

(19)日本国特許庁(JP)

(12)公表特許公報(A)

(11)公表番号

特表2022-515248

(P2022-515248A)

(43)公表日 令和4年2月17日(2022.2.17)

(51)国際特許分類	F I	テーマコード (参考)
C 0 7 C 311/19 (2006.01)	C 0 7 C 311/19	C S P 4 C 2 0 6
A 6 1 K 31/167 (2006.01)	A 6 1 K 31/167	4 H 0 0 6
A 6 1 P 35/00 (2006.01)	A 6 1 P 35/00	
A 6 1 P 35/02 (2006.01)	A 6 1 P 35/02	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全56頁)

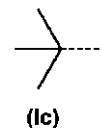
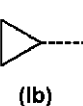
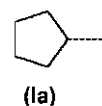
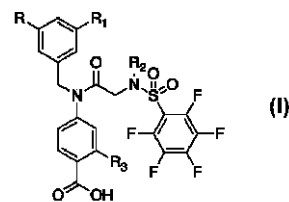
(21)出願番号	特願2021-536402(P2021-536402)	(71)出願人	501318567
(86)(22)出願日	令和1年12月20日(2019.12.20)		ザ ガバニング カウンシル オブ ザ ユ
(85)翻訳文提出日	令和3年8月13日(2021.8.13)		ニバーシティ オブ トロント
(86)国際出願番号	PCT/CA2019/051884		カナダ国 オンタリオ エム5ジー 1エ
(87)国際公開番号	WO2020/124262		ル7 トロント, カレッジ ストリート
(87)国際公開日	令和2年6月25日(2020.6.25)		1 0 0, ルーム 4 1 3
(31)優先権主張番号	62/783,741	(71)出願人	521271484
(32)優先日	平成30年12月21日(2018.12.21)		ジャンピックス リミティド
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)		イギリス国, ロンドン ダブリュ1エフ
(81)指定国・地域	AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA, RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,A T,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR ,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC, 最終頁に続く		9エルティエ, グレート プルトニー ス
		(74)代理人	100099759
			弁理士 青木 篤
		(74)代理人	100123582
			弁理士 三橋 真二

最終頁に続く

(54)【発明の名称】 新規なサリチル酸誘導体、その医薬的に許容される塩、その組成物及びその使用方法

(57)【要約】

本発明は、新規な化合物、それを含む組成物及び式Iの化合物又はその医薬的に許容される塩、溶媒和物若しくは水和物を使用して、STAT3及び／又はSTAT5活性を阻害するため又はがん等の細胞増殖性疾患を治療するための方法に関し、式中、R及びR₁は異なり、-H、(I a)、(I b)及び(I c)からなる群から選択され、R及びR₁の一方が-Hである場合、R及びR₁の他方はシクロペンチル部分であり、R₂は1～5個のハロゲン、好ましくは-C l、-F又は-B rで置換されたベンジルであり、R₃は、-H又は-O Hからなる群から選択される。

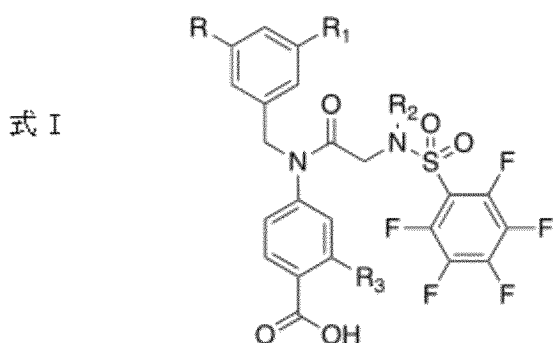


【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 I の化合物：

【化 1】

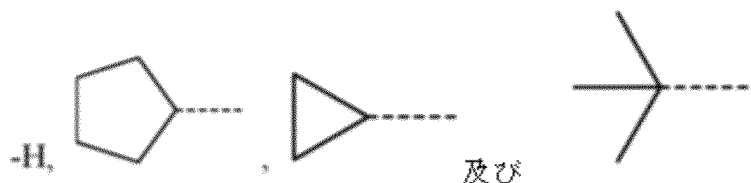


10

(式中、R は R₁ とは異っており、R 及び R₁ は両方共：

- H、

【化 2】



20

からなる群から選択され、

R 及び R₁ の一方が - H である場合、R 及び R₁ の他方はシクロペンチル部分であり、R₂ は、1 ～ 5 個のハロゲンで置換されたベンジルであり、R₃ は、H 又は OH からなる群から選択される) 又はその医薬的に許容される塩、溶媒和物若しくは水和物。

30

【請求項 2】

R₂ は、Cl、F 及び Br からなる群から選択される同一又は異なる 1 ～ 5 個のハロゲンで置換されたベンジルである、請求項 1 に記載の化合物又はその医薬的に許容される塩、溶媒和物若しくは水和物。

【請求項 3】

R₂ は、4-クロロベンジル基又は 4-ブromoベンジル基である、請求項 1 に記載の化合物又はその医薬的に許容される塩、溶媒和物若しくは水和物。

【請求項 4】

請求項 1、2 若しくは 3 に記載の化合物又はその医薬的に許容される塩、溶媒和物若しくは水和物と、許容される医薬品添加物とを含む医薬組成物。

40

【請求項 5】

細胞増殖性疾患の治療方法であって、請求項 1、2 若しくは 3 に記載の化合物又はその医薬的に許容される塩及び／又は溶媒和物を、それを必要とする対象に投与することを含む、方法。

【請求項 6】

前記細胞増殖性疾患は、がんである、請求項 5 に記載の方法。

【請求項 7】

前記がんは、pSTAT3 及び／又は pSTAT5 の過剰発現が関連するがんである、請求項 6 に記載の方法。

50

【請求項 8】

前記がんは、血液がん又は脳のがんである、請求項 7 に記載の方法。

【請求項 9】

前記がんは、急性骨髄性白血病、慢性骨髄性白血病又は髓芽腫である、請求項 8 に記載の方法。

【請求項 10】

STAT3 及び／又は STAT5 活性を阻害するための方法であって、治療有効量の請求項 1、2 若しくは 3 に記載の化合物又はその医薬的に許容される塩、溶媒和物若しくは水和物を患者に投与することを含む、方法。

【請求項 11】

過剰発現している pSTAT3 及び／又は pSTAT5 を有するがん細胞を含むがんを治療又は予防するための方法であって、治療有効量の請求項 1、2 若しくは 3 に記載の化合物又はその医薬的に許容される塩、溶媒和物若しくは水和物を患者に投与することを含む、方法。

【請求項 12】

前記がんは、固形又は血液腫瘍からのものである、請求項 11 に記載の方法。

【請求項 13】

前記がんは、乳がん、脳のがん、肝臓がん、前立腺がん、膵臓がん、血液がん、皮膚がん、頭部がん、頸部がん、神経膠芽腫、多発性骨髄腫、急性骨髄性白血病（AML）及び急性リンパ性白血病からなる群から選択される、請求項 12 に記載の方法。

【請求項 14】

それを必要とする対象の細胞増殖性疾患を治療するための、請求項 1、2 若しくは 3 に記載の化合物又はその医薬的に許容される塩及び／若しくは溶媒和物の使用。

【請求項 15】

前記細胞増殖性疾患は、がんである、請求項 14 に記載の使用。

【請求項 16】

前記がんは、pSTAT3 及び／又は pSTAT5 の過剰発現が関連するがんである、請求項 6 に記載の方法。

【請求項 17】

前記がんは、血液がん又は脳のがんである、請求項 15 に記載の使用。

【請求項 18】

前記がんは、急性骨髄性白血病、慢性骨髄性白血病又は髓芽腫である、請求項 17 に記載の使用。

【請求項 19】

STAT3 及び／又は STAT5 活性を阻害するための、請求項 1、2 若しくは 3 に記載の化合物又はその医薬的に許容される塩、溶媒和物若しくは水和物の使用。

【請求項 20】

活性化された STAT3 又は STAT5 を有するがん細胞を含むがんを治療するための、請求項 1、2 若しくは 3 に記載の化合物又はその医薬的に許容される塩、溶媒和物若しくは水和物の使用。

【請求項 21】

前記がんは、固形又は血液腫瘍からのものである、請求項 20 に記載の使用。

【請求項 22】

前記がんは、乳がん、脳のがん、肝臓がん、前立腺がん、膵臓がん、血液がん、皮膚がん、頭部がん、頸部がん、神経膠芽腫、多発性骨髄腫、急性骨髄性白血病（AML）及び急性リンパ性白血病からなる群から選択される、請求項 21 に記載の使用。

【請求項 23】

それを必要とする対象の細胞増殖性疾患を治療するための、請求項 4 に記載の組成物又はその医薬的に許容される塩及び／又は溶媒和物の使用。

【請求項 24】

前記細胞増殖性疾患は、がんである、請求項 23 に記載の使用。

【請求項 25】

前記がんは、血液がん又は脳のがんである、請求項 24 に記載の使用。

【請求項 26】

前記がんは、急性骨髄性白血病、慢性骨髄性白血病又は髄芽腫である、請求項 25 に記載の使用。

【請求項 27】

STAT3 及び／又は STAT5 活性の阻害に使用するための、請求項 4 に記載の医薬組成物。

【請求項 28】

活性化された STAT3 及び／又は STAT5 を有するがん細胞を含むがんの治療に使用するための、請求項 4 に記載の医薬組成物。

【請求項 29】

前記がんは、固形又は血液腫瘍からのものである、請求項 28 に記載の医薬組成物。

【請求項 30】

前記がんは、乳がん、脳のがん、肝臓がん、前立腺がん、膵臓がん、血液がん、皮膚がん、頭部がん、頸部がん、神経膠芽腫、多発性骨髄腫、急性骨髄性白血病（AML）及び急性リンパ性白血病からなる群から選択される、請求項 29 に記載の医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

開示の分野

本発明は、新規なサリチル酸誘導体化合物、それを含む組成物及び上記化合物を用いて STAT3 活性を阻害する方法又は脳のがん、乳がん、大腸がん、血液のがん、肺がん、卵巣がん、前立腺がん等の STAT3／5 が関与するがんを治療するための方法に関する。

【背景技術】

【0002】

開示の背景

STAT3 は、乳がん、脳のがん、結腸がん、膵臓がん、卵巣がん、頭頸部扁平上皮がん（SCCHN）を含むあらゆる主要ながん腫及び黒色腫に加えて一部の血液腫瘍を含む多くの種類のヒトのがんで持続的に活性化されている（Bowman T, et al (2000) Oncogene 19, 2474-88, and Darnell, J. E. (2005) Nat.Med.11, 595-596）。そのため、特に、医師が治療成績の向上を目指しているがん並びに／又は患者の管理、生活の質、及び治療成績という観点で満足いく標準的治療の確立さえ困難であったがんに対処するための戦略として、持続的活性を有する STAT3 を阻害することによる抗がん療法を発展させることへの関心が高まっている。

【0003】

神経膠芽腫（GBM）は、最も悪性度が高く且つ致死率が高い脳のがんと見なされており、治療後の生存期間の中央値は約 15 カ月である。これはまずまずの結果であるが、衝撃的なのは、これが比較的若年（即ち、70 歳未満）の患者と、それ以外の、普通の生活を送れる患者（healthy patient）とでのみ達成することができた結果である。多く存在するそれよりも高齢の患者及び診断時のパフォーマンスステータスが悪い GBM 患者は、同じ療法を受けた後の生存期間がそれよりも大幅に短くなる。更に、GBM は、社会の高齢化により発生頻度が増加する。その上、より一般的な肺がん、乳がん、結腸がん等のがんと異なり、GBM は予防することもできないし、早期治療を行うことが実質的により有効であると期待できる段階で検出することもできない。更に、何十年にも亘り徹底した研究が行われているにも拘わらず、全生存期間の目立った改善はなかなか達成されないままである。したがって、この満たされていない要求を満足するための治療的アプローチを発展させることが重要である。

【0004】

脳のがんには脳のがん幹細胞（BTSC）の希少な亜集団が含まれることが示されており、これらは、幹細胞の基本的な特性であるクローン原性の自己複製、多分化能及び造腫瘍性を有している。この高い自己複製能力及び増殖能力と、従来の放射線及び化学療法に非感受性であることが重なり、BTSCは、GBMの成長及び治療後の再発の一因となることが提唱されている。したがって、BTSCは「病原巣（reservoir of disease）」に相当し、GBMの治療成績を向上するためには、これを有効に取り除く新規な治療的アプローチが必要である。

【0005】

STATタンパク質は、元々はサイトカイン及び成長因子応答を媒介する潜在型細胞質転写因子として発見された（Darnell, J. E., Jr. (1996) Recent Prog. Norm. Res. 51, 391-403; Darnell, J. E. (2005) Nat. Med. 11, 595-596）。このファミリーの7種の構成因子であるSTAT1、STAT2、STAT3、STAT4、STAT5a及びSTAT5b並びにSTAT6は、成長及び分化、生存、発生並びに炎症を含む幾つかの生理学的作用を媒介する。STATはSH2ドメインを持つタンパク質である。サイトカイン受容体又は成長因子受容体にリガンドが結合すると、STATの重要なTyr残基（STAT3の場合はTyr705）が、成長因子受容体、細胞質内のヤヌスキナーゼ（Jak）又はSrcファミリーキナーゼによってリン酸化される。2個のリン酸化及び活性化されたSTAT単量体は、互いのpTyr-SH2ドメインの相互作用を介して二量体化することによって核内に移行し、標的遺伝子の特定のDNA応答要素に結合し、それにより遺伝子転写を誘発する（Darnell, J. E., Jr. (1996) Recent Prog. Norm. Res. 51, 391-403; Darnell, J. E. (2005) Nat. Med. 11, 595-596）。多くのヒト固形及び血液腫瘍においては、正常なSTATシグナル伝達が起こらず、STAT3活性に異常を来している（Turkson, J. Expert Opin. Ther. Targets 2004, 8, 409-422; Darnell, J. E., Jr. (1996) Recent Prog. Norm. Res. 51, 391-403; Darnell, J. E. (2005) Nat. Med. 11(6), 595-596; Bowman, T. et al. (2000) Oncogene 19(21), 2474-2488; Buettner, et al. (2002) Clin. Cancer Res. 8(4), 945-954; Yu, H. and Jove, R. (2004) Nat. Rev. Cancer 4(2), 97-105; Haura, E. B., et al. (2005) Nat. Clin. Pract. Oncol. 2(6), 315-324）。

【0006】

周知のことであるが、STAT3タンパク質は、転写因子タンパク質であるSTATファミリーの7つのファミリー構成因子のうちの1つである。STAT3はチロシン705（Y705）のリン酸化を介して活性化され、これが2個のリン酸化されたSTAT3単量体（pSTAT3）の複合体化を開始させる。pSTAT3のホモ二量体は、互いのSTAT3 Src Homology 2（SH2）ドメイン-pY705 STAT3の相互作用によって媒介されている。pSTAT3：pSTAT3ホモ二量体は核内に移行してDNAに結合し、STAT3の標的遺伝子の転写を促進する。STAT3の標的化は、かつては、ドミナント・ネガティブ変異体（dominant negative construct）、オリゴヌクレオチド、又は、最も一般的には、結合配列を含む天然のpY705を模倣したリン酸化ペプチドを含む剤（phosphopeptidic agent）を用いて行われてきた。生憎なことに、これらの阻害剤は生体内で速やかに分解されるため、外来での使用が制限されていた。こうした問題を回避するために、過剰に活性化されたSTAT3タンパク質を有するがんを治療するための小分子STAT3阻害剤が設計された。国際公開第2012/018868号パンフレットにおいては、STAT3の二量体化及びDNA結合活性を強力且つ選択的に阻害する酸をベースとする阻害剤、即ち、BP-1-102とも称される化合物450（本明細書においては化合物1と称することもある）が同定された。国際公開第2012018868号パンフレットにおける化合物450は、多様な培養がん細胞（乳房、肺、膵臓、前立腺、肺）の細胞増殖、足場非依存性細胞増殖、遊走、侵襲及び運動を含む複数の造腫瘍能を強力に抑制する。これはSTAT3に対する選択性を有しており、93%の相同性を有するSTATタンパク

質であるSTAT1に対する結合性は10倍超低い。Shc、Src、Jak-1/2、Erk1/2又はAktのリン酸化には殆ど又は全く影響せず、非形質転換細胞にも全く影響しなかった(NIH 3T3細胞、STAT3ヌルマウス胚繊維芽細胞又はマウス胸腺間質細胞にも影響せず、活性化STAT3を含まない形質転換細胞にも悪影響しない)。更に、BP-1-102は、肺がん又は乳がんのマウス異種移植モデルにおいてin vivoで著しい抗腫瘍効果を示し、その結果として腫瘍体積を著しく縮小させた。治療したマウスの残存腫瘍のウェスタンブロットから、pSTAT3、cMyc、Cyclin D1、Bcl-xL、サバイビン及びVEGFが用量依存的に抑制されていることが示された。更に、国際公開第2013/177534号パンフレットには、STAT3活性を阻害する、又はSTAT3/5が関与するがんを治療するための代替的な誘導体化合物が教示されている。

10

【0007】

更に、遺伝学的及び他の分子的証拠から、持続的なSTAT3のTyrリン酸化が上流の異常なTyrキナーゼにより媒介されることが明らかになっており、がん細胞が腫瘍を維持及び進行させるために、恒常的に活性な二量体化されたSTAT3を必要としていることが示されている。つまり、多くの概念実証試験において(Turkson, J., et al. Mol. Cancer Ther. 2004, 3(3), 261-269; Turkson, J., et al. J. Biol. Chem. 2001, 276(48), 45443-45455; Siddiquee, K.; et al. Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 2007, 104, 7391-7396.; Turkson, J.; et al. Mol. Cancer Ther. 2004, 3, 1533-1542; 及びTurkson, J.; et al. J. Biol. Chem. 2005, 280(38), 32979-32988) STAT3の活性化の阻害又は二量体化の崩壊によってがん細胞死及び腫瘍退縮が誘発されている。したがって、小分子STAT3阻害剤は、発がん及び悪性進展を招く事象のシグナル伝達中間体及び介在分子としてのSTAT3の役割を理解するための、STAT3の細胞過程における分子動態を探索するためのツールとなる。更に、STAT3経路は、乳がん、脳のがん、結腸がん、膵臓がん、卵巣がん及び頭頸部扁平上皮癌(SCCHN)を含むあらゆる主要ながん腫並びに黒色腫に加えて、一部の血液腫瘍を含む多くの種類のヒトのがんの鍵を握る発がんドライバー(oncogenic driver)であり(Bowman T, et al (2000) Oncogene 19, 2474-88, and Darnell, J. E. (2005) Nat. Med. 11, 595-596)、STAT3を直接阻害することにより、これらのがん、特にGBM等の悪性度の高い形態を有効に操作する分子標的経路が得られるであろう。

20

30

【0008】

主要論文であるCarro et al. (Nature, 463(7279): 318-325, 2010)においては、GBMにおいて異常な活性化を来しているシグナル伝達性転写因子(STAT3)遺伝子が、GBMの腫瘍成長及び治療抵抗性獲得の非常に重要なメディエーターであることが示されている。神経膠腫、星細胞腫、神経膠芽腫等の治療が困難な脳のがんは、恒常的に活性化されたSTAT3を有している。加えて、JAKファミリーの構成因子等の上流の分子を標的とすることによりSTAT3を間接的に阻害する様々な小分子を用いることによって集められた証拠が最近になって増えてきており、STAT3のシグナル伝達はin vivo及びin vitroの両方において、BTSC及びGBMの生存及び増殖に極めて重要であることが強く示唆されている。しかしながら、GBMを治療するための既存の薬物は、標的が幅広く、副作用が多いため、応用の可能性は限られている。したがって、より特異的にSTAT3活性を阻害する能力を有する薬物であれば、GBMの患者を効果的に治療することができる。

40

【0009】

STAT5シグナル伝達は、STAT3シグナル伝達と同様に、正常な細胞では一時的に活性化され、ホスファターゼ、SOCS、PIAS及びプロテアソーム分解を含む多くの異なる細胞質及び核内制御因子により不活性化される。STAT3と同様、STAT5は、ヒトのがん及び造腫瘍においてその機能に異常を来していることはよく知られており、乳房、肝臓、前立腺、血液、皮膚、頭部及び頸部のがんを含む多くのがんで恒常的に活性

50

化されていることが判明している (Muller, J., et al. ChemBioChem 2008, 9, 723-727)。がん細胞において、STAT5は決まって恒常的にリン酸化されており、それによりSTAT5標的遺伝子発現の異常を引き起こし、結果として悪性転化をきたす。持続的に活性化されたSTAT5を有するがん細胞は、Bcl-xL、My c、MCL-1等の抗アポトーシスタンパク質を過剰発現し、自然なアポトーシスの合図及び投与された化学療法剤に対する強力な抵抗性を付与する。特に興味深いことに、STAT5は急性骨髄性白血病 (AML) 及び急性リンパ性白血病の発症及び進行における重要な制御因子であることが同定されている (ALL; Gouilleux-Gruart, V., et al. Leukemia and Lymphoma 1997, 28, 83-88; Gouilleux-Gruart, V., et al. Blood 1996, 87, 1692-1697; Weber-Nordt, R. M., et al. Blood 1996, 88, 809-816)。更に、上流のSTAT5活性化因子 (J A及びFLT3等) の阻害剤が有望な抗がん作用を有することが示されている (Pardanani, A., et al. Leukemia 2011, 25, 218-225; Quintas-Cardama, A., et al. Nature Reviews Drug Discovery 2011, 10, 127-140)。

10

【0010】

STAT3/5を阻害することによる医療上の利益は、その標的が恒常的に活性化されている本明細書に記載するがんの様々な形態に限定されず、その経路が重要や役割を果たすことが知られている他の状態、例えば、これらに限定されるものではないが、自己免疫疾患 (Harris, T. J.; et al Immunol. (2007) 179(7): 4313-4317)、関節炎が関連する炎症 (Miyamoto, T, et al, Arthritis Research & Therapy (2012), 14(Suppl 1):P43)、炎症性腸疾患 (IBD) (World J Gastroenterol.(2008) 14(33): 5110-5114.)、糖尿病 (Mashili, F.; et al (2013) Diabetes 62(2), 457-465)、過敏性腸症候群 (IBS) ; 腎疾患 (Weimbs, T., (2013) JAK-STAT, 2(2), 0-1) 及び臓器移植 (Debonera, F.; et al (2001) J. Surg. Res. 96(2), 289-295) の治療にも適用可能となることに注目すべきである。

