

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第4673300号
(P4673300)

(45) 発行日 平成23年4月20日 (2011. 4. 20)

(24) 登録日 平成23年1月28日 (2011. 1. 28)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 D 401/14 (2006. 01) C O 7 D 401/14 C S P
C O 7 D 405/14 (2006. 01) C O 7 D 405/14
C O 7 D 409/14 (2006. 01) C O 7 D 409/14
C O 7 D 413/14 (2006. 01) C O 7 D 413/14
C O 7 D 417/14 (2006. 01) C O 7 D 417/14

請求項の数 7 (全 57 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2006-513154 (P2006-513154)
 (86) (22) 出願日 平成16年4月20日 (2004. 4. 20)
 (65) 公表番号 特表2006-524253 (P2006-524253A)
 (43) 公表日 平成18年10月26日 (2006. 10. 26)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2004/012157
 (87) 国際公開番号 W02004/096129
 (87) 国際公開日 平成16年11月11日 (2004. 11. 11)
 審査請求日 平成19年2月16日 (2007. 2. 16)
 (31) 優先権主張番号 60/465, 124
 (32) 優先日 平成15年4月24日 (2003. 4. 24)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(73) 特許権者 390023526
 メルク・シャープ・エンド・ドーム・コー
 ポレイション
 アメリカ合衆国、ニュー・ジャージー・O
 7065-0907、ローウエイ、イース
 ト・リンカーン・アベニュー・126
 (74) 代理人 100062007
 弁理士 川口 義雄
 (74) 代理人 100114188
 弁理士 小野 誠
 (74) 代理人 100119253
 弁理士 金山 賢教
 (74) 代理人 100103920
 弁理士 大崎 勝真

最終頁に続く

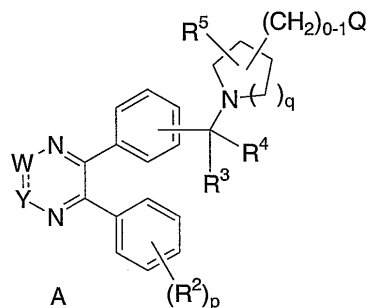
(54) 【発明の名称】 A K T活性の阻害剤

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 A の化合物：

【化 1】



〔式中：

【化 2】

W=Y

は、 $CR^1 = N$ 、 $N = CR^1$ 、

【化 3】



または

【化 4】



から選択され；

a は、0 または 1 であり；b は、0 または 1 であり；m は、0、1 または 2 であり；p は、0、1 または 2 であり；q は、0、1、2 または 3 であり；r は、0 または 1 であり；s は、0 または 1 であり；t は、2、3、4、5 または 6 であり；

Q は、H、 $-\text{NR}^6\text{R}^7$ 、アリールおよびヘテロシクリルから選択され、前記アリールおよびヘテロシクリルは、1 つから 3 つの R^z により場合によっては置換されており；

R^1 は、1) H、2) $(\text{C}=\text{O})_a\text{O}_b\text{C}_1\sim\text{C}_{10}$ アルキル、3) $(\text{C}=\text{O})_a\text{O}_b$ アリール、4) $\text{C}_2\sim\text{C}_{10}$ アルケニル、5) $\text{C}_2\sim\text{C}_{10}$ アルキニル、6) $(\text{C}=\text{O})_a\text{O}_b$ ヘテロシクリル、7) $(\text{C}=\text{O})_a\text{O}_b\text{C}_3\sim\text{C}_8$ シクロアルキル、8) CO_2H 、9) ハロ、10) CN、11) OH、12) $\text{O}_b\text{C}_1\sim\text{C}_6$ ペルフルオロアルキル、13) $\text{O}_a(\text{C}=\text{O})_b\text{NR}^6\text{R}^7$ 、14) $\text{NR}^c(\text{C}=\text{O})\text{NR}^6\text{R}^7$ 、15) $\text{S}(\text{O})_m\text{R}^a$ 、16) $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^6\text{R}^7$ 、17) $\text{NR}^c\text{S}(\text{O})_m\text{R}^a$ 、18) オキソ、19) CHO、20) NO_2 、21) $\text{NR}^c(\text{C}=\text{O})\text{O}_b\text{R}^a$ 、22) $\text{O}(\text{C}=\text{O})\text{O}_b\text{C}_1\sim\text{C}_{10}$ アルキル、23) $\text{O}(\text{C}=\text{O})\text{O}_b\text{C}_3\sim\text{C}_8$ シクロアルキル、24) $\text{O}(\text{C}=\text{O})\text{O}_b$ アリール、25) $\text{O}(\text{C}=\text{O})\text{O}_b$ 複素環、および 26) $\text{O}_a-\text{P}=\text{O}(\text{OH})_2$ から独立して選択され、前記アルキル、アリール、アルケニル、アルキニル、ヘテロシクリル、およびシクロアルキルは、 R^z から選択される 1 つ以上の置換基により場合によっては置換されており；

$\text{R}^{1'}$ は、1) H、2) $(\text{C}=\text{O})_a\text{O}_b\text{C}_1\sim\text{C}_{10}$ アルキル、3) $(\text{C}=\text{O})_a\text{O}_b$ アリール、4) $\text{C}_2\sim\text{C}_{10}$ アルケニル、5) $\text{C}_2\sim\text{C}_{10}$ アルキニル、6) $(\text{C}=\text{O})_a\text{O}_b$ ヘテロシクリル、7) $(\text{C}=\text{O})_a\text{O}_b\text{C}_3\sim\text{C}_8$ シクロアルキル、8) CO_2H 、9) ハロ、10) CN、11) OH、12) $\text{O}_b\text{C}_1\sim\text{C}_6$ ペルフルオロアルキル、13) $\text{O}_a(\text{C}=\text{O})_b\text{NR}^6\text{R}^7$ 、14) $\text{S}(\text{O})_m\text{R}^a$ 、15) $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^6\text{R}^7$ 、16) オキソ、17) CHO、18) $\text{O}(\text{C}=\text{O})\text{O}_b\text{C}_1\sim\text{C}_{10}$ アルキル、19) $\text{O}(\text{C}=\text{O})\text{O}_b\text{C}_3\sim\text{C}_8$ シクロアルキル、20) $\text{O}(\text{C}=\text{O})\text{O}_b$ アリール、21) $\text{O}(\text{C}=\text{O})\text{O}_b$ 複素環、および 22) $\text{O}_a-\text{P}=\text{O}(\text{OH})_2$ から独立して選択され、前記アルキル、アリール、アルケニル、アルキニル、ヘテロシクリル、およびシクロアルキルは、 R^z から選択される 1 つ以上の置換基により場合によっては置換されており；

R^2 は、1) $(\text{C}=\text{O})_a\text{O}_b\text{C}_1\sim\text{C}_{10}$ アルキル、2) $(\text{C}=\text{O})_a\text{O}_b$ アリール、3) $\text{C}_2\sim\text{C}_{10}$ アルケニル、4) $\text{C}_2\sim\text{C}_{10}$ アルキニル、5) $(\text{C}=\text{O})_a\text{O}_b$ ヘテロシクリル、6) $(\text{C}=\text{O})_a\text{O}_b\text{C}_3\sim\text{C}_8$ シクロアルキル、7) CO_2H 、8) ハロ、9) CN、10) OH、11) $\text{O}_b\text{C}_1\sim\text{C}_6$ ペルフルオロアルキル、12) $\text{O}_a(\text{C}=\text{O})_b\text{NR}^6\text{R}^7$ 、13) $\text{NR}^c(\text{C}=\text{O})\text{NR}^6\text{R}^7$ 、14) $\text{S}(\text{O})_m\text{R}^a$ 、15) $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^6\text{R}^7$ 、16) $\text{NR}^c\text{S}(\text{O})_m\text{R}^a$ 、17) CHO、18) NO_2 、19) $\text{NR}^c(\text{C}=\text{O})\text{O}_b\text{R}^a$ 、20) $\text{O}(\text{C}=\text{O})\text{O}_b\text{C}_1\sim\text{C}_{10}$ アルキル、21) $\text{O}(\text{C}=\text{O})\text{O}_b\text{C}_3\sim\text{C}_8$ シクロアルキル、22) $\text{O}(\text{C}=\text{O})\text{O}_b$ アリール、23) $\text{O}(\text{C}=\text{O})\text{O}_b$ 複素環、および 24) $\text{O}_a-\text{P}=\text{O}(\text{OH})_2$ から独立して選択され、前記アルキル、アリール、アルケニル、アルキニル、ヘテロシクリル、およびシクロアルキルは、 R^z から選択される 1 つ、2 つまたは 3 つの置換基により場合によっては置換されており；

R^3 および R^4 は、H、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アルキルおよび $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ ペルフルオロアルキルから独立して選択されるか、または

R^3 と R^4 は一緒になって、 $-(CH_2)_t-$ を形成し、ここで炭素原子の 1 つは、O、 $S(O)_m$ 、 $-N(R^b)C(O)-$ 、および $-N(COR^a)-$ から選択される部分により場合によっては入替されており；

R^5 は、1) H、2) $(C=O)_a O_b C_1 \sim C_{10}$ アルキル、3) $(C=O)_a O_b$ アリール、4) $C_2 \sim C_{10}$ アルケニル、5) $C_2 \sim C_{10}$ アルキニル、6) $(C=O)_a O_b$ ヘテロシクリル、7) $(C=O)_a O_b C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、8) $CO_2 H$ 、9) ハロ、10) CN、11) OH、12) $O_b C_1 \sim C_6$ ペルフルオロアルキル、13) $O_a (C=O)_b NR^6 R^7$ 、14) $NR^c (C=O) NR^6 R^7$ 、15) $S(O)_m R^a$ 、16) $S(O)_2 NR^6 R^7$ 、17) $NR^c S(O)_m R^a$ 、18) オキソ、19) CHO 、20) NO_2 、21) $O (C=O) O_b C_1 \sim C_{10}$ アルキル、22) $O (C=O) O_b C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、および 23) $O_a - P=O (OH)_2$ から独立して選択され、前記アルキル、アリール、アルケニル、アルキニル、ヘテロシクリル、およびシクロアルキルは、 R^z から選択される 1 つ以上の置換基により場合によっては置換されており；

R^6 および R^7 は、1) H、2) $(C=O) O_b R^a$ 、3) $C_1 \sim C_{10}$ アルキル、4) アリール、5) $C_2 \sim C_{10}$ アルケニル、6) $C_2 \sim C_{10}$ アルキニル、7) ヘテロシクリル、8) $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、9) $SO_2 R^a$ 、10) $(C=O) NR^b_2$ 、11) OH、および 12) $O_a - P=O (OH)_2$ から独立して選択され、前記アルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロシクリル、アルケニル、およびアルキニルは、 R^z から選択される 1 つ以上の置換基により場合によっては置換されており；または

R^6 と R^7 は、それらが結合している窒素と一緒にあって、各環が 4～7 員環で、前記窒素に加えて、N、O および S から選択される 1 個以上の追加のヘテロ原子を場合によっては含有する単環または二環式複素環を形成することができ、前記単環または二環式複素環は、 R^z から選択される 1 つ以上の置換基により場合によっては置換されており；

R^z は、1) $(C=O)_r O_s (C_1 \sim C_{10})$ アルキル、2) $O_r (C_1 \sim C_3)$ ペルフルオロアルキル、3) $(C_0 \sim C_6)$ アルキレン $S(O)_m R^a$ 、4) オキソ、5) OH、6) ハロ、7) CN、8) $(C=O)_r O_s (C_2 \sim C_{10})$ アルケニル、9) $(C=O)_r O_s (C_2 \sim C_{10})$ アルキニル、10) $(C=O)_r O_s (C_3 \sim C_6)$ シクロアルキル、11) $(C=O)_r O_s (C_0 \sim C_6)$ アルキレンーアリール、12) $(C=O)_r O_s (C_0 \sim C_6)$ アルキレンーヘテロシクリル、13) $(C=O)_r O_s (C_0 \sim C_6)$ アルキレンー $N(R^b)_2$ 、14) $C(O) R^a$ 、15) $(C_0 \sim C_6)$ アルキレンー $CO_2 R^a$ 、16) $C(O) H$ 、17) $(C_0 \sim C_6)$ アルキレンー $CO_2 H$ 、18) $C(O) N(R^b)_2$ 、19) $S(O)_m R^a$ 、20) $S(O)_2 N(R^b)_2$ 、22) $O (C=O) O_b C_1 \sim C_{10}$ アルキル、23) $O (C=O) O_b C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、24) $O (C=O) O_b$ アリール、25) $O (C=O) O_b$ 複素環、および 26) $O_a - P=O (OH)_2$ から選択され、前記アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリール、およびヘテロシクリルは、 R^b 、OH、 $(C_1 \sim C_6)$ アルコキシ、ハロゲン、 $CO_2 H$ 、CN、 $O (C=O) C_1 \sim C_6$ アルキル、オキソ、 $N(R^b)_2$ および $O_a - P=O (OH)_2$ から選択される 3 つまでの置換基により場合によっては置換されており；

R^a は、非置換 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、非置換 $(C_2 \sim C_6)$ アルケニル、非置換 $(C_2 \sim C_6)$ アルキニル、非置換 $(C_3 \sim C_6)$ シクロアルキル、非置換アリール、 $(C_1 \sim C_6)$ ペルフルオロアルキル、2, 2, 2-トリフルオロエチル、または非置換ヘテロシクリルであり；

R^b は、H、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、非置換アリール、非置換ベンジル、非置換ヘテロシクリル、 $(C_3 \sim C_6)$ シクロアルキル、 $(C=O) OC_1 \sim C_6$ アルキル、 $(C=O) C_1 \sim C_6$ アルキルまたは $S(O)_2 R^a$ であり；

R^c は、1) H、2) $C_1 \sim C_{10}$ アルキル、3) アリール、4) $C_2 \sim C_{10}$ アルケニル、5) $C_2 \sim C_{10}$ アルキニル、6) ヘテロシクリル、7) $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、および 8) $C_1 \sim C_6$ ペルフルオロアルキルから選択され、前記アルキル、シクロア

10

20

30

40

50

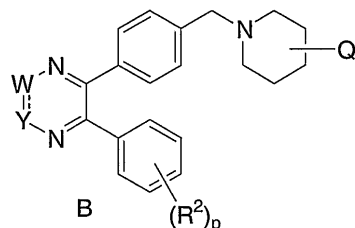
ルキル、アリール、ヘテロシクリル、アルケニル、およびアルキニルは、 R^z から選択される 1 つ以上の置換基により場合によっては置換されている。]

または製薬的に許容できるその塩もしくはその立体異性体。

【請求項 2】

式 B の請求項 1 に記載の化合物：

【化 5】



10

[式中：

【化 6】

$W=Y$

は、 $CR^1=N$ 、 $N=CR^1$ から選択される。]

または製薬的に許容できるその塩もしくはその立体異性体。

20

【請求項 3】

Q は、1 つから 3 つの R^z により場合によっては置換されている $-NR^6R^7$ 、フェニルおよびヘテロシクリルから選択され；

R^a は、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $(C_3 \sim C_6)$ シクロアルキル、アリール、またはヘテロシクリルであり；

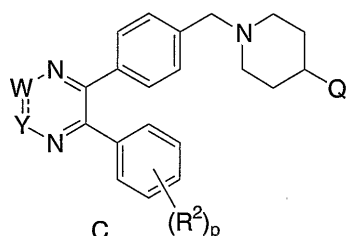
R^b は、H、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、アリール、ヘテロシクリル、 $(C_3 \sim C_6)$ シクロアルキル、 $(C=O)OC_1 \sim C_6$ アルキル、 $(C=O)C_1 \sim C_6$ アルキルまたは $S(O)_2R^a$ である、

請求項 2 に記載の化合物または製薬的に許容できるその塩もしくはその立体異性体。

【請求項 4】

式 C の請求項 3 に記載の化合物：

【化 7】



30

[式中 Q は、ヘテロシクリルであり、前記ヘテロシクリルは、1 つから 3 つの R^z により場合によっては置換されており、

R^2 は、1) $C_1 \sim C_6$ アルキル、2) アリール、3) ヘテロシクリル、4) CO_2H 、5) ハロ、6) CN 、7) OH 、8) $S(O)_2NR^6R^7$ 、および 9) $O_a-P=O(OH)_2$ から独立して選択され、前記アルキル、アリール、およびヘテロシクリルは、 R^z から選択される 1 つ、2 つまたは 3 つの置換基により場合によっては置換されている。]

40

または製薬的に許容できるその塩もしくはその立体異性体。

【請求項 5】

1 - (1 - {4 - [3 - (1, 3 - オキサゾール - 2 - イル) - 6 - フェニル - 1, 2, 4 - トリアジン - 5 - イル] ベンジル} ピペリジン - 4 - イル) - 1, 3 - ジヒドロ -

50

2 H-ベンゾイミダゾール-2-オン；

1- {1- [4- (6-フェニル-3-ピリミジン-2-イル-1, 2, 4-トリアジン-5-イル) ベンジル] ピペリジン-4-イル} -1, 3-ジヒドロ-2 H-ベンゾイミダゾール-2-オン；

1- (1- {4- [3- (1 H-イミダゾール-2-イル) -6-フェニル-1, 2, 4-トリアジン-5-イル] ベンジル} ピペリジン-4-イル) -1, 3-ジヒドロ-2 H-ベンゾイミダゾール-2-オン；

1- (1- {4- [3- (1-メチル-1 H-ピラゾール-5-イル) -6-フェニル-1, 2, 4-トリアジン-5-イル] ベンジル} ピペリジン-4-イル) -1, 3-ジヒドロ-2 H-ベンゾイミダゾール-2-オン；

1- (1- {4- [6-フェニル-3- (1 H-ピラゾール-5-イル) -1, 2, 4-トリアジン-5-イル] ベンジル} ピペリジン-4-イル) -1, 3-ジヒドロ-2 H-ベンゾイミダゾール-2-オン；

1- (1- {4- [6-フェニル-3- (1 H-ピラゾール-5-イル) -1, 2, 4-トリアジン-5-イル] ベンジル} ピペリジン-4-イル) -1, 3-ジヒドロ-2 H-ベンゾイミダゾール-2-オン；

1- (1- {4- [3- (1-メチル-1 H-ピラゾール-4-イル) -6-フェニル-1, 2, 4-トリアジン-5-イル] ベンジル} ピペリジン-4-イル) -1, 3-ジヒドロ-2 H-ベンゾイミダゾール-2-オン；

1- (1- {4- [3- (1-メチル-1 H-イミダゾール-2-イル) -6-フェニル-1, 2, 4-トリアジン-5-イル] ベンジル} ピペリジン-4-イル) -1, 3-ジヒドロ-2 H-ベンゾイミダゾール-2-オン；

1- {1- [4- (6-フェニル-3-テトラヒドロフラン-3-イル-1, 2, 4-トリアジン-5-イル) ベンジル] ピペリジン-4-イル} -1, 3-ジヒドロ-2 H-ベンゾイミダゾール-2-オン；

1- {1- [4- (6-フェニル-3-テトラヒドロフラン-2-イル-1, 2, 4-トリアジン-5-イル) ベンジル] ピペリジン-4-イル} -1, 3-ジヒドロ-2 H-ベンゾイミダゾール-2-オン；

1- {1- [4- (6-フェニル-3-チエン-2-イル-1, 2, 4-トリアジン-5-イル) ベンジル] ピペリジン-4-イル} -1, 3-ジヒドロ-2 H-ベンゾイミダゾール-2-オン；

1- (1- {4- [3- (4-メチルモルホリン-3-イル) -6-フェニル-1, 2, 4-トリアジン-5-イル] ベンジル} ピペリジン-4-イル) -1, 3-ジヒドロ-2 H-ベンゾイミダゾール-2-オン；

1- (1- {4- [3- (1-アセチルアゼチジン-3-イル) -6-フェニル-1, 2, 4-トリアジン-5-イル] ベンジル} ピペリジン-4-イル) -1, 3-ジヒドロ-2 H-ベンゾイミダゾール-2-オン；

1- {1- [4- (6-フェニル-3-ピリジン-2-イル-1, 2, 4-トリアジン-5-イル) ベンジル] ピペリジン-4-イル} -1, 3-ジヒドロ-2 H-ベンゾイミダゾール-2-オン；

1- {1- [4- (6-フェニル-3-ピリジン-3-イル-1, 2, 4-トリアジン-5-イル) ベンジル] ピペリジン-4-イル} -1, 3-ジヒドロ-2 H-ベンゾイミダゾール-2-オン；

1- {1- [4- (6-フェニル-3-ピリジン-4-イル-1, 2, 4-トリアジン-5-イル) ベンジル] ピペリジン-4-イル} -1, 3-ジヒドロ-2 H-ベンゾイミダゾール-2-オン；

1- (1- {4- [3- (モルホリン-4-イルメチル) -6-フェニル-1, 2, 4-トリアジン-5-イル] ベンジル} ピペリジン-4-イル) -1, 3-ジヒドロ-2 H-ベンゾイミダゾール-2-オン；

1- (1- {4- [6-フェニル-3- (1, 3-チアゾール-2-イル) -1, 2,

10

20

30

40

50

4-トリアジン-5-イル] ベンジル} ピペリジン-4-イル) - 1, 3-ジヒドロ-2 H-ベンゾイミダゾール-2-オン;

1 - (1 - {4 - [6-フェニル-3 - (1, 3-チアゾール-5-イル) - 1, 2, 4-トリアジン-5-イル] ベンジル} ピペリジン-4-イル) - 1, 3-ジヒドロ-2 H-ベンゾイミダゾール-2-オン;

1 - (1 - {4 - [6-フェニル-3 - (1H-1, 2, 3-トリアゾール-5-イル) - 1, 2, 4-トリアジン-5-イル] ベンジル} ピペリジン-4-イル) - 1, 3-ジヒドロ-2 H-ベンゾイミダゾール-2-オン;

1 - (1 - {4 - [6-フェニル-3 - (1, 3-チアゾール-4-イル) - 1, 2, 4-トリアジン-5-イル] ベンジル} ピペリジン-4-イル) - 1, 3-ジヒドロ-2 H-ベンゾイミダゾール-2-オン;

10

1 - (1 - {4 - [3 - (1, 1'-ビフェニル-4-イル) - 6-フェニル-1, 2, 4-トリアジン-5-イル] ベンジル} ピペリジン-4-イル) - 1, 3-ジヒドロ-2 H-ベンゾイミダゾール-2-オン;

1 - {1 - [4 - (2-メチル-3-オキソ-6-フェニル-2, 3-ジヒドロ-1, 2, 4-トリアジン-5-イル) ベンジル] ピペリジン-4-イル} - 1, 3-ジヒドロ-2 H-ベンゾイミダゾール-2-オン;

1 - {1 - [4 - (2-メチル-3-オキソ-5-フェニル-2, 3-ジヒドロ-1, 2, 4-トリアジン-6-イル) ベンジル] ピペリジン-4-イル} - 1, 3-ジヒドロ-2 H-ベンゾイミダゾール-2-オン; および

20

1 - (1 - {4 - [3 - (メチルチオ) - 6-フェニル-1, 2, 4-トリアジン-5-イル] ベンジル} ピペリジン-4-イル) - 1, 3-ジヒドロ-2 H-ベンゾイミダゾール-2-オン;

から選択される、化合物または製薬的に許容できるその塩もしくはその立体異性体。

【請求項6】

1 - (1 - {4 - [3 - (1, 3-オキサゾール-2-イル) - 6-フェニル-1, 2, 4-トリアジン-5-イル] ベンジル} ピペリジン-4-イル) - 1, 3-ジヒドロ-2 H-ベンゾイミダゾール-2-オン;

1 - {1 - [4 - (6-フェニル-3-ピリミジン-2-イル-1, 2, 4-トリアジン-5-イル) ベンジル] ピペリジン-4-イル} - 1, 3-ジヒドロ-2 H-ベンゾイミダゾール-2-オン;

30

1 - (1 - {4 - [3 - (1H-イミダゾール-2-イル) - 6-フェニル-1, 2, 4-トリアジン-5-イル] ベンジル} ピペリジン-4-イル) - 1, 3-ジヒドロ-2 H-ベンゾイミダゾール-2-オン;

1 - (1 - {4 - [3 - (1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル) - 6-フェニル-1, 2, 4-トリアジン-5-イル] ベンジル} ピペリジン-4-イル) - 1, 3-ジヒドロ-2 H-ベンゾイミダゾール-2-オン;

1 - (1 - {4 - [6-フェニル-3 - (1H-ピラゾール-5-イル) - 1, 2, 4-トリアジン-5-イル] ベンジル} ピペリジン-4-イル) - 1, 3-ジヒドロ-2 H-ベンゾイミダゾール-2-オン;

40

1 - (1 - {4 - [6-フェニル-3 - (1H-ピラゾール-5-イル) - 1, 2, 4-トリアジン-5-イル] ベンジル} ピペリジン-4-イル) - 1, 3-ジヒドロ-2 H-ベンゾイミダゾール-2-オン;

1 - (1 - {4 - [3 - (1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル) - 6-フェニル-1, 2, 4-トリアジン-5-イル] ベンジル} ピペリジン-4-イル) - 1, 3-ジヒドロ-2 H-ベンゾイミダゾール-2-オン;

1 - (1 - {4 - [3 - (1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル) - 6-フェニル-1, 2, 4-トリアジン-5-イル] ベンジル} ピペリジン-4-イル) - 1, 3-ジヒドロ-2 H-ベンゾイミダゾール-2-オン;

1 - {1 - [4 - (6-フェニル-3-テトラヒドロフラン-3-イル-1, 2, 4-

50

トリアジン-5-イル) ベンジル] ピペリジン-4-イル} -1, 3-ジヒドロ-2H-ベンゾイミダゾール-2-オン;

1- {1- [4- (6-フェニル-3-テトラヒドロフラン-2-イル-1, 2, 4-トリアジン-5-イル) ベンジル] ピペリジン-4-イル} -1, 3-ジヒドロ-2H-ベンゾイミダゾール-2-オン;

1- {1- [4- (6-フェニル-3-チエン-2-イル-1, 2, 4-トリアジン-5-イル) ベンジル] ピペリジン-4-イル} -1, 3-ジヒドロ-2H-ベンゾイミダゾール-2-オン;

1- (1- {4- [3- (4-メチルモルホリン-3-イル) -6-フェニル-1, 2, 4-トリアジン-5-イル] ベンジル} ピペリジン-4-イル) -1, 3-ジヒドロ-2H-ベンゾイミダゾール-2-オン;

