

(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2010-535204
(P2010-535204A)

(43) 公表日 平成22年11月18日(2010.11.18)

(51) Int.Cl.	F 1		テーマコード (参考)
C07D 498/22	(2006.01)	C 07 D 498/22	4 C 072
A61P 35/00	(2006.01)	A 61 P 35/00	4 C 086
A61P 11/00	(2006.01)	A 61 P 11/00	
A61P 15/00	(2006.01)	A 61 P 15/00	
A61P 1/18	(2006.01)	A 61 P 1/18	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 56 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2010-519261 (P2010-519261)	(71) 出願人	502155611 ラトガーズ, ザ ステイト ユニバーシティ オブ ニュー ジャージー アメリカ合衆国 ニュージャージー 08903, ニュー ブランズウィック, サマーセット アンド ジョージ ストリーツ, オールド クイーンズ ビルディング
(86) (22) 出願日	平成20年8月1日 (2008.8.1)		
(85) 翻訳文提出日	平成22年3月31日 (2010.3.31)		
(86) 國際出願番号	PCT/US2008/072025		
(87) 國際公開番号	W02009/018551		
(87) 國際公開日	平成21年2月5日 (2009.2.5)		
(31) 優先権主張番号	60/953,648		
(32) 優先日	平成19年8月2日 (2007.8.2)		
(33) 優先権主張国	米国(US)		
		(71) 出願人	510029760 ラボイエ, エドモンド ジェイ. アメリカ合衆国 ニュージャージー 08550, ブリンストン ジャンクション, ギルフォード コート 3

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 治療用化合物

(57) 【要約】

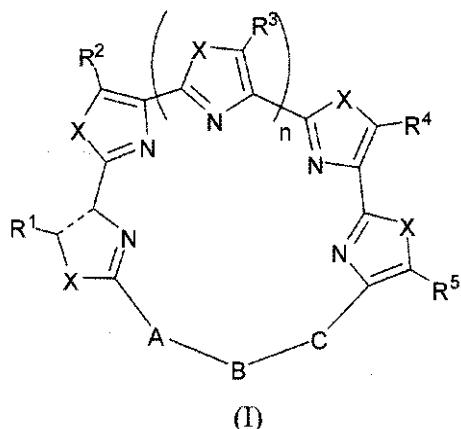
本発明は、本明細書で定義されている通りの式I、IIおよびIIIの化合物ならびにその塩を提供する。この化合物は、抗増殖剤としての活性を有し得る。さらに、本発明は、癌を治療するための治療法であって、そのような療法を必要とする哺乳動物（例えば、ヒト男性または女性）に、有効量の式(I)、(II)もしくは(III)の化合物または薬学的に許容されるその塩を投与するステップを含む治療法を提供する。本発明はまた、式(I)、(II)もしくは(III)の化合物またはその塩を調製するために有用な、本明細書で開示されている方法および中間体も提供する。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式(I)の化合物：

【化41】



10

[式中、

【化42】

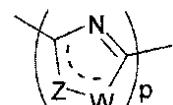
20

で表される結合は、単結合または二重結合であり、

Aは $(-\text{C}(\text{=O})\text{NH}-\text{CH}(\text{R})-)_x$ または $(-\text{CH}(\text{R})-\text{NH}-\text{C}(\text{=O})-)_x$ であり、

Bは式：

【化43】



の基であり、

Cは $(-\text{C}(\text{=O})\text{NH}-\text{CH}(\text{R})-)_y$ または $(-\text{CH}(\text{R})-\text{NH}-\text{C}(\text{=O})-)_y$ であり、

nは、0、1または2であり、

pは、0、1または2であり、

xは1または2であり、

yは、0、1または2であり、

但し、n、p、xおよびyの和は4であり、

Xは、O、SまたはNHであり、

WおよびZのうちの一方は、O、SまたはNHであり、WおよびZのうちの他方はCR⁶であり、

R¹、R²、R³、R⁴、R⁵およびR⁶のそれぞれは、独立に、水素、(C₁~C₆)アルキル、(C₁~C₆)アルコキシ、アリールまたはヘテロアリールであり、ここで、各(C₁~C₆)アルキルおよび(C₁~C₆)アルコキシは、OH、(C₁~C₆)アルコキシ、(C₁~C₆)アルキルチオ、アリール、NR⁷R⁸または-C(=O)NR⁹R¹⁰で場合によって置換されており、ここで、各アリールまたはヘテロアリールは、ハロ、(C₁~C₆)アルキル、(C₁~C₆)アルコキシ、NR⁷R⁸およびNR⁷R⁸(C₁~C₆)アルキル-から独立に選択される1または2個の置換基で場合によって置換されており、

各Rは、独立に、水素、(C₁~C₆)アルキル、(C₂~C₆)アルケニル、(C₁~C₆)アルコキシ、アリールまたはヘテロアリールであり、ここで、各(C₁~C₆)アルキル、(C₂~C₆)アルケニルおよび(C₁~C₆)アルコキシは、OH、(C₁

40

50

$\sim C_6$) アルコキシ、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキルチオ、アリール、 $NR^{1\sim 1}R^{1\sim 2}$ または $-C(=O)NR^{1\sim 3}R^{1\sim 4}$ で場合によって置換されており、ここで、各アリールまたはヘテロアリールは、ハロ、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $NR^{1\sim 1}R^{1\sim 2}$ および $NR^{1\sim 3}R^{1\sim 4}$ ($C_1 \sim C_6$) アルキル - から独立に選択される 1 または 2 個の置換基で場合によって置換されており、

R^7 および R^8 のそれぞれは、独立に、水素、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $(C_1 \sim C_6)$ アルカノイル、アリールカルボニル、ヘテロアリールカルボニル、 $(C_1 \sim C_6)$ アルコキシカルボニル、カルバモイル、 $N-(C_1 \sim C_6)$ アルキルアミノカルボニル、アリールまたはヘテロアリールであり、ここで、各 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $(C_1 \sim C_6)$ アルカノイルまたは $(C_1 \sim C_6)$ アルコキシカルボニルは、1 個または複数の $NR^{1\sim 5}R^{1\sim 6}$ で場合によって置換されているか、あるいは R^7 および R^8 は、それらが結合した窒素と一緒にになって、ピロリジノ、ペリジノ、ペラジノ、モルホリノ、チオモルホリノまたはアゼビノ環を形成し、

R^9 および $R^{1\sim 0}$ のそれぞれは、独立に、水素、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $(C_1 \sim C_6)$ アルカノイル、 $(C_1 \sim C_6)$ アルコキシカルボニル、カルバモイル、 $N-(C_1 \sim C_6)$ アルキルアミノカルボニル、アリールまたはヘテロアリールであり、ここで、各 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $(C_1 \sim C_6)$ アルカノイルまたは $(C_1 \sim C_6)$ アルコキシカルボニルは、1 個または複数の $NR^{1\sim 5}R^{1\sim 6}$ で場合によって置換されているか、あるいは R^9 および $R^{1\sim 0}$ は、それらが結合した窒素と一緒にになって、ピロリジノ、ペリジノ、ペラジノ、モルホリノ、チオモルホリノまたはアゼビノ環を形成し、

$R^{1\sim 1}$ および $R^{1\sim 2}$ のそれぞれは、独立に、水素、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $(C_1 \sim C_6)$ アルカノイル、 $(C_1 \sim C_6)$ アルコキシカルボニル、カルバモイル、 $N-(C_1 \sim C_6)$ アルキルアミノカルボニル、アリールまたはヘテロアリールであり、ここで、各 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $(C_1 \sim C_6)$ アルカノイルまたは $(C_1 \sim C_6)$ アルコキシカルボニルは、1 個または複数の $NR^{1\sim 5}R^{1\sim 6}$ で場合によって置換されているか、あるいは $R^{1\sim 1}$ および $R^{1\sim 2}$ は、それらが結合した窒素と一緒にになって、ピロリジノ、ペリジノ、ペラジノ、モルホリノ、チオモルホリノまたはアゼビノ環を形成し、

$R^{1\sim 3}$ および $R^{1\sim 4}$ のそれぞれは、独立に、水素、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $(C_1 \sim C_6)$ アルカノイル、 $(C_1 \sim C_6)$ アルコキシカルボニル、カルバモイル、 $N-(C_1 \sim C_6)$ アルキルアミノカルボニル、アリールまたはヘテロアリールであり、ここで、各 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $(C_1 \sim C_6)$ アルカノイルまたは $(C_1 \sim C_6)$ アルコキシカルボニルは、1 個または複数の $NR^{1\sim 5}R^{1\sim 6}$ で場合によって置換されているか、あるいは $R^{1\sim 3}$ および $R^{1\sim 4}$ は、それらが結合した窒素と一緒にになって、ピロリジノ、ペリジノ、ペラジノ、モルホリノ、チオモルホリノまたはアゼビノ環を形成し、

$R^{1\sim 5}$ および $R^{1\sim 6}$ のそれぞれは、独立に、水素、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキルまたは $(C_1 \sim C_6)$ アルカノイルであるか、あるいは $R^{1\sim 5}$ および $R^{1\sim 6}$ は、それらが結合した窒素と一緒にになって、ピロリジノ、ペリジノ、ペラジノ、モルホリノ、チオモルホリノまたはアゼビノ環を形成する]

であって、但し、YM-216391 ではない式(I)の化合物

またはその塩。

【請求項 2】

【化44】

で表される前記結合が単結合または二重結合であり、

A が $(-C(=O)NH-CH(R)-)_x$ または $(-CH(R)-NH-C(=O)-)_x$ であり、

B が式：

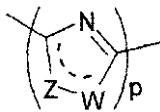
10

20

30

40

【化45】



の基であり、

C が (- C (= O) NH - CH (R) -)_y または (- CH (R) - NH - C (= O) -)_y であり、

n が、0、1 または 2 であり、

p が、0、1 または 2 であり、

x が 1 または 2 であり、

y が、0、1 または 2 であり、

但し、n、p、x および y の和は 4 であり、

X が、O、S または NH であり、

W および Z のうちの一方が、O、S または NH であり、W および Z のうちの他方が CR⁶ であり、

R¹、R²、R³、R⁴、R⁵ および R⁶ のそれぞれが、独立に、水素、(C₁ ~ C₆) アルキル、(C₁ ~ C₆) アルコキシ、アリールまたはヘテロアリールであり、ここで、各(C₁ ~ C₆) アルキルおよび(C₁ ~ C₆) アルコキシは、OH、(C₁ ~ C₆) アルコキシ、(C₁ ~ C₆) アルキルチオ、アリール、NR⁷R⁸ または -C(=O)NR⁹R¹⁰ で場合によって置換されており、ここで、各アリールまたはヘテロアリールは、ハロ、(C₁ ~ C₆) アルキル、NR⁷R⁸ および NR⁷R⁸ (C₁ ~ C₆) アルキル - から独立に選択される 1 または 2 個の置換基で場合によって置換されており、

各 R が、独立に、水素、(C₁ ~ C₆) アルキル、(C₁ ~ C₆) アルコキシ、アリールまたはヘテロアリールであり、ここで、各(C₁ ~ C₆) アルキルおよび(C₁ ~ C₆) アルコキシは、OH、(C₁ ~ C₆) アルコキシ、(C₁ ~ C₆) アルキルチオ、アリール、NR¹¹R¹² または -C(=O)NR¹³R¹⁴ で場合によって置換されており、ここで、各アリールまたはヘテロアリールは、ハロ、(C₁ ~ C₆) アルキル、NR¹¹R¹² および NR¹³R¹⁴ (C₁ ~ C₆) アルキル - から独立に選択される 1 または 2 個の置換基で場合によって置換されており、

R⁷ および R⁸ のそれぞれが、独立に、水素、(C₁ ~ C₆) アルキル、(C₁ ~ C₆) アルカノイル、(C₁ ~ C₆) アルコキシカルボニル、カルバモイル、N-(C₁ ~ C₆) アルキルアミノカルボニル、アリールまたはヘテロアリールであり、ここで、各(C₁ ~ C₆) アルキル、(C₁ ~ C₆) アルカノイルまたは (C₁ ~ C₆) アルコキシカルボニルは、1 個または複数の NR¹⁵R¹⁶ で場合によって置換されているか、あるいは R⁷ および R⁸ が、それらが結合した窒素と一緒にになって、ピロリジノ、ピペリジノ、ピペラジノ、モルホリノ、チオモルホリノまたはアゼビノ環を形成し、

R⁹ および R¹⁰ のそれぞれが、独立に、水素、(C₁ ~ C₆) アルキル、(C₁ ~ C₆) アルカノイル、(C₁ ~ C₆) アルコキシカルボニル、カルバモイル、N-(C₁ ~ C₆) アルキルアミノカルボニル、アリールまたはヘテロアリールであり、ここで、各(C₁ ~ C₆) アルキル、(C₁ ~ C₆) アルカノイルまたは (C₁ ~ C₆) アルコキシカルボニルは、1 個または複数の NR¹⁵R¹⁶ で置換されているか、あるいは R⁹ および R¹⁰ が、それらが結合した窒素と一緒にになって、ピロリジノ、ピペリジノ、ピペラジノ、モルホリノ、チオモルホリノまたはアゼビノ環を形成し、

R¹¹ および R¹² のそれぞれが、独立に、水素、(C₁ ~ C₆) アルキル、(C₁ ~ C₆) アルカノイル、(C₁ ~ C₆) アルコキシカルボニル、カルバモイル、N-(C₁ ~ C₆) アルキルアミノカルボニル、アリールまたはヘテロアリールであり、ここで、各(C₁ ~ C₆) アルキル、(C₁ ~ C₆) アルカノイルまたは (C₁ ~ C₆) アルコキシカルボニルは、1 個または複数の NR¹⁵R¹⁶ で場合によって置換されているか、あるいは R¹¹ および R¹² が、それらが結合した窒素と一緒にになって、ピロリジノ、ピペリジノ、

10

20

30

40

50

ジノ、ピペラジノ、モルホリノ、チオモルホリノまたはアゼビノ環を形成し、

R^{1~3}およびR^{1~4}のそれぞれが、独立に、水素、(C₁~C₆)アルキル、(C₁~C₆)アルカノイル、(C₁~C₆)アルコキシカルボニル、カルバモイル、N-(C₁~C₆)アルキルアミノカルボニル、アリールまたはヘテロアリールであり、ここで、各(C₁~C₆)アルキル、(C₁~C₆)アルカノイルまたは(C₁~C₆)アルコキシカルボニルは、1個または複数のNR^{1~5}R^{1~6}で場合によって置換されているか、あるいはR^{1~3}およびR^{1~4}が、それらが結合した窒素と一緒にになって、ピロリジノ、ペリジノ、ピペラジノ、モルホリノ、チオモルホリノまたはアゼビノ環を形成し、

R^{1~5}およびR^{1~6}のそれぞれが、独立に、水素、(C₁~C₆)アルキルまたは(C₁~C₆)アルカノイルであるか、あるいはR^{1~5}およびR^{1~6}が、それらが結合した窒素と一緒にになって、ピロリジノ、ペリジノ、ピペラジノ、モルホリノ、チオモルホリノまたはアゼビノ環を形成する、

請求項1に記載の式(I)の化合物であって、

但し、YM-216391ではない式(I)の化合物

またはその塩。

【請求項3】

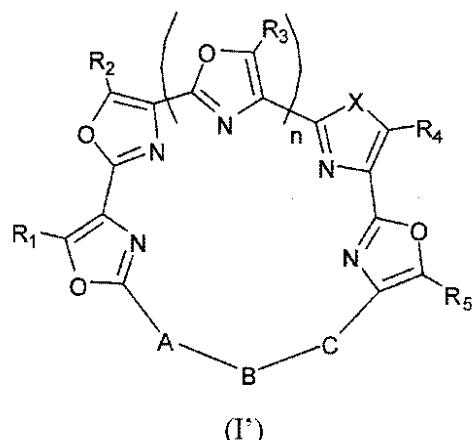
【化46】

で表される前記結合が二重結合である、請求項1または請求項2に記載の化合物。

【請求項4】

式(I')

【化47】



の化合物である、請求項1から3のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項5】

各XがOである、請求項1から4のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項6】

各Rが、水素、メチル、イソプロピル、1-メチルプロピル、2-メチルプロピルおよびベンジルから独立に選択される、請求項1から5のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項7】

各Rが、(C₁~C₆)アルキルまたは(C₂~C₆)アルケニルから独立に選択され、ここで、各(C₁~C₆)アルキルおよび(C₂~C₆)アルケニルは、NR^{1~1}R^{1~2}で場合によって置換されている、請求項1から5のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項8】

各Rが、アミノメチル、2-アミノエチル、3-アミノプロピルまたは4-アミノブチルから独立に選択される、請求項1から5のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項9】

R¹がHである、請求項1から8のいずれか一項に記載の化合物。

10

20

30

40

50

【請求項 10】

R²がHである、請求項1から9のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 11】

R³がHである、請求項1から10のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 12】

R⁴がHである、請求項1から11のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 13】

R⁵がHである、請求項1から12のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 14】

各R⁶がHである、請求項1から13のいずれか一項に記載の化合物。 10

【請求項 15】

Aが-C(=O)NH-CH(R)-である、請求項1から14のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 16】

Aが-C(=O)NH-CH(R)-C(=O)NH-CH(R)-である、請求項1から14のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 17】

Aが-C(=O)NH-CH₂-である、請求項1から14のいずれか一項に記載の化合物。 20

【請求項 18】

Aが-C(=O)NH-CH₂-C(=O)NH-CH₂-である、請求項1から14のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 19】

Aが-CH(R)-NH-C(=O)-である、請求項1から14のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 20】

Aが-CH(R)-NH-C(=O)-CH(R)-NH-C(=O)-である、請求項1から14のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 21】

Aが-CH₂-NH-C(=O)-である、請求項1から14のいずれか一項に記載の化合物。 30

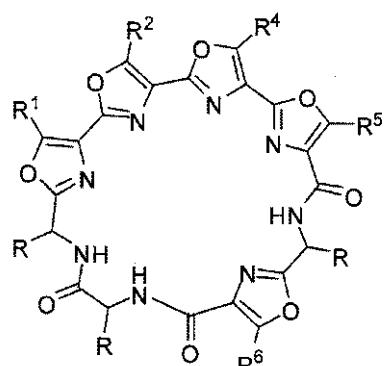
【請求項 22】

Aが-CH₂NH-C(=O)-CH₂-NH-C(=O)-である、請求項1から14のいずれか一項に記載の化合物。

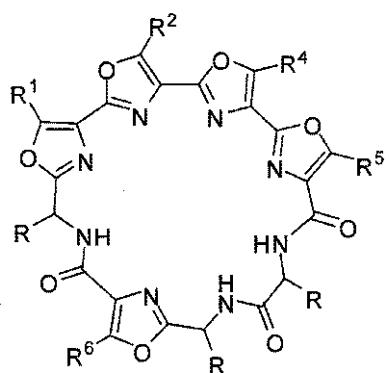
【請求項 23】

式：

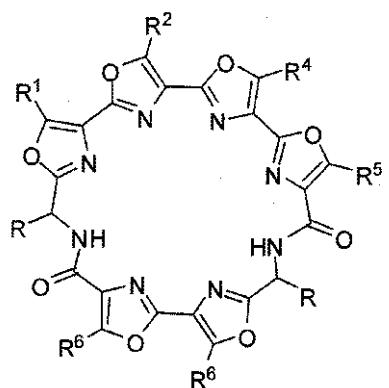
【化 4 8】



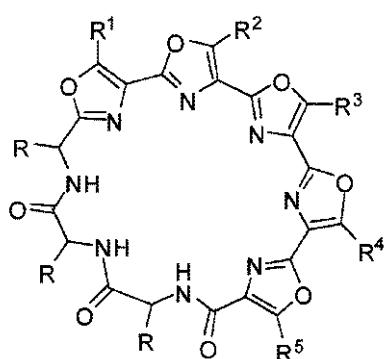
(Ia)



(Ib)



(Ic)

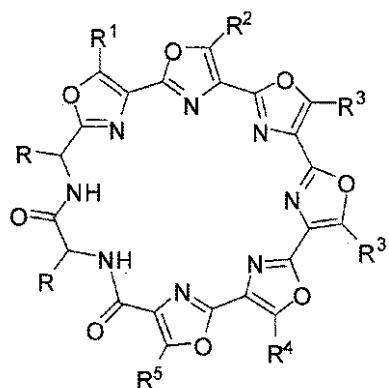


(Id)

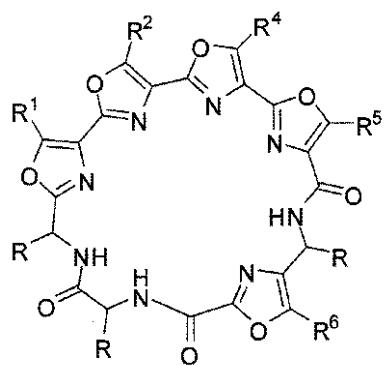
10

20

【化49】

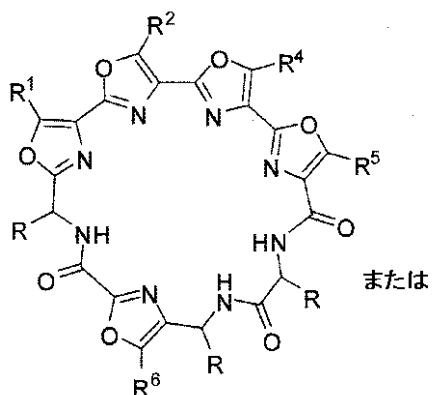


(Ie)

