

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第6272982号  
(P6272982)

(45) 発行日 平成30年1月31日(2018.1.31)

(24) 登録日 平成30年1月12日(2018.1.12)

(51) Int.Cl.	F I
<b>C07C 239/20</b> (2006.01)	C07C 239/20 C S P
<b>A61K 31/165</b> (2006.01)	A61K 31/165
<b>A61P 43/00</b> (2006.01)	A61P 43/00 1 1 1
<b>A61P 35/00</b> (2006.01)	A61P 35/00

請求項の数 17 外国語出願 (全 25 頁)

(21) 出願番号	特願2016-251551 (P2016-251551)
(22) 出願日	平成28年12月26日(2016.12.26)
(62) 分割の表示	特願2014-512133 (P2014-512133) の分割
原出願日	平成24年5月25日(2012.5.25)
(65) 公開番号	特開2017-101040 (P2017-101040A)
(43) 公開日	平成29年6月8日(2017.6.8)
審査請求日	平成29年1月24日(2017.1.24)
(31) 優先権主張番号	61/490, 141
(32) 優先日	平成23年5月26日(2011.5.26)
(33) 優先権主張国	米国 (US)

(73) 特許権者	507277642 インディアナ ユニバーシティー リサーチ アンド テクノロジー コーポレーション INDIANA UNIVERSITY RESEARCH AND TECHNOLOGY CORPORATION アメリカ合衆国 46202 インディア ナ州 インディアナポリス インディアナ アベニュー 518
-----------	--

最終頁に続く

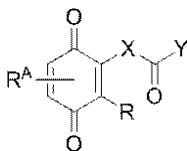
(54) 【発明の名称】 APE1媒介疾患を処置するためのキノン化合物

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

次の式

【化1】



式中、

R<sup>A</sup> は、二つのメトキシ置換基を表し、

R は、アルキルであり、

X は CH = C R<sup>X</sup> であり、ここで、R<sup>X</sup> は C<sub>1</sub> - C<sub>10</sub> アルキルであり、およびY は NR<sup>2</sup> OR<sup>2</sup> であり、ここで、各 R<sup>2</sup> は、無関係に、水素およびアルキルからなる群より選ばれる、化合物またはその薬学上許容可能な塩。

【請求項2】

R はメチルである、請求項1の化合物。

【請求項3】

少なくとも1つの R<sup>2</sup> は水素である、請求項1または2の化合物。

【請求項4】

少なくとも1つの R<sup>2</sup> はアルキルである、請求項1または2の化合物。

10

20

## 【請求項 5】

1つのR<sup>2</sup>はアルキルであり、および、1つのR<sup>2</sup>は水素である、請求項1または2の化合物。

## 【請求項 6】

R<sup>2</sup>の双方はメチルである、請求項1、2、または4のいずれか一項の化合物。

## 【請求項 7】

R<sup>x</sup>はC<sub>1</sub>-C<sub>9</sub>アルキルである、請求項1~6のいずれか一項の化合物。

## 【請求項 8】

R<sup>x</sup>はC<sub>9</sub>アルキルである、請求項1~7のいずれか一項の化合物。

## 【請求項 9】

R<sup>x</sup>はn-ノニルである、請求項1~8のいずれか一項の化合物。

10

## 【請求項 10】

R<sup>x</sup>はC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルである、請求項1~6のいずれか一項の化合物。

## 【請求項 11】

R<sup>x</sup>はC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキルである、請求項1~6のいずれか一項の化合物。

## 【請求項 12】

R<sup>x</sup>はC<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>アルキルである、請求項1~6のいずれか一項の化合物。

## 【請求項 13】

R<sup>x</sup>はメチルである、請求項1~6のいずれか一項の化合物。

## 【請求項 14】

請求項1乃至13のいずれか一項の一以上の化合物が含まれる医薬組成物。

20

## 【請求項 15】

さらに一以上の担体、または賦形剤、またはそれらの組合せが含まれる、請求項14の組成物。

## 【請求項 16】

Ape1抑制に対応する病気を処置するための、請求項1乃至13のいずれか一項の一以上の化合物が含まれる、単位用量または単位剤形組成物。

## 【請求項 17】

Ape1抑制に対応する病気を処置するための医薬の製造における、請求項1乃至15のいずれか一項の一以上の化合物または組成物の使用。

30

## 【発明の詳細な説明】

## 【関連出願の相互参照】

## 【0001】

この出願は、合衆国法典第35巻(35 U.S.C)米国特許法第119条(e)に基づき、2011年5月26日付け出願の合衆国仮出願番号第61/490141号による優先権を主張し、それをここに参照することによって明示的に組み込む。

## 【技術分野】

## 【0002】

ここに記載される発明は、Ape1媒介疾患を処置するための化合物および組成物に関する。特に、ここに説明する発明は、Ape1媒介疾患を治療するためのキノン化合物およびそれらを含む製薬上組成物に関連する。

40

## 【0003】

背景および発明の概略

## 【0004】

脱プリン/脱ピリミジン部位エンドヌクレアーゼ(Ape1)は、また、酸化還元エフェクター因子(Ref-1)としても知られ(以下、Ape1/Ref-1またはApe1と称し)、二元的役割を有する酵素である。そのDNA塩基除去修復(BER)活性に加え、Ape1/Ref-1はまた、転写因子を活性な還元状態に維持する酸化還元エフェクターとしても機能する。

## 【0005】

50

Ape1/Ref-1は、たとえば、HIF-1、NF、AP-1およびp53、ならびに他の既知および未知のもののようないくつかの転写因子のDNA結合活性を刺激することが示されており、これらは伝えられているところでは、腫瘍生存および進行に関係する〔Evans (エバンス)ら、Mutat Res (ミューテーション・リサーチ)、2000、461、83〕。Ape1/Ref-1の発現は、胸(乳房)、頸部(子宮頸部)、生殖(胚)細胞腫瘍、成体およびペディアトリック(小児)の神経膠腫、骨肉腫、横紋筋肉腫、非小細胞(性肺)癌、および多発(性)骨髄腫を含め、さまざまな癌において変化することが示されている〔Puglisi (プリージ)ら、Oncol Rep (オンコロジー・レポート)、2002、9、11; Thomson (トムソン)ら、Am J Pediatr Hematol Oncol (ジ・アメリカン・ジャーナル・オブ・ペディアトリック・ヘマトロジー/オンコロジー)、2001、23、234; Roberston (ロバーストン)ら、Cancer Res (キアンサー・リサーチ)、2001、61、2220; Puglisiら、Anticancer Res (アンチキアンサー・リサーチ)、2001、21、4041; Koukourakis (コウコウラキス)ら、Int J Radiat Oncol Biol Phys (インターナショナル・ジャーナル・オブ・ラジエーション・オンコロジー、バイオロジー、フィジックス)、2001、50、27; Kakolyris (カコリリス)ら、Br J Cancer (ブリティッシュ・ジャーナル・オブ・キアンサー)、1998、77、1169; Bobola (ボボラ)ら、Clin Cancer Res (クリニカル・キアンサー・リサーチ: アン・オフィシャル・ジャーナル・オブ・ジ・アメリカン・アソシエーション・フォー・キアンサー・リサーチ)、2001、7、3510〕。また、高度なApe1/Ref-1の発現は、化学放射線療法のための不良転帰(poor outcome)、不十分な完全寛解(完全奏効)率、より一層短いローカル再発無症状期(shorter local relapse-free interval)、より一層不十分な生存、および高い血管形成と関連している(Koukourakisら、Int J Radiat Oncol Biol Phys、2001、50、27; Kakolyrisら、Br J Cancer、1998、77、1169; Bobolaら、Clin Cancer Res、2001、7、3510)。

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0006】

血管形成は癌の増殖および転移の重要な構成要素である。癌性腫瘍の部位での新たな血管の形成は、血流に入り、そして体の他の部分に広がる腫瘍細胞についての加速された腫瘍増殖および拡張のための栄養源ならびに経路を提供する。このように、血管形成の効果的抑制は、癌の増殖および拡散を遅らせるか、または防止するための有用なメカニズムである。Ape1/Ref-1活性での増加は血管形成と関連している。血管内皮(細胞)増殖因子(VEGF)は、脈管形成および血管形成の双方に關与する重要なシグナル伝達タンパク質である。Ape1/Ref-1は、血管内皮(細胞)増殖因子(VEGF)遺伝子の低酸素応答エレメント上に形成される低酸素誘導転写複合体の構成要素である〔Ziel (ツィエル)ら、Faseb J (FASEB・ジャーナル: オフィシャル・パブリケーション・オブ・ザ・フェデレーション・オブ・アメリカン・ソサエティーズ・フォー・エクスペリメンタル・バイオロジー)、2004、18、986〕。

【0007】

癌に加えて、変化した血管形成は、数ある中で、循環器(心血管)疾患、慢性炎症性疾患、関節リウマチ、糖尿病性網膜症、変性性黄斑症、水晶体後線維増殖症、特発性肺線維症、急性成体呼吸窮迫症候群、喘息、子宮内膜症、乾癬、ケロイド、および全身性硬化症に關連する病的状態の一因となる。血管形成の抑制は、変化した血管形成を伴う病気の改善または予防のための望ましい臨床転帰である。

【0008】

その役割を考慮すれば、酸化還元部位は、病理において受け入れられるように見え、その部位によって媒介される病気を処置するため、化合物および組成物が必要とされる。

【課題を解決するための手段】

【0009】

第二級アミドまたはアシルヒドロキシルアミンの側鎖を含むキノン化合物が、Ape1の酸化還元機能の有力なインヒビターであり、そして従ってApe1によって媒介される癌、およ

10

20

30

40

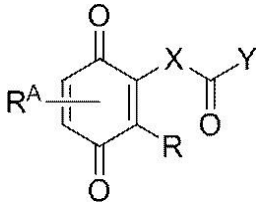
50

び他の病気において有用であることが発見された。

【0010】

本発明の一つの例証となる具体化において、以下の式の化合物がここに記載され、すなわち

【化1】



10

の化合物であり、またはその製薬上許容可能な塩、水和物、溶媒和物、または形態学上の形式であり、

式中、

$R^A$ は、それぞれ無関係に、水素およびアルコキシから選ばれる二つの置換基を表し、ここでは水素は $R^A$ の両方ではなく、または

$R^A$ は、随意に置換される縮合アリール環を表し、

$R$ は、水素またはハロ、またはアルキル、ヘテロアルキルシクロアルキル、シクロヘテロアルキル、アルコキシ、ヘテロアルコキシシクロアルコキシ、シクロヘテロアルコキシ、アルキルチオ、ヘテロアルキルチオシクロアルキルチオ、またはシクロヘテロアルキルチオであり、それらの各々は随意に置換され、

