、混合物をセライト、および塩化メチレンですすがれたセライトを通してろ過した。濾液の有機フラクションを水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、濃縮し、メタノール内で粉末にし、遠心分離機にかけ、デカントして、結果として生じる固体を真空下で乾燥し、塩化メチレンとトリフルオロ酢酸の1:1の混合物で処理した。4時間後、混合物を真空内で濃縮し、残基を塩化メチレン内で粉末にし、遠心分離機にかけ、デカントし、高真空下で乾燥し、白色粉末(35.2mg、43%)として84を得た。

$^1\text{H}$  NMR(500MHz、DMSO  $d_6$ )  $\delta$ 13.48(br、1H)、12.57(br、1H)、7.96(s、1H)、7.86(m、2H)、7.76(d、1H)、7.64(d、1H)、7.57(t、1H)、7.49(d、1H)、7.42(t、1H)、2.55(s、3H)ppm

#### 【0518】

##### <実施例AC>

2-(ベンゾフラン-2-カルボニルアミノ)-4-[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]チオフェン-3-カルボン酸(87)の合成



#### 【0519】

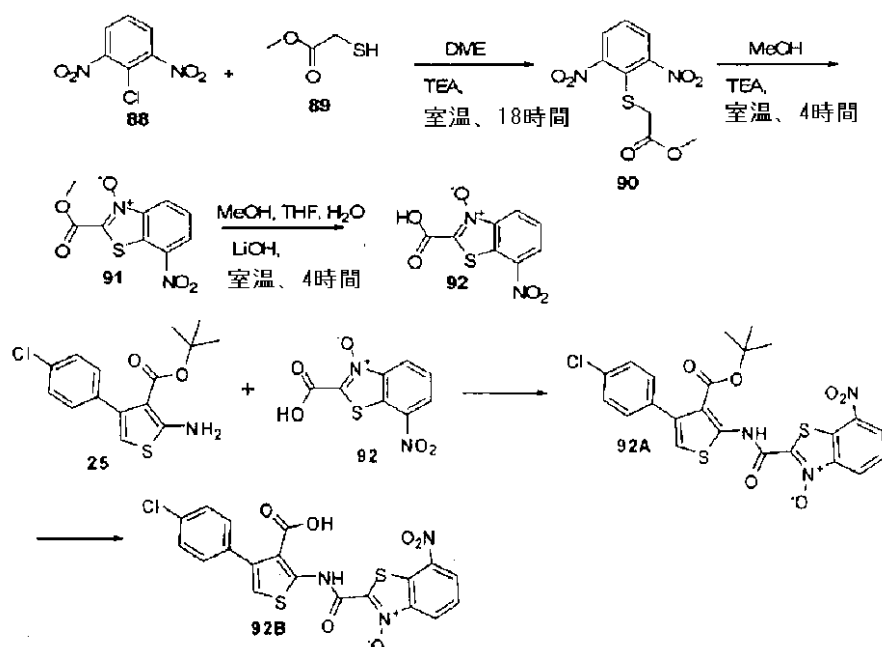
tert-ブチル2-(ベンゾフラン-2-カルボニルアミノ)-4-(トリフルオロメチルスルホニルオキシ)チオフェン-3-カルボキシレート(85、50mg、0.102mmol)、4-(トリフルオロメトキシ)フェニルボロン酸(32mg、0.153mmol)、テトラキス(トリフェニルフォスフィン)パラジウム(0)(1.0mg、0.001mmol)および炭酸ナトリウム(42mg、0.407mmol)を、2:1:1のエタノール、トルエン、水の中で組み合わせ、二相の混合物を70℃で、密封したバイアル内で活発に撹拌した。2時間後、混合物をセライト、および塩化メチレンですすがれたセライトを通してろ過した。濾液の有機フラクションを水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、濃縮し、調整層クロマトグラフィ(preparative layer chromatography)(10%の酢酸エチル/ヘキサン)により精製し、塩化メチレンとトリフルオロ酢酸の1:1の混合物で処理した。4時間後、混合物を真空内で濃縮し、残基を塩化メチレン内で粉末にし、遠心分離機にかけ、デカントし、高真空下で乾燥し、白色粉末(11.1mg、25%)として87を得た。

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz、DMSO  $d_6$ )  $\delta$ 13.35 (br、1 H)、12.55 (br、1 H)、7.87 (d、1 H)、7.86 (s、1 H)、7.76 (d、1 H)、7.57 (t、1 H)、7.49 (d、2 H)、7.42 (t、1 H)、7.36 (d、2 H)、7.08 (s、1 H) ppm。ESI MS [M + H] 448.26

#### 【0520】

##### <実施例AD>

4-(4-クロロフェニル)-2-(7-ニトロ-3-オキソベンゾチアゾール-2-イルカルボニルアミノ)チオフェン-3-カルボン酸(92B)の合成



10

## 【 0 5 2 1 】

1,2-ジメトキシエタン(DME、20mL)中の2-クロロ-1,3-ジニトロベネン(dinitrobenene)8  
8(2.02g、10mmol)の溶液に、メチルメルカプト89(1.6g、15mmol)およびトリエチルアミン  
(TEA、6mL、40mmol)を加えた。反応混合物を、室温で一晩中撹拌した。反応混合物を1Mの  
NaOH(100ml)で急冷した。有機層を分離し、水性物をEtOAc(100mL x 2)で抽出した。結合  
した有機層を乾燥し( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )、真空内で濃縮した。残基をMeOH(100ml)内で溶解し、10ml  
のTEAを加えた。反応混合物を4時間室温で撹拌した。反応溶液を真空内で濃縮した。固体  
を濾過により収集して乾燥し、黄色固形物として91(2g、80%)を得た。

20

## 【 0 5 2 2 】

THF(20ml)中の91の溶液に、MeOH(20mL)および2MのLiOH(20mL)を加えた。反応混合物を  
、室温で一晩中撹拌した。有機溶媒を真空内で取り除いた。残基を $\text{H}_2\text{O}$ (100mL)内で懸濁し  
、氷水槽内で冷却した。冷却された水性物に、pH<2になるまで1MのHClを加えた。固体を  
濾過により収集して乾燥し、黄色固形物として酸92を得た。

30

## 【 0 5 2 3 】

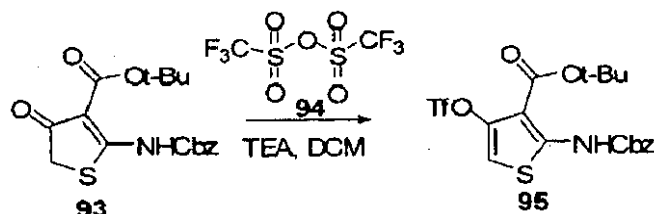
2mlのDCM中のアミノチオフエン(25、63mg、0.2mmol)、ベンゾチアゾール-2-塩化カルボ  
ニル92(i)(36mg、0.3mmol)、140  $\mu\text{L}$ のDIEAおよび2mgのDMAPの混合物を、室温で一晩中撹  
拌する。水性 $\text{NaHCO}_3$ で後処理した後、DCM層(ca. 3ml)を5分間、2mlの1NのNaOHで振り混ぜ  
る。有機相を分離し、濃縮し、次に、prep HPLC精製にさらし、後に1時間室温でTFA/DCM(  
1:1、3ml)内で撹拌されるN酸化生成物を得る。蒸発して乾燥させた後、固形残基を、DCM  
で粉末にし、生成物を産出する。

## 【 0 5 2 4 】

<実施例AE>

7-ニトロ-3-オキソベンゾチアゾール-2-カルボン酸(95)の合成

40



## 【 0 5 2 5 】

アルゴンの雰囲気の下で、Tf<sub>2</sub>O(7.22mL、12.1g、42.9mmol)を、-78 °CでのDCM(160mL)内  
の93(12.0g、34.3mmol)およびトリエチルアミン(9.57mL、6.95g、68.7mmol)の撹拌された  
溶液に、液滴で加えた。混合物を4時間かけて10 °Cにまで暖めた。溶液を水(150mL)で急冷

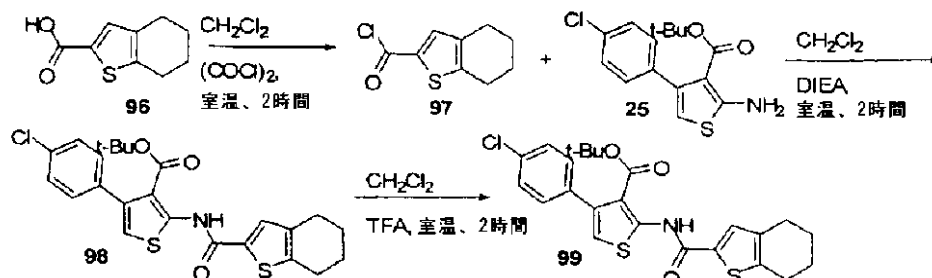
50

した。混合物をジクロロメタン(3×200mL)で抽出し、NaSO<sub>4</sub>の上で乾燥し、減圧下で濃縮した。クロマトグラフィ(ISCOシステム、シリカ、30分にわたる0-50%のEtOAc-ヘキサン)による混合物の精製は、結晶性固体として95(15.12g、91%)を提供した。

#### 【0526】

##### <実施例AF>

4-(4-クロロフェニル)-2(4,5,6,7-テトラヒドロベンゾ[b]チオフェン-2-イル)カルボニルアミノ]チオフェン-3-カルボン酸(99)の合成



10

#### 【0527】

CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(2ml)中の96(91mg、0.5mmol)の溶液に、塩化オキサリル(127mg、1mmol)および4-ジメチルアミノピリジン(DMAP、36mg、0.3mmol)を加えた。反応混合物を、2時間室温で撹拌した。溶媒を真空内で取り除き、乾燥した。残基をCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(2ml)内で溶解し、25(62mg、0.2mmol)をN,N-ジイソプロピルエチルアミン(DIEA、260mg、2mmol)と共に加えた。混合物を、2時間室温で撹拌した。反応混合物を、飽和NaHCO<sub>3</sub>(10ml)で急冷し、tert-ブチルエステル98をEtOAc(10ml x 2)で抽出した。結合した有機層を乾燥し(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、真空内で濃縮した。残基をCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(2ml)内で溶解し、TFA(0.5ml)を加えた。混合物を、2時間室温で撹拌した。最終生成物をHPLCによって精製した。所望の生成物を包含しているフラクションを組み合わせ、濃縮した。化合物99(62.8mg、75%)を白色固形物として得た。LC-MS:calcd for C<sub>20</sub>H<sub>16</sub>ClNO<sub>3</sub>S<sub>2</sub>:418(M+1)。

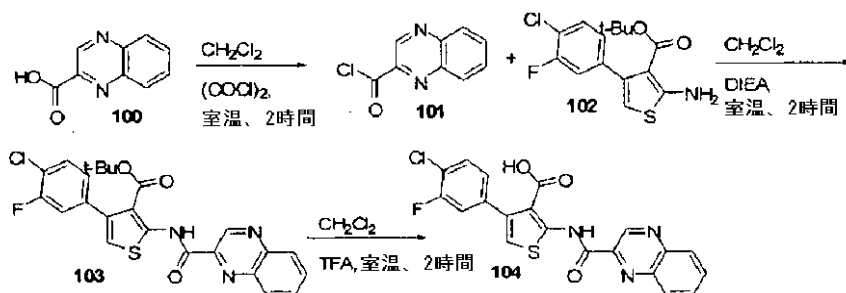
20

#### 【0528】

##### <実施例AG>

4-(4-クロロ-3-フルオロフェニル)-2(キノキサリン-2-イル)カルボニルアミノ]チオフェン-3-カルボン酸(104)の合成

30



#### 【0529】

CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(2ml)中の100(43.5mg、0.25mmol)の溶液に、塩化オキサリル(64mg、0.5mmol)および4-ジメチルアミノピリジン(DMAP、12mg、0.1mmol)を加えた。反応混合物を、2時間室温で撹拌した。溶媒を真空内で取り除き、乾燥した。残基をCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(2ml)内で溶解し、8(66mg、0.2mmol)をN,N-ジイソプロピルエチルアミン(DIEA、260mg、2mmol)と共に加えた。混合物を、2時間室温で撹拌した。反応混合物を、飽和NaHCO<sub>3</sub>(10ml)で急冷し、tert-ブチルエステル103をEtOAc(10ml x 2)で抽出した。結合した有機層を乾燥し(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、真空内で濃縮した。残基をCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(2ml)内で溶解し、TFA(0.5ml)を加えた。混合物を、2時間室温で撹拌した。最終生成物をHPLCによって精製した。所望の生成物を包含しているフラクションを組み合わせ、濃縮した。化合物104(52.7mg、61%)を黄色固形物として得た。

40

LC-MS:calcd. for C<sub>20</sub>H<sub>11</sub>ClFN<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S:428(M+1)

#### 【0530】

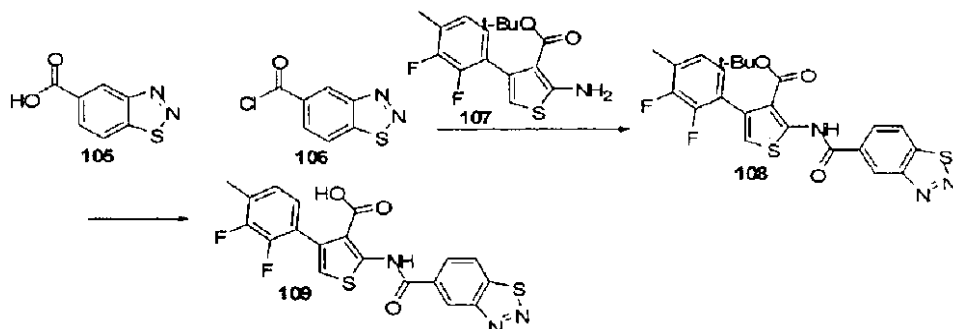
50

$^1\text{H}$  NMR(DMSO- $d_6$ ) 7.17(s, 1H)、7.25(dd, 1H,  $J=2.0$ 、8.3)、7.47(dd, 1H,  $J=2.0$ 、10.5)、7.58(t, 1H,  $J=8.1$ )、8.04-8.09(m, 2H)、8.16-8.18(m, 1H)、8.26-8.28(m, 1H)、9.64(s, 1H)、13.29(s, 1H)、13.48(bs, 1H)

【0531】

<実施例AH>

2-(ベンゾ[3,4-d]1,2,3-チアジアゾール(thiadiazol)-5-イルカルボニルアミノ-4-(2,3-ジフルオロ-4-メチルフェニル)チオフェン-3-カルボン酸(109)の合成



10

【0532】

10mlのDCM中のベンゾ-1,2,3-チアジアゾール-5-カルボン酸(105)(360mg、2mmol)の溶液に、塩化オキサリル(1.68ml、10eq.)を加え、その後cat. DMFを加えた。蒸発して乾燥する前に、結果として生じる溶液を、室温で3時間攪拌した。未精製の酸塩化物106を10mlのDCM内で溶解した。上記の溶液に、アミノチオフェン107(542mg、1.67mmol)、DMAP(5mg)およびDIEA(1.05ml)を加えた。室温で夜通し攪拌された後、反応は水性 $\text{NaHCO}_3$ で後処理される。DCM層を分離して濃縮した。結果として生じる残基を、2時間室温で、40mlのTHF/MeOH/ $\text{H}_2\text{O}$ (5:4:1)中の3mlの1NのNaOHで攪拌し、次にpH ca. 7まで1NのHClで中和した。MeOHとTHFの除去の後、残りの懸濁剤を、水で希釈した。沈殿物をろ過し、水で洗浄し、乾燥して、乳白色の固形物として、3時間室温でのTFA/DCM(1:1、10ml)内で、後に攪拌される567mgの108を得た。蒸発させて乾燥した後、固形残基をMeOHで粉末にし、ろ過し、MeOHで洗浄し、ジオキサンから凍結乾燥して、オフホワイト固形物(全収率: 51.8%)として373mgの109を得た。

20

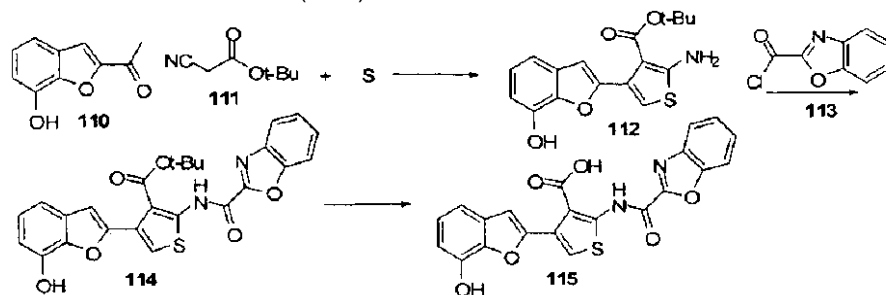
$^1\text{H}$  NMR(DMSO- $d_6$ ) 13.4(bs, 1H)、12.50(s, 1H)、9.21(s, 1H)、8.65(dd, 1H)、8.29(dd, 1H)、7.15(s, 1H)、7.10 (m, 2H)

30

【0533】

<実施例AI>

2-(ベノキサゾール-2-イルカルボニルアミノ)-4-(7-ヒドロキシベンゾフラン-2-イル)チオフェン-3-カルボン酸(115)の合成



40

【0534】

t-BuOH(6ml)中の2-アセチル-7-ヒドロキシ-ベンゾフラン(1.06g、6mmol)、t-シアノ酢酸ブチル(110、840  $\mu\text{l}$ 、6mmol、1eq.)、硫黄(192mg、6mmol)およびモルホリン(630  $\mu\text{l}$ 、1.2eq)の混合物を、72時間60 で加熱した。赤い反応混合物を蒸発し、モルホリンおよびt-BuOHを取り除いた。残基をDCM中で溶解し、正相の精製にさらした。所望の生成物を包含しているフラクションを収集した。濃度は、黄色のフォーム(産出:38%)として756mgの112を与えた。

50

## 【0535】

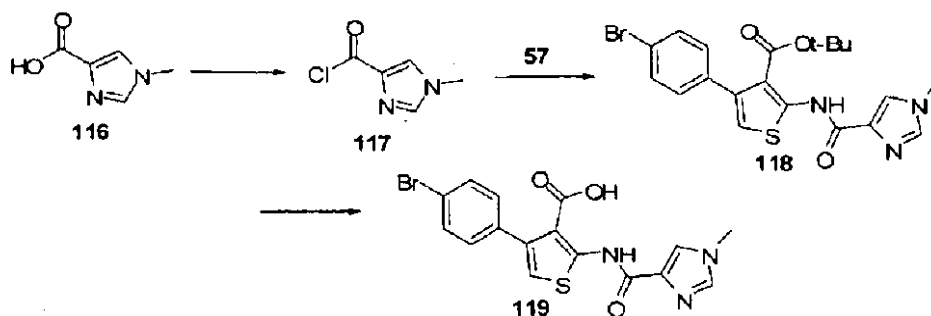
2mlのDCM中のアミノチオフェン112(66mg、0.2mmol)、ベンゾキサゾール-2-塩化カルボニル113(91mg、0.5mmol)、261  $\mu$ LのDIEAおよび2mgのDMAPの混合物を、室温で一晩中撹拌した。水性NaHCO<sub>3</sub>での後処理後、DCM層を分離して濃縮した。結果として生じる残基を、1時間室温で、3mlのTHF/MeOH/H<sub>2</sub>O(5:4:1)中の0.5mlの1NのNaOHで撹拌し、次にpH ca. 7まで1NのHClで中和した。濃縮して乾燥した後、残基をDMF内で溶解し、prep HPLC精製にさらし、黄色の固形物として、40分間室温でのTFA/DCM(1:1、3ml)内で後に撹拌された58mgの114を得た。室温で蒸発させて乾燥させた後、固形残基をDMF内で溶解し、prep HPLC精製にさらし、黄色固形物として26.7mgの115を得た。

<sup>1</sup>H NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) 12.8(bs, 1H)、9.98(s, 1H)、8.01(d, 1H)、7.96(d, 1H)、7.66(t, 1H)、7.56(m, 2H)、7.06 (m, 3H)、6.74(d, 1H)