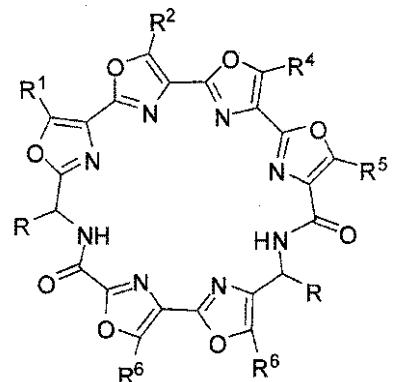


(If)

10



(Ig)



(Ih)

20

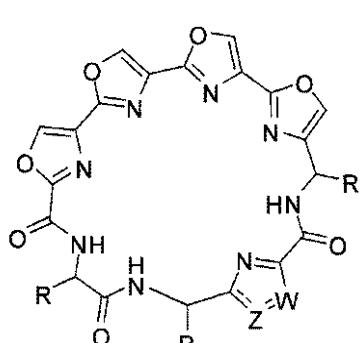
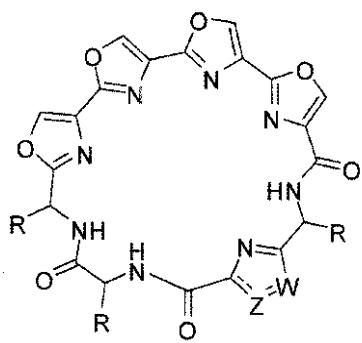
30

の化合物である、請求項1から13のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項24】

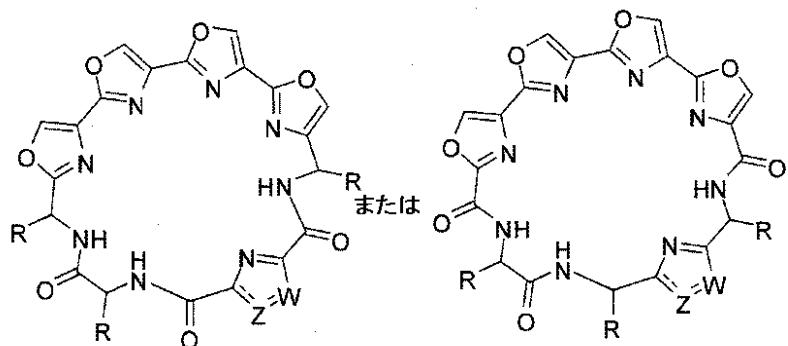
式：

【化50】



40

【化 5 1】

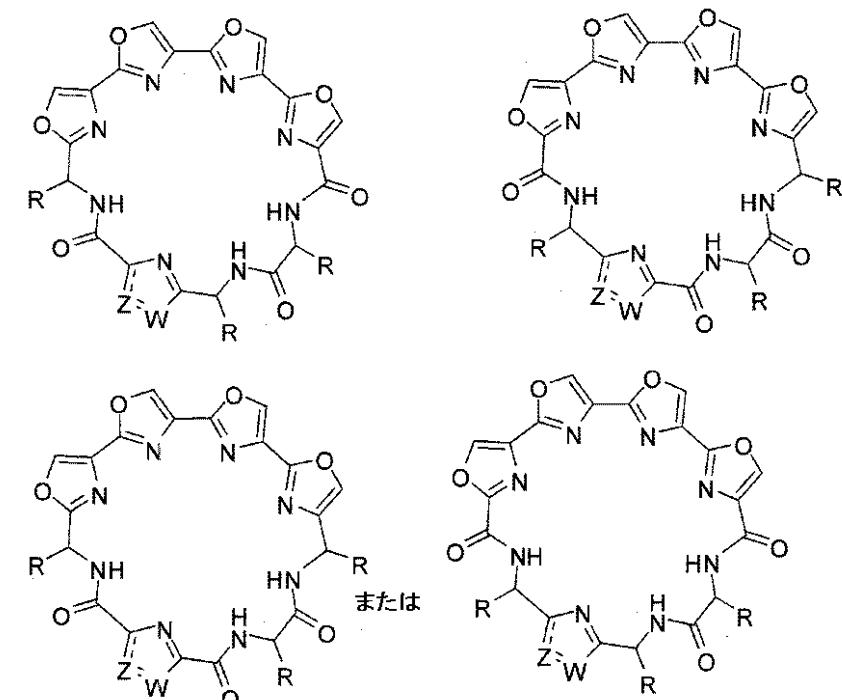


の化合物である、請求項 1 から 13 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 2 5】

式：

【化 5 2】

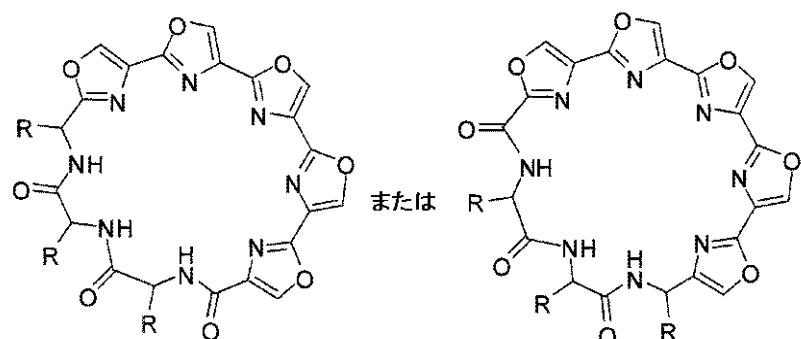


の化合物である、請求項 1 から 13 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 2 6】

式：

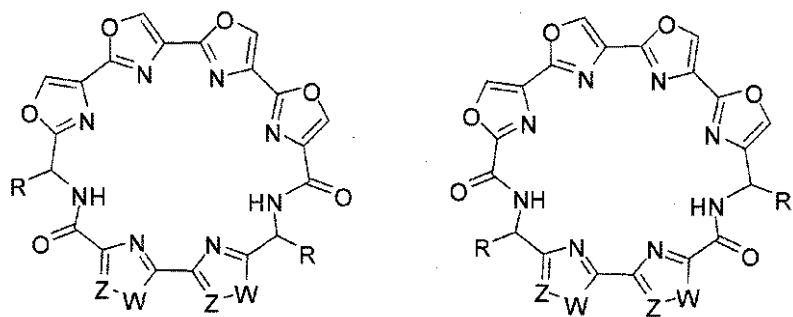
【化 5 3】



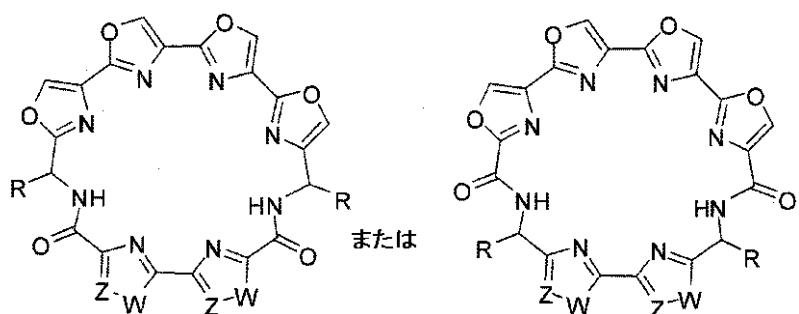
の化合物である、請求項 1 から 13 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 2 7】

式：
【化 5 4】



10

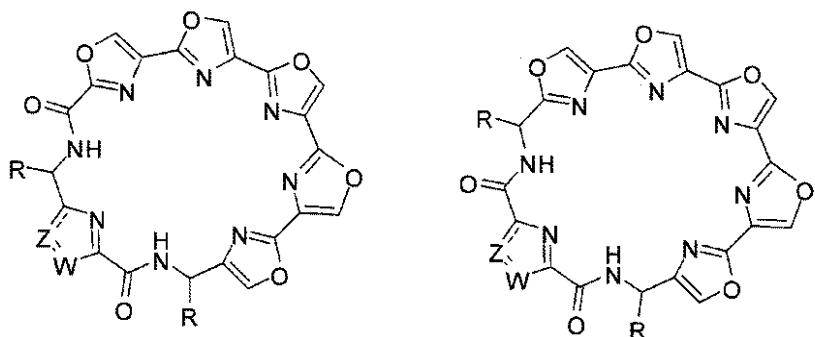


20

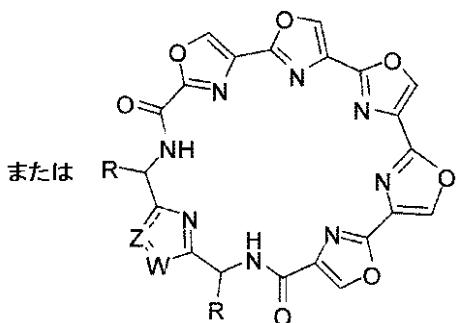
の化合物である、請求項 1 から 13 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 2 8】

式：
【化 5 5】



30



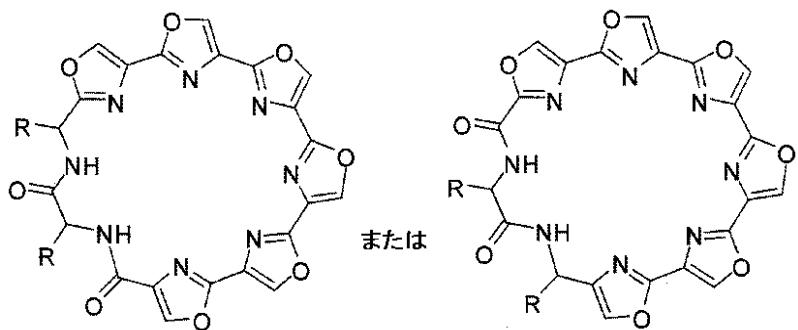
40

の化合物である、請求項 1 から 13 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 2 9】

式：

【化 5 6】



10

の化合物である、請求項 1 から 13 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 3 0】

W が O または S であり、Z が CR⁶ である、請求項 24 から 28 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 3 1】

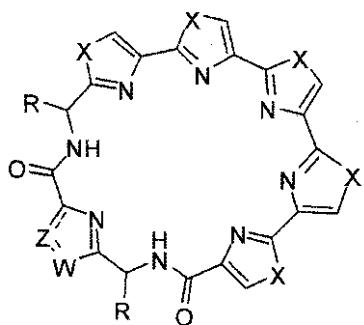
Z が O または S であり、W が CR⁶ である、請求項 24 から 28 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 3 2】

前記式 (I) の化合物が、下記の式：

20

【化 5 7】



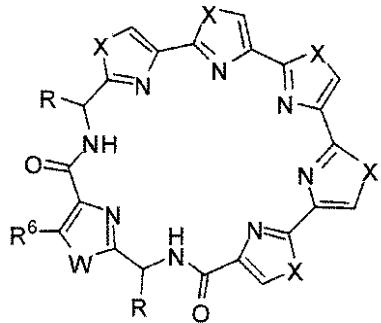
30

の化合物ではない、請求項 1 から 14 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 3 3】

前記式 (I) の化合物が、下記の式：

【化 5 8】



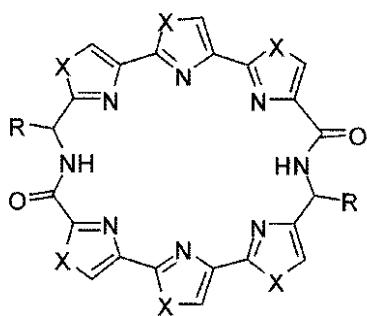
40

の化合物ではない、請求項 1 から 14 のいずれか一項に記載の化合物。

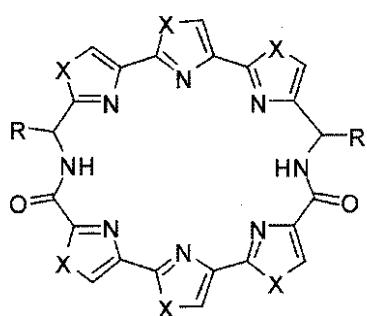
【請求項 3 4】

式 (II) または (III) の化合物：

【化 5 9】



または



(11)

[式中、

各 X は、独立に、O、S または NH であり、

各 R は、独立に、水素、(C₁ ~ C₆)アルキル、(C₂ ~ C₆)アルケニル、(C₁ ~ C₆)アルコキシ、アリールまたはヘテロアリールであり、ここで、各(C₁ ~ C₆)アルキル、(C₂ ~ C₆)アルケニルおよび(C₁ ~ C₆)アルコキシは、OH、(C₁ ~ C₆)アルコキシ、(C₁ ~ C₆)アルキルチオ、アリール、NR^{1 1}R^{1 2}または-C(=O)NR^{1 3}R^{1 4}で場合によって置換されており、ここで、各アリールまたはヘテロアリールは、ハロ、(C₁ ~ C₆)アルキル、NR^{1 1}R^{1 2}およびNR^{1 3}R^{1 4}(C₁ ~ C₆)アルキル-から独立に選択される1または2個の置換基で場合によって置換されており、

R^{1-1} および R^{1-2} のそれぞれは、独立に、水素、(C₁ ~ C₆)アルキル、(C₁ ~ C₆)アルカノイル、(C₁ ~ C₆)アルコキシカルボニル、カルバモイル、N-(C₁ ~ C₆)アルキルアミノカルボニル、アリールまたはヘテロアリールであり、ここで、各(C₁ ~ C₆)アルキル、(C₁ ~ C₆)アルカノイルまたは(C₁ ~ C₆)アルコキシカルボニルは、1個または複数のNR¹⁻⁵R¹⁻⁶で場合によって置換されているか、あるいはR¹⁻¹およびR¹⁻²は、それらが結合した窒素と一緒にになって、ピロリジノ、ピペリジノ、ピペラジノ、モルホリノ、チオモルホリノまたはアザピノ環を形成し、

R^{1-3} および R^{1-4} のそれぞれは、独立に、水素、(C₁ ~ C₆)アルキル、(C₁ ~ C₆)アルカノイル、(C₁ ~ C₆)アルコキシカルボニル、カルバモイル、N-(C₁ ~ C₆)アルキルアミノカルボニル、アリールまたはヘテロアリールであり、ここで、各(C₁ ~ C₆)アルキル、(C₁ ~ C₆)アルカノイルまたは(C₁ ~ C₆)アルコキシカルボニルは、1個または複数のNR¹⁻⁵R¹⁻⁶で場合によって置換されているか、あるいはR¹⁻³およびR¹⁻⁴は、それらが結合した窒素と一緒にになって、ピロリジノ、ピペリジノ、ピペラジノ、モルホリノ、チオモルホリノまたはアザピノ環を形成し、

R^{1~5} および R^{1~6} のそれぞれは、独立に、水素、(C₁~C₆) アルキルまたは(C₁~C₆) アルカノイルであるか、あるいは R^{1~5} および R^{1~6} は、それらが結合した窒素と一緒にになって、ピロリジノ、ピペリジノ、ピペラジノ、モルホリノ、チオモルホリノまたはアザピノ環を形成する】

またはその塗

【請求項 35】

【請求項 1】 各 R が、独立に、水素、(C₁ ~ C₆)アルキル、(C₁ ~ C₆)アルコキシ、アリールまたはヘテロアリールであり、ここで、各(C₁ ~ C₆)アルキルおよび(C₁ ~ C₆)アルコキシは、OH、(C₁ ~ C₆)アルコキシ、(C₁ ~ C₆)アルキルチオ、アリール、NR¹R²または-C(=O)NR¹R²で場合によって置換されており、ここで、各アリールまたはヘテロアリールは、ハロ、(C₁ ~ C₆)アルキル、NR¹R²およびNR¹R²(C₁ ~ C₆)アルキル-から独立に選択される1または2個の置換基で場合によって置換されている、

請求項 3 4 に記載の化合物。

【請求項 3 6】

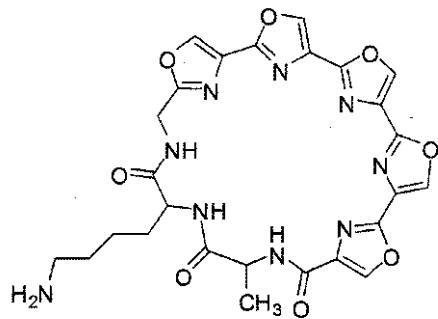
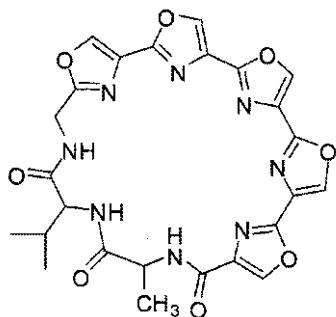
各 X が O である、請求項 3 4 または請求項 3 5 に記載の化合物。

【請求項 3 7】

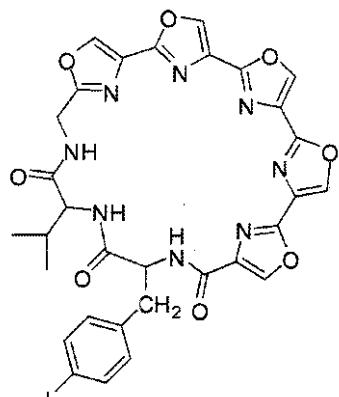
各 R が H である、請求項 3 4 から 3 6 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 3 8】

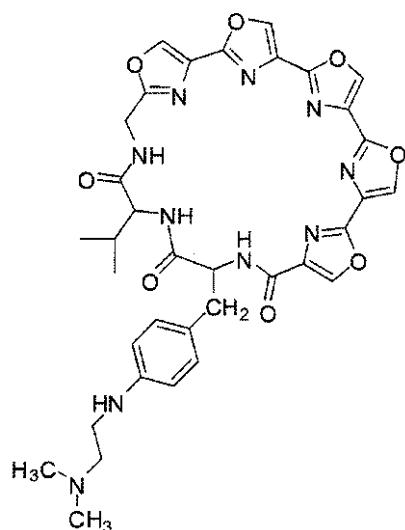
【化 6 0】



10



または



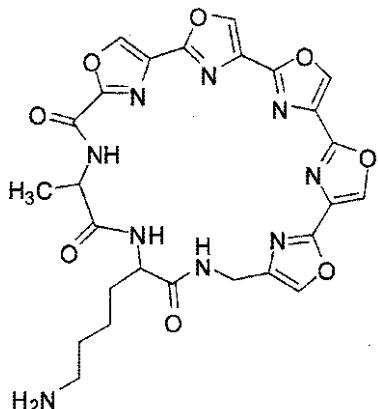
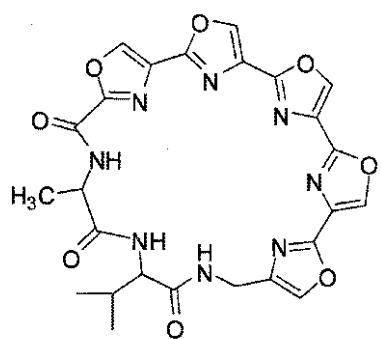
20

30

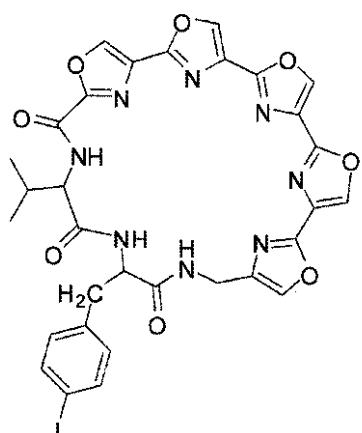
またはその塩である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 3 9】

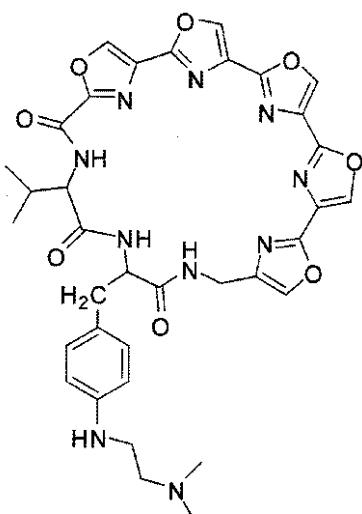
【化 6 1】



10



または



20

またはその塩である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 4 0】

請求項 1 から 39 のいずれか一項に記載の式 (I)、(II) もしくは (III) の化合物または薬学的に許容されるその塩、および薬学的に許容される担体を含む、医薬組成物。

【請求項 4 1】

癌を治療するための治療法であって、そのような療法を必要とする哺乳動物に、有効量の請求項 1 から 39 のいずれか一項に記載の式 (I)、(II) もしくは (III) の化合物または薬学的に許容されるその塩を投与するステップを含む治療法。

【請求項 4 2】

G - 四重鎖 DNA を安定化するための方法であって、該 G - 四重鎖 DNA を請求項 1 から 39 のいずれか一項に記載の式 (I)、(II) もしくは (III) の化合物またはその塩と接触させるステップを含む方法。

