

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2009-503103

(P2009-503103A)

(43) 公表日 平成21年1月29日(2009.1.29)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
<b>C07D 401/10 (2006.01)</b>	C07D 401/10 CSP	4C055
<b>C07D 417/10 (2006.01)</b>	C07D 417/10	4C063
<b>C07D 401/04 (2006.01)</b>	C07D 401/04	4C086
<b>A61K 31/4545 (2006.01)</b>	A61K 31/4545	
<b>A61K 31/4439 (2006.01)</b>	A61K 31/4439	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 26 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2008-525185 (P2008-525185)  
 (86) (22) 出願日 平成18年7月31日 (2006.7.31)  
 (85) 翻訳文提出日 平成20年4月1日 (2008.4.1)  
 (86) 国際出願番号 PCT/US2006/030269  
 (87) 国際公開番号 W02007/016674  
 (87) 国際公開日 平成19年2月8日 (2007.2.8)  
 (31) 優先権主張番号 60/704, 742  
 (32) 優先日 平成17年8月2日 (2005.8.2)  
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

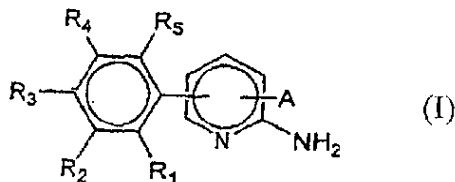
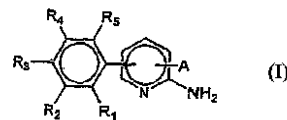
(71) 出願人 501318084  
 レキシコン・ファーマシューティカルズ・  
 インコーポレーテッド  
 アメリカ合衆国テキサス州77381, ザ  
 ・ウッドランズ, テクノロジー・フォレス  
 ト・プレース 8800  
 (74) 代理人 100089705  
 弁理士 社本 一夫  
 (74) 代理人 100140109  
 弁理士 小野 新次郎  
 (74) 代理人 100075270  
 弁理士 小林 泰  
 (74) 代理人 100080137  
 弁理士 千葉 昭男

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 アリールピリジン及びその使用方法

(57) 【要約】

式(I)のアリールピリジン、それを含む組成物、及びプロテインキナーゼ関連障害に対するそれらの使用が記載される。

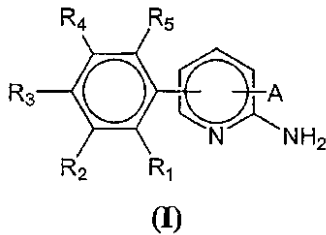


## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

式 I の化合物：

## 【化 1】

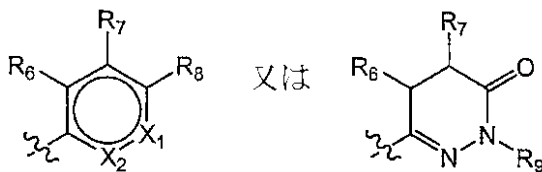


10

又はその医薬的に許容可能な塩若しくは溶媒和物、式中：

A は、

## 【化 2】



20

であり、

$X_1$  は、 $-CR_a-$  又は  $-N-$  であり、ここで、 $R_a$  は、水素、ハロゲン、又は置換されていてもよいアルキルであり；

$X_2$  は、 $-CR_b-$  又は  $-N-$  であり、ここで、 $R_b$  は、水素、ハロゲン、又は置換されていてもよいアルキルであり；

$R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$ 、 $R_5$  は、それぞれ独立して水素、ハロゲン、又は置換されていてもよい複素環であるか；あるいは  $R_1$  及び  $R_2$ 、 $R_2$  及び  $R_3$ 、 $R_3$  及び  $R_4$ 、又は  $R_4$  及び  $R_5$  は、それらが結合している炭素原子とともに、ピロリジノン環を形成しており；

$R_6$  及び  $R_7$  は、それぞれ独立して水素、ハロゲン、又は置換されていてもよいアルキルであり；

$R_8$  は、置換されていてもよい複素環、又は  $-NR_cR_d$ 、 $-C(O)NR_cR_d$ 、若しくは  $-C(O)R_e$  であり、ここで、 $R_c$ 、 $R_d$ 、及び  $R_e$  は、それぞれ独立して水素又は置換されていてもよいアルキルであり；そして

$R_9$  は、水素又は置換されていてもよいアルキルである；

但し、 $X_1$  が  $-CH-$  であり、 $X_2$  が  $-CH-$  であり、 $R_1 \sim R_7$  がそれぞれ水素である場合は、 $R_8$  は  $NH_2$  でないことを条件とする。

## 【請求項 2】

$R_1$  が  $R_5$  と同一である、請求項 1 に記載の化合物。

## 【請求項 3】

$R_1$  が  $R_4$  及び  $R_5$  と同一である、請求項 1 に記載の化合物。

## 【請求項 4】

$R_1$  が水素である、請求項 1 に記載の化合物。

## 【請求項 5】

$R_2$  が置換されていてもよい複素環である、請求項 1 に記載の化合物。

## 【請求項 6】

$R_3$  が水素である、請求項 1 に記載の化合物。

## 【請求項 7】

$R_4$  が水素である、請求項 1 に記載の化合物。

## 【請求項 8】

30

40

50

$R_5$  が水素である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 9】

$R_6$  が  $R_7$  と同一である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 10】

$R_6$  が水素である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 11】

$R_7$  が水素である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 12】

$R_6$  及び  $R_7$  がともに水素であり、 $X_1$  は  $-CR_a-$  であり、 $X_2$  は  $-N-$  である、請求項 1 に記載の化合物。 10

【請求項 13】

$R_6$  及び  $R_7$  がともに水素であり、 $X_1$  は  $-N-$  であり、 $X_2$  は  $-CR_b-$  である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 14】

$X_1$  及び  $X_2$  がともに  $-N-$  である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 15】

$X_1$  が  $-CR_a-$  であり、 $X_2$  が  $-CR_b-$  である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 16】

$R_8$  が  $-C(O)NH_2$  である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 17】 20

$R_8$  が  $-C(O)-$  アルキルである、請求項 1 に記載の化合物。

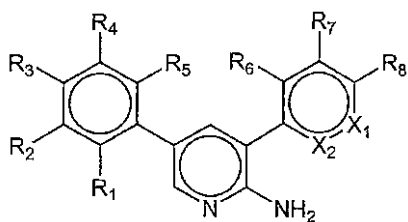
【請求項 18】

$R_8$  がテトラゾールである、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 19】

式 I I の化合物：

【化 3】



(II)

30

又はその医薬的に許容可能な塩若しくは溶媒和物、式中：

$X_1$  は、 $-CR_a-$  又は  $-N-$  であり、ここで、 $R_a$  は、水素、ハロゲン、又は置換されていてもよいアルキルであり；

$X_2$  は、 $-CR_b-$  又は  $-N-$  であり、ここで、 $R_b$  は、水素、ハロゲン、又は置換されていてもよいアルキルであり；

$R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$ 、 $R_5$  は、それぞれ独立して水素、ハロゲン、又は置換されていてもよい複素環であるか；あるいは  $R_1$  及び  $R_2$ 、 $R_2$  及び  $R_3$ 、 $R_3$  及び  $R_4$ 、又は  $R_4$  及び  $R_5$  は、それらが結合している炭素原子とともに、ピロリジノン環を形成しており； 40

$R_6$  及び  $R_7$  は、それぞれ独立して水素、ハロゲン、又は置換されていてもよいアルキルであり；そして

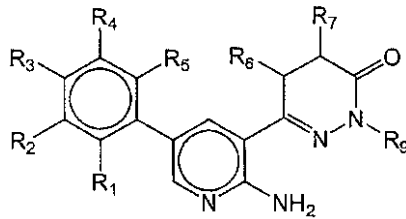
$R_8$  は、置換されていてもよい複素環、又は  $-NR_cR_d$ 、 $-C(O)NR_cR_d$ 、若しくは  $-C(O)R_e$  であり、ここで、 $R_c$ 、 $R_d$ 、及び  $R_e$  は、それぞれ独立して水素又は置換されていてもよいアルキルである；

但し、 $X_1$  が  $-CH-$  であり、 $X_2$  が  $-CH-$  であり、 $R_1 \sim R_7$  がそれぞれ水素である場合は、 $R_8$  は  $NH_2$  でないことを条件とする。 50

## 【請求項 20】

式 III の化合物：

## 【化 4】



(III)

10

又はその医薬的に許容可能な塩若しくは溶媒和物、式中：

$R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$ 、 $R_5$  は、それぞれ独立して水素、ハロゲン、又は置換されていてもよい複素環であるか；あるいは  $R_1$  及び  $R_2$ 、 $R_2$  及び  $R_3$ 、 $R_3$  及び  $R_4$ 、又は  $R_4$  及び  $R_5$  は、それらが結合している炭素原子とともに、ピロリジノン環を形成しており；

$R_6$  及び  $R_7$  は、それぞれ独立して水素、ハロゲン、又は置換されていてもよいアルキルであり；そして

$R_9$  は、水素又は置換されていてもよいアルキルである。

## 【発明の詳細な説明】

20

## 【技術分野】

## 【0001】

本願は、本明細書にその全体が援用される、2005年8月2日に申請した米国仮出願第60/704,742号に対して優先権を主張する。

## 1. 発明の分野

本発明は、アリアルピリジン及び関連化合物、並びにさまざまな疾患及び障害を治療、予防、及び/又は管理するための使用方法に関するものである。

## 【背景技術】

## 【0002】

## 2. 背景

プロテインキナーゼ (PK) は、タンパク質のチロシン残基、セリン残基、及びスレオニン残基上のヒドロキシル基のリン酸化を触媒する酵素である。タンパク質のリン酸化は、細胞成長、分化、及び増殖などのさまざまな細胞活性を調節する。異常な PK 活性は、乾癬のような比較的命を脅かさない疾患から膠芽細胞腫のような非常に悪性の疾患まで、障害を有する宿主に関係している。

