

(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2014-505662

(P2014-505662A)

(43) 公表日 平成26年3月6日 (2014. 3. 6)

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
<b>C07C 211/28</b> (2006.01)	C O 7 C 211/28 C S P	4 C O 2 3
<b>C07C 211/29</b> (2006.01)	C O 7 C 211/29	4 C O 3 7
<b>C07C 217/58</b> (2006.01)	C O 7 C 217/58	4 C O 5 0
<b>C07C 255/58</b> (2006.01)	C O 7 C 255/58	4 C O 5 5
<b>C07D 333/20</b> (2006.01)	C O 7 D 333/20	4 C O 8 6
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 58 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号 特願2013-539296 (P2013-539296)  
 (86) (22) 出願日 平成23年11月22日 (2011. 11. 22)  
 (85) 翻訳文提出日 平成25年7月20日 (2013. 7. 20)  
 (86) 国際出願番号 PCT/EP2011/070620  
 (87) 国際公開番号 W02012/069442  
 (87) 国際公開日 平成24年5月31日 (2012. 5. 31)  
 (31) 優先権主張番号 10382314.2  
 (32) 優先日 平成22年11月23日 (2010. 11. 23)  
 (33) 優先権主張国 欧州特許庁 (EP)

(71) 出願人 504389452  
 ファエス・ファルマ・ソシエダッド・アノ  
 ニマ  
 FAES FARMA, S. A.  
 スペイン、エー48940レイオア、マク  
 シモ・アギレ14番  
 (74) 代理人 100094640  
 弁理士 紺野 昭男  
 (74) 代理人 100103447  
 弁理士 井波 実  
 (74) 代理人 100111730  
 弁理士 伊藤 武泰  
 (74) 代理人 100180873  
 弁理士 田村 慶政

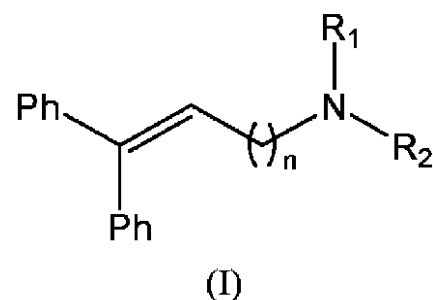
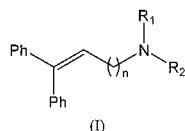
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 ジフェニルアミン誘導体：使用、合成方法および医薬組成物

## (57) 【要約】

本発明は、式 (I) の化合物：

【化1】



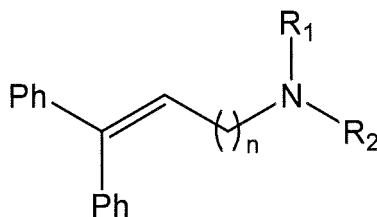
またはその医薬的に許容される塩、プロドラッグまたは  
 溶媒和物、この化合物の合成方法、これらを含む医薬組  
 成物、および炎症性疾患を治療するための医薬としての  
 これらの使用に関する。

## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

式 (I) の化合物、またはその塩、プロドラッグまたは溶媒和物：

## 【化 1】



(I)

10

(式中、

Ph はフェニルであり；

n は、2、3 または 4 であり；

R<sub>1</sub> は、水素および C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキルからなる群から選択され；

R<sub>2</sub> は、式 - [ [ CH ( R<sub>3</sub> ) ]<sub>m</sub> - R<sub>4</sub> ] の基であり、ここで、  
m は 1 であり；

R<sub>3</sub> は、水素、フェニルおよび C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキルからなる群から選択され；

R<sub>4</sub> は、非置換ヘテロアリール基、置換ヘテロアリール基および置換アリール基からなる群から選択され 20

(ここで、置換基は、C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキル、C<sub>7</sub> ~ C<sub>11</sub> アリールアルキル、フェニル、5 員環または 6 員環のヘテロアリール、F、Cl、Br、I、トリフルオロメチル、シアノ、- N ( R<sub>a</sub> ) ( R<sub>b</sub> )、- OR<sub>c</sub>、- SR<sub>d</sub> または - C ( O ) R<sub>e</sub> (ここで、R<sub>a</sub>、R<sub>b</sub>、R<sub>c</sub>、R<sub>d</sub>、および R<sub>e</sub> は、独立して、水素、C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキル、フェニルおよびトリフルオロメチルから選択される) からなる群から選択され)；

または

R<sub>1</sub> および / または R<sub>3</sub> が水素ではない場合、R<sub>4</sub> はまた非置換フェニルであってもよく；

または 30

R<sub>1</sub> と R<sub>2</sub> が、これらが結合している窒素原子と一緒にあって、置換または非置換のヘテロアリール基 (ここで、置換基は上に定義したとおりである) を形成するが；

ただし、

2 - [ ( 4 , 4 - ジフェニル - ブタ - 3 - エニルアミノ ) - メチル ] - フェノール、

3 - [ ( 4 , 4 - ジフェニル - ブタ - 3 - エニルアミノ ) - メチル ] - フェノール、

5 - [ ( 4 , 4 - ジフェニル - ブタ - 3 - エニルアミノ ) - メチル ] - 2 - メトキシ - フェノール、

4 - [ ( 4 , 4 - ジフェニル - ブタ - 3 - エニルアミノ ) - メチル ] - 2 , 6 - ジフルオロ - フェノール、

ベンジル - ( 5 , 5 - ジフェニル - ペンタ - 4 - エニル ) - エチル - アミン、 40

6 - クロロ - 9 - ( 4 , 4 - ジフェニル - ブタ - 3 - エニル ) - 9 H - プリン、

9 - ( 4 , 4 - ジフェニル - ブタ - 3 - エニル ) - 9 H - プリン - 6 - イルアミン、および

5 - ( 4 , 4 - ジフェニル - ブタ - 3 - エニル ) - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - イソオキサゾロ [ 4 , 5 - c ] ピリジン - 3 - オール

は、式 (I) に含まれない)。

## 【請求項 2】

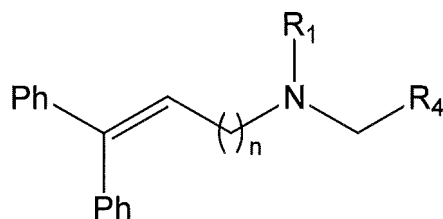
前記各置換基が、C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキル、C<sub>7</sub> ~ C<sub>11</sub> アリールアルキル、フェニル、5 員環または 6 員環のヘテロアリール、F、Br、I、トリフルオロメチル、シアノ、- N ( R<sub>a</sub> ) ( R<sub>b</sub> )、- OR<sub>c</sub>、- SR<sub>d</sub> または - C ( O ) R<sub>e</sub> (ここで、R<sub>a</sub>、R<sub>b</sub>、R 50

$d$ 、および  $R_e$  は、独立して、水素、 $C_1 \sim C_6$  アルキル、フェニルおよびトリフルオロメチルから選択され； $R_c$  は、 $C_1 \sim C_6$  アルキル、フェニルおよびトリフルオロメチルからなる群から選択されるが、ただし、 $-N(R_a)(R_b)$  が  $-NH_2$  ではない）からなる群から選択される、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 3】

式 (IA) :

【化 2】



(IA)

10

(式中、Ph、n、 $R_1$ 、 $R_4$  は、先行する請求項のいずれかに定義されるとおりである) で表される、先行する請求項のいずれかに記載の化合物、またはその塩、プロドラッグおよび / または溶媒和物。

【請求項 4】

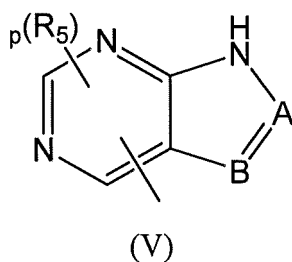
$R_4$  が、非置換ヘテロアリールであるか、またはチエニル、フリル、ピリジル、1H-ベンズイミダゾール、9H-プリン、1H-イミダゾールおよび 1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジンからなる群から選択される置換ヘテロアリールである、先行する請求項のいずれかに記載の化合物。

20

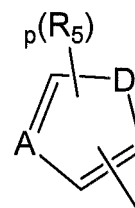
【請求項 5】

$R_4$  が、式 (V) または (VI) の基であり：

【化 3】



(V)



(VI)

30

(式中、

A および B は、独立して、 $-CH-$  および  $-N-$  から選択され；

D は、独立して、 $-O-$ 、 $-S-$  および  $-NH-$  からなる群から選択され；

p は、0、1、2 または 3 からなる群から選択される整数であり；

40

$R_5$  はそれぞれ、 $C_1 \sim C_3$  アルキル、フェニル、フェニルメチル、5員環または6員環のヘテロアリール、F、Br、I、トリフルオロメチル、 $-N(R_a)(R_b)$ 、 $-SR_d$  または  $-C(O)R_e$  (ここで、 $R_a$ 、 $R_b$ 、 $R_d$ 、および  $R_e$  は、独立して、水素、 $C_1 \sim C_3$  アルキル、フェニルおよびトリフルオロメチルから選択され、ただし、式 (V) の化合物において、 $-N(R_a)(R_b)$  は  $-NH_2$  ではない) からなる群から選択され；

この式 (V) または (VI) の基が、任意の位置において分子の残りの部分と結合している、請求項 1 ~ 3 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 6】

$R_1$  と  $R_2$  が、これらが結合している窒素原子と一緒にあって、1H-ベンズイミダゾ

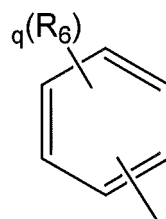
50

ール、9 H - プリン、1 H - イミダゾールおよび 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - d ] ピリミジンからなる群から選択される基を形成している、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 7】

R<sub>4</sub> が式 ( V I I ) の基であり：

【化 4】



(VII)

10

(式中、R<sub>6</sub> は、- O C F<sub>3</sub>、O C<sub>1</sub> ~ C<sub>3</sub> アルキル、F、C l、B r、I および - C N からなる群から選択され；q は、1、2 または 3 からなる群から選択される整数である)、この式 ( V I I ) の基が、任意の位置において分子の残りの部分と結合している、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 8】

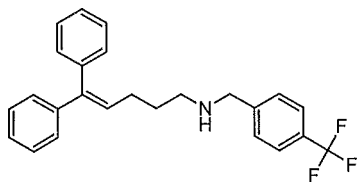
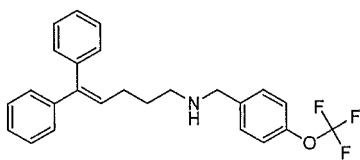
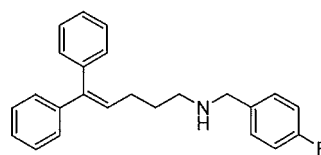
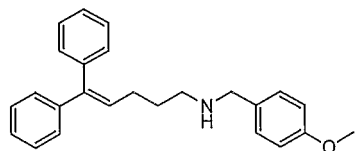
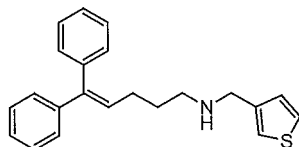
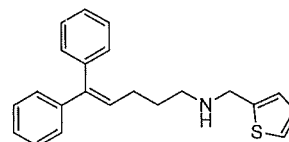
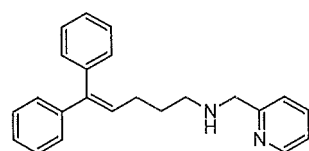
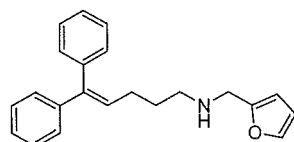
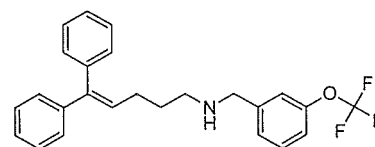
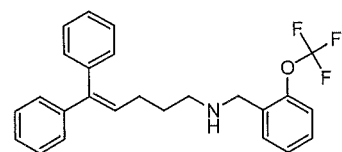
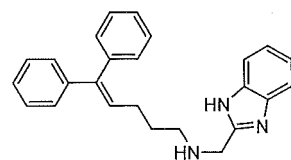
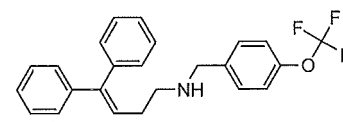
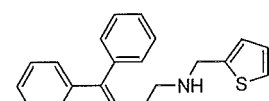
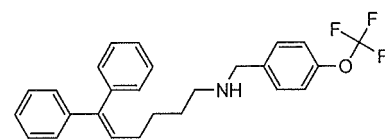
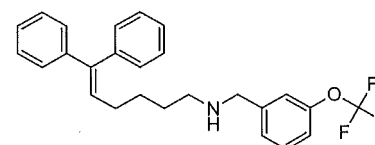
R<sub>1</sub> が水素またはメチルである、請求項 1 ~ 7 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 9】

20

以下からなる群から選択される、請求項 1 に記載の化合物、またはその塩、プロドラッグおよび / または溶媒和物。

## 【化 5】

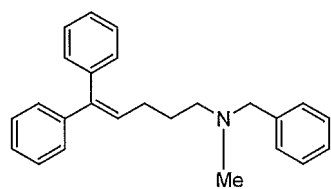
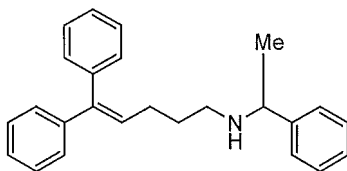
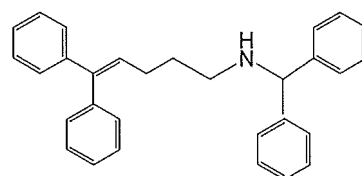
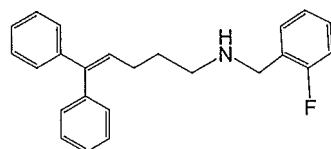
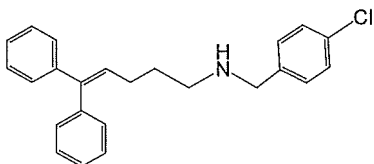
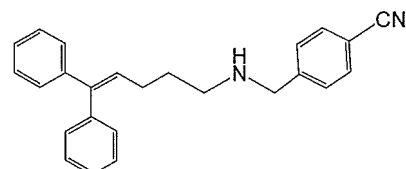
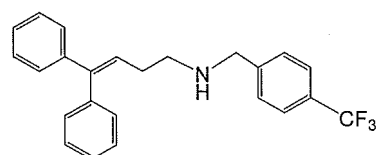
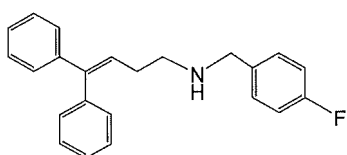
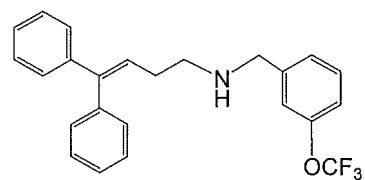
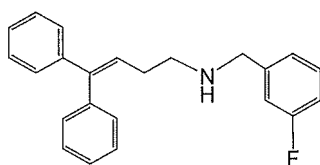
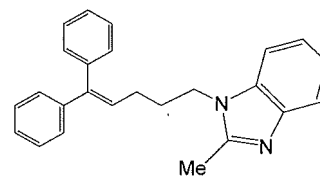
化合物 1  
(塩酸塩)化合物 2  
(塩酸塩)化合物 3  
(塩酸塩)化合物 4  
(塩酸塩)化合物 5  
(塩酸塩)化合物 6  
(塩酸塩)化合物 7  
(塩酸塩)化合物 8  
(塩酸塩)化合物 9  
(塩酸塩)化合物 10  
(塩酸塩)化合物 11  
(塩酸塩)化合物 12  
(塩酸塩)化合物 13  
(塩酸塩)化合物 14  
(塩酸塩)化合物 15  
(塩酸塩)

10

20

30

## 【化 6】

化合物 1 6  
(塩酸塩)化合物 1 7  
(塩酸塩)化合物 1 8  
(塩酸塩)化合物 1 9  
(塩酸塩)化合物 2 0  
(塩酸塩)化合物 2 1  
(塩酸塩)化合物 2 2  
(塩酸塩)化合物 2 3  
(塩酸塩)化合物 2 5  
(塩酸塩)化合物 2 6  
(塩酸塩)

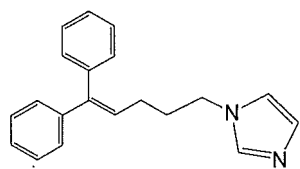
化合物 2 7

10

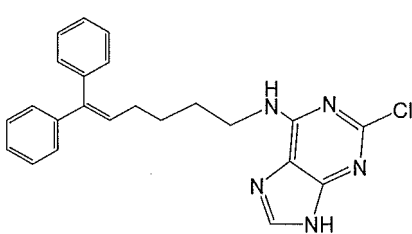
20

30

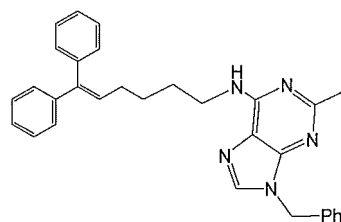
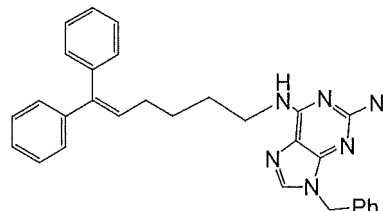
## 【化 7】



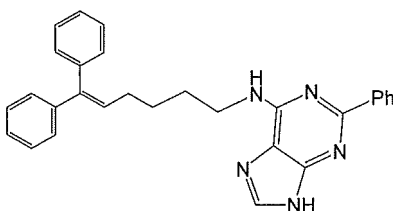
化合物 28



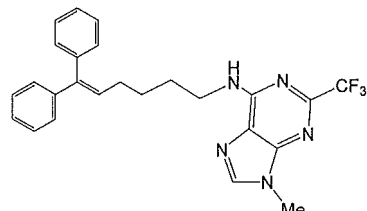
化合物 29

化合物 30  
(塩酸塩)

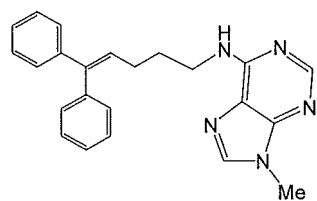
化合物 31



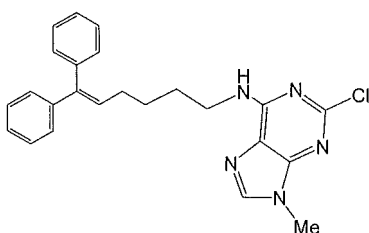
化合物 32



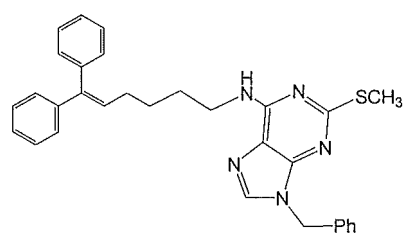
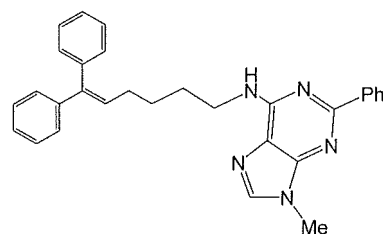
化合物 33



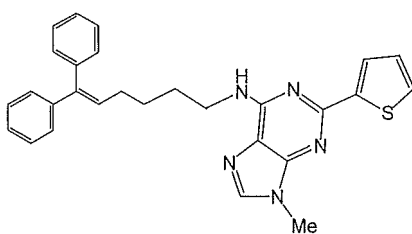
化合物 34



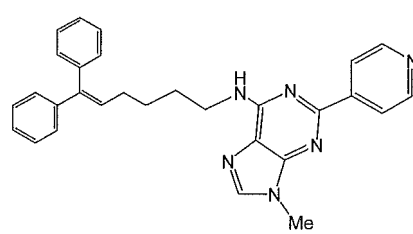
化合物 35

化合物 36  
(塩酸塩)

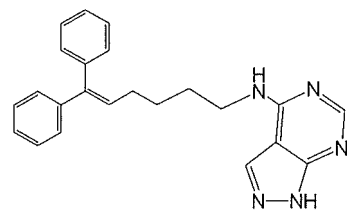
化合物 37



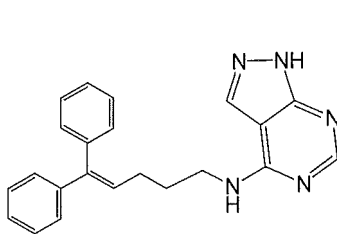
化合物 38



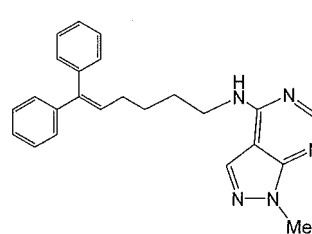
化合物 39



化合物 40



化合物 41

化合物 42  
(塩酸塩)

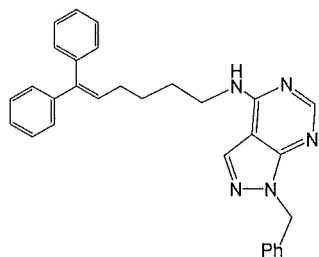
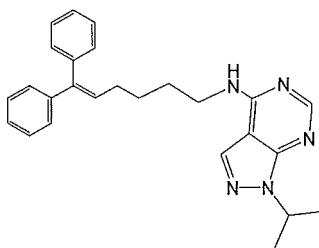
10

20

30

40

## 【化 8】

化合物 4 3  
(塩酸塩)化合物 4 4  
(塩酸塩)

10

## 【請求項 1 0】

請求項 1 ~ 9 のいずれか一項に定義された式 (I) の化合物またはその医薬的に許容される塩、プロドラッグまたは溶媒和物と、少なくとも 1 つの医薬的に許容される担体とを含んでなる、医薬組成物。

## 【請求項 1 1】

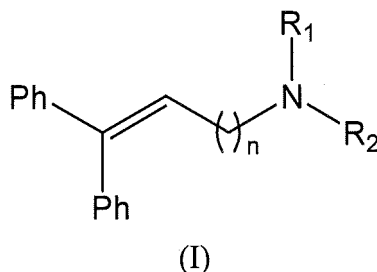
医薬として使用するための、請求項 1 ~ 9 のいずれか一項に記載の式 (I) の化合物またはその医薬的に許容される塩、プロドラッグまたは溶媒和物。

## 【請求項 1 2】

炎症性疾患を治療する医薬として使用するための、式 (I) の化合物、またはその医薬的に許容される塩、プロドラッグまたは溶媒和物：

20

## 【化 9】



30

(式中、

Ph はフェニルであり；

n は、2、3 または 4 であり；

R<sub>1</sub> は、水素および C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキルからなる群から選択され；

R<sub>2</sub> は、式 - [ [ CH ( R<sub>3</sub> ) ]<sub>m</sub> - R<sub>4</sub> ] の基であり、ここで、

m は、1、0 または 2 からなる群から選択される整数であり；

R<sub>3</sub> はそれぞれ、必要な場合には、水素および C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキルからなる群から選択され；

R<sub>4</sub> は、非置換ヘテロアリール基、置換ヘテロアリール基、非置換アリール基および置換アリール基からなる群から選択され

40

(ここで、置換基は、C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキル、C<sub>7</sub> ~ C<sub>11</sub> アリールアルキル、フェニル、5 員環または 6 員環のヘテロアリール、F、Cl、Br、I、トリフルオロメチル、シアノ、- N ( R<sub>a</sub> ) ( R<sub>b</sub> )、- O R<sub>c</sub>、- S R<sub>d</sub> または - C ( O ) R<sub>e</sub> (ここで、R<sub>a</sub>、R<sub>b</sub>、R<sub>c</sub>、R<sub>d</sub>、および R<sub>e</sub> は、独立して、水素、C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキル、フェニルおよびトリフルオロメチルから選択される) からなる群から選択され；

または

R<sub>1</sub> と R<sub>2</sub> が、これらが結合している窒素原子と一緒に、置換または非置換のヘテロアリール基 (ここで、置換基は上に定義したとおりである) を形成する)。

## 【請求項 1 3】

炎症性疾患が、炎症性腸疾患 ( I B D )、関節リウマチ ( R A )、良性前立腺過形成、

50



バレット病、喘息、骨格筋および腱の修復、潰瘍性大腸炎、リーシュマニア症および自己免疫疾患、好ましくはクローン病からなる群から選択される、請求項 1 2 に記載の式 ( I ) の化合物。

【請求項 1 4】

癌の治療に使用するための請求項 1 2 に記載の式 ( I ) の化合物。

【請求項 1 5】

癌が、転移癌、乳癌、食道癌、結腸癌、結腸上皮癌、胃癌、白血病、メラノーマ、子宮上皮癌、非小細胞肺癌、小細胞肺癌、卵巣癌、卵巣上皮癌、前立腺癌、腎臓癌 ( r e n a l c a n c e r )、肝臓癌、膵臓上皮癌、腎臓癌 ( k i d n e y c a n c e r )、膀胱癌、前立腺癌、精巣癌、骨癌、皮膚癌、肉腫、カボジ肉腫、脳腫瘍、筋肉腫、神経芽細胞腫、リンパ腫および多発性骨髄腫からなる群から選択される、請求項 1 4 に記載の化合物。

10

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、ジフェニル誘導体、その合成方法、ジフェニル誘導体を含む組成物、および免疫調節療法 (例えば、免疫疾患または特定の種類の癌) のための医薬の調製におけるそれらの使用に関する。

【背景技術】

【0002】

炎症は、毒素または細胞損傷にさらされた炎症部位での白血球および血漿タンパク質の蓄積および活性化からなる血管組織に固有の複雑な免疫系反応である。

20

【0003】

血管での白血球動員を促進する変化に伴い、炎症が始まる。

【0004】

局所に適応する免疫応答が炎症を刺激することがある。このことは、感染を制御し、組織の修復を促進する保護効果を有するが、組織の損傷および疾患を引き起こすこともある。

【0005】

いわゆる免疫による炎症は、抗原に対し適応する免疫応答の結果である。炎症部位に侵入した細胞は、T細胞によって産生されるサイトカインの作用の結果として動員される自然免疫系の細胞 (例えば、好中球およびマクロファージ) を含んでいてもよい。