## 【0536】

<実施例AJ>

4-(4-ブロモフェニル)-2-[(1-メチルイミダゾール-4-イル)カルボニルアミノ]チオフェン-3-カルボン酸(119)の合成



## 【0537】

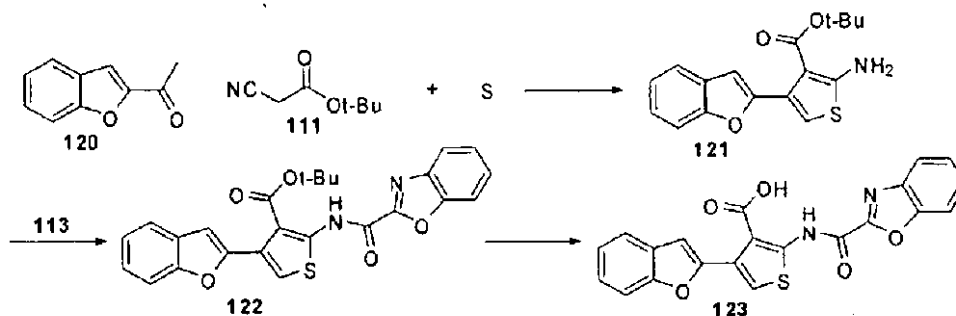
3mlのDCM中の1-メチル-イミダゾール-4-カルボン酸(116)(114mg、0.9mmol)の溶液に、塩化オキサリル(382  $\mu$ l)を加え、その後cat. DMFを加えた。蒸発して乾燥する前に、結果として生じる溶液を、室温で3時間撹拌した。未精製の酸塩化物を2mlのDCMに溶解した。上記の溶液に、アミノチオフェン57(39mg、0.11mmol)、DMAP(5mg)およびDIEA(238ml)を加えた。30 で一晩中撹拌した後、反応を水性NaHCO<sub>3</sub>で後処理した。DCM層を分離して濃縮した。結果として生じる残基(未精製の118)を、1時間45 で3mlのTFA/DCM/H<sub>2</sub>O(6:3:1)中の3mlの1NのNaOHで撹拌した。濃縮して乾燥した後、残基をDMF内で溶解し、prep HPLC精製にさらし、オフホワイト固形物(全収率: 60%)として26.8mgの119を得た。

LC-MS:calculated M= 406.25;observed M= 407.87。

## 【0538】

<実施例AK>

4-ベンゾ[d]フラン-2-イル-2-(ベンゾオキサゾール(benzoxazol)-2-イルカルボニルアミノ)チオフェン-3-カルボン酸(123)の合成



## 【0539】

t-BuOH(4ml)中の2-アセチル-ベンゾフラン(120、640mg、4mmol)、t-シアノ酢酸ブチル(111、629  $\mu$ l、4.4mmol、1.1 eq.)、硫黄(141mg、4.4mmol)およびモルホリン(420  $\mu$ l、1.2

eq)の混合物を、72時間60℃で加熱した。赤い反応混合物を蒸発し、モルホリンおよびt-BuOHを取り除いた。残基をDCM中で溶解し、正相の精製にさらした。所望の生成物を包含しているフラクションを収集した。濃度は、茶色の固形物(産出: 44.6%)として563mgの121を与えた。

【0540】

2mlのDCM中のアミノチオフェン121(63mg、0.2mmol)、ベンゾフラン-2-塩化カルボニル13(54mg、0.3mmol)、140μLのDIEAおよび2mgのDMAPの混合物を、室温で一晩中撹拌した。水性NaHCO<sub>3</sub>で後処理した後、DCM層(ca. 3ml)を5分間、2mlの1NのNaOHで振り混ぜた。有機相を分離し、濃縮し、次に、prep HPLC精製にさらし、黄色固形物として、後に1時間室温でのTFA/DCM(1:1、3ml)内で撹拌された54.4mgの122を得た。蒸発させて乾燥した後、固形残基を、DCMで粉末にし、黄色固形物として41mgの123を得た。

<sup>1</sup>H NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) 13.72(bs, 1H)、12.42(s, 1H)、7.88(s, 1H)、7.87(d, 1H)、7.76(d, 1H)、7.67(d, 1H)、7.56(t, 2H)、7.54(s, 1H)、7.42(t, 1H)、7.31(t, 1H)、7.25(t, 1H)、7.14(s, 1H)

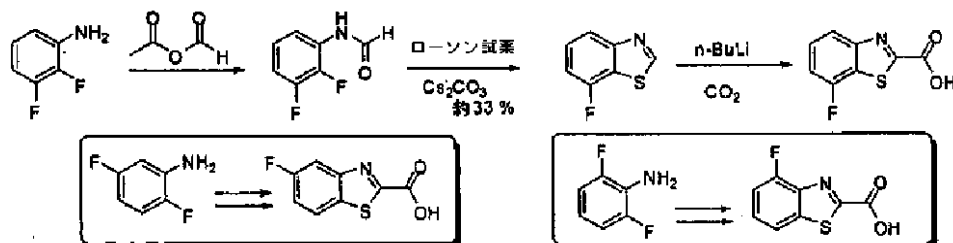
【0541】

<実施例AL>

ベンゾチアゾール環(Xが式(I)の化合物のベンゾチアゾール環である場合)の合成

【0542】

本明細書に記載されているものは、以下に示されるような式(I)の化合物のベンゾチアゾール環部分を調製する方法である。



【0543】

幾つかの実施形態では、式(I)の化合物のベンゾチアゾール環部分は少なくとも1つのRで置換される。別の実施形態では、ベンゾチアゾール環は、F、Cl、Br、Iから選択された少なくとも1つのRで置換される。

【0544】

<生物学の実施例>

<インビトロでの実施例>

<実施例1>

細胞内カルシウム濃度を調節する薬剤のためのインビトロでのスクリーニング

【0545】

細胞内のカルシウムを調節する式(I)-(V)の化合物のような本明細書に記載の化合物をスクリーニングするために、蛍光ベースのアッセイを使用した。

【0546】

A.Orai1/STIM1安定細胞(Stable Cell)における、貯蔵量に誘発されるカルシウム流入の蛍光ベースのアッセイ

<細胞>

組み換え型ヒトSTIM1およびOrai1を安定して発現する細胞を、ヒトSTIM1を安定して過剰発現するHEK-293細胞へと、ヒトOrai1発現プラスミド(pcDNA3.1-Orai1-cmyc)をトランスフェクトすることにより生成した(Roos 等による論文 2005 JCB 169(3): 435-445)。STIM1およびOrai1タンパク質の両方を安定して発現する細胞の群体を選択し、次に、限界希釈法によってサブクローン化した。細胞を、10%のFBSおよび適切な選択マーカーを備えた完全培地中の37℃/6%のCO<sub>2</sub>で培養した。

【0547】

## &lt;アッセイ&gt;

アッセイを行なう前の日に、Orai1/STIM1安定細胞を、384ウェルプレート内での90-95%の集密の、50  $\mu$ Lの完全培地においてプレート上に蒔いた。細胞を、37  $^{\circ}$ C/6%のCO<sub>2</sub>で一晩中成長させた。アッセイの日に、完全培地内での1.5  $\mu$ M Fluo-4-AM (Invitrogen)を細胞に加え、その後、室温で1時間インキュベートした。細胞を、一度Ca<sup>2+</sup>遊離HBSS(Hank's 緩衝生理食塩水溶液)の中で洗浄し、35  $\mu$ LのCa<sup>2+</sup>遊離HBSSを、各々の容器に加えた。10  $\mu$ LのCa<sup>2+</sup>遊離HBSS溶液において、試験化合物を容器に加え、4.5Xで所望の終末濃度を調製し、室温で30分間インキュベートした。その後、最初の基線蛍光シグナルをFLIPR<sup>384</sup>(分子素子)プレートリーダーで測定した。カルシウム流入を、HBSSに5  $\mu$ Lの10X CaCl<sub>2</sub> (10mM)を加えることにより始め、細胞の蛍光の変化をFLIPR<sup>384</sup>プレートリーダーで測定した。各々の容器では、細胞の中へのカルシウム流入の結果として蛍光シグナルの光度を、カルシウムの追加の後に測定された最大蛍光シグナルと、最初の基線蛍光シグナル(指定されたPeak-Basal)との間の差の計算により測定した。IC<sub>50</sub>値を、Peak-Basalシグナルの50%を阻害した濃度として、典型的に計算した(表A)。

10

【0548】

B. RBL-2H3細胞における、ストア作動性カルシウム流入の蛍光ベースのアッセイ

## &lt;細胞&gt;

RBL-2H3細胞をATCCから得て、37  $^{\circ}$ C/6%のCO<sub>2</sub>で10%のFBSを備えた完全培地内で維持した。

【0549】

20

## &lt;アッセイ&gt;

アッセイを行なう前の日に、RBL-2H3細胞を、384ウェルプレート内での50  $\mu$ Lの完全培地においてプレート上に蒔いた。細胞を、37  $^{\circ}$ C/6%のCO<sub>2</sub>で一晩中成長させ、翌日までに50-60%の集密に成長させる。アッセイの日に、完全培地内での1.5  $\mu$ M Fluo-4-AM色素 (Invitrogen)を加え、室温で1時間インキュベートした。細胞を、Ca<sup>2+</sup>遊離HBSSバッファの中で2度洗浄し、35  $\mu$ LのCa<sup>2+</sup>遊離HBSSバッファを、各々の容器に加えた。4.5Xの所望の濃度でのCa<sup>2+</sup>遊離HBSS溶液中で調製された10  $\mu$ Lの試験化合物を容器に加え、室温で5分間インキュベートする。5.5Xの所望の濃度(5.5  $\mu$ M)でのCa<sup>2+</sup>遊離HBSS溶液中で調製された10  $\mu$ Lのタブシガルギンを各々容器に加え、室温で25分間インキュベートする。最初の基線蛍光シグナルをFLIPR<sup>384</sup>(分子素子)プレートリーダーで測定する。HBSS(12mM)中の5  $\mu$ Lの12Xカルシウムを加え、細胞の蛍光の変化をFLIPR<sup>384</sup>プレートリーダーで測定する。各々の容器では、細胞の中へのカルシウム流入による時間の作用である蛍光シグナルの変更を、カルシウムの追加の後に7秒測定された蛍光シグナルと、0時間(t=0)での最初の基線蛍光シグナルとの間の差の計算により測定した。このパラメーターを上昇で示す。

30

IC<sub>50</sub>値を、50%の上昇が阻害される濃度として計算する。

【0550】

式(I)-(V)の化合物は、このアッセイにおいて抑制性である。

【0551】

C. ジャーカット細胞における、ストア作動性カルシウム流入の蛍光ベースのアッセイ

## &lt;細胞&gt;

40

ジャーカットE6-1細胞をATCCから得て、37  $^{\circ}$ C/6%のCO<sub>2</sub>で10%のFBSを備えた完全培地内で維持した。

【0552】

## &lt;アッセイ&gt;

アッセイを行なう前の日、ジャーカットE6-1細胞をT-175フラスコ中の完全培地内での200万の細胞/mLの密度で蒔く。細胞を、37  $^{\circ}$ C/6%のCO<sub>2</sub>で一晩中成長させる。翌日に、完全培地内の1.5  $\mu$ M Fluo-4-AM色素 (Invitrogen)を加え、室温で1時間インキュベートする。細胞を集め、Ca<sup>2+</sup>遊離HBSSバッファで2度洗浄し、384ウェルプレート内の35  $\mu$ LのCa<sup>2+</sup>遊離HBSSバッファ中で培養する。4.5Xの所望の濃度でのCa<sup>2+</sup>遊離HBSS溶液中で調製された10  $\mu$ Lの試験化合物を容器に加え、室温で5分間インキュベートする。5.5Xの所望の濃度(5.5

50



$\mu\text{M}$ )での $\text{Ca}^{2+}$ 遊離HBSS溶液中で調製された $10\mu\text{L}$ のタブシガルギンを容器に加え、室温で25分間インキュベートする。最初の基線蛍光シグナルをFLIPR<sup>384</sup>(分子素子)プレートリーダーで測定する。HBSS(12mM)中の $5\mu\text{L}$ の12Xカルシウムを加え、細胞の蛍光の変化をFLIPR<sup>384</sup>プレートリーダーで測定する。各々の容器では、細胞の中へのカルシウム流入による時間の作用である蛍光シグナルの変更を、カルシウムの追加の後に7秒測定された蛍光シグナルと、0時間( $t=0$ )での最初の基線蛍光シグナルとの間の差の計算により測定した。このパラメーターを上昇で示す。 $\text{IC}_{50}$ 値を、50%の上昇が阻害される濃度として計算する。

【0553】

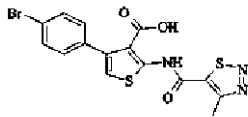
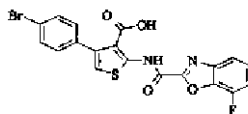
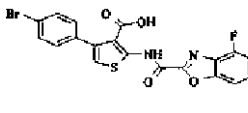
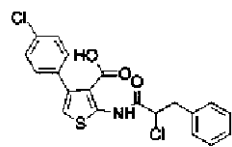
式(I)-(V)の化合物は、このアッセイにおいて抑制性である。

【0554】

10

表A

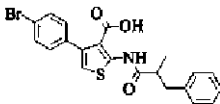
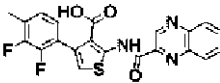
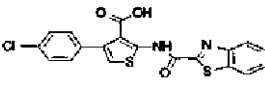
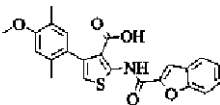
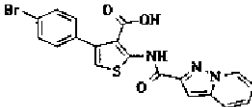
代表的な化合物のためのインビトロのデータ:

化合物 No.	構造	$\text{IC}_{50}(\mu\text{M})$ JR251	$\text{IC}_{50}(\mu\text{M})$ RBL
A		C	C
B		A	A
C		A	A
D		A	A

20

30

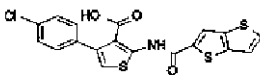
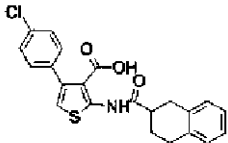
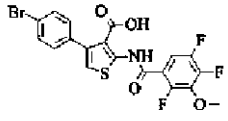
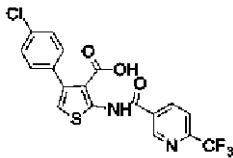
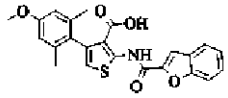
40

E		A	A
F		A	A
G		A	A
H		A	A
I		A	A

10

20

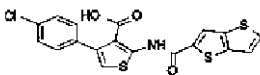
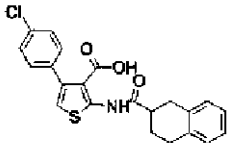
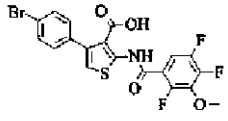
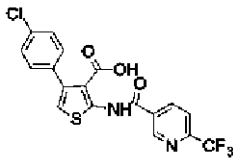
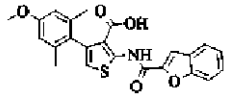
30

J		A	A
K		A	A
L		A	--
M		C	--
N		A	A

10

20

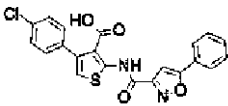
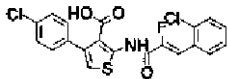
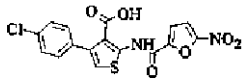
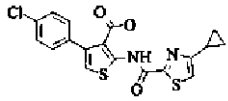
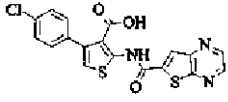
30

J		A	A
K		A	A
L		A	--
M		C	--
N		A	A

10

20

30

T		B	--
U		C	--
V		A	A
W		A	A
X		A	A

10

20

30

- = 測定されていない;  $IC_{50}$  ( $\mu M$ ): 0 A 0.5; 0.5 < B 1.0; 1.0 < C 10

40

【 0 5 5 5 】

また、本明細書に記載されるものは、ほんの一例として以下のもののような、JR<sub>2</sub>51またはRBL細胞のいずれか、又はその両方において、10  $\mu M$ 未満の $IC_{50}$  ( $\mu M$ )を有している化合物である。即ち、

4-(4-メトキシフェニル)-2-(3-フェニルプロパンアミド)チオフエン-3-カルボン酸、  
 4-(2,4-ジクロロフェニル)-2-(3-フェニルプロパンアミド)チオフエン-3-カルボン酸、  
 4-(4-クロロフェニル)-2-(2-フェニルアセトアミド)チオフエン-3-カルボン酸、  
 4-(4-シアノフェニル)-2-(3-フェニルプロパンアミド)チオフエン-3-カルボン酸、  
 2-(2-(4-クロロフェニル)-3-メチルブタンアミド)-4-(3,4-ジクロロフェニル)チオフエン-3-カルボン酸、

50

- 2-(3-ベンジルウレイド)-4-(4-ブromoフェニル)チオフェン-3-カルボン酸、  
 4-(3,4-ジクロロフェニル)-2-(2-3-メトキシフェニル)アセトアミド)チオフェン-3-カルボン酸、  
 4-(3,4-ジクロロフェニル)-2-(3-フェニルプロパンアミド)チオフェン-3-カルボン酸、  
 4-(4-ブromoフェニル)-2-(3,3-ジフェニルプロパンアミド)チオフェン-3-カルボン酸、  
 4-(4-ブromoフェニル)-2-(3-(2,4-ジフルオロフェニル)プロパンアミド)チオフェン-3-カルボン酸、  
 4-(4-ブromoフェニル)-2-(3-(3,4-ジフルオロフェニル)プロパンアミド)チオフェン-3-カルボン酸、  
 4-(4-ブromoフェニル)-2-(3-(3-フルオロフェニル)プロパンアミド)チオフェン-3-カルボン酸、  
 4-(4-ブromoフェニル)-2-(3-(4-フルオロフェニル)プロパンアミド)チオフェン-3-カルボン酸、  
 4-(4-ブromoフェニル)-2-(3-フェニルプロパンアミド)チオフェン-3-カルボン酸、  
 4-(4-クロロフェニル)-2-(3,3-ジフェニルプロパンアミド)チオフェン-3-カルボン酸、  
 4-(4-クロロフェニル)-2-(3-(2,4-ジフルオロフェニル)プロパンアミド)チオフェン-3-カルボン酸、  
 4-(4-クロロフェニル)-2-(3-(3,4-ジフルオロフェニル)プロパンアミド)チオフェン-3-カルボン酸、  
 4-(4-クロロフェニル)-2-(3-(3-クロロフェニル)プロパンアミド)チオフェン-3-カルボン酸、  
 4-(4-クロロフェニル)-2-(3-(3-フルオロフェニル)プロパンアミド)チオフェン-3-カルボン酸、  
 4-(4-クロロフェニル)-2-(3-(4-クロロフェニル)プロパンアミド)チオフェン-3-カルボン酸、  
 4-(4-クロロフェニル)-2-(3-(4-フルオロフェニル)プロパンアミド)チオフェン-3-カルボン酸、  
 4-(4-クロロフェニル)-2-(3-フェニルプロパンアミド)チオフェン-3-カルボン酸、  
 4-(4-クロロフェニル)-2-(4-フェニルブタンアミド)チオフェン-3-カルボン酸、  
 2-(1,5-ジメチル-1H-ピラゾール-3-カルボキシアミド)-4-p-トリチオフェン-3-カルボン酸、  
 4-(4-ブromoフェニル)-2-(1-メチル-1H-イミダゾール-4-カルボキサミド)チオフェン-3-カルボン酸、  
 4-(4-ブromoフェニル)-2-(3-フェニル-1,2,4-オキサジアゾール(oxadiazol)-5-イルアミノ)チオフェン-3-カルボン酸、  
 4-(4-ブromoフェニル)-2-(4-メチル-1,2,3-チアジアゾール-5-カルボキサミド)チオフェン-3-カルボン酸、  
 4-(4-ブromoフェニル)-2-(5-クロロ-1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド)チオフェン-3-カルボン酸、  
 4-(4-クロロフェニル)-2-(1-メチル-1H-イミダゾール-4-カルボキサミド)チオフェン-3-カルボン酸、  
 4-(4-クロロフェニル)-2-(1-メチル-5-フェニル-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド)チオフェン-3-カルボン酸、  
 4-(4-クロロフェニル)-2-(1-フェニル-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド)チオフェン-3-カルボン酸、  
 4-(4-クロロフェニル)-2-(1-フェニル-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド)チオフェン-3-カルボン酸、  
 4-(4-クロロフェニル)-2-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-カルボキサミド)チオフェン-3-カルボン酸、  
 4-(4-クロロフェニル)-2-(3-フェニル-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド)チオフェン-3-