20

$X$ は、アルキレン、アルケニレン、またはアルキニレンであり、それらの各々は随意に置換され、および

$Y$ は $N(R^1)_2$ または $NR^2OR^2$ であり、ここでは各 $R^1$ は、無関係に、アルキルヘテロアルキル、シクロアルキル、およびシクロヘテロアルキルからなる群より選ばれ、それらの各々は随意に置換され、または $R^1$ の双方は、随意に置換された複素環を形成するために付加される窒素と一緒にされ、ここでは各 $R^2$ は、無関係に、水素、アルキルヘテロアルキル、シクロアルキル、およびシクロヘテロアルキルからなる群より選ばれ、それらの各々は随意に置換され、およびプロドラッグ基であり、または $R^2$ の双方は、随意に置換された複素環を形成するために付加される窒素および酸素と一緒にされる。

30

【0011】

その他に、先の化合物の種々の類型（ジーナス）および亜類型（サブジーナス）がここに記載される。そのような類型および亜類型は、基 $R^A$ 、 $R$ 、 $X$ 、 $Y$ 、 $R^1$ 、および $R^2$ の様々な代わりの実施形態によって例証的に規定される。したがって、各々の $R^A$ 、 $R$ 、 $X$ 、 $Y$ 、 $R^1$ 、および $R^2$ の種々の類型および亜類型のすべての可能な組合せは、ここに記載され、そして本発明の化合物のそのような追加の例証となる実施形態を表しているとして理解すべきである。さらに、これらの化合物のそのような追加の例証的な実施形態の各々が、ここに記載される組成物、方法、および/または使用のいずれかにおいて用いることができることが理解されるべきである。

40

【0012】

別の実施形態では、化合物の一つまたはそれよりも多くを含有する製薬上の組成物が、ここに記載される。1つの見地において、組成物は、癌、またはApe1によって媒介される他の病気を有する受動体を処置するための一つまたはそれよりも多くの化合物の治療上有効な量を含む。組成物としては、制限されないが、他の治療上活性な化合物、および/または一つまたはそれよりも多くの担体、希釈剤、賦形剤、およびその他同種類のものなどを含め、他の成分および/または原材料を含むことができると理解されるべきである。別の実施形態において、癌、またはApe1によって媒介される他の病気を有する受動体を処置するための化合物および製薬上組成物を使用するための方法もまた、ここに記載される。一つの見地では、これらの方法には、ここに記載される化合物および/または組成物

50

の一つまたはそれよりも多くを、癌、またはApe1によって媒介される他の病気を有する受動体に投与するステップが含まれる。別の見地では、これらの方法には、ここに記載される一つまたはそれよりも多くの化合物および/または組成物の治療上有効な量を、癌、またはApe1によって媒介される他の病気を有する受動体を処置するために投与することが含まれる。別の実施形態において、癌、またはApe1によって媒介される他の病気を有する受動体を処置するために、薬の製造におけるそれらの化合物および組成物の使用もまた、ここに記載される。一つの見地では、薬は、癌、またはApe1によって媒介される他の病気を有する受動体を処置するために、一つまたはそれよりも多く（一以上）の化合物および/または組成物の治療上有効な量を含む。

【0013】

10

ここに記載される化合物は、単独でか、または同一または異なる作用の様式によって治療上有効でありうるそれらの化合物を含め、Ape1によって媒介される病気を処置するために、有用な他の化合物と組み合わせて用いることがここで理解される。加えて、ここに記載される化合物は、Ape1によって媒介される病気の他の症状を処置するために投与される他の化合物と組み合わせて用いることがここで理解される。

【図面の簡単な説明】

【0014】

【図1】移植臓腫瘍の減少において、ここに記載した化合物6aの有効性を、未処置コントロールと比較して示す。

【発明を実施するための形態】

20

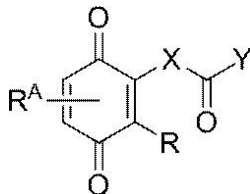
【0015】

詳細な記載

本発明のいくつかの例証となる実施形態は、次の列挙した項目によって説明される。すなわち、

1. 次の式

【化2】



30

式中、

$R^A$ は、それぞれ無関係に、水素およびアルコキシからなる群より選ばれる二つの置換基を表し、ここでは水素は $R^A$ の両方ではなく、または

$R^A$ は、随意に置換される縮合アリール環を表し、

Rは、水素またはハロ、またはアルキル、ヘテロアルキルシクロアルキル、シクロヘテロアルキル、アルコキシ、ヘテロアルコキシシクロアルコキシ、シクロヘテロアルコキシ、アルキルチオ、ヘテロアルキルチオシクロアルキルチオ、またはシクロヘテロアルキルチオであり、それらの各々は随意に置換され、

40

Xは、アルキレン、アルケニレン、またはアルキニレンであり、それらの各々は随意に置換され、および

Yは $N(R^1)_2$ または $NR^2OR^2$ であり、ここでは各 $R^1$ は、無関係に、アルキルヘテロアルキル、シクロアルキル、およびシクロヘテロアルキルからなる群より選ばれ、それらの各々は随意に置換され、または $R^1$ の双方は、随意に置換された複素環を形成するために付加される窒素と一緒にされ、ここでは各 $R^2$ は、無関係に、水素、アルキルヘテロアルキル、シクロアルキル、およびシクロヘテロアルキルからなる群より選ばれ、それらの各々は随意に置換され、およびプロドラッグ基であり、または $R^2$ の双方は、随意に置換された複素環を形成するために付加される窒素および酸素と一緒にされる化合物またはその薬学上許容可能な塩。

50

## 【 0 0 1 6 】

- 2 . 各 $R^A$ はアルコキシである、項1に關係する化合物。
- 3 . 各 $R^A$ はメトキシである、項1または2に關係する化合物。
- 4 .  $R^A$ は随意に置換されたベンゾを表す、項1に關係する化合物。
- 5 .  $R^A$ はベンゾを表す、項1に關係する化合物。
- 6 . Rは、水素またはハロ、またはアルキル、ヘテロアルキルシクロアルキル、またはシクロヘテロアルキルで、それらの各々は随意に置換される、先行する項のいずれか一項に關係する化合物。
- 7 . Rはアルキルまたはヘテロアルキルであり、それらの各々は随意に置換される、先行する項のいずれか一項に關係する化合物。 10
- 8 . Rは随意に置換されたアルキルである、先行する項のいずれか一項に關係する化合物。
- 9 . Rはアルキルである、先行する項のいずれか一項に關係する化合物。
- 10 . Rはメチルである、先行する項のいずれか一項に關係する化合物。
- 11 . Rはアルコキシである、項1乃至8のいずれか一項に關係する化合物。
- 12 . Rはメトキシである、項1乃至8のいずれか一項または項11に關係する化合物。
- 13 . Rはアルキルチオである、項1乃至8のいずれか一項に關係する化合物。
- 14 . Rはメチルチオである、項1乃至8のいずれか一項または項13に關係する化合物。
- 15 . Rはハロである、項1乃至8のいずれか一項に關係する化合物。
- 16 . Xは随意に置換されたアルキレンである、先行する項のいずれか一項に關係する化合物。 20
- 17 . Xはエポキシアルキレンである、先行する項のいずれか一項に關係する化合物。
- 18 . Xは随意に置換されたアルケニレンである、先行する項のいずれか一項に關係する化合物。
- 19 . Xはアルキル置換されたアルケニレンである、先行する項のいずれか一項に關係する化合物。
- 20 . Xは随意に置換された(E)-アルケニレンである、先行する項のいずれか一項に關係する化合物。
- 21 . Xはアルキル置換された(E)-アルケニレンである、先行する項のいずれか一項に關係する化合物。 30
- 22 . Xはアルキル置換されたエテニレンである、先行する項のいずれか一項に關係する化合物。
- 23 . Xは $\text{CHCR}^X$ であり、および $R^X$ は $C_1$ - $C_{10}$ アルキルである、先行する項のいずれか一項に關係する化合物。
- 24 .  $R^X$ は $C_1$ - $C_9$ アルキルである、先行する項のいずれか一項に關係する化合物。
- 25 .  $R^X$ は $C_9$ アルキルである、先行する項のいずれか一項に關係する化合物。
- 26 .  $R^X$ はn-ノニルである、先行する項のいずれか一項に關係する化合物。
- 27 .  $R^X$ は $C_1$ - $C_6$ アルキルである、先行する項のいずれか一項に關係する化合物。
- 28 .  $R^X$ は $C_1$ - $C_4$ アルキルである、先行する項のいずれか一項に關係する化合物。
- 29 .  $R^X$ は $C_3$ - $C_4$ アルキルである、先行する項のいずれか一項に關係する化合物。 40
- 30 .  $R^X$ はメチルである、先行する項のいずれか一項に關係する化合物。
- 31 . 各 $R^1$ は随意に置換されたアルキルである、先行する項のいずれか一項に關係する化合物。
- 32 . 各 $R^1$ はアルキルである、先行する項のいずれか一項に關係する化合物。
- 33 . 各 $R^1$ はメチルである、先行する項のいずれか一項に關係する化合物。
- 34 . 少なくとも1つの $R^1$ はヒドロキシアルキルである、項1乃至31のいずれか一項に關係する化合物。
- 35 . 一つの $R^1$ はヒドロキシアルキルである、項1乃至31のいずれか一項または項34に關係する化合物。
- 36 . 少なくとも1つの $R^1$ はポリヒドロキシアルキルである、項1乃至31のいずれか一項 50

に關係する化合物。

37. 一つのR<sup>1</sup>はポリヒドロキシアルキルである、項1乃至31のいずれか一項または項36に關係する化合物。

38. 一つのR<sup>1</sup>はペンタヒドロキシヘキシルである、項1乃至31、36のいずれか一項、または項37に關係する化合物。

39. R<sup>1</sup>の双方は、ピロリジン、ピペリジン、ピペラジン、モルホリン、ピロリジノン、ピペリジノン、ピペラジノン、およびモルホリノンからなる群より選ばれる随意に置換された複素環を形成するために付加される窒素と一緒にされる、項1乃至30のいずれか一項に關係する化合物。

40. R<sup>1</sup>の双方は、ピペリジン、ピペラジン、モルホリン、およびピペリジノンからなる群より選ばれる随意に置換された複素環を形成するために付加される窒素と一緒にされる、項1乃至30のいずれか一項または項39に關係する化合物。

41. R<sup>1</sup>の双方は、ピロリジン、ピペリジン、ピペラジン、モルホリン、ピロリジノン、ピペリジノン、ピペラジノン、およびモルホリノンからなる群より選ばれるアルキル置換された複素環を形成するために付加する窒素と一緒にされる、項1乃至30、39のいずれか一項または項40に關係する化合物。