20

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0011】

STATタンパク質活性の阻害剤の同定に向けた創薬が進展しているにも関わらず、強力であり、有効であり、且つ選択性を示すSTAT3及びSTAT5の活性化因子であると共に、STAT3、STAT5又は両方のタンパク質の機能不全が関連するがん及び他の疾患並びにSTAT3及びSTAT5の一方又は両方が関与する疾患の治療にも有用な化合物が依然として不足している。更に、既存の化合物の効力を最適化し、薬物動態における不安定性を低減することが依然として求められている。上述の要求及び他の要求は本発明により満足される。

30

【課題を解決するための手段】

【0012】

概要

本明細書において具現化され、広範に記載される本発明の目的によれば、本発明は、一態様において、STAT3の阻害剤として有用な化合物に関する。

40

【0013】

更なる態様において、本開示の化合物及びその製造方法による生成物、並びにその医薬的に許容される塩、水和物、溶媒和物若しくは多形は、STAT3及び/又はSTAT5活性の調節因子、その製造方法、それを含む医薬組成物、並びにそれを使用してSTAT3活性の機能不全が関連する障害を治療する方法である。

【0014】

更なる態様において、本発明は、STAT3タンパク質に結合し、STAT3活性を負に調節する化合物に関する。

【0015】

更なる態様において、本発明は、STAT5タンパク質に結合し、STAT5活性を負に

50

調節する化合物に関する。

【0016】

治療有効量の開示された化合物と医薬的に許容される担体とを含む、医薬組成物も開示する。

【0017】

哺乳動物のSTAT3／STAT5活性の機能不全、好ましくは機能亢進又は過剰発現が関連する障害を治療するための方法であって、哺乳動物に治療有効量の開示された化合物又はその医薬的に許容される塩、水和物、溶媒和物若しくは多形を投与する工程を含む、方法を開示する。

【0018】

哺乳動物のSTAT3及び／又はSTAT5活性を阻害するための方法であって、哺乳動物に治療有効量の少なくとも1種の開示された化合物又はその医薬的に許容される塩、水和物、溶媒和物若しくは多形を投与することを含む、方法も開示する。

【0019】

少なくとも1個の細胞のSTAT3及び／又はSTAT5活性を阻害するための方法であって、少なくとも1個の細胞に、有効量の少なくとも1種の開示された化合物又はその医薬的に許容される塩、水和物、溶媒和物若しくは多形と接触させる工程を含む、方法も開示する。

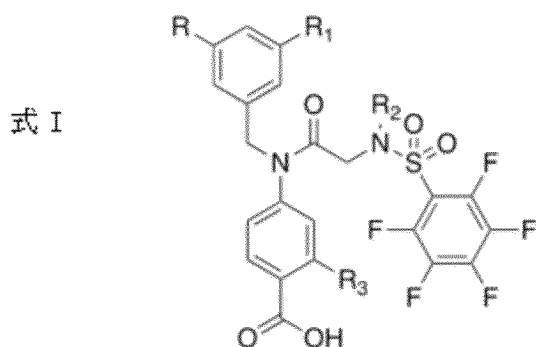
【0020】

少なくとも1種の開示された化合物又はその医薬的に許容される塩、水和物若しくは溶媒和物の使用も開示する。

【0021】

一態様において、本明細書に定義する式I：

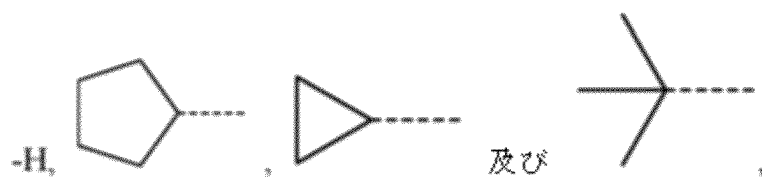
【化1】



【0022】

(式中、RはR1とは異っており、R及びR1は両方共：

【化2】



【0023】

からなる群から選択され、ここで、R及びR1の一方が-Hである場合、R及びR1の他方はシクロペンチル部分であり、

R2は、1～5個のハロゲン、好ましくは-Cl、-F又は-Brで置換されたベンジルであり、

R₃は、H又はOHからなる群から選択される)の化合物又はその医薬的に許容される塩、溶媒和物若しくは水和物も提供する。

【0024】

更なる態様において、本発明は、医薬的に許容される担体と、有効量の開示された化合物又はその医薬的に許容される塩、水和物若しくは溶媒和物とを含む、医薬組成物に関する。

【0025】

本開示の他の態様においては、本明細書に定義する化合物又はその医薬的に許容される塩、水和物若しくは溶媒和物と、許容される医薬品添加物 (excipient) とを含む、医薬組成物を提供する。

10

【0026】

本開示の他の態様においては、STAT3及び／又はSTAT5活性を阻害するための方法であって、治療有効量の本明細書に定義する化合物又はその医薬的に許容される塩、溶媒和物若しくは水和物を患者に投与することを含む、方法を提供する。

【0027】

本開示の更なる他の態様においては、STAT3／STAT5活性の機能不全(好ましくはその機能亢進又はその過剰発現)が関連するがんを治療又は予防するための方法であって、治療有効量の本明細書に定義した化合物又はその医薬的に許容される塩、溶媒和物若しくは水和物を患者に投与することを含む、方法を提供する。他の態様においては、がんは固形がん又は血液腫瘍からのものである。更なる他の態様においては、がんは活性化されたSTAT3及び／又はSTAT5を有する。この種のがんは、例えば、乳がん、肝臓がん、前立腺がん、血液がん、皮膚がん、頭部がん、頸部がん、神経膠芽腫、急性骨髄性(AML)白血病及び急性リンパ性白血病であってもよい。

20

【0028】

本開示の他の態様においては、STAT3及び／又はSTAT5活性を阻害するための医薬の製造における、本明細書に定義する化合物又はその医薬的に許容される塩、溶媒和物若しくは水和物の使用を提供する。

【0029】

本開示の他の態様においては、活性化されたSTAT3及び／又はSTAT5を有するがん、例えば、固形又は血液腫瘍、乳がん、肝臓がん、前立腺がん、血液がん、皮膚がん、頭部がん、頸部がん、神経膠芽腫又は急性骨髄性(AML)及び急性リンパ性白血病からのがんを治療又は予防するための医薬の製造における、本明細書に定義する化合物又はその医薬的に許容される塩、溶媒和物若しくは水和物の使用を提供する。

30

【0030】

本開示の更なる他の態様において、STAT3及び／又はSTAT5活性を阻害するための、本明細書に定義する化合物又はその医薬的に許容される塩、溶媒和物若しくは水和物の使用を提供する。

【0031】

本開示の他の態様においては、活性化されたSTAT3及び／又はSTAT5を有するがん、固形又は血液腫瘍、乳がん、肝臓がん、前立腺がん、血液がん、皮膚がん、頭部がん、頸部がん、神経膠芽腫、又はSTAT3／STAT5活性の機能不全が関連する急性骨髄性(AML)及び急性リンパ性白血病、例えば乳がん、前立腺がん、脳のがん、からのがんを治療又は予防するための、本明細書に定義する化合物又は医薬的に許容される塩、溶媒和物若しくは水和物の使用を提供する。

40

【0032】

本開示の他の態様においては、STAT3及び／又はSTAT5活性の阻害に使用するための、本明細書に定義する医薬組成物を提供する。

【0033】

本開示の更なる他の態様においては、活性化されたSTAT3及び／又はSTAT5を有するがん、例えば、固形腫瘍又は血液腫瘍、乳がん、肝臓がん、前立腺がん、血液がん、

50

皮膚がん、頭部がん、頸部がん、神経膠芽腫又は急性骨髄性（AML）及び急性リンパ性白血病からのがんの治療又は予防に使用するための、本明細書に定義する医薬組成物を提供する。

【0034】

少なくとも1種の開示された化合物又は少なくとも1種の開示された生成物を医薬的に許容される担体又は希釈剤と一緒に含む医薬を製造するための方法も開示する。更なる態様において、本発明は、開示された化合物の、STAT3/STAT5活性の機能不全（機能亢進や過剰発現等）が関連する障害を治療するための医薬の製造における使用に関する。更なる他の態様において、本発明は、開示された化合物の、活性化されたSTAT3及び/又はSTAT5を有するがん、例えば、固形腫瘍又は血液腫瘍、乳がん、肝臓がん、前立腺がん、血液がん、皮膚がん、頭部がん、頸部がん、神経膠芽腫又は急性骨髄性（AML）及び急性リンパ性白血病からのがんを治療するための医薬の製造における、使用に関する。

10

【0035】

本発明の更なる利点の一部を以下の記載において説明し、一部はこの記載から明らかになり、それ以外は本発明を実施することにより知ることができるであろう。本発明の利点は、特に添付の特許請求の範囲において指摘する構成要素及び組合せによって実現及び達成されるであろう。上述の一般的な説明及び以下の詳細な説明は例示的且つ説明的なものであり、特許請求される本発明を限定するものではないことを理解すべきである。

20

【0036】

本発明は、以下の本発明の詳細な説明及びそこに含まれる実施例を参照することによってより容易に理解することができる。

【図面の簡単な説明】

【0037】

【図1】AC-3-19（先行技術の化合物）及び化合物Iの固有クリアランス速度を比較したグラフを示すものである。

【図2】図2A：JPX-0372（先行技術）の化学構造を示すものである。図2B：JPX-0372及び化合物Iの固有比較クリアランス速度を示したものである

【図3】図3A：JPX-0369（先行技術）の化学構造を示すものである。図3B：JPX-0369及び化合物Iの固有比較クリアランス速度を示すものである。

30

【図4】図4A：JPX-0371（先行技術）の化学構造を示すものである。図4B：JPX-0371及び化合物Iの固有比較クリアランス速度を示すものである。

【図5】図5A：JPX-0318（先行技術）の化学構造を示すものである。図5B：JPX-0318及び化合物IIの固有比較クリアランス速度を示すものである。

【図6】JPX-0371及び化合物Iを20mg/kg（IP）で投与したCD-1マウスのクリアランス速度を比較したものである。

【発明を実施するための形態】

【0038】

実施形態の説明

本化合物、組成物、物品、システム、装置及び/又は方法を開示及び説明する前に、これらは特段の記載がない限り特定の合成方法に限定されず、又は特段の記載がない限り特定の試薬に限定されず、したがって、勿論変化し得ることを理解すべきである。本明細書に使用する専門用語は具体的な態様を説明することのみを目的としており、限定を意図するものではないことも理解すべきである。本明細書に記載するものと類似の又は均等な任意の方法及び材料を本発明の実施又は試験に使用することができるが、例示的な方法及び材料をここに説明する。

40

【0039】

本明細書に述べるあらゆる刊行物を、その刊行物が引用する方法及び/又は材料と関連する方法及び/又は材料を開示及び説明するために、参照により本明細書に援用する。本明細書で扱う刊行物は、本出願の出願日以前の開示のみのために提供するものである。本明

50

細書におけるいかなるものも、本発明が、先行発明を理由として、そのような刊行物に先行する権利がないことを認めるものと解釈すべきではない。更に、本明細書に示す刊行日は実際の刊行日とは異なる可能性があり、個々に確認することが必要となる可能性がある。

【0040】

本明細書において用いる有機化合物を含む化合物の命名には、慣用名、命名法勧告であるIUPAC、IUBMB又はCASを用いる。1種又は複数種の立体化学的な特徴が存在する場合、立体化学的な優先順位、EIZ体の特定及び同種のものの指定には、立体化学に関するカーン・インゴルド・プレログ順位則 (Cahn-Ingold-Prelog rules) を用いることができる。当業者は、化合物の名称が与えられた場合、命名規則を用いて化合物の構造を体系的に解釈 (systemic reduction) するか、又はCHEMDRAW (商標) (Cambridge soft Corporation, U.S.A.) 等の市販のソフトウェアを用いるかのいずれかによりその構造を容易に確認することができる。

10

【0041】

本明細書及び添付の特許請求の範囲において使用する単数形 (a、an、及びthe) は、文脈からそうでないことが明らかに指示されていない限り複数形も包含する。したがって、例えば、「官能基 (a functional group)」、「アルキル (an alkyl)」又は「残基 (a residue)」は、この種の官能基、アルキル基又は残基及び同種のものの2以上の混合物を包含する。

20

【0042】

本明細書における範囲は、「約」を付記した具体的な数値から及び／又は「約」を付記した具体的な数値までとして表すことができる。そのような範囲を表す場合、更なる態様は、1つの具体的な数値から及び／又は他の具体的な数値までを含む。同様に、数値が先行詞「約」を用いて近似値として表される場合、その具体的な数値は他の態様を構成することが理解されるであろう。各範囲の境界値は、他方の境界値との関係において、及び他方の境界値とは独立に、重要であることが更に理解されるであろう。本明細書に多くの数値を開示するが、各値は、その数値自体に加えて、その具体的な数値に「約」を付記した数値も本明細書に開示されていることも理解される。例えば、「10」という数値を開示する場合、「約10」も開示される。2つの具体的な単位の間各単位も同様に開示されることも理解される。例えば、10及び15が開示されている場合、11、12、13及び14も開示される。

30

40

50

【化 3】

本開示の化合物の調製の説明に使用する略語：

B u	ブチル
C D C l ₃	重水素化クロロホルム
DCM	ジクロロメタン
D M A P	N, N-ジメチルアミノピリジン
D M E	1, 2-ジメトキシエタン
D M E M	ダルベッコ改変イーグル培地
D M F	N, N-ジメチルホルムアミド
D M S O	ジメチルスルホキシド
E t	エチル
E t O A c	酢酸エチル
H M Q C	異核多重量子コヒーレンス
m C P B A	メタクロロ過安息香酸
H R M S	高分解能質量スペクトル
M e	メチル
M e O H	メタノール
N E t ₃	トリエチルアミン
N F S I	N-フルオロベンゼンスルホンイミド
N M R	核磁気共鳴
P h	フェニル
R T	室温
T H F	テトラヒドロフラン
T B A F	テトラブチルアンモニウムフルオリド
T F A	トリフルオロ酢酸
T M S B r	トリメチルシリルブロミド
R B F	丸底フラスコ

10

20

【0043】

30

明細書及び末尾の特許請求の範囲において、具体的な構成要素又は組成物の成分の重量部に言及する場合、これは、重量部で表される組成物又は物品における該構成要素又は成分と他の任意の構成要素又は組成物又は物品の成分との重量関係を表している。したがって、2重量部の成分X及び5重量部の成分Yを含む化合物において、X及びYは、2：5の重量比で存在し、当該化合物中に追加の成分が含まれるか否かに関わらず、この比で存在する。

【0044】

成分の重量パーセント（wt. %）は、特段の記載がない限り、その成分を含有する製剤又は組成物の総重量を基準とする。

【0045】

40

本明細書において使用される、「任意選択的な」又は「任意選択的に」という語は、それに続いて記載される事象又は状況が起こっても起こらなくてもよいことと、その記載には、上記事象又は状況が起こる例及び起こらない例が包含されていることを意味する。

【0046】

本明細書において使用される「STAT3」、「シグナル伝達兼転写活性化因子3（急性期応答）」及び「シグナル伝達兼転写活性化因子3」という語は互換的に使用することができ、ヒトではSTAT3遺伝子と称される遺伝子であって、ヒト遺伝子座17q21に位置し、Entrez Gene細胞遺伝学的バンド（cytogenetic band）：17q21.31；Ensembl細胞遺伝学的バンド：17q21.2；及びHGNC細胞遺伝学的バンド：17q21と表記される遺伝子によりコードされる転写因子

50

を指す。STAT3という語は、770個のアミノ酸残基を有し、分子量が約88,068 Daであるヒトのタンパク質を指す。この語はスプライスアイソフォーム又はバリエーションを包含し、また、当業者が使用する、ヒトのSTAT3遺伝子によりコードされるタンパク質の代替的な呼称であるAPRF、MGC16063、急性期応答因子、DNA結合タンパク質APRF、HIES等と称されるタンパク質も包含する。この語はまた、ヒト以外のオーソログ又はそのホモログも包含する。

【0047】

本明細書において使用される「STAT5」は、STAT5A及び／又はSTAT5Bを指す。STAT5A又はSTAT5Bのいずれかに具体的に言及することが求められる場合、本明細書において具体的な語を使用することとなる。

10

【0048】

本明細書において使用される「STAT5A」及び「シグナル伝達兼転写活性化因子5A」という語は互換的に使用することができ、ヒトではSTAT5A遺伝子と称される遺伝子であって、Entrez Gene細胞遺伝学的バンド：17ql1.2；Ensembl細胞遺伝学的バンド：17q21.2；及びHGNC細胞遺伝学的バンド：17ql1.2と表記されるヒト遺伝子座に位置する遺伝子によりコードされる転写因子を指す。STAT5Aという語は、794個のアミノ酸残基を有し、分子量が約90,647 Daであるヒトのタンパク質を指す。この語は、スプライスアイソフォーム又はバリエーションを包含し、また、当業者が使用する、ヒトのSTAT5A遺伝子によりコードされるタンパク質の代替的な呼称であるMGFやSTAT5等と称されるタンパク質も包含する。この語はまた、ヒト以外のオーソログ又はそのホモログも包含する。

20

【0049】

本明細書において使用される「STAT5B」及び「シグナル伝達兼転写活性化因子5B」という語は互換的に使用することができ、ヒトではSTAT5B遺伝子と称される遺伝子であって、Entrez Gene細胞遺伝学的バンド：17ql1.2；Ensembl細胞遺伝学的バンド：17q21.2；及びHGNC細胞遺伝学的バンド：17ql1.2と表記されるヒト遺伝子座に位置する遺伝子によりコードされる転写因子を指す。STAT5Aという語は、787個のアミノ酸残基を有し、分子量が約89,866 Daであるヒトのタンパク質を指す。この語は、スプライスアイソフォーム又はバリエーションを包含し、また、当業者が使用するヒトのSTAT5A遺伝子によりコードされるタンパク質の代替的な呼称である、転写因子STAT5B等と称されるタンパク質も包含する。この語はまた、ヒト以外のオーソログ又はそのホモログも包含する。

30

【0050】

本明細書において使用される「対象」という語は、脊椎動物、例えば、哺乳類、魚類、鳥類、爬虫類又は両生類とすることができる。したがって、本明細書に開示する方法の対象は、ヒト、ヒト以外の霊長類、ウマ、ブタ、ウサギ、イヌ、ヒツジ、ヤギ、雌ウシ、ネコ、モルモット又はげっ歯類とすることができる。この語は特定の年齢又は性別を表すものではない。一態様において、対象は哺乳動物である。本明細書における患者は、がん、好ましくは神経膠芽腫に罹患している対象を指す。「患者」という語は、ヒト及び獣医学の対象を包含する。

40

【0051】

本明細書において使用される「治療」という語は、患者の疾患、病理学的状態又は障害を、治癒、回復(ameliorate)、安定化又は予防することを目的として医学的に管理することを指す。この語は、積極的治療、即ち、特に、疾患、病理学的状態又は障害の改善を対象とする治療を包含し、これに加えて、原因治療、即ち、それに付随する疾患、病理学的状態又は障害の原因の除去を対象とする治療も包含する。加えて、この語は、緩和治療、即ち、疾患、病理学的状態又は障害を治癒するよりも寧ろ症状を軽減することが意図された治療；予防的治療、即ち、それに付随する疾患、病理学的状態又は障害の発生を最小限に抑えるか又は部分的若しくは完全に阻止することを対象とする治療；及び補助的治療、即ち、それに付随する疾患、病理学的状態又は障害を改善することを対象とす

50

る他の特定の療法を補うために採用される治療も包含する。様々な態様において、この語は、哺乳動物（例えば、ヒト）を含む対象のあらゆる治療を網羅し：（i）疾患の素因を有し得るが、まだ該疾患を有すると診断されていない対象の該疾患の発症の予防；（ii）疾患の阻止、即ち、その発生の抑止；又は（iii）疾患の軽減、即ち、該疾患を逆行させること；を含む。一態様において、対象は哺乳動物、例えば霊長類であり、更なる態様において、対象はヒトである。「対象」という語はまた、飼い慣らされた動物（例えば、ネコ、イヌ等）、家畜（例えば、ウシ、ブタ、ヒツジ、ヤギ等）及び実験動物（例えば、マウス、ウサギ、ラット、モルモット、ショウジョウバエ等）も包含する。

【0052】

本明細書において使用される「予防する（prevent）」又は「予防（すること）」という語は、何かが起こることを、特に、事前の行為によって、妨げる（precluding）、回避する（averting）、未然に除去する（obviating）、前もって措置を講じる（forestalling）、止める（stopping）又は邪魔する（hindering）ことを指す。本明細書において、低減する（reduce）、阻害（阻止）する（inhibit）又は防止（予防）する（prevent）が使用される場合、特段の記載がない限り、他の2つの単語の使用も明示的に開示されていることが理解される。

10

【0053】

本明細書において使用される「診断される」という語は、当業者、例えば、医師による健康診断を受け、本明細書に開示する化合物、組成物又は方法により診断又は治療することができる状態を有することが判明することを意味する。例えば「STAT3を阻害することにより治療可能な障害であると診断される」とは、当業者、例えば、医師による健康診断を受け、STAT3を阻害又は負に調節することができる化合物又は組成物により診断又は治療することができる状態を有することが判明することを意味する。他の例として、「STAT3を阻害することが必要であると診断される」とは、当業者、例えば、医師による健康診断を受け、STAT3活性の機能不全を特徴とする状態を有することが判明することを意味する。この種の診断は、例えば、本明細書において検討する腫瘍学的障害若しくは疾患、がん及び／又は細胞増殖が制御されていない障害並びに同種のもの等の障害に関するものであってもよい。例えば、「STAT3活性を阻害することが必要であると診断される」という語は、当業者、例えば、医師による健康診断を受け、STAT3活性を阻害することにより診断又は治療することができる状態を有することが判明することを指す。例えば、「STAT3活性を調節することが必要であると診断される」とは、当業者、例えば、医師による健康診断を受け、STAT3活性を調節、例えば、負に調節することにより診断又は治療することができる状態を有することが判明することを意味する。例えば、「STAT3の機能不全が関連する、細胞増殖が制御されない1又は複数の障害を治療することが必要であると診断される」とは、当業者、例えば、医師による健康診断を受け、STAT3の機能不全が関連する、細胞増殖が制御されない1又は複数の障害、例えば、がんを有することが判明することを意味する。