30

## 【0003】

PK 活性調節するために数多くの試みがなされている。例としては：実際の細胞内プロセスに参与するものを模倣した巨大分子を用いるバイオミメティクスアプローチ (例えば変異体リガンド (米国特許第 4,966,849 号))；可溶性受容体及び抗体 (WO 94/10202 号；Kendall ら、Proc. Natl. Acad. Sci. 90: 10705-09 (1994)；Kim ら、Nature 362: 841-844 (1993)；RNA リガンド (Jelinek ら、Biochemistry 33: 10450-56；Takano ら、Mol. Bio. Cell 4: 358A (1993)；Kinsella ら、Exo. Cell Res. 199: 56-62 (1992)；Wright ら、J. Cellular Phys. 152: 448-57)；並びにチロシンキナーゼ阻害剤 (WO 94/03427 号；WO 92/21660 号；WO 91/15495 号；WO 94/14808 号；米国特許第 5,330,992 号；Mariani ら、Proc. Am. Assoc. Cancer Res. 35: 2268 (1994)) である。そのような試みにもかかわらず、PK 活性を調節する有効な方法に対する必要性が依然として存在する。

40

50

【発明の開示】

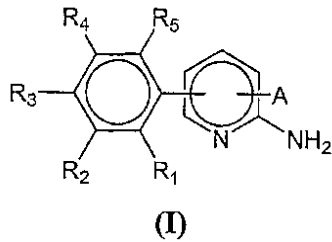
【0004】

3. 発明の概要

本発明は、式 I の化合物：

【0005】

【化1】



10

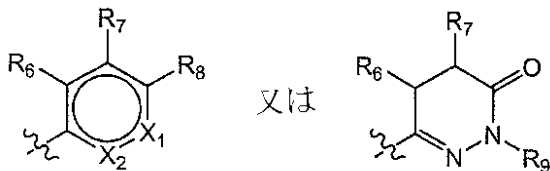
【0006】

並びにその医薬的に許容可能な塩及び溶媒和物を包含するものであり、式中：

A は、

【0007】

【化2】



20

【0008】

であり、

$X_1$  は、 $-CR_a-$  又は  $-N-$  であり、ここで、 $R_a$  は、水素、ハロゲン、又は置換されていてもよいアルキルであり；

30

$X_2$  は、 $-CR_b-$  又は  $-N-$  であり、ここで、 $R_b$  は、水素、ハロゲン、又は置換されていてもよいアルキルであり；

$R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$ 、 $R_5$  は、それぞれ独立して水素、ハロゲン、又は置換されていてもよい複素環であり；

$R_6$  及び  $R_7$  は、それぞれ独立して水素、ハロゲン、又は置換されていてもよいアルキルであり；

$R_8$  は、置換されていてもよい複素環、又は  $-NR_cR_d$ 、 $-C(O)NR_cR_d$ 、若しくは  $-C(O)R_e$  であり、ここで、 $R_c$ 、 $R_d$ 、及び  $R_e$  は、それぞれ独立して水素又は置換されていてもよいアルキルであり；そして

$R_9$  は、水素又は置換されていてもよいアルキルである。

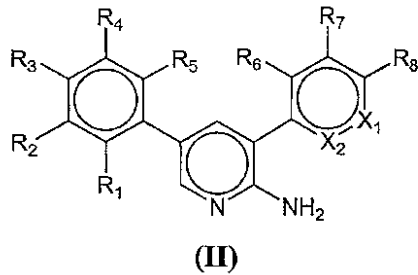
40

【0009】

特定の態様は、式 II の化合物：

【0010】

## 【化 3】



【 0 0 1 1 】

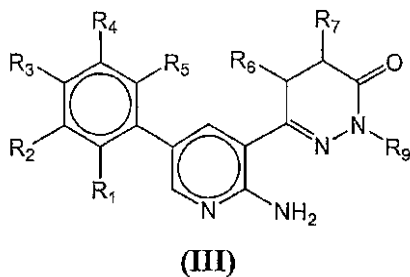
10

を包含する。

本発明の他の特定の態様は、式 I I I の化合物：

【 0 0 1 2 】

## 【化 4】



20

【 0 0 1 3 】

を包含する。

本発明の他の態様は、疾患及び障害の治療、予防、並びに管理方法を包含するものであり、それを必要とする患者へ、治療的に又は予防的に有効量の本発明の化合物（例えば式 I、I I、又は I I I の化合物）を投与することを含む。

【発明を実施するための最良の形態】

【 0 0 1 4 】

30

## 4. 詳細な説明

本発明は、アリアルピリジン及び関連化合物、並びにさまざまな疾患及び障害を治療、予防、及び管理するための使用方法に関するものである。

【 0 0 1 5 】

## 4.1. 定義

特に示されていない限り、「アルキル」という用語は、1～20（例えば1～10又は1～4）の炭素原子を有する飽和直鎖、分岐鎖、及び/又は環状（「シクロアルキル」）炭化水素を意味する。1～4の炭素を有するアルキル部分は、「低級アルキル」と称する。アルキル基の例としては、限定されるものではないが、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、n-ブチル、t-ブチル、イソブチル、ペンチル、ヘキシル、イソヘキシル、ヘプチル、4,4-ジメチルペンチル、オクチル、2,2,4-トリメチルペンチル、ノニル、デシル、ウンデシル、及びドデシルが挙げられる。シクロアルキル基の例としては、限定されるものではないが、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、及びアダマンチルが挙げられる。アルキル部分の更なる例は、直鎖、分岐鎖、及び/又は環状部分を有する（例えば1-エチル-4-メチル-シクロヘキシル）。「アルキル」という用語には、「アルケニル」部分及び「アルキニル」部分が含まれる。

40

【 0 0 1 6 】

特に示されていない限り、「アルケニル」という用語は、2～20（例えば2～10又は2～6）の炭素原子を有し、且つ少なくとも一つの炭素-炭素2重結合を含む直鎖、分岐鎖、及び/又は環状炭化水素を意味する。代表的なアルケニル部分には、ビニル、アリ

50

ル、1 - ブテニル、2 - ブテニル、イソブチレニル、1 - ペンテニル、2 - ペンテニル、3 - メチル - 1 - ブテニル、2 - メチル - 2 - ブテニル、2, 3 - ジメチル - 2 - ブテニル、1 - ヘキセニル、2 - ヘキセニル、3 - ヘキセニル、1 - ヘプテニル、2 - ヘプテニル、3 - ヘプテニル、1 - オクテニル、2 - オクテニル、3 - オクテニル、1 - ノネニル、2 - ノネニル、3 - ノネニル、1 - デセニル、2 - デセニル、及び3 - デセニルが含まれる。

【0017】

特に示されていない限り、「アルキニル」という用語は、2 ~ 20 (例えば2 ~ 20又は2 ~ 6)の炭素原子を有し、且つ少なくとも1つの炭素 - 炭素3重結合を含む直鎖、分岐鎖、又は環状炭化水素を意味する。代表的なアルキニル部分には、アセチレニル、プロピニル、1 - ブチニル、2 - ブチニル、1 - ペンチニル、2 - ペンチニル、3 - メチル - 1 - ブチニル、4 - ペンチニル、1 - ヘキシニル、2 - ヘキシニル、5 - ヘキシニル、1 - ヘプチニル、2 - ヘプチニル、6 - ヘプチニル、1 - オクチニル、2 - オクチニル、7 - オクチニル、1 - ノニニル、2 - ノニニル、8 - ノニニル、1 - デシニル、2 - デシニル、及び9 - デシニルが含まれる。

10

【0018】

特に示されていない限り、「アルコキシ」という用語は、- O - アルキル基を意味する。アルコキシ基の例としては、限定されるものではないが、- OCH<sub>3</sub>、- OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、- O(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、- O(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>CH<sub>3</sub>、- O(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>CH<sub>3</sub>、及び- O(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>CH<sub>3</sub>が挙げられる。

20

【0019】

特に示されていない限り、「アリール」という用語は、炭素原子及び水素原子で構成される芳香族環又は芳香族環系若しくは部分的な芳香族環系を意味する。アリール部分は、互いに結合又は融合した複数の環を含むことができる。アリール部分の例としては、限定されるものではないが、アントラセニル、アズレニル、ピフェニル、フルオレニル、インダン、インデニル、ナフチル、フェナントレニル、フェニル、1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - ナフタレン、及びトリルが挙げられる。

【0020】

特に示されていない限り、「アリールアルキル」という用語は、アルキル部分に結合したアリール部分を意味する。

30

特に示されていない限り、「ハロゲン」及び「ハロ」という用語は、フッ素、塩素、臭素、及びヨウ素を包含する。

【0021】

特に示されていない限り、「ヘテロアルキル」という用語は、少なくとも1つの炭素原子がヘテロ原子(例えばN、O、又はS)で置換されているアルキル部分を表す。

特に示されていない限り、「ヘテロアリール」という用語は、少なくとも1つの炭素原子がヘテロ原子(例えばN、O、又はS)で置換されているアリール部分を意味する。例として、限定されるものではないが、アクリジニル、ベンズイミダゾリル、ベンゾフラニル、ベンゾイソチアゾリル、ベンゾイソオキサゾリル、ベンゾキナゾリニル、ベンゾチアゾリル、ベンゾオキサゾリル、フリル、イミダゾリル、インドリル、イソチアゾリル、イソオキサゾリル、オキサジアゾリル、オキサゾリル、フタラジニル、ピラジニル、ピラゾリル、ピリダジニル、ピリジル、ピリミジニル、ピリミジル、ピロリル、キナゾリニル、キノリニル、テトラゾリル、チアゾリル、及びトリアジニルが挙げられる。

40

【0022】

特に示されていない限り、「ヘテロアリールアルキル」という用語は、アルキル部分に結合したヘテロアリール部分を意味する。

特に示されていない限り、「複素環」という用語は、炭素、水素、及び少なくとも1つのヘテロ原子(例えばN、O、又はS)で構成された芳香族、部分的な芳香族、又は非芳香族の単環式又は多環式の環又は環系を表す。複素環は、互いに融合又は結合した複数の(即ち2以上の)環を含むことができる。複素環にはヘテロアリールが含まれる。例とし

50

て、限定されるものではないが、ベンゾ [ 1 , 3 ] ジオキソリル、2 , 3 - ジヒドロ - ベンゾ [ 1 , 4 ] ジオキシニル、シンノリニル、フラニル、ヒダントイニル、モルホリニル、オキセタニル、オキシラニル、ピペラジニル、ピペリジニル、ピロリジノニル、ピロリジニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロピリジニル、テトラヒドロピリミジニル、テトラヒドロチオフエニル、テトラヒドロチオピラニル、及びバレロラクタミルが挙げられる。