【請求項 4 3】

医学的療法において使用するための、請求項 1 から 39 のいずれか一項に記載の化合物または薬学的に許容されるその塩。

【請求項 4 4】

哺乳動物における癌の治療に有用な薬剤の製造のための、請求項 1 から 39 のいずれか一項に記載の化合物または薬学的に許容されるその塩の使用。

【請求項 4 5】

癌の予防的または治療的処置において使用するための、請求項 1 から 39 のいずれか一項に記載の化合物または薬学的に許容されるその塩。

30

40

50

【請求項 4 6】

前記癌が、鼻咽頭癌、乳癌、肺癌、白血病、急性白血病、卵巣癌、結腸癌、頭頸部癌である、請求項 4 4 に記載の使用。

【請求項 4 7】

前記癌が、鼻咽頭癌、乳癌、肺癌、白血病、急性白血病、卵巣癌、結腸癌、頭頸部癌である、請求項 4 5 に記載の化合物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0 0 0 1】

発明の優先権

本願は、2007年8月2日に出願された米国仮特許出願第60/953,648号の優先権を主張し、この米国仮特許出願は本明細書中に参考として援用される。

10

【背景技術】

【0 0 0 2】

発明の背景

アントラキノン、アクリジン、カチオン性ポルフィリン、ペリレン、チジウム (thiadium) 誘導体、フルオレノン、五環系アクリジニウム塩、フルオロキノフェノキサジンおよびその他特定の種々雑多な多環式化合物を含む多様な一連の化合物は、G - 四重鎖 DNA を安定化することが報告されている。これらの化合物のほとんどは、G - 四重鎖対二重鎖 DNA に対する選択性を殆どまたは全く有さない。

20

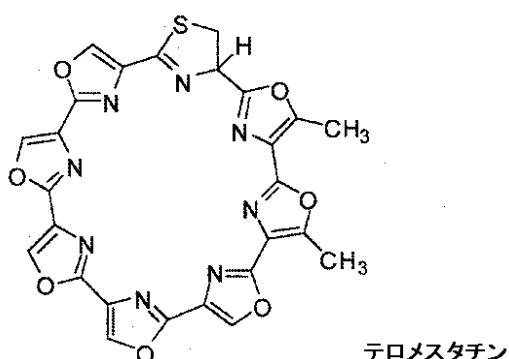
【0 0 0 3】

テロメスタチンは、*Streptomyces anulatus* 3533-SV4 から単離される天然産物である（非特許文献 1）。テロメスタチンは、その発見時、テロメラーゼの最も強力な阻害剤と見なされた。インビトロにおいて、テロメスタチンは G - 四重鎖対二重鎖 DNA を 70 : 1 の比率で安定化する（非特許文献 2）。この天然産物で処理した細胞は細胞老化表現型を呈するため、テロメスタチンはインビトロにおいてもテロメラーゼ機能を阻害することが示唆されている。テロメア機能不全と同様に、テロメスタチンは ATM シグナル伝達経路を活性化する。テロメスタチンを G - 四重鎖と相互作用させる正確な機序は決定的に解明されてはいないが、テロメスタチンは、K62 白血病細胞の平板効率を確かに抑制し、しかし、天然の骨髄 CD34 陽性細胞からの前期赤芽球形前駆細胞（BFU-E）および後期赤芽球形前駆細胞（CFU-GM）に与える影響ははるかに少ない（非特許文献 3）。

30

【0 0 0 4】

【化 1】



40

テロメスタチンの抗癌可能性は、そのテロメラーゼ阻害活性（IC₅₀ 5 nM）およびアポトーシスを増強するその能力にある。テロメスタチンは、ヒト神経芽腫細胞株 SK-N-A S、L AN 5、W AC 2 および L AN 1 において、IC₅₀ 値がそれぞれ 0.8、2.5、3.2 および 4.0 μM の細胞毒性（非特許文献 4）を有すると判断され、そしてヒト肺癌 M i a P a C a において、IC₅₀ 値が 0.5 μM の細胞毒性（非特許文献

50

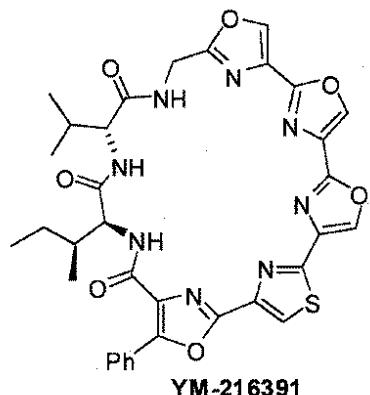
5)を有すると判断されている。

【0005】

Streptomyces nobilis から単離された別の大環状ポリオキサゾールである YM-216391 は、ヒト乳癌細胞株 HBC-4、BSY-1、HBC-5、MCF-7 および MDA-MB-231 に対して 15 ~ 33 nM の範囲の GI₅₀ 値で活性を有する（非特許文献 6、および非特許文献 7）。

【0006】

【化2】



10

20

30

40

50

YM-216391 の作用機序は、未だ解明されていない。

【先行技術文献】

【非特許文献】

【0007】

【非特許文献 1】 Shinyaら、J. Am. Chem. Soc.、2001年、123巻、1262 ~ 1263 頁

【非特許文献 2】 Kimら、Cancer Res.、2003年、63巻、3247 ~ 3256 頁

【非特許文献 3】 Tauchiら、Oncogene、2003年、22巻、5338 ~ 5347 頁

【非特許文献 4】 Binzら、Eur. J. Cancer、2005年、41巻、2873 ~ 2881 頁

【非特許文献 5】 Liuら、Nucleosides, Nucleotides, and Nucleic Acids、2005年、24巻、1801 ~ 1815 頁

【非特許文献 6】 Sohda, K-y.ら、J. Antibiotics、2005年、58巻、27 ~ 31 頁

【非特許文献 7】 Sohda, K-y.ら、Hiramoto, M.、Suzumura, K-i.、Takebayashi, Y.、Suzuki, K-i.、Tanaka, A.、J. Antibiotics、2005年、58巻、32 ~ 36 頁

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0008】

現在、癌等の疾患を治療するために有用な新規治療剤および治療法が必要である。そのような作用物質は、G-四重鎖DNAに対して改善された結合親和性を有し得、かつ/または有利な薬物様特性を有し得る。

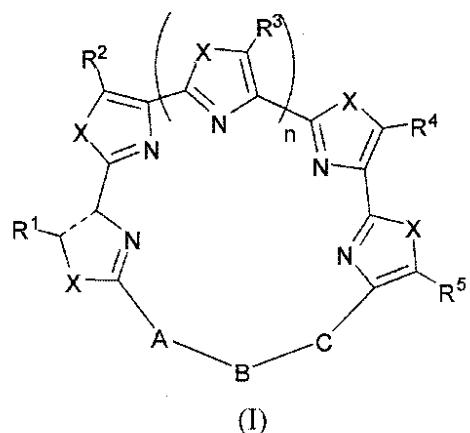
【課題を解決するための手段】

【0009】

本発明は、抗癌特性を示す化合物を提供する。したがって、本発明の一実施形態において、式(I)の化合物：

【0010】

【化3】



[式中、

【0 0 1 1】

【化4】

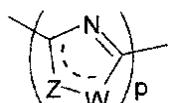
で表される結合は、単結合または二重結合であり、

Aは $(-\text{C}(=\text{O})\text{NH}-\text{CH}(\text{R})-)_x$ または $(-\text{CH}(\text{R})-\text{NH}-\text{C}(=\text{O})-)_x$ であり、

Bは式：

【0 0 1 2】

【化5】



の基であり、

Cは $(-\text{C}(=\text{O})\text{NH}-\text{CH}(\text{R})-)_y$ または $(-\text{CH}(\text{R})-\text{NH}-\text{C}(=\text{O})-)_y$ であり、

nは、0、1または2であり、

pは、0、1または2であり、

xは1または2であり、

yは、0、1または2であり、

但し、n、p、xおよびyの和は4であり、

Xは、O、SまたはNHであり、

WおよびZのうちの一方は、O、SまたはNHであり、WおよびのZうちの他方はCR⁶であり、

R¹、R²、R³、R⁴、R⁵およびR⁶のそれぞれは、独立に、水素、(C₁~C₆)アルキル、(C₁~C₆)アルコキシ、アリールまたはヘテロアリールであり、ここで、各(C₁~C₆)アルキルおよび(C₁~C₆)アルコキシは、OH、(C₁~C₆)アルコキシ、(C₁~C₆)アルキルチオ、アリール、NR⁷R⁸または-C(=O)NR⁹R¹⁰で場合によって置換されており、ここで、各アリールまたはヘテロアリールは、ハロ、(C₁~C₆)アルキル、(C₁~C₆)アルコキシ、NR⁷R⁸およびNR⁷R⁸(C₁~C₆)アルキル-から独立に選択される1または2個の置換基で場合によって置換されており、

各Rは、独立に、水素、(C₁~C₆)アルキル、(C₂~C₆)アルケニル、(C₁~C₆)アルコキシ、アリールまたはヘテロアリールであり、ここで、各(C₁~C₆)アルキル、(C₂~C₆)アルケニルおよび(C₁~C₆)アルコキシは、OH、(C₁

10

20

30

40

50

$\sim C_6$) アルコキシ、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキルチオ、アリール、 $NR^{1\sim 1}R^{1\sim 2}$ または $-C(=O)NR^{1\sim 3}R^{1\sim 4}$ で場合によって置換されており、ここで、各アリールまたはヘテロアリールは、ハロ、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $NR^{1\sim 1}R^{1\sim 2}$ および $NR^{1\sim 3}R^{1\sim 4}$ ($C_1 \sim C_6$) アルキル - から独立に選択される 1 または 2 個の置換基で場合によって置換されており、

R^7 および R^8 のそれぞれは、独立に、水素、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $(C_1 \sim C_6)$ アルカノイル、アリールカルボニル、ヘテロアリールカルボニル、 $(C_1 \sim C_6)$ アルコキシカルボニル、カルバモイル、 $N-(C_1 \sim C_6)$ アルキルアミノカルボニル、アリールまたはヘテロアリールであり、ここで、各 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $(C_1 \sim C_6)$ アルカノイルまたは $(C_1 \sim C_6)$ アルコキシカルボニルは、1 個または複数の $NR^{1\sim 5}R^{1\sim 6}$ で場合によって置換されているか、あるいは R^7 および R^8 は、それらが結合した窒素と一緒にになって、ピロリジノ、ペリジノ、ペラジノ、モルホリノ、チオモルホリノまたはアゼビノ環を形成し、

R^9 および R^{10} のそれぞれは、独立に、水素、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $(C_1 \sim C_6)$ アルカノイル、 $(C_1 \sim C_6)$ アルコキシカルボニル、カルバモイル、 $N-(C_1 \sim C_6)$ アルキルアミノカルボニル、アリールまたはヘテロアリールであり、ここで、各 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $(C_1 \sim C_6)$ アルカノイルまたは $(C_1 \sim C_6)$ アルコキシカルボニルは、1 個または複数の $NR^{1\sim 5}R^{1\sim 6}$ で場合によって置換されているか、あるいは R^9 および R^{10} は、それらが結合した窒素と一緒にになって、ピロリジノ、ペリジノ、ペラジノ、モルホリノ、チオモルホリノまたはアゼビノ環を形成し、

$R^{1\sim 1}$ および $R^{1\sim 2}$ のそれぞれは、独立に、水素、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $(C_1 \sim C_6)$ アルカノイル、 $(C_1 \sim C_6)$ アルコキシカルボニル、カルバモイル、 $N-(C_1 \sim C_6)$ アルキルアミノカルボニル、アリールまたはヘテロアリールであり、ここで、各 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $(C_1 \sim C_6)$ アルカノイルまたは $(C_1 \sim C_6)$ アルコキシカルボニルは、1 個または複数の $NR^{1\sim 5}R^{1\sim 6}$ で場合によって置換されているか、あるいは $R^{1\sim 1}$ および $R^{1\sim 2}$ は、それらが結合した窒素と一緒にになって、ピロリジノ、ペリジノ、ペラジノ、モルホリノ、チオモルホリノまたはアゼビノ環を形成し、

$R^{1\sim 3}$ および $R^{1\sim 4}$ のそれぞれは、独立に、水素、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $(C_1 \sim C_6)$ アルカノイル、 $(C_1 \sim C_6)$ アルコキシカルボニル、カルバモイル、 $N-(C_1 \sim C_6)$ アルキルアミノカルボニル、アリールまたはヘテロアリールであり、ここで、各 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $(C_1 \sim C_6)$ アルカノイルまたは $(C_1 \sim C_6)$ アルコキシカルボニルは、1 個または複数の $NR^{1\sim 5}R^{1\sim 6}$ で場合によって置換されているか、あるいは $R^{1\sim 3}$ および $R^{1\sim 4}$ は、それらが結合した窒素と一緒にになって、ピロリジノ、ペリジノ、ペラジノ、モルホリノ、チオモルホリノまたはアゼビノ環を形成し、

$R^{1\sim 5}$ および $R^{1\sim 6}$ のそれぞれは、独立に、水素、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキルまたは $(C_1 \sim C_6)$ アルカノイルであるか、あるいは $R^{1\sim 5}$ および $R^{1\sim 6}$ は、それらが結合した窒素と一緒にになって、ピロリジノ、ペリジノ、ペラジノ、モルホリノ、チオモルホリノまたはアゼビノ環を形成する]

またはその塩

である、本発明の化合物が提供される。

【0013】

本発明の一実施形態において、式(I)の化合物は YM-216391 ではない。

【0014】

一実施形態において、本発明は、式(II)または(III)の化合物：

【0015】

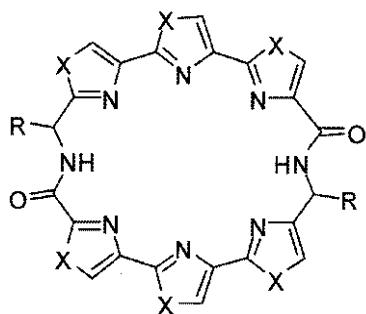
10

20

30

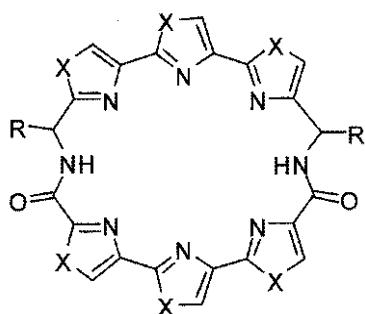
40

【化6】



(II)

または



(III)

[式中、

各Xは、独立に、O、SまたはNHであり、

各Rは、独立に、水素、(C₁～C₆)アルキル、(C₂～C₆)アルケニル、(C₁～C₆)アルコキシ、アリールまたはヘテロアリールであり、ここで、各(C₁～C₆)アルキル、(C₂～C₆)アルケニルまたは(C₁～C₆)アルコキシは、OH、(C₁～C₆)アルコキシ、(C₁～C₆)アルキルチオ、アリール、NR¹¹R¹²または-C(=O)NR¹³R¹⁴で場合によって置換されており、ここで、各アリールまたはヘテロアリールは、ハロ、(C₁～C₆)アルキル、NR¹¹R¹²およびNR¹³R¹⁴(C₁～C₆)アルキル-から独立に選択される1または2個の置換基で場合によって置換されており、

R¹¹およびR¹²のそれぞれは、独立に、水素、(C₁～C₆)アルキル、(C₁～C₆)アルカノイル、(C₁～C₆)アルコキシカルボニル、カルバモイル、N-(C₁～C₆)アルキルアミノカルボニル、アリールまたはヘテロアリールであり、ここで、各(C₁～C₆)アルキル、(C₁～C₆)アルカノイルまたは(C₁～C₆)アルコキシカルボニルは、1個または複数のNR¹⁵R¹⁶で場合によって置換されているか、あるいはR¹¹およびR¹²は、それらが結合した窒素と一緒にになって、ピロリジノ、ピペリジノ、ピペラジノ、モルホリノ、チオモルホリノまたはアゼビノ環を形成し、

R¹³およびR¹⁴のそれぞれは、独立に、水素、(C₁～C₆)アルキル、(C₁～C₆)アルカノイル、(C₁～C₆)アルコキシカルボニル、カルバモイル、N-(C₁～C₆)アルキルアミノカルボニル、アリールまたはヘテロアリールであり、ここで、各(C₁～C₆)アルキル、(C₁～C₆)アルカノイルまたは(C₁～C₆)アルコキシカルボニルは、1個または複数のNR¹⁵R¹⁶で場合によって置換されているか、あるいはR¹³およびR¹⁴は、それらが結合した窒素と一緒にになって、ピロリジノ、ピペリジノ、ピペラジノ、モルホリノ、チオモルホリノまたはアゼビノ環を形成し、

R¹⁵およびR¹⁶のそれぞれは、独立に、水素、(C₁～C₆)アルキルまたは(C₁～C₆)アルカノイルであるか、あるいはR¹⁵およびR¹⁶は、それらが結合した窒素と一緒にになって、ピロリジノ、ピペリジノ、ピペラジノ、モルホリノ、チオモルホリノまたはアゼビノ環を形成する]

またはその塩
も提供する。

【0016】

本発明は、式(I)、(II)もしくは(III)の化合物または薬学的に許容されるその塩を薬学的に許容される希釈剤または担体と組み合わせて含む医薬組成物も提供する。

【0017】

さらに、本発明は、癌を治療するための治療法であって、そのような療法を必要とする哺乳動物(例えば、ヒト男性または女性)に、有効量の式(I)、(II)もしくは(III)の化合物または薬学的に許容されるその塩を投与するステップを含む治療法を提供

する。

【0018】

本発明は、医学的療法において使用するための（例えば、癌を治療する際に使用するための）式（I）、（II）もしくは（III）の化合物または薬学的に許容されるその塩、ならびにヒト等の哺乳動物における癌の治療に有用な薬剤の製造のための、式（I）、（II）もしくは（III）の化合物または薬学的に許容されるその塩の使用も提供する。

【0019】

本発明は、癌の予防的または治療的処置において使用するための、式（I）、（II）もしくは（III）の化合物または薬学的に許容されるその塩も提供する。

10

【0020】

本発明は、式（I）、（II）もしくは（III）の化合物またはその塩を調製するために有用な、本明細書で開示されている方法および中間体も提供する。

【発明を実施するための形態】

【0021】

詳細な説明

別段の記載がない限り、下記の定義が使用される。ハロは、フルオロ、クロロ、ブロモまたはヨードである。アルキル、アルコキシ等は直鎖および分岐鎖両方の基を指すが、プロピル等の個々の基への言及は、直鎖基、具体的に言及されているイソプロピル等の分岐鎖異性体のみを包含する。アリールは、フェニル基、または少なくとも1個の環が芳香族である約9～10個の環原子を有するオルト縮合二環式炭素環基を指す。ヘテロアリールは、酸素、硫黄および窒素から選択される1～4個の環ヘテロ原子を含み、残りは炭素である5または6員を含有する、芳香族複素環を指し、この環は、ベンゼン環または別の5もしくは6員のヘテロ芳香環と場合によってオルト縮合している。

20

【0022】

キラル中心を有する本発明の化合物は、光学活性形態およびラセミ形態で存在し得、単離され得ることが当業者には理解されよう。いくつかの化合物は、多型を示し得る。本発明は、本明細書に記載されている有用な特性を有する本発明の化合物の、任意のラセミ形態、光学活性形態、多型形態もしくは立体異性形態またはそれらの混合物を網羅することを理解すべきであり、光学活性形態をどのように調製するかは当技術分野において既知である（例えば、再結晶化技術によるラセミ形態の分割によって、光学活性出発材料からの合成によって、キラル合成によって、またはキラル固定相を使用するクロマトグラフ分離によって）。

30

【0023】

基、置換基および範囲のための以下に列挙される特定の値は、例示に過ぎず、他の規定値または基および置換基のための規定範囲内の他の値を除外するものではない。

【0024】

具体的には、(C₁～C₆)アルキルは、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソ-ブチル、sec-ブチル、ペンチル、3-ペンチルまたはヘキシリであってよく、(C₂～C₆)アルケニルは、ビニル、アリル、1-ブロペニル、2-ブロペニル、1-ブテニル、2-ブテニル、3-ブテニル、1-ペンテニル、2-ペンテニル、3-ペンテニル、4-ペンテニル、1-ヘキセニル、2-ヘキセニル、3-ヘキセニル、4-ヘキセニルまたは5-ヘキセニルであってよく、(C₁～C₆)アルカノイルは、アセチル、プロパノイルまたはブタノイルであってよく、(C₁～C₆)アルコキシは、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソ-ブトキシ、sec-ブトキシ、ペントキシ、3-ペントキシまたはヘキシリオキシであってよく、アリールは、フェニル、インデニルまたはナフチルであってよい。アリールはフェニルであってよい。ヘテロアリールはピリジルであってよい。