42. R<sup>1</sup>の双方は、アルキル置換されたピペラジンを形成するために付加される窒素と一緒にされる、項1乃至30、または項39乃至41のいずれか一項に關係する化合物。

43. 少なくとも一つのR<sup>2</sup>は水素である、先行する項のいずれか一項に關係する化合物。

44. 少なくとも一つのR<sup>2</sup>は随意に置換されたアルキルである、先行する項のいずれか一項に關係する化合物。

45. 少なくとも一つのR<sup>2</sup>はアルキルである、先行する項のいずれか一項に關係する化合物。

46. R<sup>2</sup>の双方はアルキルである、項1乃至42、44のいずれか一項、または項45に關係する化合物。

47. R<sup>2</sup>の双方ではメチルである、項1乃至42、または項44乃至46のいずれか一項に關係する化合物。

48. R<sup>2</sup>の双方は、オキサゾリジン、オキサジン、オキサゼピン (oxazapine)、オキサゾリジノン、オキサジノン、およびオキサゼピノン (oxazapinone) からなる群より選ばれる随意に置換された複素環を形成するために付加される窒素および酸素と一緒にされる、項1乃至42のいずれか一項に關係する化合物。

49. R<sup>2</sup>の双方は、オキサゾリジン、オキサジン、およびオキサゼピンからなる群より選ばれる随意に置換された複素環を形成するために付加される窒素および酸素と一緒にされる、項1乃至42のいずれか一項、または項48に關係する化合物。

50. 項1乃至49のいずれか一項の一以上の化合物が含まれる、製薬上組成物。

51. Ape1抑制に対応する病気を処置するために項1乃至49のいずれか一項の一以上の化合物が含まれる、単位用量または単位剤形組成物。

52. さらに一以上の担体、希釈剤、または賦形剤、またはそれらの組合せを含む、項50または51の組成物、または単位用量、または単位剤形。

53. 宿主動物においてApe1抑制に対応する病気を処置するための方法であって、請求項1乃至19のいずれか一項の一以上の化合物の治療上有効な量が含まれる組成物、または請求項1乃至19のいずれか一項の一以上の化合物を含み、随意にさらに一以上の担体、希釈剤、または賦形剤、またはそれらの組合せが含まれる製薬上組成物を、宿主動物に投与するステップを含む、方法。

54. 宿主動物はヒトである、項53の方法。

55. Ape1抑制に対応する病気を処置するための薬の製造における、項1乃至52のいずれか一項の一以上の化合物または組成物の使用。

56. Ape1抑制に対応する病気を処置するための、項1乃至52のいずれか一項の化合物または組成物。

10

20

30

40

50

## 【0017】

前述の項目の集合を列挙することで、特長のすべての可能な組合せ、およびすべての可能な亜類型およびサブコンビネーション（組み合わせられる各要素）が記載されることを理解すべきである。たとえば、 $R^A$ をアルコキシに制限するとき、 $R$ は、アルキルまたはヘテロアルキルで、それらの各々が随意に置換されるものに、または代わりに、随意に置換されたアルキルに、または代わりに、アルキルチオ、およびその他に制限されることが理解される。同様に、 $X$ をアルキル置換されたエテニレンに制限するとき、 $R^X$ は、 $n$ -ノニルに、または代わりに、 $C_3$ - $C_4$ アルキルに、または代わりに、メチル、およびその他に、制限されてよい。同様に、 $R^A$ をベンゾに制限するとき、 $X$ はアルキル置換されたエテニレンに制限されてもよく、および $R^1$ はアルキルに制限されてもよく、または代わりに、 $X$ はアルキル置換された(E)-アルケニレンに制限されてよく、および $R^1$ はポリヒドロキシアルキルに制限されてよく、または代わりに、 $X$ は $CHCR^X$ に制限されてよく、ここでは $R^X$ は $C_1$ - $C_{10}$ アルキルであり、および $R^1$ はメチル、およびその他に制限されてもよい。他の組合せ、亜類型およびサブコンビネーションはまた、それらの項目の集合によっても説明される。

10

## 【0018】

前述の、および次の実施形態の各々において、それらの式には、それらの化合物のすべての製薬上許容可能な塩のみならず、またそれらの化合物の式のありとあらゆる水和物および/または溶媒和物が含まれると理解されるべきである。一定の官能基で、たとえば、ヒドロキシ、アミノ、およびその他同種類の基のようなものは、化合物の種々の物理的形態において、水および/または種々の溶媒との複合体および/または配位化合物を形成することが理解される。したがって、上記の式には、それらの種々の水和物および/または溶媒和物を含み、およびそれらを表すと理解されるべきである。前述のおよび以下の実施形態の各々において、それらの式が、各々の可能な異性体で、たとえば、立体異性体および幾何異性体類のようなものを、個々にまたありとあらゆる可能な混合物における双方で含み、そしてそれらを表すことも理解されるべきである。前述の、および次の実施形態の各々では、それらの式が、化合物の任意の、およびすべての結晶性形状、部分的結晶性形状、および非結晶質（non crystalline）および/または非晶形（アモルファス形）を含み、およびそれらを表すことも理解されるべきである。

20

## 【0019】

例証となる誘導体は、制限されないが、ここに記載される化合物から合成することにより調製することができるそれらの化合物、ならびにここに記載されるものと同様の方法において調製することができるが、出発物質の選定において異なるそれらの化合物の双方が含まれる。このような誘導体が、ここに記載される化合物のプロドラッグ、ここに記載される他の化合物の調製に使用される化合物を含め、一以上の保護または保護基が含まれるここに記載される化合物を含んでもよいことを理解すべきである。

30

## 【0020】

ここに記載する化合物は、一以上のキラル中心を含んでよく、またはそうでなければ複数の立体異性体として存在することが可能でありうる。一つの実施形態においては、ここに記載される発明が、任意の特定の立体化学（stereochemical）の必要条件に制限されるものではなく、そしてそれらが含まれる化合物、および組成物、方法、用途、および薬が光学的に純粋であってよく、またはラセミ体および鏡像（異性）体の他の混合物、ジアステレオマーの他の混合物、およびその他同種類のものを含め、任意のさまざまな立体異性体の混合物であることができると理解されるべきである。また、このような立体異性体の混合物は、一以上のキラル中心での単一の立体化学的配置を含んでよく、その一方で一以上の他のキラル中心での立体化学的配置の混合物が含まれることも理解すべきである。

40

## 【0021】

同様に、ここに記載される化合物は、幾何学的中心で、たとえば、シス、トランス、E、およびZの二重結合などのようなものを含むことができる。別の実施形態では、ここに記載される発明は、いかなる特定の幾何異性体の必要条件にも制限されず、およびそれらを含む化合物、および組成物、方法、用途、および薬が、純粋であってよく、または任意

50

のさまざまな幾何異性体の混合物でよいことが理解されるべきである。また、そのような幾何異性体の混合物は、一以上の二重結合での単一配置を含んでよく、その一方で一以上の他の二重結合での幾何の混合物を含んでよいことも理解すべきである。

【0022】

ここで用いるように、用語「アルキル」には、炭素原子の鎖が含まれ、それは随意に分枝される。ここに用いるように、用語「アルケニル」および「アルキニル」には、炭素原子の鎖が含まれ、それは随意に分枝され、およびそれぞれ少なくとも一つの二重結合または三重結合を含む。また、アルキニルが、一以上の二重結合を含んでよいことは理解すべきである。さらに、一定の実施形態では、アルキルが、有利には、 $C_1-C_{24}$ 、 $C_1-C_{12}$ 、 $C_1-C_8$ 、 $C_1-C_6$ 、および $C_1-C_4$ を含め、限られた長さのものであることは理解されるべきである。さらに、一定の実施形態では、アルケニルおよび/またはアルキニルが各々、有利には、 $C_2-C_{24}$ 、 $C_2-C_{12}$ 、 $C_2-C_8$ 、 $C_2-C_6$ 、および $C_2-C_4$ を含め、限られた長さのものでよいことを理解すべきである。ここでは、より一層短いアルキル、アルケニル、および/またはアルキニル基が、より一層少ない親油性を化合物に対して付加することができ、そして従って異なる薬物動態学的挙動を有することが理解される。例証となるアルキル基は、制限されないが、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、*sec*-ブチル、*tert*-ブチル、ペンチル、2-ペンチル、3-ペンチル、ネオペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチルおよびその他同種類のものなどである。

【0023】

ここで用いるように、用語「シクロアルキル」には、炭素原子の鎖が含まれ、それは随意に分枝され、そこは環部分での鎖の少なくともある部分である。シクロアルキルアルキルがシクロアルキルのサブセット（部分集合）であることは理解すべきである。シクロアルキルが多環式であってもよいことが理解されるべきである。例証となるシクロアルキルとしては、制限されないが、シクロプロピル、シクロペンチル、シクロヘキシル、2-メチルシクロプロピル、シクロペンチルエト-2-(cyclopentyleth-2-)イル、アダマンチル、およびその他同種類のものなどが含まれる。ここで用いるように、用語「シクロアルケニル」は、炭素原子の鎖を含み、それは随意に分枝され、および少なくとも一つの二重結合を含み、そこは環部分での鎖の少なくともある部分である。一以上の二重結合がシクロアルケニルの環状部分および/またはシクロアルケニルの非環状部分であってよいことが理解されるべきである。シクロアルケニルアルキルおよびシクロアルキルアルケニルは各々、シクロアルケニルのサブセットであることが理解されるべきである。シクロアルキルが多環式であってもよいことは理解されるべきである。例証となるシクロアルケニルには、制限されないが、シクロペンテニル、シクロヘキシルエテン-2-イル、シクロヘプテニルプロベニル、およびその他同種類のものなどが含まれる。さらに、鎖形成性(chain forming)シクロアルキルおよび/またはシクロアルケニルが、有利には、 $C_3-C_{24}$ 、 $C_3-C_{12}$ 、 $C_3-C_8$ 、 $C_3-C_6$ 、および $C_5-C_6$ を含め、限られた長さのものであることが理解されるべきである。ここでは、より一層短いアルキルおよび/またはアルケニル鎖形成性シクロアルキルおよび/またはシクロアルケニルが、それぞれ、より一層少ない親油性を化合物に対して付加することができ、そして従って異なる薬物動態学的挙動を有することが理解される。

【0024】

ここで用いるように、用語「ヘテロアルキル」には、炭素および少なくとも一つのヘテロ原子の双方を含む原子の鎖が含まれ、そして随意に分枝される。例証となるヘテロ原子には、窒素、酸素、およびイオウが含まれる。一定の変形物において、例証となるヘテロ原子にはまた、リン、およびセレンが含まれる。ここで用いるように、用語「シクロヘテロアルキル」は、ヘテロシクリルおよび複素環が含まれ、炭素および少なくとも一つのヘテロ原子の双方を含む原子の鎖、たとえば、ヘテロアルキルなどのようなものが包含され、そして随意に分枝され、そこでは鎖の少なくとも一部分が環状である。例証となるヘテロ原子は、窒素、酸素、およびイオウが含まれる。一定の変形物において、例証となるヘテロ原子は、リン、およびセレンを包含する。例証となるシクロヘテロアルキルは、制限されないが、テトラヒドロフリル、ピロリジニル、テトラヒドロピラニル、ピペリジニル