#### 【 0 0 2 3 】

特に示されていない限り、「ヘテロシクロアルキル」という用語は、非芳香族複素環を意味する。

特に示されていない限り、「置換された」という用語は、化学構造又は部分を記載するために用いる場合、その構造又は部分の誘導体を表し、1以上の水素原子が、限定されるものではないが、アルコール（例えばヒドロキシル、アルキル - OH）、アルデヒド、アルカノイルオキシ、アルコキシカルボニル、アルキル（例えばメチル、エチル、プロピル、*t*-ブチル）、アルケニル、アルキニル、アミド、アミン（1級、2級、及び3級、例えばアルキルアミノ、アリールアミノ、アリールアルキルアミノ）、アロイル、アリール、アリールオキシ、アゾ、カルバミル（例えばCONH<sub>2</sub>、並びにCONH-アルキル、CONH-アリール、及びCONH-アリールアルキル）、カルボニル、カルボキシル、カルボン酸、無水カルボン酸、カルボン酸塩化物、シアノ、エステル、エポキシド、エーテル（例えばメトキシ、エトキシ）、グアニジノ、イミン（1級及び2級）、イソシアネート、シソチオシアネート、ケトン、ハロ、ハロアルキル（例えばフルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル）、ヘミアセタール、複素環、ニトリル、ニトロ、ホスホジエステル、スルフィド、スルホンアミド（例えばSO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>）、スルホン、スルホニル（アルキルスルホニル、アリールスルホニル、及びアリールアルキルスルホニルを含む）、スルホキシド、並びにチオール（例えばスルフヒドリル、チオエーテル）などの化学部分又は官能基で置換されている。

#### 【 0 0 2 4 】

特に示されていない限り、「管理する」、「管理すること」、及び「管理」という用語は、特定疾患若しくは障害に既に罹患している患者におけるその疾患又は障害の再発の予防、及び/又は疾患若しくは障害に罹患している患者が寛解している時間の長期化を包含する。この用語は、疾患若しくは障害の閾値、進行、及び/又は継続期間を調節すること、あるいは患者が疾患若しくは障害に反応する方法を変化させることを包含する。

#### 【 0 0 2 5 】

特に示されていない限り、「医薬的に許容可能な塩」という用語は、無機酸及び無機塩基並びに有機酸及び有機塩基を含めた、医薬的に許容可能な非毒性の酸又は塩基から調製される塩を表す。好適な医薬的に許容可能な塩基付加塩には、限定されるものではないが、アルミニウム、カルシウム、リチウム、マグネシウム、カリウム、ナトリウム、及び亜鉛から作られる金属塩、又はリジン、N, N'-ジベンジルエチレンジアミン、クロロプロカイン、コリン、ジエタノールアミン、エチレンジアミン、ミグルミン（N-メチルグルカミン）、及びプロカインから作られる有機塩が含まれる。好適な非毒性の酸には、限定されるものではないが、酢酸、アルギン酸、アントラニル酸、ベンゼンスルホン酸、安息香酸、カンファースルホン酸、クエン酸、エタンスルホン酸、ギ酸、フマル酸、フロ酸、ガラクトロン酸、グルコン酸、グルクロン酸、グルタミン酸、グリコール酸、臭化水素酸、塩化水素酸、イセチオン酸、乳酸、マレイン酸、リンゴ酸、マンデル酸、メタンスルホン酸、ムチン酸、硝酸、パモン酸、パントテン酸、フェニル酢酸、リン酸、プロピオン酸、サリチル酸、ステアリン酸、コハク酸、スルファニル酸、硫酸、酒石酸、及び*p*-トルエンスルホン酸などの無機酸及び有機酸が含まれる。特定の非毒性の酸には、塩化水素酸、臭化水素酸、リン酸、硫酸、及びメタンスルホン酸が含まれる。したがって、特定の塩の例としては、塩酸塩及びメシル酸塩が挙げられる。他のものも当該技術分野において周知である。例えば、『レミントンの薬学』（第18版、MacK出版社、イーストン、ペンシルバニア州：1990年）、及び『レミントン：製薬の科学と実践』（第19版、

Mac k 出版社、イーストン、ペンシルバニア州：1995年)を参照されたい。

【0026】

特に示されていない限り、「予防する」、「予防すること」、及び「予防 (prevention)」という用語は、患者が特定の疾患又は障害に苦しみ始める前に生ずる作用を意図するものであり、疾患又は障害の重篤度を阻害又は軽減させるものである。換言すれば、この用語は予防法 (prophylaxis) を包含する。

【0027】

特に規定がなければ、化合物の「予防的有効量」という用語は、疾患若しくは病態、又は疾患若しくは病態に関連した1以上の症状を予防し、あるいはその再発を予防するのに十分な量である。化合物の予防的有効量は、疾患の予防に予防的恩恵を提供する、治療剤単独の又は他の薬剤と併用した量を意味する。「予防的有効量」という用語は、予防法全体を向上させ、又は他の予防剤の予防的有効性を高める量を包含することができる。

【0028】

特に示されていない限り、「立体異性体混合物」という用語は、ラセミ混合物、及びステレオマー的 (stereomerically) に富んだ混合物を包含する (例えば、R/S = 30/70、35/65、40/60、45/55、55/45、60/40、65/35、及び70/30)。

【0029】

特に示されていない限り、「ステレオマー的に純粋な」という用語は、化合物の1つの立体異性体を含み、その化合物の他の立体異性体を実質的に含まない組成物を意味する。例えば、1つの立体中心を有する化合物のステレオマー的に純粋な組成物は、その化合物の反対の立体異性体を実質的に含まないであろう。2つの立体中心を有する化合物のステレオマー的に純粋な組成物は、その化合物の他のジアステレオマーを実質的に含まないであろう。典型的なステレオマー的に純粋な化合物は、化合物の約80重量%を越える1つの立体異性体と、その化合物の約20重量%未満の他の立体異性体とを含み、より好ましくは、化合物の約90重量%を越える1つの立体異性体と、その化合物の約10重量%未満の他の立体異性体とを含み、更により好ましくは、化合物の約95重量%を越える1つの立体異性体と、その化合物の約5重量%未満の他の立体異性体とを含み、最も好ましくは、化合物の約97重量%を越える1つの立体異性体と、その化合物の約3重量%未満の他の立体異性体とを含む。

【0030】

特に示されていない限り、「置換された」という用語は、化学構造又は部分を記載するために用いる場合、その構造又は部分の誘導体を表し、1以上の水素原子が、限定されるものではないが、アルコール (例えばヒドロキシル、アルキル-OH)、アルデヒド、アルコキシ、アルカノイルオキシ、アルコキシカルボニル、アルケニル、アルキル (例えばメチル、エチル、プロピル、*t*-ブチル)、アルキニル、アルキルカルボニルオキシ (-OC(O)R)、アミド (-C(O)NHR - 又は -RNHC(O)-)、アミジニル (-C(NH)NHR 又は -C(NR)NH<sub>2</sub>)、アミン (1級、2級、及び3級、例えばアルキルアミノ、アリールアミノ、アリールアルキルアミノ)、アロイル、アリール、アリールオキシ、アゾ、カルバモイル (-NHC(O)OR - 又は -OC(O)NHR -)、カルバミル (例えばCONH<sub>2</sub>、並びにCONH-アルキル、CONH-アリール、及びCONH-アリールアルキル)、カルボニル、カルボキシル、カルボン酸、無水カルボン酸、カルボン酸塩化物、シアノ、エステル、エポキシド、エーテル (例えばメトキシ、エトキシ)、グアニジノ、ハロ、ハロアルキル (例えば-CCl<sub>3</sub>、-CF<sub>3</sub>、-C(CF<sub>3</sub>)<sub>3</sub>)、ヘテロアルキル、ヘミアセタール、イミン (1級及び2級)、イソシアネート、イソチオシアネート、ケトン、ニトリル、ニトロ、ホスホジエステル、スルフィド、スルホンアミド (例えばSO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>)、スルホン、スルホニル (アルキルスルホニル、アリールスルホニル、及びアリールアルキルスルホニルを含む)、スルホキシド、チオール (例えばスルフヒドリル、チオエーテル)、及び尿素 (-NHCONHR-) などの化学部分又は官能基で置換されている。

10

20

30

40

50

## 【0031】

特に示されていない限り、化合物の「治療的有効量」は、疾患若しくは病態の治療又は管理に治療的恩恵を提供し、あるいは疾患若しくは病態に関連した1以上の症状を遅延又は最小化するのに十分な量である。化合物の治療的有効量は、疾患若しくは病態の治療又は管理に治療的恩恵を提供する、単独の又は他の療法と併用した治療剤の量を意味する。「治療的有効量」という用語は、療法全体を向上させ、疾患若しくは病態の症状又は原因を軽減又は回避し、あるいは他の治療剤の治療的有効性を高める量を包含することができる。

## 【0032】

特に示されていない限り、「治療する」、「治療すること」、及び「治療」という用語は、患者が特定の疾患又は障害に罹患しているあいだに生ずる作用を意図するものであり、疾患又は障害の重篤度を軽減し、あるいは疾患若しくは障害の進行を抑制又は遅延させる。

10

## 【0033】

特に示されていない限り、「含まれる(include)」という用語は、「限定されるものではないが、含まれる(include)」と同一の意味を有する。同様に、「含まれる(includes)」という用語は、「限定されるものではないが、含まれる(includes)」と同一の意味を有する。

## 【0034】

特に示されていない限り、一連の名詞の前の形容詞は、それぞれの名詞に適用されるものとして解釈されるべきである。例えば、「置換されていてもよいアルキル、アリール、又はヘテロアリール」という句は、「置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアリール、又は置換されていてもよいヘテロアリール」と同一の意味を有する。

20

## 【0035】

表記した構造とその構造に付した名称とのあいだに相違がある場合は、構造のほうが重視されるべきであることに注意されたい。加えて、構造又は構造の部分の立体化学が例えば太線又は破線で示されていない場合は、その構造又は構造の部分は全ての立体異性体を包含するものとして解釈されるべきである。更に、不十分な価数とともに図面に示された原子は、価数を充足させるために十分な水素原子が結合していると想定される。

## 【0036】

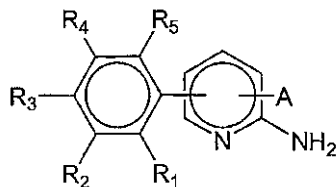
4.2. 化合物及び合成方法

本発明は、式 I の化合物：

30

## 【0037】

## 【化5】



(I)