- カルボン酸、  
 4-(4-クロロフェニル)-2-(4-シクロプロピルチアゾール-2-カルボキサミド)チオフェン-3-カルボン酸、  
 4-(4-クロロフェニル)-2-(4-メチル-1,2,3-チアジアゾール-5-カルボキサミド)チオフェン-3-カルボン酸、  
 4-(4-クロロフェニル)-2-(5-フラン-2-イル)-1-メチル-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド)チオフェン-3-カルボン酸、  
 4-(4-クロロフェニル)-2-(5-フェニルイソキサゾール-3-カルボキサミド)チオフェン-3-カルボン酸、  
 4-(4-クロロフェニル)-2-(イソキサゾール-5-カルボキサミド)チオフェン-3-カルボン酸 10  
 、  
 4-(4-クロロフェニル)-2-(チアゾール-4-カルボキサミド)チオフェン-3-カルボン酸、  
 tert-ブチル-4-(4-プロモフェニル)-2-(4-メチル-1,2,3-チアジアゾール-5-カルボキサミド)チオフェン-3-カルボン酸、  
 tert-ブチル-4-(4-プロモフェニル)-2-(5-クロロ-1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド)チオフェン-3-カルボン酸、  
 4-(4-プロモフェニル)-2-(2-ヒドロキシ-6-メチルイソニコチンアミド)チオフェン-3-カルボン酸、  
 4-(4-プロモフェニル)-2-(6-(トリフルオロメチル)ニコチンアミド)チオフェン-3-カルボン酸、 20  
 4-(4-プロモフェニル)-2-(6-フルオロピコリンアミド(fluoropicolinamido))チオフェン-3-カルボン酸、  
 4-(4-プロモフェニル)-2-(6-メトキシピコリンアミド(methoxypicolinamido))チオフェン-3-カルボン酸、  
 4-(4-プロモフェニル)-2-(6-メチルニコチンアミド)チオフェン-3-カルボン酸、  
 4-(4-プロモフェニル)-2-(ピラジン-2-カルボキサミド)チオフェン-3-カルボン酸、  
 4-(4-プロモフェニル)-2-(ピリダジン-4-カルボキサミド)チオフェン-3-カルボン酸、  
 4-(4-クロロフェニル)-2-(2,6-ジクロロニコチンアミド)チオフェン-3-カルボン酸、  
 4-(4-クロロフェニル)-2-(2,6-ジメトキシニコチンアミド)チオフェン-3-カルボン酸、  
 4-(4-クロロフェニル)-2-(2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-5-カルボキサミド)チオフェン-3-カルボン酸、 30  
 4-(4-クロロフェニル)-2-(4-フェニルピリミジン-2-カルボキサミド)チオフェン-3-カルボン酸、  
 4-(4-クロロフェニル)-2-(5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-カルボキサミド)チオフェン-3-カルボン酸、  
 4-(4-クロロフェニル)-2-(5-メチルピラジン-2-カルボキサミド)チオフェン-3-カルボン酸、  
 4-(4-クロロフェニル)-2-(5-フェニルピリミジン-2-カルボキサミド)チオフェン-3-カルボン酸、  
 4-(4-クロロフェニル)-2-(6-(トリフルオロメチル)ニコチンアミド)チオフェン-3-カルボン酸、 40  
 4-(4-クロロフェニル)-2-(6-クロロピリダジン-3-カルボキサミド)チオフェン-3-カルボン酸、  
 4-(4-クロロフェニル)-2-(6-メトキシピコリンアミド)チオフェン-3-カルボン酸、  
 4-(4-クロロフェニル)-2-(6-メトキシニコチンアミド)チオフェン-3-カルボン酸、  
 4-(4-クロロフェニル)-2-(イソニコチンアミド)チオフェン-3-カルボン酸、  
 4-(4-プロモフェニル)-2-(ニコチンアミド)チオフェン-3-カルボン酸、  
 4-(4-プロモフェニル)-2-(イソニコチンアミド)チオフェン-3-カルボン酸、  
 2-(1,3-ジメチル-1H-チエノ[2,3-c]ピラゾール-5-カルボキサミド)-4-p-トリチオフェン-3-カルボン酸、 50

4-(2,3-ジフルオロ-4-メチルフェニル)-2-(イミダゾ[2,1-b]チアゾール-6-カルボキサミド)チオフェン-3-カルボン酸、  
 4-(4-ブromoフェニル)-2-(1,3-ジメチル-1H-チエノ[2,3-c]ピラゾール-5-カルボキサミド)チオフェン-3-カルボン酸、  
 4-(4-クロロフェニル)-2-(1,3-ジメチル-1H-チエノ[2,3-c]ピラゾール-5-カルボキサミド)チオフェン-3-カルボン酸、  
 4-(4-クロロフェニル)-2-(イミダゾ[2,1-b]チアゾール-6-カルボキサミド)チオフェン-3-カルボン酸、  
 4-(4-クロロフェニル)-2-(チエノ[2,3-d][1,2,3]チアジアゾール-6-カルボキサミド)チオフェン-3-カルボン酸、  
 4-(2,3-ジフルオロ-4-メチルフェニル)-2-(チエノ[3,2-b]チオフェン-2-カルボキサミド)チオフェン-3-カルボン酸、  
 4-(4-ブromoフェニル)-2-(4H-フロ[3,2-b]ピロール-5-カルボキサミド)チオフェン-3-カルボン酸、  
 4-(4-ブromoフェニル)-2-(4H-チエノ[3,2-b]ピロール-5-カルボキサミド)チオフェン-3-カルボン酸、  
 4-(4-クロロフェニル)-2-(4H-フロ[3,2-b]ピロール-5-カルボキサミド)チオフェン-3-カルボン酸、  
 4-(4-クロロフェニル)-2-(4H-チエノ[3,2-b]ピロール-5-カルボキサミド)チオフェン-3-カルボン酸、  
 4-(4-クロロフェニル)-2-(チエノ[3,2-b]チオフェン-2-カルボキサミド)チオフェン-3-カルボン酸、  
 4-(4-シアノフェニル)-2-(チエノ[3,2-b]チオフェン-2-カルボキサミド)チオフェン-3-カルボン酸、  
 4-(4-ブromoフェニル)-2-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-カルボキサミド)チオフェン-3-カルボン酸、  
 4-(4-クロロフェニル)-2-(3-フルオロ-5-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-カルボキサミド)チオフェン-3-カルボン酸、  
 4-(4-クロロフェニル)-2-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-カルボキサミド)チオフェン-3-カルボン酸、  
 N-(4-(4-ブromoフェニル)-3-カルバモイルチオフェン-2-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-カルボン酸、  
 2-(1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-カルボキサミド)-4-(4-クロロフェニル)チオフェン-3-カルボン酸、  
 2-(4,6-ジクロロ-1H-インドール-2-カルボキサミド)-4-p-トリチオフェン-3-カルボン酸、  
 4-(4-クロロフェニル)-2-(4,6-ジクロロ-1H-インドール-2-カルボキサミド)チオフェン-3-カルボン酸、  
 4-(4-クロロフェニル)-2-(ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-2-カルボキサミド)チオフェン-3-カルボン酸、  
 4-(4-クロロフェニル)-2-(チエノ[2,3-b]ピラジン-6-カルボキサミド)チオフェン-3-カルボン酸、  
 2-(ベンゾ[e][1,2,4]トリアジン-3-カルボキサミド)-4-(4-クロロフェニル)チオフェン-3-カルボン酸、  
 2-(キノリン-2-カルボキサミド)-4-p-トリチオフェン-3-カルボン酸、  
 4-(2,3-ジフルオロ-4-メチルフェニル)-2-(キノキサリン-2-カルボキサミド)チオフェン-3-カルボン酸、  
 4-(4-ブromoフェニル)-2-(キノリン-2-カルボキサミド)チオフェン-3-カルボン酸、  
 4-(4-ブromoフェニル)-2-(キノキサリン-2-カルボキサミド)チオフェン-3-カルボン酸、  
 4-(4-クロロフェニル)-2-(5-メチルキノキサリン-2-カルボキサミド)チオフェン-3-カル

10

20

30

40

50



ボン酸、

4-(4-クロロフェニル)-2-(8-メチルキノキサリン-2-カルボキサミド)チオフエン-3-カルボン酸、

4-(4-クロロフェニル)-2-(シンノリン-3-カルボキサミド)チオフエン-3-カルボン酸、

4-(4-クロロフェニル)-2-(キノゾリン-2-カルボキサミド)チオフエン-3-カルボン酸、

4-(4-クロロフェニル)-2-(キノキサリン-2-カルボキサミド)チオフエン-3-カルボン酸、

4-(4-クロロフェニル)-2-(1,2-ジヒドロシクロブタベンゼン-1-カルボキサミド)チオフエン-3-カルボン酸、

4-(4-クロロフェニル)-2-(2,3-ジヒドロベンゾ[b]チオフエン-2-カルボキサミド)チオフエン-3-カルボン酸、

4-(4-クロロフェニル)-2-(2-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)アセトアミド)チオフエン-3-カルボン酸、

4-(4-クロロフェニル)-2-(3-(シクロヘキシルメチル)ウレイド)チオフエン-3-カルボン酸、

4-(4-クロロフェニル)-2-(4-フルオロ-2,3-ジヒドロベンゾ[b]チオフエン-2-カルボキサミド)チオフエン-3-カルボン酸、

4-(4-クロロフェニル)-2-(4-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-カルボキサミド)チオフエン-3-カルボン酸、

4-(4-クロロフェニル)-2-(5-フルオロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-カルボキサミド)チオフエン-3-カルボン酸、

4-(4-クロロフェニル)-2-(インドリン-2-カルボキサミド)チオフエン-3-カルボン酸、

4-(4-ブロモフェニル)-2-(3-アダマンチルカルボキサミド)チオフエン-3-カルボン酸、

(R)-4-(4-クロロフェニル)-2-(1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-カルボキサミド)チオフエン-3-カルボン酸、

(S)-4-(4-クロロフェニル)-2-(1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-カルボキサミド)チオフエン-3-カルボン酸、

2-(5-クロロ-2,3-ジヒドロベンゾフラン-2-カルボキサミド)-4-(4-クロロフェニル)チオフエン-3-カルボン酸、

2-(シクロプロパンカルボキサミド)-4-(2,4-ジクロロフェニル)チオフエン-3-カルボン酸、

2-(シクロプロパンカルボキサミド)-4-(3,4-ジクロロフェニル)チオフエン-3-カルボン酸、

4-(2-ブロモフェニル)-2-(シクロプロパンカルボキサミド)チオフエン-3-カルボン酸、

4-(4-ブロモフェニル)-2-(1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-カルボキサミド)チオフエン-3-カルボン酸、

4-(4-ブロモフェニル)-2-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-カルボキサミド)チオフエン-3-カルボン酸、

4-(4-ブロモフェニル)-2-(2,3-ジヒドロベンゾフラン-2-カルボキサミド)チオフエン-3-カルボン酸、

4-(4-ブロモフェニル)-2-(3-メトキシシクロヘキサンカルボキサミド)チオフエン-3-カルボン酸、

4-(4-ブロモフェニル)-2-(5-クロロ-2,3-ジヒドロベンゾフラン-2-カルボキサミド)チオフエン-3-カルボン酸、

4-(4-ブロモフェニル)-2-(8-メトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-カルボキサミド)チオフエン-3-カルボン酸、

4-(4-ブロモフェニル)-2-(クロマン-3-カルボキサミド)チオフエン-3-カルボン酸、

4-(4-ブロモフェニル)-2-(イソインドリン-2-カルボキサミド)チオフエン-3-カルボン酸、

4-(4-クロロフェニル)-2-(1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-カルボキサミド)チオフエン-3-カルボン酸、

4-(4-クロロフェニル)-2-(1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-カルボキサミド)チオフエン-3-カルボン酸、

10

20

30

40

50

- ン-3-カルボン酸、  
 4-(4-クロロフェニル)-2-(1,2-ジヒドロシクロブタベンゼン-1-カルボキサミド)チオフエン-3-カルボン酸、  
 4-(4-クロロフェニル)-2-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-カルボキサミド)チオフエン-3-カルボン酸、  
 4-(4-クロロフェニル)-2-(2,3-ジヒドロベンゾ[b][1,4]ダイオキシン-2-カルボキサミド)チオフエン-3-カルボン酸、  
 4-(4-クロロフェニル)-2-(5-ニトロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-カルボキサミド)チオフエン-3-カルボン酸、  
 4-(4-クロロフェニル)-2-(イソインドリン-2-カルボキサミド)チオフエン-3-カルボン酸 10  
 、  
 (E)-4-(4-クロロフェニル)-2-(2-シアノ-3-フェニルアクリルアミド)チオフエン-3-カルボン酸、  
 (Z)-4-(4-ブromoフェニル)-2-(2-フルオロ-3-フェニルアクリルアミド)チオフエン-3-カルボン酸、  
 (Z)-4-(4-クロロフェニル)-2-(2-フルオロ-3-フェニルアクリルアミド)チオフエン-3-カルボン酸、  
 (Z)-4-(4-クロロフェニル)-2-(3-2-クロロフェニル)-2-フルオロアクリルアミド)チオフエン-3-カルボン酸、  
 4-(4-クロロフェニル)-2-(3-フェニルプロピオラミド(phenylpropiolamido))チオフエン-3-カルボン酸、 20  
 2-(ベンゾフラン-2-カルボキサミド)-4-(2,3-ジフルオロ-4-メトキシフェニル)チオフエン-3-カルボン酸、  
 2-(ベンゾフラン-2-カルボキサミド)-4-(2,3-ジフルオロ-4-メチルフェニル)チオフエン-3-カルボン酸、  
 2-(ベンゾフラン-2-カルボキサミド)-4-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)チオフエン-3-カルボン酸、  
 2-(ベンゾフラン-2-カルボキサミド)-4-(2,4,6-トリフルオロフェニル)チオフエン-3-カルボン酸、  
 2-(ベンゾフラン-2-カルボキサミド)-4-(2,4-ジクロロ-3-シアノフェニル)チオフエン-3-カルボン酸、 30  
 2-(ベンゾフラン-2-カルボキサミド)-4-(2,4-ジクロロ-3-メトキシフェニル)チオフエン-3-カルボン酸、  
 2-(ベンゾフラン-2-カルボキサミド)-4-(2,4-ジフルオロ-3-ヒドロキシフェニル)チオフエン-3-カルボン酸、  
 2-(ベンゾフラン-2-カルボキサミド)-4-(2,4-ジフルオロ-3-メトキシフェニル)チオフエン-3-カルボン酸、  
 2-(ベンゾフラン-2-カルボキサミド)-4-(2,5-ジフルオロ-4-メトキシフェニル)チオフエン-3-カルボン酸、  
 2-(ベンゾフラン-2-カルボキサミド)-4-(2,6-ジフルオロ-4-メトキシフェニル)チオフエン-3-カルボン酸、 40  
 2-(ベンゾフラン-2-カルボキサミド)-4-(3,4,5-トリフルオロフェニル)チオフエン-3-カルボン酸、  
 2-(ベンゾフラン-2-カルボキサミド)-4-(2,4-ジクロロ-2-メチルフェニル)チオフエン-3-カルボン酸、  
 2-(ベンゾフラン-2-カルボキサミド)-4-(4-ブromo-2,3-ジフルオロフェニル)チオフエン-3-カルボン酸、  
 2-(ベンゾフラン-2-カルボキサミド)-4-(4-ブromo-2,5-ジメチルフェニル)チオフエン-3-カルボン酸、  
 2-(ベンゾフラン-2-カルボキサミド)-4-(4-クロロ-2,3-ジフルオロフェニル)チオフエン- 50

- 3-カルボン酸、  
 2-(ベンゾフラン-2-カルボキサミド)-4-(4-クロロ-2,5-ジフルオロフェニル)チオフェン-  
 3-カルボン酸、  
 2-(ベンゾフラン-2-カルボキサミド)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-5-メチルフェニル)チオフェン-3-カルボン酸、  
 2-(ベンゾフラン-2-カルボキサミド)-4-(4-クロロ-3,5-ジフルオロフェニル)チオフェン-3-カルボン酸、  
 2-(ベンゾフラン-2-カルボキサミド)-4-(4-シクロプロピル-2,3-ジフルオロフェニル)チオフェン-3-カルボン酸、  
 2-(ベンゾフラン-2-カルボキサミド)-4-(4-フルオロ-2,3-ジメチルフェニル)チオフェン-3-カルボン酸、  
 2-(ベンゾフラン-2-カルボキサミド)-4-(4-フルオロ-2,5-ジメチルフェニル)チオフェン-3-カルボン酸、  
 2-(ベンゾフラン-2-カルボキサミド)-4-(4-メトキシ-2,5-ジメチルフェニル)チオフェン-3-カルボン酸、  
 2-(ベンゾフラン-2-カルボキサミド)-4-(4-メトキシ-2,6-ジメチルフェニル)チオフェン-3-カルボン酸、  
 2-(ベンゾフラン-2-カルボキサミド)-4-(5-クロロ-2-フルオロ-4-メチルフェニル)チオフェン-3-カルボン酸、  
 2-(ベンゾフラン-2-カルボキサミド)-4-(ベンゾフラン-5-イル)チオフェン-3-カルボン酸  
 、  
 4-(2,3-ジフルオロ-4-メチルフェニル)-2-(4-フルオロベンゾフラン-2-カルボキサミド)チオフェン-3-カルボン酸、  
 4-(2,3-ジフルオロ-4-メチルフェニル)-2-(7-ヒドロキシベンゾフラン-2-カルボキサミド)チオフェン-3-カルボン酸、  
 (E)-2-(ベンゾフラン-2-カルボキサミド)-4-(4-クロロステリル)チオフェン-3-カルボン酸、  
 (E)-2-(ベンゾフラン-2-カルボキサミド)-4-(4-フルオロステリル)チオフェン-3-カルボン酸、  
 2-(4-フルオロベンゾフラン-2-カルボキサミド)-4-(7-ヒドロキシベンゾフラン-2-イル)チオフェン-3-カルボン酸、  
 2-(7-ヒドロキシベンゾフラン-2-カルボキサミド)-4-(7-ヒドロキシベンゾフラン-2-イル)チオフェン-3-カルボン酸、  
 2-(ベンゾフラン-2-カルボキサミド)-4-(4-フルオロ-2,3-ジメチルフェニル)チオフェン-3-カルボン酸、  
 2-(ベンゾフラン-2-カルボキサミド)-4-(5-ブromo-7-メトキシベンゾフラン-2-イル)チオフェン-3-カルボン酸、  
 2-(ベンゾフラン-2-カルボキサミド)-4-(5-ブromoベンゾフラン-2-イル)チオフェン-3-カルボン酸、  
 2-(ベンゾフラン-2-カルボキサミド)-4-(5-クロロベンゾフラン-2-イル)チオフェン-3-カルボン酸、  
 2-(ベンゾフラン-2-カルボキサミド)-4-(5-ヒドロキシベンゾフラン-2-イル)チオフェン-3-カルボン酸、  
 2-(ベンゾフラン-2-カルボキサミド)-4-(5-メトキシベンゾフラン-2-イル)チオフェン-3-カルボン酸、  
 2-(ベンゾフラン-2-カルボキサミド)-4-(6-ブromoベンゾフラン-2-イル)チオフェン-3-カルボン酸、  
 2-(ベンゾフラン-2-カルボキサミド)-4-(7-(ベンジルオキシ)ベンゾフラン-2-イル)チオフェン-3-カルボン酸、  
 2-(ベンゾフラン-2-カルボキサミド)-4-(7-シアノベンゾフラン-2-イル)チオフェン-3-カル