40

【0025】

【化7】

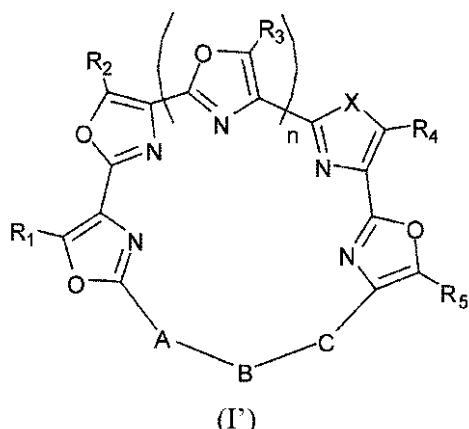
で表される結合の例は、二重結合である。

【0026】

一実施形態において、式(I)の化合物は、式(I')

【0027】

【化8】



の化合物である。

【0028】

式(I)および(I')の化合物中の各Xについての特定の値の例は、Oである。

【0029】

式-C(=O)-NH-CH(R)-の各基の例は、D-またはL-グリシン、アラニン、バリン、ロイシン、イソロイシンおよびフェニルアラニン（より特別には、アラニン、バリン、ロイシン、イソロイシンおよびフェニルアラニン）等のD-またはL-アミノ酸の残基である。

【0030】

Rについての特定の値の例は、独立に、水素、メチル、イソプロピル、1-メチルプロピル、2-メチルプロピルおよびベンジル、より特別には、メチル、イソプロピル、1-メチルプロピル、2-メチルプロピルおよびベンジルである。

【0031】

Rについての特定の値の例は、独立に、(C₁~C₆)アルキルまたは(C₂~C₆)アルケニルであり、ここで、各(C₁~C₆)アルキルおよび(C₂~C₆)アルケニルは、NR¹¹R¹²で場合によって置換されている。

【0032】

Rについての特定の値の例は、独立に、アミノメチル、2-アミノエチル、3-アミノプロピルまたは4-アミノブチルである。

【0033】

R¹についての特定の値は、水素である。

【0034】

R²についての特定の値は、水素である。

【0035】

R³についての特定の値は、水素または-(CH₂)_q-NR^aR^bであり、ここで、qは、1、2、3または4であり、R^aは水素であり、R^bは、アセチル、ベンゾイル、ピリジルカルボニル、メトキシカルボニル、N-メチルアミノカルボニルまたはフェニルである。

【0036】

R⁴についての特定の値は、水素である。

【0037】

10

20

30

40

50

R⁵についての特定の値は、水素、メチル、フェニル、N-メチルアミノフェニル、N-アセチルアミノエチルフェニル、ピリジルまたはメトキシピリジルである。

【0038】

R⁶についての特定の値は、水素である。

【0039】

Aについての特定の値は、-C(=O)NH-CH(R)-である。

【0040】

Aについての特定の値は、-C(=O)NH-CH(R)-C(=O)NH-CH(R)-である。

【0041】

Aについての特定の値は、-C(=O)NH-CH₂-である。

【0042】

Aについての特定の値は、-C(=O)NH-CH₂-C(=O)NH-CH₂-である。

【0043】

Aについての特定の値は、-CH(R)-NH-C(=O)-である。

【0044】

Aについての特定の値は、-CH(R)-NH-C(=O)-CH(R)-NH-C(=O)-である。

【0045】

Aについての特定の値は、-CH₂-NH-C(=O)-である。

【0046】

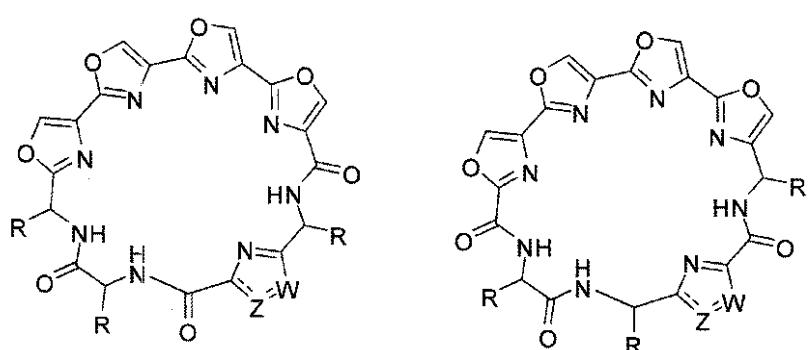
Aについての特定の値は、-CH₂NH-C(=O)-CH₂-NH-C(=O)-である。

【0047】

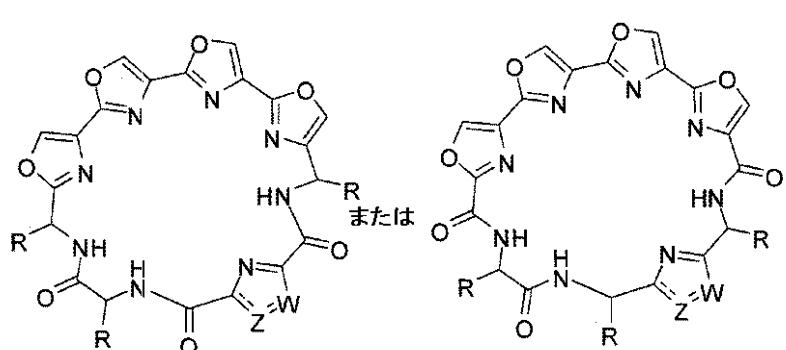
式(I)の特定の化合物は、

【0048】

【化9】



30



40

50

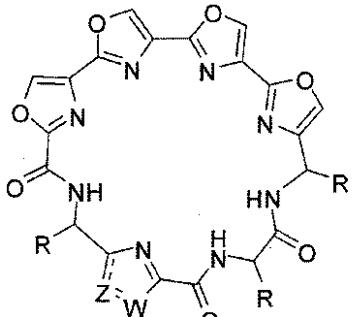
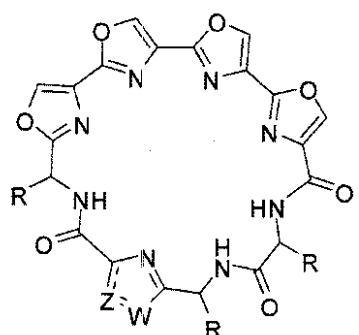
である。

【0049】

式(I)の特定の化合物は、

【0050】

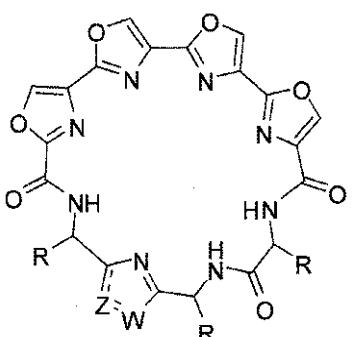
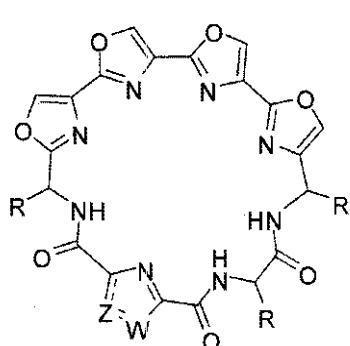
【化10】



10

【0051】

【化11】



20

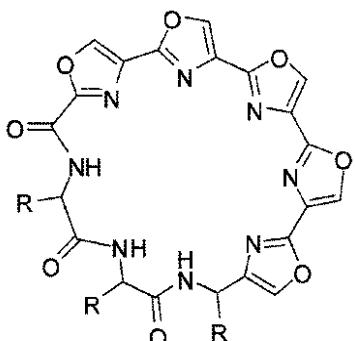
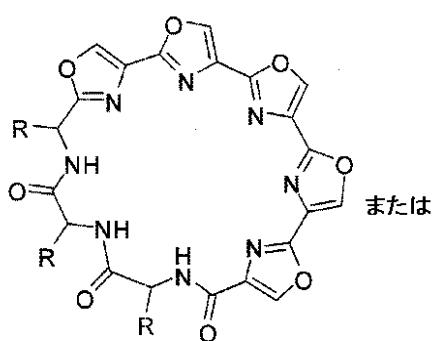
である。

【0052】

式(I)の特定の化合物は、

【0053】

【化12】



30

40

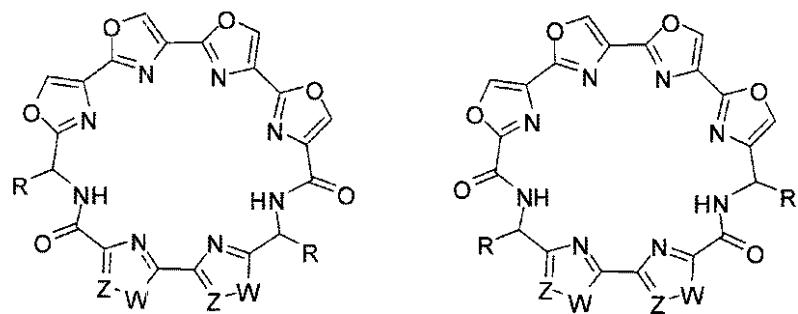
である。

【0054】

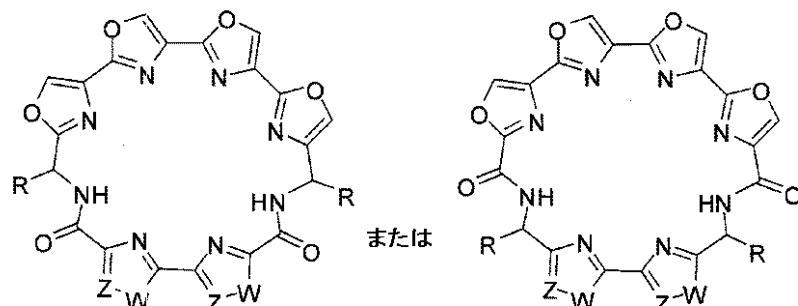
式(I)の特定の化合物は、

【0055】

【化13】



10



20

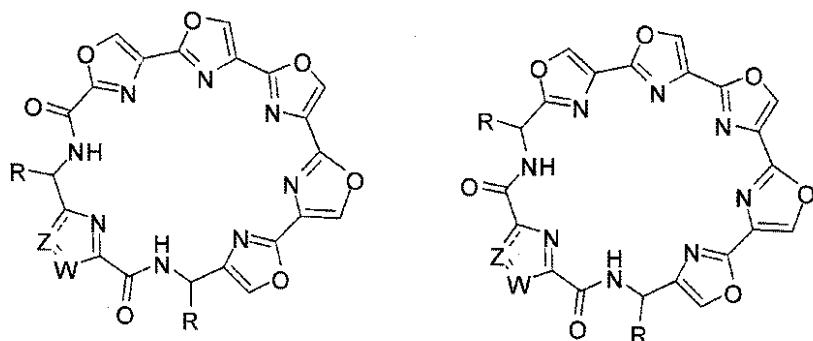
である。

【0056】

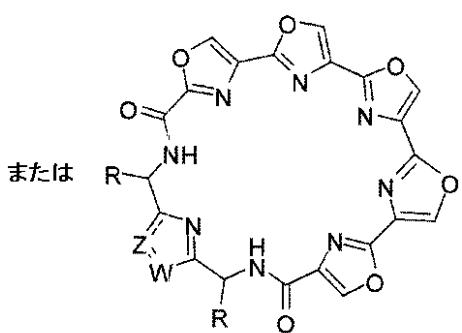
式(I)の特定の化合物は、

【0057】

【化14】



30



40

である。

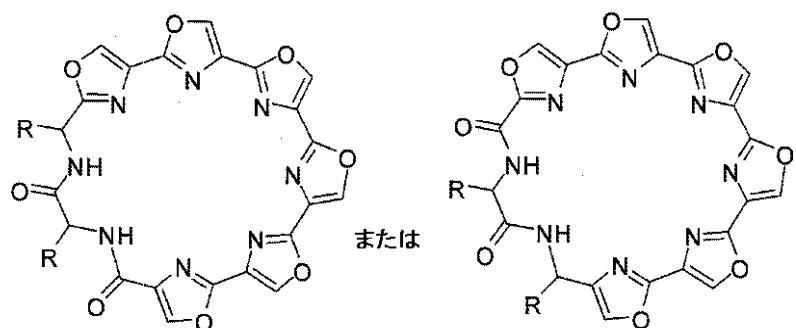
【0058】

式(I)の特定の化合物は、

【0059】

50

【化15】



10

である。

【0060】

特定の化合物群は、WがOまたはSであり、ZがCR⁶である化合物である。

【0061】

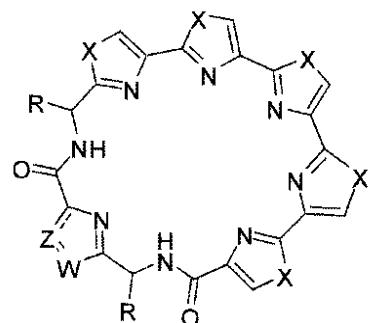
特定の化合物群は、ZがOまたはSであり、WがCR⁶である化合物である。

【0062】

本発明の一実施形態において、式(I)の化合物は、下記の式：

【0063】

【化16】



20

30

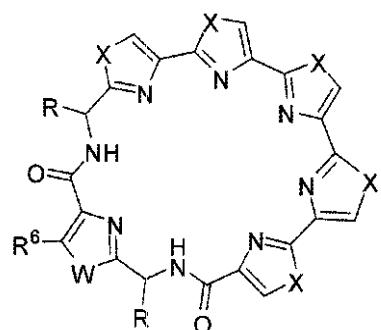
の化合物ではない。

【0064】

本発明の一実施形態において、式(I)の化合物は、下記の式：

【0065】

【化17】



40

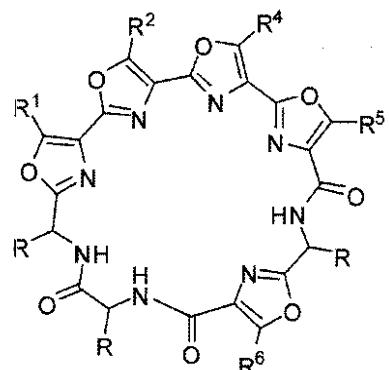
の化合物ではない。

【0066】

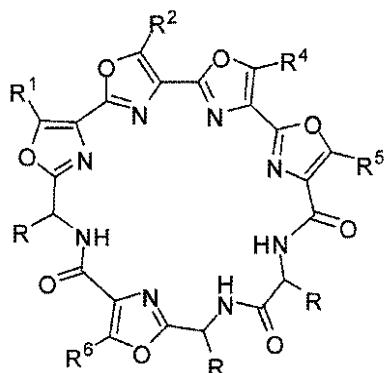
式(I)の化合物の代表例は、式：

【0067】

【化18】



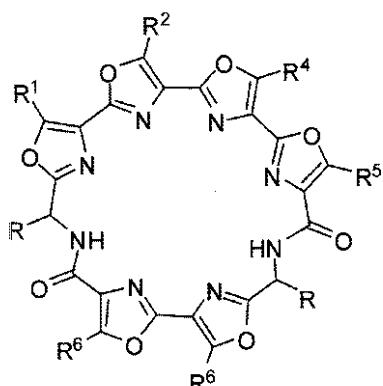
(Ia)



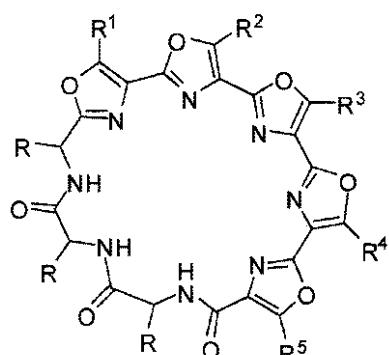
(Ib)

【0068】

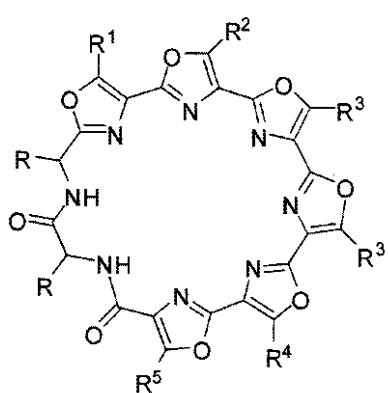
【化19】



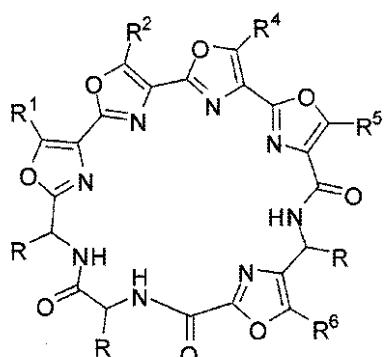
(Ic)



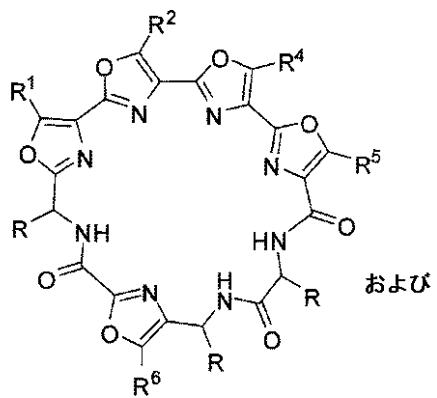
(Id)



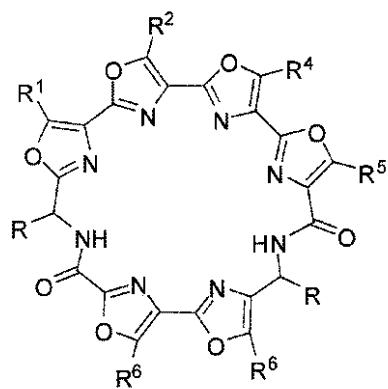
(Ie)



(If)



(Ig)



(Ih)

10

20

30

40

の化合物である。

【0069】

—実施形態において、本発明は、式(I)の化合物〔式中、 x は1であり、 y は0であり、 $n+p$ は、1、2または4である〕および〔式中、 x は1であり、 y は1であり、 p は1であり、 n は0または2である〕)を提供する。

【0070】

—実施形態において、本発明は、式(I)の化合物〔式中、 x は1であり、 y は0であ

50

り、 $n + p$ は、1、2 または 4 である] を提供する。

【0071】

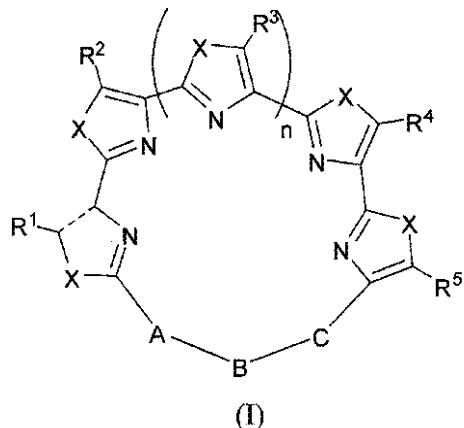
一実施形態において、本発明は、式(I)の化合物 [式中、 x は 1 であり、 y は 1 であり、 p は 1 であり、 n は 0 または 2 である] を提供する。

【0072】

本発明の一実施形態において、式(I)の化合物：

【0073】

【化20】



10

20

30

40

50

[式中、

【0074】

【化21】

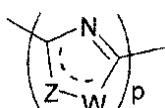
で表される結合は、単結合または二重結合であり、

A は $(-\text{C}(=\text{O})\text{NH}-\text{CH}(\text{R})-)_x$ または $(-\text{CH}(\text{R})-\text{NH}-\text{C}(=\text{O})-)_x$ であり、

B は式：

【0075】

【化22】



の基であり、

C は $(-\text{C}(=\text{O})\text{NH}-\text{CH}(\text{R})-)_y$ または $(-\text{CH}(\text{R})-\text{NH}-\text{C}(=\text{O})-)_y$ であり、

n は、0、1 または 2 であり、

p は、0、1 または 2 であり、

x は 1 または 2 であり、

y は、0、1 または 2 であり、

但し、 n 、 p 、 x および y の和は 4 であり、

X は、 O 、 S または NH であり、

W および Z のうちの一方は、 O 、 S または NH であり、 W および Z のうちの他方は CR^6 であり、

R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 および R^6 のそれぞれは、独立に、水素、($\text{C}_1 \sim \text{C}_6$) アルキル、($\text{C}_1 \sim \text{C}_6$) アルコキシ、アリールまたはヘテロアリールであり、ここで、各 ($\text{C}_1 \sim \text{C}_6$) アルキルおよび ($\text{C}_1 \sim \text{C}_6$) アルコキシは、 OH 、($\text{C}_1 \sim \text{C}_6$) アルコキシ、($\text{C}_1 \sim \text{C}_6$) アルキルチオ、アリール、 NR^7R^8 または $-\text{C}(=\text{O})\text{N}$

$R^9 R^{10}$ で場合によって置換されており、ここで、各アリールまたはヘテロアリールは、ハロ、(C₁ ~ C₆)アルキル、NR⁷R⁸ およびNR⁷R⁸(C₁ ~ C₆)アルキル - から独立に選択される 1 または 2 個の置換基で場合によって置換されており、