40

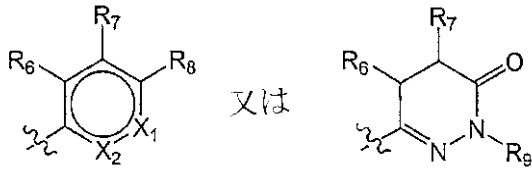
## 【0038】

並びにその医薬的に許容可能な塩及び溶媒和物を包含するものであり、式中：

A は

## 【0039】

## 【化6】



## 【0040】

であり、

10

$X_1$  は、 $-CR_a-$  又は  $-N-$  であり、ここで、 $R_a$  は水素、ハロゲン、又は置換されていてもよいアルキルであり；

$X_2$  は、 $-CR_b-$  又は  $-N-$  であり、ここで、 $R_b$  は、水素、ハロゲン、又は置換されていてもよいアルキルであり；

$R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$ 、 $R_5$  は、それぞれ独立して水素、ハロゲン、又は置換されていてもよい複素環であり；

$R_6$  及び  $R_7$  は、それぞれ独立して水素、ハロゲン、又は置換されていてもよいアルキルであり；

$R_8$  は、置換されていてもよい複素環、又は  $-NR_cR_d$ 、 $-C(O)NR_cR_d$ 、若しくは  $-C(O)R_e$  であり、ここで、 $R_c$ 、 $R_d$  及び  $R_e$  は、それぞれ独立して水素又は置換されていてもよいアルキルであり；そして

20

$R_9$  は、水素又は置換されていてもよいアルキルである。

## 【0041】

1つの態様では、 $R_1$  及び  $R_2$ 、 $R_2$  及び  $R_3$ 、 $R_3$  及び  $R_4$ 、又は  $R_4$  及び  $R_5$  は、それらが結合している炭素原子とともに、ピロリジノン環を形成する。

1つの態様では、 $X_1$  が  $-CH-$  であり、 $X_2$  が  $-CH-$  であり、 $R_1 \sim R_7$  がそれぞれ水素である場合、 $R_8$  は  $NH_2$  ではない。

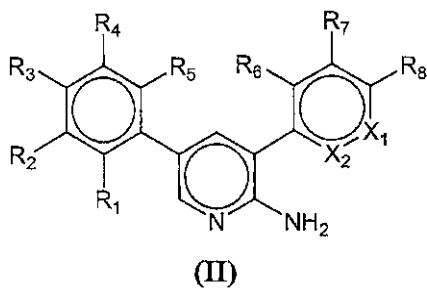
## 【0042】

本発明の1つの態様は、式IIの化合物：

## 【0043】

30

## 【化7】



## 【0044】

40

を包含する。

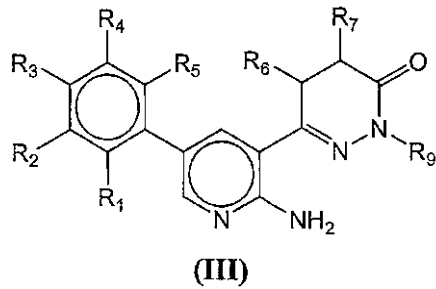
特定の態様では、 $X_1$  が  $-CH-$  であり、 $X_2$  が  $-CH-$  であり、 $R_1 \sim R_7$  がそれぞれ水素である場合、 $R_8$  は  $NH_2$  ではない。

## 【0045】

他の態様は、式IIIの化合物：

## 【0046】

## 【化 8】



## 【 0 0 4 7】

10

を包含する。

他の態様では、 $R_1$  は  $R_5$  と同一である。他の態様では、 $R_1$  は  $R_4$  及び  $R_5$  と同一である。他の態様では、 $R_1$  は水素である。

## 【 0 0 4 8】

他の態様では、 $R_2$  は置換されていてもよい複素環である。特定の態様では、複素環はヘテロアリールである。他の態様では、複素環はチアゾール、テトラゾール、又はピペリジンである。

## 【 0 0 4 9】

他の態様では、 $R_3$  は水素である。

他の態様では、 $R_4$  は水素である。

他の態様では、 $R_5$  は水素である。

20

## 【 0 0 5 0】

他の態様では、 $R_6$  は  $R_7$  と同一である。他の態様では、 $R_6$  は水素である。

他の態様では、 $R_7$  は水素である。

他の態様では、 $R_6$  及び  $R_7$  はともに水素であり、 $X_1$  は  $-CR_a-$  であり、 $X_2$  は  $-N-$  である。他の態様では、 $R_6$  及び  $R_7$  はともに水素であり、 $X_1$  は  $-N-$  であり、 $X_2$  は  $-CR_b-$  である。

## 【 0 0 5 1】

他の態様では、 $X_1$  及び  $X_2$  はともに  $-N-$  である。他の態様では、 $X_1$  は  $-CR_a-$  であり、 $X_2$  は  $-CR_b-$  である。特定の態様では、 $R_b$  はハロゲンである。

30

他の態様では、 $R_8$  は  $-C(O)NH_2$  である。他の態様では、 $R_8$  は  $-C(O)-$  アルキルである。他の態様では、 $R_8$  はテトラゾールである。

## 【 0 0 5 2】

本発明に包含される特定化合物の例としては：

4 - ( 2 - アミノ - 5 - ( 3 - ( 2 - アミノチアゾール - 4 - イル ) フェニル ) ピリジン - 3 - イル ) ベンズアミド；

4 - ( 2 - アミノ - 5 - ( 3 - ( ピペリジン - 4 - イル ) フェニル ) ピリジン - 3 - イル ) ベンズアミド；

4 - ( 5 - ( 3 - ( 1H - テトラゾール - 5 - イル ) フェニル ) - 2 - アミノピリジン - 3 - イル ) - 2 - フルオロベンズアミド；

40

4 - ( 2 - アミノ - 5 - ( 2 - オキソインドリン - 5 - イル ) ピリジン - 3 - イル ) ベンズアミド；

4 - ( 5 - ( 3 - ( 1 - アセチルピペリジン - 4 - イル ) フェニル ) - 2 - アミノピリジン - 3 - イル ) ベンズアミド；

4 - ( 2 - アミノ - 5 - ( 3 - ( 1 - メチル - 1H - テトラゾール - 5 - イル ) フェニル ) ピリジン - 3 - イル ) - 2 - フルオロベンズアミド；

4 - ( 5 - ( 3 - ( 1 - アセチルピペリジン - 4 - イル ) フェニル ) - 2 - アミノピリジン - 3 - イル ) - 2, 6 - ジフルオロベンズアミド；

4 - ( 2 - アミノ - 5 - ( 3 - ( 2 - メチル - 2H - テトラゾール - 5 - イル ) フェニル ) ピリジン - 3 - イル ) - 2 - フルオロベンズアミド；

50

1 - ( 4 - ( 2 - アミノ - 5 - ( 4 - フルオロフェニル ) ピリジン - 3 - イル ) フェニル )  
 ) ペンタン - 1 - オン ;  
 6 - ( 2 - アミノ - 5 - ( 4 - フルオロフェニル ) ピリジン - 3 - イル ) ピリダジン - 3  
 - アミン ;  
 6 - ( 2 - アミノ - 5 - ( 4 - フルオロフェニル ) ピリジン - 3 - イル ) ピリダジン - 3  
 ( 2 H ) - オン ; 及び  
 3 - ( 4 - ( 2 H - テトラゾール - 5 - イル ) フェニル ) - 5 - ( 4 - フルオロフェニル )  
 ) ピリジン - 2 - アミン、  
 が挙げられる。

【 0 0 5 3 】

10

本発明の化合物は、1以上の立体中心を含有することができ、鏡像異性体のラセミ混合物として又はジアステレオマーの混合物として存在することができる。本発明は、ステレオオマー的に純粋な形態のそのような化合物の使用、及びそれらの形態の混合物の使用を包含する。例えば、本発明の特定化合物の鏡像異性体を等量又は非等量含む混合物は、本発明の方法及び組成物に使用することができる。これらの異性体は、キラルカラム又はキラル分割剤などの標準技術を用いて非対象的に合成又は分割することができる。例えば、Jacques, J.ら、『鏡像異性体、ラセミ化合物、及び分割』(Wiley Interscience、ニューヨーク、1981); Wilen, S. H.ら、『Tetrahedron 33: 2725 (1977)』; Eliel, E. L., 『炭素化合物の立体化学』(McGraw Hill、ニューヨーク、1962); 及び Wilen, S. H., 『分割剤及び光学分割の表』、p. 268 (E. L. Eliel 編、ノートルダム大学出版、ノートルダム、IN、1972)を参照されたい。

20

【 0 0 5 4 】

本発明は、本明細書に開示の化合物の立体異性体混合物を更に包含する。シス(Z)及びトランス(E)アルケン異性体のような、本明細書に開示の化合物の立体配置異性体も、混合物で、又は純粋な若しくは実質的に純粋な形態で包含する。

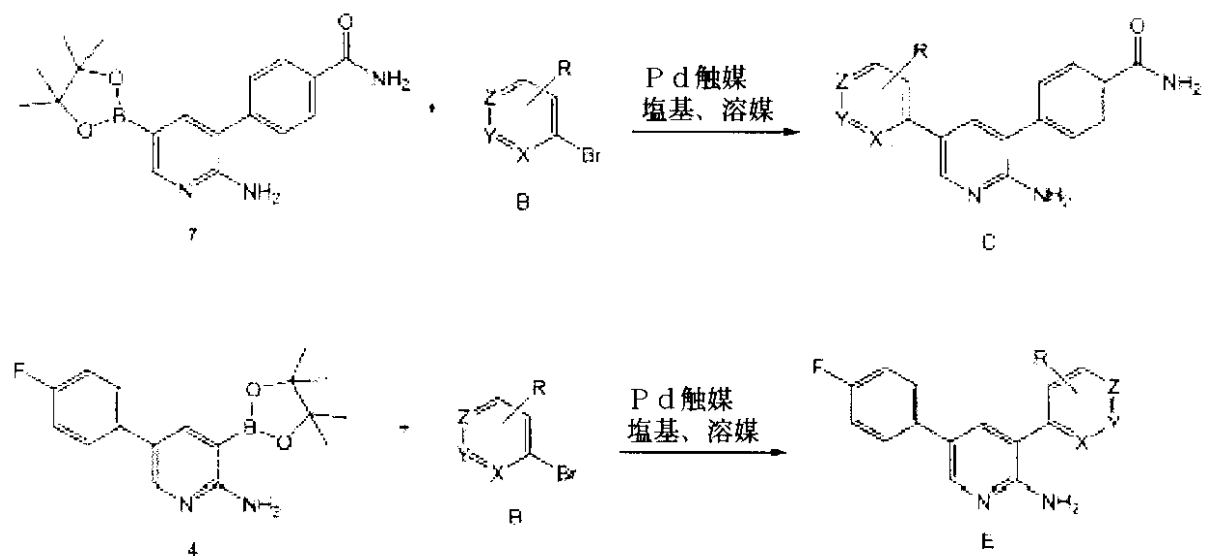
【 0 0 5 5 】

本発明の化合物は、当該技術分野に公知の方法を用いて調製することができる。以下に示す一般的アプローチ:

