

(19)日本国特許庁(JP)

(12)公表特許公報(A)

(11)公表番号
特表2024-525792
(P2024-525792A)

(43)公表日 令和6年7月12日(2024.7.12)

(51)国際特許分類	F I	テーマコード (参考)
C 0 7 D 471/14 (2006.01)	C 0 7 D 471/14 1 0 2	4 C 0 8 6
A 6 1 P 37/06 (2006.01)	C 0 7 D 471/14	C S P
A 6 1 P 25/00 (2006.01)	A 6 1 P 37/06	
A 6 1 P 25/18 (2006.01)	A 6 1 P 25/00	
A 6 1 P 29/00 (2006.01)	A 6 1 P 25/18	
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全25頁) 最終頁に続く		

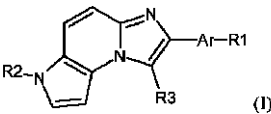
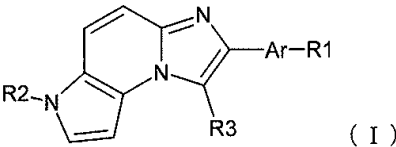
(21)出願番号	特願2024-502014(P2024-502014)	(71)出願人	504456798
(86)(22)出願日	令和4年7月12日(2022.7.12)		サノフィ
(85)翻訳文提出日	令和6年2月22日(2024.2.22)		S A N O F I
(86)国際出願番号	PCT/EP2022/069471		フランス国7 5 0 1 7 パリ . アヴェニ
(87)国際公開番号	WO2023/285465		ユ・ドゥ・ラ・グランデ・アルメ4 6
(87)国際公開日	令和5年1月19日(2023.1.19)	(74)代理人	100127926
(31)優先権主張番号	21306000.7		弁理士 結田 純次
(32)優先日	令和3年7月16日(2021.7.16)	(74)代理人	100216105
(33)優先権主張国・地域又は機関	欧州特許庁(EP)		弁理士 守安 智
(81)指定国・地域	AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA ,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,A T,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR ,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC, 最終頁に続く	(72)発明者	アリーヌ・ムーラン
			フランス国7 5 0 1 7 パリ . アヴェニ
			ユ・ドゥ・ラ・グランデ・アルメ4 6 . サ
			ノフィ . パテント・デパートメント
		(72)発明者	ジャン・フランソワ・ペイロネル
			フランス国7 5 0 1 7 パリ . アヴェニ
			最終頁に続く

(54)【発明の名称】 治療に使用するための6 H - イミダゾ [1 , 2 - a] ピロロ [2 , 3 - e] ピリジン誘導体

(57)【要約】

本発明は式 (I) : (式中、R 1 は水素原子、(C 1 ~ C 4) アルキル基、ハロゲン原子または (C 1 ~ C 4) フルオロアルキル基を表し、R 2 は水素原子、(C 1 ~ C 3) アルキル基、(C 3 ~ C 6) シクロアルキル、(C 1 ~ C 3) フルオロアルキル基、C (O) N H R a 基 (ここで、R a は (C 1 ~ C 3) アルキル基である) またはハロゲン原子を表し、R 3 は水素原子、(C 1 ~ C 4) アルキル基、(C 1 ~ C 4) フルオロアルキル基またはハロゲン原子を表し、A r は (C 5 ~ C 6) ヘテロアリーレン基または2 価の芳香環を表す) の化合物、またはその薬学的に許容される塩に関する。さらに本発明は特に抗がん剤としての、その治療用途に関する。

【化 1】

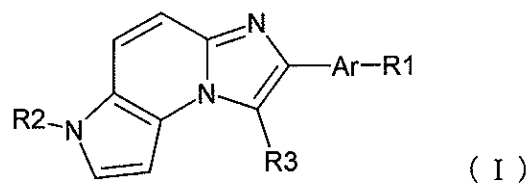


【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (I) :

【化 1】



10

(式中

R 1 は水素原子、(C 1 ~ C 4) アルキル基、ハロゲン原子または (C 1 ~ C 4) フルオロアルキル基を表し、

R 2 は水素原子、(C 1 ~ C 3) アルキル基、(C 3 ~ C 6) シクロアルキル、(C 1 ~ C 3) フルオロアルキル基、C (O) N H R a 基 (ここで、R a は (C 1 ~ C 3) アルキル基である) またはハロゲン原子を表し、