30

【0006】

サイトカインは、多くの固有の免疫および適応する免疫応答に介在するタンパク質群である。同じサイトカインは、多くの細胞種において産生可能であり、またあるサイトカインおよび同じサイトカインは、しばしば異なる細胞で作用する。

【0007】

サイトカインは、炎症性刺激または抗原刺激に対する応答として合成され、通常は、自己分泌または傍分泌の様式で局所的に作用し、標的細胞中に存在する高親和性受容体に結合する。ある種のサイトカインは、循環し、内分泌作用を発揮するのに十分な量で産生される。サイトカインは、さらに、多くの細胞種にとって成長因子として作用する。

40

【0008】

サイトカインは、ある限定された数の構造ファミリーに属する受容体に対して高親和性結合することによって、その作用が起こる。異なるサイトカインは、特殊なシグナル伝達経路 (例えば、JAK / STAT 経路) を使用する。

【0009】

固有の免疫に介在するサイトカインは、主に、活性化された小食細胞によって産生され、微生物に対する急性炎症性反応のメディエーターとしての TNF および IL - 1 ; 炎症病巣での白血球動員因子としてのケモカイン ; マクロファージによって活性化するサイトカイン ( IFN - ) 産生刺激因子としての IL - 1 2 ; 抗ウイルス性サイトカインとし

50

での I 型インターフェロン、マクロファージ阻害剤としての IL - 10a が挙げられる。

【0010】

適応する炎症の活性化およびエフェクター段階を調整し、制御するサイトカインは、主に、抗原によって刺激された T 細胞によって産生され、主な T 細胞成長因子としての IL - 2 ; I g E 合成および一緒に働く未使用の T 細胞からの Th 2 細胞の成長の刺激因子としての IL - 4 ; 好酸球活性因子としての IL - 5 ; マクロファージ活性化因子としての IFN - 、 T 細胞増殖および白血球活性化阻害剤としての TGF - が挙げられる。

【0011】

CD4 + と一緒に働く T 細胞は、IFN - を分泌し、食細胞が介在する免疫を好む特殊な Th 1 エフェクター細胞へと分化することができ、または IL - 4 および IL - 5 を分泌し、I g E、好酸球およびマスト細胞が介在する免疫を好む Th 2 細胞へと分化することができる。

【0012】

まとめると、サイトカインは、宿主を病原体から守るのに重要な多くの機能を発揮し、固有免疫と適応する免疫との間の結合の束を提供する。サイトカインは、免疫応答の大きさおよび性質も調整し、リンパ球の成長および分化に影響を及ぼす。最後に、サイトカインは、少数のリンパ球を、抗原を除外する種々のエフェクター機構を活性化する任意の抗原に特異的にする重要な増幅機能を与える。サイトカインの産生または作用が過剰になると、病的な結果をもたらすことがある。

【0013】

サイトカイン、サイトカインの可溶性受容体または阻害剤の投与は、急性および慢性の免疫疾患および炎症性疾患の両方に関連する生体応答を変えるための、現時点での、新規かつ有効な手法であり、また、多くの種類の癌の治療にも新規かつ有効な手法である。癌患者を免疫戦略によって治療するという可能性は、癌の免疫学者および生物学者に希望を与えている。関心の主な理由は、現在の癌治療が、分割する細胞を破壊するか、または細胞分裂を遮断する薬物によるものであり、これらの治療が、癌患者の正常に増殖しつつある細胞にも重大な影響を与えるという事実による。したがって、癌治療は、かなりの疾病率および死亡率をもたらす。これらの治療とは異なり、免疫調節療法は、想像し得る限り最大の特異性と最小の毒性を有する治療になる可能性がある。

【0014】

しかし、これらの新しい治療手技のほぼすべてが生体由来であり、一つのサイトカインへの特異性が高い。このことは、忍容性のリスク、複雑な免疫系でかなりの不均衡を伴う免疫反応および誘発反応を生じるといった一連のリスクを伴う。

【0015】

本発明で提示する一連の化合物は、低分子でありかつ生体化合物ではないことに加え、関連する一以上のサイトカインに対して明らかに作用し、他のサイトカインには作用しないという特殊性があり、細胞の生存および正常細胞の生理機能を変えることなく、厳格な阻害剤としてよりも調整剤として作用する可能性があるが、急性または慢性の炎症性疾患にある宿主、またはある種類の癌に罹患している宿主にあっても実際の免疫学的機構を正常に戻す方向に向かわせる能力を有する。

【0016】

Eur. J. Med. Chem. 2008、43、2404 には、マウス GABA トランスポーターの阻害剤としてのベンジル - (4, 4 - ジフェニル - ブタ - 3 - エニル) - アミン、2 - [ (4, 4 - ジフェニル - ブタ - 3 - エニルアミノ) - メチル] - フェノール、3 - [ (4, 4 - ジフェニル - ブタ - 3 - エニルアミノ) - メチル] - フェノール、5 - [ (4, 4 - ジフェニル - ブタ - 3 - エニルアミノ) - メチル] - 2 - メトキシ - フェノールおよび 4 - [ (4, 4 - ジフェニル - ブタ - 3 - エニルアミノ) - メチル] - 2, 6 - ジフルオロ - フェノールが開示されている。Eur. J. Med. Chem. 1993、28、555、727 および 783 には、ベンジル - (4, 4 - ジフェニル - ブタ - 3 - エニル) - アミンおよびこの化合物の想定される治療用途として血管拡張が開示さ

10

20

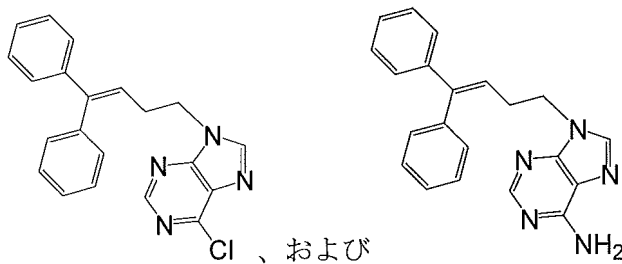
30

40

50

れている。Org. Lett. 1999、1、849には、ベンジル - (5, 5 - ジフェニル - ペンタ - 4 - エニル) - エチル - アミンが開示されているが、この化合物の生体活性はなんら報告されていない。米国特許 5, 795, 756号には、6 - クロロ - 9 - (4, 4 - ジフェニル - ブタ - 3 - エニル) - 9H - プリンおよび 9 - (4, 4 - ジフェニル - ブタ - 3 - エニル) - 9H - プリン - 6 - イルアミン、すなわち

【化 1】

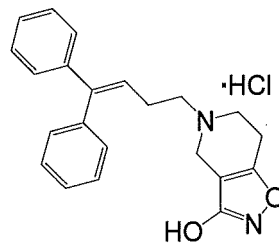


10

がアデニルシクラーゼ阻害剤として記載されている。また、Falch、E.らは、Drug Dev. Res.、1990、21、169 - 188において、5 - (4, 4 - ジフェニル - ブタ - 3 - エニル) - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - イソオキサゾロ [4, 5 - c] ピリジン - 3 - オール

【化 2】

20



を GABA 取り込み阻害剤として記載している。

30

#### 【発明の概要】

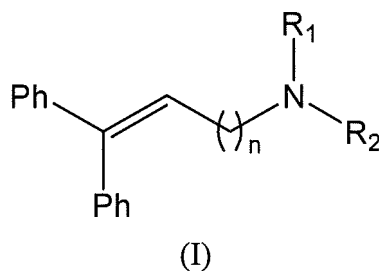
##### 【0017】

本発明者らは、驚くべきことに、式 (I) の化合物が、免疫調節療法にとって興味深い活性を示すことを発見した。

##### 【0018】

したがって、第 1 の態様によれば、本発明は、式 (I) の化合物、またはその塩、プロドラッグまたは溶媒和物に関する：

##### 【化 3】



40

(式中、

Ph はフェニルであり；

n は、2、3 または 4 であり；

R<sub>1</sub> は、水素および C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキルからなる群から選択され；

R<sub>2</sub> は、式 - [CH(R<sub>3</sub>)]<sub>m</sub> - R<sub>4</sub> の基であり、ここで、

50

m は 1 であり；

R<sub>3</sub> は、水素、フェニルおよび C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキルからなる群から選択され；

R<sub>4</sub> は、非置換ヘテロアリール基、置換ヘテロアリール基および置換アリール基からなる群から選択され

(ここで、置換基は、C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキル、C<sub>7</sub> ~ C<sub>11</sub> アリールアルキル、フェニル、5 員環または 6 員環のヘテロアリール、F、Cl、Br、I、トリフルオロメチル、シアノ、-N(R<sub>a</sub>)(R<sub>b</sub>)、-OR<sub>c</sub>、-SR<sub>d</sub> または -C(O)R<sub>e</sub> (ここで、R<sub>a</sub>、R<sub>b</sub>、R<sub>c</sub>、R<sub>d</sub>、および R<sub>e</sub> は、独立して、水素、C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキル、フェニルおよびトリフルオロメチルから選択される) からなる群から選択される)；

または

R<sub>1</sub> および / または R<sub>3</sub> が水素ではない場合、R<sub>4</sub> はまた非置換フェニルであってもよく；

または

R<sub>1</sub> と R<sub>2</sub> が、これらが結合している窒素原子と一緒にあって、置換または非置換のヘテロアリール基 (ここで、置換基は上に定義したとおりである) を形成するが、

ただし、

2 - [ ( 4 , 4 - ジフェニル - ブタ - 3 - エニルアミノ ) - メチル ] - フェノール、

3 - [ ( 4 , 4 - ジフェニル - ブタ - 3 - エニルアミノ ) - メチル ] - フェノール、

5 - [ ( 4 , 4 - ジフェニル - ブタ - 3 - エニルアミノ ) - メチル ] - 2 - メトキシ - フェノール、

4 - [ ( 4 , 4 - ジフェニル - ブタ - 3 - エニルアミノ ) - メチル ] - 2 , 6 - ジフルオロ - フェノール、

ベンジル - ( 5 , 5 - ジフェニル - ペンタ - 4 - エニル ) - エチル - アミン、

6 - クロロ - 9 - ( 4 , 4 - ジフェニル - ブタ - 3 - エニル ) - 9 H - プリン、

9 - ( 4 , 4 - ジフェニル - ブタ - 3 - エニル ) - 9 H - プリン - 6 - イルアミン、

および

5 - ( 4 , 4 - ジフェニル - ブタ - 3 - エニル ) - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - イソオキサゾロ [ 4 , 5 - c ] ピリジン - 3 - オール

は、式 ( I ) に含まれない)。

【 0 0 1 9 】

さらなる態様によれば、本発明は、上に定義した式 ( I ) の化合物、またはその医薬的に許容される塩、プロドラッグまたは溶媒和物と、少なくとも 1 つの医薬的に許容される担体とを含む医薬組成物に関する。

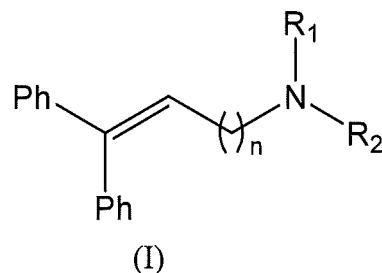
【 0 0 2 0 】

本発明のさらなる態様は、医薬として使用するための上に定義した式 ( I ) の化合物、またはその医薬的に許容される塩、プロドラッグまたは溶媒和物を指す。

【 0 0 2 1 】

本発明のさらなる態様は、炎症性疾患を治療する医薬として使用するための式 ( I ) の化合物、またはその医薬的に許容される塩、プロドラッグまたは溶媒和物に関する：

【 化 4 】



( 式中、

Ph はフェニルであり；

10

20

30

40

50

$n$  は、2、3または4であり；

$R_1$  は、水素および  $C_1 \sim C_6$  アルキルからなる群から選択され；

$R_2$  は、式 -  $[CH(R_3)]_m - R_4$  の基であり、ここで、

$m$  は、1、0または2からなる群から選択される整数であり；

$R_3$  はそれぞれ、必要な場合には、水素および  $C_1 \sim C_6$  アルキルからなる群から選択され；

$R_4$  は、非置換ヘテロアリール基、置換ヘテロアリール基、非置換アリール基および置換アリール基からなる群から選択され

(ここで、置換基は、 $C_1 \sim C_6$  アルキル、 $C_7 \sim C_{11}$  アリールアルキル、フェニル、5員環または6員環のヘテロアリール、F、Cl、Br、I、トリフルオロメチル、シアノ、 $-N(R_a)(R_b)$ 、 $-OR_c$ 、 $-SR_d$  または  $-C(O)R_e$  (ここで、 $R_a$ 、 $R_b$ 、 $R_c$ 、 $R_d$ 、および  $R_e$  は、独立して、水素、 $C_1 \sim C_6$  アルキル、フェニルおよびトリフルオロメチルから選択される) からなる群から選択される)；

または

$R_1$  と  $R_2$  が、これらが結合している窒素原子と一緒にあって、置換または非置換のヘテロアリール基(ここで、置換基は上に定義したとおりである)を形成してよい)。

#### 【0022】

さらなる態様によれば、本発明は、炎症性疾患を治療するための医薬の調製における式(I)の化合物、またはその医薬的に許容される塩、プロドラッグまたは溶媒和物の使用に関する。

#### 【0023】

さらなる態様では、本発明は、炎症性疾患を治療する方法であって、このような治療が必要な患者に、治療に有効な量の上に記載する少なくとも1つの式(I)の化合物、またはその医薬的に許容される塩、プロドラッグまたは溶媒和物を投与することを含む方法に関する。

#### 【0024】

さらなる態様によれば、本発明は、式(I)の化合物、またはその医薬的に許容される塩、プロドラッグまたは溶媒和物を合成する方法に関する。

#### 【図面の簡単な説明】

#### 【0025】

【図1】ビヒクル投与のコントロール群と比較した場合の、異種移植動物モデルにおける慢性リンパ球性白血病(CLL)の化合物3による阻害。

【図2】ビヒクル投与のコントロール群と比較した場合の、異種移植動物モデルにおける多発性骨髄腫(MM)の化合物3による阻害。

【図3】慢性リンパ球性白血病患者由来の細胞の生存率。

【図4】同所性動物モデルにおける結腸癌の化合物3による阻害。A：ビヒクル投与のコントロール群と比較した場合の、化合物3、5-Fウラシル(5-FU；試験した実験条件では活性ではない)およびオキサリプラチン(OXA)の腫瘍容積低下効果を示す写真。B：化合物3(NF)、オキサリプラチン(OXA)、5-Fウラシル(5-FU)およびこれらの組み合わせで治療したマウスに由来するヒト結腸直腸癌の腫瘍重量を示すグラフ。

【図5ABC】ビヒクル投与のコントロール群と比較した場合の、同所性動物モデルにおけるメラノーマの化合物3による阻害。A： $in vivo$ でのメラノーマ腫瘍ルシフェラーゼ活性のPET写真。B：治療終了時の動物に由来する $ex vivo$ でのメラノーマ腫瘍。C：コントロールまたは化合物3で治療した後のメラノーマ腫瘍の重さ( $n=4$ )。

【図5D】コントロールまたは化合物3で治療した後のメラノーマ腫瘍の重さ( $n=9$ )。

【図6】ビヒクル投与のコントロール群と比較した場合の、同所性動物モデルにおける卵巣癌の化合物3による阻害。A： $in vivo$ での腫瘍ルシフェラーゼ活性のPET写

10

20

30

40

50

真。B：コントロールおよび化合物3で治療した動物に由来するルシフェラーゼシグナルの定量。

【図7】化合物3（10 μM）で治療したEHEB細胞（B細胞慢性リンパ球性白血病）。A：EHEB細胞において化合物3によって誘発されるアポトーシスを示すヒストグラム。B：化合物3で治療したEHEB細胞における異なるタンパク質の発現。

【図8】化合物3（10 μM）で治療したHCT-116細胞（結腸内皮細胞）。A：ヒト結腸癌HCT-116細胞において化合物3によって誘発されるアポトーシスを示すヒストグラム。B：化合物3治療中にアポトーシスに関連する異なるタンパク質の発現。

【発明を実施するための形態】

【0026】

10

本発明の内容において、下記用語は、以下に示す意味を有する。

【0027】

「C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキル」との用語は、炭素原子と水素原子からなり、不飽和を含まず、1～6個、好ましくは1～3個の炭素原子を含み（「C<sub>1</sub>～C<sub>3</sub>アルキル」）、分子の残りの部分に単結合によって接続している直鎖または分枝鎖の炭化水素鎖基を指し、例えば、非限定的な観点で、メチル、エチル、n-プロピル、i-プロピル、n-ブチル、t-ブチル、n-ペンチルなどが挙げられる。

【0028】

「アリール」との用語は、特に断らない限り、6～18個、好ましくは6～10個、さらになお好ましくは6個または10個の炭素原子を含み、炭素-炭素結合によって結合しているか、または縮合した1、2または3個の芳香族核を含む芳香族基を指し、例えば、非限定的な観点で、フェニル、ナフチル、ジフェニル、インデニル、フェナントリルなどを含む。好ましくは、「アリール」はフェニルを指す。

20

【0029】

「ヘテロアリール」は、炭素原子と、窒素、酸素および硫黄からなる群から選択される1～5個のヘテロ原子とからなる安定な3～10員環の芳香族環基、好ましくは、5員環または6員環の芳香族環を指す。本発明の目的のために、ヘテロアリールは、それぞれが安定な3～10員環の芳香族環基、好ましくは、5員環または6員環の芳香族環であり、炭素原子と、窒素、酸素および硫黄からなる群から選択される1～5個のヘテロ原子とからなる単環、二環または三環の環系であってもよく、縮合した環系であってもよい。ヘテロアリール基の窒素原子、炭素原子または硫黄原子は、場合により酸化されていてもよく、または、窒素原子は、場合により四級化されていてもよい。このようなヘテロアリールの例としては、限定されないが、ベンズイミダゾール、ベンゾチアゾール、フラン、ピロール、チオフェン、ピリジン、ピリミジン、イソチアゾール、イミダゾール、インドール、プリン、キノリン、チアジアゾールが挙げられる。好ましくは、「ヘテロアリール」は、フラン、チオフェン、ピリジン、ベンズイミダゾールを指す。

30

【0030】

「アラルキル」は、ベンジルおよびフェネチルのようなアルキル基によって分子の残りの部分に接続したアリール基を指す。

【0031】

40

「ハロゲン」との用語は、フロモ、クロロ、ヨードまたはフルオロを指す。

【0032】

式(I)の化合物

好ましい実施形態によれば、「置換された」とは、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>7</sub>～C<sub>11</sub>アリールアルキル、フェニル、5員環または6員環のヘテロアリール、F、Br、I、トリフルオロメチル、シアノ、-N(R<sub>a</sub>)(R<sub>b</sub>)、-OR<sub>c</sub>、-SR<sub>d</sub>または-C(O)R<sub>e</sub>からなる群から選択される基を指し、ここで、R<sub>a</sub>、R<sub>b</sub>、R<sub>d</sub>、およびR<sub>e</sub>は、独立して、水素、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキル、フェニルおよびトリフルオロメチルから選択され；R<sub>c</sub>は、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキル、フェニルおよびトリフルオロメチルからなる群から選択され、ただし、-N(R<sub>a</sub>)(R<sub>b</sub>)は-NH<sub>2</sub>ではない。置換された基（例えば、アリ

50

ールまたはヘテロアリアル)は、これらの自由な位置にあってもよい。本発明の一実施形態では、置換された基は、それらの位置のうち、1位、2位、3位または4位、好ましくは1位または2位で置換される。

【0033】

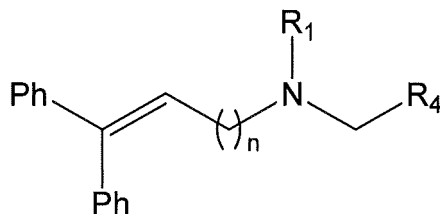
本発明の一実施形態によれば、置換基は、メチル、イソプロピル、フェニルメチル、フェニル、チオフェン、ピリジン、F、Br、I、トリフルオロメチル、シアノ、アミノ、メトキシ、トリフルオロメトキシおよびチオメトキシからなる群から選択される。

【0034】

本発明の一つの実施形態は、式(IA)の化合物、またはその塩、プロドラッグまたは溶媒和物に関する：

10

【化5】



(IA)

(式中、Ph、n、R<sub>1</sub>、およびR<sub>4</sub>は、上に定義したとおりである)。

20

【0035】

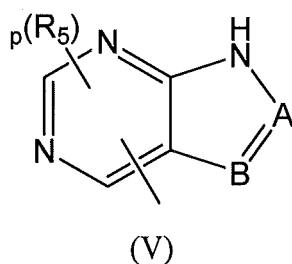
本発明の一つの実施形態によれば、R<sub>4</sub>は、チエニル、フリル、ピリジル、1H-ベンズイミダゾール、9H-プリン、1H-イミダゾール、1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジンからなる群から選択されるヘテロアリアルであり、それぞれの基は、上に定義したように置換されている。

【0036】

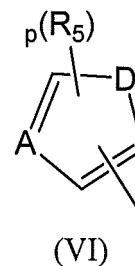
本発明のさらなる実施形態は、式(I)または(IA)の化合物またはその塩、プロドラッグまたは溶媒和物であり、ここで、R<sub>4</sub>は、式(V)または(VI)の基であり：

【化6】

30



(V)



(VI)

(式中、

AおよびBは、独立して、-CH-および-N-から選択され；

40

Dは、独立して、-O-、-S-および-NH-からなる群から選択され；

pは、0、1、2または3からなる群から選択される整数であり；

各R<sub>5</sub>は、C<sub>1</sub>~C<sub>3</sub>アルキル、フェニル、フェニルメチル、5員環または6員環のヘテロアリアル、F、Cl、Br、I、トリフルオロメチル、-N(R<sub>a</sub>)(R<sub>b</sub>)、-SR<sub>d</sub>または-C(O)R<sub>e</sub>からなる群から選択され；R<sub>a</sub>、R<sub>b</sub>、R<sub>d</sub>、およびR<sub>e</sub>は、独立して、水素、C<sub>1</sub>~C<sub>3</sub>アルキル、フェニルおよびトリフルオロメチルから選択され、ただし、式(V)の化合物において、-N(R<sub>a</sub>)(R<sub>b</sub>)は-NH<sub>2</sub>を表さない)、この式(V)または(VI)の基が、任意の自由な位置において分子の残りの部分と結合している。

【0037】

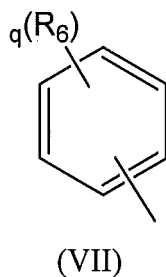
50

本発明の一つの実施形態によれば、各  $R_5$  は、存在する場合には、独立して、メチル、イソプロピル、フェニルメチル、フェニル、チオフエン、ピリジン、F、Cl、Br、I、トリフルオロメチル、シアノ、アミノ、メトキシ、トリフルオロメトキシおよびチオメトキシからなる群から選択される。さらなる実施形態によれば、p は、1 または 2 である。

【0038】

本発明の一つの実施形態によれば、 $R_4$  は、式 (VII) の基であり：

【化 7】



10

(式中、 $R_6$  は、 $-OCF_3$ 、 $OC_1 \sim C_3$  アルキル、F、Cl、Br、I および  $-CN$  からなる群から選択され；q は、0、1、2 または 3 からなる群から選択される整数である)、この式 (VII) の基が、任意の自由な位置によって分子の残りの部分と結合している。

20

【0039】

本発明の一つの実施形態によれば、 $R_1$  と  $R_2$  が、これらが接続する窒素原子とともに、1H-ベンズイミダゾール、9H-プリン、1H-イミダゾールおよび1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリジンからなる群から選択される基を形成する。

【0040】

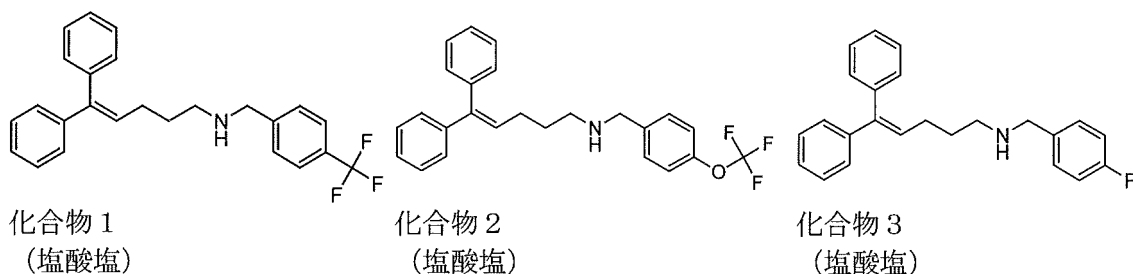
本発明の一つの実施形態によれば、 $R_1$  は、水素またはメチルである。

【0041】

本発明の一つの実施形態では、式 (I) の化合物は、以下のものからなる群またはその塩、プロドラッグおよび / または溶媒和物から選択される。

【化 8】

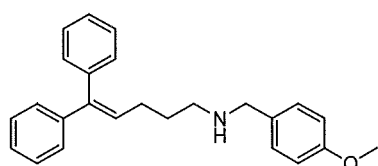
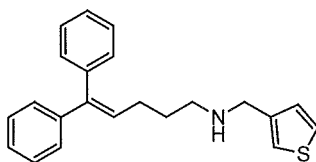
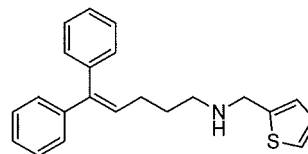
30