10

1- (1- {4- [3- (1-アセチルアゼチジン-3-イル) -6-フェニル-1, 2, 4-トリアジン-5-イル] ベンジル} ピペリジン-4-イル) -1, 3-ジヒドロ-2H-ベンゾイミダゾール-2-オン;

1- {1- [4- (6-フェニル-3-ピリジン-2-イル-1, 2, 4-トリアジン-5-イル) ベンジル] ピペリジン-4-イル} -1, 3-ジヒドロ-2H-ベンゾイミダゾール-2-オン;

1- {1- [4- (6-フェニル-3-ピリジン-3-イル-1, 2, 4-トリアジン-5-イル) ベンジル] ピペリジン-4-イル} -1, 3-ジヒドロ-2H-ベンゾイミダゾール-2-オン;

20

1- {1- [4- (6-フェニル-3-ピリジン-4-イル-1, 2, 4-トリアジン-5-イル) ベンジル] ピペリジン-4-イル} -1, 3-ジヒドロ-2H-ベンゾイミダゾール-2-オン;

1- (1- {4- [3- (モルホリン-4-イルメチル) -6-フェニル-1, 2, 4-トリアジン-5-イル] ベンジル} ピペリジン-4-イル) -1, 3-ジヒドロ-2H-ベンゾイミダゾール-2-オン;

1- (1- {4- [6-フェニル-3- (1, 3-チアゾール-2-イル) -1, 2, 4-トリアジン-5-イル] ベンジル} ピペリジン-4-イル) -1, 3-ジヒドロ-2H-ベンゾイミダゾール-2-オン;

1- (1- {4- [6-フェニル-3- (1, 3-チアゾール-5-イル) -1, 2, 4-トリアジン-5-イル] ベンジル} ピペリジン-4-イル) -1, 3-ジヒドロ-2H-ベンゾイミダゾール-2-オン;

30

1- (1- {4- [6-フェニル-3- (1H-1, 2, 3-トリアゾール-5-イル) -1, 2, 4-トリアジン-5-イル] ベンジル} ピペリジン-4-イル) -1, 3-ジヒドロ-2H-ベンゾイミダゾール-2-オン;

1- (1- {4- [6-フェニル-3- (1, 3-チアゾール-4-イル) -1, 2, 4-トリアジン-5-イル] ベンジル} ピペリジン-4-イル) -1, 3-ジヒドロ-2H-ベンゾイミダゾール-2-オン;

1- (1- {4- [3- (1, 1'-ビフェニル-4-イル) -6-フェニル-1, 2, 4-トリアジン-5-イル] ベンジル} ピペリジン-4-イル) -1, 3-ジヒドロ-2H-ベンゾイミダゾール-2-オン;

40

1- {1- [4- (2-メチル-3-オキソ-6-フェニル-2, 3-ジヒドロ-1, 2, 4-トリアジン-5-イル) ベンジル] ピペリジン-4-イル} -1, 3-ジヒドロ-2H-ベンゾイミダゾール-2-オン;

1- {1- [4- (2-メチル-3-オキソ-5-フェニル-2, 3-ジヒドロ-1, 2, 4-トリアジン-6-イル) ベンジル] ピペリジン-4-イル} -1, 3-ジヒドロ-2H-ベンゾイミダゾール-2-オン; および

1- (1- {4- [3- (メチルチオ) -6-フェニル-1, 2, 4-トリアジン-5-イル] ベンジル} ピペリジン-4-イル) -1, 3-ジヒドロ-2H-ベンゾイミダゾール-2-オン;

50

である、請求項 1 に記載の化合物のトリフルオロ酢酸塩もしくはその立体異性体。

【請求項 7】

1 - { 1 - [4 - (6 - フェニル - 3 - ピリミジン - 2 - イル - 1, 2, 4 - トリアジン - 5 - イル) ベンジル] ピペリジン - 4 - イル } - 1, 3 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾイミダゾール - 2 - オン ;

1 - (1 - { 4 - [6 - フェニル - 3 - (1 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 5 - イル) - 1, 2, 4 - トリアジン - 5 - イル] ベンジル } ピペリジン - 4 - イル) - 1, 3 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾイミダゾール - 2 - オン ;

1 - (1 - { 4 - [6 - フェニル - 3 - (1, 3 - チアゾール - 4 - イル) - 1, 2, 4 - トリアジン - 5 - イル] ベンジル } ピペリジン - 4 - イル) - 1, 3 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾイミダゾール - 2 - オン ; および

1 - (1 - { 4 - [3 - (1, 1' - ビフェニル - 4 - イル) - 6 - フェニル - 1, 2, 4 - トリアジン - 5 - イル] ベンジル } ピペリジン - 4 - イル) - 1, 3 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾイミダゾール - 2 - オン ;

から選択される、請求項 5 に記載の化合物または製薬的に許容できるその塩もしくはその立体異性体。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、セリン／トレオニンキナーゼ A k t (P K B としても知られているが、以後「A k t」と称す) のアイソフォームの 1 つ以上の活性の阻害剤である複素環式トリアジンを含む化合物に関する。本発明はまた、このような化合物を含む製薬組成物および癌の治療において当該化合物を用いる方法に関する。

【背景技術】

【0002】

アポトーシス (プログラムされた細胞死) は、胚発生および変性ニューロン疾患、循環器疾患および癌などの種々の疾患の病因において本質的な役割を演じている。最近の研究により、プログラムされた細胞死の調節または実行に関与する種々のプロアポトーシスおよび抗アポトーシス遺伝子産物が同定されている。B c l 2 または B c l - x _L などの抗アポトーシス遺伝子発現は、種々の刺激により誘導されたアポトーシス細胞死を阻害する。一方、B a x または B a d などのプロアポトーシス遺伝子発現は、プログラムされた細胞死をもたらす (A m ら、S c i e n c e、2 8 1 : 1 3 2 2 ~ 1 3 2 6 ページ (1 9 9 8))。プログラムされた細胞死の実行は、カスパーゼ (c a s p a s e) - 3、カスパーゼ - 7、カスパーゼ - 8 およびカスパーゼ - 9 などを含む、カスパーゼ - 1 関連蛋白分解酵素により媒介される (T h o r n b e r r y ら、S c i e n c e、2 8 1 : 1 3 1 2 ~ 1 3 1 6 ページ (1 9 9 8))。

【0003】

ホスファチジルイノシトール 3' - O H キナーゼ (P I 3 K) / A k t 経路は、細胞生存／細胞死亡の調節に重要であると思われる (K u l i k ら、M o l . C e l l . B i o l . 1 7 : 1 5 9 5 ~ 1 6 0 6 ページ (1 9 9 7) ; F r a n k e ら、C e l l、8 8 : 4 3 5 ~ 4 3 7 ページ (1 9 9 7) ; K a u f f m a n n - Z e h ら、N a t u r e 3 8 5 : 5 4 4 ~ 5 4 8 ページ (1 9 9 7) ; H e m m i n g s S c i e n c e、2 7 5 : 6 2 8 ~ 6 3 0 ページ (1 9 9 7) ; D u d e k ら、S c i e n c e、2 7 5 : 6 6 1 ~ 6 6 5 ページ (1 9 9 7))。血小板由来成長因子 (P D G F)、神経成長因子 (N G F) およびインスリン様成長因子 - 1 (I G F - 1) などの生存因子は、P I 3 K の活性を誘導することによって種々の条件下で細胞生存を促進する (K u l i k ら、1 9 9 7 年、H e m m i n g s 1 9 9 7 年)。活性化 P I 3 K は、ホスファチジルイノシトール (3, 4, 5) - トリホスフェート (P t d I n s (3, 4, 5) - P 3) の産生をもたらす、次に、プレックストリン (p l e c k s t r i n) 相同体 (P H) - ドメインを含むセリン／トレオニンキナーゼ A k t と結合して、その活性を促進する (F r a n k e

10

20

30

40

50

ら、Cell、81:727~736ページ(1995); Hemmings Science、277:534ページ(1997); Downward、Curr. Opin. Cell Biol. 10:262~267ページ(1998)、Alessiら、EMBO J. 15:6541~6551ページ(1996))。PI3Kまたは顕性不活性なAkt変異体の特異的阻害剤は、これらの成長因子またはサイトカイン類の生存促進活性を消滅させる。PI3Kの阻害剤(LY294002またはワートマニン)は、上流キナーゼ類によるAktの活性化をブロックすることが、以前に開示されている。さらに、構成的に活性なPI3KまたはAkt変異体の導入により、細胞が通常はアポトーシス細胞死を受ける条件下で細胞生存を促進する(Kulikら、1997年、Dudekら、1997年)。

10

【0004】

第2のメッセンジャー調節セリン／トレオニン蛋白キナーゼのAktサブファミリーの3つのメンバーが同定されており、それぞれAkt1/PKB α 、Akt2/PKB β 、およびAkt3/PKB γ と呼ばれている(以後、「Akt1」、「Akt2」および「Akt3」と称す)。これらアイソフォームは、特に触媒ドメインをコードする領域において相同性である。Akt類は、PI3Kシグナル伝達に応答するリン酸化事象により活性化される。PI3Kは、膜イノシトールリン脂質をリン酸化して、AktのPHドメインに結合することが示されている、第2のメッセンジャーであるホスファチジルイノシトール3, 4, 5-トリホスフェートおよびホスファチジルイノシトール3, 4-ビスホスフェートを生成する。Akt活性化の現在のモデルは、上流キナーゼ類によるAktの調節部位のリン酸化が生じる3'-リン酸化ホスホイノシチド類による膜への酵素の動員を提案している(B. A. Hemmings Science、275:628~630ページ(1997); B. A. Hemmings Science、276:534ページ(1997); J. Downward、Science、279:673~674ページ(1998))。

20

【0005】

Akt1のリン酸化は、2つの調節部位、触媒ドメイン活性化ループ内のThr³⁰⁸およびカルボキシ末端付近のSer⁴⁷³に生じる(D. R. Alessiら、EMBO J. 15:6541~6551ページ(1996))およびR. Meierら、J. Biol. Chem. 272:30491~30497ページ(1997))。等価な調節リン酸化部位は、Akt2およびAkt3に生じる。活性化ループ部位のAktをリン酸化する上流キナーゼがクローン化されており、3'-ホスホイノシチド依存蛋白キナーゼ1(PDK1)と呼ばれる。PDK1は、Aktのみならず、p70リボソームS6キナーゼ、p90RSK、血清およびグルココルチコイド調節キナーゼ(SGK)、ならびに蛋白キナーゼCをリン酸化する。カルボキシ末端付近のAktの調節部位をリン酸化する上流キナーゼは、まだ同定されていないが、最近の報告書では、インテグリン結合キナーゼ(ILK-1)、セリン／トレオニン蛋白キナーゼ、または自己リン酸化に関する役割を暗示している。

30

【0006】

ヒト癌におけるAkt濃度の分析により、Akt2は、かなり多くの卵巣(J. Q. Chengら、Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. 89:9267~9271ページ(1992))および膵臓癌(J. Q. Chengら、Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. 93:3636~3641ページ(1996))に過剰発現することが示された。同様に、Akt3は、乳房および前立腺の癌細胞系に過剰発現されることが判明した(Nakataniら、J. Bio. Chem. 274:21528~21532ページ(1999))。

40

【0007】

PtdIns(3, 4, 5)-P3の3'-ホスフェートを特異的に除去する蛋白質と脂質のホスファターゼである腫瘍抑制剤PTENは、PI3K/Akt経路の負の調節剤である(Liら、Science 275:1943~1947ページ(1997)、Sta

50

mbolicら、Cell 95:29~39ページ(1998)、Sunら、Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. 96:6199~6204ページ(1999))。カウデン病などのヒト癌症候群は、PTENの生殖細胞系列変異体が原因である(Liawら、Nature Genetics 16:64~67ページ(1997))。PTENは、ヒト腫瘍の高パーセンテージで欠失しており、機能的PTENのない腫瘍細胞系は、活性化Aktの濃度上昇を示す(上記Liら、Guldbergら、Cancer Research 57:3660~3663ページ(1997)、Risingerら、Cancer Research 57:4736~4738ページ(1997))。

【0008】

10

これらの観察により、PI3K/Akt経路が、腫瘍形成における細胞生存またはアポトーシスの調節に重要な役割を演じていることが証明されている。

【0009】

Aktの活性化および活性の阻害は、LY294002またはワートマニンなどの阻害剤によりPI3Kを阻害することによって達成できる。しかしながら、PI3K阻害は、3つ全てのAktアイソフォームのみならず、チロシンキナーゼ類のTecファミリーなどのPtdIns(3, 4, 5)-P3に依存する他のPHドメイン含有シグナル伝達分子に無差別的に影響を及ぼす可能性を有している。さらに、Aktは、PI3Kに依存しない成長シグナルによって活性化され得ることが開示されている。

【0010】

20

あるいは、Akt活性を、上流キナーゼPDK1の活性をブロックすることにより阻害できる。特異的なPDK1阻害剤は、まだ開示されていない。また、PDK1の阻害は、異型PKCアイソフォーム、SGK、およびS6キナーゼ類などのPDK1に活性が依存している複数の蛋白キナーゼ類の阻害をもたらすと思われる(Williamsら、Curr. Biol. 10:439~448ページ(2000))。

【発明の開示】**【発明が解決しようとする課題】****【0011】**

本発明の目的は、Aktの阻害剤である新規な化合物を提供することである。

【0012】

30

本発明の目的はまた、Aktの阻害剤である新規な化合物を含む、製薬組成物を提供することである。

【0013】

本発明の目的はまた、このようなAkt活性阻害剤を投与することを含む、癌を治療する方法を提供することである。

【課題を解決するための手段】**【0014】**

本発明は、Akt活性を阻害する複素環式トリアジン類を含む化合物を提供する。特に、開示された化合物は、1つまたは2つのAktアイソフォームを選択的に阻害する。本発明はまた、このような阻害化合物を含む組成物、および癌の治療を必要とする患者に化合物を投与することによりAkt活性を阻害する方法を提供する。

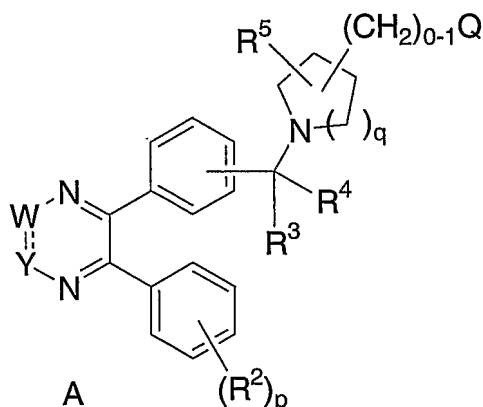
40

【発明を実施するための最良の形態】**【0015】**

本発明の化合物は、セリン/トレオニンキナーゼAktの活性阻害に有用である。本発明の第1の実施形態において、Akt活性の阻害剤は、式A:

【0016】

【化 8】



10

[式中：

【 0 0 1 7 】

【化 9】

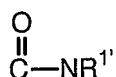


は、 $C R^{-1} = N$ 、 $N = C R^{-1}$ 、

【 0 0 1 8 】

【化 1 0】

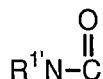
20



または

【 0 0 1 9 】

【化 1 1】



から選択され；

30

a は、0 または 1 であり；b は、0 または 1 であり；m は、0、1 または 2 であり；p は、0、1 または 2 であり；q は、0、1、2 または 3 であり；r は、0 または 1 であり；s は、0 または 1 であり；t は、2、3、4、5 または 6 であり；

Qは、H、 $-NR^6R^7$ 、アリールおよびヘテロシクリルから選択され、前記アリールおよびヘテロシクリルは、1つから3つの R^z により場合によっては置換されており；

R¹ は、1) H、2) (C=O)_aO_bC₁~C₁₀ アルキル、3) (C=O)_aO_bアリール、4) C₂~C₁₀ アルケニル、5) C₂~C₁₀ アルキニル、6) (C=O)_aO_bヘテロシクリル、7) (C=O)_aO_bC₃~C₈ シクロアルキル、8) CO₂H、9) ハロ、10) CN、11) OH、12) O_bC₁~C₆ ペルフルオロアルキル、13) O_a(C=O)_bNR⁶R⁷、14) NR^c(C=O)NR⁶R⁷、15) S(O)_mR^a、16) S(O)₂NR⁶R⁷、17) NR^cS(O)_mR^a、18) オキソ、19) CHO、20) NO₂、21) NR^c(C=O)O_bR^a、22) O(C=O)O_bC₁~C₁₀ アルキル、23) O(C=O)O_bC₃~C₈ シクロアルキル、24) O(C=O)O_bアリール、25) O(C=O)O_b-複素環、および26) O_a-P=O(OH)₂ から独立して選択され、前記アルキル、アリール、アルケニル、アルキニル、ヘテロシクリル、およびシクロアルキルは、R^z から選択される1つ以上の置換基により場合によっては置換されており；

40

R¹ は、1) H、2) (C=O)_aO_bC₁~C₁₀ アルキル、3) (C=O)_aO_b アリール、4) C₂~C₁₀ アルケニル、5) C₂~C₁₀ アルキニル、6) (C=O)_aO_b ヘテロシクリル、7) (C=O)_aO_bC₃~C₈ シクロアルキル、8) CO₂

50

H、9) ハロ、10) CN、11) OH、12) $O_b C_1 \sim C_6$ ペルフルオロアルキル、13) $O_a (C=O)_b NR^6 R^7$ 、14) $S(O)_m R^a$ 、15) $S(O)_2 NR^6 R^7$ 、16) オキソ、17) CHO、18) $O(C=O) O_b C_1 \sim C_{10}$ アルキル、19) $O(C=O) O_b C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、20) $O(C=O) O_b$ アリール、21) $O(C=O) O_b$ 複素環、および22) $O_a - P=O(OH)_2$ から独立して選択され、前記アルキル、アリール、アルケニル、アルキニル、ヘテロシクリル、およびシクロアルキルは、 R^z から選択される1つ以上の置換基により場合によっては置換されており；

R^2 は、1) $(C=O)_a O_b C_1 \sim C_{10}$ アルキル、2) $(C=O)_a O_b$ アリール、3) $C_2 \sim C_{10}$ アルケニル、4) $C_2 \sim C_{10}$ アルキニル、5) $(C=O)_a O_b$ ヘテロシクリル、6) $(C=O)_a O_b C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、7) $CO_2 H$ 、8) ハロ、9) CN、10) OH、11) $O_b C_1 \sim C_6$ ペルフルオロアルキル、12) $O_a (C=O)_b NR^6 R^7$ 、13) $NR^c (C=O) NR^6 R^7$ 、14) $S(O)_m R^a$ 、15) $S(O)_2 NR^6 R^7$ 、16) $NR^c S(O)_m R^a$ 、17) CHO、18) NO_2 、19) $NR^c (C=O) O_b R^a$ 、20) $O(C=O) O_b C_1 \sim C_{10}$ アルキル、21) $O(C=O) O_b C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、22) $O(C=O) O_b$ アリール、23) $O(C=O) O_b$ 複素環、および24) $O_a - P=O(OH)_2$ から独立して選択され、前記アルキル、アリール、アルケニル、アルキニル、ヘテロシクリル、およびシクロアルキルは、 R^z から選択される1つ、2つまたは3つの置換基により場合によっては置換されており；

R^3 および R^4 は、H、 $C_1 \sim C_6$ アルキルおよび $C_1 \sim C_6$ ペルフルオロアルキルから独立して選択されるか、または

R^3 と R^4 は一緒になって、 $-(CH_2)_t-$ を形成し、ここで炭素原子の1つは、O、 $S(O)_m$ 、 $-N(R^b)C(O)-$ 、および $-N(COR^a)-$ から選択される部分により場合によっては入替されており；

R^5 は、1) H、2) $(C=O)_a O_b C_1 \sim C_{10}$ アルキル、3) $(C=O)_a O_b$ アリール、4) $C_2 \sim C_{10}$ アルケニル、5) $C_2 \sim C_{10}$ アルキニル、6) $(C=O)_a O_b$ ヘテロシクリル、7) $(C=O)_a O_b C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、8) $CO_2 H$ 、9) ハロ、10) CN、11) OH、12) $O_b C_1 \sim C_6$ ペルフルオロアルキル、13) $O_a (C=O)_b NR^6 R^7$ 、14) $NR^c (C=O) NR^6 R^7$ 、15) $S(O)_m R^a$ 、16) $S(O)_2 NR^6 R^7$ 、17) $NR^c S(O)_m R^a$ 、18) オキソ、19) CHO、20) NO_2 、21) $O(C=O) O_b C_1 \sim C_{10}$ アルキル、22) $O(C=O) O_b C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、および23) $O_a - P=O(OH)_2$ から独立して選択され、前記アルキル、アリール、アルケニル、アルキニル、ヘテロシクリル、およびシクロアルキルは、 R^z から選択される1つ以上の置換基により場合によっては置換されており；

R^6 および R^7 は、1) H、2) $(C=O) O_b R^a$ 、3) $C_1 \sim C_{10}$ アルキル、4) アリール、5) $C_2 \sim C_{10}$ アルケニル、6) $C_2 \sim C_{10}$ アルキニル、7) ヘテロシクリル、8) $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、9) $SO_2 R^a$ 、10) $(C=O) NR^b$ 、11) OH、および12) $O_a - P=O(OH)_2$ から独立して選択され、前記アルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロシクリル、アルケニル、およびアルキニルは、 R^z から選択される1つ以上の置換基により場合によっては置換されており；または

R^6 と R^7 は、それらが結合している窒素と一緒に、各環が4～7員環で、前記窒素に加えて、N、OおよびSから選択される1個以上の追加のヘテロ原子を場合によっては含有する単環または二環式複素環を形成することができ、前記単環または二環式複素環は、 R^z から選択される1つ以上の置換基により場合によっては置換されており；

R^z は、1) $(C=O)_r O_s (C_1 \sim C_{10})$ アルキル、2) $O_r (C_1 \sim C_3)$ ペルフルオロアルキル、3) $(C_0 \sim C_6)$ アルキレン- $S(O)_m R^a$ 、4) オキソ、5) OH、6) ハロ、7) CN、8) $(C=O)_r O_s (C_2 \sim C_{10})$ アルケニル、9) $(C=O)_r O_s (C_2 \sim C_{10})$ アルキニル、10) $(C=O)_r O_s (C_3 \sim C_6)$ シクロアルキル、11) $(C=O)_r O_s (C_0 \sim C_6)$ アルキレン-アリール、12)

10

20

30

40

50

(C=O)_rO_s(C₀~C₆)アルキレン-ヘテロシクリル、13) (C=O)_rO_s(C₀~C₆)アルキレン-N(R^b)₂、14) C(O)R^a、15) (C₀~C₆)アルキレン-CO₂R^a、16) C(O)H、17) (C₀~C₆)アルキレン-CO₂H、18) C(O)N(R^b)₂、19) S(O)_mR^a、20) S(O)₂N(R^b)₂、21) NR^c(C=O)O_bR^a、22) O(C=O)O_bC₁~C₁₀アルキル、23) O(C=O)O_bC₃~C₈シクロアルキル、24) O(C=O)O_bアリール、25) O(C=O)O_b複素環、および26) O_a-P=O(OH)₂から選択され、前記アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリール、およびヘテロシクリルは、R^b、OH、(C₁~C₆)アルコキシ、ハロゲン、CO₂H、CN、O(C=O)C₁~C₆アルキル、オキソ、N(R^b)₂およびO_a-P=O(OH)₂から選択される3つまでの置換基により場合によっては置換されており；

10

R^aは、置換または非置換(C₁~C₆)アルキル、置換または非置換(C₂~C₆)アルケニル、置換または非置換(C₂~C₆)アルキニル、置換または非置換(C₃~C₆)シクロアルキル、置換または非置換アリール、(C₁~C₆)ペルフルオロアルキル、2, 2, 2-トリフルオロエチル、または置換または非置換ヘテロシクリルであり；

R^bは、H、(C₁~C₆)アルキル、置換または非置換アリール、置換または非置換ベンジル、置換または非置換ヘテロシクリル、(C₃~C₆)シクロアルキル、(C=O)OC₁~C₆アルキル、(C=O)C₁~C₆アルキルまたはS(O)₂R^aであり；

R^cは、1) H、2) C₁~C₁₀アルキル、3) アリール、4) C₂~C₁₀アルケニル、5) C₂~C₁₀アルキニル、6) ヘテロシクリル、7) C₃~C₈シクロアルキル、および8) C₁~C₆ペルフルオロアルキルから選択され、前記アルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロシクリル、アルケニル、およびアルキニルは、R^zから選択される1つ以上の置換基により場合によっては置換されている。] または製薬的に許容できるその塩もしくはその立体異性体によって例示される。

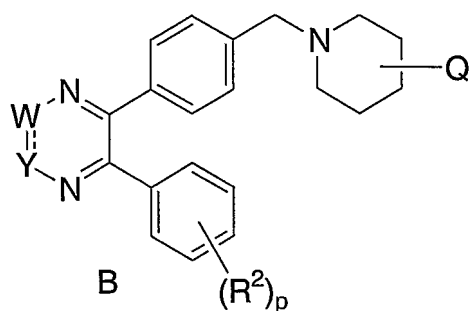
20

【0020】

第2の実施形態において、本発明は式B：

【0021】

【化12】



30

で例示される化合物であって、

式中：

【0022】

【化13】



40

は、CR¹=N、N=CR¹から選択され；全ての置換基および可変部分は、第1の実施形態に定義されているとおりである化合物、または製薬的に許容できるその塩もしくはその立体異性体である。

【0023】

第3の実施形態において、本発明は式Bで例示される化合物であって、式中：

Qは、1つから3つのR^zにより場合によっては置換されている-NR⁶R⁷、フェニルおよびヘテロシクリルから選択され；

50

R^a は、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $(C_3 \sim C_6)$ シクロアルキル、アリール、またはヘテロシクリルであり；

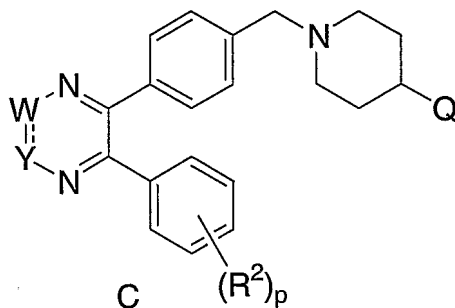
R^b は、H、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、アリール、ヘテロシクリル、 $(C_3 \sim C_6)$ シクロアルキル、 $(C=O)OC_1 \sim C_6$ アルキル、 $(C=O)C_1 \sim C_6$ アルキルまたは $S(O)_2 R^a$ であり、全てのその他の置換基および可変部分は、第2の実施形態に定義されているとおりである化合物、または製薬的に許容できるその塩もしくはその立体異性体である。