10

20

30

40

50

、モルホリニル、ピペラジニル、ホモピペラジニル、キヌクリジニル、およびその他同種類のものなどを包含する。

【0025】

ここで用いるように、用語「アリール」には、単環式および多環式の芳香族カルボサイクリック族（芳香族炭素環式基）が含まれ、それらの各々は随意に置換されうる。ここに記載する例証となる芳香族カルボサイクリック族には、制限はないが、フェニル、ナフチル、およびその他同種類のものなどが含まれる。ここで用いるように、用語「ヘテロアリール」には、芳香族複素環基が含まれ、それらの各々は随意に置換されうる。例証となる芳香族複素環基としては、制限されないが、ピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル、トリアジニル、テトラジニル、キノリニル、キナゾリニル、キノキサリニル、チエニル、ピラゾリル、イミダゾリル、オキサゾリル、チアゾリル、イソオキサゾリル、イソチアゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、トリアゾリル、ベンズイミダゾリル、ベンゾオキサゾリル、ベンズチアゾリル、ベンズイソキサゾリル、ベンズイソチアゾリル、およびその他同種類のものなどが含まれる。

10

【0026】

ここで用いるように、用語「アミノ」には、基 $\text{NH}_2$ 、アルキルアミノ、およびジアルキルアミノが含まれ、そこではジアルキルアミノにおける二つのアルキル基は、同一または異なっていてよく、すなわち、アルキルアルキルアミノでありうる。例証的に、アミノには、メチルアミノ、エチルアミノ、ジメチルアミノ、メチルエチルアミノ、およびその他同種類のものが含まれる。加えて、アミノを修飾するか、またはそれが別の用語で、たとえば、アミノアルキル、またはアシルアミノのようなものによって修飾されるとき、用語アミノの上記の変形物がそれらの中に含まれることが理解されるべきである。実例として、アミノアルキルには、 $\text{H}_2\text{N}$ -アルキル、メチルアミノアルキル、エチルアミノアルキル、ジメチルアミノアルキル、メチルエチルアミノアルキル、およびその他同種類のものなどが含まれる。実例として、アシルアミノには、アシルメチルアミノ、アシルエチルアミノ、およびその他同種類のものなどが含まれる。

20

【0027】

ここで用いるように、用語「アミノおよびその誘導体」には、ここに記載されたようなアミノ、およびアルキルアミノ、アルケニルアミノ、アルキニルアミノ、ヘテロアルキニルアミノ、ヘテロアルケニルアミノ、ヘテロアルキニルアミノ、シクロアルキルアミノ、シクロアルケニルアミノ、シクロヘテロアルキルアミノ、シクロヘテロアルケニルアミノ、アリールアミノ、アリールアルキルアミノ、アリールアルケニルアミノ、アリールアルキニルアミノ、ヘテロアリールアミノ、ヘテロアリールアルキルアミノ、ヘテロアリールアルケニルアミノ、ヘテロアリールアルキニルアミノ、アシルアミノ、およびその他同種類のものが含まれ、それらの各々は随意に置換される。用語「アミノ誘導体」にはまた、尿素、カルバメート、およびその他同種類のものが含まれる。

30

【0028】

ここで用いるように、用語「ヒドロキシおよびその誘導体」には、OH、およびアルキルオキシ、アルケニルオキシ、アルキニルオキシ、ヘテロアルキルオキシ、ヘテロアルケニルオキシ、ヘテロアルキニルオキシ、シクロアルキルオキシ、シクロアルケニルオキシ、シクロヘテロアルキルオキシ、シクロヘテロアルケニルオキシ、アリールオキシ、アリールアルキルオキシ、アリールアルケニルオキシ、アリールアルキニルオキシ、ヘテロアリールオキシ、ヘテロアリールアルキルオキシ、ヘテロアリールアルケニルオキシ、ヘテロアリールアルキニルオキシ、アシルオキシ、およびその他同種類のものなどが含まれ、これらの各々は随意に置換される。用語「ヒドロキシ誘導体」にはまた、カルバメート、およびその他同種類のものが含まれる。

40

【0029】

ここで用いるように、用語「チオおよびその誘導体」には、SH、およびアルキルチオ、アルケニルチオ、アルキニルチオ、ヘテロアルキルチオ、ヘテロアルケニルチオ、ヘテロアルキニルチオ、シクロアルキルチオ、シクロアルケニルチオ、シクロヘテロアルキルチ

50

オ、シクロヘテロアルケニルチオ、アリールチオ、アリールアルキルチオ、アリールアルケニルチオ、アリールアルキニルチオ、ヘテロアリールチオ、ヘテロアリールアルキルチオ、ヘテロアリールアルケニルチオ、ヘテロアリールアルキニルチオ、アシルチオ、およびその他同種類のものなどが含まれ、それらの各々は随意に置換される。用語「チオ誘導体」にはまた、チオカーバメート、およびその他同種類のものが含まれる。

【0030】

ここで用いるように、用語「アシル」には、ホルミル、およびアルキルカルボニル、アルケニルカルボニル、アルキニルカルボニル、ヘテロアルキルカルボニル、ヘテロアルケニルカルボニル、ヘテロアルキニルカルボニル、シクロアルキルカルボニル、シクロアルケニルカルボニル、シクロヘテロアルキルカルボニル、シクロヘテロアルケニルカルボニル、アリールカルボニル、アリールアルキルカルボニル、アリールアルケニルカルボニル、アリールアルキニルカルボニル、ヘテロアリールカルボニル、ヘテロアリールアルキルカルボニル、ヘテロアリールアルケニルカルボニル、ヘテロアリールアルキニルカルボニル、アシルカルボニル、およびその他同種類のものが含まれ、それらの各々は随意に置換される。

10

【0031】

ここで用いるように、用語「カルボキシラートおよびその誘導体」には、基 $\text{CO}_2\text{H}$ およびその塩、およびそれらのエステル類およびアミド類、およびCNが含まれる。

【0032】

ここで用いるように、用語「スルホニルまたはその誘導体」には、 $\text{SO}_3\text{H}$ およびその塩、およびそれらのエステル類およびアミド類が含まれる。

20

【0033】

ここで用いるように、用語「ヒドロキシルアミノおよびその誘導体」には、 $\text{NHOH}$ 、およびアルキルオキシルNH、アルケニルオキシルNH、アルキニルオキシルNH、ヘテロアルキルオキシルNH、ヘテロアルケニルオキシルNH、ヘテロアルキニルオキシルNH、シクロアルキルオキシルNH、シクロアルケニルオキシルNH、シクロヘテロアルキルオキシルNH、シクロヘテロアルケニルオキシルNH、アリールオキシルNH、アリールアルキルオキシルNH、アリールアルケニルオキシルNH、アリールアルキニルオキシルNH、ヘテロアリールオキシルNH、ヘテロアリールアルキルオキシルNH、ヘテロアリールアルケニルオキシルNH、ヘテロアリールアルキニルオキシルNH、アシルオキシ、およびその他同種類のものなどが含まれ、それらの各々は随意に置換される。

30

【0034】

用語「随意に置換される」には、ここで用いるように、随意に置換されるラジカル上の他の官能基での水素原子の交換が含まれる。そのような他の官能基には、制限はないが、例証的には、アミノ、ヒドロキシル、ハロ、チオール、アルキル、ハロアルキル、ヘテロアルキル、アリール、アリールアルキル、アリールヘテロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヘテロアリールヘテロアルキル、ニトロ、スルホン酸およびその誘導体、カルボン酸およびその誘導体、およびその他同種類のものなどが含まれる。実例として、アミノ、ヒドロキシル、チオール、アルキル、ハロアルキル、ヘテロアルキル、アリール、アリールアルキル、アリールヘテロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヘテロアリールヘテロアルキル、および/またはスルホン酸の任意のものは、随意に置換される。

40

【0035】

ここで用いるように、用語「随意に置換されたアリール」および「随意に置換されたヘテロアリール」は、随意に置換されるアリールまたはヘテロアリール上の他の官能基での水素原子の交換が包含される。そのような他の官能基としては、制限はないが、例証的に、アミノ、ヒドロキシ、ハロ、チオ、アルキル、ハロアルキル、ヘテロアルキル、アリール、アリールアルキル、アリールヘテロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヘテロアリールヘテロアルキル、ニトロ、スルホン酸およびそれらの誘導体、カルボン酸およびそれらの誘導体、およびその他同種類のものが含まれる。実例として、任意

50

のアミノ、ヒドロキシ、チオ、アルキル、ハロアルキル、ヘテロアルキル、アリール、アリールアルキル、アリールヘテロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヘテロアリールヘテロアルキル、および/またはスルホン酸のものは、随意に置換される。