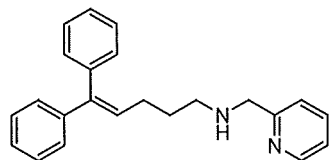
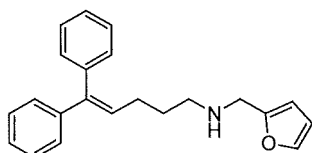
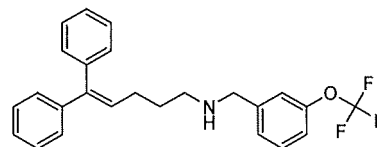
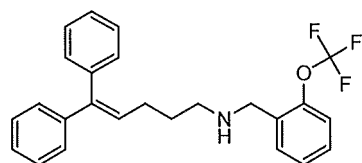
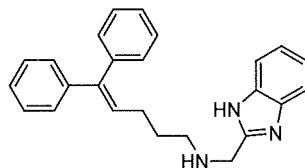
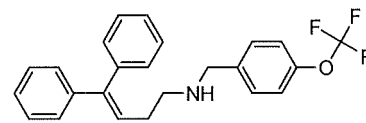
40



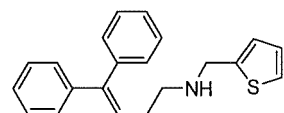
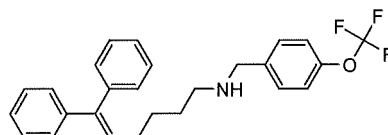
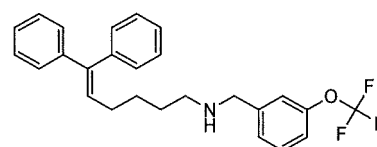
## 【化 9】

化合物 4  
(塩酸塩)化合物 5  
(塩酸塩)化合物 6  
(塩酸塩)

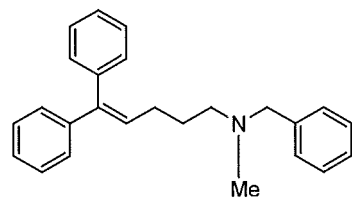
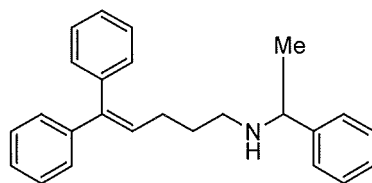
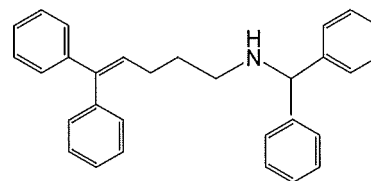
10

化合物 7  
(塩酸塩)化合物 8  
(塩酸塩)化合物 9  
(塩酸塩)化合物 10  
(塩酸塩)化合物 11  
(塩酸塩)化合物 12  
(塩酸塩)

20

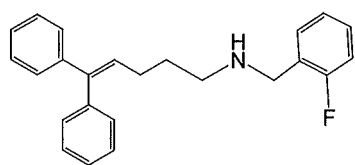
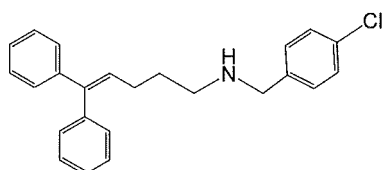
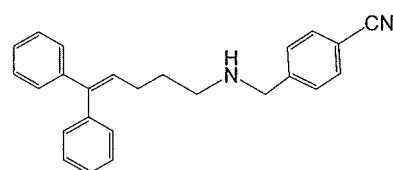
化合物 13  
(塩酸塩)化合物 14  
(塩酸塩)化合物 15  
(塩酸塩)

30

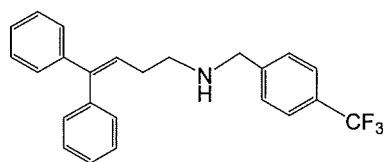
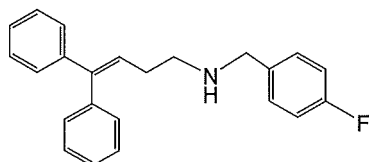
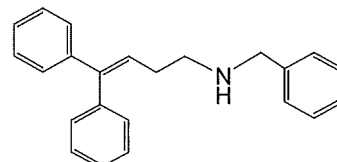
化合物 16  
(塩酸塩)化合物 17  
(塩酸塩)化合物 18  
(塩酸塩)

40

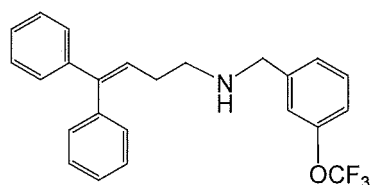
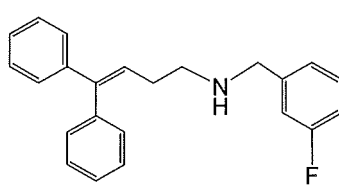
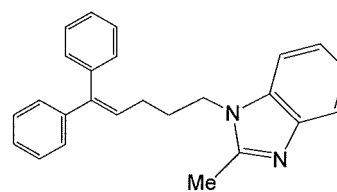
## 【化 1 0】

化合物 1 9  
(塩酸塩)化合物 2 0  
(塩酸塩)化合物 2 1  
(塩酸塩)

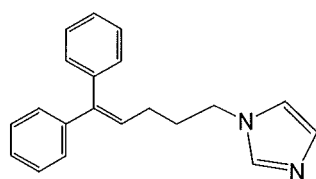
10

化合物 2 2  
(塩酸塩)化合物 2 3  
(塩酸塩)化合物 2 4  
(塩酸塩)

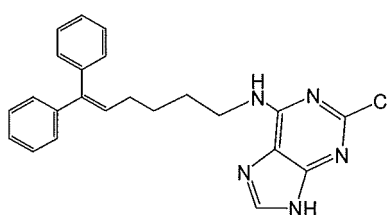
20

化合物 2 5  
(塩酸塩)化合物 2 6  
(塩酸塩)

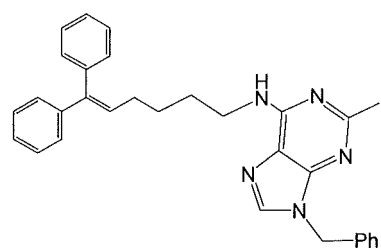
化合物 2 7



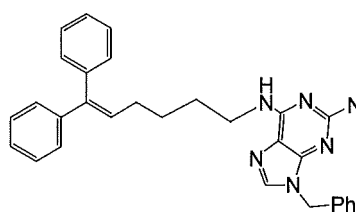
化合物 2 8



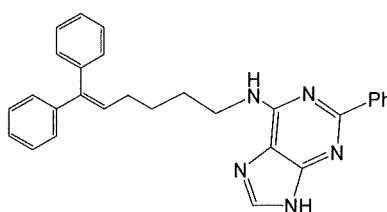
化合物 2 9

化合物 3 0  
(塩酸塩)

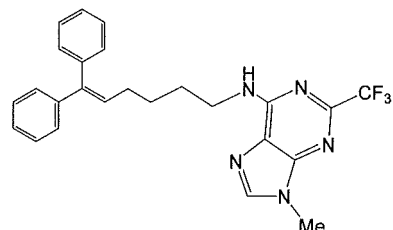
30



化合物 3 1



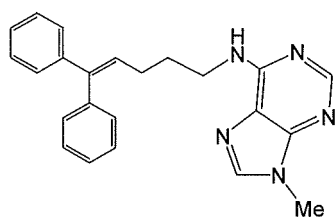
化合物 3 2



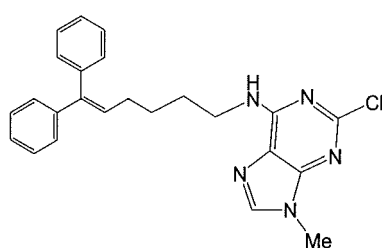
化合物 3 3

40

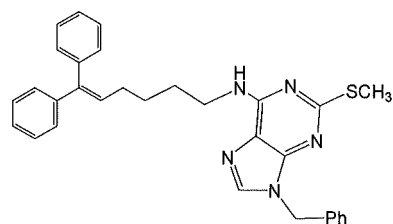
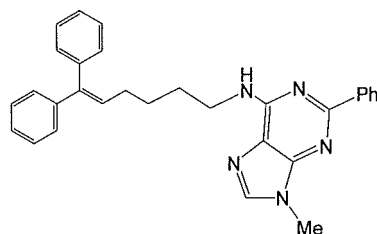
## 【化 1 1】



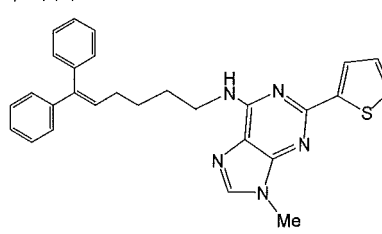
化合物 3 4



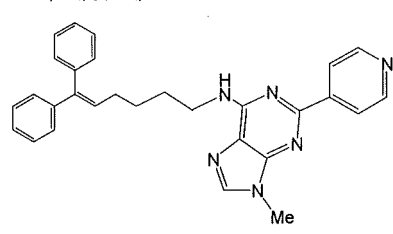
化合物 3 5

化合物 3 6  
(塩酸塩)

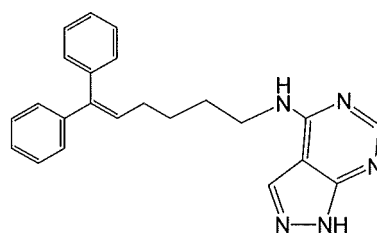
化合物 3 7



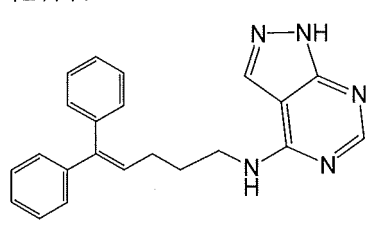
化合物 3 8



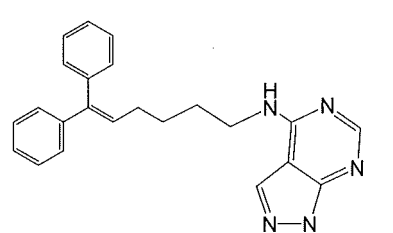
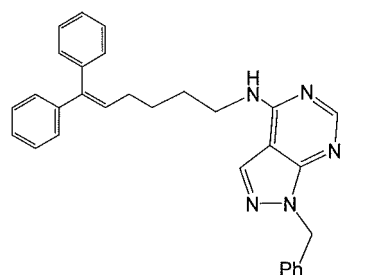
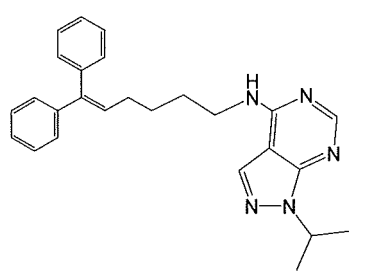
化合物 3 9



化合物 4 0



化合物 4 1

化合物 4 2  
(塩酸塩)化合物 4 3  
(塩酸塩)化合物 4 4  
(塩酸塩)

## 【0042】

式(I)の化合物は、塩、好ましくは医薬的に許容される塩の形態、溶媒和物の形態、またはプロドラッグの形態であってもよい。「その医薬的に許容される塩、溶媒和物またはプロドラッグ」との用語は、受容者に投与すると、ある化合物(例えば、本明細書に記載の化合物)を(直接的または間接的に)与えることができる塩、溶媒和物またはプロドラッグに関する。これにかかわらず、医薬的に許容されない塩も、医薬的に許容される塩の調製に有用な場合があるため、本発明の範囲内にあることが見いだされるだろう。塩、プロドラッグおよび誘導体を当該技術分野の技術常識で知られている方法によって調製することができる。「医薬的に許容される」は、好ましくは、生理学的に忍容性があり、典型的には、ヒトまたは動物に投与したとき、アレルギー反応または同様の好ましくない反応(例えば、胃の障害、めまいなど)を引き起こさない分子部分および組成物に関する。「医薬的に許容される」との用語は、政府または州政府の監督機関によって承認されたものを意味するか、または米国薬局方または動物(さらに特定のにはヒト)に使用するため

10

20

30

40

50

の他の一般的に認識されている薬局方で列挙されている。

【0043】

本発明によれば、「溶媒和物」との用語は、別の分子（ほとんどの場合、極性溶媒であると思われる）が非共有結合を介して接続した本発明の活性化合物の任意の形態を意味すると理解すべきである。溶媒和物の例としては、水和物およびアルコール、例えば、メタノールが挙げられる。好ましくは、溶媒和物は、医薬的に許容される溶媒和物である。

【0044】

塩および溶媒和物の調製は、当該技術分野で既知の方法によって行うことができる。例えば、本明細書に提供される化合物の医薬的に許容される塩は、1個以上の塩基性部分を含む親化合物から従来の化学方法によって合成される。一般的に、このような塩は、例えば、水中または有機溶媒中、またはこの2種の混合物中、これらの化合物の遊離塩基の形態と、適切な塩基または酸とを反応させることによって調製される。一般的に、エーテル、酢酸エチル、エタノール、イソプロパノールまたはアセトニトリルのような非水系媒体が好ましい。酸付加塩の例としては、鉱物酸付加塩（例えば、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、硫酸塩、硝酸塩、リン酸塩）、有機酸付加塩、例えば、酢酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、クエン酸塩、シュウ酸塩、コハク酸塩、酒石酸塩、リンゴ酸塩、マンデル酸塩、メタンスルホン酸塩およびp-トルエンスルホン酸塩が挙げられる。好ましい実施形態では、塩は、塩酸塩またはフマル酸塩である。

10

【0045】

ある好ましい医薬的に許容される形態は、結晶形態である（医薬組成物中の結晶形態を含む）。塩および溶媒和物の場合、さらなるイオン性部分および溶媒部分も非毒性でなければならない。本発明の化合物は、異なる多形形態で存在していてもよく、本発明がこのようなあらゆる形態を包含することを意図している。

20

【0046】

式(I)の化合物のプロドラッグである任意の化合物は、本発明の範囲内である。「プロドラッグ」との用語は、最も広い意味で用いられ、in vivoで本発明の化合物に変換される誘導体を包含する。所与の作用を起こす化合物のプロドラッグを製造するよく知られた方法の例は、当業者には知られており、例えば、Krogsgaard-Larsenら、Textbook of Drug designおよびDiscovery、Taylor & Francis(2002年4月)の中に見つけることができる。このような誘導体は、当業者なら容易に思いつくと思われる、分子中に存在する官能基に依存して、限定されないが、親化合物の以下の誘導体が挙げられる。エステル、アミノ酸エステル、リン酸エステル、金属塩、スルホン酸エステル、カルバメート、アミド。

30

【0047】

本発明の化合物は、1つ以上の同位体を豊富に含む原子が存在することのみが異なる化合物を含むことも意味している。例えば、本発明の構造を有するが、水素を重水素または三重水素に置き換えた化合物、または炭素を $^{13}\text{C}$ または $^{14}\text{C}$ を豊富に含む炭素で置き換えたもの、または窒素を $^{15}\text{N}$ を豊富に含む窒素と置き換えたものは、本発明の範囲に含まれる。

40

【0048】

上に記載した式(I)によってあらわされる本発明の化合物は、多重結合の存在に依存するキラル中心または異性体の存在に依存して、エナンチオマーを含んでいてもよい（例えば、Z、E）。1種類の異性体、エナンチオマーまたはジアステレオ異性体およびこれらの混合物は、本発明の範囲に含まれる。

【0049】

式(I)の化合物の使用

好ましい実施形態によれば、炎症性疾患は、炎症性腸疾患(IBD)、関節リウマチ(RA)、良性前立腺過形成、パレット病、喘息、骨格筋および腱の修復、潰瘍性大腸炎、リーシュマニア症および自己免疫疾患、好ましくはクローン病から選択される。さらなる

50

実施形態によれば、疾患は、癌であり、例えば、転移癌、乳癌、食道癌、結腸癌、結腸上皮癌、胃癌、白血病、メラノーマ、子宮上皮癌、非小細胞肺癌、小細胞肺癌、卵巣癌、卵巣上皮癌、前立腺癌、腎臓癌 (renal cancer)、肝臓癌、膵臓上皮癌、腎臓癌 (kidney cancer)、膀胱癌、前立腺癌、精巣癌、骨癌、皮膚癌、肉腫、カポジ肉腫、脳腫瘍、筋肉腫、神経芽細胞腫、リンパ腫および多発性骨髄腫からなる群から選択される。

【0050】

「治療」または「治療するため」または「治療すること」との用語は、本明細書の内容では、疾患またはこの疾患に関連する1つ以上の症状を予防、軽減するか、またはなくすための本発明の化合物または製剤の投与を意味する。「治療」は、その疾患の生理学的な後遺症を予防、軽減するか、またはなくすことも包含する。

10

【0051】

「軽減する」との用語は、本明細書の内容では、主観的 (患者の感覚) または客観的 (測定されるパラメータ) のいずれかで、治療される患者の状況のなんらかの改善を意味すると理解される。

【0052】

医薬組成物

さらなる態様によれば、本発明は、上に定義した式 (I) の化合物、またはその医薬的に許容される塩、プロドラッグまたは溶媒和物と、少なくとも1つの医薬的に許容される担体とを含む医薬組成物に関する。

20

【0053】

「担体」との用語は、活性成分とともに投与される希釈剤、アジュバント、賦形剤またはビヒクルを指す。このような医薬担体は、滅菌液 (例えば、水、および石油、動物由来、植物由来または合成由来、例えば、ピーナッツ油、大豆油、鉱物油、ゴマ油などを含む油) であってもよい。水または生理食塩水溶液およびデキストロス水溶液およびグリセロール溶液は、好ましくは担体として使用され、特に、注射用溶液のための担体として使用される。適切な医薬担体は、E. W. Martin による「Remington's Pharmaceutical Sciences」、第21版、2005年; または「Handbook of Pharmaceutical Excipients」、Rowe C. R.; Paul J. S.; Marian E. Q.、第16版に記載されている。好ましくは、本発明の担体は、政府または州政府の監督機関によって承認されているか、または米国薬局方、または米国薬局方または動物 (さらに特定のにはヒト) に使用するための他の一般的に認識されている薬局方に列挙されている。

30

【0054】

本発明の医薬組成物を投与するのに望ましい医薬形態を製造するのに必要な担体および補助物質は、特に、選んだ投与医薬形態によって変わるだろう。このような医薬組成物を投与する医薬形態は、当業者が知っている従来の方法にしたがって製造されるだろう。異なる活性成分投与方法、使用すべき賦形剤、およびこれらを製造する方法の総説は、E. W. Martin による「Remington's Pharmaceutical Sciences」、第21版、2005年; または「Handbook of Pharmaceutical Excipients」、Rowe C. R.; Paul J. S.; Marian E. Q.、第16版の中に見いだすことができる。

40

【0055】

医薬組成物の例としては、経口投与、局所投与または非経口投与のための任意の固体 (錠剤、丸薬、カプセル、顆粒など) または液体 (溶液、懸濁物またはエマルション) の組成物が挙げられる。

【0056】

好ましい実施形態では、医薬組成物は、経口形態である。経口投与に適切な投薬形態は、錠剤またはカプセルであってもよく、当該技術分野で既知の従来からある賦形剤、例えば、結合剤 (例えば、シロップ、アカシア、ゼラチン、ソルビトール、トラガcant また

50

はポリビニルピロリドン) ; フィラー (例えば、ラクトース、糖、トウモロコシデンプン、リン酸カルシウム、ソルビトールまたはグリシン) ; 錠剤化滑沢剤 (例えば、ステアリン酸マグネシウム) ; 崩壊剤 (例えば、デンプン、ポリビニルピロリドン、ナトリウムデンプングリコラート、または微結晶性セルロース) ; または医薬的に許容される湿潤剤 (例えば、ラウリル硫酸ナトリウム) を含んでいてもよい。

【0057】

ブレンド、充填または錠剤化といった従来の方法によって固体経口組成物を調製してもよい。大量のフィラーを利用する組成物全体に活性薬剤を分布させるために、ブレンド操作を繰り返してもよい。このような操作は、当該技術分野で従来からある。錠剤を、例えば、湿式または乾式の顆粒化によって調製し、場合により、通常の医薬品実務でよく知られた方法にしたがって、特に、腸溶性コーティングを用いてコーティングしてもよい。

10

【0058】

また、医薬組成物を非経口投与に合うように、例えば、適切な単位投薬形態の滅菌溶液、懸濁物または凍結乾燥製品になるように調節してもよい。増量剤、緩衝剤または界面活性剤のような適度の賦形剤を使用することができる。

【0059】

上述の製剤は、例えば、スペイン国薬局方および米国薬局方および類似の参考文献に記載されているか、または参照されている標準的な方法を用いて調製される。

【0060】

一般的に、本発明の化合物の有効投与量は、選択した化合物の相対的な効力、治療される障害の重篤度、罹患者の体重によって変わる。しかし、活性化合物は、典型的には、1日に1回以上 (例えば、1日に1、2、3または4回) 投与され、典型的な1日の合計投薬量は、0.01 ~ 1000 mg / kg / 日の範囲である。

20

【0061】

本発明の医薬組成物を、他の活性成分 (例えば、炎症性疾患の治療に使用するためのさらなる化合物) と組み合わせて使用することができる。この組成物は、同時、別個、または順次といった様式で投与するために、各構成要素 (式 (I) の化合物またはその医薬的に許容される塩、プロドラッグまたは溶媒和物と、さらなる活性成分) の製剤として使用することができる。

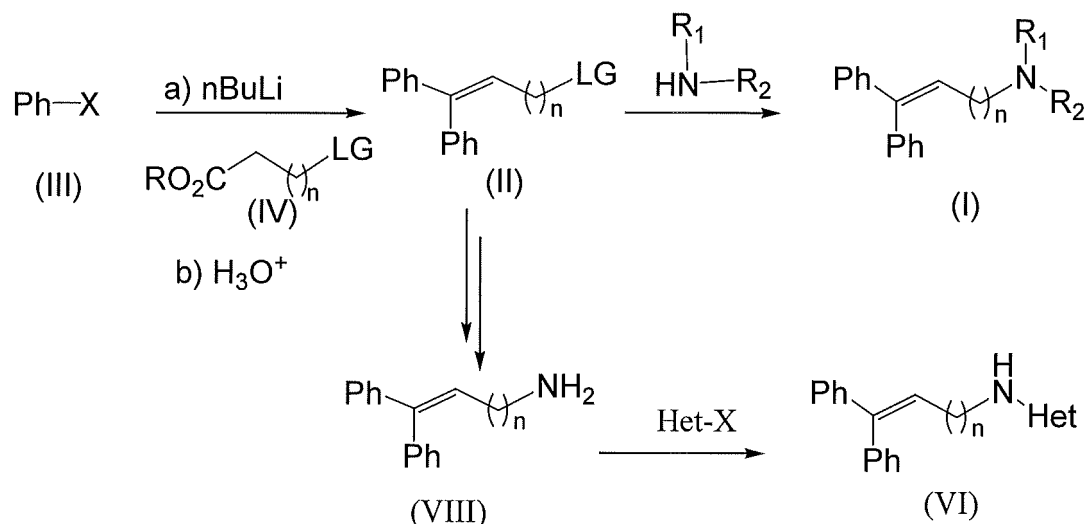
【0062】

30

式 (I) の化合物の合成

本発明の化合物を、利用可能な合成方法によって多段階の連続で合成することができる。例えば、本発明の化合物を、以下に示す一般的なスキーム1にまとめた方法によって調製することができる。

## 【化 1 2】



スキーム 1

10

## 【0063】

具体的な実施形態では、塩基および有機溶媒が存在する状態で、誘導体 (II) を  $\text{R}_1$  基および  $\text{R}_2$  基を有するアミンで置換する反応によって式 (I) の化合物を調製することができる。好ましい実施形態によれば、ジイソプロピルエチルアミンまたは炭酸カリウムを塩基として使用する。別の好ましい実施形態によれば、有機溶媒は、アセトニトリルまたはエタノールである。化合物 (II) 中に存在する脱離基 (LG) は、好ましくは、ハロゲンおよびスルホネートから選択される。さらに好ましくは、脱離基はプロミドである。

20

## 【0064】

さらに、アミンが一級アミン ( $\text{R}_1 = \text{H}$ ) である場合、得られた化合物 (I) を塩基存在下、ハロゲン化アルキル ( $\text{R}_1 - \text{X}$ ;  $\text{R}_1$  が  $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$  アルキルまたは  $\text{C}_7 \sim \text{C}_{15}$  アラルキルである) で処理することによって、さらにアルキル化することができる。

## 【0065】

具体的な実施形態では、フェニル・リチウムハロゲン化物を式 (V) のエステルに付加し、さらに脱水反応によって式 (II) の化合物を調製することができる。好ましい実施形態によれば、有機リチウム化合物は、 $n$ -ブチルリチウムをハロゲン化フェニルに付加することによって調製される。別の好ましい実施形態によれば、脱水工程は、酸存在下で行われる。好ましい実施形態では、酸は  $\text{H}_2\text{SO}_4$  である。好ましくは、化合物 (II) の合成は、エーテル系溶媒存在下で行われる。さらに好ましくは、ジエチルエーテルおよびテトラヒドロフランから選ばれる。

30

## 【0066】

具体的な実施形態では、式 (VI) の化合物 (すなわち  $\text{R}_1$  が水素であり、 $\text{R}_2$  が  $-\text{[CH(R}_3\text{)]}_m - \text{R}_4$  であり、 $m$  が 0 であり、 $\text{R}_4$  が本明細書に定義する置換または非置換ヘテロアリールである式 (I) の化合物) は、塩基および有機溶媒が存在する状態で、式 (VII) のアミンと、対応する置換または非置換のハロゲン化ヘテロアリール誘導体 ( $\text{Het-X}$ ;  $\text{X}$  は、 $\text{F}$ 、 $\text{Br}$ 、 $\text{Cl}$  または  $\text{I}$ ) との反応によって調製することができる。好ましい実施形態によれば、ジイソプロピルエチルアミンまたは炭酸カリウムを塩基として使用する。別の好ましい実施形態によれば、有機溶媒はエタノールである。アミンをアルキル化するさらなる条件は、当業者に知られている。