R 3 は水素原子、(C 1 ~ C 4) アルキル基、(C 1 ~ C 4) フルオロアルキル基またはハロゲン原子を表し、

A r は (C 5 ~ C 6) ヘテロアリーレン基または 2 価の芳香環を表す)

20

の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 2】

A r がフェニレン基である、請求項 1 に記載の式 (I) の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 3】

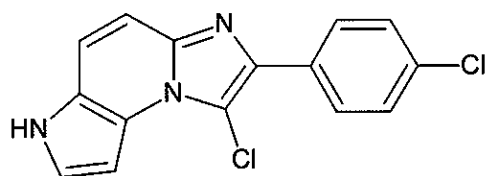
R 1 および R 3 は独立的に水素原子またはハロゲン原子、より具体的には塩素原子であり、R 2 は水素原子である、請求項 1 または 2 に記載の式 (I) の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 4】

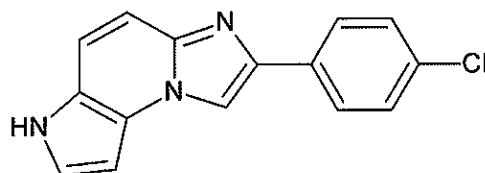
下記の化合物

30

【化 2】



(1) および



(2)

40

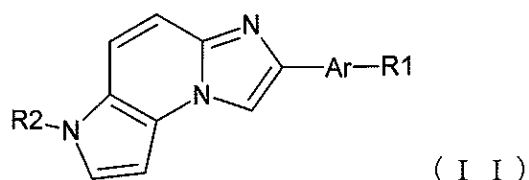
のうちの 1 つから選択される、請求項 1 ~ 3 のいずれか 1 項に記載の式 (I) の化合物、またはその薬学的に許容される塩、特にそのメタンスルホン酸塩。

【請求項 5】

式 (I I)

50

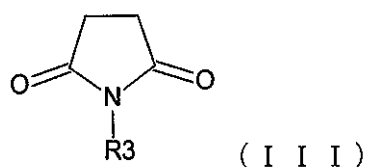
【化 3】



(式中、A r、R 1 および R 2 は請求項 1 ～ 3 のいずれか 1 項で定義した通りである) の化合物を、
式 (I I I)

10

【化 4】



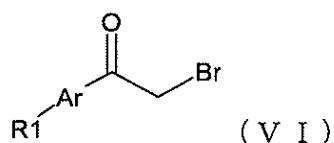
(式中、R 3 はハロゲン原子である) のスクシンイミド誘導体と、不活性雰囲気下、テトラヒドロフラン、ジクロロメタン、クロロホルムまたはトルエンのような溶媒中で反応させる、A r、R 1 および R 2 が請求項 1 ～ 3 のいずれか 1 項で定義した通りであり、R 3 がハロゲン原子である式 (I) の化合物を製造するための方法。

20

【請求項 6】

式 (V I)

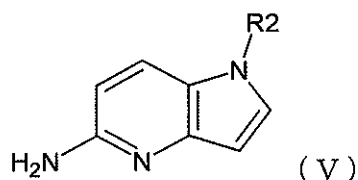
【化 5】



30

の化合物を、式 (V)

【化 6】



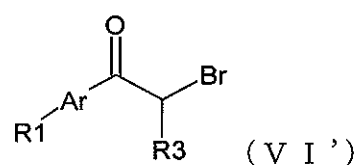
(式中、A r、R 1 および R 2 は請求項 1 ～ 3 のいずれか 1 項で定義した通りである) の化合物と反応させることにより式 (I I) の化合物を得る、請求項 5 に記載の方法。

40

【請求項 7】

式 (V I ')

【化 7】

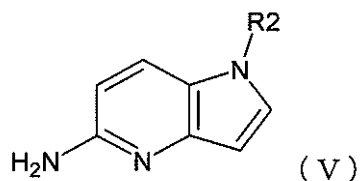


(式中、A r および R 1 は請求項 1 ～ 3 のいずれか 1 項で定義した通りであり、R 3 は (

50

C₁ ~ C₄) アルキル基または (C₁ ~ C₄) フルオロアルキル基から選択される) の化合物を、式 (V)