20

30

【0054】

本明細書において使用される「STAT3又はSTAT5依存性のがん」という表現は、恒常的に活性化されたSTAT3又はSTAT5を有するがんを指す。

40

【0055】

本明細書において使用される、「障害の治療の必要性を見極める」という句又は同種の句は、該障害の治療の必要性に基づき対象を選択することを指す。例えば、対象は、当業者による早期の診断に基づき、障害（例えば、STAT3活性が関連する障害）の治療の必要性を見極めることができ、その後、該障害の治療を受けることができる。この見極めは、一態様において、診断を行った者とは異なる者が実施してもよいことが想定されている。更なる態様において、投与は、それに続いて投与を行う者が行ってもよいことも想定されている。

【0056】

50

本明細書において使用される「投与（すること）（*administering*）」及び「投与（*administration*）」という語は、対象に医薬製剤を提供する任意の方法を指す。この種の方法は当業者によく知られており、これらに限定されるものではないが、経口投与、経皮投与、吸入による投与、経鼻投与、局所投与、腔内投与、眼内投与、耳内投与、脳内投与、直腸内投与、舌下投与、頰側投与並びに注射剤を含む非経口投与、例えば、静脈内投与、動脈内投与、筋肉内投与及び皮下投与が挙げられる。投与は連続的又は断続的に行うことができる。様々な態様において、製剤は、治療的に投与する、即ち、既存の疾患又は状態を治療するために投与することができる。更なる様々な態様において、製剤は、予防的に投与；即ち、疾患又は状態を予防するために投与することができる。

10

【0057】

本明細書において使用される「接触させる（こと）」という語は、開示された化合物と、細胞、標的のSTAT3タンパク質又は他の生物学的存在とを、該化合物が該標的（例えば、スプライセオソーム、細胞等）の活性に、直接的に、即ち、該標的自体と相互作用することによるか、又は間接的に、即ち、該標的の活性が依存している他の分子、補因子、因子若しくはタンパク質と相互作用することによるかのいずれかによって影響を及ぼすような形で、一緒にすることを指す。

【0058】

本明細書において使用される「有効量」及び「有効な量（*amount effective*）」という語は、所望の結果を達成するか又は望ましくない状態に対し影響を及ぼすのに十分な量を指す。例えば、「治療有効量」は、所望の治療結果を達成するか又は望ましくない症状に影響を及ぼすのに充分であるが、有害な副作用を起こすには一般に不十分な量を指す。任意の特定の患者に対する特定の治療有効用量（*therapeutically effective dose level*）は、治療すべき障害及び障害の重症度；採用した具体的な組成物；患者の年齢、体重、全体的な健康状態、性別及び食事；投与時間；投与経路；採用した具体的な活性剤の排泄率；治療期間；採用した具体的な化合物と組み合わせて又は同時に使用される薬物；及び医療技術分野においてよく知られている類似の因子等の様々な因子に応じて変化するのであろう。例えば、所望の治療効果を達成するために必要な化合物の量よりも低い用量から開始して、所望の効果が達成されるまで投与量を徐々に増加することは当業者の技術範囲内である。所望により、有効な1日用量を、投与のために、複数回用量に分割することができる。したがって、1回量の組成物は、そのような量を含むか、又は1日用量を構成するその約量を含むことができる。投与量は、何らかの禁忌がある場合、医師が個別に調整することができる。投与量は変化させることができ、用量を1日1回又は複数回、1日又は数日間に亘り投与することができる。医薬品の決められた分類に関する適切な投与量の指針が文献に記載されている。更なる様々な態様においては、製剤を「予防的有效量」、即ち、疾患又は状態を予防するのに有効な量で投与することができる。

20

30

【0059】

本明細書において使用される「EC₅₀」は、タンパク質、サブユニット、細胞小器官、リボ核タンパク質等の生物学的過程又は過程の構成部分を50%受容体活性化（*agonism*）又は活性化するのに必要な物質（例えば、化合物又は薬物）の濃度を指すことを意図している。一態様において、EC₅₀は、本明細書の他の箇所で更に定義するように、*in vivo*で50%受容体活性化又は活性化するのに必要な物質の濃度を指すことができる。更なる態様において、EC₅₀は、ベースライン及び反応の最大値の中間の反応を誘発するアゴニスト又は活性化因子の濃度を指す。

40

【0060】

本明細書において使用される「IC₅₀」は、タンパク質、サブユニット、細胞小器官、リボ核タンパク質等の生物学的過程又は過程の構成部分を50%阻害するのに必要な物質（例えば、化合物又は薬物）の濃度を指すことを意図している。一部の文脈において、IC₅₀は、本明細書の他の箇所で更に定義するように、*in vivo*で50%阻害する

50

のに必要な物質の血漿中濃度を指すことができる。より一般的には、 IC_{50} は、*in vitro*で過程又は活性を阻害するのに必要な物質の半数（50%）阻害濃度（IC）を指す。

【0061】

本明細書において使用される「STAT3 IC_{50} 」は、STAT3活性を50%阻害するのに必要な物質（例えば、化合物又は薬物）の濃度を指す。一部の文脈において、 IC_{50} は、本明細書の他の箇所で更に定義するように、*in vivo*活性又は過程、例えば、動物又はヒトにおける腫瘍の成長を50%阻害するのに必要な物質の血漿中濃度を指すことができる。他の文脈において、STAT3 IC_{50} は、*in vitro*の状況、例えば、無細胞又は細胞アッセイで過程又は活性を阻害するのに必要な物質又は化合物の半数（50%）阻害濃度（IC）を指す。例えば、STAT3 IC_{50} は、細胞の成長を阻害するのに必要な半数阻害濃度に関連し得る。後述するように、この反応は、STAT3活性に異常を来している細胞株を用いて測定される。或いは、この反応は、STAT3が持続的に活性な細胞株を用いて測定される。この反応は、ヒトの乳がん、ヒトの膵臓がん及びヒトの前立腺がん由来する細胞株を用いて測定することができる。例えば、この反応は、MDA-MB-231、Panc-1及びDU-145から選択される細胞株で測定することができる。特定の遺伝子を導入した細胞株を使用することもできる。例えば、この反応は、v-Srcを導入した細胞株で測定することができる。或いは、v-Srcを導入した細胞株は不死化細胞株である。幾つかの場合において、STAT3 IC_{50} は、無細胞アッセイ、例えば、電気泳動移動度シフト解析（「EMSA」）においてSTAT3活性を阻害するのに必要な半数阻害濃度である。或いは、STAT3 IC_{50} は、細胞増殖、細胞生存率又は細胞遊走活性を阻害するのに必要な半数阻害濃度である。

10

20

【0062】

本明細書において使用される「STAT3 K_D 」という語は、*in vitro*アッセイで算出される、STAT3に対する化合物又は物質の結合親和性を指す。ある物質のタンパク質に対する K_D は、当業者に知られている様々な方法で、例えば、平衡透析、超遠心分析及び表面プラズモン共鳴（「SPR」）分析により決定することができる。本明細書において通常使用されるSTAT3 K_D は、精製STAT3タンパク質を用いるSPR分析を用いて決定される結合速度定数及び解離速度定数の比として求められる。

30

【0063】

本明細書において使用される「STAT3 K_i 」という語は、STAT3タンパク質からSTAT3のSH2プローブを置換する際の阻害定数を指す。例えば、STAT3のSH2は蛍光標識されたGpYLPQTVとすることができる。本明細書に記載する蛍光標識は5-カルボキシフルオレセインであるが、当業者に有用且つ好都合であると確認された他の好適な蛍光プローブも使用することができる。

【0064】

「医薬的に許容される」という語は、生物学的に又はそれ以外の形で望ましくないものではなく、即ち、許容できない水準の望ましくない生物学的効果をもたらさないか又は有害な形で相互作用しない材料を表す。

40

【0065】

本明細書において使用される「誘導体」という語は、親化合物（例えば、本明細書に開示する化合物）の構造から誘導される構造を有し、その構造が本明細書に開示する構造と十分に類似しており、その類似性に基づき、特許請求された化合物と同一若しくは類似の活性及び有用性を示すこと、又は前駆体として、特許請求された化合物と同一若しくは類似の活性及び有用性を誘導することを当業者が期待することができるであろう化合物を指す。好ましい誘導体としては、親化合物の塩、エステル、アミド、エステル又はアミドの塩及びN-オキシドが挙げられる。

【0066】

本明細書において使用される「医薬的に許容される担体」という語は、無菌の水性又は非

50

水性の溶液、分散液、懸濁液又は乳化液に加えて、使用直前に再構成して無菌の注射用溶液又は分散液とするための無菌粉末を指す。好適な水性及び非水性の担体、希釈剤、溶媒又は媒体の例としては、水、エタノール、ポリオール（例えば、グリセロール、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール及び同種のもの）、カルボキシメチルセルロース及びこれらの好適な混合物、植物油（例えば、オリーブ油）並びに注射用有機エステル、例えば、オレイン酸エチルが挙げられる。適切な流動性の維持は、例えば、レシチン等の被覆材料の使用、分散液の場合は所要の粒子径の維持、及び界面活性剤の使用によって行うことができる。これらの組成物はまた、保存剤、湿潤剤、乳化剤、分散剤等の補助剤も含有することができる。様々な抗細菌剤及び抗真菌剤、例えば、パラベン、クロロブタノール、フェノール、ソルビン酸及び同種のものを含むことにより、微生物の活動を確実に阻止することができる。等張化剤、例えば、糖類、塩化ナトリウム及び同種のものを含むことが望ましい場合もある。注射可能な剤形を長期間で吸収させることは、吸収を遅らせるモノステアリン酸アルミニウムやゼラチン等の薬剤を含むことにより可能になる。注射用デポ剤形は、薬物を、ポリラクチド-ポリグリコリド、ポリ（オルトエステル）、ポリ（無水物）等の生分解性ポリマー中でマイクロカプセル化マトリックス（microencapsule matrices）を形成することにより製造される。薬物対ポリマーの比及び採用した具体的なポリマーの性質に応じて薬物放出速度を制御することができる。注射用デポ剤形はまた、リポソーム又は生体組織と適合性を有するマイクロエマルジョン中に薬物を内包させることにより製剤化することもできる。注射用製剤の滅菌は、例えば、細菌保持フィルタ（bacterial-retaining filter）で濾過することによるか、又は使用直前に無菌の水若しくは他の無菌の注射用媒体に溶解若しくは分散させることができる無菌固体組成物の形態にある滅菌剤を添加することにより行うことができる。好適な不活性担体としては、ラクトース等の糖類を挙げることができる。望ましくは、有効成分の粒子の少なくとも95重量%の有効粒子径は0.01～10マイクロメートルの範囲内にある。

10

20

30

40

50

【0067】

本明細書及び末尾の特許請求の範囲において使用する化学種の残基（residue）とは、該化学種から特定の反応スキーム若しくはその後の製剤化により得られる生成物又は化学製品である部分を指し、該部分が実際に該化学種から得られたものか否かは関係ない。

【0068】

本明細書において使用される「置換された」という語は、有機化合物に許されているあらゆる置換基を含むことを想定している。広い態様において、許される置換基としては、有機化合物の非環式及び環式、分岐及び非分岐、炭素環式及び複素環式、並びに芳香族及び非芳香族の置換基が挙げられる。好ましい置換基としては、例えば、次に記載するものが挙げられる。許される置換基は、適切な有機化合物において1個又は複数個であってもよく、同一であっても異なってもよい。本開示の目的上、窒素等のヘテロ原子は、水素置換基及び／又はそのヘテロ原子の原子価を満たす本明細書に記載する有機化合物の任意の許される置換基を有することができる。本開示は、有機化合物の許される置換基によって制限されることをいかなる形でも意図していない。同様に、「置換」又は「～で置換された」という語は、そのような置換が、置換された原子及び置換基に許される原子価に従い、且つその置換によって得られる化合物は、安定した化合物、例えば、自発的に転位、環化、脱離等の変換を起こさない化合物である、という暗黙の条件を含む。特定の態様において、そうでないことが明示的に指示されていない限り、個々の置換基は更に任意選択的に置換されていてもよい（即ち、更に置換されているか又は無置換である）ことも想定されている。

【0069】

本明細書において使用される様々な語の定義において、「R」、「R₁」、「R₂」及び「R₃」を、様々な具体的な置換基を表す一般的な記号として使用する。これらの記号は任意の置換基となり得、本明細書に開示するものに限定されず、ある例においてこれらが

特定の置換基であると定義されている場合、これらは、他の例において、他の何らかの置換基となり得る。

【0070】

本明細書において使用される「アルキル」という語は、1～24個の炭素原子を有する分枝又は非分枝の飽和炭化水素基、例えば、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、s-ブチル、i-ブチル、n-ペンチル、イソペンチル、i-ペンチル、ネオペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、ノニル、デシル、ドデシル、テトラデシル、ヘキサデシル、エイコシル、テトラコシル及び同種のものである。アルキル基は環状であっても非環状であってもよい。アルキル基は分岐であっても非分岐であってもよい。アルキル基はまた、置換されていても無置換であってもよい。例えば、アルキル基は、これらに限定されるものではないが、本明細書に記載する、アルキル、シクロアルキル、アルコキシ、アミノ、エーテル、ハライド、ヒドロキシ、ニトロ、シリル、スルホオキシソ又はチオール等の1又は複数の基で置換されていてもよい。「低級アルキル」基は、1～6個（例えば、1～4個）の炭素原子を含むアルキル基である。

10

【0071】

本明細書全体を通して、「アルキル」は、一般に、無置換のアルキル基及び置換されたアルキル基の両方を指すために用いられるが、本明細書においては、置換されたアルキル基は、アルキル基上の具体的な置換基を特定することによって具体的に表されることもある。例えば、「ハロゲン化アルキル」又は「ハロアルキル」という語は、具体的に、1又は複数のハライド、例えば、フッ素、塩素、臭素又はヨウ素で置換されたアルキル基を指す。「アルコキシアルキル」という語は、後述するように、具体的に、1又は複数のアルコキシ基で置換されたアルキル基を指す。「アルキルアミノ」という語は、後述するように、具体的に、1又は複数のアミノ基及び同種のもので置換されたアルキル基を指す。ある例において「アルキル」が使用され、他の例において「アルキルアルコール」等の具体的な語が使用されている場合、これは、「アルキル」という語が「アルキルアルコール」及び同種のもの等の具体的な語に言及していないことを示唆することを意味する訳ではない。この用法は、本明細書に記載する他の基にも使用される。即ち、「シクロアルキル」等の語は無置換及び置換シクロアルキル部分の両方を指すが、これに加えて、本明細書においては、置換された部分を具体的に特定することができ、例えば、特定の置換シクロアルキルを、例えば、「アルキルシクロアルキル」と称することができる。同様に、置換されたアルコキシは、具体的に、例えば、「ハロゲン化アルコキシ」と称することができ、特定の置換されたアルケニルは、例えば、「アルケニルアルコール」と称することができ、他も同様である。繰り返すが、「シクロアルキル」等の一般的な語及び「アルキルシクロアルキル」等の具体的な語を使用する用法は、一般的な語が具体的な語も包含しないことを示唆することを意味する訳ではない。

20

30

【0072】

本明細書において使用される「シクロアルキル」という語は、少なくとも3個の炭素原子から構成される非芳香族の炭素系環である。シクロアルキル基の例としては、これらに限定されるものではないが、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、ノルボルニル及び同種のもので挙げられる。「ヘテロシクロアルキル」という語は、上に定義したシクロアルキル基の1種であり、「シクロアルキル」の意味の範囲に含まれ、環の炭素原子の少なくとも1個が、これらに限定されるものではないが、窒素、酸素、硫黄、リン等のヘテロ原子に置き換えられている。シクロアルキル基及びヘテロシクロアルキル基は置換されていても無置換であってもよい。シクロアルキル基及びヘテロシクロアルキル基は、これらに限定されるものではないが、本明細書に記載するように、アルキル、シクロアルキル、アルコキシ、アミノ、エーテル、ハライド、ヒドロキシ、ニトロ、シリル、スルホオキシソ又はチオール等の1又は複数の基で置換されていてもよい。

40

【0073】

本明細書において使用される「ポリアルキレン基」という語は、互いに連結している2個以上の CH_2 基を有する基である。ポリアルキレン基は、式 $-(\text{CH}_2)_a-$ で表すことが

50

でき、ここで「a」は2～500の整数である。

【0074】

本明細書において使用される「アルコキシ」及び「アルコキシル」という語は、エーテル結合を介して結合しているアルキル基又はシクロアルキル基を指す。即ち、「アルコキシ」基は $-OA^1$ で定義することができ、 A^1 は上に定義したアルキル又はシクロアルキルである。「アルコキシ」はまた、直前に記載したように、アルコキシ基の重合体も包含する。即ち、アルコキシは、 $-OA^1-OA^2$ 又は $-OA^1-(OA^2)_a-OA^3$ 等のポリエーテルであってもよく、「a」は1～200の整数であり、 A^1 、 A^2 及び A^3 はアルキル基及び／又はシクロアルキル基である。

【0075】

本明細書において使用される「アルケニル」という語は、少なくとも1つの炭素-炭素二重結合を含む構造式を有する、2～24個の炭素原子を有する炭化水素基である。 $(A^1A^2)C=C(A^3A^4)$ 等の非対称構造は、E及びZ異性体の両方を含むことを意図している。これは、非対称アルケンが存在する本明細書における構造式から推定することができ、又は結合の記号 $C=C$ により明示的に表示することができる。アルケニル基は、これらに限定されるものではないが、本明細書に記載する、アルキル、シクロアルキル、アルコキシ、アルケニル、シクロアルケニル、アルキニル、シクロアルキニル、アリール、ヘテロアリール、アルデヒド、アミノ、カルボン酸、エステル、エーテル、ハライド、ヒドロキシ、ケトン、アジド、ニトロ、シリル、スルホオキシ、チオール等の1又は複数の基で置換されていてもよい。

【0076】

本明細書において使用される「シクロアルケニル」という語は、少なくとも3個の炭素原子から構成され、少なくとも1つの炭素-炭素二重結合、即ち、 $C=C$ を含む非芳香族の炭素系環である。シクロアルケニル基の例としては、これらに限定されるものではないが、シクロプロペニル、シクロブテニル、シクロペンテニル、シクロペンタジエニル、シクロヘキセニル、シクロヘキサジエニル、ノルボルネニル及び同種のもものが挙げられる。「ヘテロシクロアルケニル」という語は、上に定義したシクロアルケニル基の1種であり、「シクロアルケニル」という語の意味の範囲に含まれており、環の炭素原子の少なくとも1個が、これらに限定されるものではないが、窒素、酸素、硫黄、リン等のヘテロ原子に置き換えられている。シクロアルケニル基及びヘテロシクロアルケニル基は置換されていても無置換であってもよい。シクロアルケニル基及びヘテロシクロアルケニル基は、これらに限定されるものではないが、本明細書に記載する、アルキル、シクロアルキル、アルコキシ、アルケニル、シクロアルケニル、アルキニル、シクロアルキニル、アリール、ヘテロアリール、アルデヒド、アミノ、カルボン酸、エステル、エーテル、ハライド、ヒドロキシ、ケトン、アジド、ニトロ、シリル、スルホオキシ、チオール等の1又は複数の基で置換されていてもよい。

【0077】

本明細書において使用される「アルキニル」という語は、少なくとも1つの炭素-炭素三重結合を含む構造式を有する、2～24個の炭素原子を有する炭化水素基である。アルキニル基は、無置換であってもよいし、又はこれらに限定されるものではないが、本明細書に記載する、アルキル、シクロアルキル、アルコキシ、アルケニル、シクロアルケニル、アルキニル、シクロアルキニル、アリール、ヘテロアリール、アルデヒド、アミノ、カルボン酸、エステル、エーテル、ハライド、ヒドロキシ、ケトン、アジド、ニトロ、シリル、スルホオキシ、チオール等の1若しくは複数の基で置換されていてもよい。

【0078】

本明細書において使用される「シクロアルキニル」という語は、少なくとも7個の炭素原子から構成され、少なくとも1つの炭素-炭素三重結合を含む、非芳香族の炭素系環である。シクロアルキニル基の例としては、これらに限定されるものではないが、シクロヘプチニル、シクロオクチニル、シクロノニル及び同種のもものが挙げられる。「ヘテロシクロアルキニル」という語は、上に定義したシクロアルケニル基の1種であり、「シクロア

10

20

30

40

50

ルキニル」という語の意味の範囲に含まれ、環の炭素原子の少なくとも1個が、これらに限定されるものではないが、窒素、酸素、硫黄、リン等のヘテロ原子に置き換えられている。シクロアルキニル基及びヘテロシクロアルキニル基は置換されていても無置換であってもよい。シクロアルキニル基及びヘテロシクロアルキニル基は、これらに限定されるものではないが、本明細書に記載する、アルキル、シクロアルキル、アルコキシ、アルケニル、シクロアルケニル、アルキニル、シクロアルキニル、アリール、ヘテロアリール、アルデヒド、アミノ、カルボン酸、エステル、エーテル、ハライド、ヒドロキシ、ケトン、アジド、ニトロ、シリル、スルホーオキシ、チオール等の1又は複数の基で置換されていてもよい。