各 R は、独立に、水素、(C₁ ~ C₆)アルキル、(C₁ ~ C₆)アルコキシ、アリールまたはヘテロアリールであり、ここで、各(C₁ ~ C₆)アルキルおよび(C₁ ~ C₆)アルコキシは、OH、(C₁ ~ C₆)アルコキシ、(C₁ ~ C₆)アルキルチオ、アリール、NR¹¹R¹² または -C(=O)NR¹³R¹⁴ で場合によって置換されており、ここで、各アリールまたはヘテロアリールは、ハロ、(C₁ ~ C₆)アルキル、NR¹R¹² およびNR¹³R¹⁴(C₁ ~ C₆)アルキル - から独立に選択される 1 または 2 個の置換基で場合によって置換されており、

10 R⁷ および R⁸ のそれぞれは、独立に、水素、(C₁ ~ C₆)アルキル、(C₁ ~ C₆)アルカノイル、(C₁ ~ C₆)アルコキシカルボニル、カルバモイル、N-(C₁ ~ C₆)アルキルアミノカルボニル、アリールまたはヘテロアリールであり、ここで、各(C₁ ~ C₆)アルキル、(C₁ ~ C₆)アルカノイルまたは(C₁ ~ C₆)アルコキシカルボニルは、1 個または複数の NR¹⁵R¹⁶ で場合によって置換されているか、あるいは R⁷ および R⁸ は、それらが結合した窒素と一緒にになって、ピロリジノ、ピペリジノ、ピペラジノ、モルホリノ、チオモルホリノまたはアゼビノ環を形成し、

R⁹ および R¹⁰ のそれぞれは、独立に、水素、(C₁ ~ C₆)アルキル、(C₁ ~ C₆)アルカノイル、(C₁ ~ C₆)アルコキシカルボニル、カルバモイル、N-(C₁ ~ C₆)アルキルアミノカルボニル、アリールまたはヘテロアリールであり、ここで、各(C₁ ~ C₆)アルキル、(C₁ ~ C₆)アルカノイルまたは(C₁ ~ C₆)アルコキシカルボニルは、1 個または複数の NR¹⁵R¹⁶ で場合によって置換されているか、あるいは R⁹ および R¹⁰ は、それらが結合した窒素と一緒にになって、ピロリジノ、ピペリジノ、ピペラジノ、モルホリノ、チオモルホリノまたはアゼビノ環を形成し、

R¹¹ および R¹² のそれぞれは、独立に、水素、(C₁ ~ C₆)アルキル、(C₁ ~ C₆)アルカノイル、(C₁ ~ C₆)アルコキシカルボニル、カルバモイル、N-(C₁ ~ C₆)アルキルアミノカルボニル、アリールまたはヘテロアリールであり、ここで、各(C₁ ~ C₆)アルキル、(C₁ ~ C₆)アルカノイルまたは(C₁ ~ C₆)アルコキシカルボニルは、1 個または複数の NR¹⁵R¹⁶ で場合によって置換されているか、あるいは R¹¹ および R¹² は、それらが結合した窒素と一緒にになって、ピロリジノ、ピペリジノ、ピペラジノ、モルホリノ、チオモルホリノまたはアゼビノ環を形成し、

R¹³ および R¹⁴ のそれぞれは、独立に、水素、(C₁ ~ C₆)アルキル、(C₁ ~ C₆)アルカノイル、(C₁ ~ C₆)アルコキシカルボニル、カルバモイル、N-(C₁ ~ C₆)アルキルアミノカルボニル、アリールまたはヘテロアリールであり、ここで、各(C₁ ~ C₆)アルキル、(C₁ ~ C₆)アルカノイルまたは(C₁ ~ C₆)アルコキシカルボニルは、1 個または複数の NR¹⁵R¹⁶ で場合によって置換されているか、あるいは R¹³ および R¹⁴ は、それらが結合した窒素と一緒にになって、ピロリジノ、ピペリジノ、ピペラジノ、モルホリノ、チオモルホリノまたはアゼビノ環を形成し、

R¹⁵ および R¹⁶ のそれぞれは、独立に、水素、(C₁ ~ C₆)アルキルまたは(C₁ ~ C₆)アルカノイルであるか、あるいは R¹⁵ および R¹⁶ は、それらが結合した窒素と一緒にになって、ピロリジノ、ピペリジノ、ピペラジノ、モルホリノ、チオモルホリノまたはアゼビノ環を形成する】

またはその塩

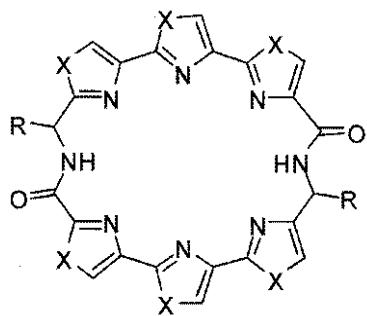
である、本発明の化合物が提供される。

【0076】

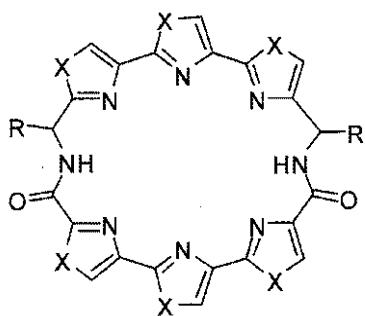
—実施形態において、本発明は、式(I I)または(I I I)の化合物：

【0077】

【化23】



または



(II)

(III)

10

[式中、

各Xは、独立に、O、SまたはNHであり、

各Rは、独立に、水素、(C₁～C₆)アルキル、(C₁～C₆)アルコキシ、アリールまたはヘテロアリールであり、ここで、各(C₁～C₆)アルキルおよび(C₁～C₆)アルコキシは、OH、(C₁～C₆)アルコキシ、(C₁～C₆)アルキルチオ、アリール、NR¹₁R¹₂または-C(=O)NR¹₃R¹₄で場合によって置換されており、ここで、各アリールまたはヘテロアリールは、ハロ、(C₁～C₆)アルキル、NR¹₁R¹₂およびNR¹₃R¹₄(C₁～C₆)アルキル-から独立に選択される1または2個の置換基で場合によって置換されており、

R¹₁およびR¹₂のそれぞれは、独立に、水素、(C₁～C₆)アルキル、(C₁～C₆)アルカノイル、(C₁～C₆)アルコキシカルボニル、カルバモイル、N-(C₁～C₆)アルキルアミノカルボニル、アリールまたはヘテロアリールであり、ここで、各(C₁～C₆)アルキル、(C₁～C₆)アルカノイルまたは(C₁～C₆)アルコキシカルボニルは、1個または複数のNR¹₅R¹₆で場合によって置換されているか、あるいはR¹₁およびR¹₂は、それらが結合した窒素と一緒にになって、ピロリジノ、ピペリジノ、ピペラジノ、モルホリノ、チオモルホリノまたはアゼビノ環を形成し、

R¹₃およびR¹₄のそれぞれは、独立に、水素、(C₁～C₆)アルキル、(C₁～C₆)アルカノイル、(C₁～C₆)アルコキシカルボニル、カルバモイル、N-(C₁～C₆)アルキルアミノカルボニル、アリールまたはヘテロアリールであり、ここで、各(C₁～C₆)アルキル、(C₁～C₆)アルカノイルまたは(C₁～C₆)アルコキシカルボニルは、1個または複数のNR¹₅R¹₆で場合によって置換されているか、あるいはR¹₃およびR¹₄は、それらが結合した窒素と一緒にになって、ピロリジノ、ピペリジノ、ピペラジノ、モルホリノ、チオモルホリノまたはアゼビノ環を形成し、

R¹₅およびR¹₆のそれぞれは、独立に、水素、(C₁～C₆)アルキルまたは(C₁～C₆)アルカノイルであるか、あるいはR¹₅およびR¹₆は、それらが結合した窒素と一緒にになって、ピロリジノ、ピペリジノ、ピペラジノ、モルホリノ、チオモルホリノまたはアゼビノ環を形成する]

またはその塩

も提供する。

【0078】

式(I)の化合物は、直鎖の必要とされるポリアゾールおよびアミノ酸を含む中間体またはその保護誘導体を形成し、次いでアミド結合を形成することによってこれを環化し、任意の保護基を場合によって除去し、かつ/または塩を形成することによって調製できる。

【0079】

式(I)の化合物への合成経路の例を、以下のスキーム1～15に提供する。

【0080】

スキーム1

20

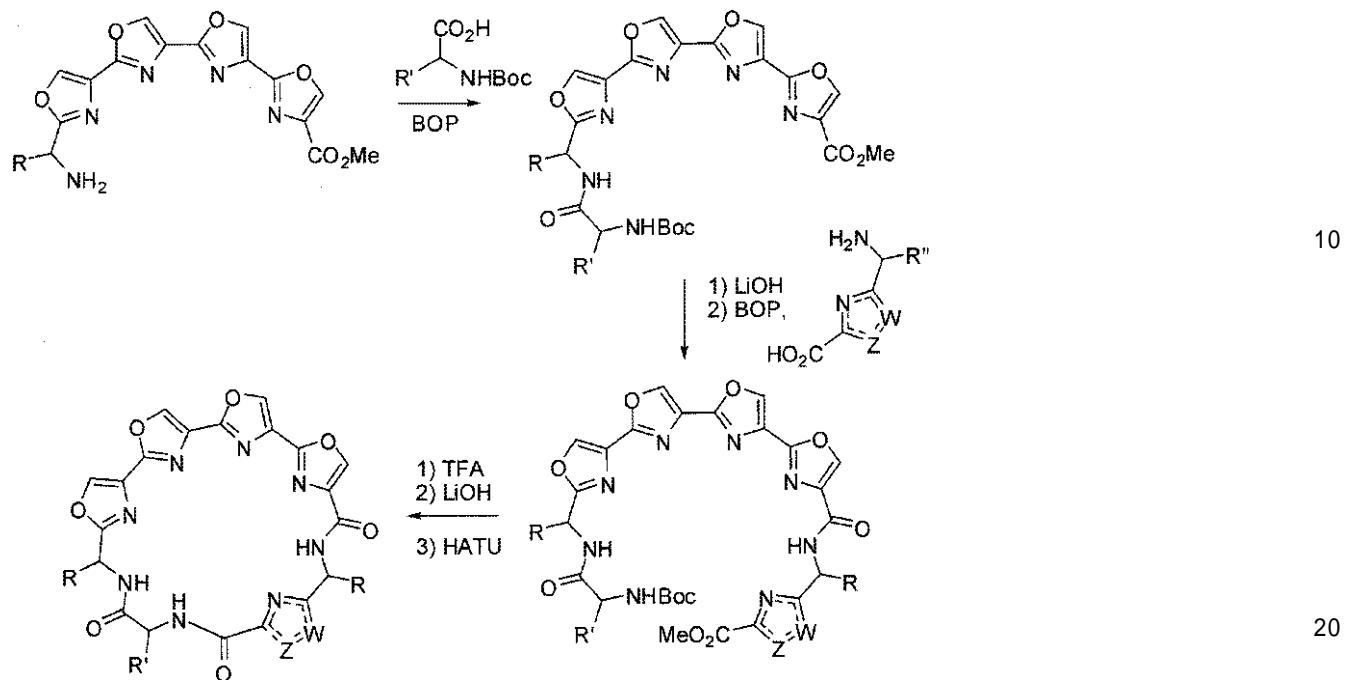
30

40

50

【 0 0 8 1 】

【 化 2 4 】



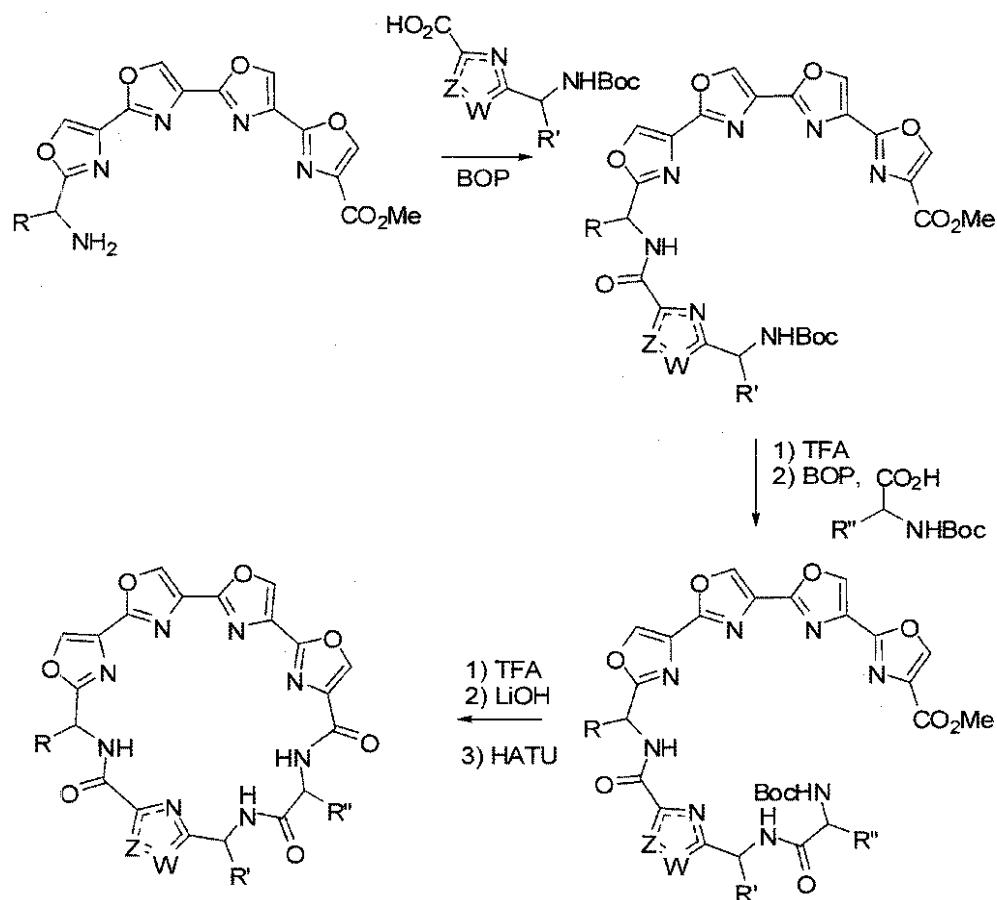
ここで、 $Z = C\ H$ の場合は $W = O$ であり、 $Z = O$ の場合は $W = C\ H$ である。

【 0 0 8 2 】

スキーム 2

【 0 0 8 3 】

【化25】



ここで、 $Z = \text{CH}$ の場合は $W = \text{O}$ であり、 $Z = \text{O}$ の場合は $W = \text{CH}$ である。

【0084】

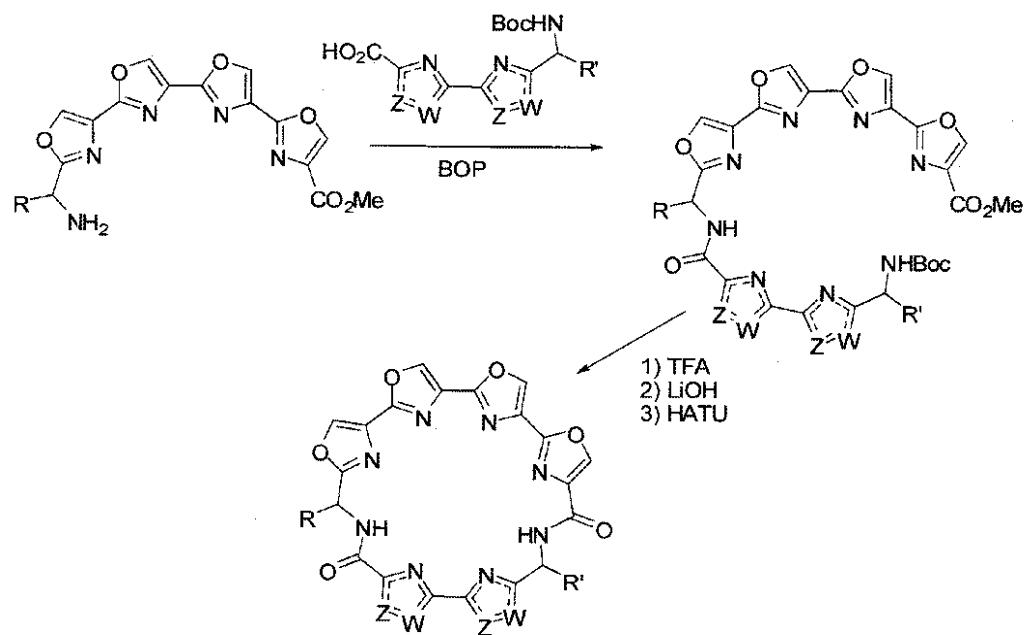
スキーム3

【0085】

【化26】

20

30



ここで、 $Z = \text{CH}$ の場合は $W = \text{O}$ であり、 $Z = \text{O}$ の場合は $W = \text{CH}$ である。