【 0 0 5 6 】

30

【 化 9 】



40

【 0 0 5 7 】

50

を用いて調製することもできる。このアプローチでは、Z、Y、及びXは典型的にはCH基である。化合物C及びEは、それぞれ化合物7及び4のようなボロンピニコレートエステルの鈴木カップリングによって合成される。ピナコールエステルを複素環臭化物とカップリングさせて所望の標的化合物C及びEを得る。特定化合物の合成について以下の実施例で考察する。

#### 【0058】

##### 4.3. 使用方法

本発明は、疾患及び障害の治療、管理、並びに予防方法を包含するものであり、それを必要とする患者（哺乳動物、例えばヒト）へ治療的に又は予防的に有効量の本明細書に開示の化合物を投与することを含む。疾患及び障害の例としては、原発性及び続発性免疫不全疾患、過敏性疾患、肺疾患、胃腸障害、並びにがんが挙げられる。

10

#### 【0059】

化合物の投与量、投与経路、及び投薬スケジュールは、治療、予防、又は管理すべき特定の徴候、及び患者の年齢、性別、状態などの要因に依存するであろう。そのような要因によって果たされる役割は、当該技術分野において周知であり、日常的な実験によって対応することができる。

#### 【0060】

##### 4.4. 医薬製剤

本発明は、1以上の本発明の化合物を含む医薬組成物を包含する。ある種の医薬組成物は、患者への経口投与、粘膜投与（例えば鼻、舌下、膣、口腔、又は直腸）、非経口投与（例えば皮下、静脈内、ボラス注入、筋肉内、又は動脈内）、又は経皮投与に好適な単一剤形である。剤形の例としては、限定されるものではないが：錠剤；キャプレッツ；軟ゼラチンカプセルなどのカプセル；カシェ；トローチ；ロゼンジ；分散液；懸濁液；軟膏；パップ（湿布）；ペースト；粉末；包帯剤；クリーム；硬膏；溶液；パッチ；エアロゾル（例えば経鼻スプレー又は吸入器）；ジェル；懸濁液（例えば水性若しくは非水性の液体懸濁液、水中油型エマルジョン、又は油中水型液体エマルジョン）、溶液、及びエリキシルを含めた患者への経口投与又は粘膜投与に好適な液体剤形；患者への非経口投与に好適な液体剤形；並びに再構成して患者への非経口投与に好適な液体剤形を提供することができる滅菌固体（例えば結晶性又は非結晶性固体）が挙げられる。

20

#### 【0061】

製剤は投与様式に適合させる必要がある。例えば、経口投与は、本発明の化合物を消化管内での分解から保護するために腸溶コーティングを必要とする。同様に、製剤は、作用部位への活性成分の送達を容易にする成分を含有することができる。例えば、化合物は、分解酵素から保護し、循環系での輸送、及び細胞膜を通過する細胞内部位への有効な送達を容易にするためにリポソーム製剤で投与することができる。

30

#### 【0062】

同様に、難溶性化合物は、限定されるものではないが、シクロデキストリン（例えば -シクロデキストリン、 -シクロデキストリン、Captisol（登録商標）、及び Encapsin（商標）（一般にDavis及びBrewster、2004、Nat. Rev. Drug Disc. 3: 1023 - 1034を参照されたい）、Labrasol（登録商標）、Labrafil（登録商標）、Labrafac（登録商標）、cremaforなどの可溶化剤、乳化剤、及び界面活性剤、並びに限定されるものではないが、エチルアルコール、イソプロピルアルコール、炭酸エチル、酢酸エチル、ベンジルアルコール、安息香酸ベンジル、プロピレングリコール、1,3-ブチレングリコール、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド（DMSO）、生体適合性油（例えば綿実油、ラッカセイ油、コーン油、胚芽油、オリーブ油、ヒマシ油、及びゴマ油）、グリセロール、テトラヒドロフルフリルアルコール、ポリエチレングリコール、ソルビタン脂肪酸エステル、並びにそれらの混合物（例えばDMSO：コーン油）などの非水性溶媒を用いて液体剤形（及び再構成に好適な剤形）へ導入することができる。

40

#### 【0063】

50

難溶性化合物は、当該技術分野に公知の他の技術を用いて懸濁液中に導入することもできる。例えば、化合物のナノ粒子を液体中に懸濁させて、ナノ懸濁液を提供することができる（一般に、Rabinow、2004、Nature Rev. Drug Disc. 3:785-796を参照されたい）。本明細書に記載の化合物のナノ粒子形態は、本明細書にその全体が援用される、米国特許公開公報第2004-0164194号、第2004-0195413号、第2004-0251332号、第2005-0042177A1号、第2005-0031691A1号、及び米国特許第5,145,684号、第5,510,118号、第5,518,187号、第5,534,270号、第5,543,133号、第5,662,883号、第5,665,331号、第5,718,388号、第5,718,919号、第5,834,025号、第5,862,999号、第6,431,478号、第6,742,734号、第6,745,962号に記載の方法によって製造することができる。1つの態様では、ナノ粒子形態は、平均粒子サイズが約2000nm未満、約1000nm未満、又は約500nm未満の粒子を含む。

10

20

30

40

50

#### 【0064】

剤形の組成、形状、及び種類はその用途に応じて変化するであろう。例えば、疾患の急性期治療に用いる剤形は、同一疾患の長期治療に用いる剤形よりも1以上の活性成分を多量に含有することができる。同様に、非経口剤形は、同一疾患を治療するために用いる経口剤形よりも1以上の活性成分を少量含有することができる。本発明に包含される特定剤形が互いに異なるこれら及び他の方法は、当該技術分野に熟練した者に容易に理解されるであろう。例えば『レミントンの薬学』、第18版、Mac k出版社、イーストン、ペンシルバニア州（1990年）を参照されたい。

#### 【0065】

##### 4.4.1. 経口剤形

経口投与に好適な本発明の医薬組成物は、限定されるものではないが、錠剤（例えばチュアブル錠）、キャプレッツ、カプセル、及び液体（例えば香りのするシロップ）などの個々の剤形として提供することができる。そのような剤形は、所定量の活性成分を含有し、当該技術分野に熟練した者に周知の製薬法によって製造することができる。一般に、『レミントンの薬学』、第18版、Mac k出版社、イーストン、ペンシルバニア州（1990年）を参照されたい。

#### 【0066】

典型的な経口剤形は、慣用の医薬配合技術にしたがい、密接な混合剤中で活性成分を少なくとも1つの賦形剤と組み合わせることによって製造する。賦形剤は、投与に望ましい製剤の形態に応じて広範な形態を採ることができる。

#### 【0067】

錠剤及びカプセルは投与しやすいため、最も有益な経口単位剤形である。所望により、錠剤は、標準の水性又は非水性技術によってコーティングすることができる。そのような剤形は、慣用の製薬法で製造することができる。一般に、医薬組成物及び剤形は、活性成分を液体担体、微粉固体担体、又は両方と均一且つ密接に混合し、次に生成物を必要に応じて所望の形状にすることによって製造する。迅速な溶解を容易にするために固体剤形に崩壊剤を導入することができる。剤形（例えば錠剤）の製造を容易にするために滑剤を導入することもできる。

#### 【0068】

##### 4.4.2. 非経口剤形

非経口剤形は、限定されるものではないが、皮下、静脈内（ボラス注入を含む）、筋肉内、及び動脈内を含めたさまざまな経路で患者へ投与することができる。それらの投与は典型的には汚染物質に対する患者の自然の防御を通さないため、非経口剤形は具体的には滅菌されているか、患者へ投与する前に滅菌可能である。非経口剤形の例としては、限定されるものではないが、すぐに注入できる溶液、注入のために医薬的に許容可能なビヒクルにすぐに溶解又は懸濁されるべき乾燥産物、すぐに注入できる懸濁液、及びエマルジョンが挙げられる。

## 【 0 0 6 9 】

本発明の非経口剤形を提供するために使用できる好適なビヒクルは、当該技術分野に熟練した者に周知である。例として、限定されるものではないが：注射用水USP；限定されるものではないが、塩化ナトリウム注射液、リンゲル注射液、デキストロース注射液、デキストロース及び塩化ナトリウム注射液、及び乳酸加リンゲル注射液などの水性ビヒクル；限定されるものではないが、エチルアルコール、ポリエチレングリコール、及びポリプロピレングリコールなどの水混和性ビヒクル；並びに限定されるものではないが、コーン油、綿実油、ピーナツ油、ゴマ油、オレイン酸エチル、ミリスチン酸イソプロピル、及び安息香酸ベンジルなどの非水性ビヒクルが挙げられる。

## 【 0 0 7 0 】

4 . 4 . 3 . 経皮、局所、及び粘膜剤形

経皮、局所、及び粘膜剤形には、限定されるものではないが、点眼剤、スプレー、エアロゾル、クリーム、ローション、軟膏、ジェル、溶液、エマルジョン、懸濁液、又は当該技術分野に熟練した者に公知の他の形態が含まれる。例えば『レミントンの薬学』、第16版及び第18版、Mac k出版社、イーストン、ペンシルバニア州（1980年及び1990年）；並びに『医薬剤形序論』、第4版、Le a & Fe b i g e r、フィラデルフィア（1985）を参照されたい。経皮剤形には、「リザーバー型」又は「マトリックス型」のパッチが含まれ、皮膚に適用して特定期間装着し、所望量の活性成分を浸透させることができる。