【化 8】



10

(式中、R₂は請求項1~3のいずれか1項で定義した通りである)の化合物と反応させる、Ar、R₁およびR₂が請求項1~3のいずれか1項で定義した通りであり、R₃が(C₁ ~ C₄)アルキル基または(C₁ ~ C₄)フルオロアルキル基から選択される式(I)の化合物を製造するための方法。

【請求項8】

請求項1~4のいずれか1項に記載の式(I)の化合物、またはその薬学的に許容される塩を含むことを特徴とする薬剤。

【請求項9】

請求項1~4のいずれか1項に記載の式(I)の化合物、またはその薬学的に許容される塩および少なくとも1つの薬学的に許容される賦形剤を含むことを特徴とする医薬組成物。

20

【請求項10】

薬剤として使用するための、請求項1~4のいずれか1項に記載の式(I)の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項11】

自己免疫障害、神経変性疾患、脳外傷、精神疾患、炎症性疾患および/またはがん、より具体的にはがんの予防および/または治療に使用するための、請求項1~4のいずれか1項に記載の式(I)の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項12】

前記がんが固形腫瘍、特に神経芽腫、結腸直腸がん、アンドロゲン誘発性膀胱がん、肺がん、肝細胞癌、乳がん、食道がんまたは甲状腺がんである、請求項11に記載の使用のための化合物。

30

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本明細書には、6H-イミダゾ[1,2-a]ピロロ[2,3-e]ピリジン誘導体、それらの製造方法、ならびに特に抗がん剤としての、特にNR4A2、NOT、TINUR、RNR-1またはHZF3としても知られるNurr1、およびNur77/TR3/NGFIBとも呼ばれるNR4A1としても知られるNur77などの核内受容体サブファミリーNR4Aの調節を介したその治療用途が開示される。

40

【0002】

前記誘導体は特に自己免疫障害、がん、神経変性疾患、脳外傷、精神疾患および/または炎症性疾患などの疾患、より具体的にはがんの治療に有用である。

【背景技術】

【0003】

本明細書で用いるとき、Nurr1およびNur77はオーファン核内受容体であり、それぞれ、核内受容体サブファミリー4グループAメンバー2(NR4A2)および1(NR4A1)に関連している。Nurr1およびNur77は核内受容体スーパーファミリーのメンバーで、初期応答遺伝子として発現し複数の標的遺伝子の発現を制御している。

50

【 0 0 0 4 】

Nur r 1 および Nur 7 7 は N 末端ドメイン、DNA 結合ドメインおよびリガンド結合ドメインを含む典型的な核内受容体の構造を持つ。Nur r 1 および Nur 7 7 は DNA 結合ドメインにおいて 9 0 ~ 9 5 % の相同性を持つが、N 末端ドメインにおいて異なっている。Nur r 1 および Nur 7 7 の発現と局在は、細胞増殖やアポトーシスにおけるこれらの役割と密接に関連している。さらに、Nur r 1 および Nur 7 7 は免疫系内においても発現し、機能を持っている（非特許文献 1）。

【 0 0 0 5 】

Nur r 1 は転写因子の神経成長因子誘導遺伝子 B（NGFI-B）ファミリーの核内オーファン受容体をコードする。

【 0 0 0 6 】

NR4A サブファミリーは代謝制御において役割を果たしている。Nur r 1 は代謝および糖新生に関連する複数の遺伝子の発現を制御している。Nur 7 7 は脂質およびコレステロール代謝、脂肪肝、肝糖新生および膵島β細胞増殖に関与している。

【 0 0 0 7 】

NR4A サブファミリーは炎症応答の制御においても役割を果たしている。特に、Nur r 1 は炎症性関節炎ならびに軟骨および関節の炎症と関連していることが分かっている。

【 0 0 0 8 】

がんにおけるさまざまな細胞シグナル経路によって制御される Nur r 1 および Nur 7 7 の活性も実証されている。例えば、Nur r 1 の発現は結腸直腸がんと関係しており、Nur 7 7 は結腸、肺および乳がんで過剰発現している。Nur r 1 および Nur 7 7 両方の発現の調節不全も腫瘍形成の要因となり得る。