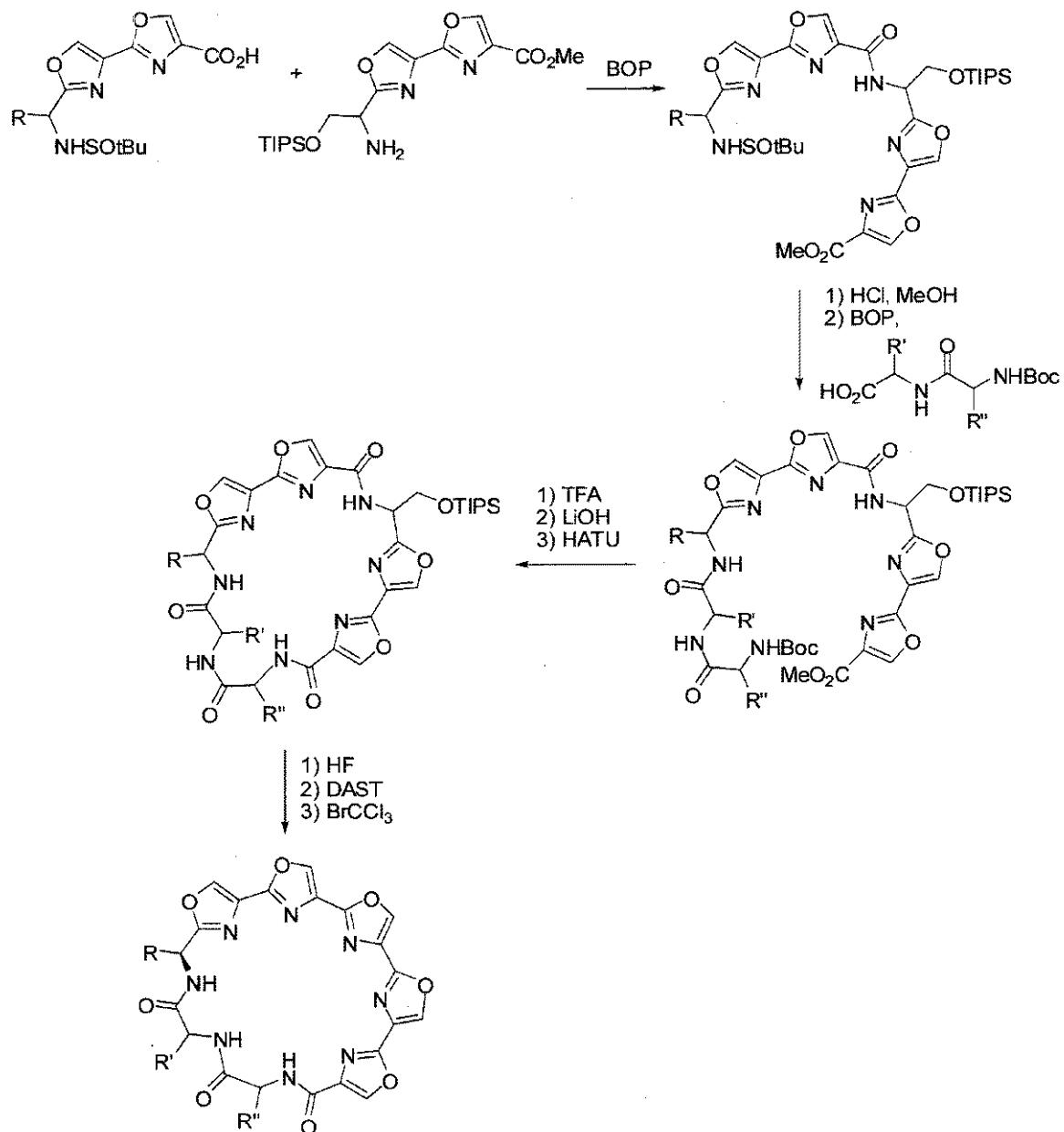
50

【0086】

スキーム4

【0087】

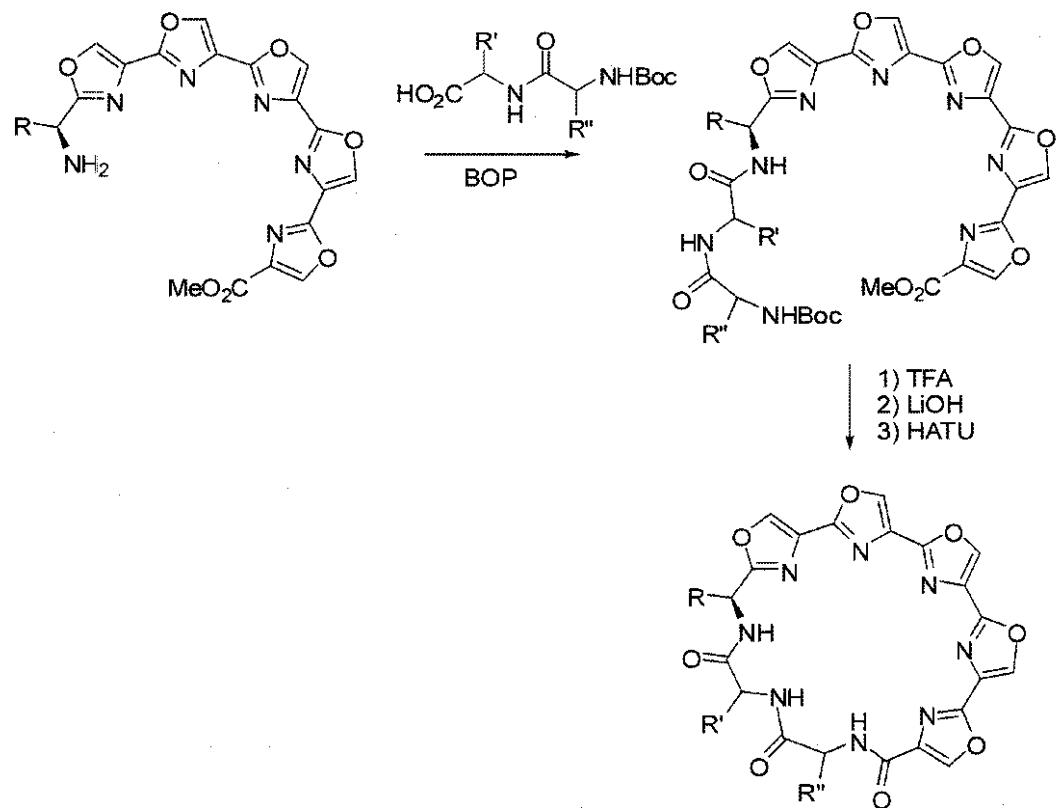
【化27】



スキーム5

【0088】

【化 2 8】

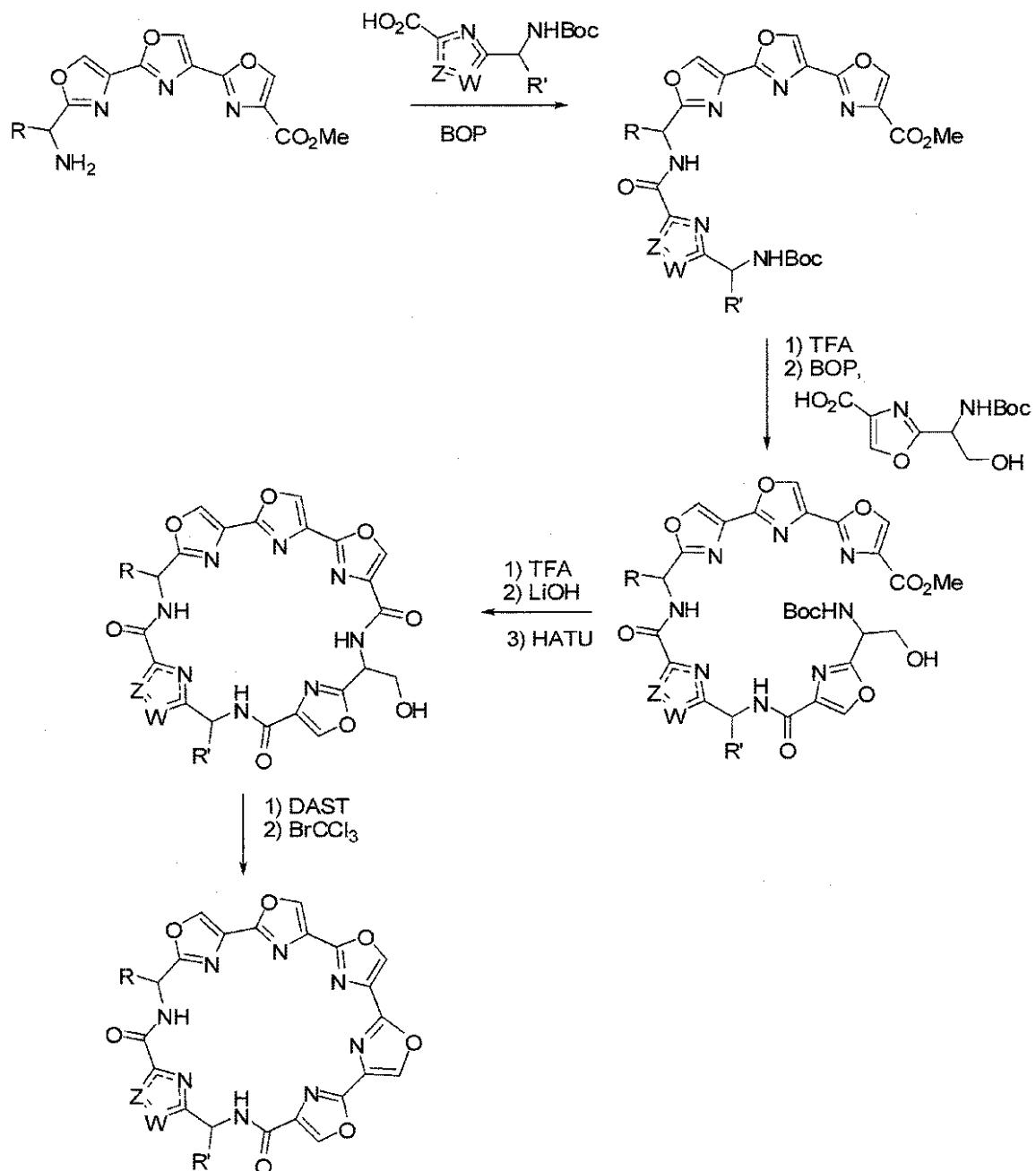


20

20

スキーム 6
【0089】

【化 2 9】



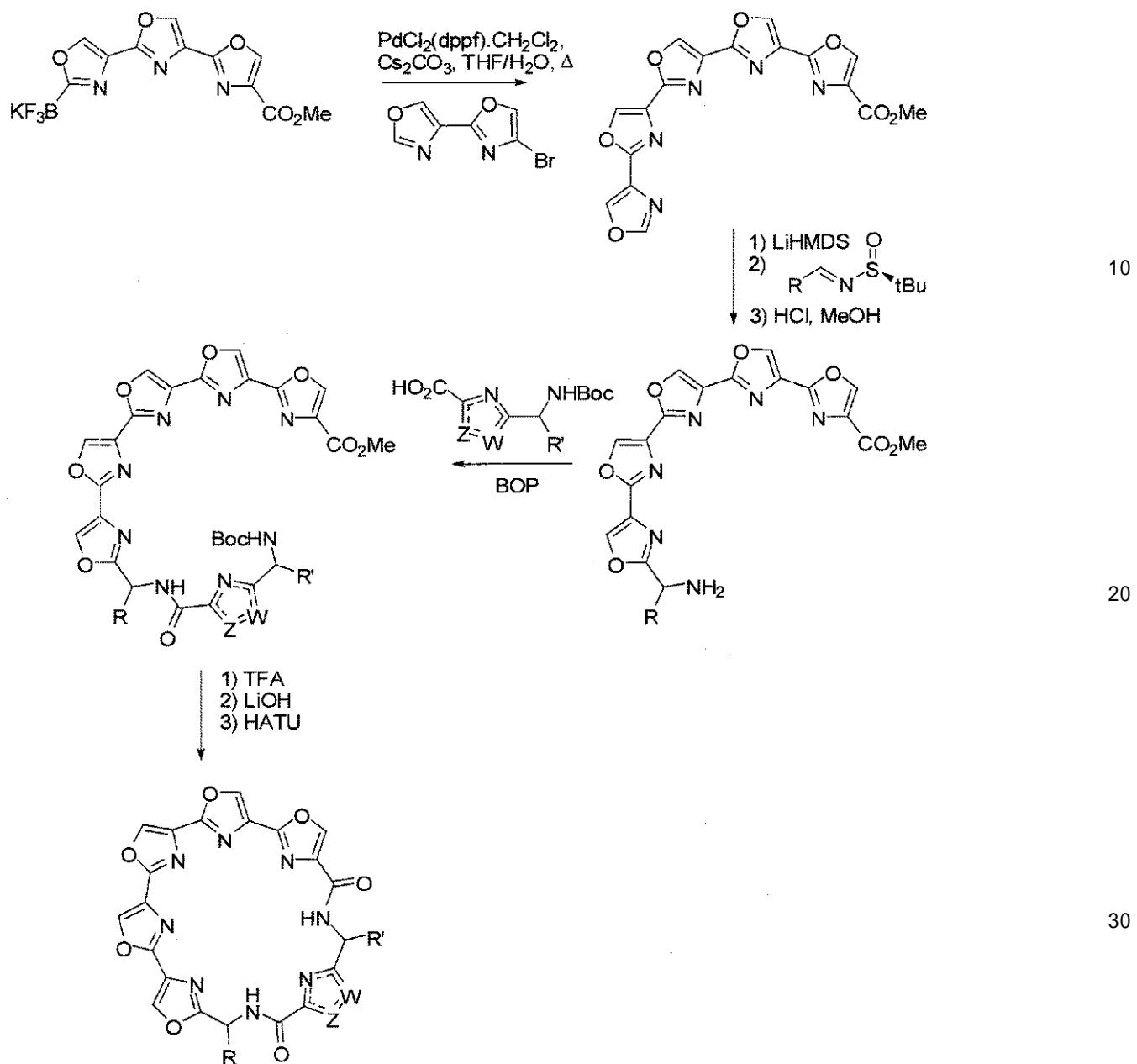
ここで、 $Z = \text{CH}$ の場合は $W = \text{O}$ であり、 $Z = \text{O}$ の場合は $W = \text{CH}$ である。

【0090】

スキーム 7

【0091】

【化30】



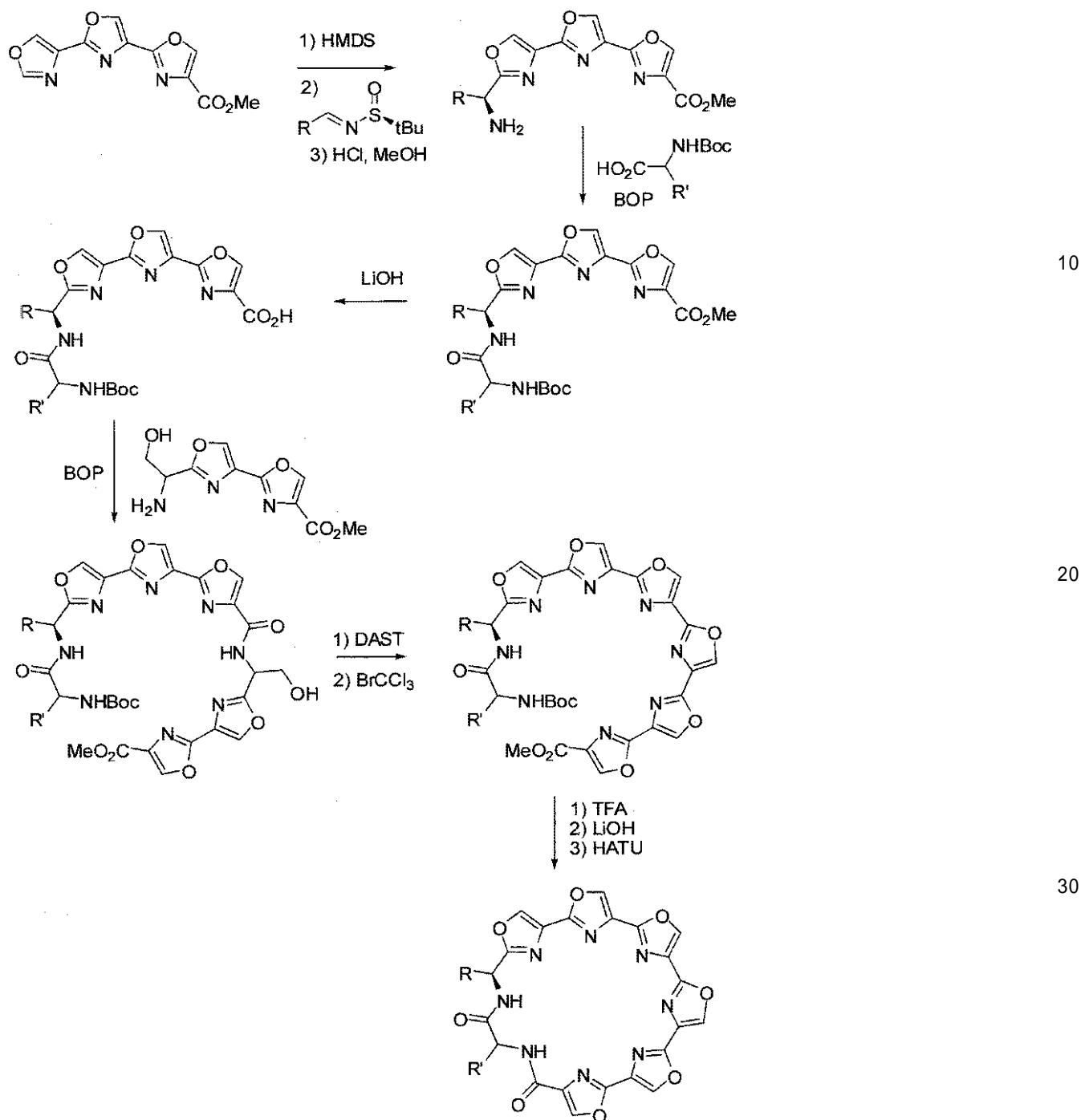
ここで、 $Z = C\ H$ の場合は $W = O$ であり、 $Z = O$ の場合は $W = C\ H$ である。