## 【 0 0 7 1 】

経皮、局所、及び粘膜剤形を提供するために使用できる好適な賦形剤（例えば担体及び希釈剤）及び他の材料は、医薬分野に熟練した者に周知であり、所定の医薬組成物又は剤形が適用される具体的な組織に依存する。

## 【 0 0 7 2 】

治療すべき特定組織に応じて、本発明の活性成分で治療する前、治療と併用して、又は治療後に追加の成分を用いることができる。例えば、追加の浸透促進剤を用いて、組織への活性成分の送達を補助することができる。

## 【 0 0 7 3 】

医薬組成物若しくは剤形のpH、又は医薬組成物若しくは剤形を適用する組織のpHを調整して、1以上の活性成分の送達を向上させることもできる。同様に、溶剤担体の極性、そのイオン強度、又は等張性を調整して送達を高めることができる。また、送達を向上させるために、ステアリン酸塩のような化合物を医薬組成物又は剤形に加えて、1以上の活性成分の親水性又は親油性を有益に変化させることができる。その際、ステアリン酸塩は、製剤の脂質ビヒクルとして、乳化剤又は界面活性剤として、及び送達促進剤又は浸透促進剤として作用することができる。活性成分のさまざまな塩、水和物、又は溶媒和物を用いて、得られた組成物の特性を更に調整することができる。

## 【 0 0 7 4 】

4 . 4 . 4 . 遅延放出剤形及び持続放出剤形

本発明の化合物は、当該技術分野に公知の制御放出（例えば遅延放出及び持続放出）手段により投与することができる。例として、限定されるものではないが、本明細書に援用される、米国特許第3,845,770号；第3,916,899号；第3,536,809号；第3,598,123号；並びに第4,008,719号、第5,674,533号、第5,059,595号、第5,591,767号、第5,120,548号、第5,073,543号、第5,639,476号、第5,354,556号、及び第5,733,566号に記載のものが挙げられる。そのような剤形は、さまざまな比率で所望の放出プロファイルを提供するために、例えば、ヒドロプロピルメチルセルロース、他のポリマーマトリックス、ゲル、透過性膜、浸透圧システム、多層コーティング、マイクロ粒子、リポソーム、マイクロスフェア、又はそれらの組み合わせを用いて、1以上の活性成分の徐放又は制御放出を提供するために用いることができる。当該技術分野において通常の技術を有する者に公知の好適な制御放出製剤は、本発明の化合物とともに用いるため

10

20

30

40

50

に、本明細書に記載のものを含めて容易に選択することができる。したがって、本発明は、限定されるものではないが、制御放出に適合した錠剤、カプセル、ジェルキャップ、及びキャプレッツなどの経口投与に好適な単位剤形を包含する。

【0075】

全ての制御放出医薬製品は、同等の非制御製品によって達成されたよりも薬物療法を向上させるという共通の目的を有している。最適にデザインされた制御放出製剤の医療における使用は、最小量の医薬物質を用いて最短時間で病態を治癒又は制御することを特徴とすることが理想的である。制御放出製剤の利点には、薬物活性の延長、投与頻度の減少、及び患者のコンプライアンスの増加が含まれる。加えて、制御放出製剤を用いて、作用の発生時間や、薬物の血中レベルなどの他の特徴に影響を及ぼすことができ、したがって、副作用（例えば有害効果）の発症に影響を及ぼすことができる。

10

【0076】

多くの制御放出製剤は、所望の治療効果をすぐに生ずる量の薬物（活性成分）を初めに放出し、そして他の量の薬物を徐々に且つ持続的に放出し、この治療効果又は予防効果のレベルを長期間維持するようにデザインされる。体内で薬物のこの一定レベルを維持するには、薬物は、代謝され体内から排泄される薬物の量に置き換わる速度で剤形から放出される必要がある。活性成分の制御放出は、限定されるものではないが、pH、温度、酵素、水、又は他の生理的条件若しくは化合物を含めたさまざまな条件によって刺激することができる。

【0077】

20

4.4.5. キット

本発明は、1以上の活性成分の患者への投与を簡便にすることができるキットを包含する。典型的なキットは、1以上の活性成分（例えば本発明の化合物）の単位剤形を、活性成分の投与に使用できる1以上の装置とともに含む。そのような装置の例としては、限定されるものではないが、注射器、点滴バッグ、パッチ、及び吸入器が挙げられる。

【0078】

キットは、1以上の活性成分を投与するために使用できる、医薬的に許容可能なビヒクルを更に含むことができる。例えば、活性成分が非経口投与のために再構成しなければならない固体で提供される場合、キットは好適なビヒクルの密閉容器を含むことができ、活性成分を溶解させて、非経口投与に好適な、粒子のない滅菌溶液を形成することができる。医薬的に許容可能なビヒクルの例としては、限定されるものではないが：注射用水USP；限定されるものではないが、塩化ナトリウム注射液、リンゲル注射液、デキストロース注射液、デキストロース及び塩化ナトリウム注射液、及び乳酸加リンゲル注射液などの水性ビヒクル；限定されるものではないが、エチルアルコール、ポリエチレングリコール、及びポリプロピレングリコールなどの水混和性ビヒクル；並びに限定されるものではないが、コーン油、綿実油、ピーナッツ油、ゴマ油、オレイン酸エチル、ミリスチン酸イソプロピル、及び安息香酸ベンジルなどの非水性ビヒクルが挙げられる。

30

【0079】

4.4.6. 安定性を高めた組成物

特定賦形剤の好適性は、剤形中の特定活性成分にも依存し得る。例えば、ある種の活性成分の分解は、乳糖などのある種の賦形剤によって、又は水に曝露されたときに加速され得る。1級又は2級アミンを含む活性成分は、そのような分解の加速を特に受けやすい。結果として、本発明は、乳糖、他の単糖又は二糖を存在するとしてもほとんど含有しない医薬組成物及び剤形を包含する。本明細書において「乳糖不含」という用語は、存在する乳糖の量が、あるとしても活性成分の分解速度を実質的に増加させるには不十分であることを意味する。

40

【0080】

本発明の乳糖不含組成物は、当該技術分野に周知であり、例えば米国薬局方（USP）25-NF20（2002）に記載の賦形剤を含むことができる。一般に、乳糖不含組成物は、活性成分、結合剤/充填剤、及び滑剤を医薬的に適合性で医薬的に許容可能な量で

50

含む。好ましい乳糖不含剤形は、活性成分、微晶性セルロース、予めゼラチン化したデンプン、及びステアリン酸マグネシウムを含む。

【0081】

本発明は、水はいくつかの化合物の分解を促進し得るため、活性成分を含む無水の医薬組成物及び剤形を更に包含する。例えば、水の添加（例えば5%）は、長期にわたる製剤の保存寿命又は安定性のような特徴を決定するために長期保存を刺激する手段として製薬分野において広く許容されている。例えば Jens T. Carstensen、『薬物の安定性：原理と実践』、第2版、Marcel Dekker、ニューヨーク、ニューヨーク州、1995、pp. 379-80を参照されたい。事実上、水と熱はいくつかの化合物の分解を加速させる。したがって、製剤を製造、操作、包装、保存、発送、及び使用するあいだ、水分及び/又は湿気に普通に遭遇するため、製剤に対する水の効果は重大な意義を有し得る。

10

【0082】

本発明の無水の医薬組成物及び剤形は、無水又は低水分含量の成分及び低水分又は低湿度条件を用いて製造することができる。乳糖、及び1級又は2級アミンを含む少なくとも1つの活性成分を含む医薬組成物及び剤形は、製造、包装、及び/又は保存のあいだ水分及び/又は湿気との実質的接触が予想される場合、特に無水である。

【0083】

無水医薬組成物は、その無水性が維持されるように製造し、保存する必要がある。したがって、無水組成物は、具体的には、水への曝露を防ぐことが知られている材料を好適な処方キット中に含めることができるように用いて包装される。好適な包装の例としては、限定されるものではないが、密閉ホイル、プラスチック、単位用量容器（例えばバイアル）、プリスター・パック、及びストリップ・パックが挙げられる。

20

【0084】

本発明は、活性成分の分解速度を減少させる1以上の化合物を含む医薬組成物及び剤形を更に包含する。本明細書において「安定化剤」と称するそのような化合物には、限定されるものではないが、アスコルビン酸などの抗酸化剤、pH緩衝液、又は塩緩衝液が含まれる。

【0085】

賦形剤の量及び種類と同様に、剤形中の活性成分の量及び特定の種類は、限定されるものではないが、患者に投与すべき経路などの要因に依存して異なり得る。

30

【実施例】

【0086】

5. 実施例

本発明の側面は、以下の実施例から理解することができるが、これらはその範囲を限定するものではない。

【0087】

5.1. 2-アミノ-3-(ボロンピナコレート)-5-(4-フルオロフェニル)ピリジンの合成

104mlのトルエン及び24mlのエタノール(EtOH)中の2-アミノ-5-ブロモピリジン 1(1.80g、10.4ミリモル)の混合物へ、4-フルオロフェニルボロン酸(1.75g、12.5ミリモル)を加え、その後、10mlの2.0M Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>水溶液を加えた。反応を窒素で脱気し、Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(0.60g、0.52ミリモル)を一度に加え、反応を加熱して26時間還流した。次に反応を周囲温度まで冷却し、50mlの水で希釈した。相を分離させ、水相を酢酸エチル(EtOAc)(2×100ml)で抽出した。有機相を合わせ、飽和NaHCO<sub>3</sub>水溶液で洗浄し、MgSO<sub>4</sub>で乾燥させ、茶褐色オイルになるまで濃縮した。シリカゲルISCOカラム(120gカラム、2.5%MeOH-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)での自動精製により、1.20g(60%)の2-アミノ-5-(4-フルオロフェニル)ピリジンを黄色固体として得た。