【0079】

本明細書において使用される「アリール」という語は、これらに限定されるものではないが、ベンゼン、ナフタレン、フェニル、ビフェニル、フェノキシベンゼン及び同種のもの等の任意の炭素系芳香族基を含む基である。「アリール」という語はまた、芳香族基の環内に組み込まれた少なくとも1個のヘテロ原子を有する芳香族基を含む基として定義される「ヘテロアリール」も包含する。ヘテロ原子の例としては、これらに限定されるものではないが、窒素、酸素、硫黄、及びリンが挙げられる。同様に、「アリール」という語にも包含される「非ヘテロアリール」という語は、ヘテロ原子を含まない芳香族基を含む基を定義する。アリール基は、置換されていても無置換であってもよい。アリール基は、これらに限定されるものではないが、本明細書に記載する、アルキル、シクロアルキル、アルコキシ、アルケニル、シクロアルケニル、アルキニル、シクロアルキニル、アリール、ヘテロアリール、アルデヒド、アミノ、カルボン酸、エステル、エーテル、ハライド、ヒドロキシ、ケトン、アジド、ニトロ、シリル、スルホーオキシ、チオール等の1又は複数の基で置換されていてもよい。「ビアリール」という語はアリール基の特定の種類であり、「アリール」の定義に包含される。ビアリールは、ナフタレンのように縮合環構造を介して結合しているか、又はビフェニルのように1若しくは複数の炭素-炭素結合を介して結合している2個のアリール基を指す。

【0080】

本明細書において使用される「アルデヒド」という語は式 $-C(O)H$ で表される。本明細書全体を通して、「 $C(O)$ 」はカルボニル基、即ち $C=O$ の簡易表記である。

【0081】

本明細書において使用される「アミン」又は「アミノ」という語は、式 $-N A^1 A^2$ で表され、 A^1 及び A^2 は、独立に、水素又は本明細書に記載するアルキル、シクロアルキル、アルケニル、シクロアルケニル、アルキニル、シクロアルキニル、アリール若しくはヘテロアリール基とすることができる。

【0082】

本明細書において使用される「アルキルアミノ」という語は式 $-NH(-アルキル)$ で表され、アルキルは本明細書に記載する通りである。代表的な例としては、これらに限定されるものではないが、メチルアミノ基、エチルアミノ基、プロピルアミノ基、イソプロピルアミノ基、ブチルアミノ基、イソブチルアミノ基、(sec-ブチル)アミノ基、(tert-ブチル)アミノ基、ペンチルアミノ基、イソペンチルアミノ基、(tert-ペンチル)アミノ基、ヘキシルアミノ基及び同種のもものが挙げられる。

【0083】

本明細書において使用される「ジアルキルアミノ」という語は式 $-N(-アルキル)_2$ で表され、ここでアルキルは本明細書に記載する通りである。代表的な例としては、これらに限定されるものではないが、ジメチルアミノ基、ジエチルアミノ基、ジプロピルアミノ基、ジイソプロピルアミノ基、ジブチルアミノ基、ジイソブチルアミノ基、ジ(sec-ブチル)アミノ基、ジ(tert-ブチル)アミノ基、ジペンチルアミノ基、ジイソペンチルアミノ基、ジ(tert-ペンチル)アミノ基、ジヘキシルアミノ基、N-エチル-N-メチルアミノ基、N-メチル-N-プロピルアミノ基、N-エチル-N-プロピルアミノ基及び同種のもものが挙げられる。

10

20

30

40

50

【0084】

本明細書において使用される「カルボン酸」という語は、式 $-C(O)OH$ で表される。

【0085】

本明細書において使用される「エステル」という語は式 $-OC(O)A^1$ 又は $-C(O)OA^1$ で表され、 A^1 は、本明細書に記載するアルキル、シクロアルキル、アルケニル、シクロアルケニル、アルキニル、シクロアルキニル、アリール又はヘテロアリール基とすることができる。本明細書において使用される「ポリエステル」という語は、式 $-(A^1O-(O)C-A^2-C(O)O)_a-$ 又は $-(A^1O(O)C-A^2-OC(O))_a-$ で表され、 A^1 及び A^2 は、独立に、本明細書に記載するアルキル、シクロアルキル、アルケニル、シクロアルケニル、アルキニル、シクロアルキニル、アリール又はヘテロアリール基とすることができ、「a」は1～500の整数である。「ポリエステル」は、少なくとも2個のカルボン酸基を有する化合物を少なくとも2個のヒドロキシル基を有する化合物と反応させることにより生成する基を表すために用いられる語である。

10

【0086】

本明細書において使用される「エーテル」という語は式 A^1OA^2 で表され、 A^1 及び A^2 は、独立に、本明細書に記載するアルキル、シクロアルキル、アルケニル、シクロアルケニル、アルキニル、シクロアルキニル、アリール又はヘテロアリール基とすることができる。本明細書において使用される「ポリエーテル」という語は、式 $-(A^1O-A^2O)_a-$ で表され、 A^1 及び A^2 は、独立に、本明細書に記載するアルキル、シクロアルキル、アルケニル、シクロアルケニル、アルキニル、シクロアルキニル、アリール又はヘテロアリール基とすることができ、「a」は1～500の整数である。ポリエーテル基の例としては、ポリエチレンオキシド、ポリプロピレンオキシド及びポリブチレンオキシドが挙げられる。

20

【0087】

本明細書において使用される「ハライド」という語は、ハロゲンであるフッ素、塩素、臭素及びヨウ素を指す。

【0088】

本明細書において使用される「複素環」という語は、環員の少なくとも1個が炭素以外である、単環式又は多環式芳香族又は非芳香族環系を指す。複素環としては、アゼチジン、ジオキサン、フラン、イミダゾール、イソチアゾール、イソオキサゾール、モルホリン、オキサゾール、1,2,3-オキサジアゾール、1,2,5-オキサジアゾール及び1,3,4-オキサジアゾールを含むオキサゾール、ピペラジン、ピペリジン、ピラジン、ピラゾール、ピリダジン、ピリジン、ピリミジン、ピロール、ピロリジン、テトラヒドロフラン、テトラヒドロピラン、1,2,4,5-テトラジンを含むテトラジン、1,2,3,4-テトラゾール及び1,2,4,5-テトラゾールを含むテトラゾール、1,2,3-チアジアゾール、1,2,5-チアジアゾール及び1,3,4-チアジアゾールを含むチアジアゾール、チアゾール、チオフェン、1,3,5-トリアジン及び1,2,4-トリアジンを含むトリアジン、1,2,3-トリアゾール、1,3,4-トリアゾールを含むトリアゾール並びに同種のもものが挙げられる。

30

【0089】

本明細書において使用される「ヒドロキシル」という語は、式 $-OH$ で表される。

40

【0090】

本明細書において使用される「ケトン」という語は、式 $A^1C(O)A^2$ で表され、 A^1 及び A^2 は、独立に、本明細書に記載するアルキル、シクロアイキル(cycloalkyl)、アルケニル、シクロアルケニル、アルキニル、シクロアルキニル、アリール又はヘテロアリール基とすることができる。

【0091】

本明細書において使用される「アジド」という語は、式 $-N_3$ で表される。

【0092】

本明細書において使用される「ニトロ」という語は、式 $-NO_2$ で表される。

50

【0093】

本明細書において使用される「ニトリル」という語は、式 $-CN$ で表される。

【0094】

本明細書において使用される「スルホーオキソ」という語は、式 $-S(O)A^1$ 、 $-S(O)_2A^1$ 、 $-OS(O)_2A^1$ 又は $-OS(O)_2OA^1$ で表され、 A^1 は、水素又は本明細書に記載するアルキル、シクロアイキル (cycloalkyl)、アルケニル、シクロアルケニル、アルキニル、シクロアルキニル、アリール若しくはヘテロアリール基とすることができる。本明細書全体を通して、「 $S(O)$ 」は $S=O$ の簡易表記である。本明細書において使用される「スルホニル」という語は、 $-S(O)_2A^1$ で表されるスルホーオキソ基を表すために使用され、 A^1 は、水素又は本明細書に記載するアルキル、シクロアイキル (cycloalkyl)、アルケニル、シクロアルケニル、アルキニル、シクロアルキニル、アリール若しくはヘテロアリール基とすることができる。本明細書において使用される「スルホン」という語は、式 $A^1S(O)_2A^2$ で表され、 A^1 及び A^2 は、独立に、本明細書に記載するアルキル、シクロアイキル (cycloalkyl)、アルケニル、シクロアルケニル、アルキニル、シクロアルキニル、アリール又はヘテロアリール基とすることができる。本明細書において使用される「スルホキシド」という語は、式 $A^1S(O)A^2$ で表され、 A^1 及び A^2 は、独立に、本明細書に記載するアルキル、シクロアイキル (cycloalkyl)、アルケニル、シクロアルケニル、アルキニル、シクロアルキニル、アリール又はヘテロアリール基とすることができる。

10

【0095】

本明細書において使用される「チオール」という語は、式 $-SH$ で表される。

20

【0096】

本明細書において使用される「 R_1 」、「 R_2 」、「 R_3 」、「 R_n 」(ここで n は整数である) は、独立に、上に列挙した 1 又は複数の基を有することができる。例えば、 R^1 が直鎖アルキル基である場合、アルキル基の水素原子の 1 個は、ヒドロキシ基、アルコキシ基、アルキル基、ハライド及び同種のもので任意選択的に置換されていてもよい。選択された基に応じて、第 1 基を第 2 基内に組み込むことができ、或いは、第 1 基を第 2 基に懸垂させる (即ち、結合させる) ことができる。例えば、「アミノ基を含むアルキル基」という句を用いる場合、アミノ基はアルキル基の主鎖内に組み込まれていてもよい。或いは、アミノ基は、アルキル基の主鎖に結合していてもよい。選択された基の性質により、第 1 基が第 2 基に埋め込まれているか又は結合しているかが決まるであろう。

30

【0097】

本明細書に記載するように、本発明の化合物は、「任意選択的に置換された」部分を含むことができる。一般に、「置換された」という語は、「任意選択的に」という語が先行していてもいなくても、指定された部分の 1 個又は複数個の水素が好適な置換基に置き換えられていることを意味する。特段の記載がない限り、「任意選択的に置換された」基は、該基の置換可能な位置のそれぞれに好適な置換基を有していてもよく、任意の所与の構造内の 1 を超える位置が、指定された群から選択される 1 を超える置換基で置換されていてもよい場合、その置換基は、各位置で同一であっても異なってもよい。本発明により想定されている置換基の組合せは、好ましくは、結果として安定な又は化学的に実現可能な化合物を形成するものである。特定の態様において、そうでないことが明示的に示されていない限り、個々の置換基は、任意選択的に更に置換されていてもよい (即ち、更に置換されていても無置換であってもよい) ことも想定されている。

40

【0098】

本明細書において使用される「安定な」という語は、本明細書に開示する 1 又は複数の目的のための、それらの製造、検出が可能になる条件、並びに特定の態様においては、その回収、精製及び使用が可能になる条件に曝されても、実質的に変化しない化合物を指す。

【0099】

「任意選択的に置換された」基の置換可能な炭素原子上の好適な 1 個の置換基は、独立に、ハロゲン; $-(CH_2)_0 \sim 4R^0$; $-(CH_2)_0 \sim 4OR^0$; $-O(CH_2)_0 \sim 4R^0$ 、

50

$-O-(CH_2)_0 \sim 4C(O)OR^0$; $-(CH_2)_0 \sim 4CH(OR^0)_2$; R^0 で置換されていてもよい
 $-(CH_2)_0 \sim 4Ph$; R^0 で置換されていてもよい
 $-(CH_2)_0 \sim 4O(CH_2)_0 \sim 1Ph$; R^0 で置換されていてもよい
 $-CH=CHPh$; R^0 で置換されていてもよい
 $-(CH_2)_0 \sim 4O(CH_2)_0 \sim 1$ ピリジル; $-NO_2$; $-CN$; $-N_3$; $-(CH_2)_0 \sim 4N(R^0)_2$; $-(CH_2)_0 \sim 4N(R^0)C(O)R^0$; $-N(R^0)C(S)R^0$; $-(CH_2)_0 \sim 4N(R^0)C(O)NR^0_2$; $-N(R^0)C(S)NR^0_2$; $-(CH_2)_0 \sim 4N(R^0)C(O)OR^0$; $-N(R^0)N(R^0)C(O)R^0$; $-N(R^0)N(R^0)C(O)NR^0_2$; $-N(R^0)N(R^0)C(O)OR^0$; $-(CH_2)_0 \sim 4C(O)R^0$; $-C(S)R^0$; $-(CH_2)_0 \sim 4C(O)OR^0$; $-(CH_2)_0 \sim 4C(O)SR^0$; $-(CH_2)_0 \sim 4C(O)OSiR^0_3$; $-(CH_2)_0 \sim 4OC(O)R^0$; $-OC(O)(CH_2)_0 \sim 4SR-$; $SC(S)SR^0$; $-(CH_2)_0 \sim 4SC(O)R^0$; $-(CH_2)_0 \sim 4C(O)NR^0_2$; $-C(S)NR^0_2$; $-C(S)SR^0$; $-SC(S)SR^0$; $-(CH_2)_0 \sim 4OC(O)NR^0_2$; $-C(O)N(OR^0)R^0$; $-C(O)C(O)R^0$; $-C(O)CH_2C(O)R^0$; $-C(NOR^0)R^0$; $-(CH_2)_0 \sim 4SSR^0$; $-(CH_2)_0 \sim 4S(O)_2R^0$; $-(CH_2)_0 \sim 4S(O)_2OR^0$; $-(CH_2)_0 \sim 4OS(O)_2R^0$; $-S(O)_2NR^0_2$; $-(CH_2)_0 \sim 4S(O)R^0$; $-N(R^0)S(O)_2NR^0_2$; $-N(R^0)S(O)_2R^0$; $-N(OR^0)R^0$; $-C(NH)NR^0_2$; $-P(O)_2R^0$; $-P(O)R^0_2$; $-OP(O)R^0_2$; $-OP(O)(OR^0)_2$; SiR^0_3 ; $-(C_1 \sim 4直鎖又は分岐アルキレン)O-N(R^0)_2$; 又は $-(C_1 \sim 4直鎖又は分岐アルキレン)C(O)ON(R^0)_2$ であり、 R^0 は、それぞれ、後に定義するように置換されていてもよく、独立に、水素、 $C_1 \sim 6$ 脂肪族、 $-CH_2Ph$ 、 $-O(CH_2)_0 \sim 1Ph$ 、 $-CH_2-$ (5～6員ヘテロアリアル環)又は窒素、酸素若しくは硫黄から独立に選択される0～4個のヘテロ原子を有する5～6員の飽和、一部不飽和若しくはアリアル環であるか、或いは、上の定義に関わらず、2個の独立に存在する R^0 が、それらの間に介在する原子と一緒にあって、後に定義するように置換されていてもよい、窒素、酸素又は硫黄から独立に選択される0～4個のヘテロ原子を有する3～12員の飽和、一部不飽和又はアリアル単環又は二環を形成する。

【0100】

R^0 (又は独立に存在する2個の R^0 がそれらの間に介在する原子と一緒にあって形成する環)上の好適な1価の置換基は、独立に、ハロゲン $-(CH_2)_0 \sim 2R^*$ 、 $-(ハロR^*)$ 、 $-(CH_2)_0 \sim 2OH$ 、 $-(CH_2)_0 \sim 2OR^*$ 、 $-(CH_2)_0 \sim 2CH(OR^*)_2$;
 $-O(ハロR^*)$ 、 $-CN$ 、 $-N_3$ 、 $-(CH_2)_0 \sim 2C(O)R^*$ 、 $-(CH_2)_0 \sim 2C(O)OH$ 、 $-(CH_2)_0 \sim 2C(O)OR^*$ 、 $-(CH_2)_0 \sim 2SR^*$ 、 $-(CH_2)_0 \sim 2SH$ 、 $-(CH_2)_0 \sim 2NH_2$ 、 $-(CH_2)_0 \sim 2NHR^*$ 、 $-(CH_2)_0 \sim 2NR^*_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SiR^*_3$ 、 $-OSiR^*_3$ 、 $-C(O)SR^*$ 、 $-(C_1 \sim 4直鎖又は分岐アルキレン)C(O)OR^*$ 又は $-SSR^*$ であり、 R^* は、それぞれ、無置換であるか、又は「ハロ」が先行している場合は、1若しくは複数のハロゲンのみで置換されており、独立に、 $C_1 \sim 6$ 脂肪族、 $-CH_2Ph$ 、 $-O(CH_2)_0 \sim 1Ph$ 又は窒素、酸素若しくは硫黄から独立に選択される0～4個のヘテロ原子を有する5～6員の飽和、一部不飽和若しくはアリアル環から選択される。 R^* の飽和炭素原子上の好適な2価の置換基としては $=O$ 及び $=S$ が挙げられる。

【0101】

「任意選択的に置換された」基の飽和炭素原子上の好適な2価の置換基としては、次に示すもの： $=O$ 、 $=S$ 、 $=NNR^*_2$ 、 $=NNHC(O)R^*$ 、 $=NNHC(O)OR^*$ 、 $=NNHS(O)_2R^*$ 、 $=NR^*$ 、 $=NOR^*$ 、 $-O(C(R^*_2))_2 \sim 3O-$ 又は $-S(C(R^*_2))_2 \sim 3S-$ が挙げられ、 R^* は、それぞれ独立に、水素、後に定義するように置換されていてもよい $C_1 \sim 6$ 脂肪族又は窒素、酸素若しくは硫黄から独立に選択される0～4個のヘテロ原子を有する無置換の5～6員の飽和、一部不飽和若しくはアリアル環から選択される。「任意選択的に置換された」基の隣接している置換可能な炭素に結合するのに適した2価の置換基としては、次に示すもの： $-O(CR^*_2)_2 \sim 3O-$ が挙げられ、 R^*

は、それぞれ独立に、後に定義するように置換されていてもよい $C_1 \sim 6$ 脂肪族又は窒素、酸素若しくは硫黄から独立に選択される 0 ～ 4 個のヘテロ原子を有する無置換の 5 ～ 6 員の飽和、一部不飽和若しくはアリール環から選択される。

【0102】

R^* の脂肪族基の好適な置換基としては、ハロゲン、 $-R^*$ 、 $-(ハロR^*)$ 、 $-OH$ 、 $-OR^*$ 、 $-O(ハロR^*)$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)OR^*$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHR^*$ 、 $-NR^*_2$ 又は $-NO_2$ が挙げられ、 R^* は、それぞれ、無置換であるか又は「ハロ」が先行する場合は 1 若しくは複数のハロゲンでのみ置換されており、独立に、 $C_1 \sim 4$ 脂肪族、 $-CH_2Ph$ 、 $-O(CH_2)_0 \sim 1Ph$ 又は窒素、酸素若しくは硫黄から独立に選択される 0 ～ 4 個のヘテロ原子を有する 5 ～ 6 員の飽和、一部不飽和若しくはアリール環である。

10

【0103】

「任意選択的に置換された」基の置換可能な窒素上の好適な置換基としては、 $-R^+$ 、 $-NR^+_2$ 、 $-C(O)R^+$ 、 $-C(O)OR^+$ 、 $-C(O)C(O)R^+$ 、 $-C(O)CH_2C(O)R^+$ 、 $-S(O)_2R^+$ 、 $-S(O)_2NR^+_2$ 、 $-C(S)NR^+_2$ 、 $-C(NH)NR^+_2$ 又は $-N(R^+)S(O)_2R^+$ ；が挙げられ、 R^+ は、それぞれ独立に、水素、後に定義するように置換されていてもよい $C_1 \sim 6$ 脂肪族、無置換の $-OPh$ 又は窒素、酸素若しくは硫黄から独立に選択される 0 ～ 4 個のヘテロ原子を有する無置換の 5 ～ 6 員の飽和、一部不飽和若しくはアリール環であるか、或いは、上の定義に関わらず、独立に存在する 2 個の R^+ が、それらの間に介在する原子と一緒にあって、窒素、酸素又は硫黄から独立に選択される 0 ～ 4 個のヘテロ原子を有する無置換の 3 ～ 12 員の飽和、一部不飽和又はアリール単又は二環を形成する。

20

【0104】

$R^\bullet$ の脂肪族基上の好適な置換基は、独立に、ハロゲン、 $-R^\bullet$ 、 $-(ハロR^\bullet)$ 、 $-OH$ 、 $-OR^\bullet$ 、 $-O(ハロR^\bullet)$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)OR^\bullet$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHR^\bullet$ 、 $-NR^\bullet_2$ 又は $-NO_2$ であり、ここで $R^\bullet$ は、それぞれ、無置換であるか、又は「ハロ」が先行する場合は、1 若しくは複数のハロゲンでのみ置換されており、独立に、 $C_1 \sim 4$ 脂肪族、 $-CH_2Ph$ 、 $-O(CH_2)_0 \sim 1Ph$ 又は窒素、酸素若しくは硫黄から独立に選択される 0 ～ 4 個のヘテロ原子を有する 5 ～ 6 員の飽和、一部不飽和若しくはアリール環である。

30

【0105】

「脱離基」という語は、安定な化学種として結合電子と一緒に取り去られることができる電子求引性を有する原子（又は原子の群）を指す。好適な脱離基の例としては、ハライド（クロロ、ブロモ及びヨードを含む）並びに擬ハライド（スルホン酸エステル）（トリフラート、メシラート、トシラート及びプロシラートを含む）が挙げられる。ヒドロキシル部分が光延反応（Mitsunobu reaction）を介して脱離基に変換され得ることも想定されている。

【0106】

「加水分解性基」及び「加水分解性部分」という語は、例えば、塩基性又は酸性条件下で加水分解することが可能な官能基を指す。加水分解性残基の例としては、これらに限定されるものではないが、酸ハロゲン化物、活性化されたカルボン酸及び当該技術分野において知られている様々な保護基（例えば、"Protective Groups in Organic Synthesis," T. W. Greene, P. G. M. Wuts, Wiley-Interscience, 1999 参照）が挙げられる。

40

【0107】

「有機残基」という語は、炭素含有残基、即ち、少なくとも 1 個の炭素原子を含む残基を定義し、これらに限定されるものではないが、上に定義した炭素含有基（group）、残基（residue）又はラジカル（radical）が挙げられる。有機残基は、様々なヘテロ原子を含んでいてもよいし、又は酸素、窒素、硫黄、リン若しくは同種のもの等のヘテロ原子を介して他の分子に結合していてもよい。有機残基の例としては、これらに限定されるものではないが、アルキル又は置換アルキル、アルコキシ又は置換アルコキ

50

シ、一又は二置換アミノ、アミド基等が挙げられる。有機残基は、好ましくは、1～18個の炭素原子、1～15個の炭素原子、1～12個の炭素原子、1～8個の炭素原子、1～6個の炭素原子又は1～4個の炭素原子を含む。更なる態様において、有機残基は、2～18個の炭素原子、2～15個の炭素原子、2～12個の炭素原子、2～8個の炭素原子、2～4個の炭素原子又は2～4個の炭素原子を含むことができる。