10

20

30

40

50

- ルボン酸、  
 2-(ベンゾフラン-2-カルボキサミド)-4-(7-ヒドロキシベンゾフラン-2-イル)チオフェン-3-カルボン酸、  
 2-(ベンゾフラン-2-カルボキサミド)-4-(7-メトキシベンゾフラン-2-イル)チオフェン-3-カルボン酸、  
 2-(ベンゾフラン-2-カルボキサミド)-4-(ベンゾフラン-2-イル)チオフェン-3-カルボン酸、  
 2-(ベンゾフラン-2-カルボキサミド)-4-(ベンゾフラン-5-イル)チオフェン-3-カルボン酸、  
 2-(ベンゾフラン-5-カルボキサミド)-4-(2,3-ジフルオロ-4-メチルフェニル)チオフェン-3-カルボン酸、  
 2-(ベンゾフラン-5-カルボキサミド)-4-(4-ブromo-2,3-ジフルオロフェニル)チオフェン-3-カルボン酸、  
 4-7-(1H-ピラゾル-3-イル)ベンゾフラン-2-イル)-2-(ベンゾフラン-2-カルボキサミド)チオフェン-3-カルボン酸、  
 4-7-(1H-ピラゾル-4-イル)ベンゾフラン-2-イル)-2-(ベンゾフラン-2-カルボキサミド)チオフェン-3-カルボン酸、  
 4-(7-アセトキシベンゾフラン-2-イル)-2-(ベンゾフラン-2-カルボキサミド)チオフェン-3-カルボン酸、  
 4-(ベンゾフラン-2-カルボニルオキシ)-2-(ベンゾフラン-2-カルボキサミド)チオフェン-3-カルボン酸、  
 2-(ベンゾ[d][1,2,3]チアジアゾール-5-カルボキサミド)-4-(2,3-ジフルオロ-4-メチルフェニル)チオフェン-3-カルボン酸、  
 2-(ベンゾ[d][1,2,3]チアジアゾール-5-カルボキサミド)-4-(3,4-ジクロロフェニル)チオフェン-3-カルボン酸、  
 2-(ベンゾ[d][1,2,3]チアジアゾール-5-カルボキサミド)-4-(4-ブromoフェニル)チオフェン-3-カルボン酸、  
 2-(ベンゾ[d][1,2,3]チアジアゾール-5-カルボキサミド)-4-(4-クロロ-3-フルオロフェニル)チオフェン-3-カルボン酸、  
 2-(ベンゾ[d][1,2,3]チアジアゾール-5-カルボキサミド)-4-(4-クロロ-3-メトキシフェニル)チオフェン-3-カルボン酸、  
 2-(ベンゾ[d][1,2,3]チアジアゾール-5-カルボキサミド)-4-(4-クロロフェニル)チオフェン-3-カルボン酸、  
 2-(ベンゾ[d][1,2,3]チアジアゾール-5-カルボキサミド)-4-(4-シアノフェニル)チオフェン-3-カルボン酸、  
 2-(ベンゾ[d][1,2,3]チアジアゾール-5-カルボキサミド)-4-(7-ヒドロキシベンゾフラン-2-イル)チオフェン-3-カルボン酸、  
 2-(ベンゾ[d][1,2,3]チアジアゾール-5-カルボキサミド)-4-(7-メトキシベンゾフラン-2-イル)チオフェン-3-カルボン酸、  
 2-(ベンゾ[d][1,2,3]チアジアゾール-6-カルボキサミド)-4-(4-ブromoフェニル)チオフェン-3-カルボン酸、  
 2-(ベンゾ[d][1,2,3]チアジアゾール-6-カルボキサミド)-4-(4-クロロフェニル)チオフェン-3-カルボン酸、  
 2-(ベンゾ[d][1,2,3]チアジアゾール-6-カルボキサミド)-4-(7-ヒドロキシベンゾフラン-2-イル)チオフェン-3-カルボン酸、  
 2-(ベンゾ[d]チアゾール-2-カルボキサミド)-4-(2,3-ジフルオロ-4-メチルフェニル)チオフェン-3-カルボン酸、  
 2-(ベンゾ[d]チアゾール-2-カルボキサミド)-4-(2-フルオロ-4-メチルフェニル)チオフェン-3-カルボン酸、  
 2-(ベンゾ[d]チアゾール-2-カルボキサミド)-4-(3-フルオロ-4-メチルフェニル)チオフェ

ン-3-カルボン酸、  
 2-(ベンゾ[d]チアゾール-2-カルボキサミド)-4-(4-ブロモフェニル)チオフェン-3-カルボン酸、  
 2-(ベンゾ[d]チアゾール-2-カルボキサミド)-4-(4-クロロ-2,3-ジフルオロフェニル)チオフェン-3-カルボン酸、  
 2-(ベンゾ[d]チアゾール-2-カルボキサミド)-4-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)チオフェン-3-カルボン酸、  
 2-(ベンゾ[d]チアゾール-2-カルボキサミド)-4-(4-クロロ-3,5-ジフルオロフェニル)チオフェン-3-カルボン酸、  
 2-(ベンゾ[d]チアゾール-2-カルボキサミド)-4-(4-クロロ-3-フルオロフェニル)チオフェン-3-カルボン酸、  
 2-(ベンゾ[d]チアゾール-2-カルボキサミド)-4-(4-クロロフェニル)チオフェン-3-カルボン酸、  
 2-(ベンゾ[d]チアゾール-2-カルボキサミド)-4-(7-ヒドロキシベンゾフラン-2-イル)チオフェン-3-カルボン酸、  
 2-(ベンゾ[d]チアゾール-2-カルボキサミド)-4-p-トリチオフェン-3-カルボン酸、  
 2-(ベンゾ[d]チアゾール-5-カルボキサミド)-4-(4-クロロフェニル)チオフェン-3-カルボン酸、  
 2-(ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド)-4-(4-クロロフェニル)チオフェン-3-カルボン酸、  
 4-(2,3-ジフルオロ-4-メチルフェニル)-2-(4-フルオロベンゾ[d]チアゾール-2-カルボキサミド)チオフェン-3-カルボン酸、  
 4-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-2-(7-フルオロベンゾ[d]チアゾール-2-カルボキサミド)チオフェン-3-カルボン酸、  
 4-(4-クロロフェニル)-2-(4-フルオロベンゾ[d]チアゾール-2-カルボキサミド)チオフェン-3-カルボン酸、  
 4-(4-クロロフェニル)-2-(4-ニトロベンゾ[d]チアゾール-2-カルボキサミド)チオフェン-3-カルボン酸、  
 4-(4-クロロフェニル)-2-(6-ニトロベンゾ[d]チアゾール-2-カルボキサミド)チオフェン-3-カルボン酸、  
 4-(4-クロロフェニル)-2-(7-フルオロベンゾ[d]チアゾール-2-カルボキサミド)チオフェン-3-カルボン酸、  
 2-(5-ブロモベンゾ[d]オキサゾール-2-カルボキサミド)-4-(2,3-ジフルオロ-4-メチルフェニル)チオフェン-3-カルボン酸、  
 2-(5-ブロモベンゾ[d]オキサゾール-2-カルボキサミド)-4-(4-クロロフェニル)チオフェン-3-カルボン酸、  
 2-(7-フルオロベンゾ[d]オキサゾール-2-カルボキサミド)-4-(7-ヒドロキシベンゾフラン-2-イル)チオフェン-3-カルボン酸、  
 2-(ベンゾ[d]オキサゾール-2-カルボキサミド)-4-(2,3-ジフルオロ-4-メチルフェニル)チオフェン-3-カルボン酸、  
 2-(ベンゾ[d]オキサゾール-2-カルボキサミド)-4-(3,4,5-トリフルオロフェニル)チオフェン-3-カルボン酸、  
 2-(ベンゾ[d]オキサゾール-2-カルボキサミド)-4-(3,4-ジクロロフェニル)チオフェン-3-カルボン酸、  
 2-(ベンゾ[d]オキサゾール-2-カルボキサミド)-4-(3-シアノ-4-フルオロフェニル)チオフェン-3-カルボン酸、  
 2-(ベンゾ[d]オキサゾール-2-カルボキサミド)-4-(4-ブロモ-2-フルオロフェニル)チオフェン-3-カルボン酸、  
 2-(ベンゾ[d]オキサゾール-2-カルボキサミド)-4-(4-クロロ-2,5-ジフルオロフェニル)チオフェン-3-カルボン酸、

10

20

30

40

50

2-(ベンゾ[d]オキサゾール-2-カルボキサミド)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-5-メチルフェニル)チオフェン-3-カルボン酸、  
2-(ベンゾ[d]オキサゾール-2-カルボキサミド)-4-(4-クロロ-2-メチルフェニル)チオフェン-3-カルボン酸、  
2-(ベンゾ[d]オキサゾール-2-カルボキサミド)-4-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)チオフェン-3-カルボン酸、  
2-(ベンゾ[d]オキサゾール-6-カルボキサミド)-4-(4-クロロフェニル)チオフェン-3-カルボン酸、  
4-(2,3-ジフルオロ-4-メチルフェニル)-2-(4-フルオロベンゾ[d]オキサゾール-2-カルボキサミド)チオフェン-3-カルボン酸、  
4-(4-ブromoフェニル)-2-(5-クロロベンゾ[d]オキサゾール-2-カルボキサミド)チオフェン-3-カルボン酸、  
4-(4-ブromoフェニル)-2-(7-フルオロベンゾ[d]オキサゾール-2-カルボキサミド)チオフェン-3-カルボン酸、  
4-(4-クロロ-3-フルオロフェニル)-2-(4-フルオロベンゾ[d]オキサゾール-2-カルボキサミド)チオフェン-3-カルボン酸、  
4-(4-クロロフェニル)-2-(4,6-ジフルオロベンゾ[d]オキサゾール-2-カルボキサミド)チオフェン-3-カルボン酸、  
4-(4-クロロフェニル)-2-(4-フルオロベンゾ[d]オキサゾール-2-カルボキサミド)チオフェン-3-カルボン酸、  
4-(4-クロロフェニル)-2-(4-ヒドロキシベンゾ[d]オキサゾール-2-カルボキサミド)チオフェン-3-カルボン酸、  
4-(4-クロロフェニル)-2-(7-シアノベンゾ[d]オキサゾール-2-カルボキサミド)チオフェン-3-カルボン酸、  
2-(5-クロロベンゾ[d]オキサゾール-2-カルボキサミド)-4-(2,3-ジフルオロ-4-メチルフェニル)チオフェン-3-カルボン酸、  
2-(6-ブromoベンゾ[d]オキサゾール-2-カルボキサミド)-4-(2,3-ジフルオロ-4-メチルフェニル)チオフェン-3-カルボン酸、  
2-(7-ブromoベンゾ[d]オキサゾール-2-カルボキサミド)-4-(2,3-ジフルオロ-4-メチルフェニル)チオフェン-3-カルボン酸、  
2-(7-シアノベンゾ[d]オキサゾール-2-カルボキサミド)-4-(2,3-ジフルオロ-4-メチルフェニル)チオフェン-3-カルボン酸、  
2-(ベンゾ[d]オキサゾール-2-カルボキサミド)-4-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)チオフェン-3-カルボン酸、  
2-(ベンゾ[d]オキサゾール-2-カルボキサミド)-4-(2,3-ジヒドロベンゾフラン-5-イル)チオフェン-3-カルボン酸、  
2-(ベンゾ[d]オキサゾール-2-カルボキサミド)-4-(2,4-ジフルオロフェニル)チオフェン-3-カルボン酸、  
2-(ベンゾ[d]オキサゾール-2-カルボキサミド)-4-(2-クロロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル)チオフェン-3-カルボン酸、  
2-(ベンゾ[d]オキサゾール-2-カルボキサミド)-4-(2-クロロ-4-メトキシフェニル)チオフェン-3-カルボン酸、  
2-(ベンゾ[d]オキサゾール-2-カルボキサミド)-4-(2-クロロ-4-メチルフェニル)チオフェン-3-カルボン酸、  
2-(ベンゾ[d]オキサゾール-2-カルボキサミド)-4-(2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル)チオフェン-3-カルボン酸、  
2-(ベンゾ[d]オキサゾール-2-カルボキサミド)-4-(2-メトキシ-4-(トリフルオロメチル)フェニル)チオフェン-3-カルボン酸、  
2-(ベンゾ[d]オキサゾール-2-カルボキサミド)-4-(2-メチル-4-(トリフルオロメチル)フェニル)チオフェン-3-カルボン酸、

10

20

30

40

50

2-(ベンゾ[d]オキサゾール-2-カルボキサミド)-4-(3-(ヒドロキシメチル)-4-メチルフェニル)チオフェン-3-カルボン酸、  
2-(ベンゾ[d]オキサゾール-2-カルボキサミド)-4-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)チオフェン-3-カルボン酸、  
2-(ベンゾ[d]オキサゾール-2-カルボキサミド)-4-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)チオフェン-3-カルボン酸、  
2-(ベンゾ[d]オキサゾール-2-カルボキサミド)-4-(4-ブromo-2,3-ジフルオロフェニル)チオフェン-3-カルボン酸、  
2-(ベンゾ[d]オキサゾール-2-カルボキサミド)-4-(4-シアノ-2-メチルフェニル)チオフェン-3-カルボン酸、  
4-(2,3-ジフルオロ-4-メチルフェニル)-2-(5,6-ジフルオロベンゾ[d]オキサゾール-2-カルボキサミド)チオフェン-3-カルボン酸、  
4-(2,3-ジフルオロ-4-メチルフェニル)-2-(5-メトキシベンゾ[d]オキサゾール-2-カルボキサミド)チオフェン-3-カルボン酸、  
4-(2,3-ジフルオロ-4-メチルフェニル)-2-(6-フルオロベンゾ[d]オキサゾール-2-カルボキサミド)チオフェン-3-カルボン酸、  
4-(2,3-ジフルオロ-4-メチルフェニル)-2-(7-フルオロベンゾ[d]オキサゾール-2-カルボキサミド)チオフェン-3-カルボン酸、  
4-(4-ブromoフェニル)-2-(7-シアノベンゾ[d]オキサゾール-2-カルボキサミド)チオフェン-3-カルボン酸、  
4-(4-クロロフェニル)-2-(7-フルオロベンゾ[d]オキサゾール-2-カルボキサミド)チオフェン-3-カルボン酸、  
2-(5-クロロベンゾ[d]オキサゾール-2-カルボキサミド)-4-(4-クロロフェニル)チオフェン-3-カルボン酸、  
2-(7-ブromoベンゾ[d]オキサゾール-2-カルボキサミド)-4-(4-クロロフェニル)チオフェン-3-カルボン酸、  
2-(ベンゾ[d]オキサゾール-2-カルボキサミド)-4-(2,3,4-トリフルオロフェニル)チオフェン-3-カルボン酸、  
2-(ベンゾ[d]オキサゾール-2-カルボキサミド)-4-(2,4-ジフルオロ-3-ヒドロキシフェニル)チオフェン-3-カルボン酸、  
2-(ベンゾ[d]オキサゾール-2-カルボキサミド)-4-(2,4-ジフルオロ-3-メトキシフェニル)チオフェン-3-カルボン酸、  
2-(ベンゾ[d]オキサゾール-2-カルボキサミド)-4-(2-フルオロ-4-メチルフェニル)チオフェン-3-カルボン酸、  
2-(ベンゾ[d]オキサゾール-2-カルボキサミド)-4-(3,4-ジメチルフェニル)チオフェン-3-カルボン酸、  
2-(ベンゾ[d]オキサゾール-2-カルボキサミド)-4-(3-フルオロ-4-メチルフェニル)チオフェン-3-カルボン酸、  
2-(ベンゾ[d]オキサゾール-2-カルボキサミド)-4-(4-ブromoフェニル)チオフェン-3-カルボン酸、  
2-(ベンゾ[d]オキサゾール-2-カルボキサミド)-4-(4-クロロ-2,3-ジフルオロフェニル)チオフェン-3-カルボン酸、  
2-(ベンゾ[d]オキサゾール-2-カルボキサミド)-4-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)チオフェン-3-カルボン酸、  
2-(ベンゾ[d]オキサゾール-2-カルボキサミド)-4-(4-クロロ-3,5-ジフルオロフェニル)チオフェン-3-カルボン酸、  
2-(ベンゾ[d]オキサゾール-2-カルボキサミド)-4-(4-クロロ-3-シアノフェニル)チオフェン-3-カルボン酸、  
2-(ベンゾ[d]オキサゾール-2-カルボキサミド)-4-(4-クロロ-3-フルオロフェニル)チオフェン-3-カルボン酸、

10

20

30

40

50

- 2-(ベンゾ[d]オキサゾール-2-カルボキサミド)-4-(4-クロロ-3-メトキシフェニル)チオフェン-3-カルボン酸、
- 2-(ベンゾ[d]オキサゾール-2-カルボキサミド)-4-(4-クロロフェニル)チオフェン-3-カルボン酸、
- 2-(ベンゾ[d]オキサゾール-2-カルボキサミド)-4-(4-シアノ-2-フルオロフェニル)チオフェン-3-カルボン酸、
- 2-(ベンゾ[d]オキサゾール-2-カルボキサミド)-4-(4-フェノキシフェニル)チオフェン-3-カルボン酸、
- 4-(4-プロモフェニル)-2-(4-フルオロベンゾ[d]オキサゾール-2-カルボキサミド)チオフェン-3-カルボン酸、
- 4-(4-クロロフェニル)-2-(4-メチルベンゾ[d]オキサゾール-2-カルボキサミド)チオフェン-3-カルボン酸、
- 4-(4-クロロフェニル)-2-(5-フルオロベンゾ[d]オキサゾール-2-カルボキサミド)チオフェン-3-カルボン酸、
- 4-(4-クロロフェニル)-2-(6-フルオロベンゾ[d]オキサゾール-2-カルボキサミド)チオフェン-3-カルボン酸、
- 4-(4-クロロフェニル)-2-(7-メチルベンゾ[d]オキサゾール-2-カルボキサミド)チオフェン-3-カルボン酸、
- 2-(ベンゾ[d]オキサゾール-2-カルボキサミド)-4-(4-ホルミルフェニル)チオフェン-3-カルボン酸、
- 2-(ベンゾ[d]オキサゾール-2-カルボキサミド)-4-(7-ヒドロキシベンゾフラン-2-イル)チオフェン-3-カルボン酸、
- 2-(ベンゾ[d]オキサゾール-2-カルボキサミド)-4-(7-メトキシベンゾフラン-2-イル)チオフェン-3-カルボン酸、
- 4-(2,3-ジフルオロ-4-メチルフェニル)-2-(5-フルオロベンゾ[d]オキサゾール-2-カルボキサミド)チオフェン-3-カルボン酸、
- 4-(4-クロロ-3-フルオロフェニル)-2-(7-フルオロベンゾ[d]オキサゾール-2-カルボキサミド)チオフェン-3-カルボン酸、
- 2-(2,5-ジメチルフラン-3-カルボキサミド)-4-p-トリルチオフェン(tolylthiophene)-3-カルボン酸、
- 2-(2-メチル-5-フェニルフラン-3-カルボキサミド)-4-p-トリルチオフェン(tolylthiophene)-3-カルボン酸、
- 4-(4-プロモフェニル)-2-(フラン-2-カルボキサミド)チオフェン-3-カルボン酸、
- 4-(4-クロロフェニル)-2-(2,5-ジメチルフラン-3-カルボキサミド)チオフェン-3-カルボン酸、
- 4-(4-クロロフェニル)-2-(2-メチル-5-フェニルフラン-3-カルボキサミド)チオフェン-3-カルボン酸、
- 4-(4-クロロフェニル)-2-(5-(4-クロロフェニル)フラン-2-カルボキサミド)チオフェン-3-カルボン酸、
- 4-(4-クロロフェニル)-2-(5-ニトロフラン-2-カルボキサミド)チオフェン-3-カルボン酸、
- 4-(4-クロロフェニル)-2-(フラン-2-カルボキサミド)チオフェン-3-カルボン酸、
- 2-(2-(フェニルチオ)アセトアミド)-4-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)チオフェン-3-カルボン酸、
- 4-(2,4-ジクロロフェニル)-2-(2-(フェニルチオ)アセトアミド)チオフェン-3-カルボン酸、
- 4-(2-プロモフェニル)-2-(2-(フェニルチオ)アセトアミド)チオフェン-3-カルボン酸、
- 4-(4-プロモフェニル)-2-(2-(フェニルチオ)アセトアミド)チオフェン-3-カルボン酸、
- 4-(4-クロロフェニル)-2-(2-フェノキシアセトアミド)チオフェン-3-カルボン酸、
- (E)-2-(3-(フラン-2-イル)アクリルアミド)-4-p-トリルチオフェン(tolylthiophene)-3-