40

## 【0067】

具体的な実施形態では、式 (VII) の化合物は、DMF 中、化合物 (III) とナトリウムアジドとを反応させた後、THF 中、このアジドをトリフェニルホスフィンで還元することによって調製することができる。

50

## 【 0 0 6 8 】

以下、実施例によって本発明をさらに説明する。この説明は、特許請求の範囲で定義される本発明の範囲を限定することを意味するものであってはならない。

## 【実施例】

## 【 0 0 6 9 】

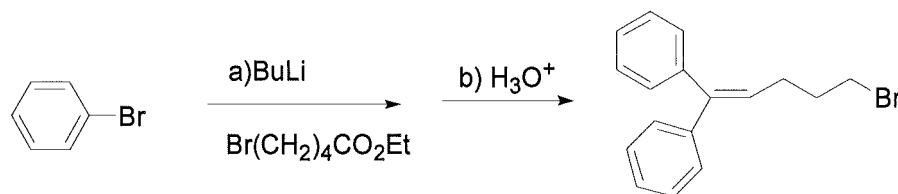
本発明の式 ( I ) の化合物を、以下に詳細に記載する一般的な調製戦略にしたがって調製した。いくつかの化合物の詳細な調製を以下に記載する。使用する反応剤はすべて市販されている。

## 【 0 0 7 0 】

実施例 1 : ( 5 , 5 - ジフェニル - ペンタ - 4 - エニル ) - ( 4 - フルオロ - ベンジル ) - アミン塩酸塩 ( 化合物 3 ) の合成

工程 1 . 5 - ブロモ - 1 , 1 - ビスフェニルペンテンの合成

## 【化 1 3】



ブロモベンゼン ( 2 0 . 8 6 m L 、 0 . 2 2 5 m o l ) の無水 E t <sub>2</sub> O ( 6 0 m L ) 溶液を、アルゴン雰囲気下、温度を 5 ~ 1 0 に維持しつつ、2 . 5 M n - ブチルリチウム ( 1 0 0 m L 、 0 . 2 5 0 m o l ) と無水 E t <sub>2</sub> O ( 1 0 0 m L ) の混合物に加えた。攪拌を 1 0 でさらに 1 5 分間続けた後、混合物を - 7 0 まで冷却した。温度を - 6 5

未満に維持しつつ、5 - ブロモ吉草酸エチル ( 1 4 . 5 4 m L 、 0 . 0 9 0 m o l ) の無水 E t <sub>2</sub> O ( 6 0 m L ) 溶液を加えた。添加が終了したら、混合物を - 7 0 で 2 . 5 時間攪拌した。温度を 0 未満に維持しつつ、冷水 ( 7 5 m L ) および冷 1 N H C l 水溶液 ( 3 5 m L ) を続けて加えた。反応混合物を 1 5 分間攪拌して温度を 0 より高い温度まで上げ、相を分離させた。水相を E t <sub>2</sub> O ( 7 5 m L ) で抽出し、有機相を合わせ、水 ( 6 0 m L ) および塩水 ( 6 0 m L ) で洗浄した。溶液を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、溶媒を減圧下で蒸発させ、固体 4 6 . 5 g を得て、これを 2 - プロパノール ( 2 2 5 m L ) に溶解した。2 0 % H <sub>2</sub> S O <sub>4</sub> 水溶液 ( 2 5 m L ) を加え、環流状態で混合物を 1 時間攪拌した。溶媒を減圧下で蒸発させて残渣を得て、これを C H <sub>2</sub> C l <sub>2</sub> ( 4 0 0 m L ) と飽和 N a H C O <sub>3</sub> 溶液 ( 7 5 m L ) とに分配した。相を分離させ、水相をさらに C H <sub>2</sub> C l <sub>2</sub> ( 7 5 m L ) で抽出した。有機相を合わせ、水 ( 7 5 m L ) 、塩水 ( 7 5 m L ) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。溶媒を減圧下で蒸発させ、5 - ブロモ - 1 - 1 - ビスフェニルペンテン ( 2 0 . 0 g 、 7 3 . 7 % ) を黄色油状物として得た。<sup>1</sup> H N M R ( C D C l <sub>3</sub> ) , ( p p m ) : 7 . 2 - 7 . 4 ( m , 1 0 H ) ; 6 . 2 ( t , 1 H ) ; 3 . 3 ( t , 2 H ) ; 2 . 3 ( q , 2 H ) ; 1 . 9 ( q , 2 H ) 。

## 【 0 0 7 1 】

さらなる化合物

工程 2 . ( 5 , 5 - ジフェニル - ペンタ - 4 - エニル ) - ( 4 - フルオロ - ベンジル ) - アミンの合成

10

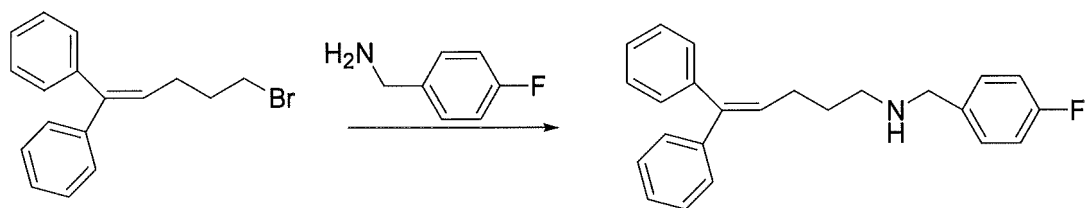
20

30

40



## 【化 1 4】



4 - フルオロ - ベンジルアミン ( 0 . 6 2 g 、 5 m m o l ) および  $K_2CO_3$  ( 0 . 7 g 、 5 m m o l ) を、5 - ブロモ - 1 - 1 - ビスフェニルペンテン ( 0 . 7 5 g 、 2 . 5 m m o l ) のアセトニトリル 2 5 m L 溶液に加えた。この反応物を攪拌しつつ、加熱して 1 6 時間環流させた。溶媒を減圧下で除去し、水を加え、混合物を  $CH_2Cl_2$  で抽出した ( 5 0 m L × 3 回 ) 。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、溶媒を減圧下で蒸発させて油状物を得て、これをフラッシュクロマトグラフィー ( AcOEt / ヘプタン / TEA 4 5 : 5 5 : 1 ) によって精製し、( 5 , 5 - ジフェニル - ペンタ - 4 - エニル ) - ( 4 - フルオロ - ベンジル ) - アミン 0 . 5 8 g ( 収率 6 7 . 1 % ) を黄色油状物として得た。  $^1H$  NMR (  $CDCl_3$  ) , ( ppm ) : 7 . 2 - 7 . 5 ( m , 1 2 H ) ; 7 . 0 - 7 . 1 ( m , 2 H ) ; 6 . 2 ( t , 1 H ) ; 3 . 8 ( s , 2 H ) ; 2 . 7 ( t , 2 H ) ; 2 . 3 ( c , 2 H ) ; 1 . 7 ( q , 2 H ) 。  $^{13}C$  NMR (  $CDCl_3$  ) , ( ppm ) : 1 6 3 . 2 ; 1 4 3 . 4 ; 1 4 1 . 9 ; 1 3 9 . 5 ; 1 3 2 . 5 ; 1 3 2 . 3 ; 1 2 9 . 6 ; 1 2 8 . 3 ; 1 2 8 . 1 ; 1 2 7 . 1 ; 1 2 6 . 6 ; 1 2 5 . 7 ; 1 1 6 . 3 ; 1 1 5 . 9 ; 4 9 . 6 ; 4 5 . 3 ; 2 6 . 7 ; 2 5 . 8 。

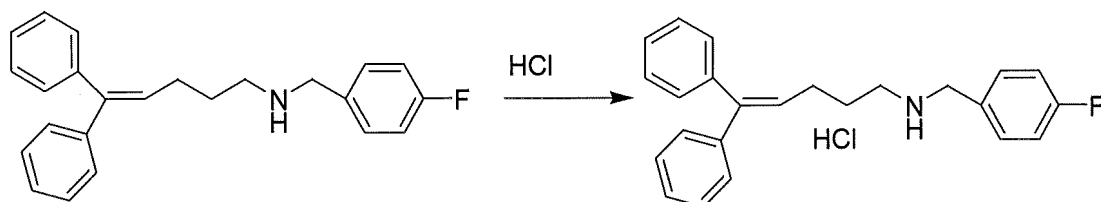
10

20

## 【 0 0 7 2 】

工程 3 . ( 5 , 5 - ジフェニル - ペンタ - 4 - エニル ) - ( 4 - フルオロ - ベンジル ) - アミン塩酸塩 ( 化合物 3 ) の合成

## 【化 1 5】



30

( 5 , 5 - ジフェニル - ペンタ - 4 - エニル ) - ( 4 - フルオロ - ベンジル ) - アミン ( 1 g 、 3 m m o l ) の無水  $Et_2O$  1 0 0 m L 溶液に、HCl の 1 M 無水  $Et_2O$  溶液 ( 3 m L 、 3 m m o l ) を 1 0 分以内に加えた。反応物を 3 0 分間攪拌した。固体を濾過し、結晶化皿に移し、減圧オーブン中、5 0 ° で乾燥させた ( 0 . 9 g 、 収率 8 4 . 7 % ) 。  $MP = 1 2 8 . 0 \sim 1 3 0 . 1$  。  $^1H$  NMR (  $CDCl_3$  ) , ( ppm ) : 9 . 9 ( bs , 2 H ) ; 7 . 6 - 7 . 5 ( m , 2 H ) ; 7 . 3 - 7 . 0 ( m , 1 2 H ) ; 5 . 9 ( t , 1 H ) ; 4 . 0 ( bs , 2 H ) ; 2 . 7 ( t , 2 H ) ; 2 . 2 - 1 . 9 ( m , 4 H ) 。  $^{13}C$  NMR (  $CDCl_3$  ) , ( ppm ) : 1 6 3 . 2 ; 1 4 3 . 4 ; 1 4 1 . 9 ; 1 3 9 . 5 ; 1 3 2 . 5 ; 1 3 2 . 3 ; 1 2 9 . 6 ; 1 2 8 . 3 ; 1 2 8 . 1 ; 1 2 7 . 1 ; 1 2 6 . 6 ; 1 2 5 . 7 ; 1 1 6 . 3 ; 1 1 5 . 9 ; 4 9 . 6 ; 4 5 . 3 ; 2 6 . 7 ; 2 5 . 8 。

40

## 【 0 0 7 3 】

式 ( I ) の化合物について上に記載した一般的な合成方法にしたがって、具体的には、5 - ブロモ - 1 - 1 - ビスフェニルペンテンと、対応するアリールベンジルアミンとの反応によって以下の化合物を得た。

## 【 0 0 7 4 】

実施例 2 : ( 5 , 5 - ジフェニル - ペンタ - 4 - エニル ) - ( 4 - トリフルオロメトキシ

50

ベンジル)アミン塩酸塩(化合物2)  $^1\text{H}$ -NMR( $\text{CDCl}_3$ ), (ppm): 7.2(m, 14H); 6.1(t, 1H); 3.8(s, 2H); 2.7(t, 2H); 2.2(q, 2H); 1.7(m, 2H)。

【0075】

実施例3: (5, 5-ジフェニル-ペンタ-4-エニル)-(4-トリフルオロメチルベンジル)アミン塩酸塩(化合物1) m.p.: 121.4~122.7。  $^1\text{H}$ -NMR( $\text{CDCl}_3$ ), (ppm): 10.1(s, 2H,); 7.7-7.6(m, 4H); 7.0-6.8(m, 10H); 5.9(t, 2H,); 4.0(s, 2H); 2.6(bs, 2H); 2.1-1.9(m, 4H)。

【0076】

実施例4: (5, 5-ジフェニル-ペンタ-4-エニル)-(4-メトキシベンジル)アミン塩酸塩(化合物4) m.p.: 69.2~73.8。  $^1\text{H}$ -NMR( $\text{CDCl}_3$ ), (ppm): 9.7(bs, 2H); 7.4(d, 2H); 7.3-7.0(m, 10H); 6.8(d, 2H); 5.9(t, 1H); 3.9(bs, 2H); 3.7(s, 3H); 2.6(bs, 2H,); 2.1-1.9(m, 4H)。

【0077】

実施例5: (5, 5-ジフェニル-ペンタ-4-エニル)-チオフェン-3-イルメチルアミン塩酸塩(化合物5) m.p.: 108.0-109.7。  $^1\text{H}$ -NMR( $\text{CDCl}_3$ ) (ppm): 9.8(bs, 2H); 7.5-7.4(m, 1H); 7.3-7.0(m, 12H); 5.9(t, 1H); 4.0(bs, 2H); 2.7(bs, 2H); 2.1-1.9(m, 4H)。

【0078】

実施例6: (5, 5-ジフェニル-ペンタ-4-エニル)-チオフェン-2-イルメチル-アミン塩酸塩(化合物6) m.p.: 161.0~161.6。  $^1\text{H}$ -NMR( $\text{CDCl}_3$ ), (ppm): 7.4-7.1(m, 11H); 6.9(m, 2H); 6.1(t, 1H); 4.0(s, 2H); 2.7(t, 2H); 2.2(q, 2H); 1.6(m, 2H)。

【0079】

実施例7: (5, 5-ジフェニル-ペンタ-4-エニル)ピリジン-2-イルメチルアミン塩酸塩(化合物7) m.p.: 125.0~126.9。  $^1\text{H}$ -NMR( $\text{CDCl}_3$ ), (ppm): 8.5(m, 1H); 7.8(m, 2H); 7.4-7.0(m, 11H); 5.9(t, 1H); 4.4(s, 2H); 2.9(t, 2H); 2.2-2.0(m, 4H)。

【0080】

実施例8: (5, 5-ジフェニル-ペンタ-4-エニル)フラン-2-イルメチルアミン塩酸塩(化合物8) m.p.: 139.0~141.3。  $^1\text{H}$ -NMR( $\text{DMSO}-d_6$ ), (ppm): 9.5(bs, 2H); 7.7(m, 1H); 7.5-7.0(m, 10H); 6.6(m, 1H); 6.5(m, 1H); 6.0(t, 1H); 4.1(bs, 2H); 2.8(bs, 2H); 2.1-2.0(m, 2H); 1.8-1.7(m, 2H)。

【0081】

実施例9: (5, 5-ジフェニル-ペンタ-4-エニル)-(3-トリフルオロメトキシベンジル)アミン塩酸塩(化合物9) m.p.: 102.4~104.0。  $^1\text{H}$ -NMR( $\text{CDCl}_3$ ), (ppm): 10.0(bs, 2H); 7.6-7.0(m, 14H); 5.9(t, 1H); 4.0(s, 2H); 2.7(bs, 2H); 2.1-1.9(m, 4H)。

【0082】

実施例10: (5, 5-ジフェニル-ペンタ-4-エニル)-(2-トリフルオロメトキシベンジル)アミン塩酸塩(化合物10) m.p.: 109.0~110.7。  $^1\text{H}$ -NMR( $\text{CDCl}_3$ ), (ppm): 10.0(bs, 2H), 8.0(m, 1H)

10

20

30

40

50

; 7.4 - 7.0 (m, 13H); 5.9 (t, 1H); 4.2 (s, 2H); 2.7 (bs, 2H); 2.1 - 2.0 (m, 4H)。

【0083】

実施例 11: (1H - ベンゾイミダゾール - 2 - イルメチル) - (5, 5 - ジフェニル - ペンタ - 4 - エニル) アミン塩酸塩 (化合物 11) m.p.: 251.0 - 253.8。<sup>1</sup>H - NMR (DMSO - d<sub>6</sub>), (ppm): 10.1 (bs, 2H); 7.8 - 7.1 (m, 14H); 6.2 (bs, 2H); 6.1 (t, 1H); 4.6 (s, 2H); 3.0 (bs, 2H); 2.1 - 2.0 (m, 2H); 1.8 - 1.0 (m, 2H)。

【0084】

実施例 12: (4, 4 - ジフェニル - ブタ - 3 - エニル) - (4 - トリフルオロメトキシベンジル) アミン塩酸塩 (化合物 12) m.p.: 126 - 128。<sup>1</sup>H - NMR (CDCl<sub>3</sub>), (ppm): 10.1 (s, 1H); 6.1 (t, 1H); 7.5 (d, 2H); 7.3 - 7.0 (m, 12H); 3.9 (s, 2H); 2.8 (m, 2H); 2.6 (m, 2H)。

【0085】

実施例 13: (4, 4 - ジフェニル - ブタ - 3 - エニル) - チオフェン - 2 - イルメチル - アミン塩酸塩 (化合物 13) m.p.: 163 - 165.5。<sup>1</sup>H - NMR (CDCl<sub>3</sub>), (ppm): 2.3 (q, 2H); 2.8 (t, 2H); 4.0 (s, 2H); 6.1 (t, 1H); 6.9 (m, 2H); 7.0 (m, 8H); 7.4 (m, 3H)。

【0086】

実施例 14: (6, 6 - ジフェニル - ヘキサ - 5 - エニル) - (4 - トリフルオロメトキシベンジル) アミン塩酸塩 (化合物 14) m.p.: 109 ~ 110.5。<sup>1</sup>H - NMR (CDCl<sub>3</sub>), (ppm): 10.0 (m, 2H); 7.6 (d, 2H); 7.4 - 7.0 (m, 14H); 6.0 (t, 1H); 3.9 (s, 2H); 2.7 (s, 2H); 2.1 (q, 2H); 1.8 (m, 2H); 1.5 (m, 2H)。

【0087】

実施例 15: (6, 6 - ジフェニル - ヘキサ - 5 - エニル) - (3 - トリフルオロメトキシベンジル) アミン塩酸塩 (化合物 15) m.p.: 96.6 ~ 98.5。<sup>1</sup>H - NMR (CDCl<sub>3</sub>), (ppm): 7.4 - 7.0 (m, 13H); 6.1 (t, 1H); 3.8 (s, 2H); 2.6 (t, 2H), 2.2 (q, 2H); 1.6 (m, 4H)。

【0088】

実施例 16: ベンジル - (5, 5 - ジフェニル - ペンタ - 4 - エニル) - メチル - アミン塩酸塩 (化合物 16) <sup>1</sup>H - NMR (CDCl<sub>3</sub>), (ppm): 12.5 (s, 1H); 7.0 - 7.6 (m, 15H); 5.9 (t, 1H); 4.1 (s, 2H); 2.9 - 2.6 (m, 2H); 2.6 (s, 3H); 2.2 - 1.8 (m, 4H)。

【0089】

実施例 17: (5, 5 - ジフェニル - ペンタ - 4 - エニル) - (1 - フェニル - エチル) - アミン塩酸塩 (化合物 17) <sup>1</sup>H - NMR (CDCl<sub>3</sub>), (ppm): 10.1 (bs, 1H); 9.8 (bs, 1H); 7.6 - 7.0 (m, 15H); 5.9 (t, 1H); 4.16 (t, 1H); 2.6 (bs, 2H); 2.0 (m, 4H); 1.9 (d, 3H)。

【0090】

実施例 18: ベンズヒドリル - (5, 5 - ジフェニル - ペンタ - 4 - エニル) - アミン塩酸塩 (化合物 18) <sup>1</sup>H - NMR (CDCl<sub>3</sub>), (ppm): 10.3 (bs, 2H); 7.6 - 7.0 (m, 20H); 5.8 (t, 1H); 5.1 (bs, 1H); 2.5 (bs, 2H); 1.9 - 1.7 (m, 4H)。

【0091】

10

20

30

40

50

実施例 19 : ( 5 , 5 - ジフェニル - ペンタ - 4 - エニル ) - ( 2 - フルオロベンジル ) アミン塩酸塩 ( 化合物 19 )  $^1\text{H}$  - NMR (  $\text{CDCl}_3$  ) ( ppm ) : 10.0 ( s , 2 H ) ; 7.4 - 6.9 ( m , 15 H ) ; 6.0 ( t , 1 H ) ; 4.0 ( s , 2 H ) ; 2.7 ( m , 2 H ) ; 2.2 - 2.0 ( m , 4 H ) 。

【 0092 】

実施例 20 : ( 4 - クロロベンジル ) - ( 5 , 5 - ジフェニル - ペンタ - 4 - エニル ) アミン塩酸塩 ( 化合物 20 )  $^1\text{H}$  - NMR (  $\text{CDCl}_3$  ) , ( ppm ) : 1.7 ( m , 2 H ) ; 2.2 ( m , 2 H ) ; 2.7 ( m , 2 H ) ; 4.0 ( s , 2 H ) ; 6.1 ( t , 1 H ) ; 7.5 - 7.0 ( m , 14 H ) ; 10.0 ( bs , 2 H ) 。

【 0093 】

実施例 21 : 4 - [ ( 5 , 5 - ジフェニル - ペンタ - 4 - エニルアミノ ) - メチル ] ベンゾニトリル塩酸塩  $^1\text{H}$  - NMR (  $\text{CDCl}_3$  ) , ( ppm ) : 10.2 ( s , 2 H ) ; 7.8 - 7.6 ( m , 4 H ) ; 7.4 - 7.0 ( m , 10 H ) ; 5.9 ( t , 1 H ) ; 4.1 ( s , 2 H ) ; 2.7 ( m , 2 H ) ; 2.2 ( m , 2 H ) ; 2.0 ( m , 2 H ) 。

【 0094 】

実施例 22 : ( 4 , 4 - ジフェニル - ブタ - 3 - エニル ) - ( 4 - トリフルオロメチルベンジル ) アミン塩酸塩  $^1\text{H}$  - NMR (  $\text{CDCl}_3$  ) ( ppm ) : 11.0 ( bs , 2 H ) ; 7.6 ( m , 4 H ) ; 7.4 - 7.2 ( m , 8 H ) ; 7.1 ( m , 2 H ) ; 6.1 ( t , 1 H ) ; 4.0 ( s , 2 H ) ; 2.9 ( t , 2 H ) ; 2.6 ( m , 2 H ) 。

【 0095 】

実施例 23 : ( 4 , 4 - ジフェニル - ブタ - 3 - エニル ) - ( 4 - フルオロ - ベンジル - アミン塩酸塩  $^1\text{H}$  - NMR (  $\text{CDCl}_3$  ) , ( ppm ) : 10.0 ( s , 2 H ) ; 7.6 - 7.4 ( m , 10 H ) ; 7.0 - 6.8 ( m , 4 H ) ; 6.1 ( t , 1 H ) ; 3.9 ( m , 2 H ) ; 2.8 ( m , 2 H ) ; 2.5 ( m , 2 H ) 。

【 0096 】

実施例 24 : ベンジル - ( 4 , 4 - ジフェニル - ブタ - 3 - エニル ) アミン塩酸塩  $^1\text{H}$  - NMR (  $\text{CDCl}_3$  ) , ( ppm ) : 10.0 ( bs , 2 H ) ; 7.5 - 7.2 ( m , 13 H ) ; 7.0 ( m , 2 H ) ; 6.1 ( t , 1 H ) ; 3.9 ( s , 2 H ) ; 2.9 ( m , 2 H ) ; 2.6 ( m , 2 H ) 。

【 0097 】

実施例 25 : ( 4 , 4 - ジフェニル - ブタ - 3 - エニル ) - ( 3 - トリフルオロメトキシ 1 ベンジル ) アミン塩酸塩  $^1\text{H}$  - NMR (  $\text{CDCl}_3$  , ( ppm ) : 10.2 ( bs , 2 H ) ; 7.8 ( d , 1 H ) ; 7.6 ( m , 2 H ) ; 7.5 ( m , 1 H ) ; 7.7 - 7.4 ( m , 10 H ) ; 6.1 ( t , 1 H ) ; 4.0 ( s , 2 H ) ; 2.9 ( m , 2 H ) ; 2.6 ( m , 2 H ) 。

【 0098 】

実施例 26 : ( 4 , 4 - ジフェニル - ブタ - 3 - エニル ) - ( 3 - フルオロベンジル ) アミン塩酸塩  $^1\text{H}$  - NMR (  $\text{CDCl}_3$  ) , ( ppm ) : 10.0 ( bs , 2 H ) ; 7.4 - 7.7 ( m , 14 H ) ; 6.1 ( t , 1 H ) ; 4.0 ( s , 2 H ) ; 2.9 ( m , 2 H ) ; 2.6 ( m , 2 H ) 。

【 0099 】

実施例 27 : ( 1 - ( 5 , 5 - ジフェニル - ペンタ - 4 - エニル ) - 2 - メチル - 1 H - ベンゾイミダゾール ( 化合物 27 ) の合成

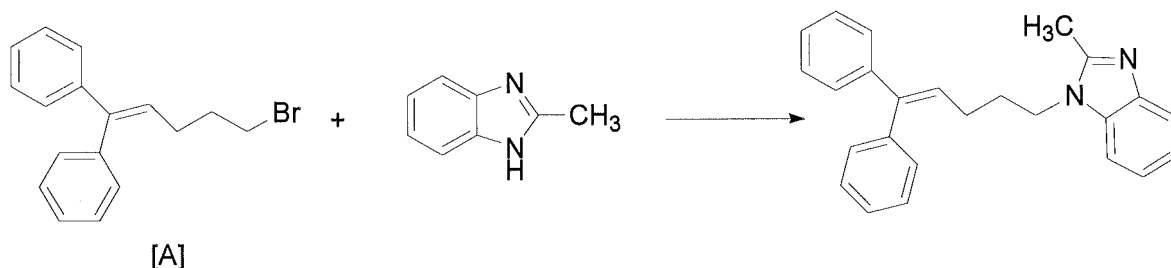
10

20

30

40

【化 1 6】



10

2 - メチル - ベンズイミダゾール ( 0 . 6 6 g 、 5 . 0 m m o l ) の無水 D M F 2 0 m L 溶液をあらかじめ冷却しておき ( 氷 / 水冷却浴 ) 、これに水素化ナトリウム ( 0 . 2 4 g 、 6 0 % 油分散物、 6 . 0 m m o l ) をゆっくりと滴下した。2 時間後、5 - ブロモ - 1 , 1 - ビスフェニルペンテン ( 1 . 5 g 、 5 . 0 m m o l ) を滴下し、得られた混合物を 2 0 時間撹拌した。気体の発生が収まるまでメタノール ( 3 m L ) を加えることによって反応を停止させた。水 ( 1 2 0 m L ) で希釈し、酢酸エチルで抽出した ( 2 5 m L × 3 回 ) 。有機抽出物を塩水で洗浄し ( 2 0 m L × 1 回 ) 、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、低圧下で溶媒を除去して残渣 ( 1 . 9 g ) を得て、これをフラッシュクロマトグラフィー ( D C M / M e O H 9 8 : 2 ) によって精製し、黄色固体 1 . 5 g ( 4 . 2 m m o l 、収率 6 0 % ) を得た。 <sup>1</sup> H - N M R ( C D C l <sub>3</sub> ) , ( p p m ) : 7 . 7 ( m , 1 H ) ; 7 . 4 - 7 . 0 ( m , 1 3 H ) ; 6 . 0 ( t , 1 H ) ; 4 . 0 ( t , 2 H ) ; 2 . 5 ( s , 3 H ) ; 2 . 3 ( q , 2 H ) ; 1 . 9 ( m , 2 H ) 。