【0024】

第4の実施形態において、本発明は式C：

【0025】

【化14】



で例示される化合物であって、式中、

Qが、ヘテロシクリルであり、前記ヘテロシクリルが、1つから3つの R^z により場合によっては置換されており、

R^z が、1) $C_1 \sim C_6$ アルキル、2) アリール、3) ヘテロシクリル、4) CO_2H 、5) ハロ、6) CN 、7) OH 、8) $S(O)_2 NR^6 R^7$ 、および9) $O_a-P=O(OH)_2$ から独立して選択され、前記アルキル、アリール、およびヘテロシクリルは、 R^z から選択される1つ、2つまたは3つの置換基により場合によっては置換されており、全てのその他の置換基および可変部分は、第3の実施形態に定義されているとおりである化合物、または製薬的に許容できるその塩もしくはその立体異性体である。

【0026】

本発明の具体的な化合物としては、

1- (1- {4- [3- (1, 3-オキサゾール-2-イル) -6-フェニル-1, 2, 4-トリアジン-5-イル] ベンジル} ピペリジン-4-イル) -1, 3-ジヒドロ-2 H-ベンゾイミダゾール-2-オン；

1- {1- [4- (6-フェニル-3-ピリミジン-2-イル-1, 2, 4-トリアジン-5-イル) ベンジル] ピペリジン-4-イル} -1, 3-ジヒドロ-2 H-ベンゾイミダゾール-2-オン；

1- (1- {4- [3- (1 H-イミダゾール-2-イル) -6-フェニル-1, 2, 4-トリアジン-5-イル] ベンジル} ピペリジン-4-イル) -1, 3-ジヒドロ-2 H-ベンゾイミダゾール-2-オン；

1- (1- {4- [3- (1-メチル-1 H-ピラゾール-5-イル) -6-フェニル-1, 2, 4-トリアジン-5-イル] ベンジル} ピペリジン-4-イル) -1, 3-ジヒドロ-2 H-ベンゾイミダゾール-2-オン；

1- (1- {4- [6-フェニル-3- (1 H-ピラゾール-5-イル) -1, 2, 4-トリアジン-5-イル] ベンジル} ピペリジン-4-イル) -1, 3-ジヒドロ-2 H-ベンゾイミダゾール-2-オン；

1- (1- {4- [6-フェニル-3- (1 H-ピラゾール-5-イル) -1, 2, 4-トリアジン-5-イル] ベンジル} ピペリジン-4-イル) -1, 3-ジヒドロ-2 H-ベンゾイミダゾール-2-オン；

1- (1- {4- [3- (1-メチル-1 H-ピラゾール-4-イル) -6-フェニル-

1, 2, 4-トリアジン-5-イル] ベンジル} ピペリジン-4-イル) - 1, 3-ジヒドロ-2H-ベンゾイミダゾール-2-オン;

1 - (1 - {4 - [3 - (1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル) - 6-フェニル-1, 2, 4-トリアジン-5-イル] ベンジル} ピペリジン-4-イル) - 1, 3-ジヒドロ-2H-ベンゾイミダゾール-2-オン;

1 - {1 - [4 - (6-フェニル-3-テトラヒドロフラン-3-イル-1, 2, 4-トリアジン-5-イル) ベンジル] ピペリジン-4-イル} - 1, 3-ジヒドロ-2H-ベンゾイミダゾール-2-オン;

1 - {1 - [4 - (6-フェニル-3-テトラヒドロフラン-2-イル-1, 2, 4-トリアジン-5-イル) ベンジル] ピペリジン-4-イル} - 1, 3-ジヒドロ-2H-ベンゾイミダゾール-2-オン;

1 - {1 - [4 - (6-フェニル-3-チエン-2-イル-1, 2, 4-トリアジン-5-イル) ベンジル] ピペリジン-4-イル} - 1, 3-ジヒドロ-2H-ベンゾイミダゾール-2-オン;

1 - (1 - {4 - [3 - (4-メチルモルホリン-3-イル) - 6-フェニル-1, 2, 4-トリアジン-5-イル] ベンジル} ピペリジン-4-イル) - 1, 3-ジヒドロ-2H-ベンゾイミダゾール-2-オン;

1 - (1 - {4 - [3 - (1-アセチルアゼチジン-3-イル) - 6-フェニル-1, 2, 4-トリアジン-5-イル] ベンジル} ピペリジン-4-イル) - 1, 3-ジヒドロ-2H-ベンゾイミダゾール-2-オン;

1 - {1 - [4 - (6-フェニル-3-ピリジン-2-イル-1, 2, 4-トリアジン-5-イル) ベンジル] ピペリジン-4-イル} - 1, 3-ジヒドロ-2H-ベンゾイミダゾール-2-オン;

1 - {1 - [4 - (6-フェニル-3-ピリジン-3-イル-1, 2, 4-トリアジン-5-イル) ベンジル] ピペリジン-4-イル} - 1, 3-ジヒドロ-2H-ベンゾイミダゾール-2-オン;

1 - {1 - [4 - (6-フェニル-3-ピリジン-4-イル-1, 2, 4-トリアジン-5-イル) ベンジル] ピペリジン-4-イル} - 1, 3-ジヒドロ-2H-ベンゾイミダゾール-2-オン;

1 - (1 - {4 - [3 - (モルホリン-4-イルメチル) - 6-フェニル-1, 2, 4-トリアジン-5-イル] ベンジル} ピペリジン-4-イル) - 1, 3-ジヒドロ-2H-ベンゾイミダゾール-2-オン;

1 - (1 - {4 - [6-フェニル-3 - (1, 3-チアゾール-2-イル) - 1, 2, 4-トリアジン-5-イル] ベンジル} ピペリジン-4-イル) - 1, 3-ジヒドロ-2H-ベンゾイミダゾール-2-オン;

1 - (1 - {4 - [6-フェニル-3 - (1, 3-チアゾール-5-イル) - 1, 2, 4-トリアジン-5-イル] ベンジル} ピペリジン-4-イル) - 1, 3-ジヒドロ-2H-ベンゾイミダゾール-2-オン;

1 - (1 - {4 - [6-フェニル-3 - (1H-1, 2, 3-トリアゾール-5-イル) - 1, 2, 4-トリアジン-5-イル] ベンジル} ピペリジン-4-イル) - 1, 3-ジヒドロ-2H-ベンゾイミダゾール-2-オン;

1 - (1 - {4 - [6-フェニル-3 - (1, 3-チアゾール-4-イル) - 1, 2, 4-トリアジン-5-イル] ベンジル} ピペリジン-4-イル) - 1, 3-ジヒドロ-2H-ベンゾイミダゾール-2-オン;

1 - (1 - {4 - [3 - (1, 1'-ビフェニル-4-イル) - 6-フェニル-1, 2, 4-トリアジン-5-イル] ベンジル} ピペリジン-4-イル) - 1, 3-ジヒドロ-2H-ベンゾイミダゾール-2-オン;

1 - {1 - [4 - (2-メチル-3-オキソ-6-フェニル-2, 3-ジヒドロ-1, 2, 4-トリアジン-5-イル) ベンジル] ピペリジン-4-イル} - 1, 3-ジヒドロ-2H-ベンゾイミダゾール-2-オン;

10

20

30

40

50

1 - {1 - [4 - (2 - メチル - 3 - オキソ - 5 - フェニル - 2, 3 - ジヒドロ - 1, 2, 4 - トリアジン - 6 - イル) ベンジル] ピペリジン - 4 - イル} - 1, 3 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾイミダゾール - 2 - オン; および

1 - (1 - {4 - [3 - (メチルチオ) - 6 - フェニル - 1, 2, 4 - トリアジン - 5 - イル] ベンジル} ピペリジン - 4 - イル) - 1, 3 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾイミダゾール - 2 - オン; または製薬的に許容できるその塩もしくはその立体異性体が挙げられる。

【0027】

本発明の化合物の具体的な T F A 塩類としては、

1 - (1 - {4 - [3 - (1, 3 - オキサゾール - 2 - イル) - 6 - フェニル - 1, 2, 4 - トリアジン - 5 - イル] ベンジル} ピペリジン - 4 - イル) - 1, 3 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾイミダゾール - 2 - オン; 10

1 - {1 - [4 - (6 - フェニル - 3 - ピリミジン - 2 - イル - 1, 2, 4 - トリアジン - 5 - イル) ベンジル] ピペリジン - 4 - イル} - 1, 3 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾイミダゾール - 2 - オン;

1 - (1 - {4 - [3 - (1 H - イミダゾール - 2 - イル) - 6 - フェニル - 1, 2, 4 - トリアジン - 5 - イル] ベンジル} ピペリジン - 4 - イル) - 1, 3 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾイミダゾール - 2 - オン;

1 - (1 - {4 - [3 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) - 6 - フェニル - 1, 2, 4 - トリアジン - 5 - イル] ベンジル} ピペリジン - 4 - イル) - 1, 3 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾイミダゾール - 2 - オン; 20

1 - (1 - {4 - [6 - フェニル - 3 - (1 H - ピラゾール - 5 - イル) - 1, 2, 4 - トリアジン - 5 - イル] ベンジル} ピペリジン - 4 - イル) - 1, 3 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾイミダゾール - 2 - オン;

1 - (1 - {4 - [6 - フェニル - 3 - (1 H - ピラゾール - 5 - イル) - 1, 2, 4 - トリアジン - 5 - イル] ベンジル} ピペリジン - 4 - イル) - 1, 3 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾイミダゾール - 2 - オン;

1 - (1 - {4 - [3 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 6 - フェニル - 1, 2, 4 - トリアジン - 5 - イル] ベンジル} ピペリジン - 4 - イル) - 1, 3 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾイミダゾール - 2 - オン;

1 - (1 - {4 - [3 - (1 - メチル - 1 H - イミダゾール - 2 - イル) - 6 - フェニル - 1, 2, 4 - トリアジン - 5 - イル] ベンジル} ピペリジン - 4 - イル) - 1, 3 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾイミダゾール - 2 - オン; 30

1 - {1 - [4 - (6 - フェニル - 3 - テトラヒドロフラン - 3 - イル - 1, 2, 4 - トリアジン - 5 - イル) ベンジル] ピペリジン - 4 - イル} - 1, 3 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾイミダゾール - 2 - オン;

1 - {1 - [4 - (6 - フェニル - 3 - テトラヒドロフラン - 2 - イル - 1, 2, 4 - トリアジン - 5 - イル) ベンジル] ピペリジン - 4 - イル} - 1, 3 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾイミダゾール - 2 - オン;

1 - {1 - [4 - (6 - フェニル - 3 - チエン - 2 - イル - 1, 2, 4 - トリアジン - 5 - イル) ベンジル] ピペリジン - 4 - イル} - 1, 3 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾイミダゾール - 2 - オン; 40

1 - (1 - {4 - [3 - (4 - メチルモルホリン - 3 - イル) - 6 - フェニル - 1, 2, 4 - トリアジン - 5 - イル] ベンジル} ピペリジン - 4 - イル) - 1, 3 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾイミダゾール - 2 - オン;

1 - (1 - {4 - [3 - (1 - アセチルアゼチジン - 3 - イル) - 6 - フェニル - 1, 2, 4 - トリアジン - 5 - イル] ベンジル} ピペリジン - 4 - イル) - 1, 3 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾイミダゾール - 2 - オン;

1 - {1 - [4 - (6 - フェニル - 3 - ピリジン - 2 - イル - 1, 2, 4 - トリアジン - 5 - イル) ベンジル] ピペリジン - 4 - イル} - 1, 3 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾイミダゾール - 2 - オン; 50

1- {1- [4- (6-フェニル-3-ピリジン-3-イル-1, 2, 4-トリアジン-5-イル) ベンジル] ピペリジン-4-イル} -1, 3-ジヒドロ-2H-ベンゾイミダゾール-2-オン;

1- {1- [4- (6-フェニル-3-ピリジン-4-イル-1, 2, 4-トリアジン-5-イル) ベンジル] ピペリジン-4-イル} -1, 3-ジヒドロ-2H-ベンゾイミダゾール-2-オン;

1- (1- {4- [3- (モルホリン-4-イルメチル) -6-フェニル-1, 2, 4-トリアジン-5-イル] ベンジル} ピペリジン-4-イル) -1, 3-ジヒドロ-2H-ベンゾイミダゾール-2-オン;

1- (1- {4- [6-フェニル-3- (1, 3-チアゾール-2-イル) -1, 2, 4-トリアジン-5-イル] ベンジル} ピペリジン-4-イル) -1, 3-ジヒドロ-2H-ベンゾイミダゾール-2-オン;

1- (1- {4- [6-フェニル-3- (1, 3-チアゾール-5-イル) -1, 2, 4-トリアジン-5-イル] ベンジル} ピペリジン-4-イル) -1, 3-ジヒドロ-2H-ベンゾイミダゾール-2-オン;

1- (1- {4- [6-フェニル-3- (1H-1, 2, 3-トリアゾール-5-イル) -1, 2, 4-トリアジン-5-イル] ベンジル} ピペリジン-4-イル) -1, 3-ジヒドロ-2H-ベンゾイミダゾール-2-オン;

1- (1- {4- [6-フェニル-3- (1, 3-チアゾール-4-イル) -1, 2, 4-トリアジン-5-イル] ベンジル} ピペリジン-4-イル) -1, 3-ジヒドロ-2H-ベンゾイミダゾール-2-オン;

1- (1- {4- [3- (1, 1'-ビフェニル-4-イル) -6-フェニル-1, 2, 4-トリアジン-5-イル] ベンジル} ピペリジン-4-イル) -1, 3-ジヒドロ-2H-ベンゾイミダゾール-2-オン;

1- {1- [4- (2-メチル-3-オキソ-6-フェニル-2, 3-ジヒドロ-1, 2, 4-トリアジン-5-イル) ベンジル] ピペリジン-4-イル} -1, 3-ジヒドロ-2H-ベンゾイミダゾール-2-オン;

1- {1- [4- (2-メチル-3-オキソ-5-フェニル-2, 3-ジヒドロ-1, 2, 4-トリアジン-6-イル) ベンジル] ピペリジン-4-イル} -1, 3-ジヒドロ-2H-ベンゾイミダゾール-2-オン; および

1- (1- {4- [3- (メチルチオ) -6-フェニル-1, 2, 4-トリアジン-5-イル] ベンジル} ピペリジン-4-イル) -1, 3-ジヒドロ-2H-ベンゾイミダゾール-2-オン; またはその立体異性体が挙げられる。

【0028】

さらなる実施形態において、本発明の具体的な化合物としては、

1- {1- [4- (6-フェニル-3-ピリミジン-2-イル-1, 2, 4-トリアジン-5-イル) ベンジル] ピペリジン-4-イル} -1, 3-ジヒドロ-2H-ベンゾイミダゾール-2-オン;

1- (1- {4- [6-フェニル-3- (1H-1, 2, 3-トリアゾール-5-イル) -1, 2, 4-トリアジン-5-イル] ベンジル} ピペリジン-4-イル) -1, 3-ジヒドロ-2H-ベンゾイミダゾール-2-オン;

1- (1- {4- [6-フェニル-3- (1, 3-チアゾール-4-イル) -1, 2, 4-トリアジン-5-イル] ベンジル} ピペリジン-4-イル) -1, 3-ジヒドロ-2H-ベンゾイミダゾール-2-オン; および

1- (1- {4- [3- (1, 1'-ビフェニル-4-イル) -6-フェニル-1, 2, 4-トリアジン-5-イル] ベンジル} ピペリジン-4-イル) -1, 3-ジヒドロ-2H-ベンゾイミダゾール-2-オン; または製薬的に許容できるその塩またはその立体異性体が挙げられる。

【0029】

本発明の化合物は、不斉中心、キラル軸、キラル面を有することができ (E, L, E 1

10

20

30

40

50

ielおよびS. H. Wilen著、Stereochemistry of Carbon Compounds、John Wiley & Sons、ニューヨーク所在、1994年、1119～1190ページに記載されている)、ラセミ化合物、ラセミ混合物、個々のジアステレオマーとして、光学異性体を含む、全ての可能な異性体およびそれらの混合物と共に生じ、これら全ての立体異性体が本発明に含まれる。

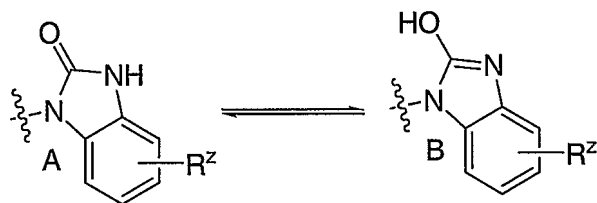
【0030】

さらに、本明細書に開示された化合物は、互変異性体として存在でき、たとえ1つだけの互変異性構造が描かれていても、双方の互変異性体が、本発明の範囲に包含されることが意図されている。例えば、下記の化合物Aに対するいずれの請求にも、互変異性構造Bとその逆、ならびにそれらの混合物を含むことが解される。ベンゾイミダゾロニル部分の2つの互変異性体もまた、本発明の範囲内である。

10

【0031】

【化15】



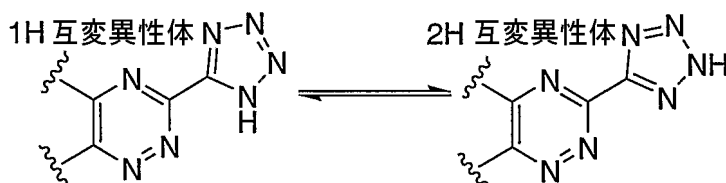
【0032】

テトラゾール類は、1H/2H互変異性体の混合物として存在する。テトラゾール部分の互変異性体もまた、本発明の範囲内である。

20

【0033】

【化16】



30

【0034】

いずれかの可変部分(例えば、 R^1 、 R^2 、 R^Z など)が、いずれかの構成体において1回以上出現する場合、各出現における定義は、他のいずれの出現においても独立している。また、置換基と可変部分との組み合わせは、このような組み合わせが安定な化合物をもたらす場合にのみ許容される。置換基から環系に引かれた線は、示された結合が、任意の置換可能な環原子に結合し得ることを表している。前記環系が多環である場合、この結合が、ただ近位の環上の好適な炭素原子のいずれかに結合されていることが意図されている。

【0035】

本発明の化合物上の置換基および置換パターンは、化学的に安定である化合物、および当業界に知られた技法、ならびに容易に入手できる出発物質から下記に説明された方法により容易に合成できる化合物を提供するために、通常の当業者により選択できることが理解される。置換基がそれ自体、1つ以上の基により置換されている場合、これらの複数基は、安定な構造が生じる限り、同じ炭素にも異なる炭素上にもあり得ることが理解される。語句の「1つ以上の置換基で場合によっては置換されている」とは、語句の「少なくとも1つの置換基で場合によっては置換されている」と同等にとるべきであり、このような場合、ある実施形態では、ゼロから4つの置換基を有し、他の実施形態では、ゼロから3つの置換基を有することがあろう。

40

【0036】

本明細書に用いられる「アルキル」は、特定の数の炭素原子を有する分枝鎖および直鎖の飽和脂肪族炭化水素基を含むことが意図されている。例えば、「 $C_1 \sim C_{10}$ アルキル

50

」における $C_1 \sim C_{10}$ は、直鎖または分枝鎖の配置において 1、2、3、4、5、6、7、8、9 または 10 個の炭素を有する基を含むことが意図されている。例えば、「 $C_1 \sim C_{10}$ アルキル」としては、具体的にメチル、エチル、 n -プロピル、 i -プロピル、 n -ブチル、 t -ブチル、 i -ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、ノニル、デシルなどが挙げられる。用語の「シクロアルキル」とは、特定の数の炭素原子を有する単環の飽和脂肪族炭化水素基を意味する。例えば、「シクロアルキル」としては、シクロプロピル、メチルシクロプロピル、2, 2-ジメチルシクロブチル、2-エチルシクロペンチル、シクロヘキシルなどが挙げられる。

【0037】

「アルコキシ」は、酸素架橋を介して結合された指示された数の炭素原子の環式基または非環式基を表す。したがって、「アルコキシ」は、上記のアルキルおよびシクロアルキルの定義を含む。

10

【0038】

炭素数が特定されない場合、用語の「アルケニル」とは、2 個から 10 個の炭素原子および少なくとも 1 つの炭素-炭素二重結合を含有する、直鎖、分枝鎖または環式の非芳香族炭化水素基を言う。一実施形態において、1 つの炭素-炭素二重結合が存在し、4 つまでの非芳香族炭素-炭素二重結合が存在し得る。したがって、「 $C_2 \sim C_6$ アルケニル」とは、2 個から 6 個の炭素原子を有するアルケニル基を意味する。アルケニル基としては、エテニル、プロペニル、ブテニル、2-メチルブテニルおよびシクロヘキセニルが挙げられる。アルケニル基の直鎖、分枝鎖または環式部分は二重結合を含み、また置換アルケニル基が示されている場合、置換し得る。

20

【0039】

用語の「アルキニル」とは、2 個から 10 個の炭素原子および少なくとも 1 つの炭素-炭素三重結合を含有する、直鎖、分枝鎖または環式の炭化水素基を言う。3 つまでの炭素-炭素三重結合が存在し得る。したがって、「 $C_2 \sim C_6$ アルキニル」とは、2 個から 6 個の炭素原子を有するアルキニル基を意味する。アルキニル基としては、エチニル、プロピニル、ブチニル、3-メチルブチニルなどが挙げられる。アルキニル基の直鎖、分枝鎖または環式部分は三重結合を含み、また置換アルキニル基が示されている場合、置換し得る。

【0040】

ある場合において、置換基は、 $C_0 \sim C_6$ アルキレン-アリールなどのゼロを含む炭素範囲で定義できる。アリールが、フェニルと考えられる場合、この定義は、フェニル自体ならびに $-CH_2Ph$ 、 $-CH_2CH_2Ph$ 、 $CH(CH_3)CH_2CH(CH_3)Ph$ などを含むことになる。

30

【0041】

本明細書に用いられる「アリール」とは、少なくとも 1 つの環が芳香族である、各環において 7 個までの原子の安定な単環式または二環式炭素環を意味することが意図されている。このようなアリール成分の例としては、フェニル、ナフチル、テトラヒドロナフチル、インダニルおよびビフェニルが挙げられる。アリール置換基が二環式で 1 つの環が非芳香族である場合、結合は芳香族環を介していることが理解される。

40

【0042】

本明細書に用いられる用語の「複素環」または「ヘテロシクリル」とは、二環構造を含め、O、N および S からなる群から選択される 1 個から 4 個のヘテロ原子を含有する 3 員環から 10 員環芳香族または非芳香族複素環を意味することが意図されている。したがって、「ヘテロシクリル」としては、上記のヘテロアリール類、ならびにそれらのジヒドロおよびテトラヒドロ類縁体が挙げられる。「ヘテロシクリル」のさらなる例としては、限定はしないが、以下のものが挙げられる：ベンゾイミダゾリル、ベンゾイミダゾロニル、ベンゾフラニル、ベンゾフラザニル、ベンゾピラゾリル、ベンゾトリアゾリル、ベンゾチオフェニル、ベンゾオキサゾリル、カルバゾリル、カルボリニル、シンノリニル、フラニル、イミダゾリル、インドリニル、インドリル、インドラジニル、インダゾリル、イソベ

50

ンゾフラニル、イソインドリル、イソキノリル、イソチアゾリル、イソオキサゾリル、ナフトピリジニル、オキサジアゾリル、オキサゾリル、オキサゾリン、イソオキサゾリン、オキセタニル、ピラニル、ピラジニル、ピラゾリル、ピリダジニル、ピリドピリジニル、ピリダジニル、ピリジル、ピリミジル、ピロリル、キナゾリニル、キノリル、キノキサリニル、テトラヒドロピラニル、テトラゾリル、テトラゾロピリジル、チアジアゾリル、チアゾリル、チエニル、トリアゾリル、アゼチジニル、1, 4-ジオキサニル、ヘキサヒドロアゼピニル、ピペラジニル、ピペリジニル、ピリジン-2-オニル、ピロリジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、ジヒドロベンゾイミダゾリル、ジヒドロベンゾフラニル、ジヒドロベンゾチオフエニル、ジヒドロベンゾオキサゾリル、ジヒドロフラニル、ジヒドロイミダゾリル、ジヒドロインドリル、ジヒドロイソオキサゾリル、ジヒドロイソチアゾリル、ジヒドロオキサジアゾリル、ジヒドロオキサゾリル、ジヒドロピラジニル、ジヒドロピラゾリル、ジヒドロピリジニル、ジヒドロピリミジニル、ジヒドロピロリル、ジヒドロキノリニル、ジヒドロテオラゾリル、ジヒドロチアジアゾリル、ジヒドロチアゾリル、ジヒドロチエニル、ジヒドロトリアゾリル、ジヒドロアゼチジニル、メチレンジオキシベンゾイル、テトヒドロフラニル、およびテトヒドロチエニル、ならびにそれらのN-オキシド類。ヘテロシクリル置換基の結合は、炭素原子またはヘテロ原子を介して生じ得る。

10

【0043】

一実施形態において、Qがヘテロシクリルである場合、前記ヘテロシクリルは、2-アゼピノン、ベンゾイミダゾリル、ベンゾイミダゾロニル、2-ジアザピノン、イミダゾリル、2-イミダゾリジノン、インドリル、イソキノリニル、モルホリニル、ピペリジル、ピペラジニル、ピリジル、ピロリジニル、2-ピペリジノン、2-ピリミジノン、2-ピロリジノン、キノリニル、テトラゾリル、テトラヒドロフリル、テトラヒドロイソキノリニル、およびチエニルから選択される。