【0108】

「残基」という語とほぼ同義の類義語が「ラジカル」という語であり、これは、本明細書及び末尾の特許請求の範囲において使用される場合、その分子がどのように調製されたかに関わらず、本明細書に記載する分子の断片 (fragment)、基 (group) 又は下位構造 (substructure) を指す。幾つかの実施形態において、ラジカル (例えば、アルキル) は、1又は複数の「置換ラジカル」をそこに結合させることにより更に修飾することができる (即ち、置換アルキル)。所与のラジカルの原子数は、本明細書の他の箇所に特段の記載がない限り、本発明に重要ではない。

10

【0109】

本明細書において定義及び使用される「有機ラジカル」は、1個又は複数個の炭素原子を有する。「有機ラジカル」は、例えば、1～26個の炭素原子、1～18個の炭素原子、1～12個の炭素原子、1～8個の炭素原子、1～6個の炭素原子又は1～4個の炭素原子を有することができる。更なる態様において、有機ラジカルは、2～26個の炭素原子、2～18炭素原子、2～12個の炭素原子、2～8個の炭素原子、2～6個の炭素原子又は2～4個の炭素原子を有することができる。有機ラジカルは、多くの場合、有機ラジカルの少なくとも一部の炭素原子に結合している水素を有する。幾つかの実施形態において、有機ラジカルは、そこに結合している又はその中に含まれる1～10個のハロゲン、酸素、窒素、リン及び同種のもの等の無機ヘテロ原子を含むことができる。有機ラジカルの例としては、これらに限定されるものではないが、アルキル、置換アルキル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、一置換アミノ、二置換アミノ、アシルオキシ、シアノ、カルボキシ、カルボアルコキシ、アルキルカルボキサミド、置換アルキルカルボキサミド、ジアルキルカルボキサミド、置換ジアルキルカルボキサミド、アルキルスルホニル、アルキルスルフィニル、チオアルキル、チオハロアルキル、アルコキシ、置換アルコキシ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、複素環式又は置換複素環式ラジカルが挙げられ、これらの語は本明細書の他の箇所に定義されている。ヘテロ原子を含む有機ラジカルの幾つかの非限定的な例として、アルコキシラジカル、トリフルオロメトキシラジカル、アセトキシラジカル、ジメチルアミノラジカル及び同種のもものが挙げられる。

20

30

【0110】

「無機ラジカル」という語が本明細書において定義及び使用される場合、これは炭素原子を含まず、したがって、炭素以外の原子のみを含む。無機ラジカルは、水素、窒素、酸素、ケイ素、リン、硫黄、セレン及びフッ素、塩素、臭素、ヨウ素等のハロゲンから選択される原子の結合した組合せを含み、これらは単独で存在していても、それらの化学的に安定な組合せで結合して存在していてもよい。無機ラジカルは10個以下、好ましくは1～6個又は1～4個の一緒に結合している上に列挙した無機原子を有する。無機ラジカルの例としては、これらに限定されるものではないが、アミノ、ヒドロキシ、ハロゲン、ニトロ、チオール、サルフェート、ホスフェート及び同種の一般に知られている無機ラジカルが挙げられる。無機ラジカルは、その中に結合している周期律表の金属元素 (例えば、アルカリ金属、アルカリ土類金属、遷移金属、ランタニド金属又はアクチニド金属) を有していないが、この種の金属イオンは、場合によっては、サルフェート、ホスフェート又は同種の陰イオン性無機ラジカル等の陰イオン性無機ラジカルに対し、医薬的に許容される陽イオンとして機能することができる。無機ラジカルは、本明細書の他の箇所に特段の記載がない限り、ホウ素、アルミニウム、ガリウム、ゲルマニウム、ヒ素、スズ、鉛、テルル等のメタロイド元素又は希ガス元素を含まない。

40

【0111】

50

本明細書に記載する化合物は1又は複数の二重結合を含むことができ、したがって、シス／トランス（E／Z）異性体に加えて、他の配座異性体も生じる可能性がある。特段の記載がない限り、本発明は、この種のあらゆる可能な異性体に加えて、この種の異性体の混合物も包含する。

【0112】

特段の記載がない限り、化学結合が楔や破線ではなく、実線のみで示されている式は、それぞれの可能な異性体、例えば、それぞれのエナンチオマー及びジアステロマー並びに異性体の混合物、例えば、ラセミ混合物又は非ラセミ（*scalamic*）混合物が想定されている。本明細書に記載する化合物は1又は複数の不斉中心を含むことができ、したがって、ジアステロマー及び光学異性体が生じる可能性がある。特段の記載がない限り、本発明は、あらゆるこの種の可能なジアステロマーに加えて、それらのラセミ混合物、それらの実質的に純粋な分割されたエナンチオマー、あらゆる可能な幾何異性体及びそれらの医薬的に許容される塩を包含する。立体異性体の混合物に加えて、単離された特定の立体異性体も包含される。この種の化合物の調製に使用される合成手順の過程で、又は当業者に知られているラセミ化又はエピマー化手順の使用において、この種の手順により得られる生成物は、立体異性体の混合物となり得る。

10

【0113】

多くの有機化合物が、平面偏光の偏光面を回転させる能力を有する光学活性な形態で存在する。光学活性化合物の表記において、接頭辞D及びL又はR及びSは、分子のその不斉中心に対する絶対配置を表すために使用される。接頭辞d及びl又は（+）及び（-）は、化合物による面偏光の回転を記号で表記するために用いられ、（-）又はlは、該化合物が左旋性であることを意味する。接頭辞（+）又はdを有する化合物は右旋性である。所与の化学構造に関し、立体異性体と呼ばれる化合物は、互いに重ね合わせられない鏡像であることを除いて同一である。特定の立体異性体はエナンチオマーと称することもでき、この種の異性体の混合物は、多くの場合、鏡像体混合物（*enantiomeric mixture*）と称される。エナンチオマーの50：50混合物はラセミ混合物と称される。本明細書に記載する化合物の多くは1又は複数の不斉中心を有し、したがって、異なる鏡像異性体で存在することができる。所望により、不斉炭素をアスタリスク（*）で示すことができる。開示された式において不斉炭素への結合が直線で描かれている場合、不斉炭素に対する（R）及び（S）の両方の配置、したがって、両方のエナンチオマー及びその混合物がその式に包含されると理解される。当該技術分野において用いられているように、不斉炭素に対する絶対配置を指定したい場合、不斉炭素への一方の結合を楔として描くことができ（平面よりも上にある原子への結合）、他方を一連の短い平行線又は短い平行線の楔として描くことができる（平面よりも下にある原子への結合）。不斉炭素に対する（R）又は（S）配置の帰属にカーン・インゴルド・プレローグ順位則を使用することができる。

20

30

【0114】

本明細書に記載する化合物は天然の同位体存在度及び非天然の存在度の両方の原子を含む。開示された化合物は、記載されたものと同一であるが、1個又は複数個の原子が、自然界に通常みられる原子質量又は質量数とは異なる原子質量又は質量数を有する原子に置き換えられている、同位体標識又は同位体置換された化合物とすることができる。本発明の化合物に組み込むことができる同位体の例としては、水素、炭素、窒素、酸素、リン、フッ素及び塩素の同位体、例えば、それぞれ、 ^2H 、 ^3H 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{15}N 、 ^{16}O 、 ^{17}O 、 ^{35}S 、 ^{18}F 及び ^{36}Cl が挙げられる。そのプロドラッグを更に含む化合物及び上記化合物又は上記プロドラッグの医薬的に許容される塩であって、上述の同位体及び／又は他の原子の他の同位体を含むものも、本発明の範囲に含まれる。特定の同位体標識された本発明の化合物、例えば、HやC等の放射性同位体が組み込まれたものは、薬物及び／又は基質の組織内分布アッセイに有用である。トリチウム化、即ち、 ^3H 及び炭素-14、即ち、 ^{14}C 同位体は、調製が容易であり且つ検出しやすいことから特に好ましい。更に、重水素（即ち、 ^2H ）等の質量数がより高い同位体で置換すると、これらの代謝的安

40

50

定性が高いことに起因して、例えば、生体内半減期がより長くなる又は必要投与量が低減されるなど、特定の治療的利点を得ることが可能になり、したがって、状況によっては好ましい場合もある。同位体標識された本発明の化合物及びそのプロドラッグは、一般に、以下に示す手順を実施して、同位体標識されていない試薬を容易に入手可能な同位体標識された試薬に置き換えることにより、調製することができる。

【0115】

本発明において記載する化合物は溶媒和物として存在することができる。一部の例では、溶媒和物の調製に使用される溶媒は水溶液であり、その場合、溶媒和物は、多くの場合、水和物と称される。化合物は水和物として存在することができ、これは例えば、溶媒から又は水溶液から結晶化させることにより得ることができる。これに関連して、1個、2個、3個又は任意の数の溶媒和物又は水の分子が本発明による化合物と結合して溶媒和物及び水和物を形成することができる。特段の記載がない限り、本発明はあらゆるこの種の可能な溶媒和物を包含する。

10

【0116】

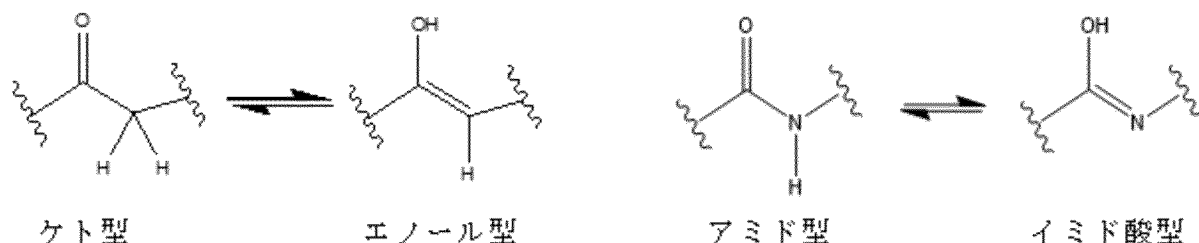
「共結晶」という語は、2種以上の分子が物理的に会合しており、その安定化を非共有結合的相互作用が担っていることを意味する。この分子複合体の1種又は複数種の成分は結晶格子に安定な枠組みを付与する。特定の例においては、ゲスト分子が結晶格子内に無水物又は溶媒和物として取り込まれる。例えば、"Crystal Engineering of the Composition of Pharmaceutical Phases. Do Pharmaceutical Co-crystals Represent a New Path to Improved Medicines?" Almarasson, O., et. al., The Royal Society of Chemistry, 1889- 1896, 2004を参照されたい。共結晶の例として、p-トルエンスルホン酸及びベンゼンスルホン酸が挙げられる。

20

【0117】

本明細書に記載する特定の化合物が平衡状態にある互変異性体として存在し得ることも理解される。例えば、 α -水素を有するケトンは、平衡状態にあるケト型及びエノール型として存在することができる。

【化4】



30

【0118】

同様に、N-水素を有するアミドは、平衡状態にあるアミド型及びイミド酸型として存在することができる。特段の記載がない限り、本発明はあらゆるこの種の可能な互変異性体を包含する。

40

【0119】

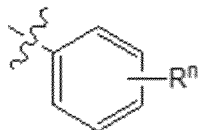
化学物質が多形又は変態と称される秩序の状態が異なる固体を形成することは知られている。多形物質の異なる変態は、その物理的性質が大きく異なる場合がある。本発明による化合物は異なる多形で存在することができ、特定の变態が準安定性を示す可能性がある。特段の記載がない限り、本発明はあらゆるこの種の可能な多形を包含する。

【0120】

幾つかの態様において、化合物の構造は式：

50

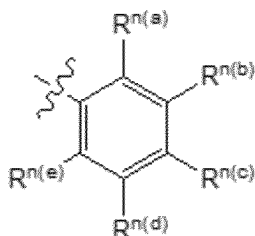
【化 5】



【0121】

で表すことができ、これは次式：

【化 6】



【0122】

（式中、 n は、通常、整数である）と均等であると理解される。即ち、 R^n は、5 個の独立した置換基、 $R^n(a)$ 、 $R^n(b)$ 、 $R^n(c)$ 、 $R^n(d)$ 及び $R^n(e)$ を表すと理解される。「独立した置換基」とは、置換基 R をそれぞれ独立に定義することができることを意味する。例えば、一例において、 $R^n(a)$ がハロゲンである場合、 $R^n(b)$ はその例において必ずしもハロゲンではない。

【0123】

本明細書に定義する化合物は不斉中心を含むことができ、それによりエナンチオマーが生じる。したがって、この化合物は、2 種の異なる光学異性体、即ち、（+）又は（-）体で存在することができる。あらゆるこの種の可能なエナンチオマー及びこれらの混合物（ラセミ混合物又はそれ以外の比率の個々のエナンチオマーの混合物を含む）が本発明の範囲に含まれる。単一種のエナンチオマーは、当業者によく知られている方法、例えば、キラル HPLC、酵素的分割及び不斉補助剤による誘導体化により得ることができる。

【0124】

本開示による化合物は 1 個を超える不斉中心を含み得ることも理解されるであろう。したがって、本発明の化合物は、異なるジアステレオマーの形態で存在することができる。あらゆるこの種のジアステレオマー及びその混合物が本発明の範囲に含まれる。単一種のジアステレオマーは、HPLC、結晶化及びクロマトグラフィー等の当該技術分野において知られている方法により得ることができる。

【0125】

「溶媒和物」という語は、本明細書に定義する化合物が、水等の 1 種又は複数種の医薬的に許容される溶媒を取り込んで水和物を生じることを意味する。溶媒和物は化合物 1 分子当たり 1 個若しくは複数個の溶媒分子を含むことができ、又は溶媒 1 分子当たり 1 個若しくは複数個の化合物の分子を含むことができる。例示的な非限定的な水和物の例としては、一水和物、二水和物、三水和物及び四水和物又は半水和物が挙げられる。一実施形態において、溶媒は結晶内に様々な形で保持することができ、したがって、溶媒分子は結晶格子内の位置を占有することができるか、或いはこれらは本明細書に記載する化合物の塩と結合を形成することができる。溶媒和物は、その受容者に悪影響を及ぼさないという意味で「許容できる」ものでなければならない。溶媒和は、乾燥減量法（LOD）等の当該技術分野において知られている方法により評価することができる。

【0126】

本発明の組成物を調製するために使用される成分に加えて、本明細書に開示する方法に使

10

20

30

40

50

用される組成物自体を開示する。上述の材料及び他の材料を本明細書に開示するが、これらの材料の組合せ、部分集合 (subset)、相互作用、群等を開示する場合、これらの化合物の様々な個々の及び集合的な組合せ及び置き換えをそれぞれ具体的に言及して明示的に開示することはできないが、それぞれが具体的に想定されており、本明細書に記載されていることが理解される。例えば、特定の化合物が開示さえ論じられており、該化合物を含む多くの分子に施すことが可能な修正の数が論じられている場合、特段の記載がない限り、該化合物及び可能な修正のあらゆる組合せ及び置き換えが具体的に想定されている。この概念は、これらに限定されるものではないが、本発明の組成物を製造及び使用する方法における工程等の本出願のあらゆる態様に適用される。したがって、実施可能な様々な追加の工程が存在する場合、これらの追加の工程のそれぞれを、本発明の方法の実施形態の任意の特定の実施形態又は実施形態の組合せにおいて実施することができることが理解される。

10

【0127】

一態様において、本発明は、STAT3 / STAT5 阻害剤として有用な化合物に関する。更なる態様において、開示された化合物及び開示された製造方法の生成物は、STAT3 / STAT5 活性の調節因子である。様々な態様において、本発明は、STAT3 タンパク質に結合し、STAT3 活性を負に調節する化合物に関する。他の様々な態様において、本発明は、STAT5 タンパク質に結合し、STAT5 活性を負に調節する化合物に関する。更なる態様において、開示された化合物は、STAT3 / 5 活性を阻害する。

20

【0128】

一態様において、本発明の化合物は、本明細書において更に説明するように、STAT3 / STAT5 活性の機能不全に関連するがん、例えば、乳がん、前立腺がん又は脳のがん及び神経膠芽腫並びに STAT3 / 5 タンパク質が関与する他の疾患の治療に有用である。

【0129】

開示された誘導体は、それぞれ任意選択的に更に置換され得ることが想定されている。任意の1種又は複数種の誘導体を任意選択的に本発明から省くことができることも想定されている。開示された化合物を開示された方法により提供することができることが理解される。開示された化合物を開示された使用方法に用いることができることも理解される。

30

【0130】

一態様において、強力な抗がん活性、正常な細胞に対する最小限の毒性、マウス及びヒト肝細胞における好ましい (exemplary) 代謝安定性、マウスにおける血漿中安定性を示す新規な一連の化合物を本明細書に記載する。この一連の化合物からのリード化合物は、急性骨髄性白血病細胞である、MV4 ; 11 細胞において、nM IC₅₀ で強力ながん殺傷力を示す。2種の注目すべき実施例である、化合物 I (JPX-0431) 及び化合物 II (JPX-0432) は、急性骨髄性白血病細胞 MV4 ; 11 において、文献からの比較化合物である AC-3-19 よりも6~8倍高い効力を示す。この好ましい効力及び代謝安定性は、式 I の化合物を含む特権的足場がペンタフルオロベンゼンスルホンアミドをグルタチオン等の生物学的な求核剤による攻撃から保護することに由来する。

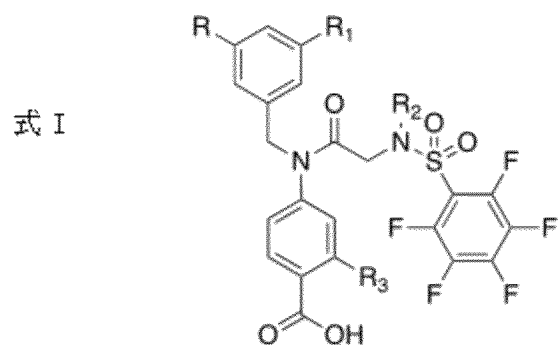
40

【0131】

幾つかの態様において、式 I :