【 0 0 0 9 】

NR4A サブファミリーは神経および神経学的疾患にも関連している。特に、Nur r 1 は、記憶および学習などのヒトの中枢神経系のいくつかの生理学的機能の制御に関与しており、ドーパミン合成および代謝において活性が証明されている。Nur 7 7 は脳のさまざまな領域で発現しており、これの過剰発現は酸素および糖欠乏誘発性神経損傷を改善する一方、そのノックダウンはこれらの状態を悪化させる。Nur r 1 も Nur 7 7 も、特にパーキンソン病と関係している。

【 0 0 1 0 】

Nur 7 7 を制御する組成物はすでにいくつか知られているが、Nur r 1 および Nur 7 7 ならびにこれらの治療活性を調節する組成物を特定するために、さらなる調査が必要とされている。

【 先行技術文献 】

【 非特許文献 】

【 0 0 1 1 】

【 非特許文献 1 】 Front. Immunol.、2018 年 8 月 3 日、<https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.01797>

【 発明の概要 】

【 発明が解決しようとする課題 】

【 0 0 1 2 】

Nur 7 7 および / または Nur r 1 調節効果を持つ新しい組成物の発見は、永続的に必要である。特に、がんの新しい治療、そして、具体的には、腫瘍細胞を攻撃するために用いられる、健康な細胞への影響が少ない標的療法が必要である。

【 課題を解決するための手段 】

【 0 0 1 3 】

本発明者らは、今回、以下の式（I）で定義する組成物が、Nur 7 7 および Nur r 1 調節効果を持つことを見いだした。

【 0 0 1 4 】

したがって、前記式（Ⅰ）の化合物は、自己免疫障害、がん、神経変性疾患、脳外傷、精神疾患および／または炎症性疾患などの疾患の治療および／または予防に有用である。

【 0 0 1 5 】

したがって、第 1 の態様によると、本発明は以下に定義する式（Ⅰ）の化合物または任意のその薬学的に許容される塩に関する。

【 0 0 1 6 】

さらに本明細書では、薬剤として使用するための、以下に定義する式（Ⅰ）の化合物が提供される。

【 0 0 1 7 】

本明細書では、自己免疫障害、がん、神経変性疾患、脳外傷、精神疾患および／または炎症性疾患、より具体的にはがんの治療および／または予防に使用するための、以下に定義する式（Ⅰ）の化合物も提供される。式（Ⅰ）の化合物は幹細胞移植および／または移植片に関連する治療としても使用できる。

【 0 0 1 8 】

本明細書では、神経変性疾患、脳外傷、精神疾患および／または炎症性疾患の治療および／または予防に使用するための、以下に定義する式（Ⅰ）の化合物も提供される。

【 0 0 1 9 】

本明細書では、自己免疫障害およびがんの治療および／または予防に使用するための、以下に定義する式（Ⅰ）の化合物も提供される。

【 0 0 2 0 】

本明細書では、薬剤、特に、自己免疫障害、がん、神経変性疾患、脳外傷、精神疾患および／または炎症性疾患、より具体的にはがんの治療および／または予防のための薬剤の製造のための以下に定義する式（Ⅰ）の化合物の使用も提供される。

【 0 0 2 1 】

最終的に、本明細書では、自己免疫障害、がん、神経変性疾患、脳外傷、精神疾患および／または炎症性疾患、より具体的にはがんの治療および／または予防に使用するための、式（Ⅰ）の化合物または任意のそれらの薬学的に許容される塩および少なくとも 1 つの薬学的に許容される賦形剤を含む医薬組成物が提供される。

【 0 0 2 2 】

特に、本発明は自己免疫障害、がん、神経変性疾患、脳外傷、精神疾患および／または炎症性疾患、より具体的にはがんの治療および／または予防に使用するための、式（Ⅰ）の化合物または任意のそれらの薬学的に許容される塩を含む薬剤に関する。

【 0 0 2 3 】

定義

本明細書で用いるとき、「患者」の語は繁殖、友として、もしくは保存目的のための価値がある動物などの動物、または、好ましくは、1 つもしくはそれ以上の本明細書に記載された疾患に苦しめられている、または苦しめられる可能性があるヒトまたはヒトの子供のことをいう。