20

【0044】

当業者により認識されるように、本明細書に用いられる「ハロ」または「ハロゲン」は、クロロ、フルオロ、ブromoおよびヨードを含むことが意図されている。

【0045】

他に特に定義されない限り、本明細書に用いられる置換アルキル、置換シクロアルキル、置換アロイル、置換アリール、置換ヘテロアロイル、置換ヘテロアリール、置換アリールスルホニル、置換ヘテロアリールスルホニルおよび置換複素環は、1つから4つの置換基（および他の実施形態においては、1つから3つの置換基）を含有する部分を、化合物のそれ以外に対する結合点に加えて含む。このような置換基は、限定はしないが、F、Cl、Br、CF₃、NH₂、N(C₁~C₆アルキル)₂、NO₂、CN、(C₁~C₆アルキル)O-、(アリール)O-、-OH、O_a-P=O(OH)₂、(C₁~C₆アルキル)S(O)_m-、(C₁~C₆アルキル)C(O)NH-、H₂N-C(NH)-、(C₁~C₆アルキル)C(O)-、(C₁~C₆アルキル)OC(O)-、(C₁~C₆アルキル)OC(O)NH-、フェニル、ピリジル、イミダゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、テトラゾリル、チアゾリル、チエニル、フリル、イソチアゾリルおよびC₁~C₂₀アルキルを含む群から選択される。例えば、(C₁~C₆)アルキルは、OH、オキソ、ハロゲン、アルコキシ、ジアルキルアミノ、またはモルホリニル、ピペリジニルなどのヘテロシクリルから選択される1つ、2つ、3つまたは4つ（他の実施形態においては、1つ、2つまたは3つ）の置換基により置換され得る。この場合、1つの置換基がオキソであり、他がOHである場合、以下のものがこの定義に含まれる：-(C=O)CH₂CH(OH)CH₃、-(C=O)OH、-CH₂(OH)CH₂CH(O)など。

30

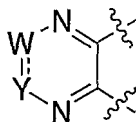
40

【0046】

式Aにおいて、式：

【0047】

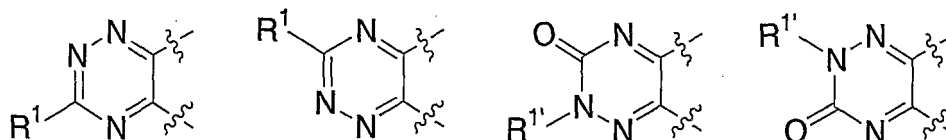
【化 1 7】



により例示される部分は単に例示的であって、限定を意味しないが、以下の構造：

【0048】

【化 1 8】



10

が挙げられる。

【0049】

同じ炭素原子上の R^3 および R^4 の定義において一緒になって、 $-(CH_2)_t-$ を形成する形成部分は、以下のもの：

【0050】

【化 1 9】



20

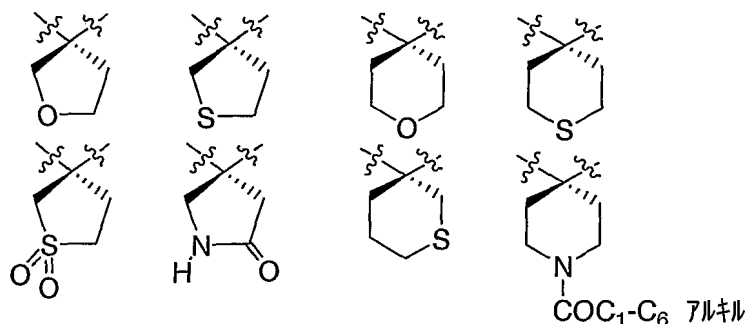
が例示される。

【0051】

さらに、このような環式部分は、場合によってはヘテロ原子（単数または複数）を含み得る。このようなヘテロ原子含有環式部分の例としては、限定はしないが、

【0052】

【化 2 0】

COC₁-C₆ アルキル

30

が挙げられる。

【0053】

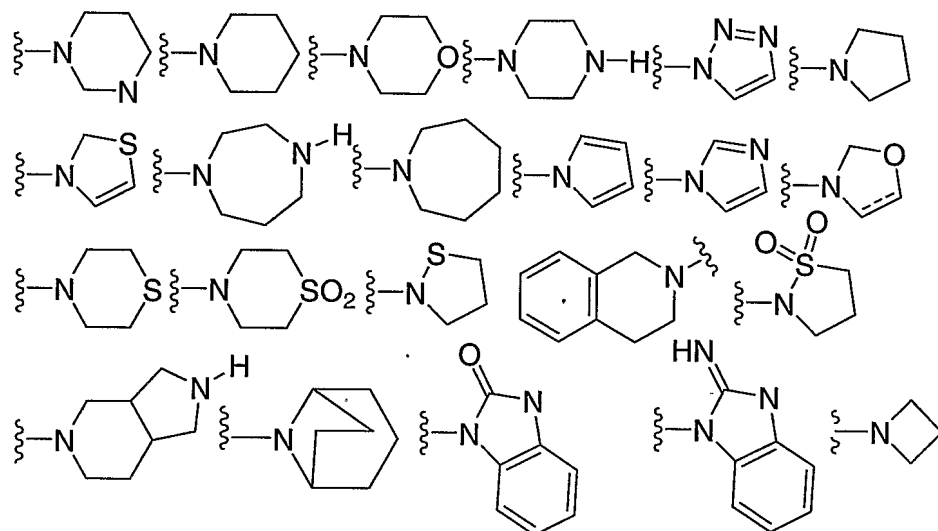
ある場合において、 R^6 と R^7 は、それらが結合している窒素と一緒に、各環において4～7員で窒素に加えてN、OおよびSから選択される1つ以上のさらなる置換基を場合によっては含有し、前記複素環が、 R^z から選択される1つ以上の置換基で場合によっては置換されている単環式または二環式複素環を形成することができる。このように形成できる複素環の例としては、前記複素環が、 R^z から選択される1つ以上（および他の実施形態においては1つ、2つまたは3つ）の置換基で場合によっては置換されることを留意して、限定はしないが、以下のもの：

【0054】

40

50

【化 2 1】



10

が挙げられる。

【0055】

他の実施形態において、 p は 0 である。

【0056】

他の実施形態において、 R^a は、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキルである。

20

【0057】

他の実施形態において、 R^b は独立して、 H 、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $(C=O)O$ $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $(C=O)(C_1 \sim C_6)$ アルキルまたは $S(O)_2 R^a$ である。

【0058】

他の実施形態において、 R^z は、ハロゲン、 CN 、 OH 、 $O_a - P=O(OH)_2$ 、オキソ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $S(O)_m R^a$ 、 $(C=O)_r O_s (C_1 \sim C_6)$ アルキルおよびフェニルから選択される。

【0059】

他の実施形態において、 $R^{1'}$ は、 $C_1 \sim C_6$ アルキルおよび $S(O)_m R^a$ から選択される。

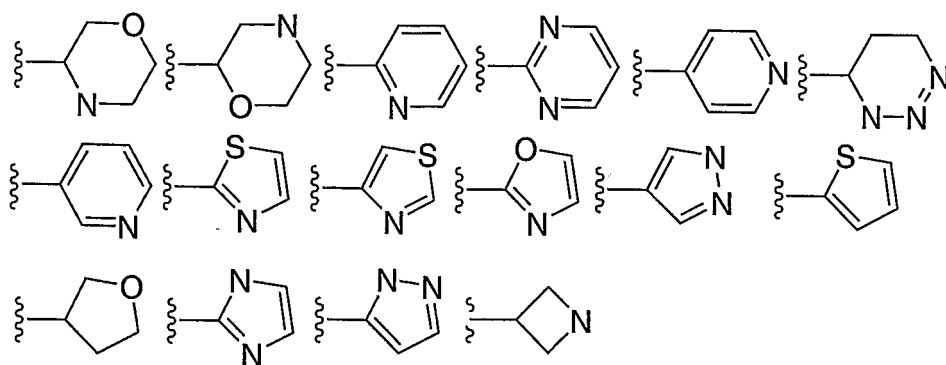
30

【0060】

他の実施形態において、 R^1 は、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルキル-ヘテロシクリル、ハロゲン、 CN 、フェニル、 OH 、 $O_a - P=O(OH)_2$ 、オキソおよびヘテロシクリルから選択され、前記ヘテロシクリルは：

【0061】

【化 2 2】



40

から選択され、 R^z から選択される 1 つから 3 つの置換基で場合によっては置換され、 R^z は、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、フェニルおよび $-(C=O)C_1 \sim C_6$ アルキルから選択さ

50

れる。

【0062】

他の実施形態において、 R^3 および R^4 は、H および $-CH_3$ から選択される。

【0063】

他の実施形態において、 R^3 および R^4 は、H から選択される。

【0064】

他の実施形態において、 R^6 および R^7 は、H、 $C_1 \sim C_6$ アルキルおよびアリールから選択され、 R^z から選択される1つから2つの置換基で場合によっては置換され、または R^6 と R^7 は、それらが結合している窒素と一緒にあって、 R^z から選択される1つから2つの置換基で場合によっては置換されている単環式または二環式複素環を形成する。

10

【0065】

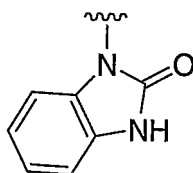
他の実施形態において、 R^6 および R^7 は、H または $C_1 \sim C_6$ アルキルから選択され、または R^6 と R^7 は、それらが結合している窒素と一緒にあって、 R^z から選択される1つから2つの置換基で場合によっては置換されている単環式または二環式複素環を形成する。

【0066】

他の実施形態において、Q は：

【0067】

【化23】



20

から選択される。

【0068】

式Aの化合物の遊離形体、ならびに製薬的に許容できるその塩およびその立体異性体は、本発明に含まれる。本明細書に例示された単離された具体的な化合物の幾つかは、アミン化合物のプロトン化塩類である。用語の「遊離形体」とは、非塩形体におけるアミン化合物を言う。包含された製薬的に許容される塩類は、本明細書に記載された具体的な化合物に関して例示された単離塩類のみならず、式Aの化合物の遊離形体の製薬的に許容できる典型的な塩類全てを含む。記載された具体的な塩化合物の遊離形体は、当業界に知られた方法を用いて単離できる。例えば、前記遊離形体は、前記塩を希釈水性NaOH、炭酸カリウム、アンモニアおよび重炭酸ナトリウムなどの好適な希釈水性塩基で処理することにより再生できる。この遊離形体は、極性溶媒中の溶解度などのある一定の物性においてそれぞれの塩形態とはいくらか異なり得るが、この酸および塩基の塩類は、それ以外は本発明の目的に関してそれぞれの遊離形体と製薬的に等しい。

30

【0069】

当該化合物の製薬的に許容できる塩類は、従来の化学的方法により塩基部分または酸部分を含有する本発明の化合物から合成できる。一般に、塩基化合物の塩類は、イオン交換クロマトグラフィにより、または、好適な溶媒もしくは種々の組合わせ溶媒中、前記遊離塩基を、理論量または過剰の所望の造塩無機酸または有機酸と反応させることにより調製される。同様に、酸化合物の塩類は、適切な無機塩基または有機塩基との反応により形成される。

40

【0070】

それ故本発明の化合物の製薬的に許容できる塩類は、当該塩基化合物を無機酸または有機酸と反応させることにより形成される本発明の化合物の従来の非毒性塩類を含む。例えば、従来の非毒性塩類としては、塩酸、臭化水素酸、硫酸、スルファミン酸、リン酸、硝酸などの無機酸から誘導されたもの、ならびに酢酸、プロピオン酸、コハク酸、グリコー

50

ル酸、ステアリン酸、乳酸、リンゴ酸、酒石酸、クエン酸、アスコルビン酸、パモ酸、マレイン酸、ヒドロキシマレイン酸、フェニル酢酸、グルタミン酸、安息香酸、サリチル酸、スルファニル酸、2-アセトキシ安息香酸、フマル酸、トルエンスルホン酸、メタンスルホン酸、エタンジスルホン酸、蔞酸、イセチオン酸、トリフルオロ酢酸 (TFA) などの有機酸から調製された塩類が挙げられる。

【0071】

本発明の化合物が酸性である場合、好適な「製薬的に許容できる塩」とは、無機塩基および有機塩基を含む製薬的に許容できる非毒性塩基から調製される塩類を称す。無機塩基から誘導される塩類としては、アルミニウム塩、アンモニウム塩、カルシウム塩、銅塩、第二鉄塩、第一鉄塩、リチウム塩、マグネシウム塩、マンガン塩類、第一マンガン塩、カリウム塩、ナトリウム塩、亜鉛塩などが挙げられる。アンモニウム塩、カルシウム塩、マグネシウム塩、カリウム塩およびナトリウム塩が特に好ましい。製薬的に許容できる有機非毒性塩基類から誘導された塩類としては、アルギニン、ベタインカフェイン、コリン、N, N¹-ジベンジルエチレンジアミン、ジエチルアミン、2-ジエチルアミノエタノール、2-ジメチルアミノエタノール、エタノールアミン、エチレンジアミン、N-エチルモルホリン、N-エチルピペリジン、グルカミン、グルコサミン、ヒスチジン、ヒドラバミン、イソプロピルアミン、リシン、メチルグルカミン、モルホリン、ピペラジン、ピペリジン、ポリアミン樹脂、プロカイン、プリン類、テオブロミン、トリエチルアミン、トリメチルアミン、トリプロピルアミン、トロメタミンなどの天然置換アミン類を含む置換アミン類、環式アミン類および塩基性イオン交換樹脂、第一級、第二級および第三級アミン類の塩類が挙げられる。

【0072】

上記の製薬的に許容できる塩類および他の典型的な製薬的に許容できる塩類の調製は、Bergら、「Pharmaceutical Salts」、J. Pharm. Sci.、1997年：66：1～19ページにより、さらに十分に記載されている。

【0073】

本発明の化合物は、生理的条件下で化合物におけるカルボキシル基などの脱プロトン化酸性部分が、アニオン性であり得、次いでこの電子電荷は、四級窒素原子などのプロトン化またはアルキル化塩基性部分のカチオン電荷に対する内部バランスを失うことから、潜在的に内部塩または両性イオンであることも特記される。

【0074】

有用性

本発明の化合物は、Akt活性の阻害剤であり、したがって、癌、特にAktおよびAktの下流細胞標的の活性における不規則性に伴う癌の治療に有用である。このような癌としては、限定はしないが、卵巣癌、膵臓癌、乳癌および前立腺癌、ならびに腫瘍抑制PTENが変異している癌（グリア芽細胞腫含む）が挙げられる（Chengら、Proc. Natl. Acad. Sci. (1992) 89：9267～9271ページ；Chengら、Proc. Natl. Acad. Sci. (1996) 93：3636～3641ページ；Bellacosaら、Int. J. Cancer (1995) 64：280～285ページ；Nakataniら、J. Bio. Chem. (1999) 274：21528～21532ページ；Graf、Expert. Opin. Ther. Targets (2002) 6 (1)：103～113ページ；YamadaおよびAraki、J. Cell Science. (2001) 114：2375～2382ページ；MischelおよびCloughesy、Brain Pathol. (2003) 13 (1)：52～61ページ）。

【0075】

本明細書に提供された化合物、組成物および方法は、特に皮膚癌、乳癌、脳腫瘍、頸部癌、精巣癌などの固形癌を含む癌の治療に有用であると思われる。さらに特に、本発明の化合物、組成物および方法により治療され得る癌としては、限定はしないが、心臓：肉腫（血管肉腫、線維芽肉腫、横紋筋肉腫、脂肪肉腫）、粘液腫、横紋筋腫、線維腫、脂肪腫

および奇形種；肺：気管支原性癌（扁平上皮細胞、未分化小細胞、未分化大細胞、腺癌）、肺胞（細気管支）癌、気管支線腫、肉腫、リンパ腫、軟骨腫様過誤腫、中皮腫；消化管：食道（扁平上皮癌、腺癌、平滑筋肉腫、リンパ腫）、胃（癌、リンパ腫、平滑筋肉腫）、膵臓（管腺癌、膵島細胞腺腫、グルカゴノーマ、ガストリノーマ、カルチノイド腫瘍、ビポーマ）、小腸（腺癌、リンパ腫、カルチノイド腫瘍、カポジ肉腫、横紋筋腫、血管腫、脂肪腫、神経線維芽腫、線維芽腫）、大腸（腺癌、管状線腫、絨毛腺腫、過誤腫、横紋筋腫）；尿生殖器管：腎臓（腺癌、ウィルムス腫瘍〔腎芽腫〕、リンパ腫、白血病）、膀胱および尿道（扁平上皮癌、一過性細胞癌、腺癌）、前立腺（腺癌、肉腫）、睪丸（精上皮腫、奇形癌、精上皮腫、奇形芽腫、絨毛癌、肉腫、間質細胞癌、線維芽腫、線維腺腫、類腺腫瘍、脂肪腫）；肝臓：肝癌（肝細胞癌）、胆管癌、肝芽腫、血管肉腫、肝細胞腺癌、血管腫；骨：骨肉腫（骨肉腫）、線維肉腫、悪性線維性組織球腫、軟骨肉腫、ユーイング肉腫、悪性リンパ腫（細網肉腫）、多発性骨髄腫、悪性巨細胞腫瘍脊索腫、オステオクロンフローマ（osteochondroma）（骨軟骨外骨腫症）、良性軟骨腫、骨軟骨芽腫、軟骨粘液線維腫、類骨骨腫および巨細胞腫瘍；神経系：頭骨（骨腫、血管腫、肉芽腫、黄色腫、変形性骨炎）、髄膜（髄膜腫、髄膜肉腫、神経膠腫症）、脳（星状膠細胞腫、髄芽腫、グリオーマ、脳室上衣腫、胚細胞腫〔松果体腫〕、グリア芽細胞腫多形、乏枝神経膠腫、シュワン細胞腫、網膜芽細胞腫、先天性腫瘍）、脊髄神経線維腫、髄膜腫、グリオーマ、肉腫）；婦人科：子宮（子宮体癌）、子宮頸部（子宮頸部癌、前癌子宮頸部異形成症）、卵巣（卵巣癌〔漿液性囊癌、ムチン漿液性囊癌、未分類癌〕、顆粒層一包膜細胞腫瘍、セルトーリーライディッヒ細胞腫、未分化胚細胞腫、悪性奇形腫）、陰門（扁平上皮癌、上皮内癌、腺癌、線維肉腫、黒色腫）、膣（透明細胞癌、扁平上皮細胞癌、ブドウ状肉腫（未熟横紋筋肉腫）、輸卵管（癌）；血液学的：血液（骨髄白血病〔急性および慢性〕、急性リンパ球性白血病、慢性リンパ球性白血病、骨髄性増殖疾患、多発性骨髄腫、脊髄形成異常症候群）、ホジキン病、非ホジキンリンパ腫〔悪性リンパ腫〕；皮膚：悪性黒色腫、基底細胞癌、扁平上皮細胞癌、カポジ肉腫、モールス異形成母斑、脂肪腫、血管腫、皮膚線維腫、ケロイド、乾癬；および副腎：神経芽腫、が挙げられる。したがって、本明細書に提供される用語の「癌細胞」は、上記特定の状態のいずれか1つに罹患している細胞を含んでいる。

【0076】

Aktシグナル伝達は、血管新生における複数の重要なステップを調節する。ShiojimaおよびWalsh、Circ. Res.（2002）90：1243～1250ページ。癌治療における血管新生阻害剤の有用性は、文献に知られており、例えば、J. Rakら、Cancer Research、55：4575～4580、1995年およびDredgeら、Expert Opin. Biol. Ther.（2002）2（8）：953～966ページを参照されたい。癌における血管新生の役割は、多数のタイプの癌および組織において示されている：乳癌（G. GaspariniおよびA. L. Harris、J. Clin. Oncol.、1995年、13：765～782ページ；M. Toiら、Japan、J. Cancer Res.、1994年、85：1045～1049ページ）；膀胱癌（A. J. Dickinsonら、Br. J. Urol.、1994年、74：762～766ページ）；大腸癌（L. M. Ellisら、Surgery、1996年、120（5）：871～878ページ）；および口腔腫瘍（J. K. Williamsら、Am. J. Surg.、1994年、168：373～380ページ）。他の癌としては、進行癌、毛様細胞性白血病、黒色肉腫、進行頭部および頸部癌、転移性腎細胞癌、非ホジキンリンパ腫、転移性乳癌、乳房腺癌、進行黒色肉腫、膵臓癌、胃癌、グリア芽細胞腫、肺癌、卵巣癌、非小細胞肺癌、前立腺癌、小細胞肺癌、腎細胞癌、種々の固形癌、多発性骨髄腫、転移性前立腺癌、悪性グリオーマ、腎癌、リンパ腫、治療不応性転移性疾患、治療不応性多発性骨髄腫、子宮頸癌、カポジ肉腫、再発性未分化グリオーマ、および転移性大腸癌が挙げられる（Dredgeら、Expert Opin. Biol. Ther.（2002）2（8）：953～966ページ）。したがって、本出願に開示されたAkt阻害剤は、これらの血管新生に関連した癌の治療にも有用

10

20

30

40

50

である。

【0077】

血管新生化を受けた腫瘍は、転移増加の可能性を示している。実際、血管新生は、腫瘍増殖と転移にとって必須である。(S. P. Cunninghamら、Can. Res. 61: 3206~3211 (2001))。したがって、本出願に開示されたAkt阻害剤はまた、腫瘍細胞の転移を防止または減少させるために有用である。

【0078】

さらに、血管新生が関係する疾患を治療または予防する方法は、本発明の範囲内に含まれ、この方法は、本発明の化合物の治療有効量を、このような治療を必要とする哺乳動物に投与することが含まれる。眼血管新生疾患は、多くの組織損傷が生じたことにより、眼中の血管の異常浸潤に起因すると考え得る状態の例である(2000年6月2日公開のWO 00/30651を参照)。この望ましくない浸潤は、糖尿病性網膜症、未熟網膜症、網膜静脈閉塞などの虚血性網膜症、または加齢関連黄斑変性に見られる脈絡膜血管新生などの変性疾患がきっかけとなり得る。したがって、本化合物の投与により血管増殖を阻害することによって、血管の浸潤を予防し、網膜血管新生、糖尿病性網膜症、加齢関連黄斑変性などのような眼疾患など、血管新生が関係する疾患を予防または治療すると考えられる。

10

【0079】

さらに、限定はしないが、眼疾患(網膜血管新生、糖尿病性網膜症、加齢関連黄斑変性など)、アテローム性動脈硬化症、関節炎、乾癬、肥満症およびアルツハイマー病などの血管新生が関係する非悪性疾患を治療または予防する方法が、本発明の範囲内に含まれている(Dredgeら、Expert Opin. Biol. Ther. (2002) 2(8): 953~966ページ)。他の実施形態において、血管新生が関係する疾患を治療または予防する方法は、眼疾患(網膜血管新生、糖尿病性網膜症、加齢関連黄斑変性など)、アテローム性動脈硬化症、関節炎、および乾癬を含んでいる。

20

【0080】

さらに、再狭窄、炎症、自己免疫疾患およびアレルギー／喘息などの高増殖疾患を治療する方法が、本発明の範囲内に含まれている。

【0081】

さらに、高インスリン血症を治療する方法が、本発明の範囲内に含まれている。

30

【0082】

本発明の一実施形態において、当該化合物は、その阻害有効性がPHドメインに依存する選択的阻害剤である。この実施形態において、前記化合物は、PHドメインを欠く切断Akt蛋白質に対して、インビトロ阻害活性の低下、またはインビトロ阻害活性のないことを示す。

【0083】

さらなる実施形態において、当該化合物は、Akt 1の選択的阻害剤、Akt 2の選択的阻害剤、およびAkt 1およびAkt 2双方の選択的阻害剤の群から選択される。

【0084】

他の実施形態において、当該化合物は、Akt 1の選択的阻害剤、Akt 2の選択的阻害剤、Akt 3の選択的阻害剤および3種のAktアイソフォームのうち2つの選択的阻害剤の群から選択される。

40

【0085】

他の実施形態において、当該化合物は、3種全てのAktアイソフォームの選択的阻害剤であるが、PHドメイン、ヒンジ領域またはPHドメインとヒンジ領域の双方を欠失するように変更されたAktアイソフォームの1種、2種または全部の阻害剤ではない。

【0086】

さらに本発明は、当該化合物の治療有効量を、それを必要とする哺乳動物に投与することを含むAkt活性を阻害する方法に関する。

【0087】

50

本発明の化合物は、単独で、または標準的な製薬実践に従って製薬組成物中に、製薬的に許容できる担体、賦形剤または希釈剤と組合わせてヒトを含む哺乳動物に投与できる。前記化合物は、経口的に、または静脈内経路、筋肉内経路、腹腔内経路、皮下経路、直腸内経路、および局所経路投与など非経口的に投与できる。

【0088】

有効成分を含有する製薬組成物は、経口使用に好適な形態、例えば、錠剤、トローチ剤、口内錠、水性または油性懸濁剤、分散散剤または顆粒剤、乳液剤、硬質または軟質カプセル剤、またはシロップ剤もしくはエリキシル剤であり得る。経口使用に意図された組成物は、製薬組成物の製造のため、当業界に知られた方法に従って調製でき、このような組成物は、製薬的に洗練された快い味の製剤を提供するために、甘味剤、風味剤、着色剤および防腐剤からなる群から選択された1種以上の試剤を含有できる。錠剤は、錠剤の製造に好適な非毒性の製薬的に許容できる賦形剤と混合した有効成分を含有する。これらの賦形剤は、例えば、炭酸カルシウム、炭酸ナトリウム、ラクトース、リン酸カルシウムまたはリン酸ナトリウムなどの不活性希釈剤；顆粒化剤および崩壊剤、例えばミクロ結晶セルロース、クロスカルメロースナトリウム、トウモロコシ澱粉、またはアルギニン酸；結合剤、例えば、澱粉、ゼラチン、ポリビニルピロリドンまたはアラビアゴム、および潤滑剤、例えば、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸またはタルクであり得る。この錠剤は、コーティングしないか、または知られた技法によりコーティングして、薬物の不快な味覚をマスクするか、または消化管内での崩壊および吸収を遅らせることによって、長時間に亘り持続した作用を提供できる。例えば、ヒドロキシプロピルメチルセルロースまたはヒドロキシプロピルセルロースなどの水溶性味覚マスキング剤、またはエチルセルロース、セルロースアセテートブチレートなどの時間遅延材料を使用できる。

【0089】

経口使用のための製剤は、有効成分を、不活性固体希釈剤、例えば、炭酸カルシウム、リン酸カルシウムまたはカオリンと混合する硬質ゼラチンカプセルとして、または有効成分を、ポリエチレングリコールなどの水溶性担体または油性媒体、例えば、ピーナッツ油、液体パラフィン、またはオリーブ油と混合する軟質ゼラチンカプセルとして提供できる。