50

【化 7】

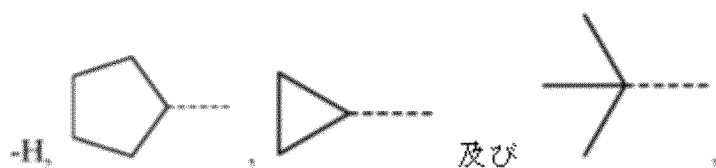


10

【0132】

(式 I 中：

【化 8】



20

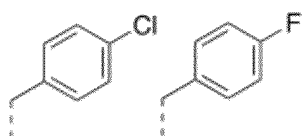
【0133】

であり、R 及び R₁ の一方が -H である場合、R 及び R₁ の他方はシクロペンチル部分であり、

R₂ は、1～5 個のハロゲン、好ましくは -Cl、-F 又は -Br で置換されたベンジルであり、

R₂ は、次に示すものから選択され：

【化 9】



30

【0134】

R₃ は、-H 又は -OH からなる群から選択される) で表される化合物又はその医薬的に許容される塩及び／若しくは溶媒和物を開示する。

40

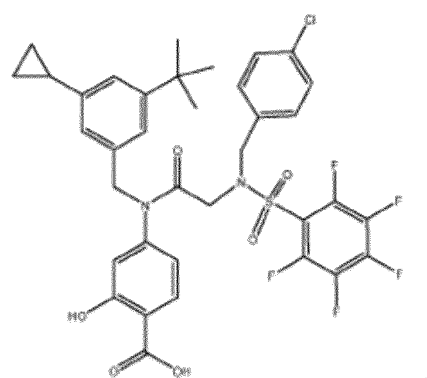
【0135】

具体例

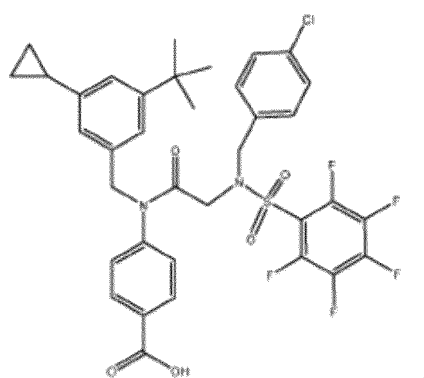
幾つかの態様において、式 I の化合物は、次に示すものから選択される。

50

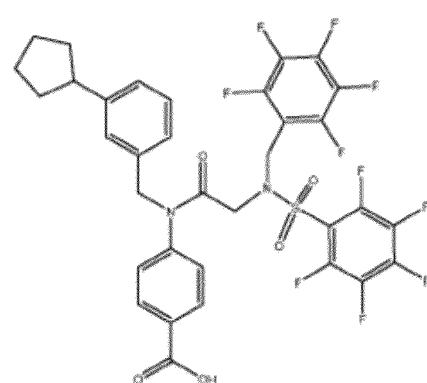
【化 10 - 1】



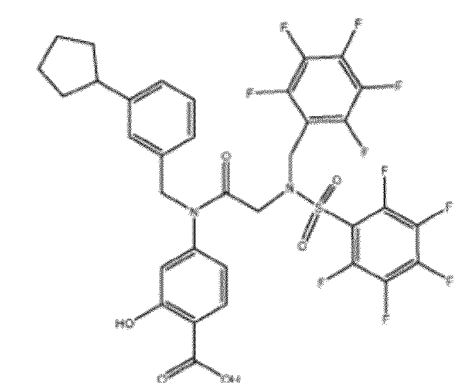
I



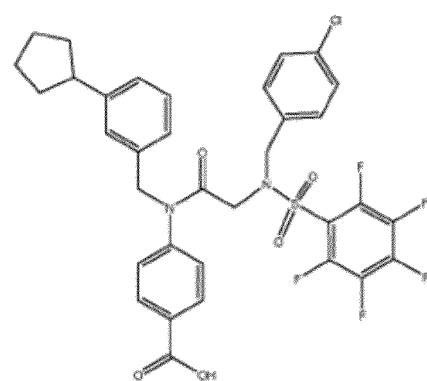
II



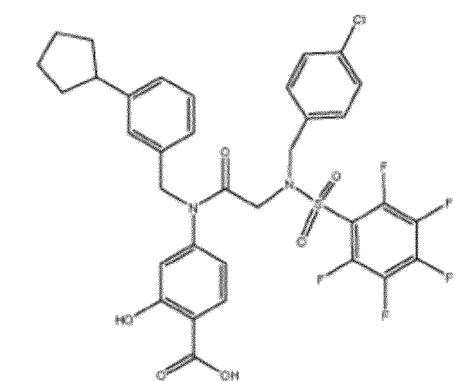
JPX-303



JPX-320



JPX-313



JPX-062

10

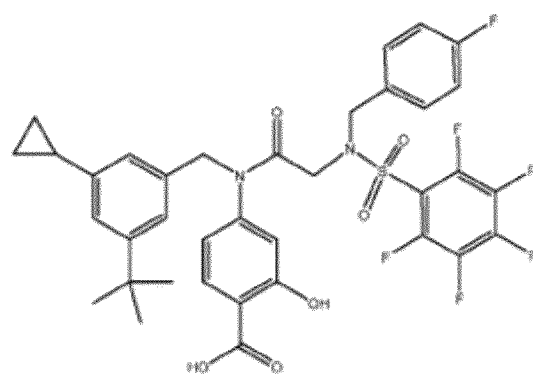
20

30

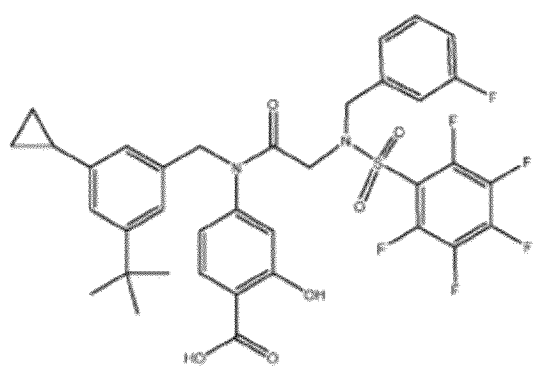
40

50

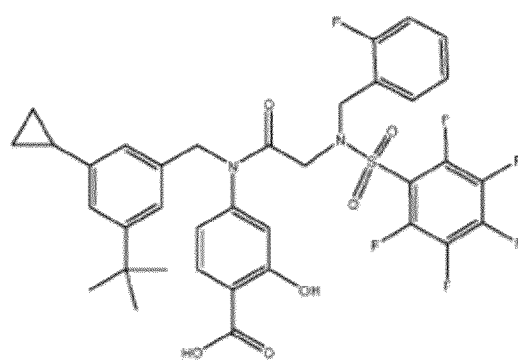
【化 10 - 2】



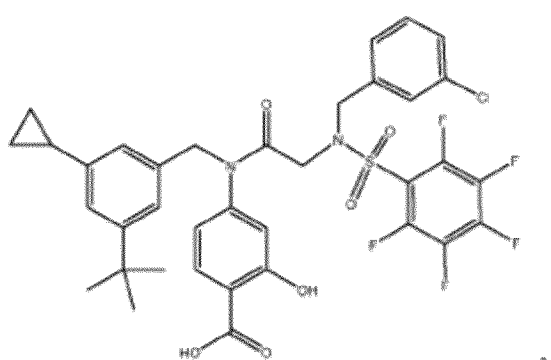
JPX-1



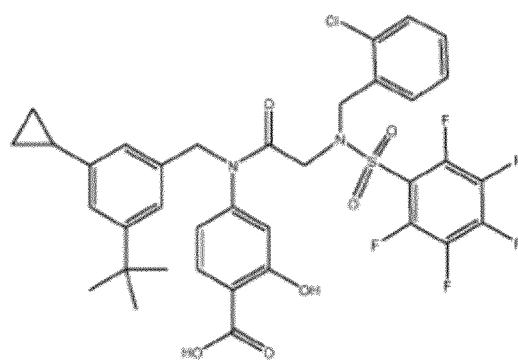
JPX-2



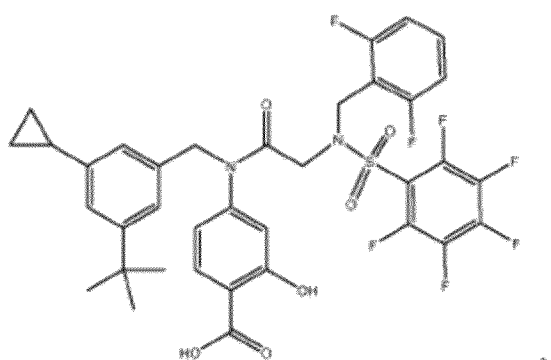
JPX-3



JPX-4

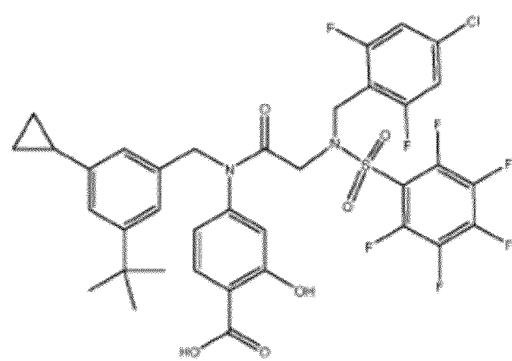


JPX-5

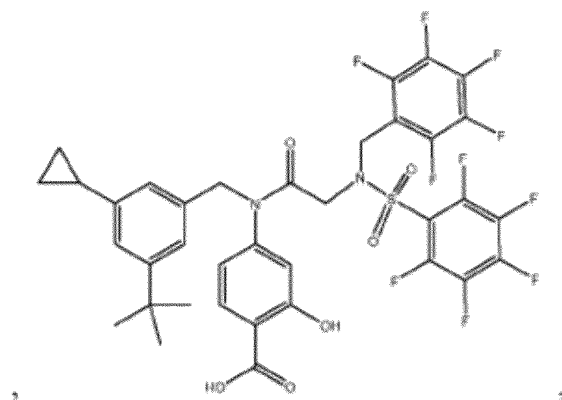


JPX-6

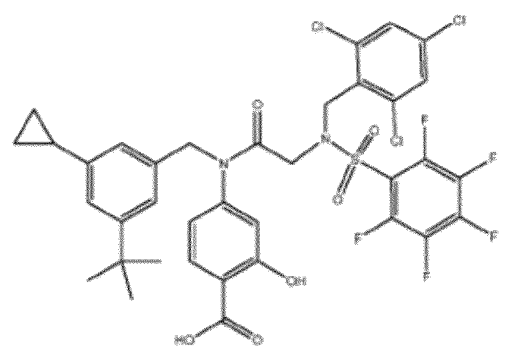
【化 10 - 3】



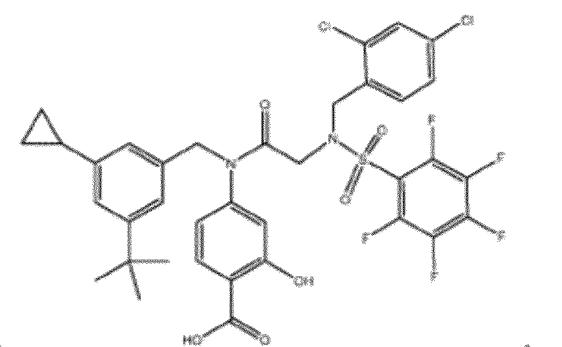
JPX-7



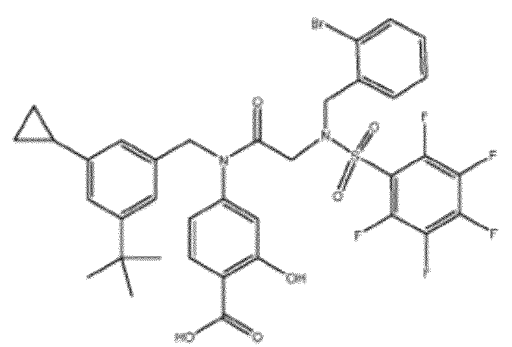
JPX-8



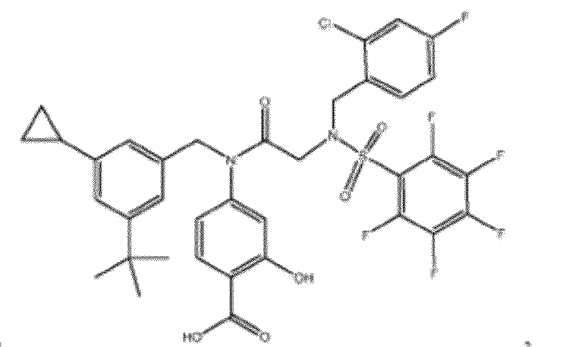
JPX-9



JPX-10

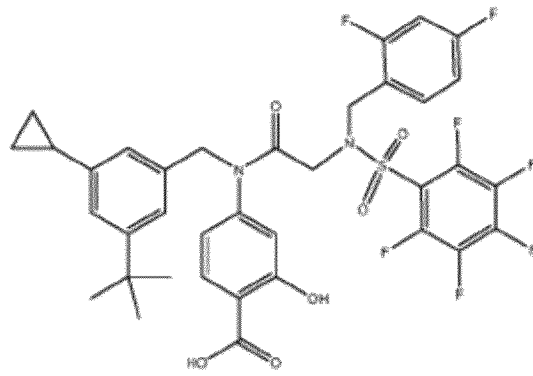


JPX-11

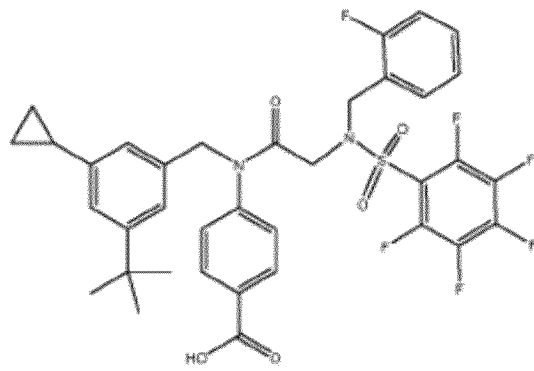


JPX-12

【化 10 - 4】



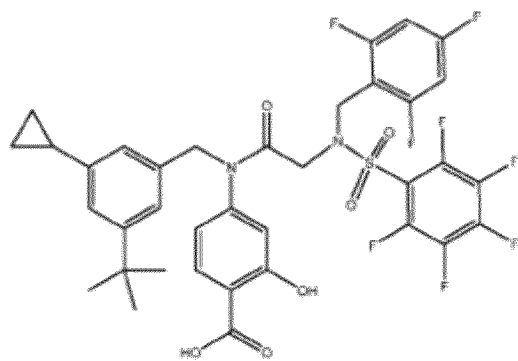
JPX-13



JPX-14

10

、及び



JPX-15

20

【実施例】

30

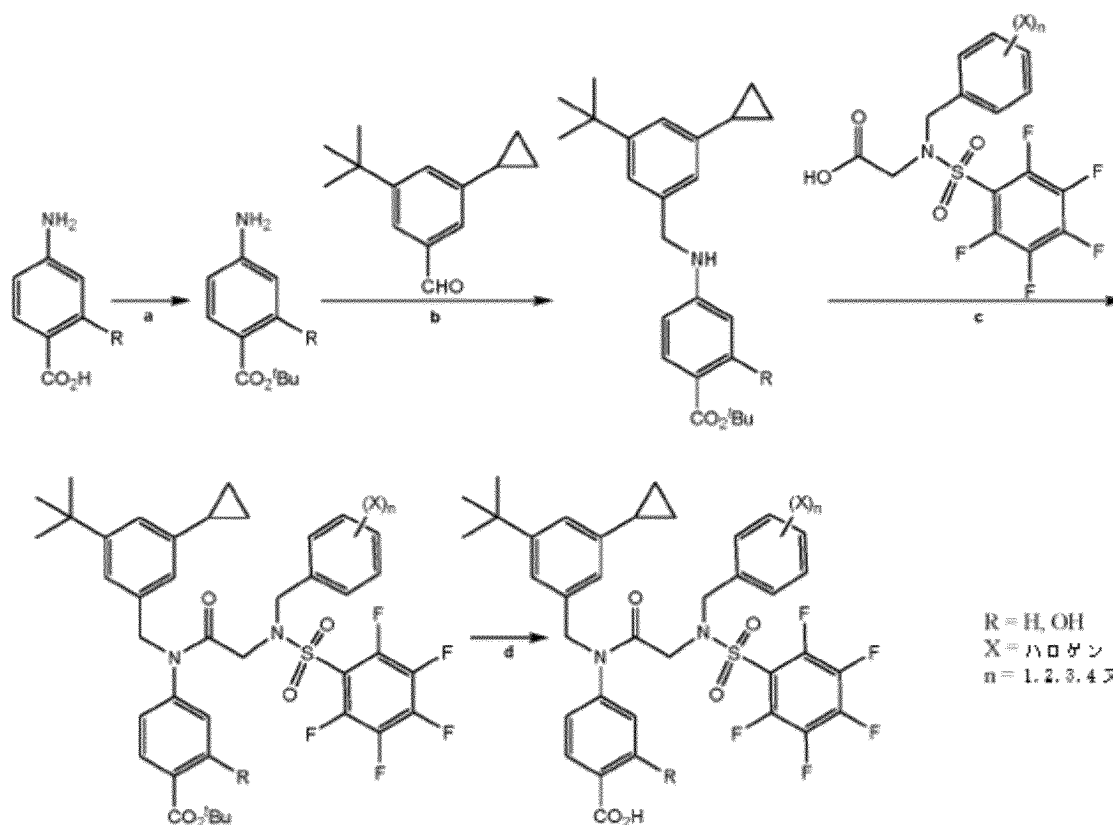
【0136】

本出願の化合物の製造方法
一般方法

40

50

【化 1 1】



10

20

30

40

50

【0137】

スキーム1. a) 1) SOCl_2 、還流3h、2) $t\text{BuOH}$ 、DMAP (触媒)、DCM、室温、14h、62%；b) アルデヒド、DCE、 AcOH 、 $\text{Na(OAc)}_3\text{BH}$ 、室温、12h、70~88%；c) PPh_3Cl_2 、 CHCl_3 、30~45min、100℃でマイクロ波加熱、33~85%；d) $\text{DCM}:\text{TFA}$ 1:1、室温、2h、90~95%。 $\text{DMAP} = 4 - (\text{ジメチルアミノ}) \text{ピリジン}$ 、 $\text{DCM} = \text{ジクロロメタン}$ 、 $\text{DCE} = 1, 2 - \text{ジクロロエタン}$ 、 $\text{TFA} = \text{トリフルオロ酢酸}$ 。

【0138】

一般手順a：tブチルエステル化

4-アミノサリチル酸 (1.0 eq) を丸底フラスコに装入した後、 SOCl_2 (5.0 eq) を室温で滴下した。次いで反応混合物を3時間還流した。次いで過剰の SOCl_2 を減圧下に除去し、微量物質を CHCl_3 と共沸させた。 DCM (1M) 中の4-(ジメチルアミノ)ピリジン (0.1 eq) 及び $t\text{BuOH}$ (15 eq) を加え、得られた混合物を室温で14時間攪拌した。1Mの NaOH を加えて反応を停止した後、 EtOAc (4×) で抽出した。有機画分を合一し、飽和 NaHCO_3 (2×)、飽和 NaCl (1×) で洗浄し、 MgSO_4 で乾燥させた。有機画分を合一し、Biotage Isolera自動カラムクロマトグラフィー装置を用いて精製し、ヘキサン/ EtOAc のグラジエント条件下に溶出させることにより1級アニリンを得た。

【0139】

一般手順b：トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウムを用いた還元的アミノ化

1級アニリン (1.0 eq) 及び AcOH (1.1 eq) を無水DCE (0.1M) に溶解した溶液に、対応するアルデヒド (1.0 eq) を加えた。次いでこの溶液を室温で10分間攪拌した後、 $\text{Na(OAc)}_3\text{BH}$ (1.5 eq) を加え、反応物を室温で攪拌した。1級アニリンが完全に消費されたことがTLCで示されたら、反応物をDCMで希釈し、 NaHCO_3 の飽和溶液に注いだ。相を分液し、水層をDCM (3×) で抽出した。有機画分を合一して飽和食塩水で洗浄し、 MgSO_4 で乾燥させ、減圧下に濃縮した。試

料の粗生成物をカラムクロマトグラフィーで精製するために直接シリカに吸収させ、ヘキサン及びEtOAcのグラジエントを用いて2級アニリンを得た。

【0140】

一般手順c：Ph₃PCl₂によるペプチドのカップリング

カルボン酸（1.2 eq）のCHCl₃（0.08 M）溶液を攪拌しながらPh₃PCl₂（2.5 eq）を加えた。反応混合物を15分間又は完全に溶解するまで室温で攪拌した後、2級アニリン（1.0 eq）を滴下した。次いで反応混合物をマイクロ波照射装置を用いて100℃で最大45分間マイクロ波照射した。反応混合物に0℃で飽和NaHCO₃を加えることにより反応停止した。2層を分液し、水層をDCM（3×）で抽出した。有機画分を合一し、飽和NaCl（1×）で洗浄し、MgSO₄で乾燥させた。試料の粗生成物をシリカに直接吸収させ、ヘキサン及びEtOAcの適切なグラジエントを用いてカラムクロマトグラフィーで精製した。

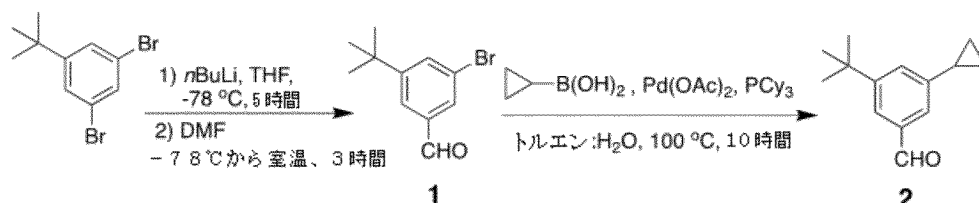
10

【0141】

一般手順d：t-ブチルエステルの脱保護

t-ブチルエステル（1 eq）溶液をTFA及びDCMの1：1混合物（0.1 M）溶液に溶解した。得られた溶液を2時間攪拌した後、MeOH（3×）及びCHCl₃（3×）と一緒に共沸蒸留した。

【化12】



20

【0142】

スキーム2. 3-(tert-ブチル)-5-シクロプロピルベンズアルデヒド2の合成
3-ブromo-5-(tert-ブチル)ベンズアルデヒド(1)

1, 3-ジブromo-5-(tert-ブチル)ベンゼン（2.57 mmol）の無水THF（0.3 M）溶液を-78℃に冷却した後、nBuLi（2.5 M、ヘキサン中、2.83 mmol）を滴下し、N₂中、この温度で0.5時間攪拌した。次いでDMF（3.85 mmol）をゆっくりと加え、反応混合物を-78℃から室温まで3時間かけてゆっくりと加温した。反応物に飽和NH₄Cl溶液（20 mL）を加えて反応停止した。2層を分液し、水層をEt₂O（3×）で抽出した。有機画分を合一して飽和食塩水で洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、減圧下に濃縮した。粗生成物1を黄色油状物として単離し（544 mg、88%）、次の工程にそのまま使用した。

30

【0143】

¹H NMR（400 MHz, クロロホルム-d）δ 9.95（s, 1H）, 7.83（s, 1H）, 7.82（s, 1H）, 7.77（t, J = 1.8 Hz, 1H）, 1.36（s, 9H）。

40

【0144】

3-(tert-ブチル)-5-シクロプロピルベンズアルデヒド(2)

スターラーバーを備えた丸底フラスコを乾燥器で乾燥させ、1（3.11 mmol）、シクロプロピルボロン酸（4.35 mmol）、トリシクロヘキシルホスフィン（0.311 mmol）及びK₃PO₄（12.4 mmol）を装入し、N₂置換した。次いでトルエン（0.2 M）及びH₂O（4 M）を加えた後、Pd（OAc）₂（0.156 mmol）を加え、反応混合物を100℃の油浴に入れ、10時間攪拌した。反応物を冷却して室温に戻し、セライトで濾過してEtOAcで洗浄した。濾液をEtOAc及びH₂Oで希釈し、分液漏斗に移し替えた。2層を分液し、水層をEtOAc（3×）で抽出した。有機画分を合一して飽和食塩水で洗浄し、MgSO₄で乾燥させた。粗生成物を直接シリ

50

かに吸収させ、Biotage Isolera自動カラムクロマトグラフィーを使用し、ヘキサン／EtOAcのグラジエントにより精製した。3-(tert-ブチル)-5-シクロプロピルベンズアルデヒドを透明油状物として得た(452mg、72%)。

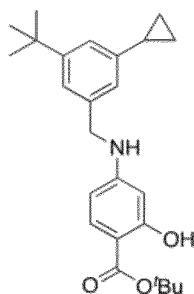
【0145】

^1H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 9.97 (s, 1H), 7.69 (t, J = 1.7 Hz, 1H), 7.44 (t, J = 1.9 Hz, 1H), 7.34 (t, J = 1.5 Hz, 1H), 2.00 – 1.93 (m, 1H), 1.35 (s, 7H), 1.06 – 0.96 (m, 2H), 0.79 – 0.70 (m, 2H). ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 192.96, 152.07, 144.85, 136.49, 129.91, 124.20, 123.50, 34.78, 31.25, 15.44, 9.49.

【0146】

4-((3-(tert-ブチル)-5-シクロプロピルベンジル) アミノ) -2-ヒドロキシ安息香酸 tert-ブチル (3)

【化13】



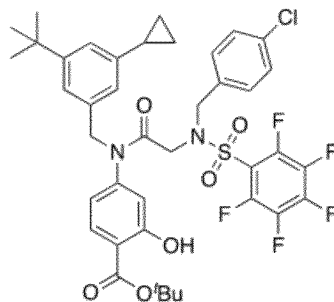
【0147】

一般手順bに従い化合物3を調製し、非晶質白色固体として単離した(78%)。 ^1H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 11.39 (s, 1H), 7.65 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.15 (s, 1H), 6.91 (s, 1H), 6.19 - 6.15 (m, 2H), 4.50 (broad s, 1H), 4.33 (s, 2H), 2.00 - 1.93 (m, 1H), 1.66 (s, 9H), 1.39 (s, 9H), 1.05 - 0.98 (m, 2H), 0.79 - 0.75 (m, 2H). ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 170.11, 163.96, 153.96, 151.75, 144.23, 137.90, 131.48, 122.40, 122.07, 121.90, 105.32, 103.49, 98.07, 81.42, 48.13, 34.73, 31.47, 28.45, 15.68, 9.37.