【 0 0 2 4 】

特に、本出願で用いるとき、「患者」の語は齧歯類、ネコ、イヌ、霊長類またはヒトなどの哺乳類を指し、好ましくは、対象はヒトである。

【 0 0 2 5 】

本明細書に記載された疾患の治療を必要とする患者の同定は、十分に当業者の能力および知識の範囲内のことである。当分野の獣医師または医師であれば、臨床検査、身体検査、病歴／家族歴または生物学的および診断的検査を用いることによって、そのような治療を必要とする患者を容易に同定できる。

【 0 0 2 6 】

本発明の文脈において、「治療する」もしくは「治療」の語は、本明細書で用いるとき、疾患の進行を予防する、逆行させる、緩和する、抑制するまたは疾患および疾患の結果として生じる認知性、運動性もしくは代謝性の変化を予防することを意味する。

10

20

30

40

50

【 0 0 2 7 】

したがって、「治療する」または「治療」の語は、本発明の枠組みの範囲内で、本明細書、特に「病態」の段落に記載された疾患に苦しむ患者の病状の改善を含む。

【 0 0 2 8 】

本明細書で用いるとき、「有効な量」は、本発明の化合物が本明細書に記載された疾患の症状を予防する、低減する、除去する、治療するまたは制御するのに有効な量のことをいう。

【 0 0 2 9 】

「制御する」の語は本明細書に記載された疾患の進行を遅くする、妨げる、停止させるまたは止めることができるすべての方法のことをいう意図があるが、必ずしもすべての疾患および状態症状の完全な除去を示すものではなく、予防的処置を含む意図がある。

10

【 0 0 3 0 】

「有効な量」の語は「予防に有効な量」および「治療に有効な量」を含む。

【 0 0 3 1 】

本明細書で用いるとき、「予防する」の語は、任意の現象、つまり本発明においては本明細書に記載された疾患の発症リスクを低減するまたは発生を遅らせることを意味する。

【 0 0 3 2 】

本明細書で用いるとき、「予防する」は「発生の可能性を低減する」または「再発の可能性を低減する」ことも包含する。

【 0 0 3 3 】

「予防に有効な量」の語は本明細書に記載されたいずれかの疾患の発生の可能性を抑制する、予防する、減少させるのに有効な本発明の化合物の濃度のことをいう。

20

【 0 0 3 4 】

同様に、「治療に有効な量」の語は本明細書に記載された疾患を治療するのに有効な化合物の濃度のことをいう。

【 0 0 3 5 】

本明細書で用いるとき、「薬学的に許容される」の語は、健全な医学的判断の範囲内で、過度な毒性、刺激、アレルギー反応または他の問題となる合併症をもたらすことなくヒトおよび動物の組織に接触させて用いるのに適し、合理的な利点／リスク比と釣り合った化合物、材料、賦形剤、組成物または剤形のことをいう。

30

【 0 0 3 6 】

本明細書で用いるとき、「薬学的に許容される塩」の語は、健全な医学的判断の範囲内で、過度な毒性、刺激、アレルギー反応等をもたらすことなくヒトおよび下等動物の組織に接触させて用いるのに適し、合理的な利点／リスク比と釣り合った塩のことをいう。薬学的に許容される塩は当技術分野で周知である。本発明の化合物の薬学的に許容される塩は、以下の詳細な説明で明らかにされるように、適切な無機および有機酸ならびに塩基由来のものを含む。

【 0 0 3 7 】

「薬学的に許容される担体、アジュバントまたは媒体」の語は、共に製剤化されている本化合物の薬理学的活性を破壊しない任意の非毒性の担体、アジュバントまたは媒体などの薬学的に許容される賦形剤のことをいう。

40

【発明を実施するための形態】

【 0 0 3 8 】

式 (I) の化合物

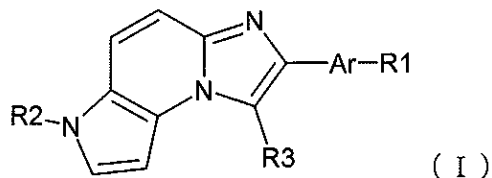
驚くべきことに、本発明者らは本明細書に開示される式 (I) の化合物が自己免疫障害、がん、神経変性疾患、脳外傷、精神疾患および／または炎症性疾患、より具体的にはがんを予防するおよび／または治療するのに有用であることを見いだした。

【 0 0 3 9 】

したがって、第 1 の態様によると、本発明の主題は式 (I) :