【0090】

水性懸濁剤は、水性懸濁液の製造に好適な賦形剤と混合した有効物質を含有する。このような賦形剤は、懸濁剤、例えば、ナトリウムカルボキシメチルセルロース、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、アルギニン酸ナトリウム、ポリビニルピロリドン、トラガカントゴム、およびアラビアゴムであり；懸濁剤または湿潤剤は、天然ホスファチド類、例えば、レシチン、またはアルキレンオキシドと脂肪酸類との縮合生成物、例えば、ステアリン酸ポリオキシエチレン、またはエチレンオキシドと長鎖脂肪族アルコール類との縮合生成物、例えば、ヘプタデカエチレンオキシセタノール、またはエチレンオキシドと、脂肪酸およびヘキシトールから誘導された部分エステルとの縮合生成物、例えばモノオレイン酸ポリオキシエチレンソルビトールなど、またはエチレンオキシドと、脂肪酸およびヘキシトール無水物から誘導された部分エステル類との縮合生成物、例えばモノオレイン酸ポリエチレンソルビタンであり得る。前記水性懸濁剤はまた、1種以上の防腐剤、例えば、p-ヒドロキシ安息香酸エチルまたはn-プロピル、1種以上の着色剤、1種以上の風味剤、およびショ糖、サッカリンまたはアスパルタンなどの1種以上の甘味剤を含有し得る。

【0091】

油性懸濁剤は、植物油、例えば、ラッカセイ油、オリーブ油、ゴマ油またはやし油中、または液体パラフィンなどの鉱油中に有効成分を懸濁することにより製剤化できる。油性懸濁剤は、増粘剤、例えば、蜜蝋、硬質パラフィンまたはセチルアルコールを含有できる。上記の甘味剤および風味剤は、快い味の経口用製剤を提供するために添加できる。これらの組成物は、ブチル化ヒドロキシアニソールまたはアルファートコフェロールなどの抗酸化剤の添加により保存できる。

【0092】

水の添加による水性懸濁剤の調製に好適な分散剤および顆粒は、分散剤または湿潤剤、懸濁剤および1種以上の保存剤と混合した有効成分を提供する。好適な分散剤または湿潤剤および懸濁剤は、既に上記に述べられたものにより例示されている。追加の賦形剤、例えば、甘味剤、風味剤および着色剤も存在し得る。これらの組成物は、アスコルビン酸などの抗酸化剤の添加により保存できる。

【0093】

本発明の製薬組成物はまた、水中油乳化液の形態であり得る。油相は、植物油、例えば、オリーブ油またはラッカセイ油、または鉱油、例えば、液体パラフィンまたはこれらの混液であり得る。好適な乳化剤は、天然ホスファチド類、例えば、大豆レシチン、および脂肪酸およびヘキシトール無水物から誘導されたエステル類または部分エステル類、例えばモノオレイン酸ソルビタン、前記部分エステル類とエチレンオキシドとの縮合生成物、例えばモノオレイン酸ポリオキシエチレンソルビタンであり得る。この乳化剤もまた、甘味剤、風味剤、防腐剤および抗酸化剤を含有し得る。

10

【0094】

シロップ剤およびエリキシル剤は、甘味剤、例えば、グリセロール、プロピレングリコール、ソルビトールまたはショ糖と共に製剤化できる。このような製剤もまた、粘滑剤、防腐剤、風味剤、着色剤および抗酸化剤を含有し得る。

【0095】

前記製薬組成物は、滅菌注射用水溶液の形態であり得る。許容できる媒体の中で使用できる溶媒は、水、リンゲル液および等張食塩水である。

20

【0096】

滅菌注射用製剤はまた、有効成分が油相に溶解している滅菌注射用水中油マイクロ乳化液であり得る。例えば、有効成分を先ず、大豆油およびレシチンの混液に溶解できる。次に、この油液を、水とグリセロール混液に導入し、処理してマイクロ乳化液を形成する。

【0097】

注射用溶液またはマイクロ乳化液を、局所ボーラス注射により患者の血流に導入できる。あるいは、当該化合物の一定の循環濃度を維持するような方法で前記溶液またはマイクロ乳化液を投与することが有利であり得る。このような一定濃度を維持するために、連続静脈内送達装置を利用できる。このような装置の例としては、D e l t e c C A D D - P L U S (商標) モデル5400静脈内ポンプがある。

30

【0098】

前記製薬組成物は、筋肉内および皮下投与目的で、滅菌注射用水性懸濁液または油性懸濁液の形態であり得る。この懸濁剤は、上記に述べたこれらの好適な分散剤または湿潤剤および懸濁剤を用いて知られた技術に従って製剤化できる。滅菌注射用製剤はまた、非毒性非経口的に許容できる希釈剤または溶媒中、例えば、1, 3-ブタンジオール中の溶液として滅菌注射用溶液または懸濁液であり得る。さらに、滅菌不揮発性油が、溶媒または懸濁媒体として慣例的に使用される。この目的のために、合成モノーまたはジグリセリド類などの任意の刺激の少ない不揮発性油は、使用できる。さらに、オレイン酸などの脂肪酸類が、注射液製剤に使用される。

40

【0099】

式Aの化合物はまた、薬物の直腸投与目的で、座薬の形態で投与できる。これらの組成物は、常温で固体であるが、直腸内温度で液体であり、したがって直腸内で溶解して薬物を放出する、好適な非刺激賦形剤と薬物を混合することによって調製できる。このような材料としては、カカオ脂、グリセリン化ゼラチン、水素化植物油、種々の分子量のポリエチレングリコール混合物およびポリエチレングリコールの脂肪酸エステルが挙げられる。

【0100】

局所使用目的で、式Aの化合物を含有するクリーム剤、軟膏、ジェリー剤、液剤または懸濁剤などが使用される。(この適用目的のため、局所適用は、含嗽剤およびうがい薬を含む)。

50

【0101】

本発明の化合物は、好適な鼻腔内媒体および送達装置の局所使用を経る鼻腔内用形態で、または通常の当業者によく知られている、経皮スキンパッチの形態を用いて経皮経路を経て投与できる。経皮送達システムの形態で投与するために、用量投与は、もちろん、その投与用法の始めから終わりまで間欠的ではなく連続的になる。本発明の化合物は、カカオ脂、グリセリン化ゼラチン、水素化植物油、種々の分子量のポリエチレングリコール混合物およびポリエチレングリコールの脂肪酸エステルなどの基剤を使用する座薬としても送達できる。

【0102】

本発明による組成物を、ヒト対象に投与する場合、毎日の投与量は、一般に個々の患者の年齢、体重、および応答、ならびに患者の症状の重症度によって変化し、医師の処方により投与量が決定される。

10

【0103】

一実施形態において、Akt阻害剤の好適な量が、癌の治療を受ける哺乳動物に投与される。投与は、1日当たり約0.1mg/kg体重から約60mg/kg体重の間、または1日当たり約0.5mg/kg体重から約40mg/kg体重の間の阻害剤量で生じる。当該組成物を含む他の治療的用量は、約0.01mgから約1000mgのAkt阻害剤を含む。他の実施形態において、この用量は、約1mgから約1000mgのAkt阻害剤を含む。

【0104】

20

本化合物は、知られた治療剤および抗癌剤と併用しても有用である。例えば、本化合物は、知られた抗癌剤と併用して有用である。開示された当該化合物と他の抗癌剤または化学療法剤との併用は、本発明の範囲内に入る。このような薬剤の例は、V. T. DevitaおよびS. Hellman（編集者）、第6版（2001年2月15日）、Lippincott Williams & Wilkins PublishersによるCancer Principles and Practice of Oncologyに見ることができる。通常の当業者は、関与する薬物と癌の特性に基づいて、どの薬剤の併用が有用となるかを認識できるであろう。このような抗癌剤としては、以下のものが挙げられる：エストロゲン受容体モジュレーター、アンドロゲン受容体モジュレーター、レチノイド受容体モジュレーター、細胞毒性剤／細胞増殖抑制剤、抗増殖剤、プレニル蛋白トランスフェラーゼ阻害剤、HMG-CoAレダクターゼ阻害剤および他の血管新生阻害剤、細胞増殖および生存シグナル伝達経路阻害剤、細胞周期チェックポイントに干渉する薬剤。当該化合物は、放射線療法と共投与されると特に有用である。

30

【0105】

一実施形態において、当該化合物は、以下のもの：エストロゲン受容体モジュレーター、アンドロゲン受容体モジュレーター、レチノイド受容体モジュレーター、細胞毒性剤、抗増殖剤、プレニル蛋白トランスフェラーゼ阻害剤、HMG-CoAレダクターゼ阻害剤、HIVプロテアーゼ阻害剤、逆転写酵素阻害剤、および他の血管新生阻害剤、を含む知られた抗癌剤と併用しても有用である。

【0106】

40

「エストロゲン受容体モジュレーター」とは、機構に関係なく、エストロゲンの受容体への結合に干渉するか、または阻害する化合物を称す。エストロゲン受容体モジュレーターの例としては、限定はしないが、タモキシフェン、ラロキシフェン、イドキシフェン、LY353381、LY117081、トレミフェン、フルベストラント、4-[7-(2,2-ジメチル-1-オキソプロポキシ-4-メチル-2-[4-[2-(1-ピペリジニル)エトキシ]フェニル]-2H-1-ベンゾピラン-3-イル)-フェニル]-2,2-ジメチルプロパノエート、4,4'-ジヒドロキシベンゾフェノン-2,4-ジニトロフェニル-ヒドラゾン、およびSH646が挙げられる。

【0107】

「アンドロゲン受容体モジュレーター」とは、機構に関係なく、アンドロゲンの受容体

50

への結合に干渉するか、または阻害する化合物を称す。アンドロゲン受容体モジュレーターの例としては、フィナステリドおよび他の5 α -レダクターゼ阻害剤、ニルタミド、フルタミド、ビカルタミド、リアロゾール、および酢酸アビラテロンが挙げられる。

【0108】

「レチノイド受容体モジュレーター」とは、機構に関係なく、レチノイドの受容体への結合に干渉するか、または阻害する化合物を称す。このようなレチノイド受容体モジュレーターの例としては、ベキサロテン、トレチノイン、13-シス-レチノイン酸、9-シス-レチノイン酸、 α -ジフルオロメチルオルニチン、ILX23-7553、トランス-N-(4'-ヒドロキシフェニル)レチナミド、およびN-4-カルボキシフェニルレチナミドが挙げられる。

10

【0109】

「細胞毒性剤／細胞増殖抑制剤」とは、主として細胞機能に直接干渉することにより、細胞死を引き起こすか、または細胞増殖を阻害するか、または細胞ミオシスを阻害するか、または干渉する化合物を言い、これには、アルキル化剤、腫瘍壊死因子、インターカレーター、低酸素活性化化合物、微小管阻害剤／微小管安定化剤、有糸分裂キネシン類の阻害剤、有糸分裂進行に関与するキナーゼ類の阻害剤、成長因子およびサイトカインシグナル伝達経路に関与するキナーゼ類の阻害剤、抗代謝物、生体応答調整物質、ホルモン／抗ホルモン性治療剤、造血増殖因子、モノクローナル抗体標的治療剤、トポイソメラーゼ阻害剤、プロテオソーム阻害剤およびユビキチンリガーゼ阻害剤が挙げられる。

【0110】

20

細胞毒性剤／細胞増殖抑制剤の例としては、限定はしないが、セルテネフ、カケクチン、イフォスファミド、タソネルミン、ロニダミン、カルボプラチン、アルトレタミン、ブレドニムスチン、ジブロモダルシトール、ラニムスチン、ホテムスチン、ネダプラチン、オキサリプラチン、テモゾロミド、ヘプタプラチン、エストラムスチン、トシル酸イムブロスルファン、トロホスファミド、ニムスチン、塩化ジブロスピジウム、プミテパ、ロバプラチン、サトラプラチン、プロフィロマイシン、シスプラチン、イロフルベン、デキシホスファミド、シス-アミンジクロロ(2-メチル-ピリジン)白金、ベンジルグアニン、グルホスファミド、GPX100、(トランス、トランス、トランス)-ビス-ミュー(ヘキサ-1,6-ジアミン)-ミュー[ジアミン-白金(II)]ビス[ジアミン(クロロ)白金(II)]テトラクロリド、ジアリジニルスベルミン、三酸化砒素、1-(11-ドデシルアミノ-10-ヒドロキシウンデシル)-3,7-ジメチルキサンチン、ゾルピシン、イダルピシン、ダウノルピシン、ビスアントレン、ミトキサントロン、ピラルピシン、ピナフィド、バルルピシン、アムルピシン、アンチネオプラストン、3'-デアミノ-3'-モルホリノ-13-デオキソ-10-ヒドロキシカルミノマイシン、アナマイシン、ガラルピシン、エリナフィド、MEN10755、4-デメトキシ-3-デアミノ-3-アジリジニル-4-メチルスルホニル-ダウノルピシン(WO 00/50032を参照)、Rafキナーゼ阻害剤(Bay43-9006など)およびmTOR阻害剤(WyethのCCI-779など)が挙げられる。

30

【0111】

低酸素活性化化合物の一例は、チラパザミンである。

40

【0112】

プロテオソーム阻害剤の例としては、限定はしないが、ラクタシスチンおよびMLN-341(Velcade)が挙げられる。

【0113】

微小管阻害剤／微小管安定化剤の例としては、パクリタキセル、硫酸ビンデシン、3',4'-ジデヒドロ-4'-デオキシ-8'-ノルビンカロイコブラスチン、ドセタキソール、リゾキシシン、ドラスタチン、イセチオン酸ミボブリン、アウリスタチン、セマドチン、RPR109881、BMS184476、ビンフルニン、クリプトフィシン、2,3,4,5,6-ペンタフルオロ-N-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)ベンゼンスルホンアミド、アンヒドロビンブラスチン、N,N-ジメチル-L-バリル-L-バ

50

リル-N-メチル-L-バリル-L-プロリル-L-プロリン-ε-ブチルアミド、TDX 258、エポチロン類（例えば、米国特許第6,284,781号および米国特許第6,288,237号を参照）およびBMS 188797が挙げられる。一実施形態において、エポチロン類は、微小管阻害剤／微小管安定化剤に含まれない。

【0114】

トポイソメラーゼ阻害剤の幾つかの例は、トポテカン、ヒカプタミン、イリノテカン、ルビテカン、6-エトキシプロピオニル-3',4'-O-エキソベンジリデン-チャートロイシン、9-メトキシ-N,N-ジメチル-5-ニトロピラゾロ[3,4,5-k1]アクリジン-2-(6H)プロパナミン、1-アミノ-9-エチル-5-フルオロ-2,3-ジヒドロ-9-ヒドロキシ-4-メチル-1H,12H-ベンゾ[d,e]ピラノ[3',4':b,7]-インドリジノ[1,2b]キノリン-10,13(9H,15H)ジオン、ルルトテカン、7-[2-(N-イソプロピルアミノ)エチル]-(20S)カンプトテシン、BNP1350、BNP11100、BN80915、BN80942、リン酸エトポシド、テニポシド、ソブゾキサニ、2'-ジメチルアミノ-2'-デオキシ-エトポシド、GL331、N-[2-(ジメチルアミノ)エチル]-9-ヒドロキシ-5,6-ジメチル-6H-ピリド[4,3-b]カルバゾール-1-カルボキサミド、アスラクリン、(5a,5aB,8aa,9b)-9-[2-[N-[2-(ジメチルアミノ)エチル]-N-メチルアミノ]エチル]-5-[4-ヒドロキシ-3,5-ジメトキシフェニル]-5,5a,6,8,8a,9-ヘキサヒドロフロ(3',4':6,7)ナフト(2,3-d)-1,3-ジオキサソール-6-オン、2,3-(メチレンジオキシ)-5-メチル-7-ヒドロキシ-8-メトキシベンゾ[c]-フェナントリジニウム、6,9-ビス[(2-アミノエチル)アミノ]ベンゾ[g]イソキノリン-5,10-ジオン、5-(3-アミノプロピルアミノ)-7,10-ジヒドロキシ-2-(2-ヒドロキシエチルアミノメチル)-6H-ピラゾロ[4,5,1-de]アクリジン-6-オン、N-[1-[2(ジエチルアミノ)エチルアミノ]-7-メトキシ-9-オキソ-9H-チオキサンテン-4-イルメチル]ホルムアミド、N-(2-(ジメチルアミノ)エチル)アクリジン-4-カルボキサミド、6-[[2-(ジメチルアミノ)エチル]アミノ]-3-ヒドロキシ-7H-インデノ[2,1-c]キノリン-7-オン、およびジメスナである。

【0115】

有糸分裂キネシン類、特にヒト有糸分裂キネシンKSPの阻害剤の例は、PCT公開WO 01/30768およびWO 01/98278、および係属中の米国特許出願第60/338,779号(2001年12月6日出願)、米国特許出願第60/338,344号(2001年12月6日出願)、米国特許出願第60/338,383号(2001年12月6日出願)、米国特許出願第60/338,380号(2001年12月6日出願)、米国特許出願第60/338,379号(2001年12月6日出願)および米国特許出願第60/344,453号(2001年11月7日出願)に記載されている。一実施形態において、有糸分裂キネシン類の阻害剤としては、限定はしないが、KSPの阻害剤、MKLP1の阻害剤、CENP-Eの阻害剤、MCAKの阻害剤およびRab6-KIFLの阻害剤が挙げられる。

【0116】

「有糸分裂進行に参与するキナーゼ類の阻害剤」としては、限定はしないが、オーロラキナーゼの阻害剤、Polo様キナーゼ類(PLK;特にPLK-1の阻害剤)の阻害剤、bub-1の阻害剤およびbub-R1の阻害剤が挙げられる。

【0117】

「抗増殖剤」としては、G3139、ODN698、RVASKRAS、GEM231、およびINX3001などのアンチセンスRNAおよびDNAオリゴヌクレオチド類、エノシタピン、カルモフル、テガフル、ペントスタチン、ドキシフルリジン、トリメトレキサート、フルダラビン、カペシタピン、ガロシタピン、シタラビンオクホスフェート、ホステアピンナトリウム水和物、ラルチトレキセド、パルチトレキシド、エミテフル、チ

10

20

30

40

50

アゾフリン、デシタビン、ノラトレキセド、ペメトレキセド、ネルザラビン、2'-デオキシ-2'-メチリデンシチジン、2'-フルオロメチレン-2'-デオキシシチジン、N-[5-(2,3-ジヒドロベンゾフリル)スルホニル]-N'-(3,4-ジクロロフェニル)尿素、N6-[4-デオキシ-4-[N2-[2(E),4(E)-テトラデカジェノイル]グリシルアミノ]-L-グリセロール-L-マンノースヘプトピラノシル]アデニン、アプリジン、エクテイナシジン、トロキサシタビン、4-[2-アミノ-4-オキソ-4,6,7,8-テトラヒドロ-3H-ピリミジノ[5,4-b][1,4]チアジン-6-イル-(S)-エチル]-2,5-チエノイル-L-グルタミン酸、アミノプテリン;5-フルオロウラシル、アラノシン、11-アセチル-8-(カルバモイルオキシメチル)-4-ホルミル-6-メトキシ-14-オキサー-1,11-ジアザテトラシクロ(7.4.1.0.0)-テトラデカ-2,4,6-トリエン-9-イル酢酸エステル、スウェンソニン、ロメトレキソール、デキスラゾキサン、メチオニナーゼ、2'-シアノ-2'-デオキシ-N4-パルミトイル-1-B-D-アラビノフラノシルシトシン、3-アミノピリジン-2-カルボキサルデヒドチオセミカルバゾンおよびトラスツズマブなどの抗代謝物が挙げられる。

10

【0118】

モノクローナル抗体標的治療剤の例としては、癌細胞特異的または標的細胞特異的モノクローナル抗体に結合した細胞毒性剤または放射性同位元素を有するこれらの治療剤が挙げられる。例としては、Bexxarが挙げられる。

【0119】

20

「HMG-CoAレダクターゼ阻害剤」とは、3-ヒドロキシ-3-メチルグルタリル-CoAレダクターゼの阻害剤を言う。使用され得るHMG-CoAレダクターゼ阻害剤の例としては、限定はしないが、ロバスタチン(MEVACOR(登録商標)、米国特許第4,231,938号、米国特許第4,294,926号および米国特許第4,319,039号を参照)、シンバスタチン(ZOCOR(登録商標);米国特許第4,444,784号、米国特許第4,820,850号および米国特許第4,916,230号を参照)、プラバスタチン(PRAVACHOL(登録商標);米国特許第4,346,227号、米国特許第4,537,859号、米国特許第4,410,629号、米国特許第5,030,447号および米国特許第5,180,589号を参照)、フルバスタチン(LESCOL(登録商標);米国特許第5,354,772号、米国特許第4,911,165号、米国特許第4,929,437号、米国特許第5,189,164号、米国特許第5,118,853号、米国特許第5,290,946号および米国特許第5,356,896号を参照)、アトルバスタチン(LIPITOR(登録商標);米国特許第5,273,995号、米国特許第4,681,893号、米国特許第5,489,691号および米国特許第5,342,952号を参照)、およびセリバスタチン(リバスタチンおよびBAYCHOL(登録商標)としても知られている;米国特許第5,177,080号を参照)が挙げられる。これらおよび当該方法に用いることができる、さらなるHMG-CoAレダクターゼ阻害剤の構造式は、M. Yalpani、「Cholesterol Lowering Drugs」、Chemistry & Industry、85~89ページ(1996年2月5日)の87ページおよび米国特許第4,782,084号ならびに米国特許第4,885,314号に記載されている。本明細書に用いられる用語のHMG-CoAレダクターゼ阻害剤は、HMG-CoAレダクターゼ阻害活性を有する化合物の、製薬的に許容できるラクトンおよび開放酸形体(すなわち、ラクトン環が開いて遊離酸を形成している)ならびに塩およびエステル形体の全てを含み、したがって、このような塩類、エステル類、開放酸およびラクトンは、本発明の範囲内に含まれる。

30

40

【0120】

「プレニル蛋白トランスフェラーゼ阻害剤」とは、ファルネシル蛋白トランスフェラーゼ(FPTアーゼ)、ゲラニルゲラニル蛋白トランスフェラーゼタイプI(GGPTアーゼ-I)、およびゲラニルゲラニル蛋白トランスフェラーゼタイプII(GGPTア

50

ーゼー I I、R a b G G P T アーゼとも呼ばれる)を含む、プレニル蛋白トランスフェラーゼ酵素類のいずれか1つまたは任意の組合わせを阻害する化合物を称す。

【0121】

プレニル蛋白トランスフェラーゼ阻害剤の例は、以下の刊行物および特許に見ることができる：WO96/30343、WO97/18813、WO97/21701、WO97/23478、WO97/38665、WO98/28980、WO98/29119、WO95/32987、米国特許第5,420,245号、米国特許第5,523,430号、米国特許第5,532,359号、米国特許第5,510,510号、米国特許第5,589,485号、米国特許第5,602,098号、欧州特許公開(Publ.)0618221、欧州特許公開0675112、欧州特許公開0604181、欧州特許公開0696593、WO94/19357、WO95/08542、WO95/11917、WO95/12612、WO95/12572、WO95/10514、米国特許第5,661,152号、WO95/10515、WO95/10516、WO95/24612、WO95/34535、WO95/25086、WO96/05529、WO96/06138、WO96/06193、WO96/16443、WO96/21701、WO96/21456、WO96/22278、WO96/24611、WO96/24612、WO96/05168、WO96/05169、WO96/00736、米国特許第5,571,792号、WO96/17861、WO96/33159、WO96/34850、WO96/34851、WO96/30017、WO96/30018、WO96/30362、WO96/30363、WO96/31111、WO96/31477、WO96/31478、WO96/31501、WO97/00252、WO97/03047、WO97/03050、WO97/04785、WO97/02920、WO97/17070、WO97/23478、WO97/26246、WO97/30053、WO97/44350、WO98/02436および米国特許第5,532,359号。血管新生に対するプレニル蛋白トランスフェラーゼ阻害剤の役割の例に関しては、European J. of Cancer、35巻、9号、1394~1401ページ(1999)を参照されたい。

【0122】

「血管新生阻害剤」とは、機構に関係なく、新たな血管形成を阻害する化合物を言う。血管新生阻害剤の例としては、限定はしないが、チロシンキナーゼ受容体F l t - 1 (V E G F R 1) およびF l k - 1 / K D R (V E G F R 2) の阻害剤などのチロシンキナーゼ阻害剤、表皮由来、線維芽細胞由来、または血小板由来成長因子の阻害剤、MMP (マトリクスメタロプロテアーゼ) 阻害剤、インテグリンブロッカー、インターフェロン-α、インターロイキン-12、ペントサンポリサルフェート、アスピリンおよびイブプロフェンのような非ステロイド系抗炎症薬(NSAID)ならびにセレコキシブおよびロフェコキシブのような選択的シクロオキシゲナーゼ-2阻害剤を含むシクロオキシゲナーゼ阻害剤(PNAS、89巻、7384ページ(1992)；JNCI、69巻、475ページ(1982)；Arch. Opthalmol. 108巻、573ページ(1990)；Anat. Rec.、238巻、68ページ(1994)；FEBS Letters、372巻、83ページ(1995)；Clin. Orthop. 313巻、76ページ(1995)；J. Mol. Endocrinol. 16巻、107ページ(1996)；Jpn. J. Pharmacol.、75巻、105ページ(1997)；Cancer Res.、57巻、1625ページ(1997)；Cell、93巻、705ページ(1998)；Int. J. Mol. Med.、2巻、715ページ(1998)；J. Biol. Chem.、274巻、9116ページ(1999))、ステロイド系抗炎症薬(コルチコステロイド類、ミネラルコルチコステロイド類、デキサメタゾン、プレドニゾン、プレドニゾロン、メチルプレド、ベータメタゾン)、カルボキシアミドトリアゾール、コンプレタスタチンA-4、スクワラミン、6-O-クロロアセチル-カルボニル)ーファミギロール、サリドマイド、アンジオスタチン、トロポニン-1、アンジオテンシンIIアンタゴニスト類(Fernandezら、J. Lab. Clin. Med. 105:1

41～145ページ(1985)を参照)、およびVEGFに対する抗体(Nature Biotechnology、17巻、963～968ページ(1999年10月); Kimら、Nature、362、841～844(1993); WO 00/44777; およびWO 00/61186を参照)が挙げられる。

【0123】

血管新生を変調または阻害し、また、本発明の化合物と組合わせて用いることのできる他の治療剤としては、凝血およびフィブリン溶解系を変調または阻害する薬剤が挙げられる(Clin. Chem. Lab. Med. 38:679～692ページ(2000)におけるレビューを参照)。凝血およびフィブリン溶解経路を変調または阻害するような薬剤の例としては、限定はしないが、ヘパリン(Thromb. Haemost. 80:10～23ページ(1998)を参照)、低分子量ヘパリン類およびカルボキシペプチダーゼU阻害剤(活性トロンビン活性化フィブリン溶解阻害剤[TAFIa]の阻害剤としても知られている)(Thrombosis Res. 101:329～354ページ(2001)を参照)が挙げられる。TAFIa阻害剤は、米国特許出願第60/310,927号(2001年8月8日出願)および米国特許出願第60/349,925号(2002年1月18日出願)に記載されている。