カルボキシル酸、

(E)-4-(4-ブロモフェニル)-2-(3-(フラン-2-イル)アクリルアミド)チオフェン-3-カルボン酸、

(E)-4-(4-クロロフェニル)-2-(2-シアノ-3-(フラン-2-イル)アクリルアミド)チオフェン-3-カルボン酸、

2-(ベンゾフラン-2-イル)アセトアミド)-4-(4-ブロモフェニル)チオフェン-3-カルボン酸、

2-(ベンゾフラン-3-イル)アセトアミド)-4-(4-ブロモフェニル)チオフェン-3-カルボン酸、

4-(4-ブロモフェニル)-2-(3-(フラン-2-イル)プロパンアミド)チオフェン-3-カルボン酸、

4-(4-ブロモフェニル)-2-(3-(チオフェン-2-イル)プロパンアミド)チオフェン-3-カルボン酸、

4-(4-クロロフェニル)-2-(2-(2-ホルミルチオフェン-3-イルオキシ)アセトアミド)チオフェン-3-カルボン酸、

4-(4-クロロフェニル)-2-(3-(フラン-2-イル)プロパンアミド)チオフェン-3-カルボン酸、

4-(4-クロロフェニル)-2-(3-(チオフェン-2-イル)プロパンアミド)チオフェン-3-カルボン酸、

tert-ブチル4-(4-クロロフェニル)-2-(3-(3-フルオロフェニル)プロパンアミド)チオフェン-3-カルボキシル酸、

2-((2-クロロベンジルオキシ)カルボニルアミノ)-4-(4-クロロフェニル)チオフェン-3-カルボン酸、

2-(3-ベンジルウレイド)-4-(4-クロロフェニル)チオフェン-3-カルボン酸、

2-(ベンジルオキシカルボニルアミノ)-4-(4-ブロモフェニル)チオフェン-3-カルボン酸、

2-(ベンジルオキシカルボニルアミノ)-4-(4-クロロフェニル)チオフェン-3-カルボン酸、

4-(2,4-ジクロロ-5-フルオロフェニル)-2-(3-フェニルプロパンアミド)チオフェン-3-カルボン酸、

4-(2,4-ジクロロフェニル)-2-(3-フェニルプロパンアミド)チオフェン-3-カルボン酸、

4-(4-ブロモフェニル)-2-((2-クロロベンジルオキシ)カルボニルアミノ)チオフェン-3-カルボン酸、

4-(4-ブロモフェニル)-2-(3-(2,6-ジクロロフェニル)プロパンアミド)チオフェン-3-カルボン酸、

4-(4-ブロモフェニル)-2-(3-(2-クロロフェニル)プロパンアミド)チオフェン-3-カルボン酸、

4-(4-ブロモフェニル)-2-(3-(2-フルオロフェニル)プロパンアミド)チオフェン-3-カルボン酸、

4-(4-ブロモフェニル)-2-(3-(3-メトキシフェニル)プロパンアミド)チオフェン-3-カルボン酸、

4-(4-ブロモフェニル)-2-(3-(4-メトキシフェニル)プロパンアミド)チオフェン-3-カルボン酸、

4-(4-クロロフェニル)-2-(3-(2,6-ジクロロフェニル)プロパンアミド)チオフェン-3-カルボン酸、

4-(4-クロロフェニル)-2-(3-(2-クロロフェニル)プロパンアミド)チオフェン-3-カルボン酸、

4-(4-クロロフェニル)-2-(3-(2-フルオロベンジル)ウレイド)チオフェン-3-カルボン酸、

4-(4-クロロフェニル)-2-(3-(2-フルオロフェニル)プロパンアミド)チオフェン-3-カルボン酸、

4-(4-クロロフェニル)-2-(3-フェネチルウレイド)チオフェン-3-カルボン酸、

4-(4-クロロフェニル)-2-(5-フェニルペンタンアミド)チオフェン-3-カルボン酸、

10

20

30

40

50

- 4-(4-ヒドロキシフェニル)-2-(3-フェニルプロパンアミド)チオフェン-3-カルボン酸、  
 4-(4-メトキシフェニル)-2-(3-フェニルプロパンアミド)チオフェン-3-カルボン酸、  
 2-(2-ベンジル-3,3-ジメチルブタンアミド)-4-(4-クロロフェニル)チオフェン-3-カルボン酸、  
 2-(3-(2-クロロ-4,5-ジフルオロフェニル)-2-フルオロプロパンアミド)-4-(4-クロロフェニル)チオフェン-3-カルボン酸、  
 2-(3-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-2-フルオロプロパンアミド)-4-(4-クロロフェニル)チオフェン-3-カルボン酸、  
 4-(4-ブromoフェニル)-2-(2-メチル-3-フェニルブタンアミド)チオフェン-3-カルボン酸、  
 4-(4-ブromoフェニル)-2-(2-メチル-3-フェニルプロパンアミド)チオフェン-3-カルボン酸、  
 4-(4-ブromoフェニル)-2-(3-(2,6-ジメチルフェニル)プロパンアミド)チオフェン-3-カルボン酸、  
 4-(4-ブromoフェニル)-2-(3-(3-フルオロフェニル)ウレイド)チオフェン-3-カルボン酸、  
 4-(2,4-クロロ-2-フルオロフェニル)-2-(3-フェニルプロパンアミド)チオフェン-3-カルボン酸、  
 4-(4-クロロフェニル)-2-(2-フルオロ-3-フェニルプロパンアミド)チオフェン-3-カルボン酸、  
 4-(4-クロロフェニル)-2-(2-メチル-3-フェニルブタンアミド)チオフェン-3-カルボン酸、  
 4-(4-クロロフェニル)-2-(2-メチル-3-フェニルプロパンアミド)チオフェン-3-カルボン酸、  
 4-(4-クロロフェニル)-2-(3-(2,6-ジメチルフェニル)プロパンアミド)チオフェン-3-カルボン酸、  
 tert-ブチル4-(4-クロロフェニル)-2-(3-フェニルプロパンアミド)チオフェン-3-カルボン酸、  
 tert-ブチル4-(ベンゾフラン-2-イル)-2-(3-フェニルプロパンアミド)チオフェン-3-カルボン酸、  
 (R)-4-(4-クロロフェニル)-2-(3-(2-クロロフェニル)-2-フルオロプロパンアミド)チオフェン-3-カルボン酸、  
 (S)-4-(4-クロロフェニル)-2-(3-(2-クロロフェニル)-2-フルオロプロパンアミド)チオフェン-3-カルボン酸、  
 2-(2-クロロ-3-(2-クロロフェニル)プロパンアミド)-4-(4-クロロフェニル)チオフェン-3-カルボン酸、  
 2-(2-クロロ-3-フェニルプロパンアミド)-4-(4-クロロフェニル)チオフェン-3-カルボン酸、  
 2-(3-(2-クロロ-4-フルオロフェニル)-2-フルオロプロパンアミド)-4-(4-クロロフェニル)チオフェン-3-カルボン酸、  
 2-(3-(2-クロロ-5-フルオロフェニル)-2-フルオロプロパンアミド)-4-(4-クロロフェニル)チオフェン-3-カルボン酸、  
 4-(4-ブromoフェニル)-2-(3-(2,6-ジクロロフェニル)-2-フルオロプロパンアミド)チオフェン-3-カルボン酸、  
 4-(4-ブromoフェニル)-2-(3-(2-クロロ-4,5-ジフルオロフェニル)-2-フルオロプロパンアミド)チオフェン-3-カルボン酸、  
 4-(4-ブromoフェニル)-2-(3-(2-クロロ-4-フルオロフェニル)-2-フルオロプロパンアミド)チオフェン-3-カルボン酸、  
 4-(4-ブromoフェニル)-2-(3-(2-クロロ-5-フルオロフェニル)-2-フルオロプロパンアミド)チオフェン-3-カルボン酸、  
 4-(4-ブromoフェニル)-2-(3-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-2-フルオロプロパンアミド)

10

20

30

40

50

- )チオフェン-3-カルボン酸、
- 4-(4-ブromoフェニル)-2-(3-(2-クロロフェニル)-2-フルオロプロパンアミド)チオフェン-3-カルボン酸、
- 4-(4-ブromoフェニル)-2-(3-(3-エチルフェニル)ウレイド)チオフェン-3-カルボン酸、
- 4-(4-クロロフェニル)-2-(1-(4-クロロフェニル)シクロプロパンカルボキサミド)チオフェン-3-カルボン酸、
- 4-(4-クロロフェニル)-2-(3-(2,6-ジクロロフェニル)-2-フルオロプロパンアミド)チオフェン-3-カルボン酸、
- 4-(4-クロロフェニル)-2-(3-(2-クロロフェニル)-2-シアノプロパンアミド)チオフェン-3-カルボン酸、 10
- 4-(4-クロロフェニル)-2-(3-(2-クロロフェニル)-2-フルオロプロパンアミド)チオフェン-3-カルボン酸、
- 4-(4-クロロフェニル)-2-(3-(2-シアノフェニル)プロパンアミド)チオフェン-3-カルボン酸、
- 4-(4-クロロフェニル)-2-(3-メチル-3-フェニルブタンアミド)チオフェン-3-カルボン酸、
- 4-(4-クロロフェニル)-2-(3-フェニル-2-(1H-テトラゾル(tetrazol)-1-イル)プロパンアミド)チオフェン-3-カルボン酸、
- 4-(4-クロロフェニル)-2-(3-フェニルブタンアミド)チオフェン-3-カルボン酸、
- 4-(5-クロロベンゾフラン-2-イル)-2-(3-フェニルプロパンアミド)チオフェン-3-カルボン酸、 20
- 4-(ベンゾフラン-2-カルボニルオキシ)-2-(ベンジルオキシカルボニルアミノ)チオフェン-3-カルボン酸、
- 4-(2,3-ジフルオロ-4-メチルフェニル)-2-(4-フルオロピラゾロ[1,5-a]ピリジン-2-カルボキサミド)チオフェン-3-カルボン酸、
- 4-(2,3-ジフルオロ-4-メチルフェニル)-2-(ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-2-カルボキサミド)チオフェン-3-カルボン酸、
- 4-(4-ブromoフェニル)-2-(4-フルオロピラゾロ[1,5-a]ピリジン-2-カルボキサミド)チオフェン-3-カルボン酸、
- 4-(4-ブromoフェニル)-2-(ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-2-カルボキサミド)チオフェン-3-カルボン酸、 30
- 4-(4-クロロフェニル)-2-(4-クロロピラゾロ[1,5-a]ピリジン-2-カルボキサミド)チオフェン-3-カルボン酸、
- 4-(4-クロロフェニル)-2-(4-フルオロピラゾロ[1,5-a]ピリジン-2-カルボキサミド)チオフェン-3-カルボン酸、
- 4-(4-クロロフェニル)-2-(ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-2-カルボキサミド)チオフェン-3-カルボン酸、
- 4-(7-ヒドロキシベンゾフラン-2-イル)-2-(ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-2-カルボキサミド)チオフェン-3-カルボン酸、
- 2-(2,2'-ピチオフェン-5-カルボキサミド)-4-(4-クロロフェニル)チオフェン-3-カルボン酸、 40
- 2-(2,2'-ピチオフェン-5-カルボキサミド)-4-p-トリルチオフェン(tolylthiophene)-3-カルボン酸、
- 2-(3-クロロ-4-(イソプロピルスルホニル)チオフェン-2-カルボキサミド)-4-(4-クロロフェニル)チオフェン-3-カルボン酸、
- 2-(3-クロロ-4-(イソプロピルスルホニル)チオフェン-2-カルボキサミド)-4-p-トリルチオフェン(tolylthiophene)-3-カルボン酸、
- 2-(3-クロロ-4-(メチルスルホニル)チオフェン-2-カルボキサミド)-4-p-トリルチオフェン(tolylthiophene)-3-カルボン酸、
- 2-(3-メチルチオフェン-2-カルボキサミド)-4-(4-トリフルオロメチル)フェニル)チオフ 50

エン-3-カルボン酸、  
 2-(3-メチルチオフェン-2-カルボキサミド)-4-p-トリルチオフェン(tolylthiophene)-3-  
 カルボン酸、  
 2-(4-(4-クロロフェニルスルホニル)-3-メチルチオフェン-2-カルボキサミド)-4-p-トリ  
 ルチオフェン(tolylthiophene)-3-カルボン酸、  
 2-(5-クロロ-4-メトキシチオフェン-3-カルボキサミド)-4-(4-クロロフェニル)チオフェ  
 ン-3-カルボン酸、  
 2-(5-フェニルチオフェン-2-カルボキサミド)-4-p-トリルチオフェン(tolylthiophene)-3  
 -カルボン酸、  
 2-(チオフェン-2-カルボキサミド)-4-(4-トリフルオロメチル)フェニル)チオフェン-3-カ  
 ルボン酸、  
 2-(チオフェン-3-カルボキサミド)-4-p-トリルチオフェン(tolylthiophene)-3-カルボン  
 酸、  
 4-(3,4-ジクロロフェニル)-2-(チオフェン-3-カルボキサミド)チオフェン-3-カルボン酸  
 、  
 4-(3,4-ジメチルフェニル)-2-(3-メチルチオフェン-2-カルボキサミド)チオフェン-3-カ  
 ルボン酸、  
 4-(3,4-ジメチルフェニル)-2-(チオフェン-3-カルボキサミド)チオフェン-3-カルボン酸  
 、  
 4-(3-クロロフェニル)-2-(3-メチルチオフェン-2-カルボキサミド)チオフェン-3-カルボ  
 ン酸、  
 4-(3-クロロフェニル)-2-(チオフェン-3-カルボキサミド)チオフェン-3-カルボン酸、  
 4-(4-ブromoフェニル)-2-(3-メチルチオフェン-2-カルボキサミド)チオフェン-3-カルボ  
 ン酸、  
 4-(4-ブromoフェニル)-2-(5-フェニルチオフェン-2-カルボキサミド)チオフェン-3-カル  
 ボン酸、  
 4-(4-クロロフェニル)-2-(2,5-ジクロロチオフェン-3-カルボキサミド)チオフェン-3-カ  
 ルボン酸、  
 4-(4-クロロフェニル)-2-(3-メチルチオフェン-2-カルボキサミド)チオフェン-3-カルボ  
 ン酸、  
 4-(4-クロロフェニル)-2-(チオフェン-3-カルボキサミド)チオフェン-3-カルボン酸、  
 N-(4-(4-ブromoフェニル)-3-カルバモイルチオフェン-2-イル)-3-メチルチオフェン-2-カ  
 ルボン酸、  
 2-(2,5-ジクロロチオフェン-3-カルボキサミド)-4-p-トリルチオフェン(tolylthiophene)  
 -3-カルボン酸、  
 2-(3-クロロ-4-(メチルスルホニル)チオフェン-2-カルボキサミド)-4-(4-クロロフェニル  
 )チオフェン-3-カルボン酸、  
 2-(チオフェン-2-カルボキサミド)-4-p-トリルチオフェン(tolylthiophene)-3-カルボン  
 酸、  
 4-(2-ブromoフェニル)-2-(3-メチルチオフェン-2-カルボキサミド)チオフェン-3-カルボ  
 ン酸、  
 4-(2-ブromoフェニル)-2-(チオフェン-2-カルボキサミド)チオフェン-3-カルボン酸、  
 4-(4-ブromoフェニル)-2-(4-(4-クロロフェニルスルホニル)-3-メチルチオフェン-2-カル  
 ボキサミド)チオフェン-3-カルボン酸、および、  
 4-(4-クロロフェニル)-2-(5-フェニルチオフェン-2-カルボキサミド)チオフェン-3-カル  
 ボン酸、である。

【 0 5 5 6 】

<実施例2>

インピトロのICRACパッチクランプアッセイ

目的

## 【 0 5 5 7 】

このアッセイの目的は、クローンのCRACチャネル(HEK293細胞の中で安定して発現したOrai1とSTIM1の遺伝子)に対する試験化合物のインピトロの効果を検査することであり、この効果は、ICRAC、カルシウム放出活性化カルシウムチャネル電流の原因である。

## 【 0 5 5 8 】

## &lt;試験及び対照物質&gt;

## 製剤:

試験物質保存溶液を、ジメチルスルホキシド(DMSO)の中で調合し、冷凍して保存する。試験物質濃度を、適切な外部のレコーディングバッファ(recording buffer)へ保存溶液を薄めることにより、毎日新規に調合する。必要ならば、試験物質製剤を、溶解を促進する環境の室温で、超音波で処理する(Model 2510, Branson Ultrasonics, Danbury, CT)。特定の例では、0.1%のDMSOおよび0.1%のDMSOの存在までを包含する試験液は、チャネル電流に影響しない。

10

## 【 0 5 5 9 】

## &lt;試験物質濃度および量&gt;

典型的に、各試験物質の3つの(3)濃度の効果を評価する(0.1、1および10  $\mu$ M)。試験物質を量り、DMSO内の30mMまたは10mMの保存溶液として調合する。10  $\mu$ Mの試験液(最終のDMSO 0.03%または0.1%)を調合するために、DMSOストックを外部のレコーディングバッファの中で薄める。1  $\mu$ Mおよび0.1  $\mu$ Mの試験液を調合するために、10  $\mu$ M試験液を外部のレコーディングバッファの中で薄める。試験液は、より下方の濃度での試験液の中で薄められる、最も高い濃度の0.1%までのDMSOを包含している。

20

## 【 0 5 6 0 】

## &lt;陽性対照物質&gt;

陽性対照物質の保存溶液を、バッチの中で調合し、個々の使用のために等分し、冷凍で保存して6か月以内に使用する。陽性対照濃度を、外部のレコーディングバッファ(recording buffer)へ保存溶液を薄めることにより、毎日新規に調合する。試験陽性対照物質における最終のDMSO濃度は溶液の0.1%までである。

## 【 0 5 6 1 】

## &lt;陰性対照物質&gt;

陰性対照物質は、外部のレコーディングバッファ中の0.1%のDMSOである。

30

## 【 0 5 6 2 】

## クローン化したイオンチャネル試験システム

細胞を、CalciMedica標準プロトコルにつき組織培養インキュベータの中で維持する。ストックを極低温記憶装置の中で維持する。電気生理学に使用された細胞を、プラスチック組織培養皿の中でプレート上に蒔く。

## 【 0 5 6 3 】

## &lt;HEK293細胞&gt;

HEK293細胞を、適切なイオンチャネルcDNA(Orai1/STIM1)で、安定してトランスフェクトする。細胞を、10%のウシ胎児血清(Gibco 10082)、100U/mLのペニシリンGナトリウム、1mMのピルビン酸ナトリウム(Gibco 11360)、100  $\mu$ g/mLの硫酸ストレプトマイシン(Gibco 10378)、0.5mg/mLのジェネティシン(Gibco 10131-035)および50  $\mu$ g/mLのゼオシン(Invitrogen 45-0430)で補われたDMEM(Gibco 11960)において培養する。細胞を、80%の集密で維持するべきである。試験の前日、培養皿中の細胞を、カルシウム/マグネシウムがないD-PBSで一度洗浄し、トリプシン/EDTAで処理し、培地の中で再懸濁し、数える。その後、細胞を1%のウシ胎児血清を使い培地の中で薄め、24-ウェル組織培養皿中で、ガラス製のカバースリップで覆われたポリ-D-リジン上に低密度(5-10K)でプレート上に蒔き、湿度95%の空気、6%のCO<sub>2</sub>雰囲気において37℃で配置された組織培養インキュベータに置く。

40

## 【 0 5 6 4 】

## &lt;試験方法&gt;

試験物質のレコーディングチャンバおよびかん流

50

細胞を包含しているガラス制のカバースリップを、外部のレコーディングバッファの連続的なかん流で、レコーディングチャンバ(ワナー器具(Warner Instruments))へ移す。ICRACの記録中に、全ての処理を、テフロン多様体へ材料を供給する、使い捨てのポリエチレン管材料を介して、使い捨て注射器貯蔵器からの重力送りの浴かん流(gravity-fed bath perfusion)によって送達する。流量を、1分までの完全解への交換を保証する、1.2-1.5ml/分の間で設定する。全ての試験を周囲温度で行う。