50

【化 1】



(式中 :

R 1 は水素原子、(C 1 ~ C 4) アルキル基、ハロゲン原子または (C 1 ~ C 4) フル
オロアルキル基を表し、

R 2 は水素原子、(C 1 ~ C 3) アルキル基、(C 3 ~ C 6) シクロアルキル、(C 1
~ C 3) フルオロアルキル基、C (O) N H R a 基 (ここで、R a は (C 1 ~ C 3) アル
キル基である) またはハロゲン原子を表し、

R 3 は水素原子、(C 1 ~ C 4) アルキル基、(C 1 ~ C 4) フルオロアルキル基また
はハロゲン原子を表し、

A r は (C 5 ~ C 11) ヘテロアリーレン基、特に (C 5 ~ C 6) ヘテロアリーレン基
または 2 価の芳香環を表す)

の化合物、またはその薬学的に許容される塩に関する。

【 0 0 4 0 】

本発明の脈絡において、用語 :

- 「ハロゲン」は塩素、臭素またはヨウ素を意味すると理解され、特に、塩素または臭
素を示し、

- 本明細書で用いるとき、(C 5 ~ C 11) ヘテロアリーレン基は、2 価の単環の芳香
族基または 2 価の 2 環の芳香族基のことをいい、ここで、少なくとも 1 つの環は芳香族で
あり、さらにここで、環の 1 つから 3 つの炭素原子は窒素、酸素または硫黄などのヘテロ
原子で置換されている。特定の実施形態では、本明細書で用いる場合の (C 5 ~ C 11)
ヘテロアリーレン基は、1 ~ 3 個の環炭素原子が窒素、酸素または硫黄などのヘテロ原子
で置換されている、2 価の単環芳香族 (C 5 ~ C 6) ヘテロアリーレン基を指す。 (C 5
~ C 6) ヘテロアリーレン基の例としては、限定されるものでないが、以下の (C 5 ~ C
6) ヘテロアリーレン基に対応する 2 価の基である : オキサゾール、イソオキサゾール、ピ
リジン、ピリミジン、ピリダジン、トリアジン、ピラジン、オキサジアゾール、フラン、
ピラゾール、チアゾール、イソチアゾール、チアジアゾール、イミダゾール、トリアゾ
ール等。

- 芳香環は、ヒュッケル則によると、1 分子が $4n + 2\pi$ の電子を持つことを意味する
。一実施形態によると、2 価の芳香環はフェニレン基である。

- 本明細書で用いるとき、(C 1 ~ C x) フルオロアルキル基は、1 つまたはそれ以上
の水素がハロゲン原子で置換されている、本明細書において上で定義した (C 1 ~ C x)
アルキルを指す。一実施形態では、すべての水素原子がフッ素原子で置換され、トリフル
オロメチルなどのパーフルオロアルキル基を形成する。

【 0 0 4 1 】

式 (I) の化合物は薬学的に許容される塩の形態で存在でき、そのような塩も発明の一
部である ; これらの塩はメタンスルホン酸などの薬学的に許容される酸と共に製造できる
(P . S t a h l , C . W e r m u t h ; H a n d b o o k o f p h a r m a c e u
t i c a l s a l t s ; W i l e y 編) が、例えば式 (I) の化合物を精製または単離
して得られるその他の塩は本発明の一部である。

【 0 0 4 2 】

特に、「薬学的に許容される塩」は無機酸付加塩および有機酸付加塩のことをいう。

【 0 0 4 3 】

式 (I) の化合物または任意のそれらの薬学的に許容される塩は溶媒和化合物または水

10

20

30

40

50

和物を形成してもよく、本発明はそのような溶媒和化合物および水和物をすべて含む。

【 0 0 4 4 】

「水和物」および「溶媒和化合物」の語は単に本発明による化合物（Ⅰ）が水和物または溶媒和化合物、すなわち、1つまたはそれ以上の水または溶媒分子と組み合わせられているまたは関連付けられている状態であり得ることを意味する。これはそのような化合物の化学的な特徴に過ぎず、このタイプの有機化合物すべてに適用できる。