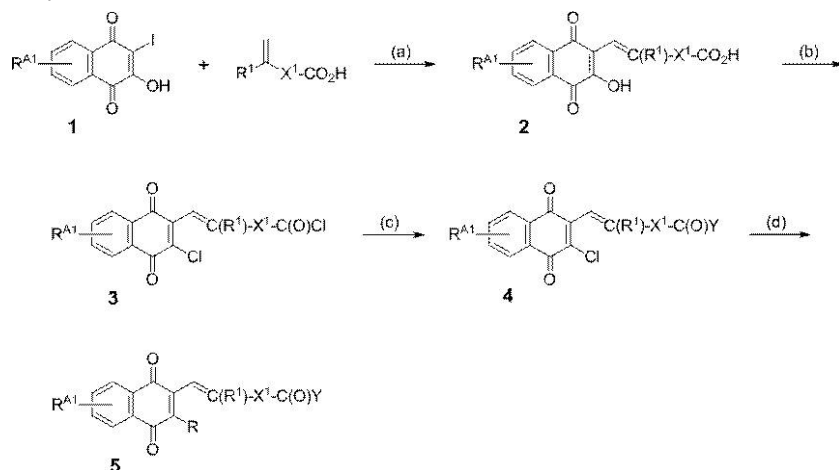
【0036】

例証となる置換基には、制限はないが、ラジカル $-(CH_2)_xZ^X$ 、式中、 $x$ は0-6からの整数であり、および $Z^X$ は、ハロゲン、ヒドロキシ、アルカノイルオキシで、 $C_1$ - $C_6$ アルカノイルオキシを含むもの、随意に置換されたアロイルオキシ、アルキルで、 $C_1$ - $C_6$ アルキルを含むもの、アルコキシで、 $C_1$ - $C_6$ アルコキシを含むもの、シクロアルキルで、 $C_3$ - $C_8$ シクロアルキルを含むもの、シクロアルコキシで、 $C_3$ - $C_8$ シクロアルコキシを含むもの、アルケニルで、 $C_2$ - $C_6$ アルケニルを含むもの、アルキニルで、 $C_2$ - $C_6$ アルキニルを含むもの、ハロアルキルで、 $C_1$ - $C_6$ ハロアルキルを含むもの、ハロアルコキシで、 $C_1$ - $C_6$ ハロアルコキシを含むもの、ハロシクロアルキルで、 $C_3$ - $C_8$ ハロシクロアルキルを含むもの、ハロシクロアルコキシで、 $C_3$ - $C_8$ ハロシクロアルコキシを含むもの、アミノ、 $C_1$ - $C_6$ アルキルアミノ、( $C_1$ - $C_6$ アルキル)( $C_1$ - $C_6$ アルキル)アミノ、アルキルカルボニルアミノ、 $N$ -( $C_1$ - $C_6$ アルキル)アルキルカルボニルアミノ、アミノアルキル、 $C_1$ - $C_6$ アルキルアミノアルキル、( $C_1$ - $C_6$ アルキル)( $C_1$ - $C_6$ アルキル)アミノアルキル、アルキルカルボニルアミノアルキル、 $N$ -( $C_1$ - $C_6$ アルキル)アルキルカルボニルアミノアルキル、シアノ、およびニトロから選ばれ；または $Z^X$ は $-CO_2R^4$ および $-CONR^5R^6$ から選ばれ、式中、 $R^4$ 、 $R^5$ 、および $R^6$ は、各々無関係に、それぞれの存在において、水素、 $C_1$ - $C_6$ アルキル、アリール- $C_1$ - $C_6$ アルキル、およびヘテロアリール- $C_1$ - $C_6$ アルキルから選ばれる。

【0037】

例証として、以下のスキームに示すように、ここに記載される化合物を調製することができる。

【化3】



(a) 1. Pd(II)OAc、塩基、 $H_2O$ ；2. 酸；(b)  $(COCl)_2$ 、DMF、 $CH_2Cl_2$ ；(c) Y-H、随意の塩基；(d) R-H、随意の塩基。化合物(1)はPerez(ペレス)ら、Tetrahedron Lett(テトラヘドロン・レターズ)48:3995-98(2007)に従って調製される。上述のスキームにおいて、YおよびRは、ここに規定するようなものであり、および $R^{A1}$ は、1乃至4の随意的アリール置換基を表し；および二価のラジカル $CH=C(R^1)-X^1$ は、ここに規定されるように、基Xの一つの実施形態である。

【0038】

例証的には、以下のスキームに示すように、ここに記載される化合物を調製することができる。

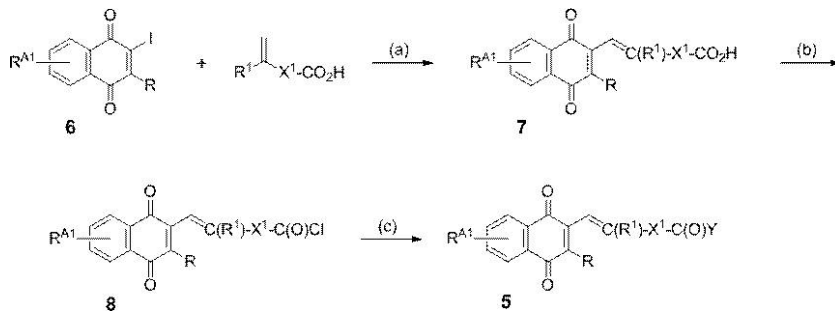
10

20

30

40

【化4】



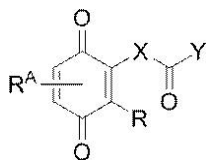
10

(a) 1. Pd(II)OAc、塩基、H<sub>2</sub>O；2. 酸；(b) (COCl)<sub>2</sub>、DMF、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>；(c) Y-H、随意の塩基。前述のスキームにおいて、YおよびRはここで規定するようなものであり、そしてR<sup>A1</sup>は、1乃至4の随意のアリール置換基を表し；および二価のラジカルCH=C(R<sup>1</sup>)-X<sup>1</sup>は、ここに規定されるように、基Xの一つの実施形態である。あるいはまた、化合物(5)は、化合物(7)から、慣習的なアミド形成試薬、たとえば、制限されないが、DCC、EDC、BOP、BOPCl、PyBOP、およびその他同種類のものなどが含まれるものを用いて調製することができる。

【0039】

次の式

【化5】



20

式中、R<sup>A</sup>が、それぞれ無関係に、水素およびアルコキシから選ばれる二つの置換基を表し、そこで、水素がR<sup>A</sup>の両方でなく；そしてR、X、およびYがここに規定されるようなものであるものは、上述のプロセスを用いて製造され、そこでは、対応するキノン出発物質が化合物(1)および(6)の代わりに使用されることが理解される。

【0040】

ここに記載される追加の化合物は、国際特許出願番号第PCT/US2008/077213号に記載したプロセスを適応させることにより調製され、その開示を参照することにより本明細書に組み込む。

30

【0041】

用語「プロドラッグ」は、ここで用いるように、大抵は、生物学的システムに対して施したとき、一以上の自発的な化学反応(群)、酵素触媒化学反応(群)、および/または代謝化学反応(群)、またはそれらの組合せの結果として生物学的に活性な化合物を生成する任意の化合物に言及する。インピボでは、プロドラッグは、典型的には、より一層高い薬理学的に活性な薬物を解放または再生するために、酵素(たとえば、エステラーゼ、アミダーゼ、ホスファターゼ、およびその他同種類のものなど)、単純な生物化学、またはインピボにおける他のプロセスによってはたらかされる。この活性化は、内因性の宿主酵素またはプロドラッグの投与に先立つか、その後、またはその間に宿主に投与される非内因性酵素の作用を通して発生させることができる。プロドラッグの使用の追加の詳細は、米国特許第5627165号；およびPathalk(パサーク)ら、Enzymic protecting group techniques in organic synthesis(有機合成における酵素的保護基技術)、Stereosel. Bio catal.(ステレオセレクトィブ・バイオカタリシス)、775-797(2000)において記載されている。プロドラッグが、有利には、目標、たとえば、標的デリバリー、安全性、安定性、およびその他同種類のものなどのようなものが達成され、次いで、プロドラッグを形成する基の放出された残部のその後の急速な排除に続いてすぐに、元の薬物に変換されることが理解される。

40

50

## 【 0 0 4 2 】

プロドラッグは、インビボで、たとえば、-OH-、-SH、-CO<sub>2</sub>H、-NR<sub>2</sub>のような化合物上に存在する一以上の官能基に対して最終的に切断する基を付加することによってここに記載される化合物から調製することができる。例証となるプロドラッグとしては、制限されないが、カルボキシラートエステルが含まれ、ここでは基は、アルキル、アリール、アリーラルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリーラルキル、アシルオキシアルキル、アルコキシカルボニルオキシアルキル、ならびにヒドロキシルのエステル、チオールおよびアミンで、ここでは付着された基はアシル基であり、アルコキシカルボニル、アミノカルボニル、ホスファートまたはスルファートである。例証となるエステルとしては、また、活性エステル類と称され、制限されないが、1-インダニル、N-オキシスクシンイミド；アシルオキシアルキル基で、たとえば、アセトキシメチル、ピバロイルオキシメチル、 -アセトキシエチル、 -ピバロイルオキシエチル、1-(シクロヘキシルカルボニルオキシ)プロップ-1-イル、(1-アミノエチル)カルボニルオキシメチル、およびその他同種類のものなど；アルコキシカルボニルオキシアルキル基で、たとえば、エトキシカルボニルオキシメチル、 -エトキシカルボニルオキシエチル、 -エトキシカルボニルオキシエチル、およびその他同種類のものなど；ジアルキルアミノアルキル基で、ジ-低級アルキルアミノアルキル基 (di-lower alkylamino alkyl groups) を含め、たとえば、ジメチルアミノメチル、ジメチルアミノエチル、ジエチルアミノメチル、ジエチルアミノエチル、およびその他同種類のものなど；2-(アルコキシカルボニル)-2-アルケニル基で、たとえば、2-(イソブトキシカルボニル)ペント-2-エニル、2-(エトキシカルボニル)プト-2-エニル、およびその他同種類のものなど；およびラクトン基で、たとえば、フタリジル、ジメトキシフタリジル、およびその他同種類のものなどが含まれる。

## 【 0 0 4 3 】

さらに、例証となるプロドラッグには、化学的部分で、たとえば、ここに記載される化合物の溶解性および/または安定性を増加させるために機能するアミドまたはリン基のようなものなどが含まれる。アミノ基のためのさらなる例証となるプロドラッグとしては、制限されないが、(C<sub>3</sub>-C<sub>20</sub>)アルカノイル；ハロ-(C<sub>3</sub>-C<sub>20</sub>)アルカノイル；(C<sub>3</sub>-C<sub>20</sub>)アルケノイル；(C<sub>4</sub>-C<sub>7</sub>)シクロアルカノイル；(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)-シクロアルキル(C<sub>2</sub>-C<sub>16</sub>)アルカノイル；随意に置換されたアロイルで、たとえば、非置換アロイルまたはアロイルで、ハロゲン、シアノ、トリフルオロメタンスルホニルオキシ、(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)アルキルおよび(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)アルコキシからなる群より選ばれるものの1乃至3個の置換基によって置換されたようなものなどであり、それらの各々は、随意にさらに1乃至3個のハロゲン原子の一以上で置換されているもの；随意に置換されたアリール(C<sub>2</sub>-C<sub>16</sub>)アルカノイルおよび随意に置換されたヘテロアリール(C<sub>2</sub>-C<sub>16</sub>)アルカノイルで、たとえば、アリールまたはヘテロアリーラジカルで、非置換またはハロゲン、(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)アルキルおよび(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)アルコキシからなる群より選ばれる1乃至3個の置換基により置換されたようなものなどであり、それらの各々は随意にさらに1乃至3個のハロゲン原子で置換されているもの；および随意に置換されたヘテロアリーラルカノイルで、ヘテロアリール部分においてO、SおよびNから選ばれた一乃至三個のヘテロ原子、およびアルカノイル部分において2乃至10個の炭素原子を有するものであり、たとえば、ヘテロアリーラジカルで、非置換またはハロゲン、シアノ、トリフルオロメタンスルホニルオキシ、(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)アルキル、および(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)アルコキシからなる群より選ばれる1乃至3個の置換基により置換されているようなものなどであり、それらの各々は随意にさらに1乃至3個のハロゲン原子で置換されるものが含まれる。例示された基は、模範的なものであり、網羅したものではなく、そして慣習的なプロセスによって調製されうる。