20

【 0 1 0 0 】

類似の様式で以下の化合物を調製した。

【 0 1 0 1 】

実施例 28 : 1 - ( 5 , 5 - ジフェニル - ペンタ - 4 - エニル ) - 1 H - イミダゾール ( 化合物 28 )  $^1\text{H-NMR}$  (  $\text{CDCl}_3$  ) , ( ppm ) : 7 . 5 - 7 . 2 ( m , 11 H ) ; 7 . 0 ( s , 1 H ) ; 6 . 8 ( s , 1 H ) ; 6 . 1 ( t , 1 H ) ; 3 . 9 ( t , 2 H ) ; 2 . 2 ( q , 2 H ) ; 1 . 9 ( m , 2 H ) 。

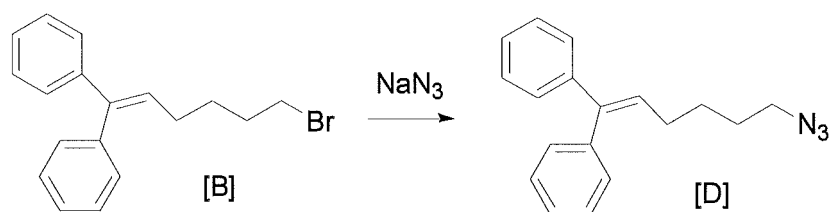
【 0 1 0 2 】

30

実施例 29 : ( 2 - クロロ - 9 H - プリン - 6 - イル ) - ( 6 , 6 - ジフェニル - ヘキサ  
- 5 - エニル ) - アミン ( 化合物 29 ) の合成

工程 1 . 6 - アジド - 1 , 1 - ジフェニル - 1 - ヘキセン中間体「D」の合成

【化 1 7】



40

6 - ブロモ - 1 , 1 - ジフェニル - 1 - ヘキセン ( 5 0 . 0 g 、 1 5 8 m m o l ) およ  
びナトリウムアジド ( 3 1 . 0 g 、 4 7 6 m m o l ) 、 D M F ( 2 5 0 m L ) の混合物を  
周囲温度で 1 6 時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチル ( 4 0 0 m L ) で希釈し、飽和 N  
H <sub>4</sub> C l 水溶液で洗浄した ( 1 0 0 m L × 3 回 ) 。有機抽出物を塩水で洗浄し ( 6 0 m L  
× 1 回 ) 、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、溶媒物を低圧で除去し、無色油状物 4 1 g ( 1 4 8 m m o l 、 9 6 . 6 8 % ) を得て、6 - アジド - 1 , 1 - ジフェニル - 1 - ヘキセ  
ンであると特定した。 <sup>1</sup> H - N M R ( C D C l <sub>3</sub> ) , ( p p m ) : 7 . 4 - 7 . 1 ( m , 1 0 H ) ; 6 . 1 ( t , 1 H ) ; 3 . 2 ( t , 2 H ) ; 2 . 1 ( m , 2 H ) ; 1 . 5 (

50

m, 4 H)。

【0103】

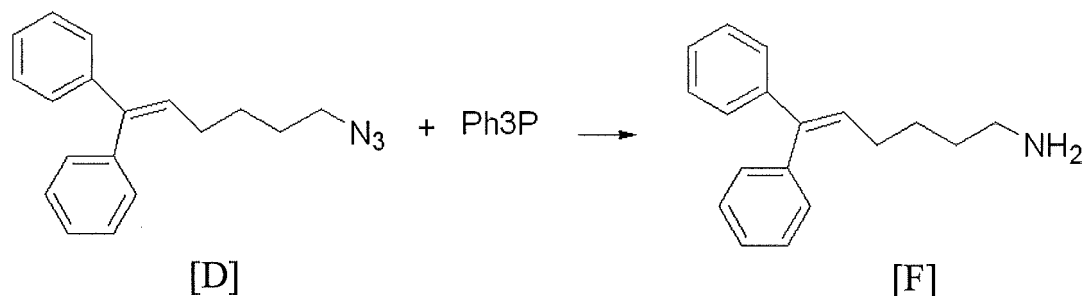
類似の様式で中間体 [A] (実施例 27 を参照) とナトリウムアジドとを反応させることによって、以下の中間体化合物を調製した。

中間体 [E] 5 - アジド - 1, 1 - ジフェニル - 1 - ペンテン。<sup>1</sup>H - NMR (CDCl<sub>3</sub>), (ppm): 7.4 - 7.0 (m, 10 H); 6.1 (t, 1 H); 3.3 (t, 2 H); 2.1 (m, 2 H); 1.6 (m, 2 H)。

【0104】

工程 2. 6, 6 - ジフェニル - ヘキサ - 5 - エニルアミン 中間体 [F] の合成

【化 18】



10

20

6 - アジド - 1, 1 - ジフェニル - 1 - ヘキセン (2.7 g、9.7 mmol) およびトリフェニルホスフィン (3.1 g、12 mmol) を THF (50 mL) および水 (2.5 mL) と混合し、この混合物を周囲温度で 20 時間撹拌した。減圧下で溶媒を除去して油状物を得て、これをフラッシュクロマトグラフィー (DCM / MeOH / Et<sub>3</sub>N 95 : 5 : 5) によって精製し、6, 6 - ジフェニル - ヘキサ - 5 - エニルアミンを黄色油状物として得た (2.4 g、収率 98%)。<sup>1</sup>H - NMR (CDCl<sub>3</sub>), (ppm): 1.4 (m, 4 H); 7.3 (m, 10 H); 6.1 (t, 1 H); 2.6 (m, 2 H); 2.2 (q, 2 H); 1.6 (s, 2 H)。

【0105】

類似の様式で以下の中間体化合物を調製した。

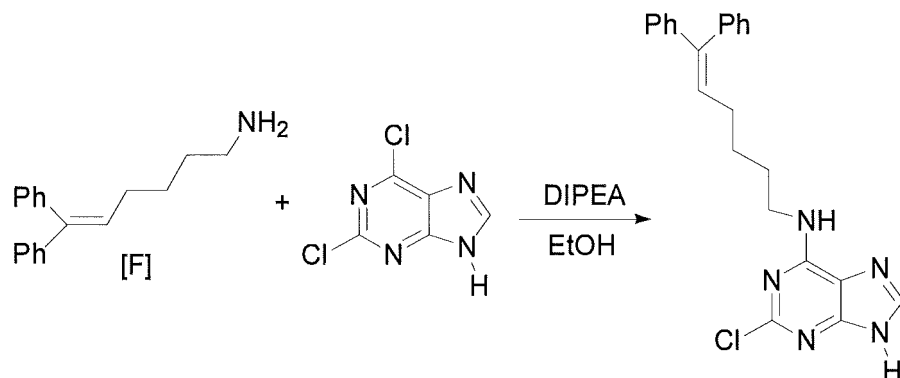
30

中間体 [G] 5, 5 - ジフェニル - ペンタ - 4 - エニルアミン <sup>1</sup>H - NMR (CDCl<sub>3</sub>), (ppm): 7.4 - 7.2 (m, 10 H); 6.1 (t, 1 H); 2.7 (t, 2 H); 2.2 (q, 2 H); 1.9 (s, 2 H); 1.6 (m, 2 H)。

【0106】

工程 3. (2 - クロロ - 9 H - プリン - 6 - イル) - (6, 6 - ジフェニル - ヘキサ - 5 - エニル) - アミン

【化 19】



40

6, 6 - ジフェニル - ヘキサ - 5 - エニルアミン (25.6 g、103 mmol) のエタノール (500 mL) 溶液に、プリン (17.0 g、90 mmol) および DIPEA

50

(15.7 mL、90 mmol)を加えた。得られた混合物を加熱して3時間環流させた。この時間が経過したら、低圧で溶媒を除去し、水(150 mL)を加え、沈殿を濾過し、メタノールで洗浄し、(2-クロロ-9H-プリン-6-イル)-(6,6-ジフェニル-ヘキサ-5-エニル)-アミンを白色固体として得た(31.76 g、(78.6 mmol、収率87.3%)(m.p.: 205.7 ~ 207.0)。<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>), (ppm): 8.1(s, 2H); 7.5-7.0(m, 10H); 6.1(t, 1H); 2.5(m, 2H); 2.1(m, 2H); 1.7-1.4(m, 4H)。

#### 【0107】

類似の様式で、6,6-ジフェニル-ヘキサ-5-エニルアミンと対応する市販の6-クロロプリン誘導体または4-クロロ-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン誘導体とを反応させることによって、以下の化合物を調製した。市販されていない化合物は、例えば、米国特許第6936713号; Eur. J. Med. Chem、2003、38、199-214; WO2005/009348; Synthesis、1994、1401; J. Am. Chem. Soc. 1956、78、784-790; J. Med. Chem. 2005、6887; J. Med. Chem. 2006、1549; および/または Eur. J. Med. Chem、2004、939に記載されるような既知の文献の方法によって調製した。

#### 【0108】

実施例30: (9-ベンジル-2-ヨード-9H-プリン-6-イル)-(6,6-ジフェニル-ヘキサ-5-エニル)アミン塩酸塩(化合物30) 6-クロロ-2-ヨード-9H-プリンとの反応によって表題化合物を得た。<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>), (ppm): 7.5(s, 1H); 7.4-7.0(m, 15H); 6.1(t, 1H); 5.7(s, 1H); 5.3(s, 2H); 3.6(s, 2H); 2.1(q, 2H); 1.6(m, 5H)。

#### 【0109】

実施例31: 9-ベンジル-N-(6,6-ジフェニル-ヘキサ-5-エニル)-9H-プリン-2,6-ジアミン(化合物31) 9-ベンジル-6-クロロ-9H-プリン-2-イルアミンとの反応によって表題化合物を得た。<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>), (ppm): 7.4-7.1(m, 15H), 6.1(t, 1H), 5.5(m, 1H, NH); 5.2(s, 2H); 4.7(s, 2H, NH<sub>2</sub>); 3.5(m, 2H); 2.2(m, 2H); 1.6(m, 4H)。

#### 【0110】

実施例32: (6,6-ジフェニル-ヘキサ-5-エニル)-(2-フェニル-9H-プリン-6-イル)アミン(化合物32) 6-クロロ-2-フェニル-9H-プリンとの反応によって表題化合物を得た。<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub> + DMSO-d<sub>6</sub>), (ppm): 8.2(m, 2H); 7.7(s, 1H); 7.4-7.0(m, 14H); 6.9(bs, 1H); 6.0(t, 1H); 3.6(m, 2H); 2.1(q, 2H); 1.8-1.4(m, 4H)。

#### 【0111】

実施例33: (6,6-ジフェニル-ヘキサ-5-エニル)-(9-メチル-2-トリフルオロメチル-9H-プリン-6-イル)アミン(化合物33) 6-クロロ-9-メチル-2-トリフルオロメチル-9H-プリンとの反応によって表題化合物を得た。<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>), (ppm): 7.8(s, 1H); 7.4-7.0(m, 10H); 6.1(t, 1H); 5.8(bs, 1H); 3.9(s, 3H); 3.6(bs, 2H); 2.2(q, 2H); 1.8-1.5(m, 4H)。

#### 【0112】

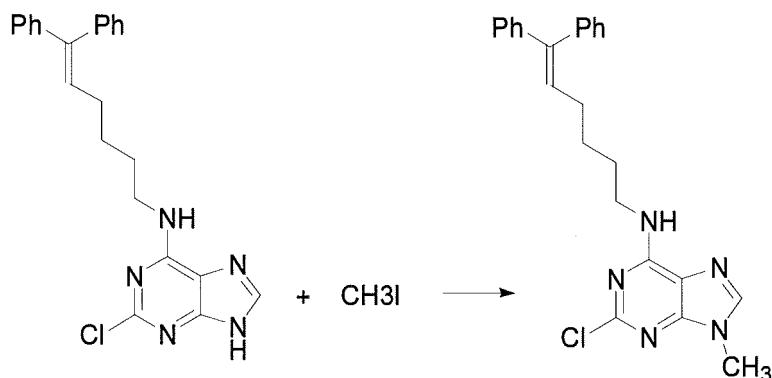
実施例34: (5,5-ジフェニル-ペンタ-4-エニル)-(9-メチル-9H-プリン-6-イル)アミン(化合物34) 6-クロロ-9-メチル-9H-プリンとの反応によって表題化合物を得た。<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>), (ppm): 8.4(s,

1 H) ; 7 . 7 ( s , 1 H ) ; 7 . 4 - 7 . 0 ( m , 1 0 H ) ; 6 . 1 ( t , 1 H ) ; 5 . 7 ( s , 1 H , N H ) ; 3 . 9 ( s , 3 H ) ; 3 . 6 ( m , 2 H ) ; 2 . 3 ( q , 2 H ) ; 1 . 9 ( m , 2 H ) 。

【 0 1 1 3 】

実施例 3 5 : ( 2 - クロロ - 9 - メチル - 9 H - プリン - 6 - イル ) - ( 6 , 6 - ジフェニル - ヘキサ - 5 - エニル ) アミン ( 化合物 3 5 ) の合成

【 化 2 0 】



10

( 2 - クロロ - 9 H - プリン - 6 - イル ) - ( 6 , 6 - ジフェニル - ヘキサ - 5 - エニル ) - アミン ( 2 . 0 g 、 5 . 0 m m o l ) の D M F ( 5 0 m L ) 溶液に炭酸カリウム ( 1 . 4 g 、 1 0 m m o l ) を加え、得られた懸濁物をヨウ化メチル ( 0 . 5 m L 、 7 . 9 2 m m o l ) で処理した。反応混合物を周囲温度で 7 2 時間攪拌した。水 ( 2 5 0 m L ) を加え、得られた混合物を酢酸エチルで抽出した ( 5 0 m L × 3 回 ) 。有機抽出物を塩水で洗浄し ( 2 5 m L × 1 回 ) 、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、低圧下で溶媒を除去し、固体残渣 ( 2 . 3 0 g ) を得て、これをフラッシュクロマトグラフィー ( E t O A c / ヘプタン 6 0 : 3 0 ) によって精製し、2 - クロロ - 9 - メチル - 9 H - プリン - 6 - イル ) - ( 6 , 6 - ジフェニル - ヘキサ - 5 - エニル ) アミン ( 1 . 4 5 g 、 収率 7 0 % ) を白色固体として得た。<sup>1</sup> H - N M R ( C D C l <sub>3</sub> ) , ( p p m ) : 7 . 7 ( s , 1 H ) ; 7 . 4 - 7 . 0 ( m , 1 0 H ) ; 6 . 1 ( t , 1 H ) ; 5 . 9 ( b s , 1 H ) ; 3 . 8 ( s , 3 H ) ; 3 . 6 ( b s , 2 H ) ; 2 . 2 ( q , 2 H ) ; 1 . 7 - 1 . 5 ( 2 q , 4 H ) 。

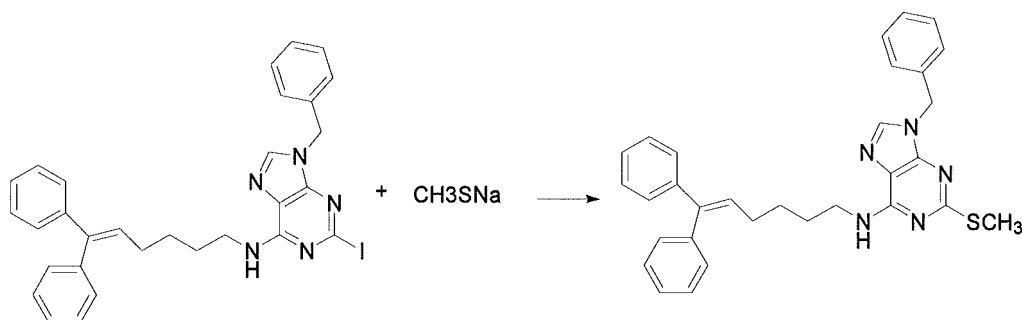
20

30

【 0 1 1 4 】

実施例 3 6 : ( 9 - ベンジル - 2 - メチルスルファニル - 9 H - プリン - 6 - イル ) - ( 6 , 6 - ジフェニル - ヘキサ - 5 - エニル ) アミン ( 化合物 3 6 ) の合成

【 化 2 1 】



40

2 5 0 m L の高圧反応器に、( 9 - ベンジル - 2 - ヨード - 9 H - プリン - 6 - イル ) - ( 6 , 6 - ジフェニル - ヘキサ - 5 - エニル ) - アミン ( 化合物 3 0 ) 溶液 ( 2 . 4 g 、 エタノール ( 3 0 m L ) および水 ( 3 0 m L ) の混合物中 4 . 1 m m o l ) をナトリウムチオメトキシド ( 1 . 4 g 、 2 0 . 5 m m o l ) で処理した。反応容器を閉じ、混合物

50



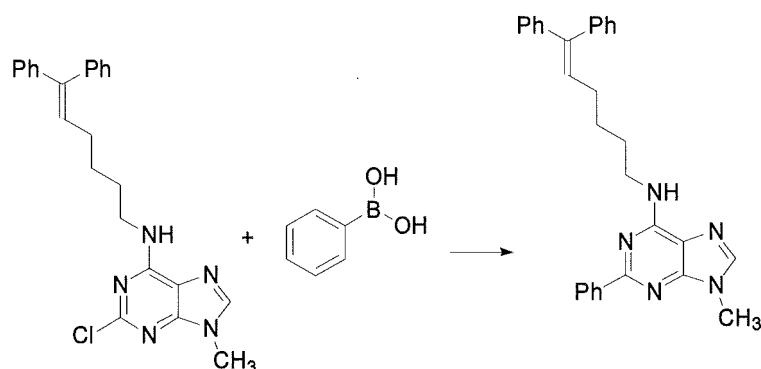
を 130 で 6 時間加熱した (最大内圧: 2 bar)。この時間が経過したら、低圧下で溶媒を除去し、水 (120 mL) を加え、得られた混合物を酢酸エチルで抽出した (50 mL × 3 回)。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、溶媒を減圧下で蒸発させて残渣を得て、これをフラッシュクロマトグラフィー (EtOAc / ヘプタン 1 : 1) によって精製し、(9 - ベンジル - 2 - メチルスルファニル - 9 H - プリン - 6 - イル) - (6, 6 - ジフェニル - ヘキサ - 5 - エニル) アミン (1.68 g、3.3 mmol、81%) を黄色固体として得た。<sup>1</sup>H - NMR (CDCl<sub>3</sub>) , (ppm) : 7.55 (s, 1H) ; 7.45 - 7.12 (m, 15H) ; 6.07 (1H, t) ; 5.65 (bs, 1H) ; 5.29 (s, 2H) ; 3.58 (bs, 2H) ; 2.55 (s, 3H) ; 2.16 (q, 2H) ; 1.79 - 1.51 (m, 4H)。

10

【0115】

実施例 37 : (6, 6 - ジフェニル - ヘキサ - 5 - エニル) - (9 - メチル - 2 - フェニル - 9 H - プリン - 6 - イル) アミン (化合物 37)

【化 22】



20

2 - クロロ - 9 - メチル - 9 H - プリン - 6 - イル) - (6, 6 - ジフェニル - ヘキサ - 5 - エニル) アミン (3.0 g、7.0 mmol)、炭酸ナトリウム (1.3 g、12.28 mmol)、フェニルホウ酸 (1.05 g、8.6 mmol) およびテトラキス (トリフェニルホスフィンパラジウム (0)) (1.21 g、1.05 mmol、15 mol%) の DME (50 mL) 懸濁物を Ar 下、100 で 40 時間撹拌した。この時間が経過したら、溶媒を低圧で除去し、水 (34 mL) を加えた。得られた混合物を 10 分間撹拌し、沈殿を濾過し、水で洗浄し (20 mL × 2 回)、エーテルで洗浄した (20 mL × 2 回)。このようにして得られた物質を減圧下で乾燥させ、2 - クロロ - 9 - メチル - 9 H - プリン - 6 - イル) - (6, 6 - ジフェニル - ヘキサ - 5 - エニル) アミン (2.6 g、5.7 mmol、収率 81%) を黄色固体として得た。<sup>1</sup>H - NMR (CDCl<sub>3</sub>) , (ppm) : 8.5 (d, 2H) ; 7.7 (s, 1H) ; 7.5 - 7.1 (m, 13H) ; 6.1 (t, 1H) ; 5.7 (m, 1H, NH) ; 3.9 (s, 3H) ; 3.7 (m, 2H) ; 2.3 (q, 2H) ; 1.8 (m, 2H) ; 1.6 (q, 2H)。

30

【0116】

類似の様式で、2 - クロロ - 9 - メチル - 9 H - プリン - 6 - イル) - (6, 6 - ジフェニル - ヘキサ - 5 - エニル) アミンと、対応するヘテロアリアルホウ酸誘導体とを反応させることによって以下の化合物を調製した。

40

【0117】

実施例 38 : (6, 6 - ジフェニル - ヘキサ - 5 - エニル) - (9 - メチル - 2 - チオフェン - 2 - イル - 9 H - プリン - 6 - イル) アミン (化合物 38) <sup>1</sup>H - NMR (CDCl<sub>3</sub>) , (ppm) : 7.7 - 7.5 (m, 2H) ; 7.5 - 7.0 (m, 11H) ; 6.1 (t, 1H) ; 5.4 (bs, 1H) ; 3.7 (s, 3H) ; 3.6 (bs, 2H) ; 2.1 (q, 2H) ; 1.8 - 1.5 (2q, 4H)。

【0118】

実施例 39 : (6, 6 - ジフェニル - ヘキサ - 5 - エニル) - (9 - メチル - 2 - ピリジ

50

ン - 4 - イル - 9 H - プリン - 6 - イル) アミン (化合物 39)  $^1\text{H}$  - NMR (CDCl<sub>3</sub>), (ppm): 8.7 (d, 2H); 8.3 (d, 2H); 7.7 (s, 1H); 7.3 - 7.0 (m, 10H); 6.1 (t, 1H); 5.5 (bs, 1H); 3.9 (s, 3H); 3.7 (bs, 2H); 2.2 (q, 2H); 1.8 - 1.5 (2q, 4H)。

#### 【0119】

実施例 40: (6, 6 - ジフェニル - ヘキサ - 5 - エニル) - (1H - ピラゾロ [3, 4 - d] ピリミジン - 4 - イル) アミン (化合物 40)  $^1\text{H}$  - NMR (CDCl<sub>3</sub>, DMSO - d<sub>6</sub>), (ppm): 12.81 (bs, 1H); 8.22 (s, 1H); 7.92 (s, 1H); 7.02 - 7.26 (m, 10H); 6.80 (bs, 1H); 5.95 (t, 1H); 3.41 - 3.45 (m, 2H); 2.45 - 2.58 (m, 2H); 2.03 - 2.10 (m, 2H); 1.42 - 1.62 (m, 4H)。

10

#### 【0120】

実施例 41: (5, 5 - ジフェニル - ペンタ - 4 - エニル) - (1H - ピラゾロ [3, 4 - d] ピリミジン - 4 - イル) アミン (化合物 41)  $^1\text{H}$  - NMR (DMSO - d<sub>6</sub>), (ppm): 13.35 (bs, 1H); 8.11 (bs, 1H); 8.04 (s, 1H); 7.05 - 7.33 (m, 10H); 6.16 (t, 1H); 3.42 - 3.49 (m, 2H); 2.08 - 2.15 (m, 2H); 1.72 - 1.77 (m, 2H)。

#### 【0121】

化合物 35 と類似の様式で、化合物 41 と、対応するハロゲン化アルキルベンジル誘導体とを反応させることによって以下の化合物を調製した。

20

#### 【0122】

実施例 42: (6, 6 - ジフェニル - ヘキサ - 5 - エニル) - (1 - メチル - 1H - ピラゾロ [3, 4 - d] ピリミジン - 4 - イル) アミン塩酸塩 (化合物 42)  $^1\text{H}$  - NMR (CDCl<sub>3</sub>), (ppm): 8.35 (bs, 1H); 7.83 (s, 1H); 7.14 - 7.39 (m, 10H); 6.07 (t, 1H); 4.04 (s, 3H); 3.5 - 3.6 (m, 2H); 2.19 (q, 2H); 1.67 - 1.75 (m, 2H); 1.56 - 1.63 (m, 2H)。

#### 【0123】

実施例 43: (1 - ベンジル - 1H - ピラゾロ [3, 4 - d] ピリミジン - 4 - イル) - (6, 6 - ジフェニル - ヘキサ - 5 - エニル) アミン塩酸塩 (化合物 43)  $^1\text{H}$  - NMR (CDCl<sub>3</sub>), (ppm): 8.4 (bs, 1H); 7.9 (s, 1H); 7.4 - 7.2 (m, 16H); 6.1 (t, 1H); 5.6 (s, 2H); 3.6 - 3.5 (m, 2H); 2.2 (q, 2H); 1.9 - 1.8 (m, 2H); 1.6 - 1.5 (m, 2H)。