#### 【 0 5 6 5 】

##### <試験物質処理基>

試験物質が10分間適用される場合の試験に関して、処理例は表1に要約される。対照レコーディングバッファを、5(5)分間かん流する一方、ICRACは発達し、安定した基線が確立される;各々の細胞を、その同一対照として使用する。各々の試験物質を、10(10)分の時間の間、未感作細胞(n = 2、この場合、n=細胞の数/濃度;1つの濃度/細胞で)に適用する(表1)。効果の可逆性を探するために、試験物質を10(10)分間洗い流す。ICRACが欠如しているバックグラウンド電流を測定するために、カルシウムのない外部のレコーディング生理食塩水を、2(2)分間かん流する。カルシウムを包含している対照生理食塩水を、3(3)分間再適用する。

#### 【 0 5 6 6 】

ICRACの記録の前に、試験物質が30分間適用される場合の実験については、処理範例は表2に要約される。各実験の開始に、細胞を室温で30分間化合物で培養し、化合物はICRACレコーディングを通じて残存している。対照細胞をビヒクルのみに暴露する。全体の細胞のパッチクランプ配置の侵入および確立の後、レコーディングバッファに化合物を、10(10)分間かん流する。10分の時間の終わりに、ICRACの振幅を測定する。化合物の効果を、化合物で前処理された細胞におけるICRACシグナルと、ビヒクルで前処理された細胞におけるシグナルとの比較により測定する。表A内の化合物は、このアッセイ中のICRACシグナルを阻害する。

#### 【 0 5 6 7 】

##### 表1

##### 10分間の適用研究の試験物質一覧表

時期	溶液	露光時間
1	基線コントロール/安定	5分
2	被検物質	10分
3	洗浄	10分
4	0 カルシウム	2分
5	コントロール	3分

#### 【 0 5 6 8 】

##### 表2

##### 40分間の適用研究の試験物質一覧表

時期	溶液	露光時間
	被検物質	30 分
1	被検物質	10 分
2	洗浄	10 分
3	0 カルシウム	2 分
4	コントロール	3 分

10

## 【 0 5 6 9 】

## &lt;対照処理基&gt;

陰性対照として、0.1%のDMSOを、未感作細胞(n 2、ここで、n=細胞数)に適用する。これはICRACの衰退の量をモニターするために使用される。陽性対照として、1 μMの4-(4-プロモフェニル)-2-(3-フルオロベンズアミド)チオフェン-3-カルボン酸を、未感作細胞(n 2、ここで、n=細胞数)に慣例的に適用する。

[00560]

## &lt;全体の細胞パッチクランプ手法&gt;

標準の全体の細胞パッチクランプ手法を使用する。細胞外及び細胞内の溶液の組成物を、表3および4に示す。細胞を、倒立顕微鏡(Olympus IX71)、およびMulticlamp 700B増幅器およびPClamp software(Axon Instruments)を使用して留められた電圧上で視覚化する。簡潔に、細胞内の溶液(付録1)で満たされたハウケイ酸塩パッチピペットは、細胞膜上に位置する。一旦G シールが形成されれば、吸引をパッチが破裂するまで適用し、全体の細胞配置を確立する。 -50mV(1h)で、細胞静電容量(Cm)、入力抵抗(Rm)、利用耐性(Ra)および保持電流を測定するために、配置の品質を、Clampexにおける「細胞膜試験」で評価する。データを、オフライン分析のためにCalciMedicaコンピュータネットワーク上に保存する(そして毎晩バックアップをする)。

20

## 【 0 5 7 0 】

表3

細胞外溶液組成物(mMにおける濃度)

30

NaCl	120
TEA-Cl	10
HEPES	10
CaCl <sub>2</sub>	10(及び0)
MgCl <sub>2</sub>	2(及び12)
グルコース	10

## 【 0 5 7 1 】

pHをNaOHで7.2に調節し、最終的なモル浸透圧濃度をスクロースで325に調節する。溶液を毎日調合する。溶液調合において使用される化学物質は、特に断りのない限り、Sigma-Aldrich(St. Louis, MO)から購入され、ACS試薬グレード純度(ACS reagent grade purity)のもの、またはより高いものである。

40

## 【 0 5 7 2 】

表4

細胞内溶液組成物(mMにおける濃度)

Cs-グルタミン酸塩	120
HEPES	10
BAPTA	20
MgCl <sub>2</sub>	3

## 【 0 5 7 3 】

pHをCsOHで7.2に調節する。溶液をパッチにおいて調合し、等分し、使用するまで冷却

50

する。新規のアリコート毎日使用し、その日中氷の上に保存する。溶液調合において使用される化学物質は、特に断りのない限り、Sigma-Aldrich(St. Louis, MO)から購入され、ACS試薬グレード(ACS reagent grade)のものである。

【0574】

<ICRAC試験手順>

Orai1/STIM1チャネル複合体からのICRACを、細胞内の溶液において20mMのBAPTAを使用する細胞内カルシウム貯蔵の受動的な枯渇によって活性化する。6(6)秒ごとに適用される刺激電圧プロトコル(表5参照)を誘発するClampex softwareを使用して、電圧固定データを得る。電流を10kHzでデジタル化し、2kHzで過する。全体の細胞容量性の補償が用いられる。代表的なICRAC痕跡を図2に示す。

10

【0575】

表5

電圧クランププロトコル

電圧	記述
Vh+30mV	カルシウム流入中間的移動を最小化すること
10msの間の0mVまでのVstep	「ゼロ」電流を評価すること
10msの間の-100mVまでのVstep	高い推進力のICRACを測定すること
50msを超える+100mVまでのVramp	内部に改正するICRACの特性をモニターすること
10msの間の+50mVまでのVstep	リーク電流を概算すること

20

【0576】

<データ分析>

データ分析を、Clampfit softwareを使用して行なう。ICRACを-100mVで測定し、5分後に測定された電流を基線制御として使用する。10分の適用研究に関して、試験物質の10分の適用後に測定された電流を、基線電流に標準化し、%制御として表現する。40分の適用研究に関して、時間を記録する10分間のICRACの終わりに測定された電流を、コンパレータとして使用する。「0のカルシウム」バッファにおいて測定された電流を、バックグラウンドリーク電流を控除するために使用する。IC<sub>50</sub>および丘状の傾き(Hill slope)を測定するために、各々の試験物質濃度(n<sup>2</sup>)のデータポイントを、シグモイド関数(SigmaPlot)に当てはめる。

【0577】

30

式(I)-(V)の化合物は、10分および40分の適用プロトコルを使用して、ICRACを阻害する。

【0578】

<インビボでの実施例>

<実施例3>

マスト細胞脱顆粒のインビトロでのアッセイ

【0579】

<細胞>

RBL-2H3細胞をATCCから得て、37℃/6%のCO<sub>2</sub>で10%のFBSを備えた完全培地内で維持した。

40

【0580】

<アッセイ>

a) 1 μMのタブシガルギン/20nM TPAでの刺激

アッセイを行なう前の日に、RBL-2H3細胞を、96ウェルプレート内でプレート上に蒔く。細胞は、37℃/6%のCO<sub>2</sub>で一晩成長する。翌日に、細胞を、1.8mMのCaCl<sub>2</sub>および1.75%のウシ胎児血清(FBS)が備わったHBSSバッファ中で2度洗浄する。1.8mMのCaCl<sub>2</sub>+1.75%のFBSを備えたHBSSバッファ中で調合された、70 μLの試験化合物を、37℃/6%のCO<sub>2</sub>で10分間インキュベートする。細胞を、7 μLの11X タブシガルギン/TPA(11 μMのタブシガルギン/220 nMのTPA)の追加によって刺激し、120分間、37℃/6%のCO<sub>2</sub>でインキュベートする。媒体を集め、細胞溶解産物を、1.8mMのCaCl<sub>2</sub>を備えたHBSSにおける70 μLの0.05%のトリトンX-10

50



0の追加によって調合する。 -ヘキソサミニダーゼのレベルを、媒体および細胞溶解産物の両方の中で測定する。10  $\mu$ Lのサンプル(調整培地または細胞溶解産物)に、0.05Mのクエン酸ナトリウム(pH4.5)中の40  $\mu$ Lの1mMのp-ニトロフェニル-アセチル-グルコサミド(glucosamide)基質を加えて、37  $^{\circ}$ Cで60分インキュベートし、その後、100  $\mu$ Lの0.05Mの炭酸ナトリウム/0.05Mの重曹(pH10.5)を加え、徹底的に混合し、405nmで吸収率を読むことにより、 -ヘキソサミニダーゼアッセイを行なう。放出された -ヘキソサミニダーゼのパーセンテージを、以下のように計算する： $A_{405}(\text{媒体})/[A_{405}(\text{媒体})+A_{405}(\text{溶解産物})]$ 。IC<sub>50</sub>値を、ピヒクルで処理された細胞内で放出された、50%の -ヘキソサミニダーゼが阻害される濃度として計算する。

【0581】

10

式(I)-(V)の化合物は、このアッセイにおいて抑制性である。

【0582】

b) IgE-DNPでの刺激

アッセイを行なう前の日に、RBL-2H3細胞を、96ウェルプレート内で1時間、200  $\mu$ Lの完全培地においてプレート上に蒔く。20  $\mu$ Lの11X DNP-IgEを加え、細胞は37  $^{\circ}$ C/6%のCO<sub>2</sub>で一晩成長する。翌日に、細胞を、1.8mMのCaCl<sub>2</sub>および1.75%のウシ胎児血清(FBS)が備わったHBSSバッファ中で2度洗浄する。1.8mMのCaCl<sub>2</sub>と1.75%のウシ胎児血清(FBS)を備えたHBSSバッファ中で調合された、70  $\mu$ Lの試験化合物を、37  $^{\circ}$ C/6%のCO<sub>2</sub>で10分間インキュベートする。細胞を、7  $\mu$ Lの11X DNP-BSAの追加によって刺激し、30分間、37  $^{\circ}$ C/6%のCO<sub>2</sub>でインキュベートする。媒体を集め、細胞溶解産物を、1.8mMのCaCl<sub>2</sub>を備えたHBSSにおける、70  $\mu$ Lの0.05%トリトンX-100の追加によって調合する。 -ヘキソサミニダーゼのレベルを、媒体および細胞溶解産物の両方の中で測定する。10  $\mu$ Lのサンプル(調整培地または細胞溶解産物)に、0.05Mのクエン酸ナトリウム(pH4.5)中の、40  $\mu$ Lの1mMのp-ニトロフェニル-アセチル-グルコサミド(glucosamide)基質を加えて、37  $^{\circ}$ Cで60分インキュベートし、その後、100  $\mu$ Lの0.05Mの炭酸ナトリウム/0.05Mの重曹(pH10.5)を加え、徹底的に混合し、405nmで吸収率を読むことにより、 -ヘキソサミニダーゼアッセイを行なう。放出された -ヘキソサミニダーゼのパーセンテージを、以下のように計算する： $A_{405}(\text{媒体})/[A_{405}(\text{媒体})+A_{405}(\text{溶解産物})]$ 。IC<sub>50</sub>値を、ピヒクルで処理された細胞内で放出された、50%の -ヘキソサミニダーゼが阻害される濃度として計算する。

20

【0583】

30

式(I)-(V)の化合物は、このアッセイにおいて抑制性である。

【0584】

<実施例4>

T細胞からのサイトカイン放出のインビトロでのアッセイ

【0585】

<細胞>

ジャーカットE6-1細胞をATCCから得て、37  $^{\circ}$ C/6%のCO<sub>2</sub>で10%のFBSを備えた完全培地内で維持した。

【0586】

<アッセイ>

40

アッセイを行なう前の日、ジャーカットT細胞を3時間、1.5x10<sup>5</sup>細胞/ウェルの密度の96ウェルプレート中の、1.8mMのCaCl<sub>2</sub>および1.75%のウシ胎児血清(FBS)を備えた90  $\mu$ LのHBSSバッファにおいてプレート上に蒔く。HBSS中で調合された10  $\mu$ Lの10X試験化合物を加え、37  $^{\circ}$ C/6%のCO<sub>2</sub>で10分間インキュベートする。細胞を、10  $\mu$ Lの11X PHA/TPA(27.5  $\mu$ g/mL PHA/880nM TPA)の追加によって刺激し、20時間、37  $^{\circ}$ C/6%のCO<sub>2</sub>でインキュベートする。翌日に、上澄み液を集め、製造者のプロトコルによるELISAによって、IL-2レベルのため分析する。IC<sub>50</sub>値を、ピヒクルで処理された、50%の分泌されたIL-2が阻害される濃度として計算する。

【0587】

式(I)-(V)の化合物は、このアッセイにおいて抑制性である。

50

【 0 5 8 8 】

## &lt;実施例5&gt;

式(I)-(V)の化合物、CSA、またはラパマイシンの用量作用の効果

【 0 5 8 9 】

## &lt;目的&gt;

投薬が誘導期と同様、感作中にも行われる時、脚パッド中にDTH反応を誘発したmBSAに対する試験化合物の用量作用の効果を測定する。

【 0 5 9 0 】

## &lt;動物&gt;

研究の開始時、約20-25グラムのオスのスイスウェブスターマウス。

10

【 0 5 9 1 】

## &lt;物質&gt;

補足的なM.結核H37 RA(Difco)を加えた、メチル化されたBSA(Sigma)フロインド完全アジュバント。

【 0 5 9 2 】

## &lt;一般的な研究設計&gt;

マウスにイソフルランで麻酔をかけ、尾の付け根に0.1mlの皮内抗原注射を打つ(D0、D07)。抗原は滅菌水中に4mg/mlの溶液を作ることによって調合する。ビーズ状のこの物質が水中に配される際にその形状を保つまで、抗原及び4mg/mlのMTBが添加される(MTBをオイルに加えた後、5分間超音波で分解する)、フロインド完全アジュバントの等量を、手で混ぜることによって乳状にする。試験化合物を用いる治療は、0日目にqd(24時間間隔)で行われ、負荷(challenge)が行われる10日を通じて継続される。

20

【 0 5 9 3 】

10日目に、10mg/mlのmBSAを20 µ l、動物の右後部の足蹠に注射する。5匹の非感作のオスに、mBSAをその足蹠に注射する。24時間後(11日目)、左右後部の脚を内果および外果で切断し、重量を量り、抗原の注射によって誘発される重量差を測定する。

【 0 5 9 4 】

## &lt;統計分析&gt;

各群の脚の重量(平均±SE)を、ステューデントt-検定、又はダネット事後検定によるANOVAを用いて、差のために解析する。統計的有意性はp 0.05で設定される。

30

表5

処置群の雄		
群	N	処置10ml/kgのqd、po
1	5	正常な対照(感作はない)に、右のみにmBSAを注入する。
2	8	DTH+ビヒクル(70%のPEG400/30%水)
3	8	DTH+試験化合物(50mg/kg、po、qd)
4	8	DTH+試験化合物(100mg/kg、po、qd)
5	8	DTH+試験化合物(200mg/kg、po、qd)
6	8	DTH+試験化合物(300mg/kg、po、qd)
7	8	DTH+CSA(100mg/kgのqd、ip)
8	8	DTH+ラパマイシン(5mg/kgのqd、ip)

40

【 0 5 9 5 】

式(I)-(V)の化合物は、このモデルにおいて効果的であると予測される。

## &lt;実施例5A&gt;

ラットにおける化学式(I)-(V)の化合物の薬物動態学のデータ

【 0 5 9 6 】

25%のPEG400/20%のエタノール/55%のH<sub>2</sub>Oビヒクル中で経口投与された、式(I)-(V)の化合物のラットにおけるバイオアベイラビリティおよび血漿薬物動態学の特性。2つの処置群、1)2mg/kgのi.v. 用量群;及び、2)10mg/kgの経口用量群は、重さおよそ250-300gmの、オスのスプレーグ・ドーリーネズミ(1群につき3匹のラット)に投与される。10度目の時点

50

までを、各群に関して採取する。典型的な時点は次のとおりである：投与前、15分、30分、1時間、2時間、4時間、6時間、8時間、及び、24時間である。各時点で、顎静脈カニューレを介して全体の血液を300  $\mu$ Mまで採取する。全体の血液を微量遠心管を含む抗凝固剤へと集め、血漿が無菌の微量遠心管に送られる前に、微量遠心管で5分間、5000rpmで遠心分離にかける。血漿のサンプルは生化学分析を受ける。

【0597】

#### <実施例6>

ラットのコラーゲン誘発関節炎(CIA)モデルにおける試験化合物の効果

【0598】

#### <目的>

ラットにおける進行性II型コラーゲン関節炎の炎症、軟骨破壊、骨吸収の阻害において、経口投与量により試験化合物の有効性を測定する。

【0599】

#### <動物>

メスのLewisラット(Charles River 7246950)、重さは研究開始時で125-150gである。40匹のラットにコラーゲンを注射し、10日目及び11日目に、固形応答動物を得る。4つの非免疫動物は正常な対照として機能する。

【0600】

#### <物質>

試験化合物、II型コラーゲン、フロインド不完全アジュバント、酢酸。試験化合物を、50%のPEG400/50%の水の中で、10mg/mlの濃度で調合する。コラーゲンを0.01Nの酢酸中に4mg/mlの溶液を作ることによって調合する。ビーズ状のこの物質が水に配された際に、その形状を保つまで、等量のコラーゲン及びフロインド不完全アジュバントを手で練ることによって乳化する。

【0601】

#### <一般的な研究設計>

動物(関節炎の10匹のラット/群、正常な対照の4匹のラット/群)

【0602】

関節炎群における動物に、イソフルランで麻酔をかけ、コラーゲン注射(D0)を打つ；各動物は背中3つの皮下部位に広がる300  $\mu$ lの混合物を得る。6日目(D6)に、この動物に再度麻酔をかけ、以前と同じように2度目のコラーゲン注射を打つ。

【0603】

24時間間隔(qd)での試験化合物の経口投与は、経口溶液用の5ml/kgの投与量を用いて、0日目に行う。関節炎の0日目、3日目、6日目、及び、9-17日目に、ラットの重さを量り、9日目から毎日、足首のキャリパー測定を行う。最終的な体重は関節炎にかかって17日目に測定する。17日目には、すべての動物に最後の採血用に麻酔をかけ、その後、安楽死させる。続いて、後ろ足及び膝を除去して、後ろ足の重さを量り、その後(膝も一緒に)、顕微鏡検査の工程のためにホルマリンに漬ける。肝臓、脾臓、胸腺、及び、腎臓も同様に除去して、無関係な組織も切り取り、重さを量る。腎臓は組織病理学のためにホルマリン内に保管される。

【0604】

サンプリングは1日以上発生し、全群から保管されたサンプルを備えた2-5の群に関する。これは、同様に処置されるすべての動物にもたらされ、臨床パラメータ及び最終的な肝臓重量のために重要である。

【0605】

式(I)-(V)の化合物は、このモデルにおいて関節炎を著しく減少させる。

【0606】

#### <実施例7>

ラットにおけるDNBS誘発大腸炎への式(I)-(V)の化合物の効果

【0607】

10

20

30

40

50

## &lt;手順&gt;

体重が $200 \pm 20$ gのオスのWisterラットを、使用前に24時間、絶食させる。遠位大腸炎を、長さ12cmのカテーテルを用いるDNBS(0.5mlのエタノール30%中の20mgの2,4-ジニトロベンゼンスルホン酸)の大腸内液下によって誘発し、その後、溶液が大腸内に確実にとどまるように、カテーテルを通して空気(2ml)をゆっくりと注入する。動物を、各々5つの群に分ける。試験物質及びビヒクルを、DNBS液下の24時間前及び1時間前の毎日、又は毎日2度、適切な投与経路によって投与し、その後、6日連続して投与を行う。1つの正常な対照群を、DNBSの抗原を投与せずに、0.9%のNaClのみで処置する。動物は最後の投与から12時間後、及び、24時間後に処分し、大腸を除去し、重さを量る。実験の間、体重、便潜血、及び、便の硬さを毎日モニターする。さらに、大腸の除去の前に腹腔が開いている場合、大腸及び他の臓器の間の接着は、各々の大腸を除去して重さを量った後、大腸潰瘍が存在することを意味している(肉眼で見える損傷のスコアは、確立されているスコア基準に従って記録される)。結腸から体重への比率を以下の式によって計算する:  $\text{結腸(g)}/\text{BW} \times 100$ 。ビヒクル-対照群に関連する、ビヒクル-対照+DNBS群における比率の「純」増加を、個々に処置された群と比較するための基準として使用し、「Dec.(%)」(パーセント低下)として表現する。ビヒクルで処置された対照群と関連して、大腸から身体への体重比率において30%以上(30%)の減少は、著しいとみなされる。