【 0 0 4 5 】

一実施形態において、上で定義した式（Ⅰ）の化合物またはその薬学的に許容される塩において、Arはフェニレン基である。

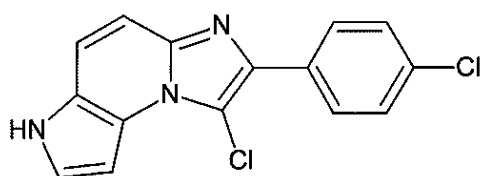
【 0 0 4 6 】

別の実施形態において、上で定義した式（Ⅰ）の化合物またはその薬学的に許容される塩において、R1およびR3は独立的に水素原子またはハロゲン原子、より具体的には塩素原子であり、R2は水素原子である。

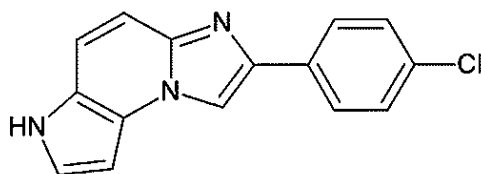
【 0 0 4 7 】

別の実施形態において、式（Ⅰ）の化合物は下記の化合物：

【化2】



(1), および



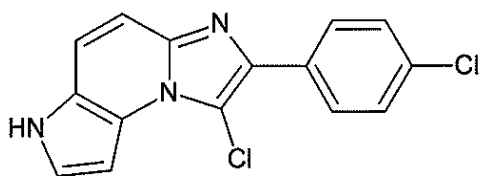
(2)

またはその薬学的に許容される塩、特にそのメタンスルホン酸塩から選択される。

【 0 0 4 8 】

下の式（1）の化合物

【化3】



(1)

は1-クロロ-2-(4-クロロフェニル)-6H-イミダゾ[1,2-a]ピロロ[2,3-e]ピリジンとも呼ばれ、以下、化合物（1）と呼ぶ。

【 0 0 4 9 】

下の式（2）の化合物

10

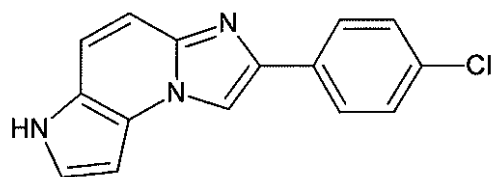
20

30

40

50

【化 4】



(2)

は 2 - (4 - クロロフェニル) - 6 H - イミダゾ [1 , 2 - a] ピロロ [2 , 3 - e] ピリジンとも呼ばれる。

10

【 0 0 5 0 】

式 (I) の化合物は当業者によって行われている有機合成の従来法によって製造できる。

【 0 0 5 1 】

式 (I) の化合物および異なる置換基を持つ他の関連する化合物は、下記の、またはその他の当業者に知られる技術および材料を用いて合成される。さらに、以下に提示される溶媒、温度および他の反応条件は、当業者が適切であると判断した際に変わる可能性がある。