30

#### 【0124】

実施例 44: (6, 6 - ジフェニル - ヘキサ - 5 - エニル) - (1 - イソプロピル - 1H - ピラゾロ [3, 4 - d] ピリミジン - 4 - イル) アミン塩酸塩 (化合物 44)  $^1\text{H}$  - NMR (DMSO - d<sub>6</sub>), (ppm): 11.0 (bs, 1H); 8.8 (s, 1H); 8.4 (s, 1H); 7.3 - 7.1 (m, 10H); 6.1 (t, 1H); 5.0 (hept, 1H); 3.7 - 3.4 (m, 2H); 2.1 - 1.9 (m, 2H); 1.7 - 1.6 (m, 2H); 1.6 - 1.40 (m, 2H); 1.39 (d, 6H)。

40

#### 【0125】

### 生物学的アッセイ

#### 形質移入体の作成

すべての形質移入体は、細胞における共通の、試験対象経路の重要な受容体を欠いていた。分泌したホスファターゼ s P a s e を、リン酸ニトロフェノールと化学的に類似する基質の加水分解に基づいて培地から得られる発光性基質または発色性基質を処理する能力について、リポーターとして使用した。5 種類の形質移入体の作成を記載のように行った。

50

1. IL-4R。非造血細胞の中で共通の鎖であるII型IL-4rの鎖を形質移入し、IL-4rによる核シグナル伝達経路の重要な分子であるSTAT6、最後に、STAT6に対する応答を測定するためのリポーター遺伝子を導入した。細胞は、p62/aPKCを介してSTAT6と関係があることがすでに知られているJanus Associated Kinase 1 (JAK1)を内部に有していた。

2. IL-6R。IL-6Rの鎖を形質移入し、STAT3に対する応答を測定することが可能なリポーター遺伝子を導入した。よく知られているように、STAT3は、形質導入分子であり、IL-6/IL-6Rの標準的な応答で生理学的に産生される核内因子である。

3. TNF-R。この場合、形質導入分子であり、TNF- $\alpha$ に対する応答で生理学的に産生される核内因子であるという理由で、NF- $\kappa$ Bに対する応答を測定することが可能なリポーター遺伝子を導入した。TNF- $\alpha$  形質移入体は、LPSのようなNF $\kappa$ Bの強力なアクチベーターに対して応答しなかった。

4. TLR4/MD2/CD14によってあらわされるLPS-受容体複合体。上の場合と同様に、NF $\kappa$ Bに应答する構成要素を含むリポーター遺伝子を使用したが、LPS-R複合体の構成要素を同時トランスフェクションすることによって選択性を達成した。LBPとして知られるある血漿タンパク質に対するユニオンによって、血清からLPSを捕捉し、LPSを膜タンパク質CD14に移す。LBPを含むことで、LBPを含まない培地または培養物と比較して感度が1000倍上がることとなる。CD14分子は、LPS-受容体ではなく、LBPを捕捉する受容体複合体の一要素であり、MD2に対する細胞表面にLPSを移動させる。CD14は、細胞質尾部を有しておらず、シグナル伝達体になることはできないが、このシステムの感度をかなり上げる。同様の様式で、MD2は、シグナル伝達体ではないが、CD14とMD2を組み合わせることで感度を10000倍上げることができる。

5. IL-1R。上の場合と同様に、NF $\kappa$ Bに应答する構成要素を含むリポーター遺伝子を使用したが、受容体複合体IL-1Rに属する構成要素の発現によって選択性を達成した。IL-1Rは、TIR形質導入体ドメイン(Toll様IL-1R)を使用する受容体スーパーファミリーに属する。IL-1R経路が、JNK型の分裂促進因子活性化タンパク質キナーゼ(MAPK)を活性化し、ひいてはAP-1のような転写的に活性な核内因子を生成することが知られている。リポーター遺伝子は、生理学的刺激を模倣するために鎖状に接続したNF $\kappa$ BおよびAP-1部位を含む。

10

20

30

【表 1】

化合物	結果
化合物 2 8	TNF r の阻害 2 5 % IL 6 r の阻害 低下 (*) IL 4 r の阻害 7 5 %
化合物 2 7	TNF r の阻害 全部 IL 6 r の阻害 低い ~ 7 5 % IL 4 r の阻害 全部
化合物 1 3	TNF r の阻害 全部 IL 6 r の阻害 全部 IL 4 r の阻害 全部
化合物 1 1	TNF r の阻害 全部 IL 6 r の阻害 全部 IL 4 r の阻害 全部
化合物 1 0	TNF r の阻害 3 0 % 上昇 IL 6 r の阻害 5 % 低下 IL 4 r の阻害 全部
化合物 8	TNF r の阻害 全部 IL 6 r の阻害 全部 IL 4 r の阻害 全部
化合物 6	TNF r の阻害 全部 IL 6 r の阻害 全部 IL 4 r の阻害 全部

10

20

## 【0126】

マウス内毒素血症：TNF - の血清濃度に対する化合物 1 1 および化合物 8 の活性

材料および方法：制御された標準的な条件で飼育した体重 30 ~ 35 g の雄 CD 1 マウスを使用した。これらの動物を、絶食させ（14 ~ 16 時間、1 グループに 12 匹、約 500 cm<sup>2</sup> の 1 つのかごに 6 匹）、サッカロース（8 %）および NaCl（0.2 %）から作られた栄養溶液は自由に摂取させた。経口試験による治療は、10 ml / kg の容積比で、懸濁物（ビヒクル：Tween 80 0.1 % - NaCl 0.9 %）で与えられた。1 時間後、血清型 055 : B5 の *Escherichia coli* (Sigma L-2880) から得られるリボ多糖を 1 mg / kg の投薬量および 10 ml / kg の容積比で滅菌塩水に溶解して腹腔内注射することによって、マウス内毒素血症を誘発させた。LPS を注射（腹腔内）してから 90 分後、イソフルランで麻酔しつつ、心臓穿孔によって血液 0.5 ~ 0.8 ml を抜き取り、血液サンプルを遠心分離処理し（6000 rpm、10 分間、4℃）、2 つの血清サンプルを採取し、血清 TNF - 濃度を測定する（R&D Systems 製の EIA : Mouse TNF / TNFSF1A Quantikine）まで、-70℃ で凍結させておいた。

30

40

## 【0127】

化合物 1 1 および 8 を経口で 100 mg / kg / 10 ml の投薬量で与えると、*E. coli* によって誘発されたマウス内毒素血症から得たこの LPS（腹腔内）実験モデルにおいて活性を示し、ビヒクルのグループに関し、TNF - の血清濃度がそれぞれ統計学的に有意な様式で 35.42 % および 37.7 % 減少する。

## 【0128】

副甲状腺ホルモンで治療したマウスにおける IL 6 の血清濃度。化合物 1 5 の活性

材料および方法：制御された標準的な条件で飼育した 5 ~ 7 週の雄 CD 1 マウスを使用した。これらの動物を、絶食させ（14 ~ 16 時間、1 グループに 12 匹、約 1100 cm<sup>2</sup> の 1 つのかごに 6 匹）、固体および液体の食事は自由に摂取させた。

50

## 【0129】

5日間にわたって、pTH-rp(1-34、ヒト)15 $\mu$ g/0.1mL/注射で8回腹腔内投与し、動物を治療した。経口試験による治療は、pTH注射の1時間後に10mL/kgの容積比で、懸濁物(ビヒクル:Tween80 0.1%-NaCl 0.9%)で与えられた。

## 【0130】

最後のpTH投与から2時間後、イソフルランで麻酔しつつ、心臓穿孔によって血液0.5~0.8mLを抜き取り、血液サンプルを遠心分離処理し(6000rpm、10分間、4 $^{\circ}$ C)、2つの血清サンプルを採取し、血清IL-6濃度を測定する(EIA:リファレンス番号555240。BD Bioscience)まで、-70 $^{\circ}$ Cで凍結させておいた。

10

## 【0131】

25mg/kg/10mLの投薬量で経口で与えた化合物15は、この実験モデルに活性を示し、ビヒクルのグループに関し、IL-6の血清濃度が統計学的に有意な様式で64.58%減少する。

## 【0132】

抗腫瘍活性細胞株NCIパネル(一次スクリーニング)

この試験で使用する別個のヒト細胞株をAmerican Type Culture Collectionから得て、10%(v/v)の熱で不活化した胎児ウシ血清、2mM L-グルタミン、100U/mL ペニシリン、100 $\mu$ g/mL ストレプトマイシンを含有するRPMI-1640培地中、加湿した95%の空気および5% CO<sub>2</sub>の下、37 $^{\circ}$ Cで培養した。別個の量の指数関数的に成長するヒト細胞株を96ウェル平底マイクロタイタープレートに最終容積が100 $\mu$ Lになるように播種し、5% CO<sub>2</sub>/空気95%の加湿雰囲気下、37 $^{\circ}$ Cで24時間インキュベートし、細胞をプレートに付着させた。次いで、5% CO<sub>2</sub>/空気95%の雰囲気下、異なる濃度の評価される化合物とともに細胞を37 $^{\circ}$ Cで72時間インキュベートした。XTT(3'-[1-(フェニルアミノ)カルボニル]-3,4-テトラゾリウム-ビス(4-メトキシ-6-ニトロ)ベンゼンスルホン酸ナトリウム塩水和物)細胞増殖キット(Roche Molecular Biochemicals、マンハイム、ドイツ)を用い、製造業者の指示にしたがって細胞増殖を定量した。簡単に言うと、それぞれのウェルに、XTT標識試薬およびPMS(N-メチルジベンゾピラジンメチルサルフェート)電子カップリング試薬を含む新しく調製した混合物溶液(50 $\mu$ L)を加えた。得られた混合物をさらに加湿雰囲気(37 $^{\circ}$ C、5% CO<sub>2</sub>)中、4時間インキュベートし、マイクロタイタープレートリーダーを用い、試験波長490nmおよびリファレンス波長655nmで、生成したホルマザン産物の吸光度を測定した。次いで、IC<sub>50</sub>(50%阻害濃度)を、細胞増殖を50%阻害する薬物濃度として計算した。4つの独立した実験をそれぞれ3組で行った平均値( $\pm$  S.D.)としてデータを示す。表1は、3細胞株パネルおよび60細胞株パネルの両方でスクリーニングした後の試験化合物のIC<sub>50</sub>濃度の一部を示す。

20

30

【表 2】

第 1 表. 細胞株スクリーニングにおける IC50 ( $\mu$ M)

細胞株	組織	IC50（モル濃度）		
		化合物 3	化合物 6	
BT-549	乳房	1.6 ± 0.01E-05	2.1 ± 0.16E-05	10
HS 578T	乳房	1.1 ± 0.08E-05	1.5 ± 0.12E-05	
MCF-7	乳房	1.3 ± 0.08E-05	2.1 ± 0.58E-05	
MDA-MB-231	乳房	1.3 ± 0.11E-05	2.1 ± 0.09E-05	
MDA-MB-435	乳房	1.5 ± 0.41E-05	5.8 ± 0.63E-06	
MDA-MB-468	乳房	8.7 ± 0.01E-06	1.4 ± 0.04E-05	
NCI/ADR-RES	乳房	1.4 ± 0.08E-05	1.9 ± 0.05E-05	
SK-BR-3	乳房	1.2 ± 0.25E-05	1.3 ± 0.11E-05	
T-47D	乳房	1.1 ± 0.29E-05	1.4 ± 0.08E-05	
SF-268	CNS	8.9 ± 0.42E-06	2.9 ± 0.27E-05	20
SF-295	CNS	8.1 ± 0.15E-06	1.5 ± 0.25E-05	
SF-539	CNS	6.6 ± 0.32E-06	1.3 ± 0.18E-05	
SNB-19	CNS	1.5 ± 0.05E-05	1.5 ± 0.01E-05	
SNB-75	CNS	1.5 ± 0.08E-05	1.5 ± 0.05E-05	
U251	CNS	1.6 ± 0.01E-05	1.6 ± 0.01E-05	
COLO-205	結腸	1.3 ± 0.11E-05	1.4 ± 0.05E-05	30
HCT-15	結腸	4.8 ± 2.10E-06	1.3 ± 0.11E-05	
HCT-116	結腸	6.0 ± 1.10E-06	8.1 ± 1.60E-06	
HT-29	結腸	1.5 ± 0.12E-05	2.7 ± 0.52E-05	
KM12	結腸	1.6 ± 0.05E-05	1.5 ± 0.04E-05	
SW-620	結腸	8.8 ± 0.74E-06	1.3 ± 0.21E-05	
CCRF-CEM	白血病	6.1 ± 0.04E-06	1.8 ± 1.1E-05	

【表 3】

HL-60	白血病	1.2± 0.05E-05	1.4± 0.28E-05	10
K-562	白血病	4.6± 1.60E-06	1.4± 0.24E-05	
MOLT-4	白血病	1.5± 0.07E-05	1.7± 0.34E-05	
LOX IMVI	メラノーマ	1.1± 0.04E-05	8.7± 0.33E-06	
M14	メラノーマ	7.5± 0.30E-06	7.0± 0.18E-06	
MALME-3M	メラノーマ	8.7± 0.33E-06	1.3± 0.20E-05	
SK-MEL-2	メラノーマ	1.4± 0.04E-05	1.6± 0.01E-05	
SK-MEL-5	メラノーマ	1.4± 0.20E-05	1.6± 0.05E-05	
SK-MEL-28	メラノーマ	1.2± 0.11E-05	1.5± 0.08E-05	
UACC-62	メラノーマ	1.6± 0.05E-05	1.6± 0.04E-05	
UACC-257	メラノーマ	3.7± 0.07E-06	6.1± 0.14E-06	20
RPMI-8226	MM	5.9± 0.67E-06	2.9± 0.19E-06	
A549	非小細胞肺	1.3± 0.18E-05	2.0± 0.41E-05	
EKVX	非小細胞肺	1.6± 0.04E-05	1.7± 0.08E-05	
HOP-62	非小細胞肺	1.3± 0.11E-05	1.6± 0.05E-05	
HOP-92	非小細胞肺	6.2± 0.55E-06	1.5± 0.04E-05	
NCI-H23	非小細胞肺	8.8± 0.56E-06	1.4± 0.07E-05	
NCI-H322M	非小細胞肺	1.1± 0.04E-05	2.9± 0.18E-05	
NCI-H226	非小細胞肺	8.7± 0.27E-06	1.7± 0.05E-05	
NCI-H460	非小細胞肺	1.3± 0.15E-05	1.7± 0.32E-05	
NCI-H522	非小細胞肺	1.1± 0.08E-05	1.5± 0.17E-05	30
IGR-OV1	卵巣	6.2± 0.19E-06	1.1± 0.04E-05	
OVCAR-3	卵巣	1.2± 0.17E-05	1.8± 0.21E-05	
OVCAR-5	卵巣	6.5± 0.27E-06	8.2± 0.20E-06	
OVCAR-8	卵巣	1.5± 0.08E-05	1.6± 0.18E-05	
SK-OV-3	卵巣	1.2± 0.12E-05	1.8± 0.16E-05	
DU-145	前立腺	1.3± 0.16E-05	2.9± 0.11E-05	
PC-3	前立腺	1.4± 0.08E-05	1.6± 0.05E-05	
786-0	腎臓	2.6± 0.22E-05	1.7± 0.12E-05	
A498	腎臓	3.3± 0.11E-05	3.1± 0.18E-05	
ACHN	腎臓	1.5± 0.01E-05	3.5± 0.0E-05	

40

【表 4】

CAKI-1	腎臓	1.2± 0.12E-05	3.3± 0.19E-05
SN12C	腎臓	6.7± 0.17E-06	1.1± 0.08E-05
TK-10	腎臓	1.5± 0.04E-05	1.4± 0.07E-05
UO-31	腎臓	1.3± 0.15E-05	1.6± 0.05E-05
DMS 114	小細胞肺	1.5± 0.13E-05	8.8± 0.49E-06
SHP-77	小細胞肺	8.1± 0.88E-06	1.3± 0.19E-05

50

## 【 0 1 3 3 】

メラノーマ ( B 1 6 - F 1 、 M A L M - 3 M ) 、 結腸癌 ( H C T - 1 1 6 、 S W 2 6 0 ) 、 ヘパトーマ ( H e p G 2 ) 、 膠芽細胞腫 ( S F 2 6 8 ) および肺癌 ( N C I - H 4 6 0 ) 細胞株における、化合物 6、8、40、41、44 の *in vitro* での細胞毒性

S R B 法に従った ( W i e l a n d , V . ら、S u l f o r h o d a m i n e B A s s a y a n d C h e m o s e n s i t i v i t y . C h e m o s e n s i t i v i t y 、 第 1 巻、I n V i t r o A s s a y s . M e t h o d s i n M o l e c u l a r M e d i c i n e . 、 R o s a l y n D . B l u m e n t h a l 編集。H u m a n a P r e s s 、 ト ト ワ 、 ニ ュ ー ジ ャ ー ジ ー 、 2 0 0 5 ) 。

## 【 0 1 3 4 】

細胞を 96 ウェルのマイクロプレートに播種した。それぞれのウェルにおいて、細胞種に応じて、特定の数の細胞を 200 マイクロリットル播種した。これらの条件で、細胞を指数関数増殖段階に到達させ、産生物の細胞毒性を評価する目的で、細胞を 3 日間培養した。治療当日に、ストック溶液 ( 10 mM ) を解凍した後に産生物の濃縮物を得た。播種した細胞を含むマイクロプレートを 3 日間育てた後、培地を捨て、それぞれのウェルについて新しい培地 150  $\mu$ l と交換した。その後、それぞれのウェルについて、最終的な容積である 200 マイクロリットル中の最終濃度が計画したとおりになるように、対応する産物の希釈物 50  $\mu$ l を加えた。この産物を、細胞が成長している単層とアッセイする濃度で 72 時間接触させ、37、5% CO<sub>2</sub> でインキュベートした。最後に、冷 T C A ( トリクロロ酢酸 ) 50% を 50  $\mu$ l ( ウェル中の最終濃度 10% ) 加え、細胞の成長を止めた。次いで、S R B を用いた洗浄および染色を開始するまでに、マイクロプレートを 4 で 60 分間維持し、細胞タンパク質を固定した。

## 【 0 1 3 5 】

細胞生存率 ( % ) = ( 処置したウェルの細胞集合 / 標準曲線の最大細胞集合 )  $\times$  100

## 【 0 1 3 6 】

評価する濃度において、それぞれのウェルで得られた値から、それぞれの濃度について平均生存率の値を計算した。

## 【 0 1 3 7 】

7 種類の異なる細胞種について、試験した化合物の IC<sub>50</sub> 濃度は第 2 表に示されたとおりであった。

## 【 表 5 】

第 2 表. 細胞株スクリーニングにおける IC<sub>50</sub> (マイクロモル濃度)

細胞株	化合物 8	化合物 6	化合物 40	化合物 44	化合物 41
B16-F1	IC <sub>50</sub> =14 $\mu$ M	IC <sub>50</sub> =16 $\mu$ M	IC <sub>50</sub> =9 $\mu$ M	IC <sub>50</sub> =8 $\mu$ M	IC <sub>50</sub> =6 $\mu$ M
HepG2	50 $\mu$ M>IC <sub>50</sub> >5 $\mu$ M	50 $\mu$ M>IC <sub>50</sub> >5 $\mu$ M	50 $\mu$ M>IC <sub>50</sub> >5 $\mu$ M	50 $\mu$ M>IC <sub>50</sub> >5 $\mu$ M	50 $\mu$ M>IC <sub>50</sub> >5 $\mu$ M
Malm-3M	IC <sub>50</sub> =16 $\mu$ M	IC <sub>50</sub> =13 $\mu$ M	IC <sub>50</sub> =30 $\mu$ M	IC <sub>50</sub> =40 $\mu$ M	IC <sub>50</sub> =44 $\mu$ M
SF268	50 $\mu$ M>IC <sub>50</sub> >5 $\mu$ M	IC <sub>50</sub> =29 $\mu$ M	IC <sub>50</sub> =33 $\mu$ M	IC <sub>50</sub> =31 $\mu$ M	IC <sub>50</sub> =17 $\mu$ M
SW260	50 $\mu$ M>IC <sub>50</sub> >5 $\mu$ M	IC <sub>50</sub> =13 $\mu$ M	IC <sub>50</sub> >50 $\mu$ M	IC <sub>50</sub> >50 $\mu$ M	50 $\mu$ M>IC <sub>50</sub> >5 $\mu$ M
HCT116	50 $\mu$ M>IC <sub>50</sub> >5 $\mu$ M	IC <sub>50</sub> =8.1 $\mu$ M	50 $\mu$ M>IC <sub>50</sub> >5 $\mu$ M	50 $\mu$ M>IC <sub>50</sub> >5 $\mu$ M	50 $\mu$ M>IC <sub>50</sub> >5 $\mu$ M
NCI-H460	50 $\mu$ M>IC <sub>50</sub> >5 $\mu$ M	IC <sub>50</sub> =17 $\mu$ M	IC <sub>50</sub> =8.1 $\mu$ M	IC <sub>50</sub> =9.4 $\mu$ M	IC <sub>50</sub> =2 $\mu$ M

## 【 0 1 3 8 】

## ヒト非腫瘍細胞 ( 二次スクリーニング )

線維芽細胞、H U V E C 細胞および休止 P B L ( 末梢血リンパ球 ) において、ヒト非腫瘍細胞に対する化合物の細胞毒性を試験した。

## 【 0 1 3 9 】

試験した化合物は、H U V E C 細胞および線維芽細胞に対し、10<sup>-5</sup> M の範囲で特定の細胞毒性を示す。他の P B L だと、化合物は、10<sup>-4</sup> M であっても P B L にほとんど



影響を及ぼさない。化合物は、 $10^{-5} \sim 10^{-6}$  M の濃度範囲で血液癌細胞株のアポトーシスを誘発するため、これらのデータは、正常な血液細胞と比較して、血液癌に対する治療域を示す。

#### 【0140】

ヒト臍帯をI型コラゲナーゼで処理し、Hank培地中0.1%の濃度で、37℃で20分間インキュベートすることによってHUVEC細胞を得た。その後、細胞を集め、20% FBS、1% P/Sおよび25 mg / 500 ml のECGF培地を追加したM199培地で培養し、細胞を0.2%ゼラチンマトリックス中で成長させた。

#### 【0141】

別個の量の指数関数的に成長する細胞を96ウェル平底マイクロタイタープレートに最終容積が100  $\mu$ lになるように播種し、5% CO<sub>2</sub> / 空気95%の加湿雰囲気下、37

で24時間インキュベートし、細胞をプレートに付着させた。次いで、5% CO<sub>2</sub> / 空気95%の雰囲気下、異なる濃度の評価される化合物とともに細胞を37℃で72時間インキュベートした。XTT細胞増殖キット(Roche Molecular Biochemicals、マンハイム、ドイツ)を用い、製造業者の指示にしたがって細胞増殖を定量した。簡単に言うと、それぞれのウェルに、XTT標識試薬およびPMS(N-メチルジベンゾピラジンメチルサルフェート)電子カップリング試薬から新しく調製した混合物溶液(50  $\mu$ l)を加えた。得られた混合物をさらに加湿雰囲気(37℃、5% CO<sub>2</sub>)中、4時間インキュベートし、マイクロタイタープレートリーダーを用い、試験波長490 nmおよびリファレンス波長655 nmで、生成したホルマザン産物の吸光度を測定した。次いで、IC<sub>50</sub>(50%阻害濃度)を、細胞増殖を50%阻害する薬物濃度として計算した。4つの独立した実験をそれぞれ3組で行った平均値としてデータを示す。結果は第3表に示されるとおりであった。

#### 【表6】

第3表. ヒト非腫瘍細胞のIC<sub>50</sub>

化合物	IC <sub>50</sub> (M)	
	HUVEC	線維芽細胞
化合物3	$1.6 \pm 0.1 \times 10^{-5}$	$1.9 \pm 0.3 \times 10^{-5}$
化合物40	$3.6 \pm 0.3 \times 10^{-5}$	---
化合物44	$55 \pm 0.4 \times 10^{-5}$	---
化合物41	$52 \pm 0.1 \times 10^{-5}$	---
化合物6	$2.7 \pm 0.1 \times 10^{-5}$	$2.4 \pm 0.3 \times 10^{-5}$
ドキソルビシン	$2.3 \pm 0.1 \times 10^{-7}$	---
タキゾール	$4.7 \pm 0.7 \times 10^{-10}$	$7.5 \pm 0.5 \times 10^{-10}$

#### 【0142】

正常な末梢血リンパ球(PBL)を単離するために、健康な志願者から得た新しいヒト末梢血から、Ficoll-Hypaqueの密度勾配型遠心分離によって単核細胞を得て、これをリン酸緩衝生理食塩水(PBS)で洗浄し、文献に記載されるように、10%(v/v)の熱で不活化したFB、2 mM L-グルタミン、100 U / ml ペニシリン、100  $\mu$ g / ml ストレプトマイシンが入ったRPMI-1640培地に再び懸濁した(Cabaneraら、Br. J. Pharmacol 127: 813-825, 1999)。一晚インキュベートした後、培養皿への付着によって単球を除いた。非付着性のT細胞(リンパ球)をPBSで洗浄し、集めた。PBL調製物は、典型的には、CD3<sup>+</sup>が70~75%、CD19<sup>+</sup>が24~29%、CD14<sup>+</sup>が0.4%未満であった。

## 【表 7】

第4表. 休止ヒトPBLに対する化合物3および6の影響

化合物	PBLのアポトーシス%	
	$10^{-4}\text{M}$	$10^{-5}\text{M}$
化合物3	7.5	1.3
化合物6	7.2	4.1
ドキソルビシン	21.7	13.2

## 【0143】

10

化合物3および6は、 $10^{-4}\text{M}$ であってもPBLにほとんど影響を及ぼさず、ここでもドキソルビシンよりも細胞毒性が低いことを示している。これらの化合物は、 $10^{-6}\text{M}$ の濃度範囲で血液癌細胞株のアポトーシスを誘発するため、このデータは、正常な血液細胞と比較したときに血液癌の治療域を示す。