10

【0124】

「細胞周期チェックポイントに干渉する薬剤」とは、細胞周期チェックポイントシグナルを伝達する蛋白キナーゼを阻害する薬剤を称し、それによって癌細胞をDNA損傷薬剤に対して高感度化する。このような薬剤としては、ATR、ATM、Chk1およびChk2キナーゼの阻害剤、ならびにcdkとcdcキナーゼ阻害剤が挙げられ、具体的には7-ヒドロキシスタウロスポリン、フラボピリドール、CYC202(Cyclacel)およびBMS-387032により例示される。

20

【0125】

「細胞増殖および生存シグナル伝達経路阻害剤」とは、細胞表面受容体下流のシグナル伝達カスケードを阻害する化合物を言う。このような薬剤としては、セリン/トレオニンキナーゼの阻害剤(限定はしないが、WO 02/083064、WO 02/083139、WO 02/083140およびWO 02/083138に記載されているようなAktの阻害剤を含む)、Rafキナーゼの阻害剤(例えば、BAY-43-9006)、MEKの阻害剤(例えば、CI-1040およびPD-098059)、mTORの阻害剤(例えば、Wyeth CCI-779)、およびPI3Kの阻害剤(例えば、LY294002)が挙げられる。

30

【0126】

上記のとおり、NSAIDとの併用は、有効なCOX-2阻害剤であるNSAIDの使用に関係する。本明細書の目的に関し、NSAIDは、細胞またはミクロソームアッセイにより測定されたIC₅₀が1μMまたはそれ以下のCOX-2阻害性を有するならば有効である。

【0127】

本発明はまた、選択的COX-2阻害剤であるNSAIDとの併用を包含している。本明細書の目的に関し、COX-2の選択的阻害剤であるNSAIDは、細胞またはミクロソームアッセイにより評価されたCOX-1に関するIC₅₀に対しCOX-2に関するIC₅₀の比率が、少なくとも100倍と測定された、COX-1よりもCOX-2を阻害する特異性を有するものとして定義される。このような化合物としては、限定はしないが、参照として全てが本明細書に組み込まれている、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、WO 94/15932、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

40

50

第5, 466, 823号、米国特許第5, 633, 272号および米国特許第5, 932, 598号に開示されたものが挙げられる。

【0128】

当該治療法に特に有用であるCOX-2の阻害剤は：3-フェニル-4-(4-(メチルスルホニル)フェニル)-2-(5H)-フラノン；および5-クロロ-3-(4-メチルスルホニル)フェニル)-2-(2-メチル-5-ピリジニル)ピリジン；または製薬的に許容できるそれらの塩である。

【0129】

COX-2の特異的阻害剤として記載され、したがって本発明に有用である化合物としては、限定はしないが、以下のものが挙げられる：パレコキシブ、BEXTRA（登録商標）およびCELEBREX（登録商標）または製薬的に許容できるそれらの塩。

10

【0130】

血管新生阻害剤の他の例としては、限定はしないが、エンドスタチン、ウクレイン、ランピナーゼ、IM862、5-メトキシ-4-[2-メチル-3-(3-メチル-2-ブテニル)オキシラニル]-1-オキサスピロ[2, 5]オクタ-6-イル(クロロアセチル)カルバメート、アセチルジナナリン、5-アミノ-1-[3, 5-ジクロロ-4-(4-クロロベンゾイル)フェニル]メチル]-1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-カルボキサミド、CM101、スクアラミン、コンプレタスタチン、RP14610、NX31838、硫酸化マンノペンタオースホスフェート、7, 7-(カルボニル-ビス[イミノ-N-メチル-4, 2-ピロロカルボニルイミノ[N-メチル-4, 2-ピロール]-カルボニルイミノ]-ビス-(1, 3-ナフタレンジスルホネート)、および3-[(2, 4-ジメチルピロール-5-イル)メチレン]-2-インドリノン(SU5416)が挙げられる。

20

【0131】

上記に用いられた「インテグリンブロッカー」とは、 $\alpha_v \beta_3$ インテグリンに対する生理的リガンド結合と選択的に拮抗し、阻害を示し、または反作用する化合物、 $\alpha_v \beta_5$ インテグリンに対する生理的リガンド結合と選択的に拮抗し、阻害を示し、または反作用する化合物、 $\alpha_v \beta_3$ インテグリンおよび $\alpha_v \beta_5$ インテグリン双方に対する生理的リガンド結合と拮抗し、阻害を示し、または反作用する化合物、毛細血管内皮細胞に発現される特定のインテグリン(類)の活性と拮抗し、阻害を示し、または反作用する化合物を言う。この用語は、 $\alpha_v \beta_6$ 、 $\alpha_v \beta_8$ 、 $\alpha_1 \beta_1$ 、 $\alpha_2 \beta_1$ 、 $\alpha_5 \beta_1$ 、 $\alpha_6 \beta_1$ および $\alpha_6 \beta_4$ インテグリンのアンタゴニストとも言う。この用語は、 $\alpha_v \beta_3$ 、 $\alpha_v \beta_5$ 、 $\alpha_v \beta_6$ 、 $\alpha_v \beta_8$ 、 $\alpha_1 \beta_1$ 、 $\alpha_2 \beta_1$ 、 $\alpha_5 \beta_1$ 、 $\alpha_6 \beta_1$ および $\alpha_6 \beta_4$ インテグリンの任意の組み合わせのアンタゴニストとも言う。

30

【0132】

チロシンキナーゼ阻害剤の幾つかの具体例としては、N-(トリフルオロメチルフェニル)-5-メチルイソオキサゾール-4-カルボキサミド、3-[(2, 4-ジメチルピロール-5-イル)メチルイデニル]インドリン-2-オン、17-(アリルアミノ)-17-デメトキシゲルダナマイシン、4-(3-クロロ-4-フルオロフェニルアミノ)-7-メトキシ-6-[3-(4-モルホリル)プロポキシル]キナゾリン、N-(3-エチニルフェニル)-6, 7-ビス(2-メトキシエトキシ)-4-キナゾリナミン、BIBX1382、2, 3, 9, 10, 11, 12-ヘキサヒドロ-10-(ヒドロキシメチル)-10-ヒドロキシ-9-メチル-9, 12-エポキシ-1H-ジインドロ[1, 2, 3-fg:3', 2', 1'-k1]ピロロ[3, 4-i][1, 6]ベンゾジアゾシン-1-オン、SH268、ゲニステイン、STI571、CEP2563、4-(3-クロロフェニルアミノ)-5, 6-ジメチル-7H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジンメタンスルホネート、4-(3-ブromo-4-ヒドロキシフェニル)アミノ-6, 7-ジメトキシキナゾリン、4-(4'-ヒドロキシフェニル)アミノ-6, 7-ジメトキシキナゾリン、SU6668、STI571A、N-4-クロロフェニル-4-(4-ピリジルメチル)-1-フタラジナミン、およびEMD121974が挙げられる。

40

50

【0133】

抗癌化合物以外の化合物との併用はまた、当該方法に包含されている。例えば、請求された当該化合物と、PPAR- γ （すなわち、PPAR-ガンマ）アゴニストおよびPPAR- δ （すなわち、PPAR-デルタ）アゴニストとの併用は、ある悪性疾患の治療に有用である。PPAR- γ およびPPAR- δ は、核のペルオキシソーム増殖因子活性化受容体 γ および δ である。内皮細胞上のPPAR- γ 発現および血管新生におけるその関与については、文献に報告されている（J. Cardiovasc. Pharmacol. 1998年；31：909～913ページ；J. Biol. Chem. 1999年；274：9116～9121ページ；Invest. Ophthalmol Vis. Sci. 2000年；41：2309～2317ページを参照）。さらに最近、PPAR- γ アゴニストは、インビトロのVEGFに対する血管新生応答を阻害することが示されており；トログリタゾンおよびロシグリタゾンマレートの双方は、マウスにおける網膜血管新生の発生を阻害する。（Arch. Ophthalmol. 2001年；119：709～717ページ）。PPAR- γ アゴニストおよびPPAR- γ/α アゴニストの例としては、限定はしないが、チアゾリジンジオン類（DRF2725、CS-011、トログリタゾン、ロシグリタゾン、およびピオグリタゾン）、フェノフィブレート、ゲンフィブロジル、クロフィブレート、GW2570、SB219994、AR-H039242、JTT-501、MCC-555、GW2331、GW409544、NN2344、KRP297、NP0110、DRF4158、NN622、GI262570、PNU182716、DRF552926、2-[(5,7-ジプロピル-3-トリフルオロメチル-1,2-ベンゾイソオキサゾール-6-イル)オキシ]-2-メチルプロピオン酸（米国特許出願第09/782,856号に開示されている）、および2-(R)-7-(3-(2-クロロ-4-(4-フルオロフェノキシ)フェノキシ)プロポキシ)-2-エチルクロマン-2-カルボン酸（米国特許出願第60/235,708号および米国特許出願第60/244,697号に開示されている）が挙げられる。

【0134】

本発明の他の実施形態は、癌治療のために遺伝子療法と組合わせて開示された当該化合物の使用である。癌治療に対する遺伝子戦略の概要に関して、Hallら（Am. J. Hum. Genet. 61：785～789ページ、1997年）およびKufeら（Cancer Medicine、第5版、876～889ページ、BC Decker、Hamilton 2000年）を参照されたい。遺伝子療法は、任意の腫瘍抑制遺伝子を送達するために使用できる。このような遺伝子の例としては、限定はしないが、組換えウィルス媒介遺伝子移入により送達できるp53（例えば、米国特許第6,069,134号を参照）、uPA/uPARアンタゴニスト（「Adenovirus-Mediated Delivery of uPA/uPAR Antagonist Suppresses Angiogenesis-Dependent Tumor Growth and Dissemination in Mice」、Gene Therapy、1998年8月；5（8）：1105～13ページ）、インターフェロンガンマ（J. Immunol. 2000年；164：217～222ページ）が挙げられる。

【0135】

本発明の化合物はまた、固有の多剤耐性（MDR）、特に高濃度のトランスポーター蛋白質の発現を伴うMDRの阻害剤と併用して投与できる。このようなMDR阻害剤としては、LY335979、XR9576、OC144-093、R101922、VX853およびPSC833（valsopodar）などのp-糖蛋白質（P-gp）の阻害剤が挙げられる。

【0136】

本発明の化合物を単独または放射線療法との使用から生じ得る、急性、遅発性、遅延相を含む嘔気または嘔吐、および予測的嘔吐を処置するために、本発明の化合物を抗嘔吐剤と連結して使用できる。嘔吐の防止または処置のために、本発明の化合物は、他の抗嘔吐剤、特にニューロキニン-1受容体アンタゴニスト、オンダンセトロン、グラニセトロン

10

20

30

40

50

、トロピセトロン、およびザチセトロンなどの5HT₃受容体アンタゴニスト、バクロフェンなどのGABA_B受容体アゴニスト、デカドロン（デキサメタゾン）、ケナログ、アリストコート、ナサリド、プレフェリド、ベネコルテンなどのコルチコステロイド、または、米国特許第2,789,118号、米国特許第2,990,401号、米国特許第3,048,581号、米国特許第3,126,375号、米国特許第3,929,768号、米国特許第3,996,359号、米国特許第3,928,326号および米国特許第3,749,712号に開示された他のもの、フェノチアジン類（例えば、プロクロルペラジン、フルフェナジン、チオリダジンおよびメゾリダジン）、メトクロプラミド、またはドロナビノールなどの抗ドーパミン作動薬、と連結して使用できる。他の実施形態において、ニューロキニン-1受容体アンタゴニスト、5HT₃受容体アンタゴニストおよびコルチコステロイドから選択された抗嘔吐剤との連結療法は、本発明の化合物の投与の際に生じ得る嘔吐の処置または防止に関して開示されている。

10

【0137】

本発明の化合物と連結して使用のニューロキニン-1受容体アンタゴニストは、例えば、米国特許第5,162,339号、同第5,232,929号、同第5,242,930号、同第5,373,003号、同第5,387,595号、同第5,459,270号、同第5,494,926号、同第5,496,833号、同第5,637,699号、同第5,719,147号；欧州特許公開（Publication）EP0360390、0394989、0428434、0429366、0430771、0436334、0443132、0482539、0498069、0499313、0512901、0512902、0514273、0514274、0514275、0514276、0515681、0517589、0520555、0522808、0528495、0532456、0533280、0536817、0545478、0558156、0577394、0585913、0590152、0599538、0610793、0634402、0686629、0693489、0694535、0699655、0699674、0707006、0708101、0709375、0709376、0714891、0723959、0733632および0776893；PCT国際特許公開（Publication）WO90/05525、90/05729、91/09844、91/18899、92/01688、92/06079、92/12151、92/15585、92/17449、92/20661、92/20676、92/21677、92/22569、93/00330、93/00331、93/01159、93/01165、93/01169、93/01170、93/06099、93/09116、93/10073、93/14084、93/14113、93/18023、93/19064、93/21155、93/21181、93/23380、93/24465、94/00440、94/01402、94/02461、94/02595、94/03429、94/03445、94/04494、94/04496、94/05625、94/07843、94/08997、94/10165、94/10167、94/10168、94/10170、94/11368、94/13639、94/13663、94/14767、94/15903、94/19320、94/19323、94/20500、94/26735、94/26740、94/29309、95/02595、95/04040、95/04042、95/06645、95/07886、95/07908、95/08549、95/11880、95/14017、95/15311、95/16679、95/17382、95/18124、95/18129、95/19344、95/20575、95/21819、95/22525、95/23798、95/26338、95/28418、95/30674、95/30687、95/33744、96/05181、96/05193、96/05203、96/06094、96/07649、96/10562、96/16939、96/18643、96/20197、96/21661、96/29304、96/29317、96/29326、96/29328、96/31214、96/32385、96/37489、97/01553、97/01554、97/03066

20

30

40

50

、97/08144、97/14671、97/17362、97/18206、97/19084、97/19942および97/21702；および英国特許公開（Publication）第2266529号、同第2268931号、同第2269170号、同第2269590号、同第2271774号、同第2292144号、同第2293168号、同第2293169号および同第2302689号に十分に記載されている。このような化合物の調製は、参照として本明細書に組み込まれている前述の特許および刊行物に十分に記載されている。

【0138】

一実施形態において、本発明の化合物と連結して使用のニューロキニン-1受容体アンタゴニストは、2-(R)-(1-(R)-(3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル)エトキシ)-3-(S)-(4-フルオロフェニル)-4-(3-(5-オキソ-1H,4H-1,2,4-トリアゾロ)メチル)モルホリン、または製薬的に許容できるその塩から選択され、これは米国特許第5,719,147号に記載されている。

10

【0139】

本発明の化合物はまた、貧血の治療に有用な薬剤と共に投与できる。このような貧血治療剤は、例えば、連続赤血球形成受容体活性化剤（エポエチンアルファなど）である。

【0140】

本発明の化合物はまた、好中球減少症の治療に有用な薬剤と共に投与できる。このような好中球減少症の治療剤は、例えば、ヒト果粒球コロニー刺激因子（G-CSF）などの好中球の産生および機能を調節する造血成長因子である。G-CSFの例としてはフィルグラスチムが挙げられる。

20

【0141】

本発明の化合物はまた、レバミゾール、イソプリノシンおよびザダキシンなどの免疫学的増強剤と共に投与できる。

【0142】

このように本発明の範囲は、1)エストロゲン受容体モジュレーター、2)アンドロゲン受容体モジュレーター、3)レチノイド受容体モジュレーター、4)細胞毒性剤/細胞増殖抑制剤、5)抗増殖剤、6)プレニル蛋白トランスフェラーゼ阻害剤、7)HMG-CoAレダクターゼ阻害剤、8)HIVプロテアーゼ阻害剤、9)逆転写酵素阻害剤、10)血管新生阻害剤、11)PPAR- γ アゴニスト、12)PPAR- δ アゴニスト、13)固有の多剤耐性の阻害剤、14)抗嘔吐剤、15)貧血の治療に有用な薬剤、16)好中球減少症の治療に有用な薬剤、17)免疫学的増強剤、18)細胞増殖および生存シグナル伝達の阻害剤、および19)細胞周期チェックポイントに干渉する薬剤から選択される第2の化合物と併用する当該請求化合物の使用を包含している。

30

【0143】

本発明の化合物に関して、用語の「投与」およびその可変形（例えば、化合物を「投与する」）は、該化合物または該化合物のプロドラッグを、治療を必要とする哺乳動物の系に導入することを意味する。本発明の化合物またはそのプロドラッグが、1種以上の他の有効薬剤（例えば、細胞毒性剤など）と併用して提供される場合、「投与」およびその可変形は、該化合物もしくはそのプロドラッグおよび他の薬剤の同時導入および連続導入をそれぞれ含むことが理解される。

40

【0144】

本明細書に用いられる用語の「組成物」は、特定量の特定成分を含む製品、ならびに特定量の特定成分の組合わせから、直接的または間接的に生じる製品を包含することが意図されている。

【0145】

本明細書に用いられる用語の「治療有効量」とは、研究者、獣医、医師または他の臨床医により求められる、組織、系、動物またはヒトにおける生物学的応答または医薬応答を引き出す有効化合物量または製剤量を意味する。

【0146】

50

用語の「癌を治療する」または「癌の治療」とは、癌状態に罹患している哺乳動物への投与を言い、癌細胞を死滅させることにより癌状態を軽減する効果を言うのみならず、癌の増殖および／または転移の阻害をもたらす効果を言う。

【0147】

一実施形態において、第2の化合物として用いられる血管新生阻害剤は、チロシンキナーゼ阻害剤、表皮由来成長因子の阻害剤、線維芽細胞由来成長因子の阻害剤、血小板由来成長因子の阻害剤、MMP（マトリクスメタロプロテアーゼ）阻害剤、インテグリンブロッカー、インターフェロン- α 、インターロイキン-12、ペントサンポリサルフェート、シクロオキゲナーゼ阻害剤、カルボキシアミドトリアゾール、コンブレタスタチンA-4、スクアラミン、6- α -クロロアセチル-カルボニル)- β -マギロール、サリドマイド、アンジオスタチン、トロポニン-1、またはVEGFに対する抗体から選択される。一実施形態において、エストロゲン受容体モジュレーターは、タモキシフェンまたはラロキシフェンである。

10

【0148】

また、放射線療法と併用しておよび／または、1) エストロゲン受容体モジュレーター、2) アンドロゲン受容体モジュレーター、3) レチノイド受容体モジュレーター、4) 細胞毒性剤細胞増殖抑制剤、5) 抗増殖剤、6) プレニル蛋白トランスフェラーゼ阻害剤、7) HMG-CoAレダクターゼ阻害剤、8) HIVプロテアーゼ阻害剤、9) 逆転写酵素阻害剤、10) 血管新生阻害剤、11) PPAR- γ アゴニスト、12) PPAR- δ アゴニスト、13) 固有の多剤耐性の阻害剤、14) 抗嘔吐剤、15) 貧血の治療に有用な薬剤、16) 好中球減少症の治療に有用な薬剤、17) 免疫学的増強剤、18) 細胞増殖および生存シグナル伝達の阻害剤、および19) 細胞周期チェックポイントに干渉する薬剤から選択される第2の化合物と併用して、式Aの化合物の治療有効量を投与することを含む、癌を治療する方法は本発明の範囲内に含まれる。

20

【0149】

および本発明のさらに他の実施形態は、パクリタキセルまたはトラスツズマブと併用して式Aの化合物の治療有効量を投与することを含む癌を治療する方法である。

【0150】

本発明はさらに、COX-2阻害剤と併用して式Aの化合物の治療有効量を投与することを含む癌を治療または予防する方法を包含する。

30

【0151】

本発明はまた、式Aの化合物および、1) エストロゲン受容体モジュレーター、2) アンドロゲン受容体モジュレーター、3) レチノイド受容体モジュレーター、4) 細胞毒性剤／細胞増殖抑制剤、5) 抗増殖剤、6) プレニル蛋白トランスフェラーゼ阻害剤、7) HMG-CoAレダクターゼ阻害剤、8) HIVプロテアーゼ阻害剤、9) 逆転写酵素阻害剤、10) 血管新生阻害剤、11) PPAR- γ アゴニスト、12) PPAR- δ アゴニスト、13) 細胞増殖および生存シグナル伝達の阻害剤、および14) 細胞周期チェックポイントに干渉する薬剤から選択される第2の化合物の治療有効量を含む、癌を治療または予防するのに有用な製薬組成物を含む。

【0152】

40

確認された特許、刊行物および係属中の特許出願の全ては、参照として本明細書に組み込まれている。

【0153】

化学の説明および以下の実施例に用いられる略語は以下のとおりである：A E B S F（フッ化p-アミノエチルベンゼンスルホニル）；B S A（ウシ血清アルブミン）；C u I（ヨウ化銅）；C u S O₄（硫酸銅）；D M S O（ジメチルスルホキシド）；D T T（ジチオトレイトール）；E D T A（エチレンジアミン四酢酸）；E G T A（エチレングリコール四酢酸）；E t O A c（酢酸エチル）；E t O H（エタノール）；H O A c（酢酸）；H P L C（高性能液体クロマトグラフィ）；L C M S（液体クロマトグラフ質量分析計）；M e O H（メタノール）；N a H C O₃（重炭酸ナトリウム）；N a₂ S O₄（硫

50

酸ナトリウム)； NH_4OAc （酢酸アンモニウム）； NBS （ N -ブロモスクシンアミド）； NMR （核磁気共鳴）； PBS （リン酸緩衝生理食塩水）； PCR （ポリメラーゼ連鎖反応）； PS-DIEA （ポリスチレンジイソプロピルエチルアミン）； THF （テトラヒドロフラン）；および TFA （トリフルオロ酢酸）。

【0154】

本発明の化合物は、文献に知られているか、または実験操作手順に例示される他の標準的操作に加えて、以下の反応スキームに示された反応を使用することにより調製できる。したがって、下記の例示的な反応スキームは、掲げた化合物または例示目的に使用された特定の置換基により限定されない。反応スキームに示された置換基のナンバリングは、しばしば明確にするため、必ずしも請求項に用いられたものと相関せず、単一の置換基は、複数の置換基が、上記の式Aの定義の下で可能である化合物に結合していることを示している。

10

【0155】

本発明の化合物を生成するために用いられる反応は、文献に知られているか、または実験操作手順に例示される、エステル加水分解、保護基の開裂など、他の標準的操作に加えて、反応スキームI～IVに示された反応を使用することにより調製される。

【0156】

これらの反応は、本発明の化合物を提供するために線形配列で使用できるか、またはフラグメントを合成するために用い、次いで反応スキームに記載されたアルキル化反応により結合される。

20

【0157】

反応スキームの概略

幾つかの場合において必要な中間体は、商品として入手できるか、または文献の手法に従って調製できる。反応スキームIに例示されるように、好適に置換されたフェニルアセチリドは、ヨウ化銅と反応して対応する銅アセチリドI-1を形成できる（例えば、Sonogashira, K. ; Toda, Y. ; Hagiwara, N. *Tetrahedron Lett.* 1975年、4467ページを参照）。次に中間体I-1は、好適に置換された求電子性フェニル部分と反応して、非対称的に置換されたジフェニルアセチレンI-2を提供できる。 NBS との反応に次いで加水分解により、置換ベンジルI-3を得る（例えば、Yusubov, M. S. ; Filimonov, V. D. ; *Synthesis* 1991年、2:131ページを参照）。種々の置換および非置換ベンジルもまた、商品として入手できる。

30

【0158】

反応スキームIIは、好適に置換されたブロモメチルベンジルII-1を出発して、本発明の化合物の調製を例示している。この中間体は、好適なアミンと反応して中間体II-2を得ることができる。

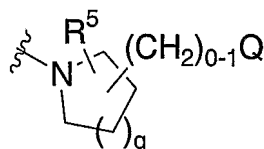
【0159】

反応スキームIIIは、3つの縮合成分、適切なベンジルIII-1（注

【0160】

【化24】

40



は、限定はしないが、通常の当業者により容易に合成される置換アリールおよび置換ヘテロシクリル基を含む多数の環式および非環式置換基を表す）、酢酸アンモニウムおよび置換カルボヒドラジドIII-2を反応させることにより複素環式トリアジン類の合成を例示している。適切に置換されたカルボヒドラジド類は、通常の当業者により容易に合成され、限定はしないが、多数の置換環式および非環式部分を含む。

50

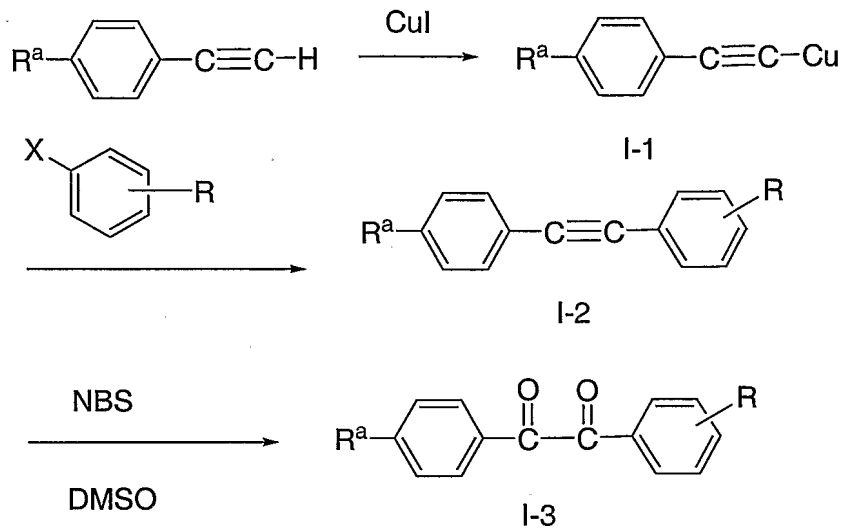
【0161】

スキーム I V は、種々のアルキル化剤（通常の当業者によく知られている、例えば、（トリメチルシリル）ジアゾメタン）を利用して複素環式トリアジン類の合成を例示して多数の置換環式および置換非環式基を生成する（I V - 3 A および I V - 3 B に示される）。