10

## 【0608】

スルファサラジンは標準的な試薬として用いられる。(Hogaboam CM, 等による論文, An orally active non-selective endothelin receptor antagonist, bosentan, markedly reduces injury in a rat model of colitis. Eur J Pharmacol. 309: 261-269, 1996; 幾つかの実施形態では、Yue G, 等による論文, the 21-aminosteroid tirilazid mesylate ameliorates inflammatory bowel disease in rats. J Pharmacol Exp Ther. 276: 265-270, 1996.)。

20

## 【0609】

式(I)-(V)の化合物は、このモデルにおいて大腸炎を減少すると予測される。

## 【0610】

## &lt;実施例8&gt;

ラットにおける皮膚移植の拒絶に対する式(I)-(V)の化合物の効果

## &lt;手順&gt;

30

特定の病原体に未感染の、10週齢のルイスおよび茶色のドブネズミを、Charles Riverから購入し、清潔な従来の状態の下で収容する。動物を扱い、2週間新風土に慣れることを許す。皮膚ドナー:メスの茶色のドブネズミ、10週齢。皮膚レシピエント:メスのルイス・ラット、10週齢。

## 【0611】

ドナーの茶色のドブネズミを、5~8つの皮膚移植のドナーを務めるために死滅させる。直接、茶色のドブネズミを死滅させた後、ラットの腹部の皮膚を削り、直径20mmの大きさの皮膚移植を行う。結合組織の除去後、これら移植片をルイス・ラット上に移植する。これは、イソフルラン麻酔の下でルイス・ラットの上部の背側の皮膚を削り、パンチングにより直径15mmの1個の皮膚を取り除き、茶色のドブネズミ由来の皮膚移植での置換術により行なわれる。

40

## 【0612】

研究中に、各々の移植片を、Safil 6/0 violet (B Braun, Aesculap)を使用する4-6ステッチにより固定し、Paraffin Gauze Dressing BP(3×3cm, Smith & Nephew)、1個のガーゼ、および外科手術用テープによって覆う。この適応は、拒絶反応と異なる理由で移植を解く可能性を最小化する。

## 【0613】

すべての容器では、移植片は包帯で保護する;移植片の毎日の検査を可能にするために、これらは6日後に除去される。

## 【0614】

50

拒絶反応を、炎症(発赤)および壊死(移植片の硬化および黒くなること)の第1の兆候の評価によりモニターする。

【0615】

活動性関節リウマチの患者における、式(I)-(V)の化合物の安全性および効果の第II相試験

この第二相試験の目的は、活動性関節リウマチの患者における式(I)-(V)の化合物の安全性、耐性、PK、PD、及び、該化合物の単回及び複数回の静脈内注射の有効性を調査することである。

【0616】

<患者>

適格な被検体は18歳から75歳までの男女である。

【0617】

<基準>

<包含基準>

・本研究の進行の間、及び、男性の場合で投薬後少なくとも12週間、女性の場合で投薬後32週間、妊娠が決して起こらないように、全ての被検体は許容可能な避妊具を使用しなければならない。

・肥満度指数は $18.5\text{--}35\text{kg/m}^2$ の範囲内でなければならず、体重も $55\text{--}95\text{kg}$ の範囲内でなければならない。

・被検体はインフォームドコンセントを与えることが可能でなければならず、研究の条件及び時間割に従うことができる。

・被検体は、米国リウマチ学会(ACR)の1987年改訂版の基準に従って、RAの診断を受けなければならない。

・被検体はスクリーニング及び投薬前段階で、4.2以上のDAS28疾患活動性スコアを有していなければならない。

・被検体はスクリーニング及び投薬前段階で、CRP血中濃度 $>0.5\text{mg/dl}$ 、又はESR濃度 $28\text{mm/時間}$ を有していなければならない。

・被検体はリウマチ関節炎の処置のための生物学を含む、任意の生物学的療法を過去に受けていない。

・被検体は、スクリーニングの段階で、正常の上限(ULN)の1.5倍以内のアラニントランスアミナーゼ(ALT)及びアスパラギン酸トランスアミナーゼ(AST)、かつ、ULNの3倍以内のアルカリホスファターゼ(ALP)を含む、肝機能検査を受けなければならない。

患者はスクリーニング時にULNの範囲でビリルビンも全て摂取しなければならない。

・被検体はメトトレキサートを少なくとも3ヶ月間投与しなければならず、スクリーニングの前に少なくとも8週間、メトトレキサートの安定した容量( $25\text{mg/週}$ まで)を服用しなければならない。さらに、本研究の間、この投薬量を保つことを厭わない。

・メトトレキサートに加えてスルファサラジンを投与する場合、被検体はスクリーニングの前に少なくとも4週間、安定した容量を服用しなければならず、本研究の間、その投薬量を保つことを厭わない。

・メトトレキサートに加えて、ヒドロキシクロロキン又はクロロキンを投与する場合、被検体はスクリーニングの前に少なくとも3カ月、安定した容量を服用しなければならず、本研究の間、その投薬量を保つことを厭わない。

・非ステロイド系抗炎症薬(NSAIDs)、COX-2阻害剤、経口グルココルチコイド(例えば、プレドニゾン( $10\text{mg/日}$ まで))を含み得る、他の経口抗リウマチ治療を受ける被検体は、スクリーニングの前に少なくとも4週間、安定した投薬レジメンに従っていないと認められず、本研究の間、その計画に沿うことを厭わない。

筋肉内グルココルチコイド(例えば、メチルプレドニゾン( $120\text{mg/月}$ まで))を服用する被検体は、スクリーニングの前に少なくとも3カ月間、安定した投薬レジメンに従っていないと認められず、本研究の間、その計画に沿うことを厭わない。

・患者は事前に少なくとも4週間、葉酸補充( $5\text{mg/週}$ )の安定した投薬量を受けなければなら

10

20

30

40

50

らない。

#### <除外基準>

- ・医学的評価、臨床検査(例えば、正常範囲外の血液学パラメータ)、又はECG(12 Lead又はHolTer)をスクリーニングすることで同定された、任意の臨床的に関連のある異常。
- ・スクリーニングの結果、被検体は陽性のB型肝炎表面抗原、又はC型肝炎抗体を有している。

- ・被検体が過去6ヶ月間で1度以上、高肝機能検査を記録した病歴がある(ALT、AST、及び、ALP>3×正常上限(ULN);総ビリルビン>1.5×ULN)。

- ・結核菌によって引き起こされた以前の暴露又は過去の感染。

- ・被検体が急性感染症にかかっている。

- ・被検体が反復性、慢性、又は日和見性感染症の病歴を有する。研究者及び/又はGSK医療監視員の意見によれば、これらの感染症は本試験の参加者のように被検体を容認できない危険にさらす。

- ・外科的に治癒した基底細胞癌又は治癒した子宮頸癌(2年以上前に)を有する女性を除いて、被検体に悪性腫瘍の病歴がある。

- ・被検体にヒト免疫不全症ウイルス(HIV)又は他の免疫不全症の病歴がある。

- ・計算されたクレアチンクリアランスが50ml/分未満の被検体。

- ・被検体の心臓、肺、代謝、腎臓、肝臓、又は胃腸の疾病が著しいこと。研究者及び/又はGSK医療監視員の意見によれば、このような疾病は本試験の参加者のように被検体を容認できない危険にさらす。

- ・被検体がスクリーニングの1か月以内に、シクロスポリン、レフルノミド(leflunomide)、シクロホスファミド、又は、アザチオプリンを摂取したことがある。

過去に、シクロスポリン、レフルノミド、シクロホスファミド、又は、アザチオプリンを摂取したことがある患者は、全ての薬物に関連した有害事象から回復していなければならない。

- ・被検体がスクリーニング前の1か月以内に、金塩、又はd-ペニシラミンを摂取したことがある。

過去、金塩、又はd-ペニシラミンを摂取したことがある患者は、すべての薬物に関連した有害事象から回復していなければならない。

被検体がスクリーニング前1か月以内に、関節内グルココルチコイドを摂取したことがある。

- ・最近の病歴に、出血性疾患、貧血、消化性潰瘍疾患、吐血、消化管出血がある。

- ・薬物誘発性血小板減少症、急性特発性心膜炎、又は、フォン・ヴィレブランド病を含む、血液病又は後天性血小板障害の病歴のある被検体。

- ・過去12か月以内の中樞神経系(CNS)手術を含む頭蓋内出血、動脈血管の異常形成、動脈瘤、過去半年以内の著しい閉鎖性頭部外傷、又は、研究者及び/又は医療監視員が関連性があるとみなす他の任意の事故の、周知の危険性を有する被検体。

- ・被検体はHb<10g/デシリットル(dL)、及び、血小板数<150×10<sup>9</sup>/リットル(L)を有する。

- ・投薬前の56日以内に500mlを超える献血。

- ・妊娠している女性または乳を分泌する女性との性交を自制する意志のない男性の被検体

又は、女性のパートナーが投薬後少なくとも12週間に妊娠する可能性のある場合、その女性に別の避妊形態(例えば、子宮内避妊器具(IUD)、殺精子薬と共に用いるベッサリー、経口避妊薬、注射用プロゲステロン、レボノルゲストレル又は卵管結紮の皮下移植)を使用させることに加えて、殺精子薬と共にコンドームを使用する意志のない男性の被検体。

- ・本研究の制約の条文で定義されているように、好適な避妊法を使用する意志のない、出産の可能性のある女性の被検体。

必要とあれば、出産の見込みのない(すなわち、閉経後又は外科的に不妊の(例えば、卵管結紮又は子宮摘出或いは卵巣摘出した))女性を確認する。

閉経後の状態は、血清の卵胞刺激ホルモン(FSH)、及び、スクリーニング時のエストラジ

10

20

30

40

50

オール濃度によって確認される。

外科的に不妊とは、確認された子宮摘出、卵管結紮、又は、両側卵巢摘出を有する女性と定義される。

- ・被検体に、スクリーニング前の12か月以内に薬物を乱用した履歴がある。
- ・週平均で21回以上、又は一日平均で3回以上(男性)、あるいは、週平均で14回以上又は一日平均で2回以上(女性)、習慣的にアルコールを摂取したことがある。

24時間でアルコールを12回以上、習慣的に摂取する被検体も同様に除外する。

1回は、ビール/ラガーの半パイント(220ml)、又は、蒸留酒一杯(25ml)、或いはワイン一杯(125ml)に等しい。

- ・妊娠テストで陽性、又は、スクリーニング時に授乳。
- ・以前3か月以内又は5半減期以内(どちらか長いほう)に、任意の治験薬を用いる治験への参加。

10

#### 【0618】

##### <研究設計>

これは、活動性関節リウマチを有する患者に、式(I)-(V)の化合物の静脈内注射を1度及び繰り返し行うことの安全性、耐性、PK、PD、及び、効果を研究するための、無作為化された、二重盲検、プラセボ対照適応、投与量決定研究である。

本研究は2つの部分に分かれる。

部分Aは、単一の静脈内注射の際に、安全性、耐性、PK、及び、PDを与える、適応性の投薬量決定段階である。

20

部分Bは、安全性、耐性、PK、PD及び効果を与える反復投薬段階であり、その後、選択された投薬レベルの静脈内注射を繰り返す。

#### 【0619】

##### <第一評価項目>

- ・1ヶ月目に式(I)、(II)、又は(III)の化合物を一度、漸増用量で投与した後、及び、3ヶ月目に式(I)-(V)の化合物を3度繰り返して投薬した後の、安全性と耐性。

1ヶ月目の式(I)-(V)の化合物の臨床効果(DAS28スコア)。

#### 【0620】

##### <第二評価項目>

- ・単回及び複数回の静脈内投与後の加重平均DAS28。
- ・式(I)-(V)の遊離及び結合化合物(血清)濃度、AUC(0- )、 $C_{max}$ 、クリアランス、分布の量、及び、蓄積率を含む、単回及び複数回の静脈内投与後の式(I)-(V)の化合物の血漿PKパラメータ。

30

- ・単回及び複数回の静脈内投与後の、DAS28及びEULAR反応基準
- ・単回及び複数回の静脈内投与後のACR<sub>20</sub>/ACR50/ACR70反応
- ・28の間接数を用いて評価した関節腫脹の数
- ・28の間接数を用いて評価した、もろい関節/痛みを伴う関節の数
- ・被検体の疼痛評価
- ・関節炎の状態の、医師の全体的評価
- ・関節炎の状態の、患者の全体的評価
- ・機能的身体障害指数(健康アセスメント質問事項)
- ・C-反応性タンパク質(CRP)

40

- ・ESR
- ・全体的な疲労指数
- ・HAQ身体障害指数
- ・単回及び複数回の静脈内投与後の薬力学的バイオマーカー
- ・S字結腸Emax及び間接的反応PK/PDモデルによって評価された、プラズマ照射モデルに伴う臨床的エンドポイントの変化に対して特徴的なAUC<sub>50</sub>及びEC<sub>50</sub>
- ・免疫原性(式(I)-(V)のヒト抗化合物抗体)

#### 【0621】

50

激しい、抵抗性のある、ブランク種の乾癬の患者における、式(I)-(V)の化合物の安全性および有効性の第II相試験

この第二相試験の目的は、激しい、抵抗性のある、ブランク種の乾癬の患者における、式(I)-(V)の化合物の安全性、有効性、及び、耐性を研究することである。

【0622】

<患者>

好適な被検体は18歳から75歳までの男女である。

【0623】

<基準>

<包含基準>

・ 激しい、抵抗性のある、ブランク種の乾癬の患者で、少なくとも1度、全身治療に失敗している(本研究の目的のため、紫外線Aを備えるソラレンを全身治療とみなす)。

・ 患者がBSAの少なくとも10%の乾癬の関与を有する。

・ 患者が4以上のPSGAスコアを有する。

・ 患者が女性の場合、外科的に不妊又は閉経後2年間経過している、又は、出産の可能性のある女性が医学的に許容される避妊法を現在使用中であり、研究期間中(及び、研究に参加後30日間)、この方法を継続して使用することに同意する。

許容可能な避妊法は次のものを含んでいる:

すなわち、禁欲、バリア法と併用するステロイド性避妊薬(経口、経皮、移植、注射)、又は、子宮内避妊器具(IUD)。

・ 患者が男性の場合、外科的に不妊であるか又は子孫を残すことが可能である場合、承認された避妊法を使用中であり、研究期間中(及び、精子形成への可能となる効果のため、式(I)-(V)の化合物を最後に投与された後60日間)、この方法を継続して使用することに同意する。

・ 患者は研究の手順及び制約に進んで従うことが可能であるとともに、このプロトコルで特定されているように追跡評価の外来に進んで復帰しなければならない。

<除外基準>

・ 患者が、研究処置の計画初日から4週間以内に、乾癬の全身処置(特に、レチノイド、メトトレキサート、シクロスポリンA、エタネルセプト、エファリツマブ、他の生物学的薬剤、又は他の免疫調節物質)を、又は2週間以内にUVに基づく治療を、又は6週間以内にアレファセプトを受けたことがある。

・ 患者が、研究処置の計画初日から1週間(7日)以内に、シクロスポリン、クロトリマゾール、フルコナゾール、イトラコナゾール、ケトコナゾール、ポリコナゾール、エリスロマイシン、クラリスロマイシン、及び、トロレアンドマイシン、ヒト免疫不全症ウイルス(HIV)プロテアーゼ阻害剤、又は、ネファゾドンを含む、強力なCYP3A4阻害剤を用いる処置を受けたことがある。

・ 患者がワルファリンを現在受けている。

・ 患者が式(I)-(V)の化合物に対して、又は、式(I)、(II)、又は(III)の化合物の任意の要素に対して過敏性を有する。

・ 患者がスクリーニング視察(screening visit)時(視察1)にて測定された、1以上の以下の血液生化学検査値を有する。

・ 正常上限(ULN)の2倍以上のビリルビンレベル。

・ ULNの2倍以上のALT又はASTレベル。

・ 2mg/dL以上の血清中クレアチニンレベル。

・ 患者がプロテアーゼ阻害剤を用いるHIVの最新処置を必要としている。

・ 患者が消化管潰瘍の臨床的診断に対する薬物治療を受けている、あるいは、過去3週間以内に下血又は吐血を経験している。

・ 患者が妊娠中または授乳中の女性である。

・ 患者が研究処置の計画初日から4週間以内に、研究用薬物を用いる処置を受けたことがある。

10

20

30

40

50



## 【 0 6 2 4 】

## &lt;研究設計&gt;

これは、激しい、抵抗性のある、ブランク種の乾癬の患者に、式(I)-(V)の化合物の有効性、安全性、耐性の、予備的な、非盲検の、非無作為の、投薬量増加研究である。

## 【 0 6 2 5 】

腎臓移植後の急性拒絶反応の予防のための、式(I)-(V)の化合物の安全性および有効性の第II相試験

腎臓移植後の標準的な免疫抑制療法は、タクロリムス、ミコフェノール酸モフェチル、及び、プレドニゾロンの組み合わせである。

このレジメンでは、腎臓移植後最初の6週間以内の急性拒絶反応の発生率を約20%に落とすことが可能である。

10

現在の主要な抗原投与は、慢性的な同種移植片腎症(CAN)を避けることによって依然として長期間の結果を改善する。

急性拒絶反応はCANの強力な予測因子であるため、急性拒絶反応の発生率のさらなる低下によって、長期的な移植臓器の生着率を改善することが可能である。

第二相臨床試験の目的は、腎臓移植後の急性拒絶反応の予防のために、式(I)-(V)の化合物の効果及び安全性を研究することである。

## 【 0 6 2 6 】

## &lt;患者&gt;

好適な被検体は18歳以上の男女である。

20

## 【 0 6 2 7 】

## &lt;基準&gt;

## &lt;包含基準&gt;

- ・ 腎移植患者
- ・ 署名済みで日付入りの証拠となるIRBで承認されたインフォームドコンセント

## &lt;除外基準&gt;

- ・ 妊娠
- ・ HLAと同定された生体ドナー
- ・ 原因となる腎臓病としての溶血性尿毒症症候群
- ・ 以前の移植片で再発した、巣状分節性糸球体硬化症
- ・ 以前に2度以上失敗した移植片及び/又はPRA>85%
- ・ インスリンでの処置を現在はおこなっていない糖尿病
- ・ 総白血球数<3000/mm<sup>3</sup>、又は、血小板数<75000/mm<sup>3</sup>
- ・ B型肝炎、C型肝炎、又はHIVを有する活性感染症
- ・ 結核の病歴

30

## 【 0 6 2 8 】

## &lt;研究設計&gt;

これは、式(I)-(V)の化合物の予防的な使用の有効性及び安全性に関する、無作為化された、二重盲検、プラセボ対照の、介入研究である。1つの群は移植時に、式(I)-(V)の化合物の単回投薬を受け、他の群はプラセボ注入を受ける。

40

## 【 0 6 2 9 】

## &lt;第一の結果&gt;

- ・ 移植後最初の6カ月以内に、生検で確認された急性拒絶反応の発生率及び重篤度を測定すること

## 【 0 6 3 0 】

## &lt;第二の結果&gt;

- ・ 6ヶ月目での内因性クレアチン・クリアランスによって評価された腎機能
- ・ 6ヶ月目での慢性移植腎症の発生
- ・ 6カ月目での感染症と悪性腫瘍の累積発現率
- ・ 移植後最初の6ヶ月間の医療費

50

\* 患者および移植片生着

【0631】

急性潰瘍性大腸炎(UC)の患者における、式(I)-(V)の化合物の安全性および耐性の第II相試験

この第II相試験の目的は、潰瘍性大腸炎を有する患者における、式(I)-(V)の化合物の安全性及び耐性を研究することである。

【0632】

<患者>

好適な被検体は18歳以上の男女である。

【0633】

<基準>

<包含基準>

・5-ASA治療での、及び6-MP及び/又はコルチステロイドで処置された活性UC、又は、AZA、6-MP、又はコルチステロイドで以前治療を受けたことがあり、かつ、これらに耐えることができなかった人。

・試験薬投与後14日間以内に行われた内視鏡検査(少なくとも2のメイヨースコア(Mayo score))で、中程度から重度の疾患を有する6乃至10ポイントのメイヨースコア。

・以下の投薬治療を受けている被検体は、その投薬治療が試験薬投与前の以下のスケジュールに従うものである場合、及び、研究期間中にいかなる変更も予測されない場合、本研究に加えられてもよい。