【0148】

4-(N-(3-(tert-ブチル)-5-シクロプロピルベンジル)-2-((N-(4-クロロベンジル)-2,3,4,5,6-ペンタフルオロフェニル) スルホンアミド) アセトアミド)-2-ヒドロキシ安息香酸 tert-ブチル (4)

【化14】



【0149】

一般手順cに従い化合物4を調製し、非晶質ベージュ色固体として単離した(66%)。 ^1H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 11.07 (s, 1H), 7.65 (d, J = 8.4 Hz,

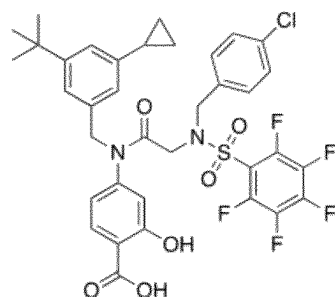
1H), 7.28 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.18 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.03 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 6.81 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 6.59 (s, 1H), 6.37 (s, 1H), 6.21 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 4.68 (s, 2H), 4.62 (s, 2H), 3.81 (s, 2H), 1.89 - 1.83 (m, 1H), 1.60 (s, 9H), 1.24 (s, 9H), 0.99 - 0.94 (m, 2H), 0.65 - 0.61 (m, 2H). ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 168.80, 165.54, 162.57, 151.35, 145.64, 144.02, 135.36, 134.47, 132.82, 131.66, 130.10, 129.10, 123.16, 122.75, 122.52, 118.43, 116.91, 114.10, 83.73, 53.15, 50.53, 47.74, 34.51, 31.23, 28.13, 15.49, 9.24.

【0150】

4 - (N - (3 - (tert-ブチル) - 5 - シクロプロピルベンジル) - 2 - ((N - (4 - クロロベンジル) - 2, 3, 4, 5, 6 - ペンタフルオロフェニル) スルホンアミド) アセトアミド) - 2 - ヒドロキシ安息香酸 tert-ブチル (化合物 I)

10

【化15】



20

【0151】

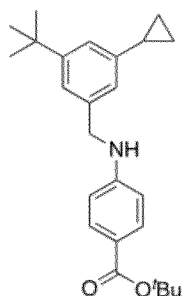
一般手順 d に従い化合物 I を調製し、非晶質白色粉末として単離した (89%)。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 10.48 (s, 1H), 7.79 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.30 - 7.24 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.18 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.05 (s, 1H), 6.80 (s, 1H), 6.61 (s, 1H), 6.41 (s, 1H), 6.28 (s, 1H), 4.71 (s, 2H), 4.63 (s, 2H), 3.84 (s, 2H), 1.87 (ddd, J = 13.6, 8.5, 5.1 Hz, 1H), 1.24 (s, 8H), 1.00 - 0.92 (m, 2H), 0.69 - 0.56 (m, 2H). HRMS (ESI+) (C₃₆H₃₂ClF₅N₂O₆S + H) の理論値: 751.1668、実測値: 751.1673.

30

【0152】

4 - ((3 - (tert-ブチル) - 5 - シクロプロピルベンジル) アミノ) - 2 - ヒドロキシ安息香酸 tert-ブチル (6)

【化16】



40

【0153】

一般手順 b に従い化合物 6 を調製し、非晶質ベージュ色固体として単離した (75%)。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 7.84 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.16 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.09 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 6.86 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 6.60 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 4.37 (s, 1H), 4.31 (s, 2H), 1.90 (tt, J = 8.5, 5.1 Hz,

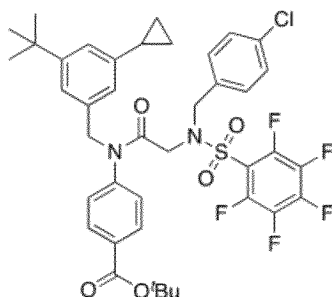
50

1H), 1.59 (s, 9H), 1.32 (s, 9H), 1.01 - 0.90 (m, 2H), 0.74 - 0.65 (m, 2H). ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 166.20, 151.73, 151.60, 144.18, 138.07, 131.34, 122.33, 122.00, 121.79, 120.54, 111.50, 79.85, 48.29, 34.69, 31.40, 28.36, 15.60, 9.27.

【0154】

4 - (N - (3 - (tert-ブチル) - 5 - シクロプロピルベンジル) - 2 - ((N - (4 - クロロベンジル) - 2, 3, 4, 5, 6 - ペンタフルオロフェニル) スルホンアミド) アセトアミド) 安息香酸 tert-ブチル (7)

【化17】



10

【0155】

一般手順 c に従い化合物 7 を調製し、非晶質ベージュ色固体として単離した (31%)。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 7.88 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.28 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.18 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.04 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 6.80 - 6.70 (m, 3H), 6.59 (s, 1H), 4.71 (s, 2H), 4.65 (s, 2H), 3.73 (s, 2H), 1.91 - 1.85 (m, 1H), 1.60 (s, 9H), 1.24 (s, 9H), 0.99 - 0.95 (m, 2H), 0.65 - 0.61 (m, 2H).

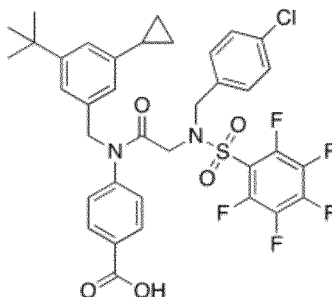
20

【0156】

4 - (N - (3 - (tert-ブチル) - 5 - シクロプロピルベンジル) - 2 - ((N - (4 - クロロベンジル) - 2, 3, 4, 5, 6 - ペンタフルオロフェニル) スルホンアミド) アセトアミド) 安息香酸 (化合物 II)

30

【化18】



40

【0157】

一般手順 d に従い化合物 II を調製し、非晶質白色粉末として単離した (82%)。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 8.00 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.27 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.18 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.04 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 6.80 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 6.76 (s, 1H), 6.59 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 4.72 (s, 2H), 4.64 (s, 2H), 3.74 (s, 2H), 1.86 (tt, J = 8.5, 5.1 Hz, 1H), 1.22 (s, 9H), 1.01 - 0.92 (m, 2H), 0.62 (dt, J = 6.6, 4.7 Hz, 2H).

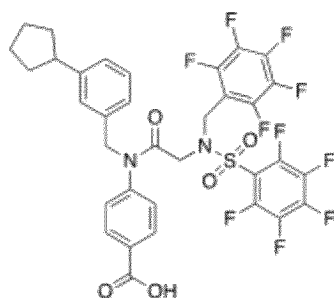
【0158】

4 - (N - (3 - シクロペンチルベンジル) - 2 - ((2, 3, 4, 5, 6 - ペンタフル

50

オロ-N-((パーフルオロフェニル) メチル) フェニル) スルホンアミド) アセトアミド) 安息香酸 (J P X - 3 0 3)

【化 1 9】



10

【 0 1 5 9】

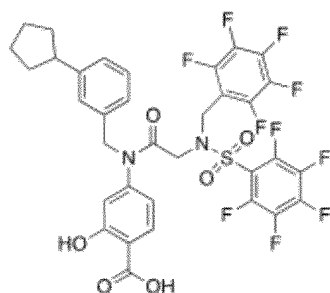
一般手順 d に従い化合物 J P X - 3 0 3 を調製し、非晶質白色粉末として単離した (8 8 %) 。 ^1H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 8.08 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.21 - 7.14 (m, 2H), 7.05 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 6.88 (s, 1H), 6.85 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.81 (s, 2H), 4.79 (s, 2H), 3.88 (s, 2H), 2.91 (ddd, J = 17.4, 9.7, 7.5 Hz, 1H) 2.03-1.96 (m, 2H), 1.78-1.71 (m, 2H), 1.69-1.64 (m, 2H), 1.52-1.43 (m, 2H). ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 170.10, 165.31, 147.07, 146.35, 145.68, 144.98, 144.69, 144.53, 144.19, 143.24, 142.31, 140.86, 138.53, 138.24, 137.07, 136.80, 135.28, 132.10, 129.76, 128.56, 128.35, 127.51, 126.74, 125.91, 116.02, 108.77, 53.42, 49.06, 45.69, 39.29, 34.47, 25.40.

20

【 0 1 6 0】

4 - (N - (3 - シクロペンチルベンジル) - 2 - ((2 , 3 , 4 , 5 , 6 - ペンタフルオロ-N-((パーフルオロフェニル) メチル) フェニル) スルホンアミド) アセトアミド) - 2 - ヒドロキシ安息香酸 (J P X - 3 2 0)

【化 2 0】



30

【 0 1 6 1】

一般手順 d に従い化合物 J P X - 3 2 0 を調製し、非晶質白色粉末として単離した (8 9 %) 。 ^1H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 10.54 (s, 1H), 7.86 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.20-7.14 (m, 2H), 6.92-6.87 (m, 2H), 6.62 (s, 1H), 6.51 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.81 (s, 2H), 4.76 (s, 2H), 3.98 (s, 2H), 2.92 (q, J = 7.2, 2.4 Hz, 1H), 2.02-1.99 (m, 2H), 1.77-1.74 (m, 2H), 1.69-1.65 (m, 2H), 1.52-1.46 (m, 2H).

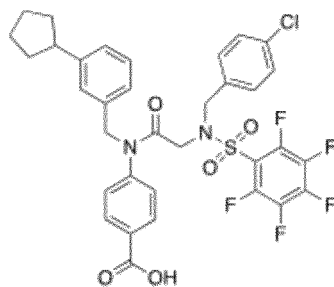
40

【 0 1 6 2】

4 - (2 - ((N - (4 - クロロベンジル) - 2 , 3 , 4 , 5 , 6 - ペンタフルオロフェニル) スルホンアミド) - N - (3 - シクロペンチルベンジル) アセトアミド) 安息香酸 (J P X - 3 1 3)

50

【化 2 1】



10

【0163】

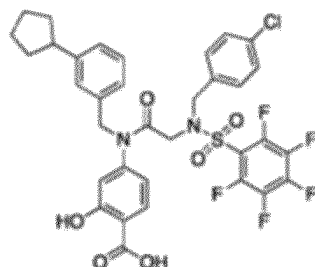
一般手順 d に従い化合物 JPX-313 を調製し、非晶質白色粉末として単離した (92%)。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 7.98 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.26 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.20-7.17 (m, 4H), 6.87-6.85 (m, 4H), 4.72 (s, 2H), 4.64 (s, 2H), 3.74 (s, 2H), 2.94-2.89 (m, 1H), 2.02-1.99 (m, 2H), 1.77-1.74 (m, 2H), 1.68-1.65 (m, 2H), 1.50-1.47 (m, 2H).

【0164】

4-(2-(N-(4-クロロベンジル)-2,3,4,5,6-ペンタフルオロフェニル)スルホンアミド)-N-(3-シクロペンチルベンジル)アセトアミド)-2-ヒドロキシ安息香酸 (JPX-062)

20

【化 2 2】



30

【0165】

一般手順 d に従い化合物 JPX-062 を調製し、非晶質白色粉末として単離した (82%)。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 10.49 (s, 1H), 7.77 (d, 8.4 Hz, 1H), 7.29-7.27 (m, 2H), 7.21-7.15 (m, 4H), 6.90-6.87 (m, 2H), 6.45 (s, 1H), 6.32 (s, 1H), 4.71 (s, 2H), 4.63 (s, 2H), 2.95-2.90 (m, 1H), 2.03-1.99 (m, 2H), 1.78-1.75 (m, 2H), 1.69-1.65 (m, 2H), 1.51-1.48 (m, 2H).

【0166】

予期せぬことに、本出願の化合物は文献からの化合物に匹敵する代謝安定性を示す。

40

【0167】

in vitro 細胞生存率試験

本出願の好ましい化合物の抗がん効果を、異なるがん細胞株を用いて in vitro で評価した。様々な濃度の阻害剤 (0.097656~50 μM) で処理した後、cell Titer-Blue cell viability assay を用いて細胞生存率を調査した。培地を入れた 96 ウェルアッセイプレートに細胞を 1×10⁴ 個/ウェルで播種した。細胞は全て 10% FBS を添加した DMEM、IMDM 及び RPMI-1640 で培養した。24 時間後、試験化合物及び溶媒対照を適切なウェルに添加し、各ウェルの最終容積が 100 μL になるようにした。細胞を 37℃ 及び 5% CO₂ で所望の試験曝露期間 (72 時間) 培養した。アッセイプレートを 37℃ のインキュベータから取り出し、CellTiter-Blue (登録商標)

50

Reagentを20 μ L / ウェルで加えた。プレートを標準的な細胞培養条件で1～4時間インキュベートし、プレートを10秒間振盪し、蛍光を560 / 590 nmで記録した。

【0168】

本出願の好ましい化合物は、MV4-11、MOLM-13、K562等のがん細胞に対し0.4～8.0 μ M、好ましくは0.4～5.0 μ Mの範囲のIC₅₀値を示した。MRC9等の健康な細胞に対するIC₅₀値は、通常、20 μ Mを超えていた。

【0169】

選択された慢性骨髄性白血病、急性骨髄性白血病及び健康なヒト肺細胞株に対する化合物I及びIIの有効性を上に述べた手順を用いて試験した。

【0170】

表1に、様々な細胞株に対する化合物IのIC₅₀値を示す。

【表1】

10

表1：本明細書に記載する化合物の様々ながん細胞及び健康な細胞株に対するIC₅₀値

I C ₅₀ (μ M)						
	がんの種類				健康な細胞株	
	CML	AML				
細胞株	K562	MV-4-11	MOLM-13	NIH 3T3	HaCat	MRC-9
化合物 I	4.1	0.56	1.7-2.5		20	30
化合物 II		0.48				
JPX-303	2.6	0.21		5.19		
JPX-320		1.1	0.8			
JPX-313		0.93	1.1			
JPX-062		7.9	6.4			
JPX-1		3.779				
JPX-2		5.898				
JPX-3		2.182				
JPX-4		6.186				
JPX-5		2.739				
JPX-6		3.799				
JPX-7		5.046				
JPX-8		0.354				
JPX-9		7.419				
JPX-10		4.844				
JPX-11		2.3				
JPX-12		1.833				
JPX-13		2.425				
JPX-14		0.527				
JPX-15		3				

20

30

40

【0171】

予期せぬことに、本出願の化合物は、文献からの比較用化合物と比較して抗がん効果が向上している。急性骨髄性白血病細胞（MV-4-11細胞）における式Iに分類される化合物の好ましい活性の例として、化合物I及び化合物IIのIC₅₀はそれぞれ0.56及び0.48 μ Mであり、これと比較すると、類似化合物であるAC-3-19（国際公

50

開第2015179956号パンフレットに記載)の有効性は著しく低く、 IC_{50} は約3～5 μM であった。

【0172】

MV4-11細胞に対する細胞毒性アッセイの例として、MV4-11細胞を10%ウシ胎児血清(FBS)を添加したイスコフ改変ダルベッコ培地(IMDM)で培養した。低蒸発構造フタ付き96ウェル平底滅菌済み培養プレートに細胞10,000個を播種した。24時間後、阻害剤及び溶媒対照(0.5% DMSO)を添加し、細胞を37℃及び5% CO_2 で培養した。阻害剤の最大濃度を50 μM とし、それに続くウェルは1:2で希釈して(25、12.5、6.25、3.125、1.5625、0.78125、0.390625、0.195313及び0.097656 μM)3連で試験を行った。72時間後、これらのウェルをCellTiter-Blue(登録商標)(20 μL /ウェル)で処理し、プレートを標準的な細胞培養条件で1時間インキュベートした。蛍光を560/590 nmで測定した。非線形回帰分析により IC_{50} 値を求めた。他の細胞株についても同様の手順を用いた。

10

【0173】

薬物動態-A DME試験

マウス肝細胞における化合物I及びIIの固有クリアランス

化合物Iの*in vitro* $T_{1/2}$ (min)は100 minと算出された。

【0174】

10 mMの試験化合物のDMSO溶液をアセトニトリル50%及び水50%で希釈することにより、試験化合物の100 μM のストック溶液を調製した。96ウェルノンコートプレートに肝細胞198 μL をピペットで加え、プレートをインキュベータ内のオービタルシェーカーに載せ、肝細胞を10分間加温した。この溶液に100 μM の試験化合物2 μL を加えて反応を開始させ、プレートをオービタルシェーカーに載せた。0、15、30、60、90及び120分後にアリコートを取分け、アセトニトリル及び内部標準の溶液(100 nMアルプラゾラム、200 nMラベタロール及び2 μM ケトプロフェン)を混合して反応を停止させた。次いで反応溶液を10分間ボルテックスで攪拌し、4℃で30分間4,000 rpmで遠心した。上清400 μL を1枚の新しい96ウェルプレートに移し、4℃で30分間4,000 rpmで遠心し、ペレットを確実に崩さないようにして上清100 μL を新しい96ウェルプレートに移した。LC-MS/MSで分析を行うために超純水100 μL を全てのプレートに加えた。

20

30

【0175】

インキュベーション時間に対する親薬物残存率の自然対数の曲線を線形回帰することにより*in vitro*半減期($T_{1/2}$)を求めた。次いで曲線の傾き(k)を次式に代入して*in vitro*半減期を求めた。

【数1】

$$in\ vitro\ T_{1/2} = -\left(\frac{0.693}{k}\right)$$

40

【0176】

*in vitro*固有クリアランス(*in vitro* CL_{int} 、単位： $\mu L/min/10^6\ cells$)を次式に従い求めた。

【数2】

$$in\ vitro\ CL_{int} = \left(\frac{0.693}{T_{1/2}}\right) * \left(\frac{\text{インキュベーション容量}}{\text{肝細胞数}}\right)$$

50

【0177】

ここで、インキュベーション容量＝0.2 mLであり、1ウェル当たりの肝細胞数＝0.1×10⁶個である。

【0178】

生物分析方法：カラム－Phenomenex Synergi 4μ Hydro-PR 80A（2.0×30 mm）。移動相－0.1%ギ酸含有水（溶媒A）及び0.1%ギ酸含有アセトニトリル（溶媒B）。カラム温度－室温。注入量－10 μL。MS分析－AB Inc（Canada）からのESIインターフェースを備えるAPI 4000機器。

【0179】

図1から分かるように、化合物Iの $T_{1/2}$ は101 minであり、一方、ペンタフルオロベンゼンスルホンアミドを含むAC-3-19の $T_{1/2}$ は83 minである。化合物Iは、文献からの比較用化合物よりもクリアランス速度が遅い。式Iに分類される化合物の好ましい安定性の一例を示すと、tert-ブチル基が除去された類似化合物であるJPX-0372（構造を図2Aに示す）はクリアランスが非常に速く、 $T_{1/2}$ は16.4 minである（図2B）（Pharmaron, China）。

10

【0180】

式Iの化合物により得られる代謝安定性の更なる例として、化合物Iのc-Pr基を除去した化合物JPX-0369（図3A）はクリアランス速度が非常に速く、 $T_{1/2}$ ＝36.5 min（図3B）であった。

【0181】

式Iの化合物により得られる代謝安定性の更なる例として、非対称二置換化合物Iに替えて、対称的に二置換された3,5-ジ-c-Pr基を有する化合物JPX-0371（図4A）もやはりクリアランス速度ははるかに劣っており、 $T_{1/2}$ ＝25.1 minであった（図4B）。

20

【0182】

式Iの化合物により得られる更なる代謝安定性の例として、安息香酸を有する非対称二置換化合物IIに替えて、安息香酸及び一置換3-tert-ブチル基を有する化合物JPX-0318（図5A）は、やはりクリアランス速度が大幅に劣っており、化合物IIの $T_{1/2}$ ＝46 minであったのに対し、 $T_{1/2}$ ＝10.3 minであった（図5B）。

【0183】

したがって、本明細書に記載する式Iの化合物は、先行例であるペンタフルオロベンゼンスルホンアミド含有化合物と比較して、マウス肝細胞におけるクリアランス速度が優れていることを理解することができる。

30

【0184】

グルタチオン（GSH）との反応性プロファイリング（Reactivity Profiling）解析

10% FBS及び抗生物質－抗真菌薬溶液を5 mMのグルタチオンと一緒に添加したイスコフ改変ダルベッコ培地（IMDM）697.5 μLに、阻害剤をDMSOに溶解した5 mMのストック溶液3.5 μLを加え、0.5% DMSOで阻害剤の終濃度を25 mMとした。次いでこの溶液を即座に25℃のサンプルトレイに載せた。試料を更に前処理することなく、予め定められた時間間隔（通常は1.5時間毎）で、4回注入を行うまでHPLCで分析した（0時間を含む）。各阻害剤に関し、各時点のピークを積分し、残存率を求めるために0時間の注入時と比較した。半減期を、一次反応速度論に従い、阻害剤の残存率が40%を超えている時点を検討に入れて、式： $t_{1/2} = \ln(2) / k$ を用いて算出した。kは、式： $\ln[A] = \ln[A]_0 - kt$ に従う、時間に対する $\ln$ [阻害剤]の直線プロットの傾きであり、[A]は、各時点における積分から得られた値であり、[A]₀は0時間における値であり、tは時間である。

40

【0185】

各阻害剤に関し、両方の反復試料を平均する。GSHが存在しない同じ溶液中の阻害剤に関しては、ある時間が経過した後に1回の解析を行い得られた $t_{1/2}$ を報告する。特にG