## 【 0 0 4 4 】

プロドラッグはそれ自体有意な生物活性を有さなくてもよいが、代わりに、ここに記載される化合物で、生物学的に活性であるか、または生物学的に活性な化合物の前駆体であるものを生産するために、一以上の自発的な化学反応(群)、酵素触媒化学反応(群)、および/または代謝化学反応(群)、またはその組合せを、インビボで投与した後に受け

10

20

30

40

50

ることが理解される。しかしながら、若干のケースにおいて、プロドラッグは生物学的に活性であることが認められる。また、プロドラッグは、多くの場合、改善された経口バイオアベイラビリティ（経口生物学的利用能）、薬力学的半減期、およびその他同種類のものなどを通して、薬物の有効性または安全性を改善するのに役立つことが理解される。また、プロドラッグは、ここに記載される化合物の誘導体を意味し、それには、望ましくない薬物特性を単にマスクするか、または薬物デリバリーを改善する基が含まれる。たとえば、ここに記載される一以上の化合物は、有利には、ブロックされるか、または最小化される望ましくない特性が、臨床薬物適用において薬理学的、製薬上、または薬物動態学的な障壁になりうることを示すことがあり、たとえば、低い経口薬物吸収、部位特異性の欠如、化学的不安定性、毒性、および不十分な受動体（患者）の承諾（patient acceptance）（悪い趣味、匂い、注射部位での痛み、およびその他同種類のものなど）、およびその他のようなものなどである。プロドラッグ、または可逆的誘導体を用いる他の戦略が、薬物の臨床応用の最適化において有用でありうるということがここで理解される。

10

#### 【0045】

ここで用いるように、用語「組成物」は、大抵、特定される量での特定された成分を含む任意の生成物、ならびに特定される量での特定された成分の組み合わせから、直接的または間接的に生じる任意の生成物に言及する。ここに記載される組成物は、ここに記載される分離（単離）された化合物から、またはここに記載される化合物の塩、溶液、水和物、溶媒和物、および他の形態から調製されることが理解されるべきである。また、組成物は、種々のアモルファス（無定形）、ノンアモルファス（非無定形）、部分結晶性、結晶性、および/またはここに記載される化合物の他の形態学的形から調製されもよいことも理解されるべきである。組成物はまた、ここに記載される化合物の種々の水和物および/または溶媒和物から調製されてよいことも理解されるべきである。したがって、ここに記載される化合物を規定するそのような製薬上組成物は、種々の形態学的形の各々、またはその任意の組合せ、および/またはここに記載される化合物の溶媒和物または水和物の形を包含することが理解されるべきである。実例として、組成物には、一以上の担体、希釈剤、および/または賦形剤が含まれてよい。ここに記載される化合物、またはそれらを含む組成物は、ここに記載される方法に適した任意の慣習的な剤形において治療上有効な量で調剤することができる。ここに記載される化合物、またはそれらを含む組成物は、そのような調剤物を含め、ここに記載される方法のための慣習的な経路の多種多様なもの、および投薬形式の多種多様なものによって、既知の手順を利用して施される〔一般には、Reminton（レミントン）：The Science and Practice of Pharmacy（ザ・サイエンス・アンド・プラクティス・オブ・ファーマシー）、（第21版、2005年）参照〕。

20

30

#### 【0046】

ここで用いられる用語「施す（投与すること）」には、受動体に対し、ここに記載される化合物および組成物を導入するすべての手段が包含され、制限されないが、経口（po）、静脈内（i.v.）、筋肉内（im）、皮下（sc）、経皮、吸入、頬側（口腔）、オキュラー（眼球）、舌下、膣（鞘）、直腸、およびその他同種類のものなどが含まれる。ここに記載される化合物および組成物は、単位剤形および/または慣習的な非毒性の薬学的に許容可能な担体、アジュバント、およびビヒクルを含む調剤物で施されてよい。

40

#### 【0047】

実例として、投与には、局所使用が含まれ、たとえば、疾患、損傷、または欠陥の部位に、または特定の臓器または組織系に関して局所的に施すときのようなものである。例証となる局所投与は、切開手術、または病気、損傷、または欠陥の部位がアクセス可能なときに他の手順中に行うことができる。あるいはまた、局所投与は、ここに記載される化合物または組成物を、処置される受動体において複数の他の非標的部位に対し全般的に分布させないで、その部位に対し局所的に置く非経口デリバリーを用いて行ってもよい。さらに、局所投与は、損傷部位において直接、または周囲の組織において局所的であってよいことが理解される。また、特定の組織種類、たとえば、器官、およびその他同種類のものなどへの局所デリバリーに関する同様の変形は、ここに記載される。実例として、化合物

50

は、神経系に対し直接的に投与されることができ、制限されないが、脳内、心室内（脳室内）、側脳室内、鞘内（髄腔内）、嚢内（大槽内）、髄腔内（脊髄内）および/または頭蓋内または脊椎内（intravertebral）の針および/またはポンプ装置を伴うか、または伴わないカテーテルを介してのデリバリーによる投与の脊髄周囲の経路（peri-spinal routes）が含まれる。

【0048】

ここに記載される方法において、同時投与、または組合せの個々の成分は、任意の適切な手段によって、同時存在で、同時に、順次に、別個に、または単一の製薬上調剤物において投与することができることを理解すべきである。同時投与される化合物または組成物は、別々の剤形において投与される場合、各化合物について一日あたりに投与される投薬の数は同じでも、または異なってもよい。それら化合物または組成物は、同じか、または異なる投与の経路を介して投与されうる。化合物または組成物は、同時にか、または交互のレジメンに従って、治療の経過中、同じか、または異なる時間に、分割されたか、または単一の形態において共に投与されうる。

10

【0049】

経口投与のための例証となる形式には、錠剤、カプセル、エリキシル剤、シロップ剤、およびその他同種類のものなどが含まれる。

【0050】

非経口投与のための例証となる経路には、静脈内、動脈内、腹膜（腹腔）内、硬膜外（epidural）、尿道内、胸骨内（intrasternal）、筋（肉）内および皮下、ならびに非経口投与の任意の他の技術で認識される経路が含まれる。

20

【0051】

ここで用いられる用語「治療上有効な量」は、組織系、動物またはヒトにおける生物学的または医学的反応を引き出す活性化合物または製薬上の薬剤のその量に言及され、それは、研究者、獣医、医師または臨床医によって求められ、それには、処置される病気または障害の症状の緩和が含まれる。一態様において、治療上有効な量は、病気または病気の症状を、任意の医療に適用可能な合理的な利益/リスク比にて治療または軽減しうるものである。ただし、ここに記載される化合物および組成物の1日の合計使用量は、健全な医学的判断の範囲内で担当医によって決定されることが理解されるべきである。任意の特定の受動体に対する特定の治療上有効な用量レベルは、種々の要因に依存するであろうし、治療される障害および障害の重症度；採用される特定の化合物の活性；採用される特定の組成物；受動体の年齢、体重、身体全体の健康、性別および食餌；投与の時間、投与の経路、および採用される特定の化合物の排泄速度；治療の期間；採用される特定の化合物と組み合わせて、またはそれと同時に使用される薬物；および研究者、獣医（師）、医師または通常知識を有する他の臨床医によく知られる同様の因子が含まれる。

30

【0052】

請求する組合せの各化合物の投薬量は、いくつかの要因に依存し、投与方法、処置されるべき状態、その状態の重篤度、その状態が処置または予防されるべきかどうか、および処置すべき個体の年齢、体重、および健康が含まれる。加えて、特定の受動体に関する薬理ゲノミクス（治療の薬物動態、薬力学または効力のプロファイルに対する遺伝子型の効果）の情報は、使用される投薬量に影響することがある。

40

【0053】

ここに記載される例証となる投薬量および投薬プロトコルに加えて、ここに記載される化合物の任意の一つまたは混合物の有効量が、既知の技術の使用により、および/または類似の状況下で得られた結果を観察することにより、担当診断医または医師によって容易に決定できると理解すべきである。有効量または用量を定める際に、因子の数は、担当診断医または医師によって考慮され、制限されないが、哺乳動物の種が含まれ、ヒト、その大きさ、年齢、および身体全体の健康、関与する特定の病気または障害、または病気または障害の関与または重症度の程度、個々の受動体の反応、施される特定の化合物、投与様式、施される調剤物のバイオアベイラビリティ特性、選ばれる用量レジメン、併

50

用薬の使用、および他の関連する状況が含まれる。

【0054】

ここに記載される化合物の製薬上組成物の作成において、ここに記載される種々の形態の任意のものの一以上の化合物の治療上有効な量は、一以上の賦形剤と混合され、一以上の賦形剤によって希釈され、またはカプセル、サシェ (sachet)、ペーパー、または他の容器の形態であることができるそのような担体内に封入しうる。賦形剤は、希釈剤としてはたらくことができ、そして固形物、半固形物、または液体物質とすることができ、それらは活性成分のためのビヒクル、担体または媒体として作用する。このように、処方製剤の組成物は、錠剤、丸剤、散剤、ロゼンジ (トローチ剤)、サシェ剤 (sachets)、カシエ剤、エリキシル剤、懸濁物、エマルション (乳濁物)、液剤、シロップ剤、エアロゾル (固体または液体媒体中として)、軟膏剤、軟質および硬質ゼラチンカプセル、坐剤、滅菌注射溶液、および滅菌包装粉末の形態でありうる。これらの組成物は、選ばれた用量および剤形に依存して、ざっと約0.1%乃至約99.9%の活性成分を含みうる。一以上の担体、一以上の希釈剤、一以上の賦形剤、および前述のものとの組合せを、ここに記載される製薬上組成物の作成に使用することができることを理解すべきである。ここに記載される組成物を調製するために用いる担体、希釈剤、および賦形剤は、有利には、GRAS (概して安全とみなされる) の化合物であることが理解される。

10

【0055】

APE1によって媒介される一以上の病気を処置または改善するためにここに記載される化合物、組成物および方法の効果的利用は、たとえば、ネズミ科の動物、イヌ科の動物、ブタ科の動物、および非ヒト霊長類動物の疾患モデルのような動物モデルに基づくことができる。たとえば、ヒトにおける癌は、機能喪失、および/または症状の発展によって特徴づけることができ、それらの各々は、たとえば、マウスのような動物、および他の代用テスト動物において誘発されることが理解される。加えて、一以上の癌細胞系を含むインビトロアッセイは、ここに記載される治療上有効な量を定めるために、ここに記載される処置の方法、および製薬上の組成物を評価するために用いることができる。