## 【0144】

慢性リンパ球性白血病異種移植動物モデルにおける化合物3の *in vivo* での抗腫瘍活性

$10\%$  (v/v) 熱で不活化した胎児ウシ血清、 $2\text{mM}$  L-グルタミン、 $100\text{U/ml}$  ペニシリン、 $100\mu\text{g/ml}$  ストレプトマイシンが入ったRPMI-1640培地中、加湿した $95\%$ の空気および $5\%\text{CO}_2$ の下、 $37^\circ\text{C}$ で慢性リンパ球性白血病(CLL)のEHEB細胞株を培養した。細胞をマイコプラズマ感染について周期的に試験し、陰性であることがわかった。CB17重症複合免疫不全(SCID)マウス(Charles River laboratorie、リヨン、フランス)を、温度 $22^\circ\text{C}$ 、 $12/12$ 時間の明/暗サイクルでスペイン国の法律に準拠した法律のガイドラインにしたがって保存し、取り扱い、標準的な餌と酸性水を不断給餌の状態を与えておいた。 $100\mu\text{l}$  PBSおよび $100\mu\text{l}$  Matrigel基底膜マトリックス(Becton Dickinson)に $1.5 \times 10^7$  EHEB細胞を入れ、これをCB17-SCIDマウスに、下側背部から皮下接種した。腫瘍が触診可能になったら、マウスをランダムに10匹ごとの群に分け、尾から化合物を静脈投与した(3回/週)。各静脈投与で使用する容積は $200\mu\text{l}$ であり、最終的な薬物濃度を $2.5\text{mg/kg}$ (体重)とした。これに並行して、等容積のビヒクルをマウスに静脈投与した。キャリバーによって腫瘍の最小直径および最大直径を測定し、以下の標準式を用いて腫瘍の体積( $10^{-3}\text{cm}^3$ )を計算した。(最小直径) $^2 \times$  (最大直径)  $\times 0.5$ 。腫瘍の直径が $3\text{cm}$ に達したとき、または顕著な毒性がみとめられたとき、法律によるガイドラインにしたがって動物を殺した。動物の体重および何らかの罹患の徴候について監視した。薬物による治療を41日間続けた。次いで、腫瘍異種移植片を取り出し、測定し、計量し、腫瘍および別個の臓器に関する解剖分析を行った。全ての値を平均 $\pm$ SDとしてあらわした。統計的な群間差について、Mann-Whitney検定またはStudentのt検定を用いて評価した。p値が $0.05$ 未満であれば、統計的に有意であるとみなした。結果を図1に示す。化合物3は、コントロール群(ビヒクル投与)と比較して、有意に( $**$ 、 $p < 0.01$ ) CLL腫瘍の成長を阻害した。

## 【0145】

*in vivo* アッセイが終了した後、コントロールおよび化合物3で治療したマウスを殺し、腫瘍異種移植片を取り出し、腫瘍の重さと体積を測定し、化合物3で治療したマウスについて、コントロールの未治療群と比較して、腫瘍の大きさおよび重量が顕著かつ有意に( $p < 0.01$ )減少していることが示されている。

20

30

40

【表 8】

	CLL マウス異種移植片		
	コントロール	化合物 3	阻害 (%)
腫瘍 体積 (cm <sup>3</sup> )	1.939	0.487	74.88**
腫瘍 重さ (g)	1.89	0.932	50.69**

\*\*  $p < 0.01$  (Student 検定)

10

## 【0146】

マウスを殺したら、腫瘍および別個の臓器に関する解剖分析を行った。分析した別個の臓器について、解剖分析後に、有意な事象または変化はなんら検出されなかった。マウスの重量は、未治療コントロールと治療したマウスの両方で同等であった。これらのデータは、化合物 3 を用いたマウスの治療において、顕著な副作用がみられないことを示唆している。化合物 3 で治療したマウスから取り出した腫瘍は、薬物を用いない腫瘍を有するコントロールマウスと比較して、血管形成が非常にわずかであることが示され、このことは、化合物 3 が、抗腫瘍性となる細胞毒性活性を高めることができる抗血管形成活性を有し得ることを示唆している。これらの結果は、化合物 3 が、CLL 異種移植マウスモデルにおいて有意かつ強力な *in vivo* 抗腫瘍活性を示すことを示している。それに加え、両薬物を用いた治療は、忍容性が十分にあり、解剖検査で明らかな毒性はなんら検出されなかった。

20

## 【0147】

全測定日にわたって、コントロールに対する化合物 3 の差は、統計的に有意なものであった ( $p < 0.05$ )。

## 【0148】

多発性骨髄腫異種移植動物モデルにおける化合物 3 の *in vivo* での抗腫瘍活性

10% (v/v) 熱で不活化した胎児ウシ血清、2 mM L-グルタミン、100 U/ml ペニシリン、100  $\mu$ g/ml ストレプトマイシンが入った RPMI-1640 培地中、加湿した 95% の空気および 5% CO<sub>2</sub> の下、多発性骨髄腫 (MM) の MM1S 細胞株を 37 で培養した。細胞をマイコプラズマ感染について周期的に試験し、陰性であることがわかった。CB17 重症複合免疫不全 (SCID) マウス (Charles River laboratories、リヨン、フランス) を、温度 22、12/12 時間の明/暗サイクルでスペイン国の法律に準拠した法律のガイドラインにしたがって保存し、取り扱い、標準的な餌と酸性水を不断給餌の状態を与えておいた。100  $\mu$ l PBS および 100  $\mu$ l Matrigel 基底膜マトリックス (Becton Dickinson) に  $3 \times 10^7$  MM1S 細胞を入れ、これを CB17-SCID マウスに、下側背部から皮下接種した。腫瘍が触診可能になったら、マウスをランダムに 10 匹ごとの群に分け、尾から化合物を静脈投与した (3 回/週)。各静脈投与で使用する容積は 200  $\mu$ l であり、最終的な薬物濃度を 2.5 mg/kg (体重) とした。これに並行して、等容積のビヒクルをマウスに静脈投与した。キャリパーによって腫瘍の最小直径および最大直径を測定し、以下の標準式を用いて腫瘍の体積 ( $10^{-3}$  cm<sup>3</sup>) を計算した。  
(最小直径)<sup>2</sup> × (最大直径) × 0.5。腫瘍の直径が 3 cm に達したとき、または顕著な毒性がみとめられたとき、法律によるガイドラインにしたがって動物を殺した。動物の体重および何らかの罹患の徴候について監視した。薬物による治療を 1 ヶ月間続けた。次いで、腫瘍を取り出し、測定し、計量し、腫瘍および別個の臓器に関する解剖分析を行った。

30

40

全測定日にわたって、コントロールに対する化合物 3 の差は、統計的に有意なものであった ( $p < 0.05$ )。結果を図 2 に示す。以下の表は、治療終了時の *ex vivo* で

50

の腫瘍データを示す。

【表 9】

	MM1S マウス異種移植片		
	コントロール	化合物 3	阻害 (%)
腫瘍 体積 (cm <sup>3</sup> )	3.722	0.288	92.26**
腫瘍 重さ (g)	4.569	0.647	85.84*

\*  $p < 0.05$ 、\*\*  $p < 0.01$  (Student 検定)

10

# 【0149】

患者から得た慢性リンパ球性白血病細胞に対する化合物 3 の抗腫瘍活性

異なる ZAP70 発現パターンを示す 6 人のヒト患者の慢性リンパ球性白血病細胞群を選択した (第 5 表に示される細胞遺伝学的変化を参照)。化合物 3 の存在下、細胞をインキュベートした。この試験の結果 (生存率を示す) は図 3 に示されるとおりであった。

【表 10】

第 5 表.

患者コード	診断時の 年齢	性別	試験場 所	%CD19 / CD5	%ZAP70	細胞遺伝学的な変化 (FISH)
			(Estadio)			
CLL 07/86	69	男性	B/C	95	70	正常
CLL 07/133	46	女性	B/C	94	>20	13q が欠損
CLL 07/151	54	男性	A	95	19	正常

20

# 【0150】

ZAP70 の発現量が低い細胞の方が、用量に依存する様式での生存率の低下が顕著であった。

# 【0151】

変異した Kras 結腸癌同所性動物モデルにおける化合物 3 の *in vivo* での抗腫瘍活性

Kras 変異を有する患者から得た結腸直腸癌細胞に基づき、マウスの結腸領域に移植した動物モデル (Yao, M. Cyclooxygenase-2 selective inhibition with NS-398 suppresses proliferation and invasiveness and delays liver metastasis in colorectal cancer. Br. J. Cancer, 2004 年 2 月 9 日; 90 (3): 712-9) を用い、化合物 3 の効果を試験した。

40

# 【0152】

図 4 A の写真は、ヒト結腸直腸癌の腫瘍体積について、明らかに減少させる効果があることを示している。化合物 3 および 5-FU およびオキサリプラチン (OXA) という 2 種類の異なる結腸癌について広範囲に使用される抗腫瘍薬物を直接比較した効果を示している。

# 【0153】

化合物 3 (NF)、オキサリプラチン (OXA)、5-FU ラシル (5-FU) およびこれらの組み合わせで治療したマウスから得たヒト結腸癌腫瘍の重さを図 4 B に示す。

50

## 【0154】

メラノーマ同所性動物モデルにおける化合物3のin vivoでの抗腫瘍活性

B16メラノーママウス細胞に基づく動物モデルを用い (Szende、Bら、Effect of a novel somatostatin analogue combined with cytotoxic drugs on human tumour xenografts and metastasis of B16 melanoma. British Journal of Cancer (2003) 88、132 - 136)、化合物3は、メラノーマ同所性マウスモデルにおいて、in vivoで強力な抗腫瘍活性を示した。化合物3の用量は、これらの実験すべてで腹腔内に30mg/kgであった。結果を図5に示す。

10

## 【0155】

図5Aは、in vivoでのメラノーマ腫瘍ルシフェラーゼ活性のPET写真をあらわす。シグナルの強度は、増殖性細胞を多く含む腫瘍ほど大きい。図5Bは、この治療終了時に動物から得たex vivoメラノーマ腫瘍を示す。図5Cは、コントロールまたは化合物3で治療した後のメラノーマ腫瘍の重さを示すグラフである。1グループあたりn = 4の動物を用いた4種類の異なる独立した実験を行った。図5Dは、1グループあたりn = 9の動物を用いたin vivoモデルにおいて、メラノーマB16に対する独立した実験を示すグラフである。

## 【0156】

卵巣腫瘍同所性動物モデルにおける化合物3のin vivoでの抗腫瘍活性

20

化合物3は、in vivoで腫瘍領域を小さくする強力な抗腫瘍活性を示す。クローン化したルシフェラーゼリポーターを含むMOSEC ID8細胞 (マウス卵巣表面上皮細胞) およびマウス卵巣領域に移植した細胞を用い、実験を行った (Yu-Hung Huangら、Claudin-3 gene silencing with siRNA suppresses ovarian tumor growth and metastasis. 3426 - 3430 PNAS 2009. vol. 106、no. 9)。結果を図6に示す。

## 【0157】

図6Aは、in vivoでの腫瘍のルシフェラーゼ活性のPET写真をあらわす (化合物3で治療したマウス: 30mg/kg、腹腔内、1週間に5日を2週間)。図6Bは、コントロールまたは化合物3で治療した後の動物からのルシフェラーゼシグナルの定量結果を示す。

30

## 【0158】

作用機序血液癌細胞株

化合物3を異なるヒト血液癌細胞株 (CLL細胞株、MM細胞株、急性T細胞株および急性骨髄性白血病細胞株を含む) とともにインキュベートすると、初期アポトーシスに特徴的な、G1よりもDNA癌流量が少ない細胞の外観によって評価されるように、アポトーシスを誘発した (G1前のピーク; 治療から6 ~ 9時間後)。10μMの化合物3と、EHEB細胞 (CLL)、RPMI-8226細胞 (MM)、Jurkat細胞 (急性T細胞白血病) およびHL-60細胞 (急性骨髄性白血病) とを用いて24時間治療した後、20%を超えるアポトーシスが誘発された。

40

## 【0159】

アポトーシスによる細胞死の誘発は、カスパーゼ-3の基質であるPARPの迅速な開裂、およびカスパーゼ-3の活性化によってさらに裏付けられた。EHEB細胞を化合物3で処理する場合、カスパーゼ-9も活性化し、このことは、この薬物の作用に、固有のミトコンドリアが介在するシグナル伝達が関与していることを示唆している。カスパーゼ-4が活性化するが、このことは、小胞体のストレスが関与している可能性を示唆している。興味深いことに、インキュベート時間中に、脂質化された微小管関連タンパク質1の軽鎖3 (LC3-II) が多く発生することによって評価されるように、化合物3で処理

50

した後に、非常に迅速かつ強力な自食作用の誘発がみられた。

【0160】

化合物3によるEHEB細胞のアポトーシス誘発(図7A): 10  $\mu$ Mの化合物3を用い、所定の時間、EHEB細胞をインキュベートし、次いで、フローサイトメトリーによる細胞周期分析において、G<sub>1</sub>前領域にある細胞の割合としてアポトーシスを定量化した。G<sub>1</sub>前ピーク(低二倍性)の位置をアポトーシス細胞によって積分し、G<sub>0</sub>/G<sub>1</sub>ピークおよびG<sub>2</sub>/Mピークを矢印で示す。並行して未処理のコントロール細胞について実施した。G<sub>1</sub>よりDNA含有量が少ない細胞(G<sub>1</sub>前)の細胞の割合を各ヒストグラムに示す。ここに示す実験は、3回行った実験の代表例である。簡単に言うと、細胞(5 × 10<sup>5</sup>)を遠心分離処理し、70%エタノールを用い、4 で一晩固定した。細胞をPBSで3回洗浄し、1 mg/ml RNase Aおよび20  $\mu$ g/ml ヨウ化プロピジウムを用い、室温で1時間インキュベートし、次いで、Becton Dickinson FACS Caliburフローサイトメーター(サンノゼ、CA)を用いて細胞周期を分析した。細胞周期分析において、G<sub>1</sub>前の領域(低二倍性)にある細胞の割合として、アポトーシス細胞の定量結果を計算した。

10

【0161】

化合物3で処理したEHEB細胞における異なるタンパク質の発現(図7B): 10  $\mu$ Mの化合物3を用い、所定の時間かけて細胞を処理し、所定のタンパク質に特異的な抗体を用い、免疫プロット法によって分析した。異なるタンパク質の移動位置を示す。ローディングコントロールとして  $\alpha$ -アクチンを使用した。ここに示すデータは、3回の実験を実施したうちの代表例である。

20

【0162】

結腸上皮癌細胞

得られた結果は、化合物3が、細胞周期分析およびカスパーゼ活性化におけるG<sub>1</sub>前のピーク(低二倍性)の外観によって評価されるように、ヒト結腸上皮癌細胞株(SW620、HCT-116)のアポトーシスを誘発することを示している。化合物3によって誘発されるアポトーシスに、ミトコンドリアが介在する本質的なアポトーシスシグナル伝達に関与しているという推察は、カスパーゼ-9の誘発によって示唆される。さらに、化合物3は、Mcl-1S(短)と呼ばれる骨髓細胞白血病-1(Mcl-1)の代わりとなる接合した小さな遺伝子産物の発現を誘発し、これがアポトーシスのプロモーターとなる。化合物3を用いた治療によって、タンパク質p53の量も増加した。まとめると、このデータは、化合物3がMcl-1Sおよびp53の上方制御を促進し、これが結腸癌細胞の死に関与している可能性を示している。

30

【0163】

ヒト結腸癌HCT-116細胞株における、化合物3によるアポトーシスの誘発(図8A) 細胞周期分析のG<sub>1</sub>前領域(低二倍性)にある細胞の割合として、アポトーシスの誘発を定量化した。簡単に言うと、細胞(5 × 10<sup>5</sup>)を遠心分離処理し、70%エタノールを用い、4 で一晩固定した。細胞をPBSで3回洗浄し、1 mg/ml RNase Aおよび20  $\mu$ g/ml ヨウ化プロピジウムを用い、室温で1時間インキュベートし、次いで、Becton Dickinson FACS Caliburフローサイトメーター(サンノゼ、CA)を用いて細胞周期を分析した。10  $\mu$ Mの化合物3を用い、所定の時間、HCT-116細胞をインキュベートし、次いで、フローサイトメトリーによる細胞周期分析において、G<sub>1</sub>ピークより前の領域にある細胞の割合としてアポトーシスを定量化した。G<sub>1</sub>ピークより前の位置(低二倍性)を、アポトーシス細胞によって積分し、G<sub>0</sub>/G<sub>1</sub>ピークおよびG<sub>2</sub>/Mピークを矢印で示す。並行して未処理のコントロール細胞について実施した。G<sub>1</sub>よりDNA含有量が少ない細胞(G<sub>1</sub>前)の細胞の割合を各ヒストグラムに示す。ここに示す実験は、3回行った実験の代表例である。

40

【0164】

化合物3で処置している間の異なるアポトーシス関連タンパク質の発現(図8B) HCT-116細胞およびSW620細胞を10  $\mu$ Mの化合物3で所定の時間かけて処理し、

50

所定のタンパク質に特異的な抗体を用い、免疫プロット法によって分析した。異なるタンパク質の移動位置を示す。ローディングコントロールとして  $\alpha$ -アクチンを使用した。ここに示すデータは、3回の実験を実施したうちの代表例である。遠心分離処理によって、約  $10^7$  の細胞をペレット状にし、PBSで洗浄し、溶解させた。タンパク質 ( $20 \mu\text{g}$ ) をドデシル硫酸ナトリウム (SDS) - ポリアクリルアミドゲル上で処理し、ニトロセルロース膜に移し、TBST ( $50 \text{ mM}$  トリス -  $\text{HCl}$  ( $\text{pH} 8.0$ ),  $150 \text{ mM}$   $\text{NaCl}$ ,  $0.1\%$  Tween 20) 中、 $5\%$  ( $\text{w/v}$ ) の脱脂乳を用い、室温で90分間かけて固定し、以下の特異的な抗体とともに室温で1時間、または4で一晩インキュベートした。抗ポリ (ADP - リボース) ポリメラーゼ (PARP) ( $1:1000$  希釈) マウスモノクローナル抗体 (BD Biosciences Pharmingen) ; 抗 Bcl -  $X_L$  ( $1:500$  希釈) ウサギポリクローナル抗体 (BD Biosciences Pharmingen) ; 抗 Bcl - 2 ( $1:250$  希釈) マウスモノクローナル抗体 (BD Biosciences Pharmingen) ; 抗カスパーゼ - 3 ( $1:500$  希釈) ウサギポリクローナル抗体 (BD Biosciences Pharmingen) ; 抗カスパーゼ - 9 ( $1:1000$  希釈) ウサギポリクローナル抗体 (Oncogene) ; 抗 Mcl - 1 ( $1:1000$  希釈) ウサギポリクローナル抗体 (BD Biosciences Pharmingen) ; 抗 p53 ( $1:500$  希釈) マウスモノクローナル抗体 (Santa Cruz Biotechnology) ; 抗  $\alpha$ -アクチン ( $1:5000$  希釈) マウスモノクローナル抗体 (Sigma)。マウス、ウサギ (GE Healthcare) およびヤギ (Santa Cruz Biotechnology) の二次HRP抗体を、TBST中の $5\%$  ( $\text{w/v}$ ) の脱脂乳中、 $1:5000$  希釈状態で、室温で1時間インキュベートした。改良した化学発光検出キット (Amersham) を用い、シグナルを増幅させた。