【0162】

【化25】

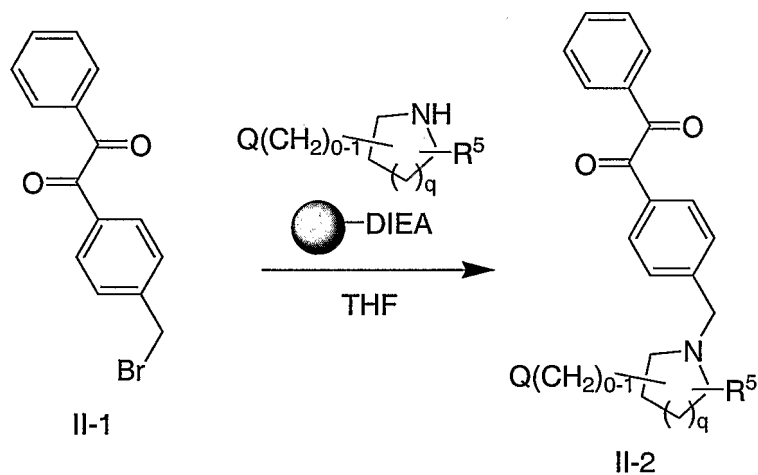
反応スキーム I



【0163】

【化26】

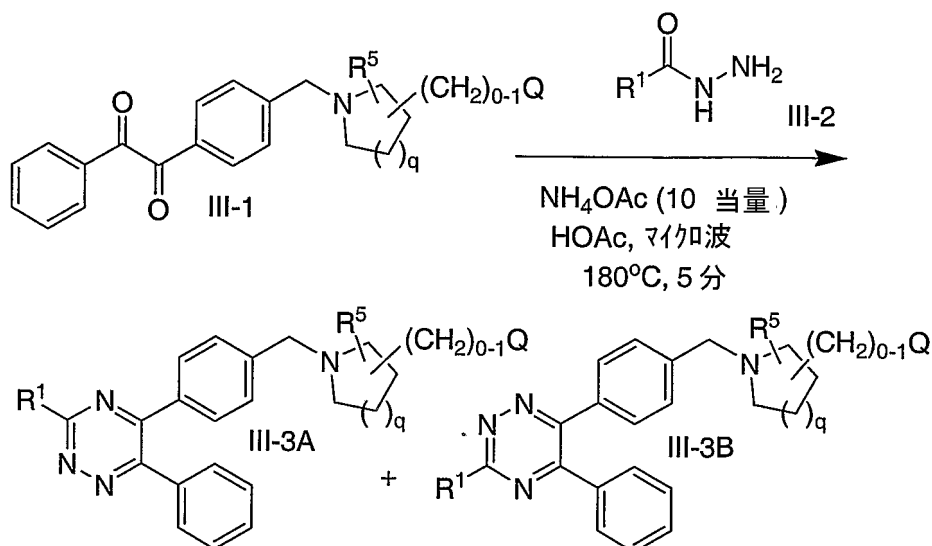
反応スキーム II



【0164】

【化 2 7】

反応スキームIII



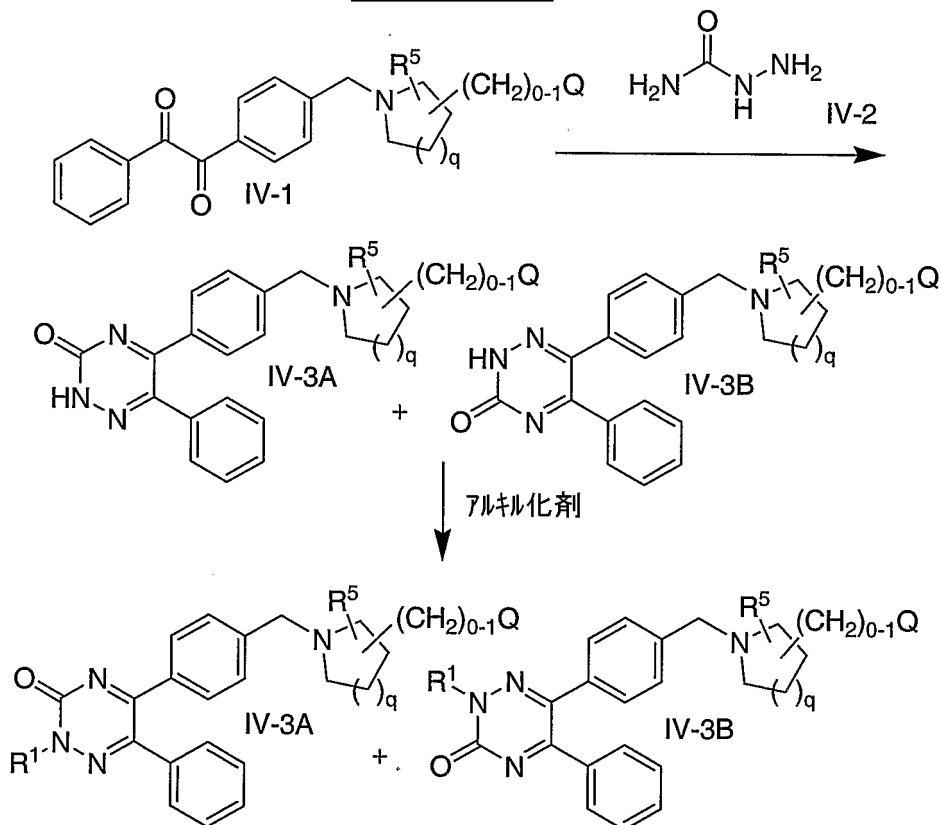
10

【0165】

【化 2 8】

20

反応スキームIV



30

40

【0166】

(実施例)

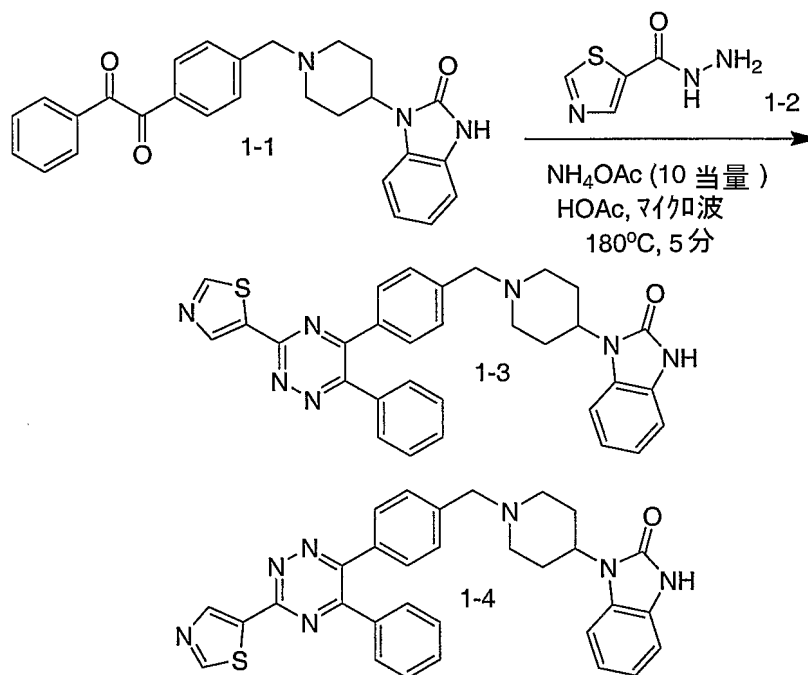
提供された実施例は、本発明のさらなる理解の助けとなるように意図されている。使用される特定の物質、種類および条件は、本発明のさらなる例示のために意図されており、その妥当な範囲で限定はしていない。以下の表に描写された化合物を合成するのに利用される試薬は、商品として入手できるか、または通常の当業者により容易に調製される。

50

【0167】

【化29】

スキーム I



10

20

【0168】

1-(1-{4-[6-フェニル-3-(1,3-チアゾール-5-イル)-1,2,4-トリアジン-5-イル]ベンジル}ピペリジン-4-イル)-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾイミダゾール-2-オン (1-3)

攪拌バーを備えた5 mLのスミス反応バイアルに、ベンジル、(1-1)、(44 mg、0.1 mmol)、酢酸アンモニウム (39 mg、1 mmol、10 当量)、1,3-チアゾール-5-カルボヒドラジド、(1-2)、(13 mg、0.1 mmol) および1 mLの水酢酸を入れた。この反応容器をSmith Synthesizer (商標) 中、180 °Cで5分間加熱した。5分後、反応容器を、ユニットにより40 °Cに急冷した。Genevac HTII-12中、生じた反応液の濃縮により、明黄色ガムを得た。LCMS分析は、2.5 : 1混合物 (1-3 : 1-4) を示した。引き続きこのガムを1 mLのDMSOに溶解し、質量トリガーHPLCにより精製した。濃縮および乾燥後、(1-4)の不純物のない標題化合物、(1-3)を、明黄色固体として得た。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) : 9.59 (s, 1H)、9.04 (s, 1H)、8.93 (s, 1H)、7.27 (m, 1H)、7.66 (m, 1H)、7.52 (m, 3H)、7.39 (m, 3H)、7.06 (s, 4H)、4.31 (s, 2H)、3.73 (m, 1H)、2.91 (m, 4H)、1.97 (m, 4H) ; HRMS C₃₁H₂₇N₇OS (M+H) の計算値、546.2067 ; 実測値546.2061。

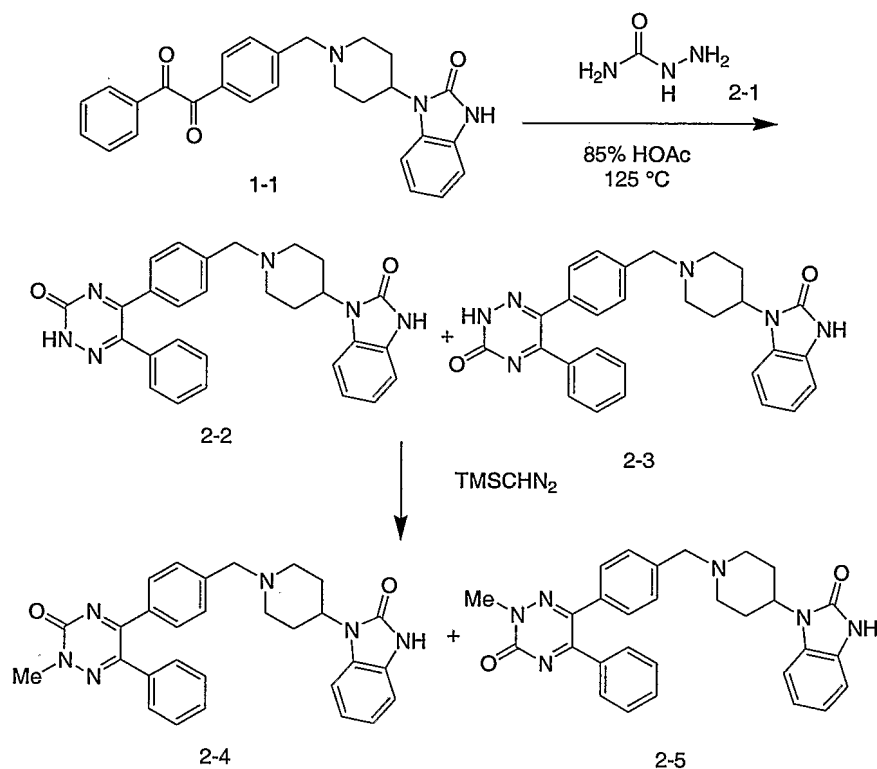
30

40

【0169】

【化 3 0】

スキーム 2



【0170】

1 - {1 - [4 - (3 - オキソ - 6 - フェニル - 2, 3 - ジヒドロ - 1, 2, 4 - トリアジン - 5 - イル) ベンジル] ピペリジン - 4 - イル} - 1, 3 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾイミダゾール - 2 - オン (2 - 2) および 1 - {1 - [4 - (3 - オキソ - 5 - フェニル - 2, 3 - ジヒドロ - 1, 2, 4 - トリアジン - 6 - イル) ベンジル] ピペリジン - 4 - イル} - 1, 3 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾイミダゾール - 2 - オン (2 - 3)

85% 水性 HOAc (2 mL) 中、1 - (4 - { [4 - (2 - オキソ - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - ベンゾイミダゾール - 1 - イル) ピペリジン - 1 - イル] メチル} フェニル) - 2 - フェニルエタン - 1, 2 - ジオン (1 - 1) (0.129 g, 0.29 mmol) の溶液に、塩酸セミカルバジド (2 - 1) (0.033 g, 0.29 mmol) を加えた。前記反応液を 125 °C に 2.5 時間加熱してから、室温に冷却した。この反応液を減圧濃縮して黄色油を得た。この油を水 (50 mL) に溶解し、飽和 NaHCO₃ 水溶液を用いて pH 4 から pH 6 に調整した。形成した黄色沈殿物は、EtOAc に溶解し、層分離した。水層を EtOAc (2 x 50 mL) によりさらに抽出した。有機層を合わせて、Na₂SO₄ で乾燥し、ろ過し、減圧濃縮して黄色油を得た。この油をフラッシュカラムクロマトグラフィ (勾配、5 ~ 10% MeOH / CH₂Cl₂) により精製した。所望の生成物を含むフラクションを合わせて濃縮すると、淡黄色固体が得られた。この固体を、¹H NMR (CDCl₃) により測定すると、標題化合物の混合物 (1 : 1.5 比) であった。[M + H]⁺ = 479.2183。

【0171】

1 - {1 - [4 - (2 - メチル - 3 - オキソ - 6 - フェニル - 2, 3 - ジヒドロ - 1, 2, 4 - トリアジン - 5 - イル) ベンジル] ピペリジン - 4 - イル} - 1, 3 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾイミダゾール - 2 - オン (2 - 4) および 1 - {1 - [4 - (2 - メチル - 3 - オキソ - 5 - フェニル - 2, 3 - ジヒドロ - 1, 2, 4 - トリアジン - 6 - イル) ベンジル] ピペリジン - 4 - イル} - 1, 3 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾイミダゾール - 2 - オン (2 - 5)

2 : 1 CH₂Cl₂ : MeOH (1.5 mL) 中、1 - {1 - [4 - (3 - オキソ - 6 - フェニル - 2, 3 - ジヒドロ - 1, 2, 4 - トリアジン - 5 - イル) ベンジル] ピペリジン - 4 - イル} - 1, 3 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾイミダゾール - 2 - オン (2 - 2) および 1 - {1 - [4 - (3 - オキソ - 5 - フェニル - 2, 3 - ジヒドロ - 1, 2, 4 - トリアジン - 6 - イル) ベンジル] ピペリジン - 4 - イル} - 1, 3 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾイミダゾール - 2 - オン (2 - 3) (未帰属位置異性体の 1 : 1.5 混合物、0.034 g、0.07 mmol) 溶液に、(トリメチルシリル) ジアゾメタン (ヘキサン中 2 M 溶液、0.036 mL、0.07 mmol) を加えた。前記反応液を、周囲温度で 1.5 時間攪拌した。HOAc を、発泡が止むまで滴下して加えた。この反応液を減圧濃縮し、黄色油を得た。この油を、逆相クロマトグラフィ (勾配、5 ~ 100 % CH₃CN / H₂O + 0.1 % TFA) により精製した。分離した位置異性体を含有するフラクションを合わせて濃縮すると、標題化合物の TFA 塩を得た。1 - {1 - [4 - (2 - メチル - 3 - オキソ - 6 - フェニル - 2, 3 - ジヒドロ - 1, 2, 4 - トリアジン - 5 - イル) ベンジル] ピペリジン - 4 - イル} - 1, 3 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾイミダゾール - 2 - オン (2 - 4) : ¹H NMR (CDCl₃) δ 8.34 (bs, 1H)、7.56 (d, 2H, J = 8.06 Hz)、7.44 ~ 7.27 (m, 7H)、7.14 ~ 7.05 (m, 4H)、4.68 (m, 1H)、4.26 (s, 2H)、3.96 (s, 3H)、3.72 (d, 2H, J = 11.97 Hz)、2.94 ~ 2.81 (m, 4H)、1.99 (m, 2H)。[M+H]⁺ = 493.2352。1 - {1 - [4 - (2 - メチル - 3 - オキソ - 5 - フェニル - 2, 3 - ジヒドロ - 1, 2, 4 - トリアジン - 6 - イル) ベンジル] ピペリジン - 4 - イル} - 1, 3 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾイミダゾール - 2 - オン (2 - 5) : ¹H NMR (CDCl₃) δ 8.06 (bs, 1H)、7.48 ~ 7.40 (m, 8H)、7.33 ~ 7.30 (m, 2H)、7.14 ~ 7.05 (m, 3H)、4.69 (m, 1H)、4.26 (s, 2H)、3.95 (s, 3H)、3.73 (d, 2H, J = 11.96 Hz)、2.96 ~ 2.91 (m, 2H)、2.85 ~ 2.81 (m, 2H)、2.00 (d, 2H, J = 13.43 Hz)。[M+H]⁺ = 493.2318。

【0172】

表 1 の化合物を、スキーム 1 の化合物 (1 - 2) の代わりに、置換カルボヒドラジドに適切に代えて、スキーム 1 に示されるとおり合成した：他に明記しない限り、示された前記化合物の TFA 塩は、Mass Guided HPLC 精製により単離した。

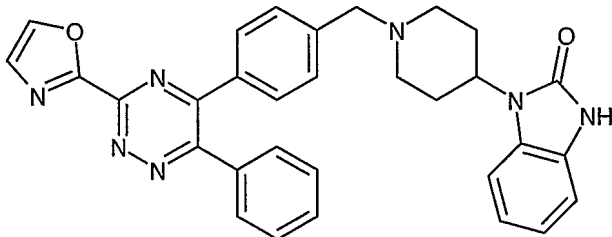
【0173】

表 1 に一方の位置異性体しか描かれていないとしても、双方の異性体が合成された (スキーム 1 に示されるように)。

【0174】

【表 1】

表 1

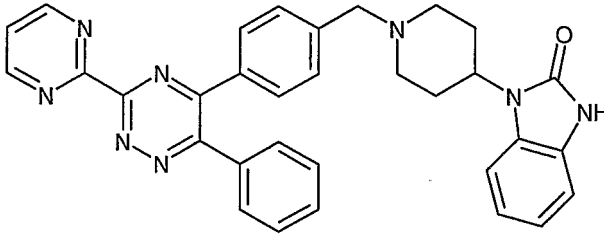
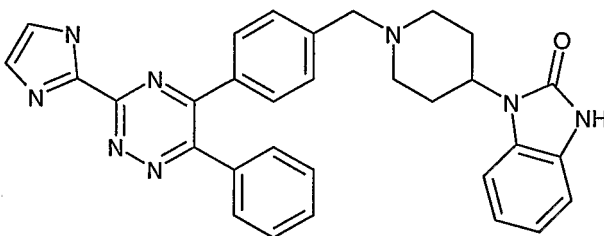
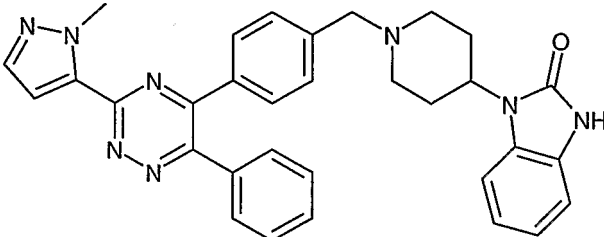
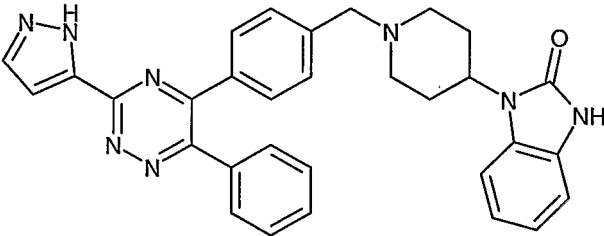
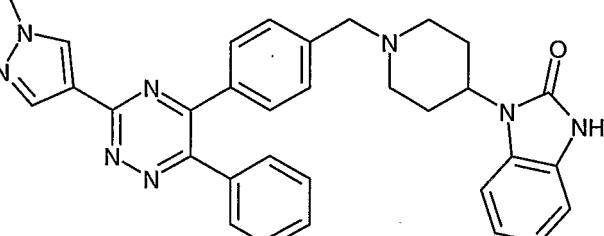
化合物	命名	MS M+1
	1-(1-{4-[3-(1,3-オキサゾール-2-イル)-6-フェニル-1,2,4-トリアジン-5-イル]ベンジル}ピペリジン-4-イル)-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾイミダゾール-2-オン	530.6

10

20

30

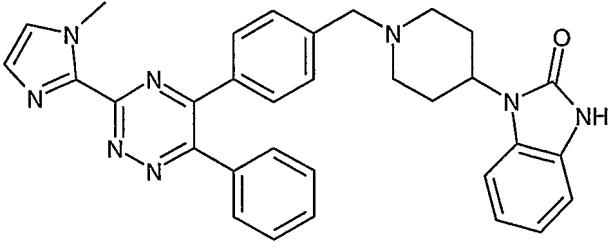
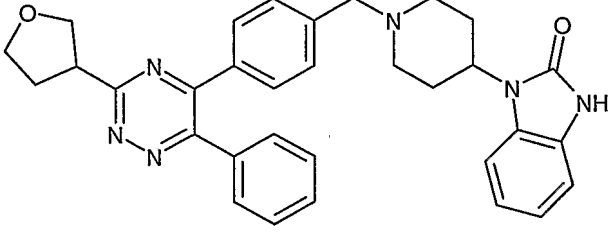
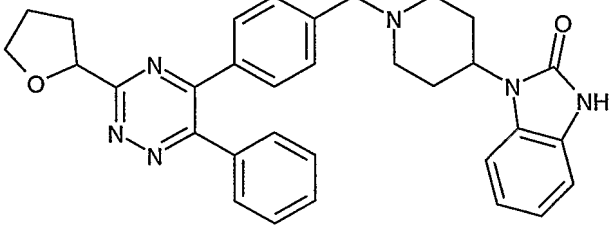
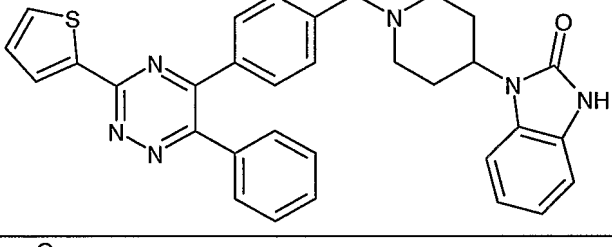
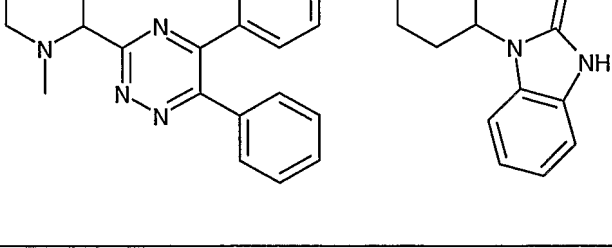
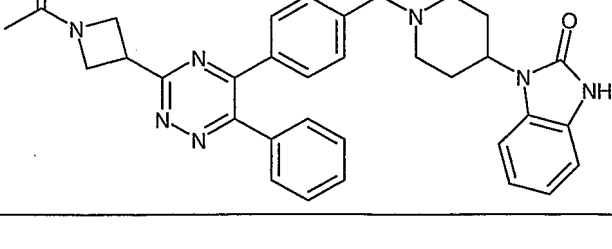
40

	1-(1-((4-(6-フェニル-3-ピリミジン-2-イル)-1,2,4-トリアジン-5-イル)ベンジル)ピペリジン-4-イル)-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾイミダゾール-2-オン	541.6
	1-(1-((4-[3-(1H-イミダゾール-2-イル)-6-フェニル-1,2,4-トリアジン-5-イル]ベンジル)ピペリジン-4-イル)-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾイミダゾール-2-オン	529.6
	1-(1-((4-[3-(1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)-6-フェニル-1,2,4-トリアジン-5-イル]ベンジル)ピペリジン-4-イル)-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾイミダゾール-2-オン	543.6
	1-(1-((4-[6-フェニル-3-(1H-イミダゾール-5-イル)-1,2,4-トリアジン-5-イル]ベンジル)ピペリジン-4-イル)-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾイミダゾール-2-オン	529.6
	1-(1-((4-[3-(1-メチル-1H-イミダゾール-4-イル)-6-フェニル-1,2,4-トリアジン-5-イル]ベンジル)ピペリジン-4-イル)-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾイミダゾール-2-オン	543.6

10

20

30

	1-(1-〔4-〔3-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)-6-フェニル-1,2,4-トリアジン-5-イル〕ベンジル〕ピペリジン-4-イル)-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾイミダゾール-2-オン	543.6
	1-〔1-〔4-(6-フェニル-3-テトラヒドロフラン-3-イル)-1,2,4-トリアジン-5-イル〕ベンジル〕ピペリジン-4-イル)-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾイミダゾール-2-オン	533.6
	1-〔1-〔4-(6-フェニル-3-テトラヒドロフラン-2-イル)-1,2,4-トリアジン-5-イル〕ベンジル〕ピペリジン-4-イル)-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾイミダゾール-2-オン	533.6
	1-〔1-〔4-(6-フェニル-3-チエン-2-イル)-1,2,4-トリアジン-5-イル〕ベンジル〕ピペリジン-4-イル)-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾイミダゾール-2-オン	545.6
	1-(1-〔4-〔3-(4-メチルモルホリン-3-イル)-6-フェニル-1,2,4-トリアジン-5-イル〕ベンジル〕ピペリジン-4-イル)-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾイミダゾール-2-オン	562.6
	1-(1-〔4-〔3-(1-アセチルアゼチン-3-イル)-6-フェニル-1,2,4-トリアジン-5-イル〕ベンジル〕ピペリジン-4-イル)-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾイミダゾール-2-オン	560.6