20

【0056】

以下の例は、さらに本発明の特定の実施態様を説明するものであるが、しかし、以下の実例となる例は決して本発明を限定すると解釈されるべきではない。

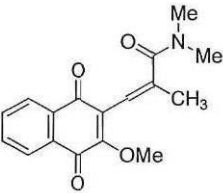
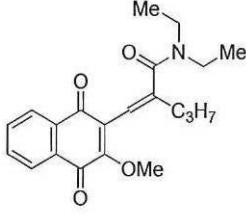
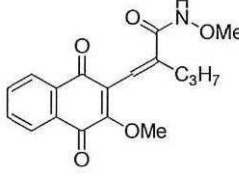
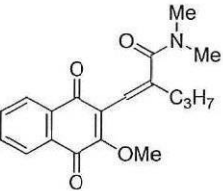
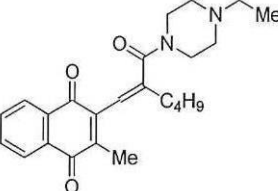
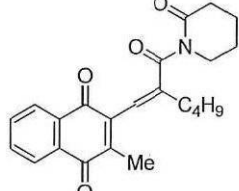
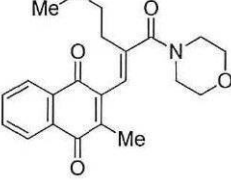
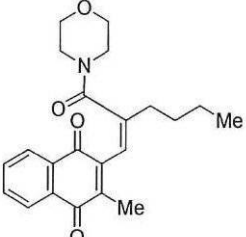
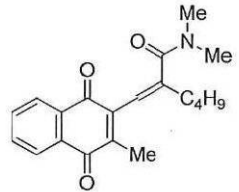
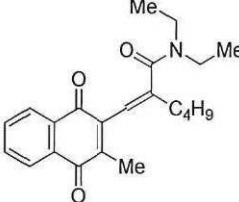
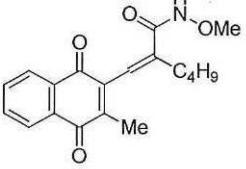
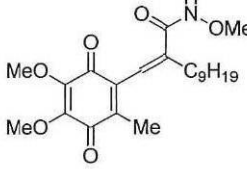
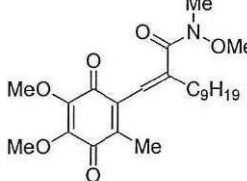
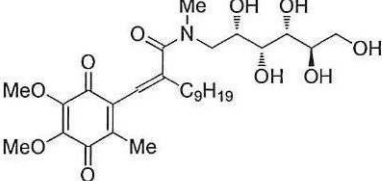
【実施例】

30

【0057】

以下の追加の例の化合物をここに記載する。

## 【化 6】

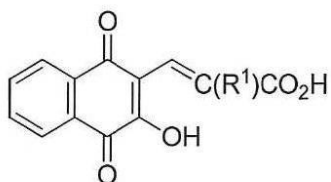
		
5a	5c	5d
		
5e	5f	5g
		
(E)-5h	(Z)-5h	5i
		
5j	5k	6a
		
6b	6c	

10

20

30

40



2a: R<sup>1</sup> = Me

2b: R<sup>1</sup> = Pr

【 0 0 5 8 】

10

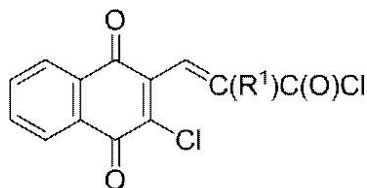
例2a。機械的攪拌機および気体分散フリット管を備えた2Lの3つ口フラスコにおいて、2-ヨード-3-ヒドロキシ-1,4-ナフトキノン（18g、0.06モル）およびメタクリル酸（12.9g、0.15モル）を、水中での炭酸カリウム（41.4g、0.3モル）の溶液（600mL）中に配置した。反応混合物を攪拌し、およびアルゴンで30分間スパージ（散布）した（sparged）。パラジウム(II)アセタート（0.67g、0.003モル）を添加し、そしてスパージングを追加の30分間続けた。得られる混合物を100 の油浴中で加熱した。HPLC分析は、反応が1時間後に完了したことを示した。反応混合物を室温まで冷却し、および黒色Pd金属をろ過した。ろ液を、機械的攪拌機を備えた2Lの3つ口フラスコに配置し、氷-メタノール浴中で冷却し、およびpH=2まで50%のH<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>（160mL）で酸性化した。1時間攪拌した後、固形物を収集し、水（1L）、水中の20%アセトン（500mL）の混合物で洗浄し、およびカラシ色の固形物として2aの12.6g（81%）を生じさせるために空気で乾燥した。HPLC分析は、98%の純度を示した。NMR（d<sub>4</sub>-MeOH：d<sub>6</sub>-DMSO；1：2） 7.6-8.2（m、4H）、7.3（q、1H）、4.7（br s、2H）、1.8（d、3H）である。

20

【 0 0 5 9 】

例2b。同様に、2bは72%の収率で調製された。NMR（d<sub>6</sub>-DMSO） 12.6（br s、1H）、11.65（br s、1H）、8.0（m、2H）、7.8（m、2H）、7.15（s、1H）、2.1（m、2H）、1.4（m、2H）、0.8（m、3H）。

【 化 7 】



3a: R<sup>1</sup> = Me

3b: R<sup>1</sup> = Pr

【 0 0 6 0 】

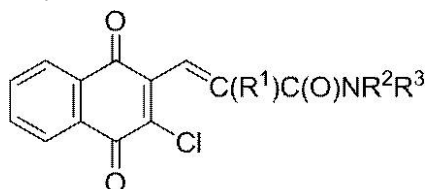
例3a。ジクロロメタン（75mL）中、2a（3.61g、0.014モル）およびDMF（0.1mL）の懸濁物に対し、室温で20分間かけて塩化オキサリル（CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>中2Mの17.5mL、0.035モル）を加えた。得られる混合物を室温で一晩攪拌し、次いで褐色の固形物として4.1g（100%）の3aを生じさせるために減圧下で濃縮した。この固形物を次の工程に直接使用した。NMR（CDCl<sub>3</sub>） 7.8-8.2（m、2H）、7.7-7.8（m、2H）、7.65（q、1H）、1.9（d、3H）。

40

【 0 0 6 1 】

例3b。同様に、3bを調製した。NMR（CDCl<sub>3</sub>） 7.8-8.2（m、2H）、7.7-7.8（m、2H）、7.4（s、1H）、2.1-2.4（m、2H）、1.2-1.7（m、2H）、0.6-1.0（m、3H）。

## 【化8】



4a:  $R^1 = \text{Me}, R^2 = R^3 = \text{Me}$

4b:  $R^1 = \text{Me}, R^2 = \text{H}, R^3 = \text{Me}$

4c:  $R^1 = \text{Pr}, R^2 = R^3 = \text{Et}$

4d:  $R^1 = \text{Pr}, R^2 = \text{H}, R^3 = \text{OMe}$

4e:  $R^1 = \text{Pr}, R^2 = R^3 = \text{Me}$

10

## 【0062】

例4a。ジクロロメタン（50mL）中、粗3a（8.85g、0.03モル）の溶液に対し、室温でジクロロメタン（50mL）中のジメチルアミン塩酸塩（3.67g、0.945モル）およびジイソプロピルアミン（11.6g、0.09モル）の溶液が45分にわたった。15分後のHPLC分析は反応が完了したことを示した。反応混合物を水（100mL）、1MのHCl（2×100mL）、ブライン（塩性溶液）（100mL）で洗浄し、1PSのろ紙を通してろ過し、そして深紅色固形物8.8gを得るために減圧下で濃縮した。固形物は、ヘキサンを詰めた頂部に無水硫酸ナトリウム（20g）を有するシリカゲル（150g）上でのフラッシュクロマトグラフィーにかけた。カラムを、フラクション（画分）1-4のためのヘキサン中15%の酢酸エチル、画分5-8のためのヘキサン中25%の酢酸エチル、画分9-16のためのヘキサン中35%の酢酸エチル、および画分17-32のためのヘキサン中50%の酢酸エチルの125mLの部分により溶出した。すべての画分をTLC（酢酸エチル：ヘキサン；1：1）によって、および一部の画分をHPLCによって確認した。生成物は、画分21乃至30において溶出させた。それらを組み合わせ、そしてオレンジ色の固形物の6.5gを生じさせるために減圧下で濃縮した。この固形物を、ヘキサン中15%の酢酸エチル（50mL）上に懸濁し、そして15分間攪拌した。固形物を集め、そしてオレンジ色の固形物として4aの6.1g（67%）を生じさせるために空気乾燥させた。HPLC分析は99%の純度を示した。NMR（ $\text{CDCl}_3$ ） 7.9-8.2（m、2H）、7.5-7.8（2H）、6.5（q、1H）、3.1（br s、6H）、1.9（d、3H）。

20

30

## 【0063】

例4b。同様に、4b（67%）を調製した。NMR（ $\text{CDCl}_3$ ） 7.9-8.2（m、2H）、7.6-7.8（m、2H）、6.9（q、1H）、6.3（br s、1H）、2.9（d、3H）、1.9（d、3H）。

## 【0064】

例4c。同様に、4c（62%）を調製した。NMR（ $\text{CDCl}_3$ ） 8.1-8.3（m、2H）、7.7-7.8（m、2H）、6.1（s、1H）、3.6（br d、4H）、2.2（t、2H）、1.45（m、2H）、1.25（br s、6H）、0.9（t、3H）。

## 【0065】

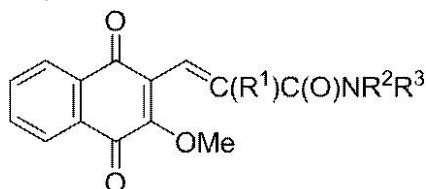
例4d。同様に、4d（73%）を調製した。NMR（ $\text{CDCl}_3$ ） 8.85（s、1H）、8.25（m、2H）、8.1（m、2H）、6.65（br s、1H）、3.9（s、3H）、2.2（t、2H）、1.5（m、2H）、0.85（t、3H）。

40

## 【0066】

例4e。同様に、4e（59%）を調製した。NMR（ $\text{CDCl}_3$ ） 7.9-8.2（m、2H）、7.6-7.8（m、2H）、6.1（s、1H）、3.2（br d、2H）、2.3-（t、2H）、1.2-1.7（m、2H）、0.9（t、3H）。