10

20

【図1】

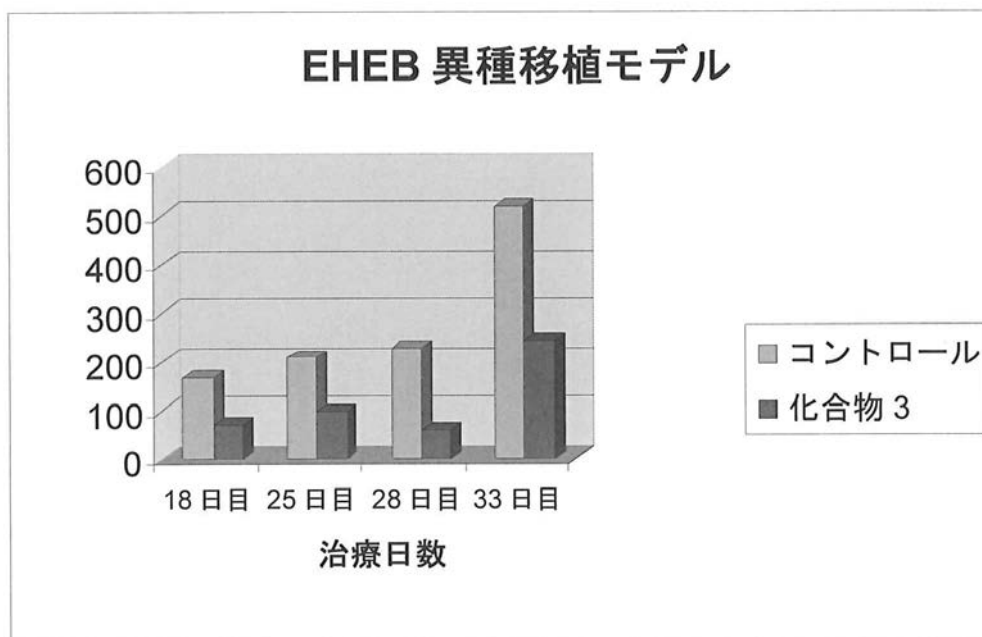


Figure 1

【 図 2 】

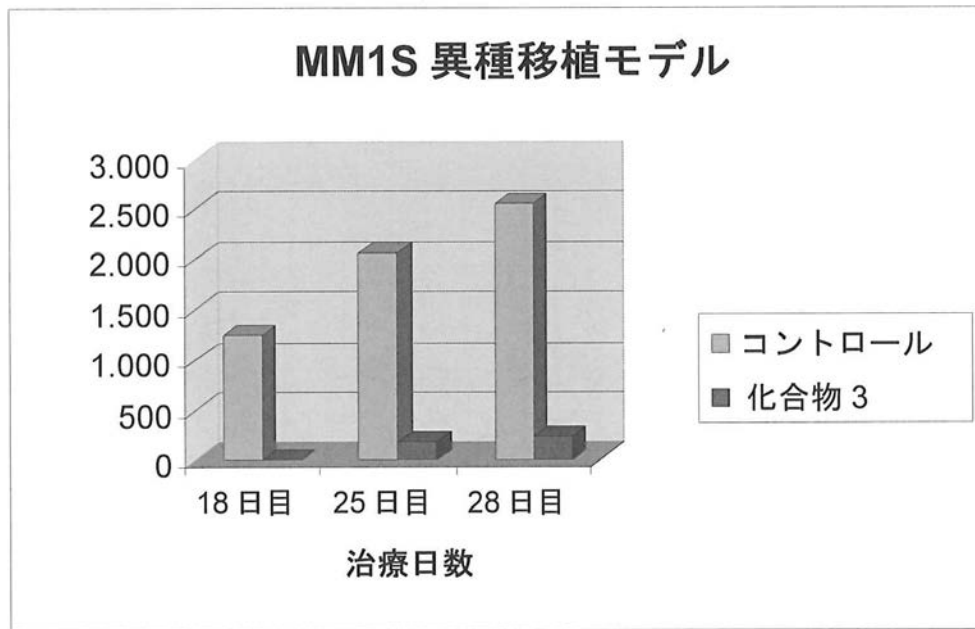


Figure 2

【 図 3 】

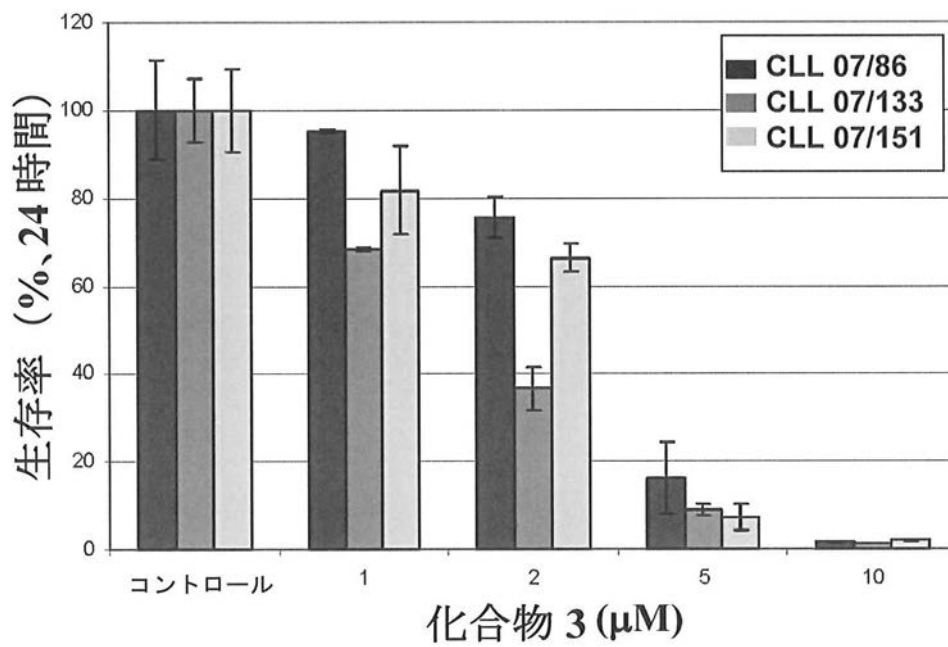


Figure 3



【図 4】

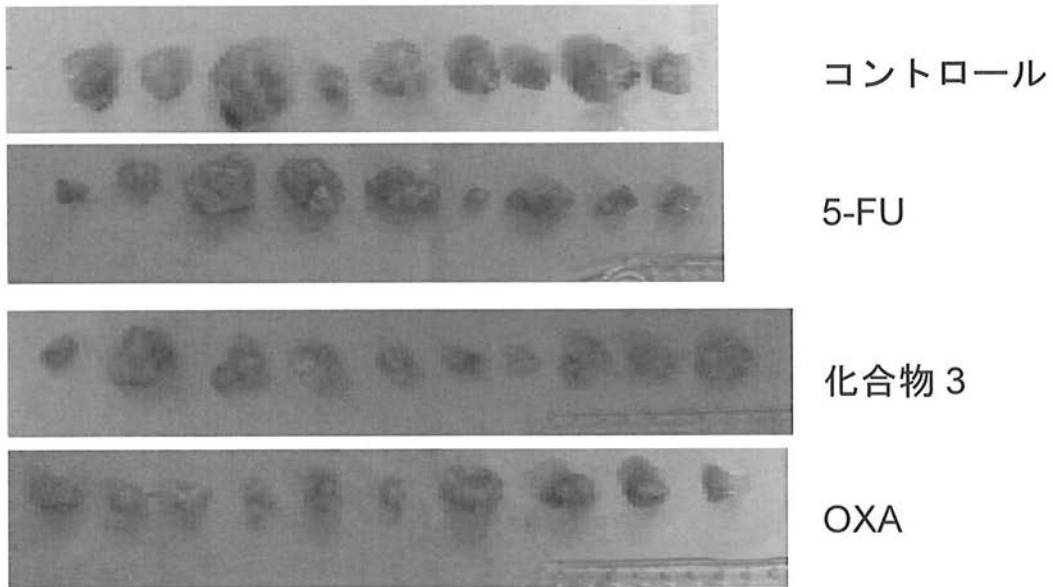
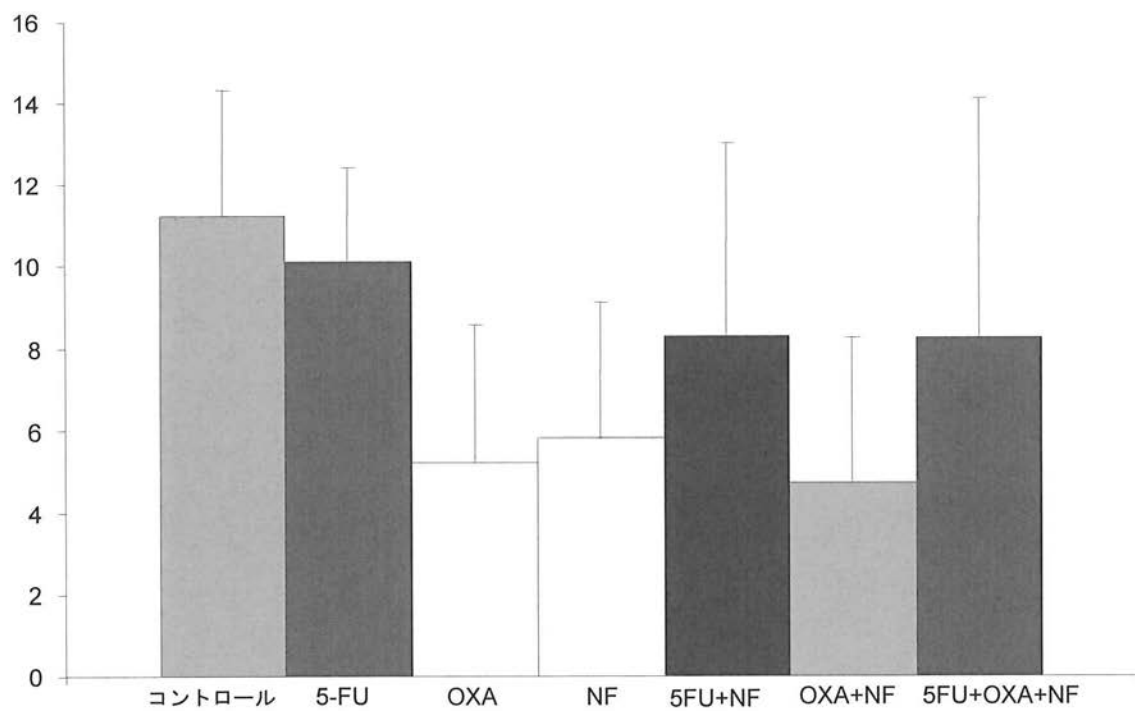
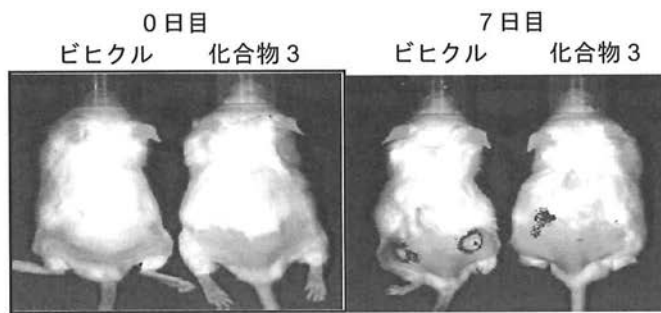
**A****B**

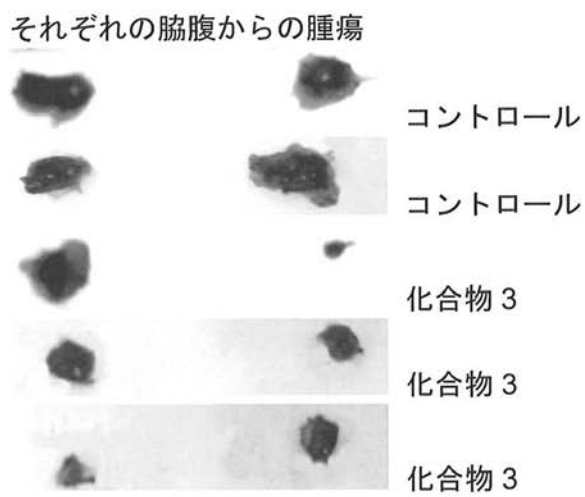
Figure 4

【図 5 A B C】

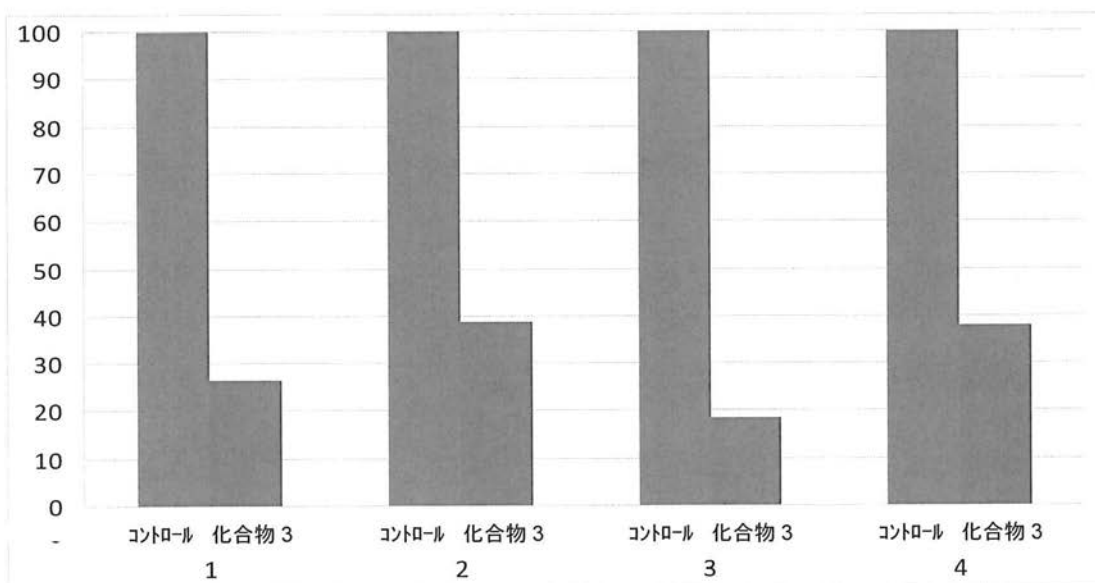
A



B



C



【図 5 D】

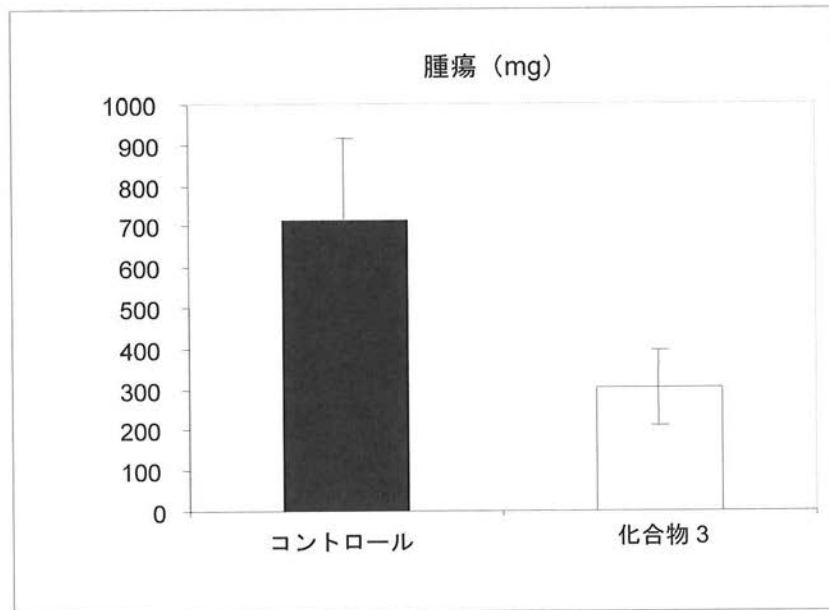
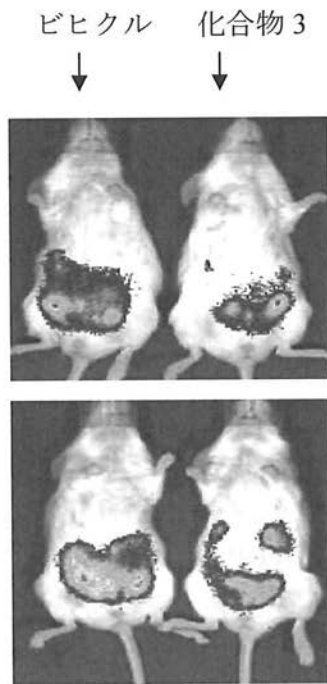
**D**

Figure 5

【図 6】

A



B

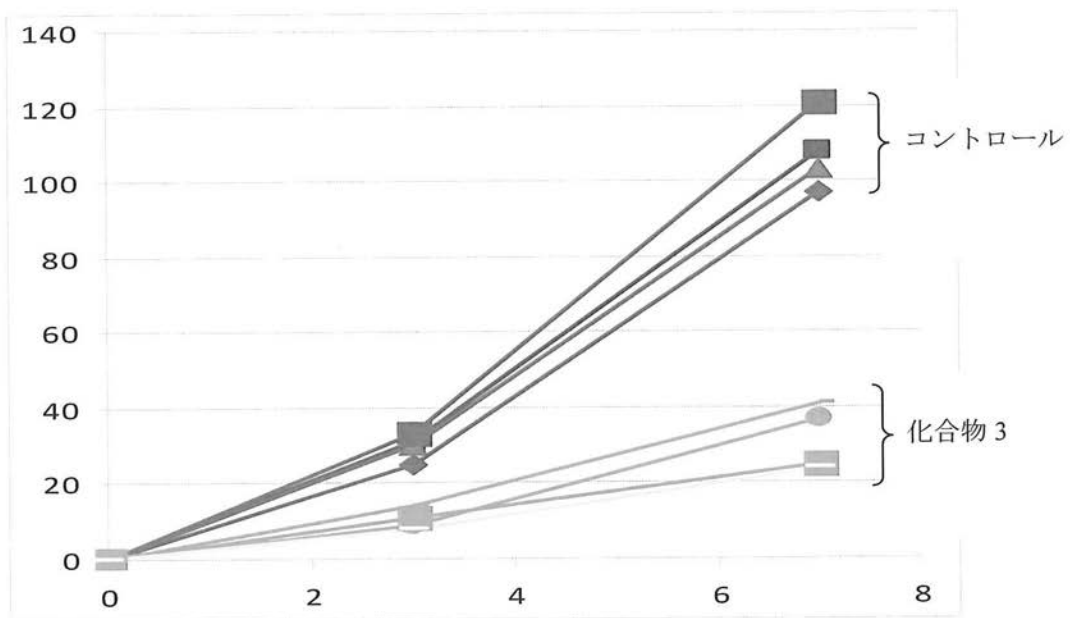


Figure 6

【図 7】

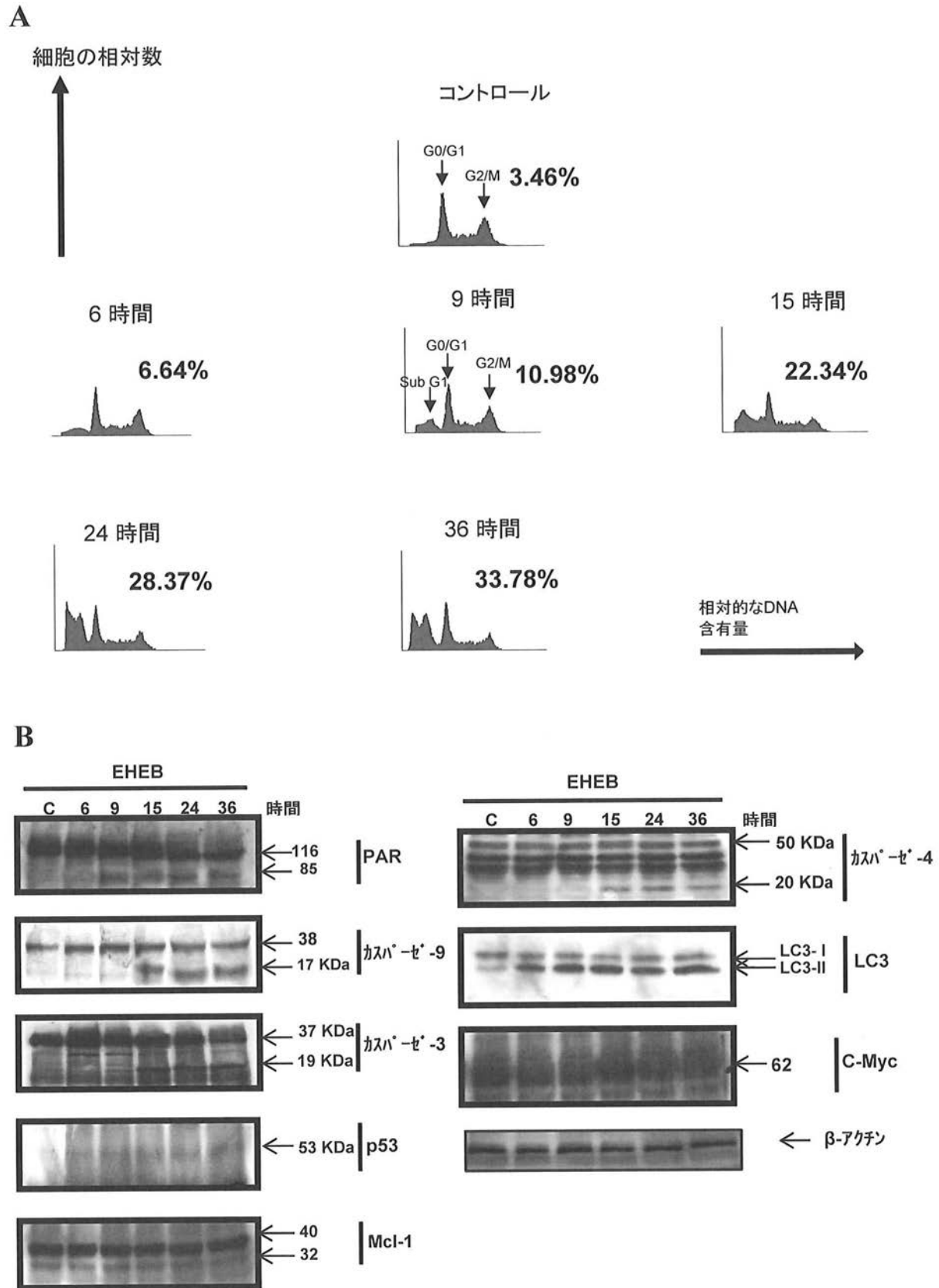


Figure 7

【 図 8 】

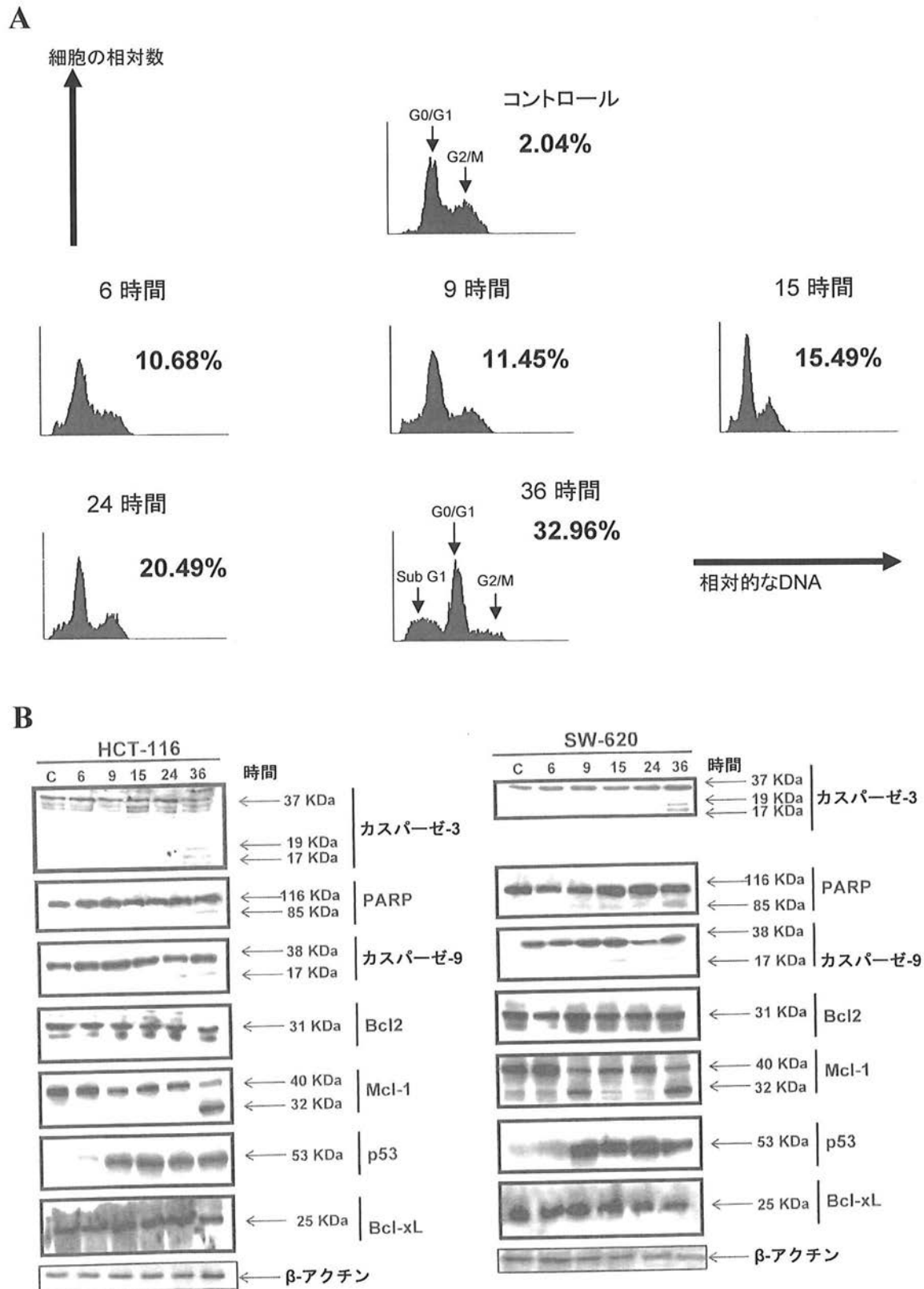


Figure 8

## 【 国際調査報告 】

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No  
PCT/EP2011/070620

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		
INV. A61K31/137	A61K31/341	A61K31/381
A61K31/519	A61K31/52	C07C211/27
C07C255/58	C07D233/58	C07D235/08
		C07D473/16
		C07D473/34
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)		
C07C A61K C07D		
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)		
EP0-Internal, CHEM ABS Data, WPI Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 7 320 993 B1 (BIEDERMANN ELFI [DE] ET AL) 22 January 2008 (2008-01-22) column 73; compounds 114,117 -----	1-15
<input 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
17 January 2012		27/01/2012
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 6818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040 Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer  Scheid, Günther

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2011/070620

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 7320993	B1	22-01-2008	AT 299495 T 15-07-2005
			AU 2274099 A 05-07-1999
			DE 19756261 A1 01-07-1999
			EP 1042291 A1 11-10-2000
			ES 2246073 T3 01-02-2006
			JP 4838934 B2 14-12-2011
			JP 2002508357 A 19-03-2002
			PT 1042291 E 30-11-2005
			US 7320993 B1 22-01-2008
			WO 9931064 A1 24-06-1999
			ZA 9811240 A 08-06-1999
-----			



## フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I	テーマコード ( 参考 )
C 0 7 D 213/38 (2006.01)		C 0 7 D 213/38	4 C 2 0 6
C 0 7 D 307/14 (2006.01)		C 0 7 D 307/14	4 H 0 0 6
C 0 7 D 235/14 (2006.01)		C 0 7 D 235/14	
C 0 7 D 235/08 (2006.01)		C 0 7 D 235/08	
C 0 7 D 233/58 (2006.01)		C 0 7 D 233/58	
C 0 7 D 487/04 (2006.01)		C 0 7 D 487/04	1 4 4
A 6 1 K 31/137 (2006.01)		A 6 1 K 31/137	
A 6 1 K 31/381 (2006.01)		A 6 1 K 31/381	
A 6 1 K 31/4402 (2006.01)		A 6 1 K 31/4402	
A 6 1 K 31/341 (2006.01)		A 6 1 K 31/341	
A 6 1 K 31/4184 (2006.01)		A 6 1 K 31/4184	
A 6 1 K 31/277 (2006.01)		A 6 1 K 31/277	
A 6 1 K 31/4164 (2006.01)		A 6 1 K 31/4164	
A 6 1 K 31/52 (2006.01)		A 6 1 K 31/52	
A 6 1 P 29/00 (2006.01)		A 6 1 P 29/00	
A 6 1 P 1/04 (2006.01)		A 6 1 P 1/04	
A 6 1 P 13/08 (2006.01)		A 6 1 P 29/00	1 0 1
A 6 1 P 11/06 (2006.01)		A 6 1 P 13/08	
A 6 1 P 21/00 (2006.01)		A 6 1 P 11/06	
A 6 1 P 33/02 (2006.01)		A 6 1 P 21/00	
A 6 1 P 37/02 (2006.01)		A 6 1 P 33/02	
A 6 1 P 35/02 (2006.01)		A 6 1 P 37/02	
A 6 1 P 35/04 (2006.01)		A 6 1 P 35/02	
		A 6 1 P 35/04	

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

- (72)発明者 ロデス ソラネス、ロサ  
 スペイン国 ビスカヤ、エ - 4 8 9 4 0 ラミアコ (レホナ)、マクシモ アギレ、1 4、ファエ  
 ス・ファルマ・ソシエダッド・アノニマ
- (72)発明者 ガルシア ドミンゲス、ネフタリ  
 スペイン国 ビスカヤ、エ - 4 8 9 4 0 ラミアコ (レホナ)、マクシモ アギレ、1 4、ファエ  
 ス・ファルマ・ソシエダッド・アノニマ
- (72)発明者 ロペス オルテガ、ベアトリス  
 スペイン国 ビスカヤ、エ - 4 8 9 4 0 ラミアコ (レホナ)、マクシモ アギレ、1 4、ファエ  
 ス・ファルマ・ソシエダッド・アノニマ
- (72)発明者 アルバレス デ モン ソト、メルコル  
 スペイン国 ビスカヤ、エ - 4 8 9 4 0 ラミアコ (レホナ)、マクシモ アギレ、1 4、ファエ  
 ス・ファルマ・ソシエダッド・アノニマ
- (72)発明者 デ ラ エラ マルティネス、アントニオ  
 スペイン国 ビスカヤ、エ - 4 8 9 4 0 ラミアコ (レホナ)、マクシモ アギレ、1 4、ファエ

ス・ファルマ・ソシエダッド・アノニマ

(72)発明者 ムニョス ムニョス、アナ

スペイン国 ビスカヤ、エ - 4 8 9 4 0 ラミアコ (レホナ)、マクシモ アギレ、14、ファエ

ス・ファルマ・ソシエダッド・アノニマ

(72)発明者 レド ゴメス、フランシスコ

スペイン国 ビスカヤ、エ - 4 8 9 4 0 ラミアコ (レホナ)、マクシモ アギレ、14、ファエ

ス・ファルマ・ソシエダッド・アノニマ

F ターム(参考) 4C023 CA01

4C037 CA10

4C050 AA01 BB05 CC08 DD10 EE04 FF05 GG02 GG04 GG06 HH03

HH04

4C055 AA01 BA02 BA27 BB04 CA01 DA01

4C086 AA01 AA02 AA03 BA03 BB02 BC17 BC38 BC39 CB07 MA01

MA04 NA14 ZA59 ZA68 ZA81 ZA94 ZB07 ZB11 ZB15 ZB26

ZB27 ZB38 ZC54

4C206 AA01 AA02 AA03 FA08 FA09 HA14 MA01 MA04 MA13 MA14

MA17 NA14 ZA59 ZA68 ZA81 ZA94 ZB07 ZB11 ZB15 ZB26

ZB27 ZB38 ZC54

4H006 AA01 AA03 AB22 AB28