50

S Hに対する選択的反応性を、G S Hを含む試料を分析した最も遅い時点よりも長くインキュベートすることにより確認した。

【0186】

上述の方法を用いて、次の表2に報告するように化合物JPX-1～JPX-15の $t_1/2$ を得た。

【表2-1】

表2

番号	IUPAC名	$T_1/2$ GSH H (min)
JPX-1	4-(N-(3-(tert-ブチル)-5-シクロプロピルベンジル)-2-(N-(4-フルオロベンジル)-(2,3,4,5,6-ペンタフルオロフェニル)スルホンアミド)アセトアミド)-2-ヒドロキシ安息香酸	73
JPX-2	4-(N-(3-(tert-ブチル)-5-シクロプロピルベンジル)-2-(N-(3-フルオロベンジル)-(2,3,4,5,6-ペンタフルオロフェニル)スルホンアミド)アセトアミド)-2-ヒドロキシ安息香酸	
JPX-3	4-(N-(3-(tert-ブチル)-5-シクロプロピルベンジル)-2-(N-(2-フルオロベンジル)-(2,3,4,5,6-ペンタフルオロフェニル)スルホンアミド)アセトアミド)-2-ヒドロキシ安息香酸	137
JPX-4	4-(N-(3-(tert-ブチル)-5-シクロプロピルベンジル)-2-(N-(3-クロロベンジル)-(2,3,4,5,6-ペンタフルオロフェニル)スルホンアミド)アセトアミド)-2-ヒドロキシ安息香酸	
JPX-5	4-(N-(3-(tert-ブチル)-5-シクロプロピルベンジル)-2-(N-(2-クロロベンジル)-(2,3,4,5,6-ペンタフルオロフェニル)スルホンアミド)アセトアミド)-2-ヒドロキシ安息香酸	204
JPX-6	4-(N-(3-(tert-ブチル)-5-シクロプロピルベンジル)-2-(N-(2,6-ジフルオロベンジル)-(2,3,4,5,6-ペンタフルオロフェニル)スルホンアミド)アセトアミド)-2-ヒドロキシ安息香酸	
JPX-7	4-(N-(3-(tert-ブチル)-5-シクロプロピルベンジル)-2-(N-(4-クロロ-2,6-ジフルオロベンジル)-(2,3,4,5,6-ペンタフルオロフェニル)スルホンアミド)アセトアミド)-2-ヒドロキシ安息香酸	
JPX-8	4-(N-(3-(tert-ブチル)-5-シクロプロピルベンジル)-2-(N-(4-フルオロフェニル)メチル)-(2,3,4,5,6-ペンタフルオロフェニル)スルホンアミド)アセトアミド)安息香酸	177
JPX-9	4-(N-(3-(tert-ブチル)-5-シクロプロピルベンジル)-2-(N-(2,4,6-トリクロロベンジル)-(2,3,4,5,6-ペンタフルオロフェニル)スルホンアミド)アセトアミド)-2-ヒドロキシ安息香酸	

10

20

30

40

50

【表 2 - 2】

JPX-10	4 - (N - (3 - (t e r t - ブチル) - 5 - シクロプロピルベンジル) - 2 - (N - (2, 4 - ジクロロベンジル) - (2, 3, 4, 5, 6 - ペンタフルオロフェニル) スルホンアミド) アセトアミド) - 2 - ヒドロキシ安息香酸	
JPX-11	4 - (2 - (N - (2 - ブロモベンジル) - (2, 3, 4, 5, 6 - ペンタフルオロフェニル) スルホンアミド) - N - (3 - (t e r t - ブチル) - 5 - シクロプロピルベンジル) アセトアミド) - 2 - ヒドロキシ安息香酸	212
JPX-12	4 - (N - (3 - (t e r t - ブチル) - 5 - シクロプロピルベンジル) - 2 - (N - (2 - クロロ - 4 - フルオロベンジル) - (2, 3, 4, 5, 6 - ペンタフルオロフェニル) スルホンアミド) アセトアミド) - 2 - ヒドロキシ安息香酸	238
JPX-13	4 - (N - (3 - (t e r t - ブチル) - 5 - シクロプロピルベンジル) - 2 - (N - (2, 4 - ジフルオロベンジル) - (2, 3, 4, 5, 6 - ペンタフルオロフェニル) スルホンアミド) アセトアミド) - 2 - ヒドロキシ安息香酸	99
JPX-14	4 - (N - (3 - (t e r t - ブチル) - 5 - シクロプロピルベンジル) - 2 - (N - (2 - フルオロベンジル) - (2, 3, 4, 5, 6 - ペンタフルオロフェニル) スルホンアミド) アセトアミド) 安息香酸	61
JPX-15	4 - (N - (3 - (t e r t - ブチル) - 5 - シクロプロピルベンジル) - 2 - (N - (2, 4, 6 - トリフルオロベンジル) - (2, 3, 4, 5, 6 - ペンタフルオロフェニル) スルホンアミド) アセトアミド) - 2 - ヒドロキシ安息香酸	

10

20

30

【0187】

C D - 1 マウスによるバイオアベイラビリティ試験 (I P 注射)

【0188】

化合物 I、I I 並びに A C - 3 - 1 9 及び J P X - 0 3 7 1 を用いる比較実験の P K 試験群を表 3 に示す。

40

50

【表 3】

表 3

群	処置	投与量 (mg/kg)	濃度 (mg/mL)	投与液量 (m L/kg)	投与経路	動物個体 数
1	化合物 I	20	4	5	IP	3M
2	化合物 II	20	4	5	IP	3M
3	AC-3-19	20	4	5	IP	3M
4	JPX-0371	20	4	5	IP	3M
5	JPX-303	20	4	5	IP	3M
6	JPX-320	20	4	5	IP	3M
7	JPX-313	20	4	5	IP	3M
8	JPX-062	20	4	5	IP	3M

10

20

【0189】

全ての動物には餌及び水を自由に摂取させた。投与時の投与用製剤の処理：製剤は、投与前の少なくとも15分間及び投与中は室温で攪拌し続けるものとする。薬物動態（PK）スケジュールを次の表4に示す。

【表 4】

表 4

群	PK実施時
IP	血漿：投与後5、15、30分、1、2、4、8及び24時間

30

【0190】

各時点で血液約0.03mLを採取した。各サンプルの血液を、抗凝血剤としてのヘパリンNaを含むプラスチック製マイクロ遠心チューブに移し替えた。血液サンプル及び抗凝血剤を含むコレクションチューブを数回転倒させてチューブの内容物を適切に混合し、氷に載せてから血漿を得るために遠心した。血液サンプルを4000gで5分間4℃で遠心することにより血漿を得た。分析を行うまでサンプルを $-75 \pm 15^{\circ}\text{C}$ の冷凍庫で保存した。試験には約6～8週齢（20～30g）のCD-1マウス（雄）をn=3で用いた。

【0191】

投与用製剤（dose formulation）

【表 5】

40

表 5

製剤頻度：	投与日に新たに調製
溶媒組成：	IP：10%DMA/65%PEG400/25%生理食塩水
保存条件：	投与用製剤（Dose formulation for dosing）：室温

【0192】

血漿サンプル中の化合物の濃度をLC-MS/MS法を用いて分析した。WinNonlin（Phoenix（商標）、version 6.1）。他の類似のソフトウェアも薬物動態の計算に使用

50

することが可能であった。薬物動態パラメータを、可能な場合は常に、血漿中濃度対時間のデータから算出した： $T_{1/2}$ 、 C_{max} 、 T_{max} 、 AUC_{last} 、 AUC_{inf} 、 MRT を含むIPパラメータを算出した。

【0193】

図6に、化合物I及び比較化合物JPX-0371のクリアランス速度を示す。化合物Iに関し算出された $T_{1/2}$ は3.9時間であり、一方、ペンタフルオロベンゼンスルホンアミド含有JPX-0371の $T_{1/2}$ は0.66時間であった。化合物I（表6）及びJPX-0371（表7）に関するPKパラメータの概要を示すが、表6及び7から分かるように、本出願の化合物は、予期せぬことに、比較用の類似化合物よりもクリアランス速度がはるかに遅く、バイオアベイラビリティが高い。

10

20

30

40

50

【表 6】

表 6 化合物 I の P K データ

動物	t _{1/2} の算 出に用 いたデ ータ点 数	t _{1/2} (h)	t _{max} (h)	C _{max} (ng/mL)	AUC _{ast} (h*ng/mL)	AUC _{Inf} (h*ng/mL)	AUC Extr (%)	MRT (h)	AUC/D (h*mg/mL)
マウス 1	3.00	3.92	0.500	3010	5803	5823	0.346	1.87	290
マウス 2	3.00	3.91	0.500	3290	7217	7245	0.385	1.99	361
マウス 3	3.00	3.97	0.500	3480	6545	6566	0.325	1.81	327
N	3	3	3	3	3	3	3	3	3
平均	3.00	3.93	0.500	3260	6522	6545	0.352	1.89	326
SD	0.000	0.03	0.000	236	708	711	0.030	0.09	35
CV%	0.000	0.785	0.000	7.25	10.8	10.9	8.65	4.90	10.8

10

20

30

40

50

【表 7】

表 7 JPX-0371 の PK データ

動物	$t_{1/2}$ の算出に使用したデータ点数	$t_{1/2}$ (h)	t_{max} (h)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{last} (h*ng/mL)	AUC_{Inf} (h*ng/mL)	AUC Extr (%)	MRT (h)	AUC/D (h*mg/mL)
マウス 1	3.00	0.574	0.250	1600	1895	1912	0.875	0.911	94.7
マウス 2	3.00	0.503	0.500	2050	2830	2845	0.528	0.920	142
マウス 3	3.00	0.906	0.083	2290	2709	2713	0.157	1.02	135
N	3	3	3	3	3	3	3	3	3
平均	3.00	0.661	0.278	1980	2478	2490	0.520	0.95	124
SD	0.00	0.215	0.210	350	509	505	0.359	0.06	25
CV%	0.000	32.5	75.6	17.7	20.5	20.3	69.1	6.21	20.5

10

20

30

40

【0194】

同様に、化合物 JPX-303、JPX-320、JPX-313 及び JPX-062 に関し得られた $t_{1/2}$ (時間) は、それぞれ 0.35、0.861、0.31 及び 0.94 であった。

【0195】

治療に使用するために必要な本発明の化合物の量は、選択された具体的な化合物のみならず、投与経路、治療が必要な状態の性質並びに患者の年齢及び状態によっても変化することとなり、最終的には担当医の判断によることが理解されるであろう。一般に、投与される量は経験的に決定されることになり、通常、約 $10 \mu g \sim 100 mg / kg$ 受容者の体

50

重の範囲となる。

【0196】

所望の用量は、好都合には、単回用量で、又は適切な間隔、例えば、1日2回、3回、4回、若しくはそれを超える回数で投与される分割用量で提供することができる。

【0197】

医薬組成物としては、これらに限定されるものではないが、経口（頬側及び舌下を含む）、経皮若しくは非経口（筋肉内、皮下及び静脈内を含む）投与に適したもの、又は吸入による投与に適した形態が挙げられる。

【0198】

製剤は、適切であれば、分離された投与単位で好都合に提供することができ、製薬の当業者によく知られている任意の方法により調製することができる。医薬組成物を調製するための方法は、本明細書に定義する化合物及び医薬的に許容される医薬品添加物を合わせる工程と、必要に応じて、この生成物を所望の製剤に成形する工程（所望によりコーティングを適用する工程を含む）とを含むことができる。

10

【0199】

経口投与に適した医薬組成物は、好都合には、それぞれ所定量の有効成分を含む、カプセル剤、カシェ剤、錠剤等の分離した単位として；散剤又は顆粒剤として；溶液製剤、懸濁液製剤又はエマルジョン製剤として提供することができる。経口投与用錠剤及びカプセル剤は、結合剤、充填剤、滑沢剤、崩壊剤、湿潤剤等の従来の医薬品添加物を含むことができる。錠剤は、当該技術分野において知られている方法に従いコーティングすることができる。経口用液体製剤は、例えば、水性若しくは油性の懸濁液製剤、溶液製剤、エマルジョン製剤、シロップ剤若しくはエリキシル剤の形態とすることもできるし、又は使用前に水若しくは好適な溶媒で再構成される乾燥製品として提供することもできる。この種の液体製剤は、懸濁剤、乳化剤、非水性溶媒（食用油を含んでいてもよい）、防腐剤等の従来の添加剤を含むことができる。

20

【0200】

本明細書において定義する化合物及び組合せはまた、非経口投与用（例えば、注射、例えば、ボーラス注射又は持続注入によるもの）として製剤化することもできるし、アンプル、プレフィルドシリンジ、少量点滴又は防腐剤を添加した反復投与容器（*multi-dose container*）中の単位剤形で提供することもできる。組成物は、油性又は水性媒体中の懸濁液製剤、溶液製剤又はエマルジョン製剤等の形態をとることができ、懸濁剤、安定化剤及び／又は分散剤等の製剤化助剤（*formulatory agent*）を含むことができる。或いは、有効成分を、無菌固体を無菌的に分離するか又は溶液から凍結乾燥させることにより得られる粉末形態とし、適切な媒体、例えば、無菌の水又は生理食塩水で使用前に再構成するようにしてもよい。

30

【0201】

口内で局所投与するのに適した組成物としては、通常はショ糖及びアラビアゴム又はトラガントガムであるフレーバー付与された基剤（*basis*）中に有効成分を含むドロップ剤；ゼラチンやグリセリン又はショ糖及びアラビアゴム等の不活性基剤中に有効成分を含むトローチ剤；並びに有効成分を適切な液体担体中に含む口内洗浄剤が挙げられる。

40

【0202】

吸入により投与する場合、本明細書に定義する化合物及び組合せは、乾燥粉末組成物、例えば、化合物とラクトースやデンプン等の適切な粉末基剤との粉末混合物の形態をとることができる。粉末組成物は、単位剤形で、例えば、カプセル若しくはカートリッジ中で提供することもできるし、又は例えば、ゼラチン若しくはブリスターパック中で提供することもでき、そこから粉末を吸入器又は送気装置（*insufflator*）を用いて投与することができる。

【0203】

STAT3／STAT5阻害剤であるこれらの化合物は、国際公開第2013／177534号パンフレットに記載されているものと非常に類似しているが、本明細書に記載する

50

化合物は、等しい有用性を有しながら、脾臓がん、多発性骨髄腫、脳のがん、乳がん等のがんを治療するための活性が同程度又はそれを超え、それと同時にクリアランス速度がより遅い (longer) ため、これらの化合物はより優れた候補薬物となる。

【0204】

本開示をその特定の実施形態に関連させて説明してきたが、更なる修正が可能であることと、本出願は、本開示が関連する技術分野において知られているか又は慣行されている範囲に含まれ、上に説明した必須の特徴に当てはまり、添付の特許請求の範囲に従う本開示からの逸脱を含む、全体として本開示の原理に従う本開示の任意の変形、使用又は適応を網羅することを意図していることと、が理解される。

【図面】

【図 1】

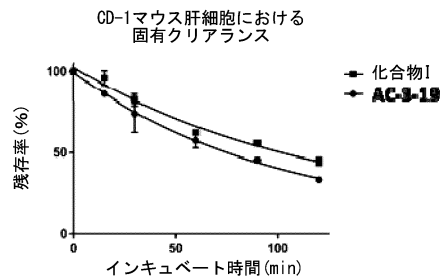


Fig. 1

【図 2】

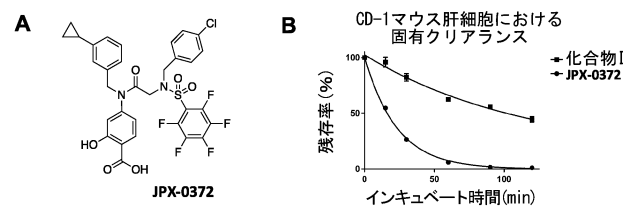


Fig. 2A

Fig. 2B

【図 3】

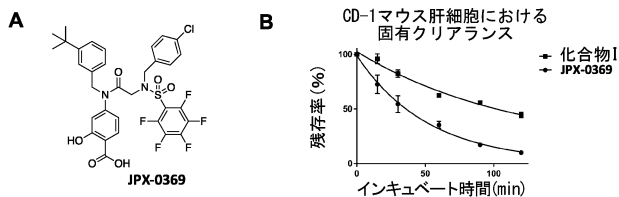


Fig. 3A

Fig. 3B

【図 4】

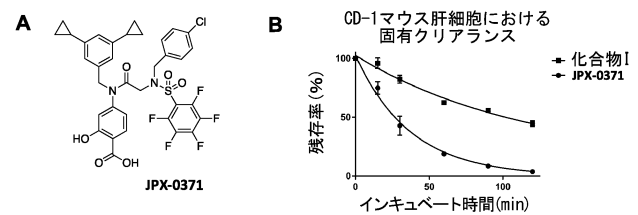


Fig. 4A

Fig. 4B

10

20

30

40

50

【図 5】

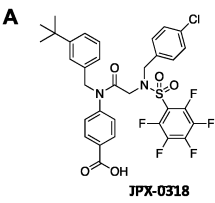


Fig. 5A

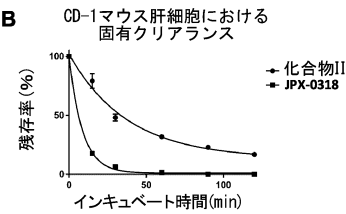


Fig. 5B

【図 6】

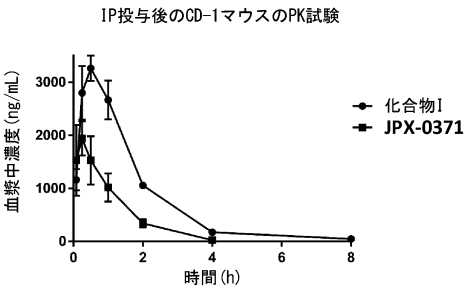


Fig. 6

10

20

30

40

50

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/CA2019/051884
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC: <i>C07C 311/19</i> (2006.01), <i>A61K 31/18</i> (2006.01), <i>A61K 31/609</i> (2006.01), <i>A61P 35/00</i> (2006.01)		
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) IPC: <i>C07C 311/19</i> (2006.01), <i>A61K 31/18</i> (2006.01), <i>A61K 31/609</i> (2006.01), <i>A61P 35/00</i> (2006.01)		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic database(s) consulted during the international search (name of database(s) and, where practicable, search terms used) SCIFINDER, Google (salicylic acid derivative STAT3 STAT5), ORBIT, STN		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO2012/018868A1 (TURKSON) 9 February 2012 (09-02-2012)	1-30
Y	WO2015/179956A1 (GUNNING) 3 December 2015 (03-12-2015)	1-30
Y	CUMARASWAMY, "Nanomolar-Potency Small Molecule Inhibitor of STAT5 Protein". ACS Med. Chem. Lett., 2014, Vol. 5, pp. 1202-1206,	1-30
Y	WINGELHOFER, "Pharmacologic inhibition of STAT5 in acute myeloid leukemia". Leukemia, 2 February 2018 (02-02-2018), Vol. 32, pp. 1135-1146,	1-30
☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☒ 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 "D" document cited by the applicant in the international application earlier application or patent but published on or after the international filing date "E" 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 04 February 2020 (04-02-2020)		Date of mailing of the international search report 26 March 2020 (26-03-2020)
Name and mailing address of the ISA/CA Canadian Intellectual Property Office Place du Portage I, C114 - 1st Floor, Box PCT 50 Victoria Street Gatineau, Quebec K1A 0C9 Facsimile No.: 819-953-2476		Authorized officer Alessandra Mezzetti (819) 639-9335

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/CA2019/051884

Patent Document Cited in Search Report	Publication Date	Patent Family Member(s)	Publication Date
WO2012018868A1	09 February 2012 (09-02-2012)	AU2011285836A2	28 November 2013 (28-11-2013)
		CA2807292A1	09 February 2012 (09-02-2012)
		CA2807292C	22 October 2019 (22-10-2019)
		CN103608010A	26 February 2014 (26-02-2014)
		EP2600860A1	12 June 2013 (12-06-2013)
		EP2600860A4	26 February 2014 (26-02-2014)
		JP2013537535A	03 October 2013 (03-10-2013)
		KR20130121818A	06 November 2013 (06-11-2013)
		US2013225621A1	29 August 2013 (29-08-2013)
		US8846707B2	30 September 2014 (30-09-2014)
		US2015038708A1	05 February 2015 (05-02-2015)
		US10196373B2	05 February 2019 (05-02-2019)
WO2015179956A1	03 December 2015 (03-12-2015)	BR112016028022A2	05 June 2018 (05-06-2018)
		CA2950612A1	03 December 2015 (03-12-2015)
		CN106458873A	22 February 2017 (22-02-2017)
		EP3148967A1	05 April 2017 (05-04-2017)
		EP3148967A4	15 November 2017 (15-11-2017)
		EP3148967B1	02 October 2019 (02-10-2019)
		JP2017517521A	29 June 2017 (29-06-2017)
		JP6594908B2	23 October 2019 (23-10-2019)
		RU2016150077A	04 July 2018 (04-07-2018)
		RU2016150077A3	24 December 2018 (24-12-2018)
		RU2707094C2	22 November 2019 (22-11-2019)
		US2017101369A1	13 April 2017 (13-04-2017)
		US10519107B2	31 December 2019 (31-12-2019)

フロントページの続き

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

(74)代理人 100117019

弁理士 渡辺 陽一

(74)代理人 100141977

弁理士 中島 勝

(74)代理人 100138210

弁理士 池田 達則

(74)代理人 100196977

弁理士 上原 路子

(72)発明者 パトリック トーマス ガンニング

カナダ国, オンタリオ エル5エム 0ティー1, ミシサガ, メイン ストリート 47

(72)発明者 シアウォッシュ アーマー

カナダ国, オンタリオ エム5ピー 2ワイ3, トロント, トウィーズミュア アベニュー 320

(72)発明者 デイビッド ローザ

カナダ国, オンタリオ エム5ジー 1エル5, トロント, カレッジ ストリート 100

(72)発明者 ギャリー ティン

カナダ国, オンタリオ エル4シー 9ケー9, リッチモンド ヒル, クーパーレッジ クレセント 161

(72)発明者 ムル ジレトゥー

カナダ国, オンタリオ エル5ダブリュ 1ワイ3, ミシサガ, オセロ コート 770 #105

(72)発明者 チ ソン パク

カナダ国, オンタリオ エル9ティー 8ジェイ4, ミルトン, シンデナム レーン 931

(72)発明者 エルビン ディー. デ アロウジョ

カナダ国, オンタリオ エル5エヌ 8ケー1, ミシサガ, ポンドビュー ウェイ 3894

Fターム (参考) 4C206 AA01 AA02 AA03 JA13 MA01 MA04 NA14 ZB26 ZB27

4H006 AA01 AB28