## 【化9】



5a:  $R^1 = \text{Me}, R^2 = R^3 = \text{Me}$

5b:  $R^1 = \text{Me}, R^2 = \text{H}, R^3 = \text{Me}$

5c:  $R^1 = \text{Pr}, R^2 = R^3 = \text{Et}$

5d:  $R^1 = \text{Pr}, R^2 = \text{H}, R^3 = \text{OMe}$

5e:  $R^1 = \text{Pr}, R^2 = R^3 = \text{Me}$

10

## 【0067】

例5a。メタノール（100mL）中の4a（4.25g、0.014モル）の溶液に対して、アルゴン下で一度にナトリウムメトキシド（5Mの4.2 mL）のメタノール溶液を添加した。反応混合物を3MのHCl（3.5 mL）を用いることによりpH=3にまで酸性化し、次いで減圧下で濃縮した。得られる残渣を、酢酸エチル（150mL）中に溶解し、水（2×75m）、ブライン（1×100mL）で洗浄し、1PSのろ紙を通してろ過し、そして4.2gの固形化した油状物を生じさせるため減圧下で濃縮した。この固形物を、ヘキサン（50mL）により30分間摩砕し、そして固形物を集め、および淡オレンジ色固形物として5a（86%）の3.8g（86%）を生じさせるために空気乾燥した。HPLC分析は100%の純度を示した。NMR（ $\text{CDCl}_3$ ） 8.1（m、2H）、7.8（m、2H）、6.3（s、1H）、4.15（s、3H）、3.2（br d、6H）、1.8（s、3H）。

20

## 【0068】

例5c。同様に、5c（96%）を調製した。HPLC分析は99%の純度を示した。NMR（ $\text{CDCl}_3$ ） 8.15（m、2H）、7.75（m、2H）、6.2（s、1H）、4.1（s、3H）、3.6（br d、4H）、2.2（t、2H）、1.4（m、4H）、1.25（br d、4H）、0.85（t、3H）。

## 【0069】

例5d。同様に、5d（83%）を調製した。HPLC分析は99%の純度を示した。NMR（ $\text{CDCl}_3$ ） 8.1（m、2H）、7.75（m、2H）、6.65（s、1H）、4.15（s、3H）、3.9（, 3H）、2.2（t、2H）、1.45（m、2H）、0.85（t、3H）。

30

## 【0070】

例5e。同様に、5eを調製した。HPLC分析は100%の純度を示した。NMR（ $\text{CDCl}_3$ ） 8.15（m、2H）、7.8（m、2H）、6.2（s、1H）、4.15（s、3H）、3.2（br d、6H）、2.2（t、2H）、1.45（m、2H）、0.9（t、3H）。

## 【0071】

比較例5b。同様に、5b（94%）を調製した。HPLC分析は93%よりも良好な純度を示した。NMR（ $\text{CDCl}_3$ ） 8.1（m、2H）、7.75（m、2H）、7（s、1H）、6.1（br s、1H）、4.1（s、3H）、2.95（d、3H）、1.85（s、3H）。

## 【0072】

前述の例のそれぞれにおいて、ならびにここでの説明の全体にわたって、特に明記しない限り、二重結合の幾何学的形状（geometry）が、（E）、（Z）、またはそれらの任意の混合であってもよいことが理解されるべきである。たとえば、（Z）-5hは（Z）異性体に相当し、および（E）-5hは二重結合の（E）異性体に相当する。

40

## 【0073】

例。レドックス（酸化還元）EMSAアッセイ。0.02 mMのDTTを用いてApe1発現を測定する慣習的な電気泳動を、テスト化合物を評価するために用いる。化合物6aは、インビトロでE3330（比較例）と比較して、改善された発現ノックダウンを示した。化合物6aは、20  $\mu\text{M}$ で著しいシグナル減少を示したが、その一方で、E3330は、30  $\mu\text{M}$ で著しいシグナル減少を示した。追加的な詳細はFishel（フィッセル）ら、Mol Cancer Ther（モレキュラー・キャンサー・セラピューティクス）、2011年9月；10（9）：1698-708およびLuo（ルオ）

50

ら、Antioxid Redox Signal (アンチオキシダント・アンド・レドックス・シグナリング)、2008年11月; 10(11): 1853-67に記載されている。

【0074】

例。Ape1/Ref1転写因子活性化。DNA塩基切除修復経路は、酸化/アルキル化によって生じるDNA損傷の修復に関与し、および内因性および外因性の薬剤の影響に対して細胞を保護する。損傷を受けた塩基の除去はベースレス(AP)部位を作り出す。APエンドヌクレアーゼ1(Ape1)は、BER経路の修復を継続するために、この部位に作用する。ベースレス部位を修復しないことは、DNA鎖切断および細胞毒性につながる。修復の役割に加えて、Ape1はまた、AP1、p53、HIF-1アルファ、および細胞生存および癌の促進および進行にとって重要な遺伝子の発現を制御する他のものような転写因子を低減し、および活性化するために、主要な酸化還元シグナル伝達因子としても機能する。このように、Ape1タンパク質は、DNA修復、増殖シグナル伝達経路、および腫瘍の促進および進行に関与する経路に関係するタンパク質と相互作用する。テスト化合物は、転写因子のトランス活性化を減少させることにおいて活性について評価される。化合物6aは、Hey-C2、SF767、Panc1、およびSkov-3X細胞系においてNF Bの%トランス活性化の著しい減少を示した。化合物6aは、これらの4つの細胞系においてE3330(比較例)よりもおよそ5倍乃至10倍高い活性があった。

10

【0075】

例。癌細胞におけるレポーターアッセイ。System Biosciences Inc.(システム・バイオサイエンス社)〔Mountaiview(マウンテンビュー)、CA(カリフォルニア州)〕からの、レンチウイルスの転写レポーターベクター、pGreenFire-NF B、およびpGreenFire-MCMV(ネガティブコントロール)を使用し、HEK293-T細胞〔Lonza, Inc.(ロンザ社)、Allendale(アレンデール)、NJ(ニュージャージー州)〕を、それらの構築物でトランスフェクトし、およびウイルス上清を含有する培地を収集する。安定して発現するレポーター細胞系を生成するために、癌細胞系をウイルス上清により感染させ、そして細胞を5日間ピューロマイシン(5ng/mL)で選択する。実験のために、テスト化合物を添加し、そしてルシフェラーゼ活性についてアッセイする前に細胞上に放置する。安定なPGF-NF Bを有するSKOV-3X、Panc1、およびSF767細胞をテスト化合物で処置し、およびルシフェラーゼ活性について40時間後にアッセイする。Panc1は膵臓癌細胞系; SF767はグリオーマ(神経膠腫)細胞系である。テスト化合物についてのIC<sub>50</sub>値を定める。

20

30

【0076】

【表1】

例	Panc1 IC <sub>50</sub>	グリオーマ IC <sub>50</sub>
5a	5 μM	10 μM
5c	8 μ	18 μM
5d	7 μ	10 μM
5e	5 μM	9 μM
6a	9 μM	12 μM
6b	10 μM	18 μM
E3330 (比較例)	52 μM	80 μM

40

【0077】

例。癌細胞の増殖抑制。テスト化合物を、2種の二つの卵巣癌細胞系に対する増殖抑制能力についてアッセイする。テスト化合物のIC<sub>50</sub>値を定める。

【0078】

【表 2】

例	Hey-C2 IC <sub>50</sub>	Skov-3X IC <sub>50</sub>
5a	18 μM	17 μM
5c	25 μM	30 μM
5d	11 μM	10 μM
5e	10 μM	12 μM
6a	28 μM	38 μM
6b	22 μM	32 μM
E3330 (比較例)	~100 μM	~100 μM

10

## 【 0 0 7 9 】

例。薬物動態。テスト化合物の薬物動態は、慣習的な方法を用い、投与の経口（25mg/kg）、腹腔内（25mg/kg）、および静脈内（5mg/kg）の経路を用いて、マウスにおいて評価する。テスト化合物の以下の概算のC<sub>max</sub>（ng/mL）値を定める。

## 【 0 0 8 0 】

【表 3】

例	経口 C <sub>max</sub>	IP C <sub>max</sub>	IV C <sub>max</sub>
5a	200	2000	200
5e	500	100	200

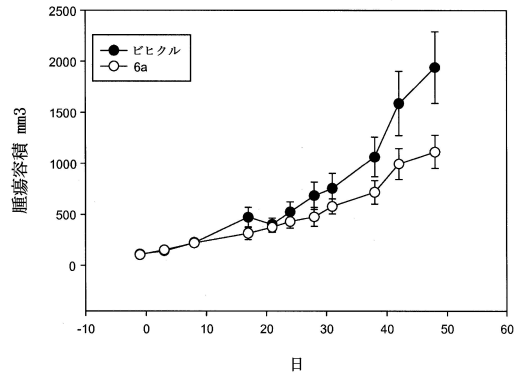
20

## 【 0 0 8 1 】

例。膵臓癌細胞異種移植。DMEM培地の0.2mL中のPaCa-2細胞（ $2.5 \times 10^6$ ）をNOD/SCIDマウスの右脇腹に皮下移植した。テスト化合物を、4%のCremophorEL（クレモホアEL、商品名）：EtOH（1：1）/塩類溶液またはメチルセルローズ〔0.5%、Sigma（シグマ社）〕において溶解する。腫瘍容量が約100mm<sup>3</sup>より大きいとき、テスト化合物を、たとえば、10乃至18日間（スケジュールオフ2日に5日間）、25mg/kgで、8時間の間隔をあけて、1日2回、たとえば、経口などにより、投与する。腫瘍を、隔週で測定し、そしておよそ6週間の間続ける。腫瘍容量をキャリパー測定〔腫瘍容量=長さ×（垂直幅） $2 \times 0.5$ 〕によって監視し、および各処置群についてmm<sup>3</sup>での平均腫瘍容量をプロットする。処置は1乃至15日間に対応する。テスト化合物に比したピヒクルについての平均腫瘍容量±SE（n=7）を、統計的分析により分析する。追加的な詳細は、Fishelら、Mol Cancer Ther. 2011年9月；10(9)：1698-708に記載される。18日間にわたり、一日二回25mg/kgを経口投与したとき、図1に示すように、化合物6aは、未処置コントロールと比較して腫瘍容量の著しい減少を示した。

30

【 図 1 】



## フロントページの続き

(73)特許権者 314003683

アベックス セラピューティックス インコーポレイテッド  
アメリカ合衆国 インディアナ州 46204 インディアナポリス ノース メリディアン ス  
トリート 20

(74)代理人 100147485

弁理士 杉村 憲司

(74)代理人 100167623

弁理士 塚中 哲雄

(72)発明者 マーク アール ケリー

アメリカ合衆国 インディアナ州 46077 ジオンズビル ウィンタースプリング クレッシ  
ェント 4557

(72)発明者 ジェームス ハワード ウィケル

アメリカ合衆国 インディアナ州 46143 グリーンウッド ウォーターズ エッジ ウェイ  
4626

審査官 福山 則明

(56)参考文献 特開平01-110624(JP,A)

特開昭56-040651(JP,A)

特開平03-188042(JP,A)

特表2010-540545(JP,A)

特表2010-540544(JP,A)

Nyland, Rodney L., et al., Journal of Medicinal Chemistry, 2010年, 53(3), 1200-121  
0

Kelley, Mark R., et al., Antioxidants & Redox Signaling, 2011年, 14(8), 1387-1401  
, 20110320

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C07C 239/20

A61K 31/165

CAplus/REGISTRY(STN)