○ 毎日のプレドニゾロン 20mg(又は同等)(投薬は試験薬投与前の少なくとも2週間は安定していなければならない)。

○ 5-ASA(投薬は試験薬投与前の少なくとも4週間は安定していなければならない)。

○ AZA又は6-MP(投薬は試験薬投与前の少なくとも3カ月間は安定していなければならない)。

・

○ 直腸ステロイド又は5-ASA(試験薬投与前の少なくとも4週間は安定していなければならない)。

・直腸薬を使用している被検体は、20cmでのS状結腸鏡検査で、目に見える疾患を有していなければならない。

・臨床検査値をスクリーニングすることは、特定の基準を満たさなければならない。

○ 女性は閉経後(月経を迎えないまま12カ月以上)、又は、外科的に不妊(例えば、子宮摘出及び/又は両側卵巣摘出による)でなければならない、又は試験薬の投与前の少なくとも4週間は効果的な避妊法(例えば、経口避妊薬、子宮内避妊器具(IUD)、コンドーム及び殺精子剤の二重のバリア法)を用いて、研究に参加している期間も継続して避妊することに同意しなければならない。

および

○ 性的に活発な男性の被検体は、研究の期間中、避妊のバリア法を用いなければならない。

・

<除外基準>

・試験薬投与前の8週間以内の抗TNF治療

・試験薬投与前の4週間以内の任意の実験的治療

・研究の処置前の8週間以内の、任意のモノクローナル抗体又は免疫グロブリンに基づく融合タンパク質を用いた前処置

・クッシング症候群の存在

・結腸切除を必要としそうな中毒性巨大結腸症又は劇症疾患

・大腸内視鏡検査又はS状結腸鏡検査の禁忌症

・一次的又は二次的免疫不全症

・シェーグレン症候群又は甲状腺機能低下症を除く、UCも加わる自己免疫性疾患

・適切に処置及び治療した皮膚の基底細胞又は扁平細胞は除く悪性腫瘍、又は原位置における子宮頸癌の病歴

10

20

30

40

50

・ 主要な精神疾患(好適な管理を受けている、不変的な鬱病を抱える患者は、本研究に許容される。)

・ 以下から明らかな急性又は慢性感染症の兆候

・ 病原体及び/又はクロストリジウムディフィシレ毒素に対する便培養法陽性(stool culture positive)

・ 肺浸潤物又はアデノパシーなどのスクリーニングによる、胸部X線の発見物

・ 結核感染、活性TBの臨床的又は放射線学的証拠、又は、北米の被検体、事前予防のない陽性PPDのための現在の処置

・ 治験薬投与前の3カ月以内の帯状疱疹

・ 登録の時の研究処置または経口の抗生物質に先立った4週以内の、点滴での抗生物質を要求する活性な感染症

・ HIV又はAIDS

・ 活性又は慢性感染症を示す、HBV又はHCVの陽性試験

・ 薬を必要とする臨床的に重大な心臓疾患、不安定な狭心症、6カ月以内の心筋に関連する疾病、又は、鬱血性心不全

・ 臨床的に重大でない又は軽微な伝導異常を除く、活性な治療を必要とする不整脈

・ 薬/処置を必要とする脳血管疾患の病歴

・ 抗凝固療法又は周知の出血性障害

・ 活性な治療を必要とする発作性障害

・ 周知の薬物乱用又はアルコール中毒

・ 妊娠又は看護

・ 研究責任者の意見で治験薬を被検体にとって有害なものにし、又は処置の有効性又は安全性の解釈を曖昧にする、任意の基礎疾患

または、

・ 外来通院し、研究プロトコルに従う能力又は意志の欠如

【0634】

<第一評価項目>

・ スクリーニングと比較して、57日目のメイヨースコアの変化

【0635】

<第二評価項目>

・ 寛解率

【0636】

<研究設計>

これは、炎症を経験する活性UCを有する被検体における、式(I)-(V)の化合物の、二相、二重盲検、プラセボ対照、無作為化された、複数投薬の研究である。全ての被検体は活動性疾患を有するが、一方で、薬を有している5-ASAを投薬されており、コルチコステロイド及び/又はアザチオプリン、又は6-メルカプトプリンのいずれかを安定して投薬されており、又は、全ての被検体は、以前は薬を投薬されていたが、それらに耐えることができなかった。炎症は、治験薬投与後2週間以内に行われた内視鏡検査(内視鏡検査によるメイヨーサブスコアが少なくとも2)で、中程度から重症の疾患を有する6乃至10のメイヨースコアで定義される。許容される併用薬(化合物を含有する、コルチコステロイド、アザチオプリン(AZA)、6-メルカプトプリン(6-MP)、及び、5-アミノサリチル酸)の用量は、研究期間中、一定に保つ。被検体を無作為化し、1日目、15日目、29日目、及び、43日目に、静脈内にプラセボ又は式(I)-(V)の化合物を投与する。すべての被検体は、安全性、有効性、薬物動態学的及び/又は薬力学的評価に関して、85日目まで一定の間隔をおいて外来で診察を受ける。全ての被検体は、治験薬の最後の投薬後70日間は連絡を取る。安全性評価は、バイタルサイン測定、臨床検査、健康診断、免疫原性評価、胸部X線、心電図、及び、治療中に発生した有害反応の発生率及び重篤度によって決定される。活性の第一臨床的評価は、スクリーニングと比較して、57日目のメイヨースコアの変化によって決定される。第二終了点は、57日目のメイヨースコアによる寛解率の決定、粘膜治癒の評価、及

10

20

30

40

50

び、IBDQスコアにおける基準値からの変動を含む。

【0637】

多発性硬化症を患う患者における、式(I)-(V)の化合物の安全性および有効性の第II相臨床試験

この第二相試験の目的は、再発寛解多発性硬化症を患う患者における、式(I)-(V)の化合物の効果及び耐性を研究することである。

【0638】

<患者>

好適な被検体は18歳から65歳までの男女である。

【0639】

<基準>

<包含基準>

- ・再発寛解型多発性硬化症という確定診断を受ける。
- ・以下の少なくとも1つの病歴を有する。

a. 過去2年以内(但し、スクリーニング前の1カ月以内は除く)に最小で2度のMSの再発

b. 過去6カ月以内(但し、スクリーニング前の1カ月以内は除く)にMSの再発

<除外基準>

- ・ CNS疾患(例えば、CNSリンパ腫、全身性エリテマトーデス)にかかっている。
- ・ 重篤なMSの延髄障害、又は、他の神経学的欠損を有する。
- ・ 褥瘡性潰瘍を有する。
- ・ スクリーニングの3カ月以内に免疫調節療法を受けたことがある。

【0640】

<第一評価項目>

- ・ 23週にわたって頭蓋MRI上で、新しくGd増強T1加重した病変の蓄積数

【0641】

<第二評価項目>

- ・ 23週にわたるMSの再発の総数；

23週での拡張した総合障害度評価尺度(EDSS)スコア中の基線からの変化

【0642】

<研究設計>

これは、再発寛解型多発性硬化症を患う被検体における、式(I)-(V)の化合物の複数回の皮下注射の、二相、二重盲検、プラセボ対照の、無作為化された、投与量決定試験である。0、1、2、3、7、11、15、及び、19又は100週目に、式(I)-(V)の化合物又はプラセボを患者に皮下注射する。

【0643】

<医薬組成物>

<非経口組成物>

注射による投与に適切な非経口医薬組成物を調合するために、100mgの式(I)-(V)の化合物をDMSO中に溶解させ、その後、10mLの0.9%無菌食塩水と混合させる。混合物を、注射による投与に適した投与量単位の形態に組み込む。

【0644】

別の実施形態では、以下の成分を混合させることによって、注射可能な製剤を形成する。

成分	量
式(I)-(V)の化合物	1.2 g
酢酸ナトリウム緩衝液(0.4M)	2.0 ml
HCl(1N)または NaOH(1M)	適切な pH への q.s.
水(無菌、蒸留)	20 mL への q.s.

【0645】

水を除く上記成分をすべて組み合わせて攪拌し、必要とあれば、わずかに加熱する。そ

10

20

30

40

50

の後、十分な量の水を加える。

【0646】

<経口組成物>

経口送達用の医薬組成物を調合するために、100mgの式(I)-(V)の化合物を750mgのスターチと混合させる。混合物を硬ゼラチンカプセルなどの経口投与ユニットに組み込む。このユニットは経口投与に適している。

【0647】

別の実施形態では、以下の成分を念入りに混合させ、単一の分割錠に押圧する。

成分	量 mg / タブレット
式(I)-(V)の化合物	200
コーンスターチ	50
クロスカルメロースナトリウム	25
ラクトース	120
ステアリン酸マグネシウム	5

10

【0648】

さらに別の実施形態では、以下の成分を念入りに混合させ、殻の硬いゼラチンカプセルに入れる。

成分	量 mg / タブレット
式(I)-(V)の化合物	200
ラクトース、スプレー乾燥	148
ステアリン酸マグネシウム	2

20

【0649】

さらに別の実施形態では、以下の成分を混合させることによって、経口投与用の溶液/懸濁液を形成する。

成分	量
式(I)-(V)の化合物	1g
無水炭酸ナトリウム	0.1 g
エタノール(200proof)、USP	10 ml
純水、USP	90 ml
アスパルテーム	0.003g

30

【0650】

<舌下(硬口ゼンジ)組成物>

硬口ゼンジなどの、口腔送達用の医薬組成物を調合するために、式(I)-(V)の化合物100mgを、1.6mLのライト・コーンシロップ、2.4mLの蒸留水、及び、0.42mLのミント抽出物と混ざった、420mgの粉末状砂糖と混合させる。混合物を軽く混ぜ、型に流し込むことで、口腔投与に適した口ゼンジを形成する。

【0651】

<吸入用組成物>

吸入送達用の医薬組成物を調合するために、式(I)-(V)の化合物20mgを、50mgの無水クエン酸、及び、100mLの0.9%塩化ナトリウム溶液と混合させる。混合物を吸入投与に好適な吸入送達用ユニット(例えば、噴霧器)に取り込む。

40

【0652】

<直腸ゲル組成物>

直腸送達用の医薬組成物を調合するために、100mgの式(I)-(V)の化合物を、2.5gのメチルセルロース(1500mPa)、100mgのメチルパラベン(methylparapen)、5gのグリセリン及び100mLの精製水と混合する。結果として生じたゲル混合物をその後、直腸投与に適切な直腸送達用ユニット(例えば、注射器)に取り込む。

【0653】

<坐薬製剤>

総重量2.5gの坐薬は、式(I)-(V)の化合物を、Witepsol(商標)H-15(飽和植物脂肪酸のト

50

リグリセリド;Riches-Nelson, Inc., New York)と混合させることによって調合され、以下の組成物を有する。

成分	量 mg/坐薬
式(I) - (V)の化合物	500
Witepsol <sup>®</sup> H15	バランス

【 0 6 5 4 】

<局所ゲル組成物>

医薬的局所ゲル組成物を調合するために、式(I)-(V)の化合物100mgを、1.75gのヒドロキシプロピルセルロース、10mLのプロピレングリコール、10mLのミリスチン酸イソプロピル、及び、100mLの精製アルコールUSPと混合させる。結果として生じるゲル混合物は、その後、局所投与に適切な容器(チューブなど)に入れられる。

10

【 0 6 5 5 】

<点眼溶液組成物>

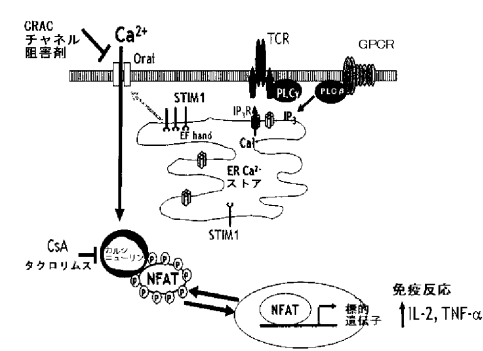
医薬的点眼液組成物を調合するために、式(I)-(V)の化合物100mgを、100mLの精製水中で0.9gのNaClと混合させ、0.2ミクロンのフィルタを用いてろ過する。結果として生じる等張液を、その後、点眼投与に適切な点眼用の送達ユニット(点眼薬容器等)に入れる。

【 0 6 5 6 】

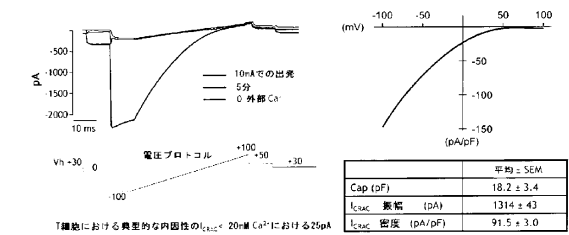
本明細書に記載の実施例及び実施形態は、説明目的のためだけのものであり、幾つかの実施形態では、様々な修正又は変更は、開示の範囲、及び添付の請求項の範囲に含まれるべきものである。

20

【 図 1 】



【 図 2 】



侵入後すぐ、I<sub>CaT</sub> が活性化される前、および I<sub>CaT</sub> が細胞内カルシウムストアの枯渇により十分に活性化されてから5分で、典型的な I<sub>CaT</sub> は、電圧の刺激に反応して進む。

## フロントページの続き

(51)Int.Cl.			F I		
<b>C 0 7 D</b>	<b>471/04</b>	<b>(2006.01)</b>	<b>C 0 7 D</b>	<b>471/04</b>	<b>1 0 6 A</b>
A 6 1 K	31/381	(2006.01)	A 6 1 K	31/381	
A 6 1 K	31/423	(2006.01)	A 6 1 K	31/423	
A 6 1 K	31/427	(2006.01)	A 6 1 K	31/427	
A 6 1 K	31/428	(2006.01)	A 6 1 K	31/428	
A 6 1 K	31/433	(2006.01)	A 6 1 K	31/433	
A 6 1 P	1/04	(2006.01)	A 6 1 P	1/04	
A 6 1 P	1/16	(2006.01)	A 6 1 P	1/16	
A 6 1 P	3/10	(2006.01)	A 6 1 P	3/10	
A 6 1 P	5/14	(2006.01)	A 6 1 P	5/14	
A 6 1 P	7/06	(2006.01)	A 6 1 P	7/06	
A 6 1 P	11/00	(2006.01)	A 6 1 P	11/00	
A 6 1 P	11/06	(2006.01)	A 6 1 P	11/06	
A 6 1 P	13/10	(2006.01)	A 6 1 P	13/10	
A 6 1 P	13/12	(2006.01)	A 6 1 P	13/12	
A 6 1 P	15/00	(2006.01)	A 6 1 P	15/00	
A 6 1 P	17/00	(2006.01)	A 6 1 P	17/00	
A 6 1 P	17/06	(2006.01)	A 6 1 P	17/06	
A 6 1 P	19/02	(2006.01)	A 6 1 P	19/02	
A 6 1 P	19/10	(2006.01)	A 6 1 P	19/10	
A 6 1 P	21/00	(2006.01)	A 6 1 P	21/00	
A 6 1 P	21/04	(2006.01)	A 6 1 P	21/04	
A 6 1 P	25/00	(2006.01)	A 6 1 P	25/00	
A 6 1 P	27/02	(2006.01)	A 6 1 P	27/02	
A 6 1 P	27/14	(2006.01)	A 6 1 P	27/14	
A 6 1 P	29/00	(2006.01)	A 6 1 P	29/00	
A 6 1 P	37/02	(2006.01)	A 6 1 P	29/00	1 0 1
A 6 1 P	37/06	(2006.01)	A 6 1 P	37/02	
A 6 1 P	37/08	(2006.01)	A 6 1 P	37/06	
A 6 1 P	43/00	(2006.01)	A 6 1 P	37/08	
			A 6 1 P	43/00	1 1 1
			A 6 1 P	43/00	1 2 3

- (31)優先権主張番号 61/143,739  
 (32)優先日 平成21年1月9日(2009.1.9)  
 (33)優先権主張国 米国(US)  
 (31)優先権主張番号 61/157,274  
 (32)優先日 平成21年3月4日(2009.3.4)  
 (33)優先権主張国 米国(US)  
 (31)優先権主張番号 61/158,702  
 (32)優先日 平成21年3月9日(2009.3.9)  
 (33)優先権主張国 米国(US)  
 (31)優先権主張番号 61/158,710  
 (32)優先日 平成21年3月9日(2009.3.9)  
 (33)優先権主張国 米国(US)

(72)発明者 ホイッテン, ジェフリー, ビー.

- アメリカ合衆国 9 2 0 7 1 カリフォルニア州 サンティー ジル・ストリート 9 9 5 7  
 (72)発明者 ペイ, ヤズホング  
 アメリカ合衆国 9 2 1 3 0 カリフォルニア州 サンディエゴ, シーチェイス・ストリート 5  
 1 8 5  
 (72)発明者 カオ, ジャングオ  
 アメリカ合衆国 9 2 1 2 8 カリフォルニア州 サンディエゴ, ユニット ビー, ランチョ・ベ  
 ルナード・ロード 1 1 9 8 4  
 (72)発明者 ワング, ズイジュン  
 アメリカ合衆国 9 2 1 2 8 カリフォルニア州 サンディエゴ, チカリタ・クリーク・ロード  
 1 4 1 4 0  
 (72)発明者 ロジャーズ, エバン  
 アメリカ合衆国 9 2 1 2 2 カリフォルニア州 サンディエゴ, # 1 1 3 - 1 2 1, レジェンツ  
 ・ロード 7 7 7 0  
 (72)発明者 ディック, ブライアン  
 アメリカ合衆国 9 2 1 2 6 カリフォルニア州 サンディエゴ, ペブルストーン・レーン 9 2  
 4 2  
 (72)発明者 グレイ, ジョナサン  
 アメリカ合衆国 9 2 1 2 9 カリフォルニア州 サンディエゴ, ヤズー・ストリート 1 4 4 8  
 1

審査官 瀬下 浩一

- (56)参考文献 特表2007-507530(JP, A)  
 特表2008-508308(JP, A)  
 国際公開第2008/073825(WO, A1)  
 特表2011-507910(JP, A)  
 DATABASE REGISTRY [Online]: Chemical Abstracts Service, Columbus, Ohio, USA. Retrieved  
 from STN, Registry No. 851722-02-6, 634593-44-5, 496028-41-2, 461431-18-5, 380644-84-  
 8, 380192-24-5, 379246-32-9, 379246-28-3, 378196-92-0, 342390-34-5, 342382-27-8, 34238  
 2-26-7, 315709-85-4, 315709-80-9, 315709-78-5, 315709-53-6, 315694-15-6

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C 0 7 D 2 8 5 / 1 4  
 C 0 7 D 4 0 9 / 1 2  
 C 0 7 D 4 0 9 / 1 4  
 C 0 7 D 4 1 3 / 1 2  
 C 0 7 D 4 1 7 / 1 2  
 C 0 7 D 4 7 1 / 0 4  
 A 6 1 K 3 1 / 3 8 1  
 A 6 1 K 3 1 / 4 2 3  
 A 6 1 K 3 1 / 4 2 7  
 A 6 1 K 3 1 / 4 2 8  
 A 6 1 K 3 1 / 4 3 3  
 A 6 1 P 1 / 0 4  
 A 6 1 P 1 / 1 6  
 A 6 1 P 3 / 1 0  
 A 6 1 P 5 / 1 4  
 A 6 1 P 7 / 0 6  
 A 6 1 P 1 1 / 0 0  
 A 6 1 P 1 1 / 0 6



A 6 1 P 1 3 / 1 0  
A 6 1 P 1 3 / 1 2  
A 6 1 P 1 5 / 0 0  
A 6 1 P 1 7 / 0 0  
A 6 1 P 1 7 / 0 6  
A 6 1 P 1 9 / 0 2  
A 6 1 P 1 9 / 1 0  
A 6 1 P 2 1 / 0 0  
A 6 1 P 2 1 / 0 4  
A 6 1 P 2 5 / 0 0  
A 6 1 P 2 7 / 0 2  
A 6 1 P 2 7 / 1 4  
A 6 1 P 2 9 / 0 0  
A 6 1 P 3 7 / 0 2  
A 6 1 P 3 7 / 0 6  
A 6 1 P 3 7 / 0 8  
A 6 1 P 4 3 / 0 0

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