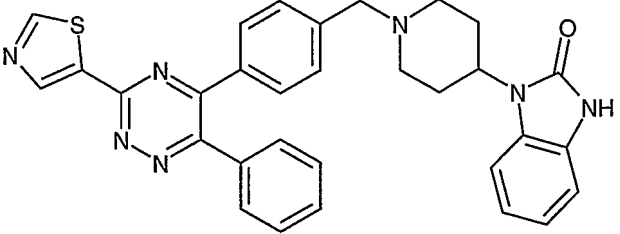
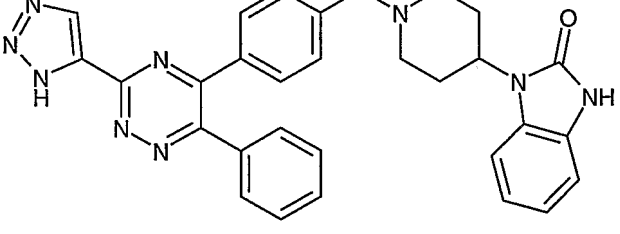
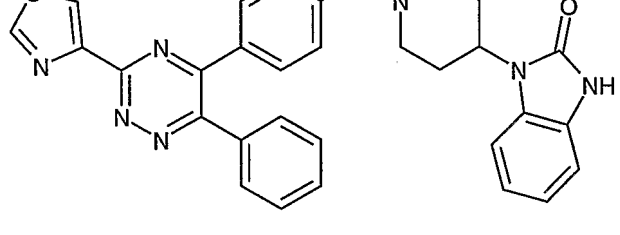
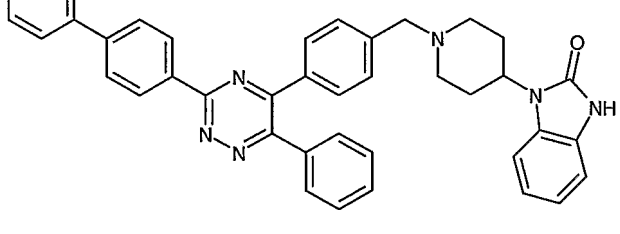
10

20

30

40

40

	1-(1-{4-[6-フェニル-3-(1,3-チアゾール-5-イル)-1,2,4-トリアジン-5-イル]ベンジル}ピペリジン-4-イル)-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾイミダゾール-2-オン	546.6
	1-(1-{4-[6-フェニル-3-(1H-1,2,3-トリアゾール-5-イル)-1,2,4-トリアジン-5-イル]ベンジル}ピペリジン-4-イル)-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾイミダゾール-2-オン	530.6
	1-(1-{4-[6-フェニル-3-(1,3-チアゾール-4-イル)-1,2,4-トリアジン-5-イル]ベンジル}ピペリジン-4-イル)-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾイミダゾール-2-オン	546.6
	1-(1{4-[3-(1,1'-ビフェニル-4-イル)-6-フェニル-1,2,4-トリアジン-5-イル]ベンジル}ピペリジン-4-イル)-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾイミダゾール-2-オン	615.7

10

20

30

【0175】

表2の化合物を、スキーム2の化合物(2-1)の代わりに、置換セミカルバジドに適切に代えて、スキーム2に示されるとおり合成した：他に明記しない限り、示された前記化合物のTFA塩は、Mass Guided HPLC精製により単離した。

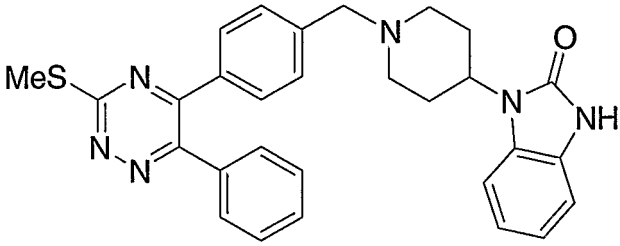
【0176】

表2に一方の位置異性体しか描かれていないとしても、双方の異性体が合成された(スキーム2に示されるように)。

【0177】

【表 2】

表 2

化合物	命 名	MS M+1
	1-(1-(4-[3-(メチルチオ)-6-フェニル-1,2,4-トリアジン-5-イル]ベンジル]ピペリジン-4-イル)-1,3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-オン	509.2

10

【実施例 1】

【0178】

ヒトAktアイソフォームおよびΔPH-Akt1のクローニング

pS2neoベクター（2001年4月3日、ATCCPTA-3253としてATCCに登録）を、以下のとおり調製した：pRmHA3ベクター（Nuc l. Acid Res. 16:1043~1061ページ（1988）に記載されたとおり調製した）を、Bgl IIにより切断し、2734bp断片を単離した。pUChsneoベクター（EMBO J. 4:167~171ページ（1985）に記載されたとおり調製した）を、やはり、Bgl IIにより切断し、4029bpバンドを単離した。これら2種の単離断片と一緒に結合して、pS2neo-1と称するベクターを作製した。このプラスミドは、メタロチオニンプロモーターとアルコールデヒドロゲナーゼポリA付加部位との間にポリリンカーを含有する。これはまた、熱ショックプロモーターにより駆動されるネオ抵抗遺伝子を有する。pS2neo-1ベクターは、Psp5IおよびBsiWIにより切断した。2種の相補的オリゴヌクレオチドを合成してから、

20

【0179】

【化31】

(CTGCGGCCGC（配列番号：1）)

30

と

【0180】

【化32】

GTACGCGGCCGCAG（配列番号：2）)

をアニールした。切断したpS2neo-1およびアニールしたオリゴヌクレオチドと一緒に結合して、第2のベクター、pS2neoを作製した。S2細胞内へのトランスフェクション前の線状化を助けるため、この変換体にNot I部位を加えた。

【0181】

5'プライマー

40

【0182】

【化33】

5'CGCGAATTCAGATCTACCATGAGCGACGTGGCTATTGTG3'（配列番号：3）

および3'プライマー

【0183】

【化34】

5'CGCTCTAGAGGATCCTCAGGCCGTGCTGCTGGC3'（配列番号：4）

50

を用い、ヒト脾臓 cDNA (Clontech) から PCR (Clontech) によって、ヒト Akt1 遺伝子を増幅した。5' プライマーは、EcoRI および BglII 部位を含んだ。3' プライマーは、クローニング目的のため、XbaI および BamHI を含んだ。生じた PCR 産物を、EcoRI/XbaI 断片としての pGEM3Z (Promega) へサブクローン化した。発現/精製の目的で、PCR プライマー：

【0184】

【化35】

5'GTACGATGCTGAACGATATCTTCG3' (配列番号：5)

を用いて、ミドルTタグを完全長 Akt1 遺伝子の 5' 末端へ付加した。生じた PCR 産物は、昆虫細胞発現ベクター、pS2neo を含有するビオチンタグと共にフレーム中に断片を、サブクローン化するために用いられる 5' KpnI 部位および 3' BamHI 部位を含んだ。

10

【0185】

Akt1 のプレックストリン相同性ドメイン (PH) 欠失 (Akt1 ヒンジ領域部分の欠失を含む Δaa4-129) 体の発現のため、テンプレートとしての pS2neo ベクター中、完全長 Akt1 遺伝子を用いて、PCR 欠失変異誘発を行った。オーバーラップ内部プライマー

【0186】

【化36】

20

(5'GAATACATGCCGATGGAAAGCGACGGGGCTGAAGAGATGGAGGTG3' (配列番号：6) および

【0187】

【化37】

5'CCCCTCCATCTCTTCAGCCCCGTCGCTTTCATCGGCATGTATTC3' (配列番号：7))

を用いて PCR を 2 段階で実施したが、これは欠失ならびに KpnI 部位および 5' 端にミドルTタグを含む 5' および 3' フランキングプライマーを含んだ。最終 PCR 産物を、KpnI および SmaI で消化し、pS2neo、完全長 Akt1、KpnI/SmaI 切断ベクター内へ結合し、前記クローンの 5' 端を効果的に欠失体で置換した。

30

【0188】

アミノ末端オリゴプライマー：

【0189】

【化38】

5' GAATTCAGATCTACCATGAGCGATGTTACCATTTGTG3' (配列番号：8)

およびカルボキシ末端オリゴプライマー：

【0190】

【化39】

5' TCTAGATCTTATTCTCGTCCACTTGCAGAG3' (配列番号：9)

40

を用い、成人脳 cDNA (Clontech) の PCR により、ヒト Akt3 遺伝子を増幅した。これらのプライマーはクローニング目的のため、5' EcoRI/BglII 部位および 3' XbaI/BglII 部位を含んだ。生じた PCR 産物を、pGEM4Z (Promega) の EcoRI 部位および XbaI 部位内へクローン化した。発現/精製の目的で、PCR プライマー：

【0191】

【化 4 0】

5' GGTACCATGGAATACATGCCGATGGAAAGCGATGTTACCATTGTGAAG

3' (配列番号 : 10)

を用いて、ミドルTタグを完全長A k t 3クローンの5'末端へ付加した。生じたPCR産物は、昆虫細胞発現ベクター、p S 2 n e oを含有するビオチンタグと共にフレーム中にクローニングを可能にする5' K p n I部位を含んだ。

【0 1 9 2】

アミノ末端オリゴプライマー :

【0 1 9 3】

【化 4 1】

5' AAGCTTAGATCTACCATGAATGAGGTGTCTGTC 3' (配列番号 : 11)

およびカルボキシ末端オリゴプライマー :

【0 1 9 4】

【化 4 2】

5' GAATTCGGATCCTCACTCGCGGATGCTGGC 3' (配列番号 : 12)

を用い、ヒト胸腺cDNA (C l o n t e c h) のPCRにより、ヒトA k t 2遺伝子を増幅した。これらのプライマーはクローニング目的のため、5' H i n d I I I / B g l I I I部位および3' E c o R I / B a m H I部位を含んだ。生じたPCR産物をp G e m 3 Z (P r o m e g a) のH i n d I I I / E c o R I部位内へサブクローン化した。発現/精製の目的で、PCRプライマー :

【0 1 9 5】

【化 4 3】

5' GGTACCATGGAATACATGCCGATGGAAAATGAGGTGTCTGTCATCAAAG

3' (配列番号 : 13)

を用いて、ミドルTタグを完全長A k t 2遺伝子の5'末端へ付加した。生じたPCR産物は、上記のとおりp S 2 n e oベクター内へサブクローン化した。

【実施例 2】

【0 1 9 6】

ヒトA k t アイソフォームおよびΔ P H - A k t 1の発現

p S 2 n e o発現ベクター内にクローン化A k t 1、A k t 2、A k t 3およびΔ P H - A k t 1遺伝子を含有するDNAを精製し、リン酸カルシウム法により、ショウジョウバエS 2細胞 (A T C C) ヘトランスフェクトするために用いた。抗生物質 (G 4 1 8、5 0 0 μ g / m l) 耐性細胞のプールを選択した。細胞を、1. 0 L容量 (約7. 0 x 1 0⁶ / m l) に展開し、ビオチンおよびC u S O₄をそれぞれ5 0 μ Mと5 0 m Mの最終濃度まで加えた。細胞を2 7 ° Cで7 2時間増殖させ、遠心分離により採取した。細胞ペーストを、必要時まで- 7 0 ° Cで凍結した。

【実施例 3】

【0 1 9 7】

ヒトA k t アイソフォームおよびΔ P H - A k t 1の精製

実施例 2に記載されたS 2細胞1リットルの細胞ペーストを、緩衝液A (5 0 m M トリス p H 7. 4、1 m M E D T A、1 m M E G T A、0. 2 m M A E B S F、1 0 μ g / m l ベンズアミジン、各5 μ g / m l のロイペプチン、アプロチニンおよびペプスタチン、1 0 % グリセロールおよび1 m M D T T) 中、1 % C H A P S 5 0 m l と共に音波処理により溶解させた。可溶性フラクションを、9 m g / m l 抗ミドルTモノクローナル抗体を充填したG 蛋白セファロース高速 (P h a r m a c i a) カラム上で精製し、2 5 % グリセロールを含有する緩衝液A中、7 5 μ M E Y M P N E (配列番号 : 1 4) ペ

10

20

30

40

50

プチドにより溶出させた。Akt 含有フラクションをプールし、蛋白質純度を SDS-PAGE により評価した。標準的なブラッドフォードプロトコルを用いて精製蛋白質を定量化した。精製蛋白質を液体窒素上で瞬間凍結させ、 -70°C で保存した。

【0198】

S2細胞から精製したAktおよびAktプレックストリン (pleckstrin) 相同性ドメイン欠失体は活性化が必要であった。AktおよびAktプレックストリン (pleckstrin) 相同性ドメイン欠失体を、 10 nM PDK1 (Upstate Biotechnology 社)、脂質ベシクル ($10\text{ }\mu\text{M}$ ホスファチジルイノシトール-3, 4, 5-トリホスフェート-Metrey 社、 $100\text{ }\mu\text{M}$ ホスファチジルコリンおよび $100\text{ }\mu\text{M}$ ホスファチジルセリン-Avantipolar lipids 社) および活性化緩衝液 (50 mM トリス pH 7.4、 1.0 mM DTT、 0.1 mM EGTA、 $1.0\text{ }\mu\text{M}$ ミクロシスチン-LR、 0.1 mM ATP、 10 mM MgCl_2 、 $333\text{ }\mu\text{g/ml}$ BSA および 0.1 mM EDTA) を含有する反応液中で活性化した (Alessiら、Current Biology 7:261~269 ページ)。前記反応液を 22°C で4時間温置した。アリコートに液体窒素で瞬間凍結させた。

【実施例4】

【0199】

Aktキナーゼアッセイ

活性化したAktアイソフォームおよびプレックストリン相同性ドメイン欠失構成体を、GSK-由来ビオチニル化ペプチド基質を用いてアッセイした。ペプチド上のビオチン部分に結合するストレプトアビジン結合アロフィコシアニン (SA-APC) を組合わせて、ホスホペプチドに特異的なランタニドキレート (Lance) 結合モノクローナル抗体を用いた均質時間分解蛍光 (HTRF) により、ペプチドリノ酸化の程度を決定した。Lance と APC が近接している (すなわち、同一のホスホペプチド分子に結合している) 場合、非放射性エネルギー転移が Lance から APC へと生じ、引き続いて、APC から 665 nm における発光が生じる。

【0200】

アッセイに必要な材料：

- A. 活性化したAktイソ酵素またはプレックストリン相同性ドメイン欠失構成体；
- B. Aktペプチド基質：GSK3 α (S21) ペプチド番号3928ビオチン-GGARARTSSFAEPG (配列番号：15)、Macromolecular Resources；
- C. Lance 標識抗ホスホGSK3 α モノクローナル抗体 (Cell Signaling Technology、クローン番号27)；
- D. SA-APC (Prozyme カタログ番号PJ255ロット番号896067)；
- E. Microfluor (登録商標) Bottom Microtiter Plates (Dynex Technologies、カタログ番号7205)；
- F. Discovery (登録商標) HTRF Microplate Analyzer、Packard Instrument 社；
- G. 100Xプロテアーゼ阻害剤カクテル (PIC)： 1 mg/ml ベンズアミジン、 0.5 mg/ml ペプスタチン、 0.5 mg/ml ロイペプチン、 0.5 mg/ml アプロチニン；
- H. 10Xアッセイ緩衝液： 500 mM HEPES、pH 7.5、 1% PEG、 mM EDTA、 1 mM EGTA、 1% BSA、 20 mM ▲ θ ▼-グリセロールホスフェート；
- I. クエンチ緩衝液： 50 mM HEPES、pH 7.3、 16.6 mM EDTA、 0.1% BSA、 0.1% トリトンX-100、 0.17 nM Lance 標識モノクローナル抗体クローン番号27、 0.0067 mg/ml SA-APC；
- J. ATP/MgCl₂ 使用液： 1 X アッセイ緩衝液、 1 mM DTT、 1 X PIC、 125 mM KCl、 5% グリセロール、 25 mM MgCl₂、 375 TM ATP；

K. 酵素使用液：1 Xアッセイ緩衝液、1 mM DTT、1 X PIC、5 %グリセロール、活性Akt。アッセイが線形応答範囲にあるように、最終酵素濃度を選択した。

L. ペプチド使用液：1 Xアッセイ緩衝液、1 mM DTT、1 X PIC、5 %グリセロール、2 TMGSK3ビオチニル化ペプチド番号3928。

【0201】

16 TLのATP/MgCl₂使用液を、96ウェルマイクロ滴定プレートの適切なウェルに加えることにより、反応を組立てる。阻害剤または媒体(1.0 TL)、続いて1.0 TLのペプチド使用液を加える。1.3 TLの酵素使用液を加えて混合することにより、反応を開始させる。この反応を50分間進行させてから、6.0 TLのHTRFクエンチ緩衝液を加えることにより、停止させる。停止反応液を室温で少なくとも30分間温置してから、表示機器で読み取る。

10

【0202】

PKAアッセイ：

個々の各PKAアッセイは、以下の成分からなる：

- A. 5 X PKAアッセイ緩衝液(200 mMトリス pH7.5、100 mM MgCl₂、5 mM▲θ▼メルカプトエタノール、0.5 mM EDTA)；
- B. 水で希釈したKemptide (Sigma)の50 μM保存液；
- C. 1.0 μl³³P-ATP [10 mCi/ml]を未標識ATPの50 μM保存液の200 TLに希釈することにより調製した³³P-ATP；
- D. 0.5 mg/ml BSAに希釈した70 nM PKA触媒サブユニット(UBIカタログ番号14-114)の10 μl；
- E. PKA/Kemptide使用液：5 X PKAアッセイ緩衝液、Kemptide溶液およびPKA触媒サブユニットの等容量。

20

【0203】

96ディープウェルアッセイプレートにおいて、反応を組立てる。阻害剤または媒体(1.0 TL)を、1.0 TLの³³P-ATP溶液に加える。各ウェルに、3.0 TLのPKA/Kemptide使用液を加えることにより、反応を開始させる。この反応液を混合し、室温で20分間温置した。5.0 TLの100 mM EDTAおよび100 mMピロリン酸ナトリウムを加えて混合することにより反応を停止させた。

【0204】

30

前記酵素反応産物(リン酸化Kemptide)を、p81ホスホセルロース96ウェルフィルタプレート(Millipore)上で回収した。前記プレートを調製するため、p81フィルタプレートの各ウェルに75 mMリン酸を充填した。前記プレート下部に減圧を適用することにより、前記フィルタ全てのウェルを空にした。リン酸(75 mM、170 μl)を各ウェルに加えた。各停止PKA反応の30 μlアリコート、リン酸を含有しているフィルタプレート上の対応するウェルに加えた。減圧適用後、ペプチドをフィルタ上で捕捉し、このフィルタを、75 mMリン酸で5回洗浄した。最終洗浄後、前記フィルタを風乾させた。各ウェルにシンチレーション液(30 μl)を加え、Top Count (Packard)上で、前記フィルタをカウントした。

【0205】

40

PKCアッセイ：

各PKCアッセイは、以下の成分からなる：

- A. 10 X PKC同時発生活性化緩衝液：2.5 mM EGTA、4 mM CaCl₂；
- B. 5 X PKC活性化緩衝液：1.6 mg/ml ホスファチジルセリン、0.16 mg/ml ジアシルグリセロール、100 mMトリス pH7.5、50 mM MgCl₂、5 mM▲θ▼メルカプトエタノール；
- C. 1.0 μl³³P-ATP [10 mCi/ml]を未標識ATPの100 μM保存液の100 TLに希釈することにより調製した³³P-ATP；
- D. 水に希釈したミエリン塩基性蛋白質(350 μg/ml、UBI)；

50

E. 0.5 mg/ml BSAに希釈したPKC (50 µg/ml、UBIカタログ番号14-115) ;

F. PKCミエリン塩基性蛋白質使用液: PKC同時発生活性化緩衝液およびミエリン塩基性蛋白質の各5容量を、PKC活性化緩衝液およびPKCの各10容量に混合することにより調製。

【0206】

96ディープウェルアッセイプレートにおいて、アッセイを組立てる。阻害剤または媒体(10 Tl)を、5.0 µlの³³P-ATPに加えた。PKC/ミエリン塩基性蛋白質使用液を加えて混合することにより、反応を開始させた。反応液を30℃で20分間温置した。50 Tlの100 mM EDTAおよび100 mMピロリン酸ナトリウムを加えて混合することにより反応を停止させた。96ウェルプレートにおけるPVD F膜上でリン酸化ミエリン塩基性蛋白質を回収し、シンチレーションカウントにより定量化した。

10

【0207】

本発明の具体的化合物を、上記のアッセイにおいて試験し、Akt1、Akt2およびAkt3の1つ以上に対してIC₅₀ ≤ 50 µMを有することが判明した。

【実施例5】

【0208】

Akt阻害測定のための細胞ベースアッセイ

100 mMディッシュにおいて、細胞(例えば、活性化Aktと共にLnCaPまたはPTEN^(-/-)腫瘍細胞系)を平板培養した。細胞が凡そ70%から80%集密したら、細胞を5 mlの新鮮培地によりレフ(refed)し、溶液に試験化合物を加えた。対照は、未処理細胞、媒体処理細胞およびそれぞれ20 µMまたは200 nMのLY294002 (Sigma) またはwortmannin (Sigma) のいずれかで処理した細胞を含んだ。前記細胞を2時間、4時間または6時間温置し、培地を除去した。前記細胞をPBSで洗浄し、こすり落とし、遠心管へ移した。それらをペレット化し、再びPBSで洗浄した。最後に、前記細胞ペレットをリーシス緩衝液(20 mMトリス pH 8、140 mM NaCl、2 mM EDTA、1%トリトン、1 mM Naピロホスフェート、10 mM ▲θ▼グリセロールホスフェート、10 mM NaF、0.5 mM NaVO₄、1 µM ミクロシスチン、および1xプロテアーゼ阻害剤カクテル)に再懸濁し、氷上に15分間置き、静かに渦巻かせて細胞を溶解させた。前記細胞溶解液をBeckman 卓上型超遠心分離において、4℃で20分間100,000 x gで回転させた。上澄み蛋白質を標準的な標準的なブラッドフォードプロトコル(BioRad)により定量化し、必要時まで-70℃で保存した。

20

30

【0209】

澄明な細胞溶解液から蛋白質を以下のとおり免疫沈澱(IP)させた: Akt1については、細胞溶解液をNETN(100 mM NaCl、20 mMトリス pH 8.0、1 mM EDTA、0.5% NP-40)中、Santa Cruz sc-7126 (D-17)と混合し、A/G蛋白アガロース(Santa Cruz sc-2003)を加えた。Akt2については、細胞溶解液をNETN中、抗-Akt-2アガロース(Upstate Biotechnology #16-174)と混合し、また、Akt3については、細胞溶解液をNETN中、抗-Akt-3アガロース(Upstate Biotechnology #16-175)と混合した。IP類は、4℃で一晩温置し、洗浄、SDS-PAGEにより分離した。

40

【0210】

ウェスタンブロットを用いて、総Akt、pThr308 Akt1、pSer473 Akt1の分析を行い、特異的抗体: 抗-総Akt (カタログ番号9272)、抗-ホホAktセリン473 (カタログ番号9271)、および抗-ホスホAktトレオニン308 (カタログ番号9275) (Cell Signaling Technology)を用いて、Akt2およびAkt3上の対応するリン酸化部位ならびにAktの下流標的を分析した。PBS+0.5%無脂肪ドライミルク(NFDM)中に希釈した適切な第

50

1次抗体と共に4℃で一晩温置後、ブロットを洗浄し、PBS+0.5%NFDM中のセイヨウワサビペルオキシダーゼ(HRP)標識第2次抗体と共に、室温で1時間温置した。ECL試薬により蛋白質を検出した(Amersham/Pharmacia Biotech RPN2134)。

【実施例6】

【0211】

ヘレグリン刺激Akt活性化

100mMプレート当たり 1×10^6 細胞で、MCF7細胞(ヒト乳癌系のPTEN⁺/+)を平板培養した。細胞が70%から80%集密したら、それらを5mlの血清のない培地によりレフ(refed)し、一晩温置した。翌朝、化合物を加え、細胞を1~2時間温置してから、ヘレグリンを30分かけて加え(Akt活性化を誘導するため)、細胞を上記のとおり分析した。

10

【実施例7】

【0212】

腫瘍増殖の阻害

癌細胞増殖阻害剤のインビボ有効性は、当業界によく知られた幾つかのプロトコルにより確認できる。

【0213】

PI3K経路の調節解除を示すヒト腫瘍細胞系(LnCap、PC3、C33a、OVCA R-3、MDA-MB-468など)を0日目に6~10週齢のメスヌードマウス(Harlan)の左腹部に皮下注射する。前記マウスを媒体、化合物または組合わせ処理群にランダムに割り当てた。1日1回の皮下投与を1日目に開始し、実験期間の間続けた。あるいは、前記阻害剤試験化合物を継続的注入ポンプにより投与できる。化合物、化合物の組合わせまたは媒体は、総容量0.2mlで送達される。媒体処理動物の全てが、典型的には細胞注入の4週~5.5週後に、直径0.5~1.0cmの病巣を示した時、腫瘍を切除し秤量する。各細胞系の各処理群における腫瘍の平均重量を算出する。

20

【配列表】

0004673300000001.xml

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I	
A 6 1 K 31/53	(2006.01)	A 6 1 K 31/53	Z N A
A 6 1 K 31/5377	(2006.01)	A 6 1 K 31/5377	
A 6 1 P 3/10	(2006.01)	A 6 1 P 3/10	
A 6 1 P 5/48	(2006.01)	A 6 1 P 5/48	
A 6 1 P 9/00	(2006.01)	A 6 1 P 9/00	
A 6 1 P 11/06	(2006.01)	A 6 1 P 11/06	
A 6 1 P 29/00	(2006.01)	A 6 1 P 29/00	
A 6 1 P 35/00	(2006.01)	A 6 1 P 35/00	
A 6 1 P 37/06	(2006.01)	A 6 1 P 37/06	
A 6 1 P 37/08	(2006.01)	A 6 1 P 37/08	
A 6 1 P 43/00	(2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 1 1

(74)代理人 100124855

弁理士 坪倉 道明

(72)発明者 ビロドー, マーク・テイー

アメリカ合衆国、ニュー・ジャージー・07065-0907、ローウエイ、イースト・リンカーン・アベニュー・126

(72)発明者 リンズレイ, クレイグ・ダブリュ

アメリカ合衆国、ニュー・ジャージー・07065-0907、ローウエイ、イースト・リンカーン・アベニュー・126

(72)発明者 チヤオ, チジャン

アメリカ合衆国、ニュー・ジャージー・07065-0907、ローウエイ、イースト・リンカーン・アベニュー・126

審査官 中西 聡

(56)参考文献 国際公開第03/084473 (WO, A2)

国際公開第02/083138 (WO, A1)

国際公開第02/083064 (WO, A2)

(58)調査した分野(Int.Cl., D B名)

C07D 401/00-421/14

A61K 31/33-31/80

A61P 1/00-43/00

REGISTRY (STN)

CAplus (STN)

MARPAT (STN)