40

【0088】

50

20 ml の氷酢酸中の 2 - アミノ - 5 - ( 4 - フルオロフェニル ) ピリジン ( 0 . 80 g、4 . 25 ミリモル ) 溶液へ、酢酸ナトリウム ( 1 . 39 g、17 . 0 ミリモル ) を加えた。その後、2 ml の氷酢酸中の臭素 ( 0 . 44 mL、8 . 50 ミリモル ) 溶液を添加漏斗で反応へ滴下した。添加後、反応を加熱して 1 時間還流し、次に冷却し、ジクロロメタンで希釈した。溶液を 25 ml の飽和硫酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、次に 25 ml の水で洗浄し、その後硫酸マグネシウムで乾燥させ、茶褐色オイルになるまで濃縮した。シリカゲル I S C O カラム ( 120 g カラム、2 . 5 % Me O H - C H <sub>2</sub> C l <sub>2</sub> ) での自動精製により、1 . 20 g ( 60 % ) の 2 - アミノ - 3 - ブロモ - 5 - ( 4 - フルオロフェニル ) ピリジンをオフホワイト / ピンク固体として得た。

【 0089 】

無水 1, 4 - ジオキサン ( 10 mL ) を乾燥窒素でパージし、Pd<sub>2</sub> ( d b a )<sub>3</sub> ( 243 mg、0 . 42 ミリモル ) 及び P C y<sub>3</sub> ( 284 mg、1 . 01 ミリモル ) を加え、混合物を 30 分間攪拌した。次に、ビス ( ピナコラート ) ジボロン ( 2 . 68 g、10 . 6 ミリモル )、K O A c ( 1 . 04 g、10 . 6 ミリモル )、及び 2 - アミノ - 3 - ブロモ - 5 - ( 4 - フルオロフェニル ) ピリジン ( 1 . 80 g、7 . 04 ミリモル ) を加え、反応を 80 まで 3 時間加熱した。次に反応を冷却し、25 ml の H<sub>2</sub> O で希釈し、100 mL の E t O A c で抽出した。相を分離させ、水相を再度 E t O A c ( 2 × 50 mL ) で抽出した。有機相を合わせ、飽和ブライン水溶液で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させて濃縮し、2 - アミノ - 3 - ( ボロンピナコレート ) - 5 - ( 4 - フルオロフェニル ) ピリジンを黄白色固体として得、これを更なる精製に用いた。

【 0090 】

5 . 2 . 2 - アミノ - 5 - ( ボロンピナコレート ) - 3 - ( 4 - フェニルカルボキシアミド ) の合成

20 ml のジメチルホルムアミド ( D M F ) に溶解させた 2 - アミノ - 3 - ブロモ - 5 - クロロピリジン ( 1 . 0 g、4 . 9 ミリモル ) を含有する密閉管装置へ、4 - カルバミジルフェニルボロン酸 ( 1 . 6 g、10 . 3 ミリモル ) を加え、その後炭酸カリウム ( 1 . 3 g、9 . 4 ミリモル ) を加えた。次に、Pd d p p f C l<sub>2</sub> ( 0 . 2 g、0 . 02 ミリモル ) を加え、管を密閉し、170 まで加熱し、一晚攪拌した。反応を周囲温度まで冷却し、溶媒を蒸発させた。残渣を 60 ml の 1 N H C l 水溶液中に再溶解させ、30 ml の酢酸エチルで洗浄した。次に 1 N N a O H 水溶液を加えて水相の pH を 7 ~ 8 に調整し、白色固体を沈殿させ、ろ過によって回収し、1 . 05 g の 4 - ( 2 - アミノ - 5 - クロロピリジン - 3 - イル ) ベンズアミド ( 88 % ) を得た。

【 0091 】

4 - ( 2 - アミノ - 5 - クロロピリジン - 3 - イル ) ベンズアミド ( 0 . 5 g、2 . 0 ミリモル ) を、密閉管装置中で 20 ml の D M F に溶解させ、ビス ( ピナコラート ) ジボロン ( 1 . 02 g、4 . 02 ミリモル )、酢酸カリウム ( 0 . 395 g、4 . 02 ミリモル )、及びトリシクロヘキシルホスフィン ( 0 . 14 g、0 . 48 ミリモル ) を加えた。混合物を窒素ガスで 10 分間パージした後、Pd ( d b a )<sub>2</sub> ( 0 . 115 g、0 . 2 ミリモル ) を加え、反応槽を密閉し、175 で一晚加熱した。次に反応を冷却し、減圧下で蒸発させた。残渣を 40 ml の酢酸エチルに採り、分液漏斗へ移し、1 N H C l 水溶液 ( 2 × 50 mL ) で抽出した。水相を合わせ、pH を 4 ~ 5 に調製し、減圧下で水を除去した。残渣を 50 ml のイソプロパノール中に採り、NaCl をろ過によって除去した。イソプロパノールを減圧下で蒸発させ、2 - アミノ - 5 - ( ボロンピナコレート ) - 3 - ( 4 - フェニルカルボキシアミド ) をオフホワイト固体として得、これを更なる精製に用いた。

【 0092 】

5 . 3 . 4 - [ 2 - アミノ - 5 - ( 3 - ピペリジン - 4 - イル - フェニル ) - ピリジン - 3 - イル ] - ベンズアミドの合成

2 - アミノ - 5 - ( ボロンピナコレート ) - 3 - ( 4 - フェニルカルボキシアミド ) ( 50 mg、0 . 2 ミリモル ) を、5 ml のトルエン及び 1 ml のエタノール中へ溶解させ

10

20

30

40

50

、4 - (3 - プロモ - フェニル) - ピペリジン (96 mg、0.4 ミリモル) を加え、その後、2 ml の 2.0 M 炭酸ナトリウム水溶液を加えた。次に、Pd (PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (15 mg、0.01 ミリモル) を加え、反応を加熱させて3時間還流した。溶媒を減圧下で除去し、残渣を、30 ml の酢酸エチル及び20 ml の水中に採った。分液漏斗中で振盪後、有機相をNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、蒸発させ、残渣を予備HPLCで精製し、凍結乾燥させ、4 - (2 - アミノ - 5 - (3 - (ピペリジン - 4 - イル) フェニル) ピリジン - 3 - イル) ベンズアミドを白色固体として得た。

【0093】

5.4. 4 - { 2 - アミノ - 5 - [ 3 - ( 2 - アミノ - チアゾール - 4 - イル ) - フェニル ] - ピリジン - 3 - イル } - ベンズアミドの合成

10

実施例3に記載の方法を用いて、2 - アミノ - 5 - (ボロンピナコレート) - 3 - (4 - フェニルカルボキシアミド) を、市販の4 - (3 - プロモ - フェニル) - チアゾール - 2 - イルアミンとカップリングさせ、4 - { 2 - アミノ - 5 - [ 3 - ( 2 - アミノ - チアゾール - 4 - イル ) - フェニル ] - ピリジン - 3 - イル } - ベンズアミドを標的化合物として得た。MH<sup>+</sup> = 388。

【0094】

5.5. 4 - [ 2 - アミノ - 5 - ( 3 - ピペリジン - 4 - イル - フェニル ) - ピリジン - 3 - イル ] - ベンズアミドの合成

20

実施例3に記載の方法を用いて、2 - アミノ - 5 - (ボロンピナコレート) - 3 - (4 - フェニルカルボキシアミド) を、市販の4 - (3 - プロモ - フェニル) - ピペリジンとカップリングさせ、4 - [ 2 - アミノ - 5 - ( 3 - ピペリジン - 4 - イル - フェニル ) - ピリジン - 3 - イル ] - ベンズアミドを標的化合物として得た。MH<sup>+</sup> = 373。

【0095】

5.6. 4 - [ 2 - アミノ - 5 - ( 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インドール - 5 - イル ) - ピリジン - 3 - イル ] - ベンズアミドの合成

30

実施例3に記載の方法を用いて、2 - アミノ - 5 - (ボロンピナコレート) - 3 - (4 - フェニルカルボキシアミド) を、市販の5 - プロモ - 1 , 3 - ジヒドロ - インドール - 2 - オンとカップリングさせ、4 - [ 2 - アミノ - 5 - ( 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インドール - 5 - イル ) - ピリジン - 3 - イル ] - ベンズアミドを標的化合物として得た。MH<sup>+</sup> = 345。

【0096】

5.7. 4 - { 2 - アミノ - 5 - [ 3 - ( 1 H - テトラゾール - 5 - イル ) - フェニル ] - ピリジン - 3 - イル } - 2 - フルオロ - ベンズアミドの合成

40

実施例2に記載の方法を用いて、2 - アミノ - 3 - プロモ - 5 - クロロピリジンを、3 - フルオロ - 4 - カルバミジルフェニルボロン酸とカップリングさせた。次に、実施例2に記載の方法を用いた後、実施例3に記載の方法を用いて、ボロン酸エステルを導入し、次いで市販の5 - ( 3 - プロモ - フェニル ) - 1 - メチル - 1 H - テトラゾールとカップリングさせ、4 - { 2 - アミノ - 5 - [ 3 - ( 1 H - テトラゾール - 5 - イル ) - フェニル ] - ピリジン - 3 - イル } - 2 - フルオロ - ベンズアミドを標的化合物として得た。MH<sup>+</sup> = 390。

【0097】

5.8. 4 - { 5 - [ 3 - ( 1 - アセチル - ピペリジン - 4 - イル ) - フェニル ] - 2 - アミノ - ピリジン - 3 - イル } - ベンズアミドの合成

実施例3に記載の方法を用いて、2 - アミノ - 5 - (ボロンピナコレート) - 3 - (4 - フェニルカルボキシアミド) を、市販の1 - [ 4 - ( 3 - プロモ - フェニル ) - ピペリジン - 1 - イル ] - エタノンとカップリングさせ、4 - { 5 - [ 3 - ( 1 - アセチル - ピペリジン - 4 - イル ) - フェニル ] - 2 - アミノ - ピリジン - 3 - イル } - ベンズアミドを標的化合物として得た。MH<sup>+</sup> = 415。

【0098】

5.9. 4 - { 2 - アミノ - 5 - [ 3 - ( 1 - メチル - 1 H - テトラゾール - 5 - イ

50

ル) - フェニル] - ピリジン - 3 - イル} - 2 - フルオロ - ベンズアミドの合成

実施例 2 に記載の方法を用いて、2 - アミノ - 3 - ブロモ - 5 - クロロピリジンを、3 - フルオロ - 4 - カルバミジルフェニルボロン酸とカップリングさせた。次に、実施例 2 に記載の方法を用いた後、実施例 3 に記載の方法を用いて、ボロン酸エステルを導入し、次いで市販の 5 - (3 - ブロモ - フェニル) - 1 - メチル - 1 H - テトラゾールとカップリングさせ、4 - {2 - アミノ - 5 - [3 - (1 - メチル - 1 H - テトラゾール - 5 - イル) - フェニル] - ピリジン - 3 - イル} - 2 - フルオロ - ベンズアミドを得た。MH<sup>+</sup> = 390。