【0092】

スキーム 8

【0093】

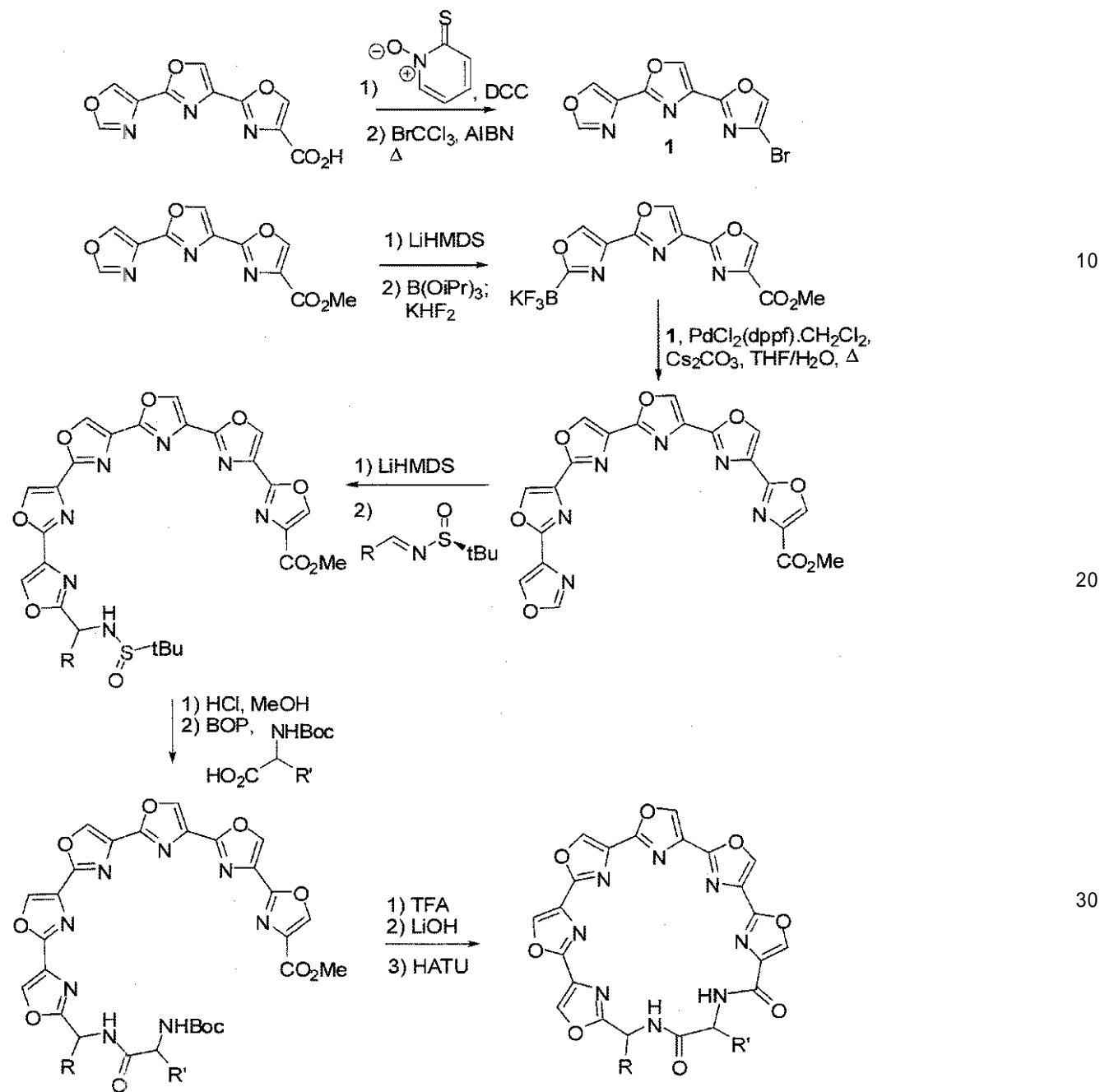
【化31】



スキーム9
【0094】

40

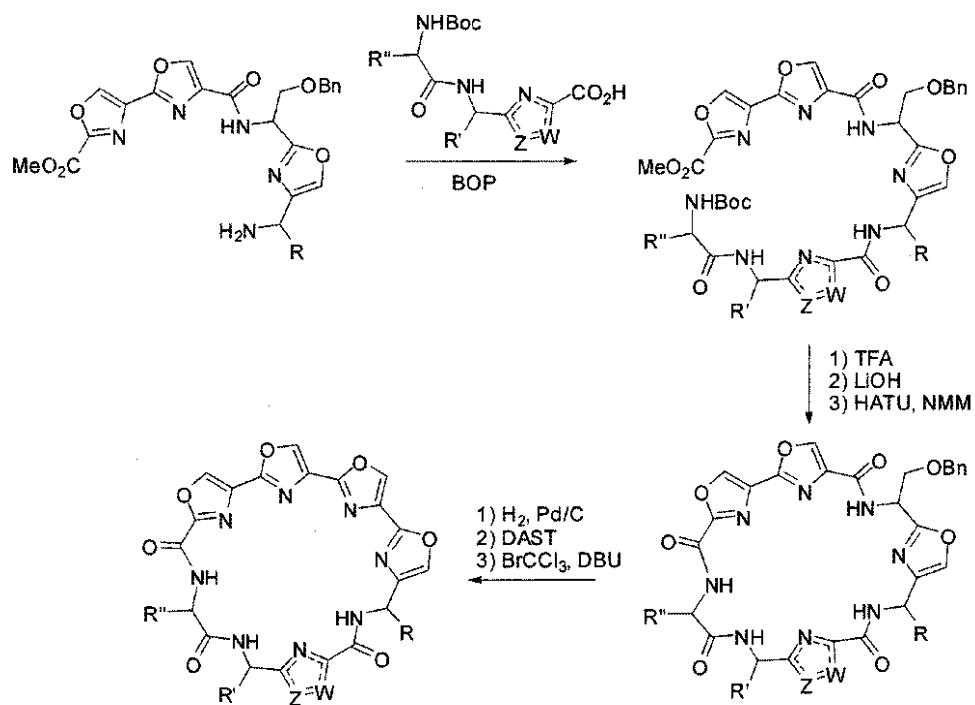
【化32】



スキーム10

【0095】

【化33】



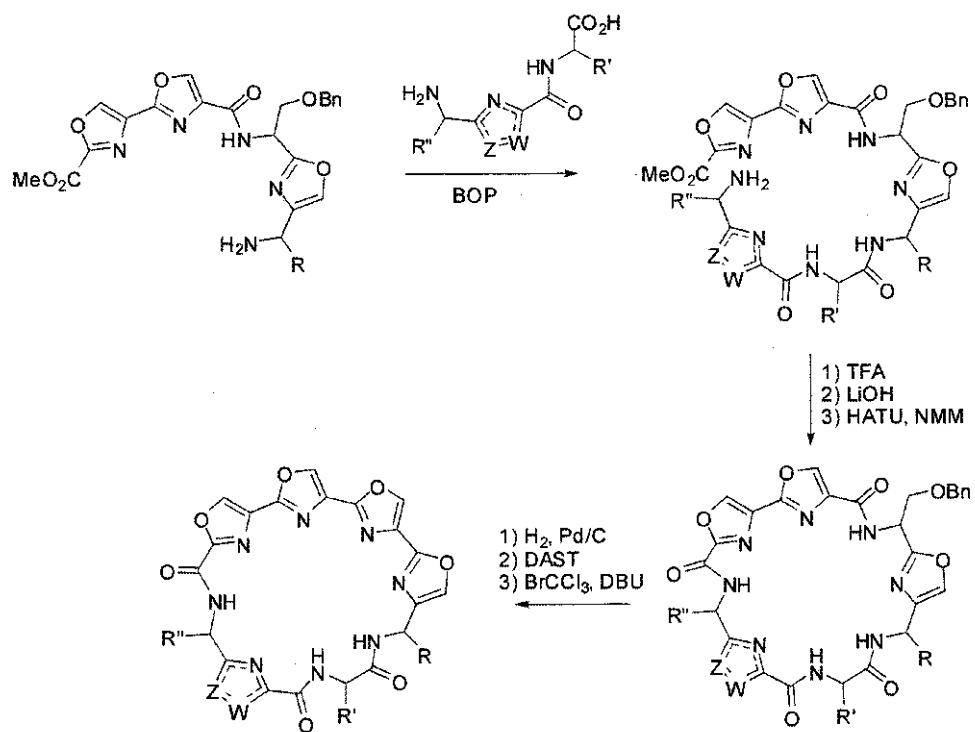
20

20

スキーム11

【0096】

【化34】



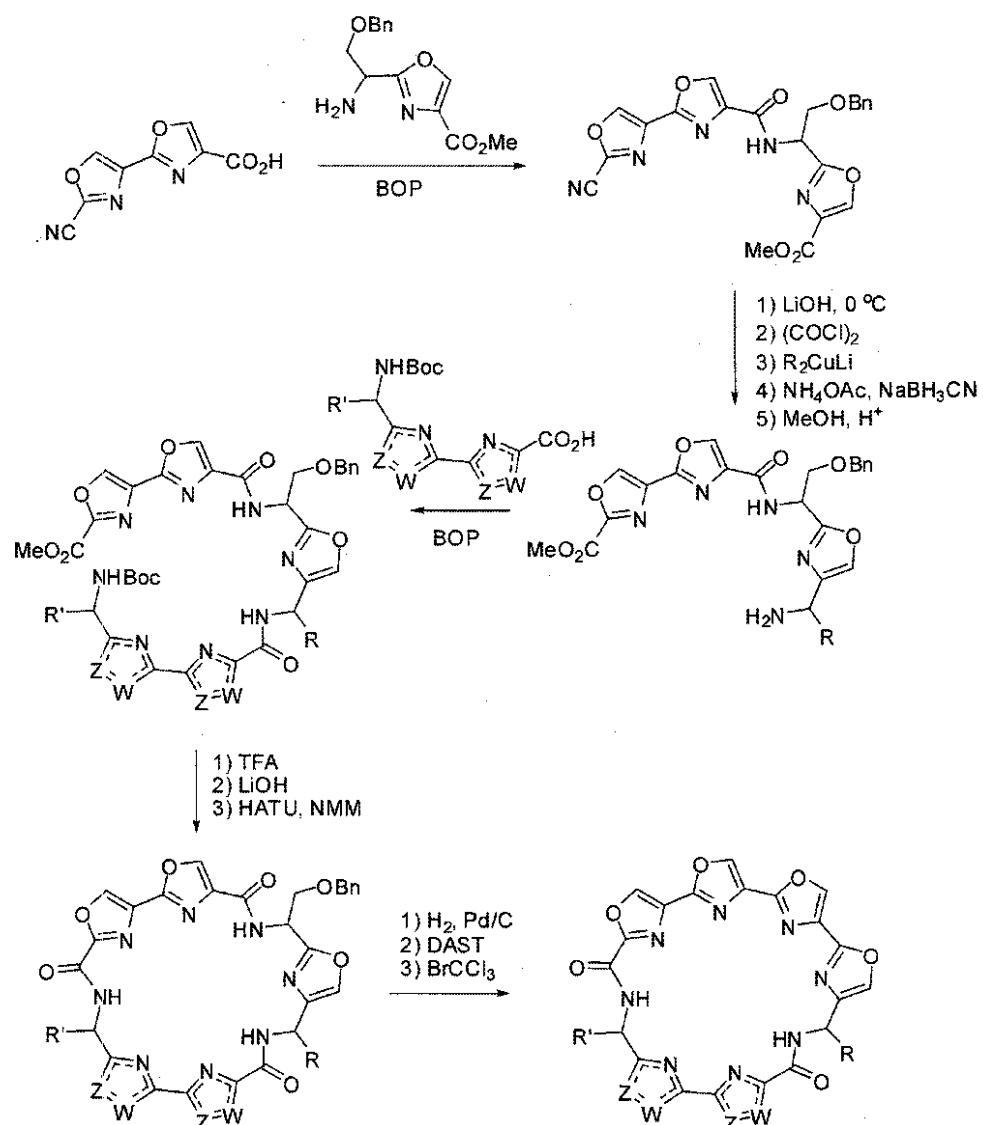
40

40

スキーム12

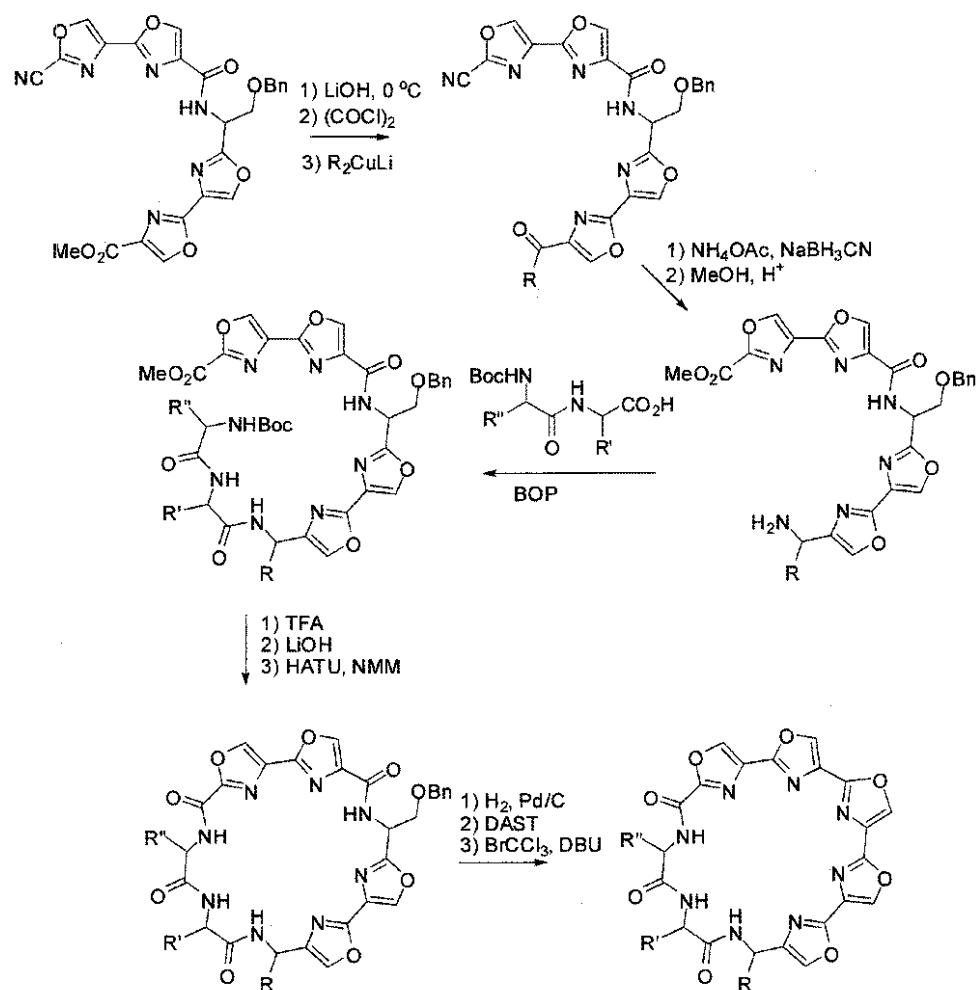
【0097】

【化35】



スキーム13
【0098】

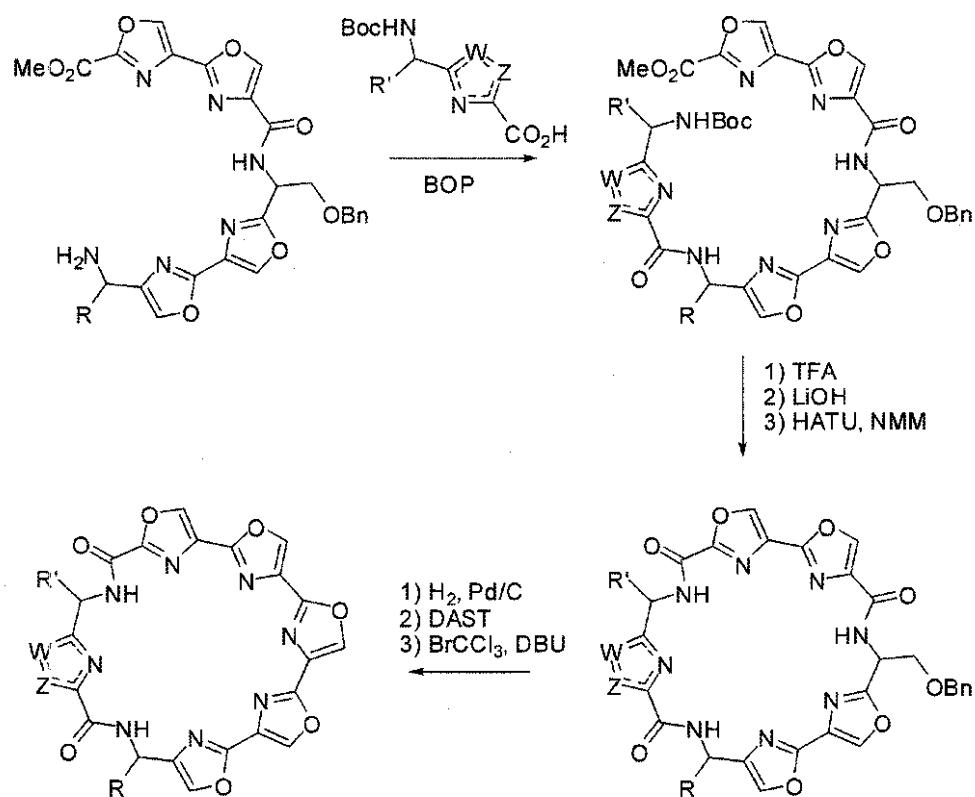
【化 3 6】



スキーム 14

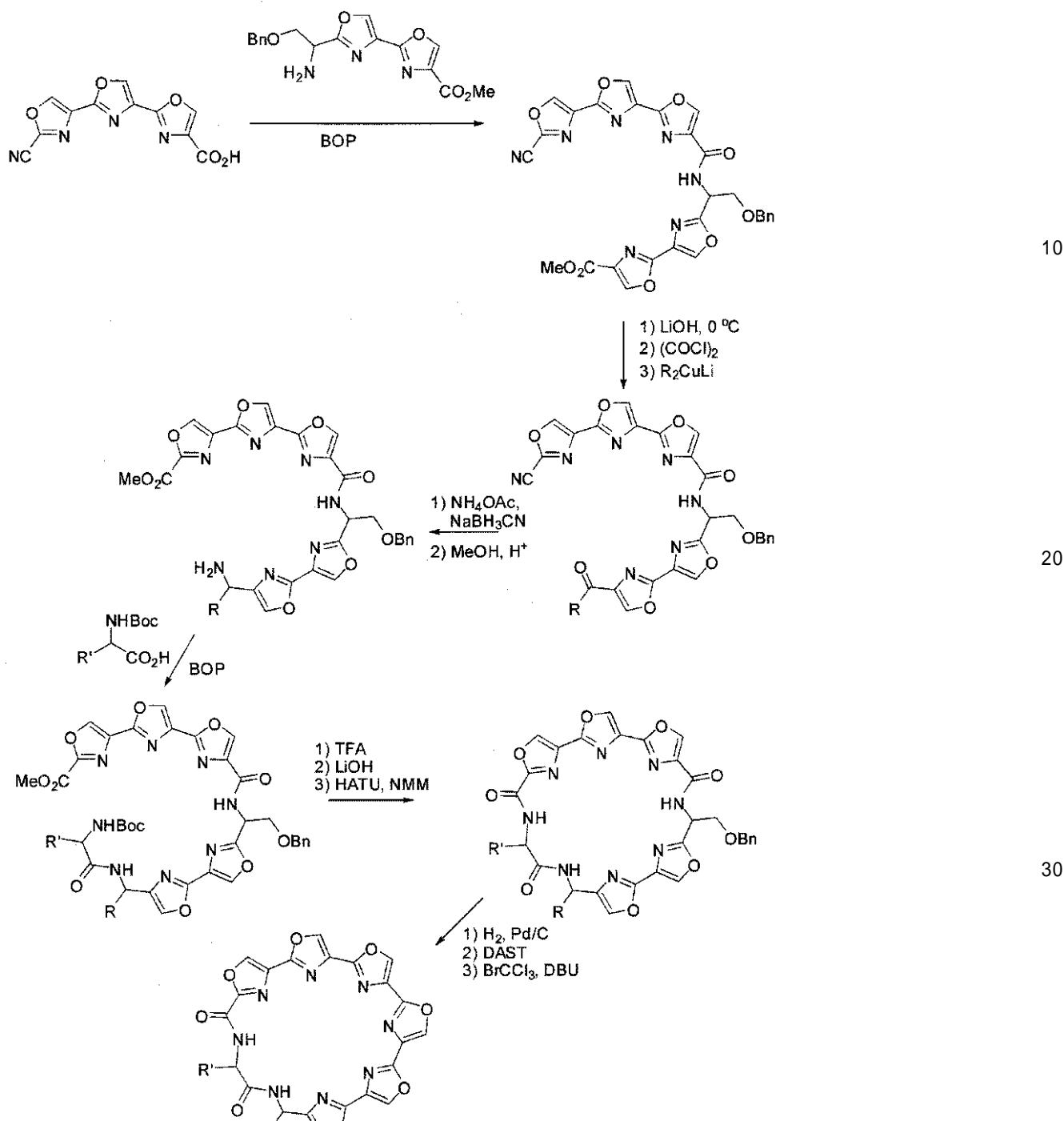
【0099】

【化37】



スキーム15
【0100】

【化38】



化合物が十分に塩基性または酸性である場合、本発明の化合物の塩は、本発明の化合物を単離したま精製するための中間体として有用となり得る。さらに、薬学的に許容される酸塩または塩基塩としての本発明の化合物の投与が適切な場合がある。薬学的に許容される塩の例は、生理的に許容されるアニオンを形成する酸を用いて形成された有機酸付加塩、例えば、トシレート、メタンスルホン酸塩、酢酸塩、クエン酸塩、マロン酸塩、酒石酸塩、コハク酸塩、安息香酸塩、アスコルビン酸塩、-ケトグルタル酸塩および-グリセロリン酸塩である。塩酸塩、硫酸塩、硝酸塩、重炭酸塩および炭酸塩を含む適切な無機塩類も形成され得る。

【0101】

薬学的に許容される塩は、当技術分野において既知の標準的手順を使用して、例えば、

アミン等の十分に塩基性の化合物を適切な酸と反応させて生理的に許容されるアニオンを生じさせることにより、得ることができる。カルボン酸のアルカリ金属（例えば、ナトリウム、カリウムまたはリチウム）またはアルカリ土類金属（例えばカルシウム）塩を作製することもできる。

【0102】

本発明の化合物は、医薬組成物として処方し、ヒト患者等の哺乳動物宿主に、選定された投与経路に適合される種々の形態で、例えば、経口的または非経口的に、静脈内経路、筋肉内経路、局所的経路または皮下経路によって、投与することができる。

【0103】

よって、本化合物は、不活性希釈剤等の薬学的に許容されるビヒクルまたは吸収可能な食用担体と組み合わせて、例えば経口的に全身投与できる。本化合物は、硬殻または軟殻ゼラチンカプセルに封入してもよく、錠剤に圧縮してもよく、または患者食の食品とともに直接組み合わせてもよい。経口治療的投与の場合、活性化合物を1種または複数の賦形剤と組み合わせ、摂取可能な錠剤、口腔錠、トローチ、カプセル、エリキシル剤、懸濁液、シロップ、ウェハース等の形態で使用することができる。そのような組成物および製剤は、少なくとも0.1%の活性化合物を含有していなくてはならない。組成物および製剤の割合は、当然ながら変動し得、便宜的に、所与の単位剤形の重量の約2～約60%であつてよい。そのような治療的に有用な組成物における活性化合物の量は、有効用量レベルが得られるようなものである。

【0104】

錠剤、トローチ、丸薬、カプセル等は、下記：トラガカントガム、アカシア、コーンスタークまたはゼラチン等の結合剤；第二リン酸カルシウム等の賦形剤；コーンスターク、ジャガイモデンプン、アルギン酸等の崩壊剤；ステアリン酸マグネシウム等の滑沢剤；およびスクロース、フルクトース、ラクトースまたはアスパルテーム等の甘味剤も含有し得、あるいはペパーミント、冬緑油もしくはサクランボ香味料等の香味剤もまた添加され得る。単位剤形がカプセルである場合、これは、上記種類の材料に加えて、植物油またはポリエチレングリコール等の液体担体を含有し得る。様々な他の材料がコーティングとして存在し得るか、そうでなければ上記固体単位剤形の物理的形態を改変し得る。例えば、錠剤、丸薬またはカプセルを、ゼラチン、ワックス、セラックまたは砂糖等でコーティングしてよい。シロップまたはエリキシル剤は、活性化合物、甘味剤としてスクロースまたはフルクトース、保存料としてメチルおよびプロピルパラベン、染料、ならびにサクランボまたはオレンジ香味等の香味料を含有し得る。当然ながら、任意の単位剤形を調製する際に使用される任意の材料は、用いられる量で薬学的に許容され、かつ実質的に非毒性でなくてはならない。加えて、活性化合物は、持続放出製剤およびデバイスに組み込まれてよい。

【0105】

活性化合物は、注入または注射によって静脈内または腹腔内に投与してもよい。活性化合物またはその塩の溶液は、非毒性界面活性剤と場合によって混合された水中で調製され得る。分散剤は、グリセロール、液体ポリエチレングリコール、トリアセチンおよびそれらの混合物中ならびに油中で調製され得る。通常の保存および使用条件下では、これらの製剤は微生物の成長を防止するための保存料を含有する。

【0106】

注射または注入に適した医薬剤形は、活性成分を含む無菌水溶液もしくは分散剤または無菌粉末を含み得、これらは、リポソーム中に場合によってカプセル化された、無菌の注射用もしくは注入用溶液または分散剤の即時調製のために適合される。いずれの場合も、最終的な剤形は、製造および保存条件下において、無菌、流動性かつ安定でなくてはならない。液体担体またはビヒクルは、例えば、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、液体ポリエチレングリコール等）、植物油、非毒性グリセリルエステルおよびそれらの適切な混合物を含む、溶媒または液体分散媒質であつてよい。適正な流動性は、例えば、リポソームの形成により、分散剤の場合には必要な粒径

10

20

30

40

50

の維持により、または界面活性剤の使用により、維持できる。微生物の活動の防止は、様々な抗菌および抗真菌剤、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、チメロサール等によってもたらされ得る。多くの場合、等張剤、例えば、糖類、緩衝液または塩化ナトリウムを含むことが好ましい。注射用組成物の持続的吸収は、組成物中で吸収を遅延させる作用物質、例えば、モノステアリン酸アルミニウムおよびゼラチンの使用によってもたらされ得る。

【0107】

無菌の注射用溶液は、必要量の活性化合物を適切な溶媒に、必要に応じて上記に列挙した様々な他の成分とともに組み込み、続いて濾過滅菌することによって調製できる。無菌の注射用溶液の調製用の無菌粉末の場合、調製の好ましい方法は、真空乾燥および凍結乾燥技術であり、これにより、活性成分の粉末および予め無菌濾過した溶液中に存在する任意のさらなる所望の成分が得られる。

10

【0108】

局所投与の場合、本化合物は、例えばそれらが液体の場合、純粋な形態で適用され得る。しかしながら、概して、固体であっても液体であってもよい皮膚科学的に許容される担体と組み合わせて、組成物または処方物としてそれらを皮膚に投与することが望ましい。

【0109】

有用な固体担体は、タルク、粘土、微結晶性セルロース、シリカ、アルミナ等の微粉化した固体を含む。有用な液体担体は、水、アルコールもしくはグリコールまたは水・アルコール/グリコール混和物を含み、この中に本化合物を有効レベルで、場合によって非毒性界面活性剤の助力により溶解しまたは分散させることができる。香料等のアジュバントおよびさらなる抗菌剤を添加して、所与の使用のための特性を最適化することができる。得られた液体組成物は、吸収性パッドから適用されても、絆創膏および他の包帯剤に含浸させるために使用されても、またはポンプ式もしくはエアゾール噴霧器を使用して患部に噴霧されてもよい。

20

【0110】

合成ポリマー、脂肪酸、脂肪酸塩およびエステル、脂肪アルコール、変性セルロースまたは変性無機材料等の増粘剤を液体担体とともに用いて、使用者の皮膚への直接適用用の塗布可能なペースト、ゲル、軟膏、石鹼等を形成することもできる。

30

【0111】

式(I)の化合物を皮膚へ送達するために使用され得る有用な皮膚科学的組成物の例は、当技術分野において既知であり、例えば、Jacquetら(米国特許第4,608,392号)、Geria(米国特許第4,992,478号)、Smithら(米国特許第4,559,157号)およびWortzman(米国特許第4,820,508号)を参照されたい。

【0112】

式(I)の化合物の有用な用量は、それらのインビトロ活性およびインビブ活性を動物モデルにおいて比較することによって決定できる。マウスおよび他の動物における有効用量のヒトへの外挿方法は当技術分野において既知であり、例えば、米国特許第4,938,949号を参照されたい。

40

【0113】

概して、ローション等の液体組成物中における式(I)の化合物の濃度は、約0.1~2.5重量%、好ましくは約0.5~1.0重量%である。ゲルまたは粉末等の半固体または固体組成物における濃度は、約0.1~5重量%、好ましくは約0.5~2.5重量%である。

【0114】

治療において使用するために必要な化合物またはその活性塩もしくは誘導体の量は、選択された特定の塩だけでなく、投与経路、治療されている状態の性質ならびに患者の年齢および状態によっても変動し、最終的には担当医または臨床医の裁量による。

【0115】

50

しかしながら、概して、適切な用量は、1日当たり約0.5～約100mg/kg（例えば、約10～約75mg/体重kg）の範囲内（例えば、1日当たりレシピエントの体重1キログラムにつき3～約50mg）、好ましくは、6～90mg/kg/日の範囲内、最も好ましくは、15～60mg/kg/日の範囲内である。

【0116】

化合物は、例えば、単位剤形当たり5～1000mg、便宜的に10～750mg、最も便宜的に50～500mgの活性成分を含有する単位剤形で便宜的に投与される。

【0117】

理想的には、活性成分は、約0.5～約75μM、好ましくは約1～50μM、最も好ましくは約2～約30μMの活性化合物のピーク血漿濃度を達成するように投与すべきである。これは、例えば、場合によって生理食塩水中の活性成分の0.05～5%溶液の静脈注射によって、または約1～100mgの活性成分を含有するボーラスとして経口投与することによって達成できる。望ましい血中レベルは、約0.01～5.0mg/kg/時間を提供するための持続注入によって、または約0.4～15mg/kgの活性成分（複数可）を含有する間欠注入によって維持できる。10

【0118】

望ましい用量は、便宜的に、単回用量で、または適切な間隔で投与される分割した用量として、例えば1日当たり2、3、4回以上の分割用量として提示され得る。サブ用量自体を、例えば、注入器からの複数の吸入または複数滴の眼への適用によって等、いくつかの不連続な疎らに間隔を空けた投与にさらに分割してよい。20

【0119】

本発明の化合物は、他の治療剤、例えば、癌の治療に有用な他の作用物質と組み合わせて投与してもよい。したがって、一実施形態において、本発明は、式(I)の化合物または薬学的に許容されるその塩、少なくとも1種の他の治療剤および薬学的に許容される希釈剤または担体を含む組成物も提供する。本発明は、式(I)の化合物または薬学的に許容されるその塩、少なくとも1種の他の治療剤、包装材料、ならびに癌を治療するために本発明の化合物または薬学的に許容されるその塩および他の治療剤（1種または複数）を動物に投与するための説明書を含むキットも提供する。

【0120】

本発明の化合物の、G-四重鎖DNAを安定化する能力は、当技術分野において既知の薬理学モデルを使用して、または以下に記載する試験Aを使用して決定できる。30

【0121】

試験A G-四重鎖DNAの安定化

分析を実施して、核酸の二重鎖、三重鎖および四重鎖形態を結合し、熱的に安定化する作用物質の能力を決定することができる。この目的のために、核酸のUV吸光度をHDXVの不在下および存在下における温度の関数としてモニターする。二重鎖および三重鎖核酸の融解は、概して、260nmでの濃色シフト(hyperchromic shift)に関連し、一方、四重鎖核酸の融解は、295nmでの淡色シフト(hypochromic shift)に関連する。よって、二重鎖および三重鎖の温度依存性の吸光度を260nmでモニターし、対応する四重鎖吸光度を295nmでモニターする。STDNA、p(rA)·p(rU)、p(rA)·p(dT)、p(dA)·2p(dT)、p(rA)·2p(rU)、d(T₂A₃)₄およびr(UG₄U)を、DNA二重鎖、RNA二重鎖、ハイブリッドDNA·RNA二重鎖、DNA三重鎖、RNA三重鎖、DNA四重鎖およびRNA四重鎖の代表的モデルとしてそれぞれ使用する。すべてのUV融解研究は、カリウムイオンの存在下、pH7.5で行う。40

【0122】

G-四重鎖DNAを安定化する化合物の能力は、以下に記載する試験Bを使用して決定することもできる。

【0123】

試験B 温度依存性の分光光度法

10

20

30

40

50

温度依存性の吸収実験は、熱電気制御のセルホルダーが装備された A V I V モデル 14 D S 分光光度計 (A v i v Biomedical, Lakewood, NJ) で行う。すべての吸光度研究に 1.0 cm の経路長を有する石英セルを使用する。温度依存性の吸収プロファイルを、260 (二重鎖および三重鎖の場合) または 295 (四重鎖の場合) nm のいずれかにおいて、5 秒の平均化時間で取得する。温度を 0.5 増分で上昇させ、試料を各温度設定で 1.5 分間平衡化させる。四重鎖融解研究において、d (T₂AG₃)₄、9AP、15AP および 21AP の濃度はストランド中 5 μM (ヌクレオチド中 120 μM) であり、一方、r (UG₄U) の濃度はストランド中 20 μM (ヌクレオチド中 120 μM) である。二重鎖および三重鎖融解研究において、核酸濃度は、塩基対中 15 μM (ヌクレオチド中 30 μM) または塩基トリプル中 15 μM (ヌクレオチド中 45 μM) であり、HXDV 濃度は、存在する場合、15 μM である。すべての UV 融解実験用の緩衝液は、10 mM の EPPS (pH 7.5) を含有する。加えて、十分な KCl を各溶液に添加して、総 K⁺ 濃度を、d (T₂AG₃)₄ および p (rA) · p (dT) に対して 150 mM、r (UG₄U) に対して 2 mM、ST DNA に対して 50 mM、p (dA) · 2p (dT) に対して 250 mM、または p (rA) · 2p (rU) に対して 20 mM のいずれかにする。UV 融解実験においてそれらを使用する前に、すべての核酸溶液を 90° で 5 分間予熱し、4 時間かけて室温にゆっくり冷却する。

10

20

30

【0124】

本発明の化合物の抗増殖活性は、当技術分野において既知の薬理学モデルを使用して、または以下に記載する試験 C を使用して決定できる。

【0125】

試験 C MTT アッセイを使用する G - 四重鎖安定剤の評価

細胞株は、それらの相対的なテロメラーゼ活性に関するデータ、多様な器官部位、利用可能な比較データ、および無胸腺ヌードマウスにおいて固体腫瘍を形成するそれらの能力を含む 1 つまたは複数の要因に基づいて選択する。MTT アッセイの利点は、細胞毒性 / 細胞増殖抑制活性を容易に決定できることである。細胞を 37° で 4 日間培養し、続いて MTT (3-[4,5-ジメチルチオゾール (dimethylthiazolyl)-2-イル] - 2,5-ジフェニルテトラゾリウムプロミド (Sigma) (0.1 mg / ml) を添加する。細胞を MTT で 3 時間処理し、次いで 100 μl の 100% DMSO に溶解する。マイクロプレートリーダー (BIO-RAD 製のモデル 3550 UV) を使用して、OD₅₇₀ における吸光度を計測する。MTT 値を、Cellfectin 単独で処理した細胞の OD₅₇₀ に対して正規化する。各化合物のストック溶液を調製する。MTT アッセイは、分光分析および 96 ウエルプレートを使用して実施する。

【0126】

ここで、下記の非限定的な実施例により、本発明を説明する。

【実施例】

【0127】

(実施例 1)

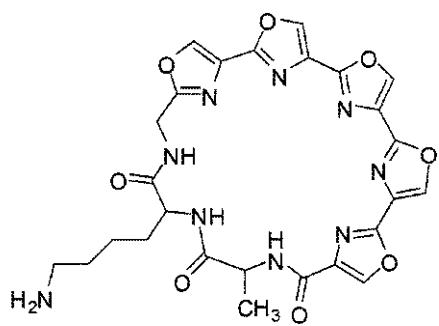
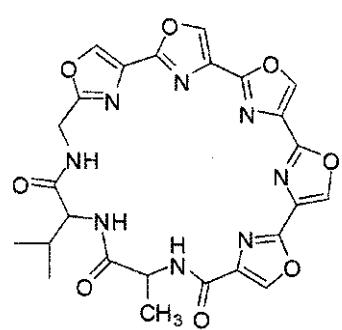
本発明の代表的化合物の調製

本明細書に記載されているものと同様の手順を使用して、下記の本発明の代表的化合物を調製できる。

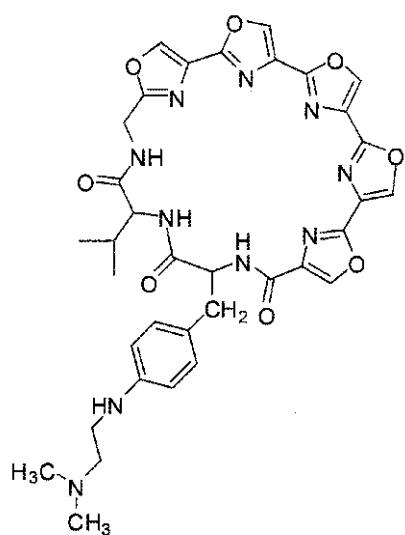
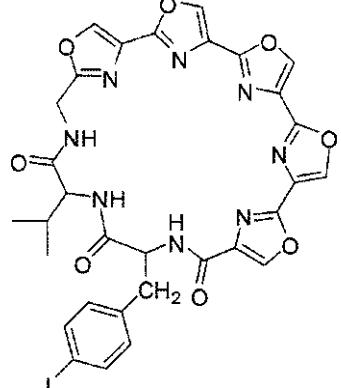
40

【0128】

【化 3 9】



10



20

(実施例 2)

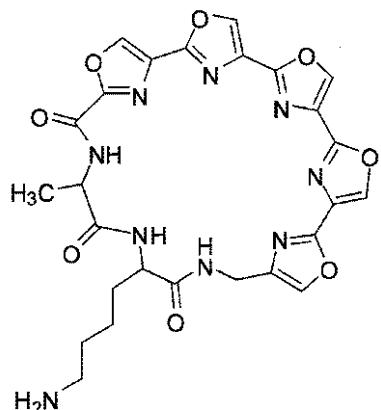
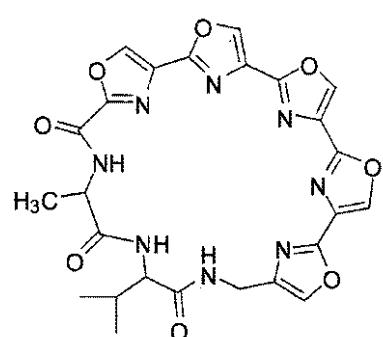
本発明の代表的化合物の調製

本明細書に記載されているものと同様の手順を使用して、下記の本発明の代表的化合物
を調製できる。

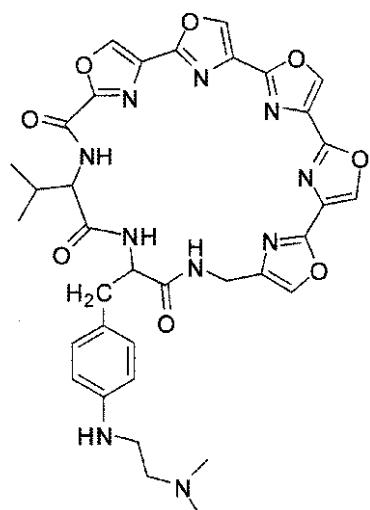
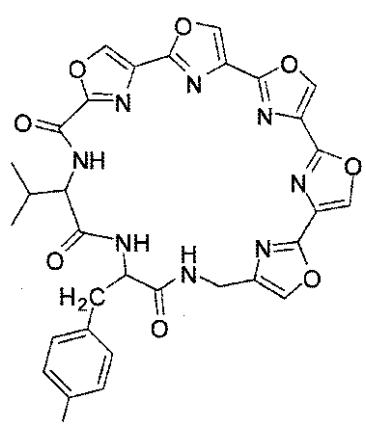
【0129】

30

【化40】



10



20

(実施例3)

下記は、ヒトにおける治療的または予防的使用のための、式Iの化合物（「化合物X」）
30
）を含有する代表的な医薬剤形を説明するものである。

【0130】

【表1】

(i) 錠剤1	<u>mg/錠</u>	
化合物X=	100.0	
ラクトース	77.5	
ポビドン	15.0	
クロスカルメロースナトリウム	12.0	
微結晶性セルロース	92.5	
ステアリン酸マグネシウム	<u>3.0</u>	
	300.0	
(ii) 錠剤2	<u>mg/錠</u>	10
化合物X=	20.0	
微結晶性セルロース	410.0	
デンプン	50.0	
グリコール酸デンプンナトリウム	15.0	
ステアリン酸マグネシウム	<u>5.0</u>	
	500.0	
(iii) カプセル	<u>mg/カプセル</u>	20
化合物X=	10.0	
コロイド状二酸化ケイ素	1.5	
ラクトース	465.5	
アルファ化デンプン	120.0	
ステアリン酸マグネシウム	<u>3.0</u>	
	600.0	
(iv) 注射1(1mg/ml)	<u>mg/ml</u>	
化合物X=(遊離酸形態)	1.0	
リン酸二ナトリウム	12.0	
リン酸一ナトリウム	0.7	
塩化ナトリウム	4.5	
1.0Nの水酸化ナトリウム溶液 (7.0~7.5にpH調整)	適量	
注射用水	適量添加し1mL	30
(v) 注射2(10mg/ml)	<u>mg/ml</u>	
化合物X=(遊離酸形態)	10.0	
リン酸一ナトリウム	0.3	
リン酸二ナトリウム	1.1	
ポリエチレングリコール400	200.0	
0.1Nの水酸化ナトリウム溶液 (7.0~7.5にpH調整)	適量	
注射用水	適量添加し1mL	
(vi) エアゾール	<u>mg/缶</u>	40
化合物X=	20.0	
オレイン酸	10.0	
トリクロロモノフルオロメタン	5,000.0	
ジクロロジフルオロメタン	10,000.0	
ジクロロテトラフルオロエタン	5,000.0	

上記の製剤は、薬学分野において既知である従来の手順によって得ることができる。

【0131】

すべての刊行物、特許および特許文献は、参照により個々に組み込まれるかの如く、参照により本明細書に組み込まれる。本発明は、様々な特定のおよび好ましい実施形態および技術を参照して記載されている。しかしながら、本発明の趣旨および範囲内のまま、多

くの変形および修正が為され得ることを理解すべきである。

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/US2008/072025
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		
<i>C07D 498/22(2006.01)i, A61K 31/424(2006.01)i, A61P 35/00(2006.01)i</i>		
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 as above		
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 practicable, search terms used) eKIPASS(KIPO internal), STN(CA plus), "Keywords: macrocyclic oxazole and cancer "		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P,X	SATYANARAYANA M et al., "Ring-closing metathesis for the synthesis of a highly G-quadruplex selective macrocyclic hexaoxazole having enhanced cytotoxic potency.", Bioorg Med Chem Lett. 1 Jul 2008(Epub 2008 May 15), Vol.18, No.13, pp.3802-4. See Scheme 3 HXDV	34-36
X A	MINHAS G.S. et al., "Synthesis and G-quadruplex stabilizing properties of a series of oxazole-containing macrocycles", Bioorganic & medicinal chemistry letters, 2006, vol.16 no.15, pp.3891-3895 See Scheme 2	34-36 1-3,38-39
X A	BARBIERI CM et al., "Defining the mode, energetics and specificity with which a macrocyclic hexaoxazole binds to human telomeric G-quadruplex DNA.", Nucleic Acids Res. 2007(Epub 2007 Apr 22.), Vol.35, No.10, pp.3272-86. See Figure 1	34-36 1-3,38-39
A	SOHDA KY et al., "YM-216391, a novel cytotoxic cyclic peptide from Streptomyces nobilis. II. Physico-chemical properties and structure elucidation.", J Antibiot (Tokyo). Jan 2005, Vol.58, No.1, pp.32-6. See Figure 1	1-3,34-36,38-39
<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 application or patent 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 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 16 JANUARY 2009 (16.01.2009)	Date of mailing of the international search report 19 JANUARY 2009 (19.01.2009)	
Name and mailing address of the ISA/KR  Korean Intellectual Property Office Government Complex-Daejeon, 139 Seonsa-ro, Seo-gu, Daejeon 302-701, Republic of Korea Facsimile No. 82-42-472-7140	Authorized officer YEON, Kyeong Sook Telephone No. 82-42-481-5612	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US2008/072025

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	KR 10-2004-0014437 A (TAIHO PHARMACEUTICAL CO., LTD.) 20 June 2002 See Formula (II)	1-3,34-36,38-39
A	CHATTOPADHYAY S.K et al., "Convergent synthesis of a 24-membered macrocyclic hexaoxazole derivative related to the novel telomerase inhibitor telomestatin", Tetrahedron letters, 2006, v.47 no.45, pp.7897-7900 See Scheme 1-3	1-3,34-36,38-39
A	MARSON, CHARLES M et al., "Synthesis of the penta-oxazole core of telomestatin in a convergent approach to poly-oxazolemacrocycles", Organic & biomolecular chemistry, 2006, vol.4 no.21, pp.3892-3893 See Scheme 3	1-3,34-36,38-39

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No. PCT/US2008/072025

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. Claims Nos.: **41-42**
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Claims 41-42 pertain to methods for treatment (or screening) of the human or animal body by therapy/diagnostic methods, and thus relate to a subject matter which this International Searching Authority is not required, under Article 17(2)(a)(i) of the PCT and Rule 39.1(iv) of the Regulation under the PCT, to search.
2. Claims Nos.: **46-47**
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
Claims 46-47 can not make meaningful search because they refer to multiple dependent claims not to be drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).
3. Claims Nos.: **4-33,37,40-45**
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No.

PCT/US2008/072025

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date	
KR 10-2004-0014437 A	14.02.2004	AT 298342 T AU 2002-222604 B2 AU 2002-22604 A1 AU 2260402 A CA 2436942 A1 CA 2436942 C CN 1253458 C CN 1479742 A DE 60111651 D1 DE 60111651 T2 EP 1350794 A1 EP 1350794 B1 EP 1350794 A4 ES 2240336 T3 JP 4006589 B2 PT 1350794 T US 2004-0049029 A1 US 6818764 B2 WO 02-48153 A1		15.07.2005 24.06.2002 24.06.2002 24.06.2002 20.06.2002 20.06.2002 26.04.2006 03.03.2004 28.07.2005 18.05.2006 08.10.2003 22.06.2005 22.12.2004 16.10.2005 14.11.2007 30.09.2005 11.03.2004 16.11.2004 20.06.2002

フロントページの続き

(51) Int.CI.	F I	テーマコード(参考)
A 6 1 P 35/02	(2006.01)	A 6 1 P 35/02
A 6 1 P 1/04	(2006.01)	A 6 1 P 1/04
A 6 1 P 25/00	(2006.01)	A 6 1 P 25/00
A 6 1 K 31/424	(2006.01)	A 6 1 K 31/424

(81)指定国 AP(BW,GH,GM,KE,LS,MW,MZ,NA,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,MD,RU,TJ,TM),EP(AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,MT,NL,NO,PL,PT,RO,SE,SI,SK,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,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,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PG,PH,PL,PT,RO,RS,RU,SC,SD,SE,SG,SK,SL,SM,ST,SV,SY,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,ZA,ZM,ZW

(71)出願人 510029759

ライス, ジョセフ イー.
アメリカ合衆国 ニュージャージー 08529, イースト ウィンザー, オックスフォード
ドライブ 5

(74)代理人 100078282

弁理士 山本 秀策

(74)代理人 100062409

弁理士 安村 高明

(74)代理人 100113413

弁理士 森下 夏樹

(72)発明者 ラボイエ, エドモンド ジェイ.

アメリカ合衆国 ニュージャージー 08550, プリンストン ジャンクション, ギルフォード コート 3

(72)発明者 ライス, ジョセフ イー.

アメリカ合衆国 ニュージャージー 08529, イースト ウィンザー, オックスフォード
ドライブ 5

F ターム(参考) 4C072 AA03 BB04 CC06 CC13 DD10 EE03 FF10 GG07 HH02

4C086 AA01 AA03 CB22 MA01 MA04 NA14 ZA02 ZA59 ZA66 ZA81

ZB26 ZB27