【0099】

5.10. 4 - {5 - [3 - (1 - アセチル - ピペリジン - 4 - イル) - フェニル] - 2 - アミノ - ピリジン - 3 - イル} - 2, 6 - ジフルオロ - ベンズアミドの合成

10

実施例 2 に記載の方法を用いて、2 - アミノ - 3 - ブロモ - 5 - クロロピリジンを、3, 5 - ジフルオロ - 4 - カルバミジルフェニルボロン酸とカップリングさせた。次に、実施例 2 に記載の方法を用いた後、実施例 3 に記載の方法を用いて、ボロン酸エステルを導入し、次いで市販の 1 - [4 - (3 - ブロモ - フェニル) - ピペリジン - 1 - イル] - エタノンとカップリングさせ、4 - {5 - [3 - (1 - アセチル - ピペリジン - 4 - イル) - フェニル] - 2 - アミノ - ピリジン - 3 - イル} - 2, 6 - ジフルオロ - ベンズアミドを得た。MH<sup>+</sup> = 451。

【0100】

5.11. 4 - {2 - アミノ - 5 - [3 - (2 - メチル - 2 H - テトラゾール - 5 - イル) - フェニル] - ピリジン - 3 - イル} - 2 - フルオロ - ベンズアミドの合成

20

実施例 2 に記載の方法を用いて、2 - アミノ - 3 - ブロモ - 5 - クロロピリジンを、3 - フルオロ - 4 - カルバミジルフェニルボロン酸とカップリングさせた。次に、実施例 2 に記載の方法を用いた後、実施例 3 に記載の方法を用いて、ボロン酸エステルを導入し、次いで市販の 5 - (3 - ブロモ - フェニル) - 2 - メチル - 2 H - テトラゾールとカップリングさせ、4 - {2 - アミノ - 5 - [3 - (2 - メチル - 2 H - テトラゾール - 5 - イル) - フェニル] - ピリジン - 3 - イル} - 2 - フルオロ - ベンズアミドを得た。MH<sup>+</sup> = 390。

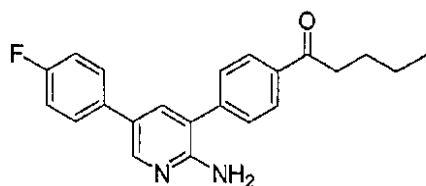
【0101】

5.12. 1 - {4 - [2 - アミノ - 5 - (4 - フルオロ - フェニル) - ピリジン - 3 - イル] - フェニル} - ペンタン - 1 - オンの合成

30

【0102】

【化10】



【0103】

40

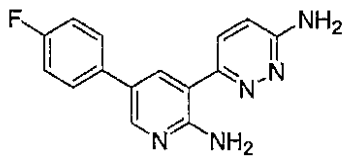
実施例 3 に記載の方法を用いて、2 - アミノ - 3 - (ボロンピナコレート) - 5 - (4 - フルオロフェニル)ピリジンを、市販の 1 - (4 - ブロモ - フェニル) - ペンタン - 1 - オンとカップリングさせ、1 - {4 - [2 - アミノ - 5 - (4 - フルオロ - フェニル) - ピリジン - 3 - イル] - フェニル} - ペンタン - 1 - オンを標的化合物として得た。MH<sup>+</sup> = 349。

【0104】

5.13. 6 - [2 - アミノ - 5 - (4 - フルオロ - フェニル) - ピリジン - 3 - イル] - ピリダジン - 3 - イルアミンの合成

【0105】

## 【化 1 1】



## 【0106】

実施例 3 に記載の方法を用いて、2 - アミノ - 3 - ( ボロンピナコレート ) - 5 - ( 4 - フルオロフェニル ) ピリジンを、市販の 6 - プロモ - ピリダジン - 3 - イルアミンとカップリングさせ、6 - [ 2 - アミノ - 5 - ( 4 - フルオロ - フェニル ) - ピリジン - 3 - イル ] - ピリダジン - 3 - イルアミンを標的化合物として得た。MH<sup>+</sup> = 281。

10

## 【0107】

5 . 1 4 . 6 - [ 2 - アミノ - 5 - ( 4 - フルオロ - フェニル ) - ピリジン - 3 - イル ] - 4 , 5 - ジヒドロ - 2 H - ピリダジン - 3 - オンの合成

実施例 3 に記載の方法を用いて、2 - アミノ - 3 - ( ボロンピナコレート ) - 5 - ( 4 - フルオロフェニル ) ピリジンを、市販の 6 - プロモ - 4 , 5 - ジヒドロ - 2 H - ピリダジン - 3 - オンとカップリングさせ、6 - [ 2 - アミノ - 5 - ( 4 - フルオロ - フェニル ) - ピリジン - 3 - イル ] - 4 , 5 - ジヒドロ - 2 H - ピリダジン - 3 - オンを標的化合物として得た。MH<sup>+</sup> = 285。

20

## 【0108】

5 . 1 5 . 5 - ( 4 - フルオロ - フェニル ) - 3 - [ 4 - ( 2 H - テトラゾール - 5 - イル ) - フェニル ] - ピリジン - 2 - イルアミンの合成

実施例 3 に記載の方法を用いて、2 - アミノ - 3 - ( ボロンピナコレート ) - 5 - ( 4 - フルオロフェニル ) ピリジンを、市販の 5 - ( 4 - プロモ - フェニル ) - 2 H - テトラゾールとカップリングさせ、5 - ( 4 - フルオロ - フェニル ) - 3 - [ 4 - ( 2 H - テトラゾール - 5 - イル ) - フェニル ] - ピリジン - 2 - イルアミンを標的化合物として得た。MH<sup>+</sup> = 333。

## 【0109】

引用された全ての出版物、特許、及び特許出願は、本明細書中にその全体が援用される。

30

## 【 国際調査報告 】

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/US2006/030269

<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b> INV. C07D401/10 C07D417/10 C07D401/04 A61K31/4439 A61K31/4436 A61K31/501 A61K31/4418 C07D401/14 C07D213/50		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
<b>B. FIELDS SEARCHED</b>		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) C07D A61K		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, WPI Data, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data, EMBASE		
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2004/055015 A (PHARMACIA CORP [US]; ANDERSON DAVID R [US]; STEHLE NATHAN W [US]; KOLO) 1 July 2004 (2004-07-01) page 5, paragraph 13 claims 1-19	1-20
A	MURATA T ET AL: "Discovery of novel and selective IKK- $\beta$ serine-threonine protein kinase inhibitors. Part 1" BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, OXFORD, GB, vol. 13, no. 5, 2003, pages 913-918, XP002373853 ISSN: 0960-894X the whole document	1-20
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents : *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance *E* earlier document but published on or after the international filing date *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art. *&* document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report	
20 December 2006	22/01/2007	
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 840-2040, Tx. 81 651 epo nl, Fax: (+31-70) 840-3016	Authorized officer  Marzi, Elena	

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No  
PCT/US2006/030269

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	MURATA T ET AL: "Synthesis and structure-activity relationships of novel IKK-[beta] inhibitors. Part 2: Improvement of in vitro activity" BIOORGANIC AND MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS 02 AUG 2004 UNITED KINGDOM, vol. 14, no. 15, 2 August 2004 (2004-08-02), pages 4013-4017, XP002412483 ISSN: 0960-894X the whole document	1-20

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

Information on patent family members

International application No  
PCT/US2006/030269

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2004055015 A	01-07-2004	AU 2003299592 A1	09-07-2004
		BR 0317284 A	08-11-2005
		CA 2509244 A1	01-07-2004
		EP 1569932 A1	07-09-2005
		JP 2006519760 T	31-08-2006
		MX PA05006368 A	08-02-2006

## フロントページの続き

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード(参考)
A 6 1 K 31/501 (2006.01)	A 6 1 K 31/501	
A 6 1 P 37/00 (2006.01)	A 6 1 P 37/00	
A 6 1 P 11/00 (2006.01)	A 6 1 P 11/00	
A 6 1 P 1/00 (2006.01)	A 6 1 P 1/00	
A 6 1 P 35/00 (2006.01)	A 6 1 P 35/00	
C 0 7 D 213/73 (2006.01)	C 0 7 D 213/73	
A 6 1 K 31/4418 (2006.01)	A 6 1 K 31/4418	

(81) 指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), EP(AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW

(74) 代理人 100096013

弁理士 富田 博行

(74) 代理人 100106080

弁理士 山口 晶子

(72) 発明者 オージェリー, デイヴィッド・ジェイ

アメリカ合衆国ニュージャージー州 0 8 5 4 0, プリンストン, カーター・ロード 1 0 7

(72) 発明者 ターバー, ジェイムズ・イー

アメリカ合衆国ペンシルバニア州 1 9 0 6 7, モーリスヴィル, インディペンデンス・ドライブ 1 3 8

(72) 発明者 フ, ウィンホン

アメリカ合衆国ニュージャージー州 0 8 5 3 6, プレーンズボロ, フォックス・ラン・ドライブ 4 3 0 2

(72) 発明者 ヴォロンコヴ, マイケル・ヴィクター

アメリカ合衆国ニュージャージー州 0 8 5 3 4, ペニンントン, ブレイク・ドライブ 7

(72) 発明者 ハックリー, ドーン

アメリカ合衆国カリフォルニア州 9 2 1 0 4, サンディエゴ, ウェストランド・アベニュー 2 2 7 1

(72) 発明者 メルツマン, マイケル・イー

アメリカ合衆国カリフォルニア州 9 4 0 0 2, ベルモント, カールモント・ドライブ 2 6 0 3

(72) 発明者 カールセン, マリアンヌ

アメリカ合衆国ペンシルバニア州 1 9 0 6 7, ヤードリー, アーボーリア・アベニュー 2 2 2

F ターム(参考) 4C055 AA01 BA02 BA52 BB17 CA03 CA08 CA13 CA18 CB02 CB14

DA01 FA03 FA11 FA15 FA31 FA32 FA34 GA03

4C063 AA01 BB01 BB06 CC12 CC28 CC47 CC52 DD06 DD10 DD12

EE01

4C086 AA03 BC17 BC21 GA01 GA07 GA08 GA10 MA01 NA14 ZA59

ZA66 ZB07 ZB26