【 0 0 5 2 】

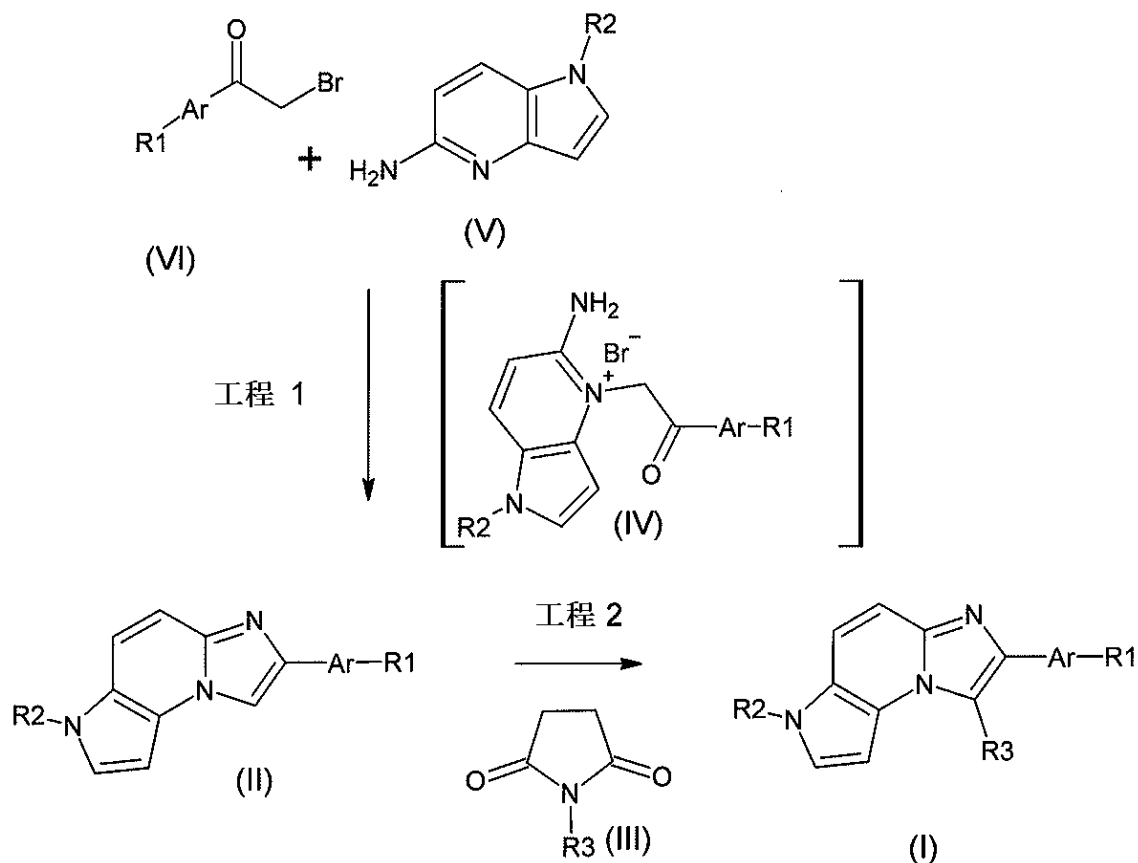
下の式 (I) の化合物の一般的な製造方法は、以下に記載する式 (I) 中に見られるさまざまな部分構造を導入するために適切な試薬および条件を用いることにより、場合により変えられる。

20

【 0 0 5 3 】

スキーム 1 : R₃ がハロゲン原子である化合物 (I) の製造

【化 5】



30

40

【 0 0 5 4 】

50

A_r、R₁およびR₂が上で定義した通りであり、R₃がハロゲン原子であるスキーム1によれば、工程1で、A_r、R₁およびR₂が上で定義した通りである式(IV)の化合物を得るために、R₁が上で定義した通りである式(VI)の化合物を、R₂が上で定義した通りである式(V)の化合物とジメトキシエタンなどの溶媒中、環境温度で反応させることができる。

【0055】

化合物(1)の取得を可能にする、単離されていてもいなくてもよい式(IV)の化合物は、2-(5-アミノ-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-4-イウム-4-イル)-1-(4-クロロフェニル)エタノンプロミド(化合物(IVa))と呼ばれる。

【0056】

次いで、式(IV)の化合物を、エタノールまたはイソプロパノールなどの溶媒中で、特に100～140の範囲の温度で、例えば1時間～3時間の範囲の間、直接反応させ、R₃が水素原子である式(I)の化合物に対応する、A_r、R₁およびR₂が上で定義した通りである式(II)の化合物を合成してもよい。

【0057】

化合物(1)の取得を可能にし、新規でもある式(II)の化合物は2-(4-クロロフェニル)-6H-イミダゾ[1,2-a]ピロロ[2,3-e]ピリジン(化合物(2))と呼ばれる。

【0058】

次いで、工程2は、6H-イミダゾ[1,2-a]ピロロ[2,3-e]ピリジン骨格に、ハロゲン原子であるラジカルR₃による置換を導入することで実行することができる。上記工程2では、式(II)の化合物を、不活性雰囲気下、例えばアルゴン下、特に-5未満の温度で、テトラヒドロフラン、ジクロロメタン、クロロホルムまたはトルエンのような溶媒中に入れることができる。次いで、R₃が上記のハロゲン原子である式(III)のスクシンイミド誘導体を混合物に添加し、混合物を特に-5未満の温度で、例えば30分～3時間の範囲の間、次いで環境温度で、例えば10時間～20時間の範囲の間、攪拌して、式(I)の化合物の取得を可能にし得る。

【0059】

スキーム1'：R₃が(C₁～C₄)アルキル基または(C₁～C₄)フルオロアルキル基から選択される化合物(I)の製造

10

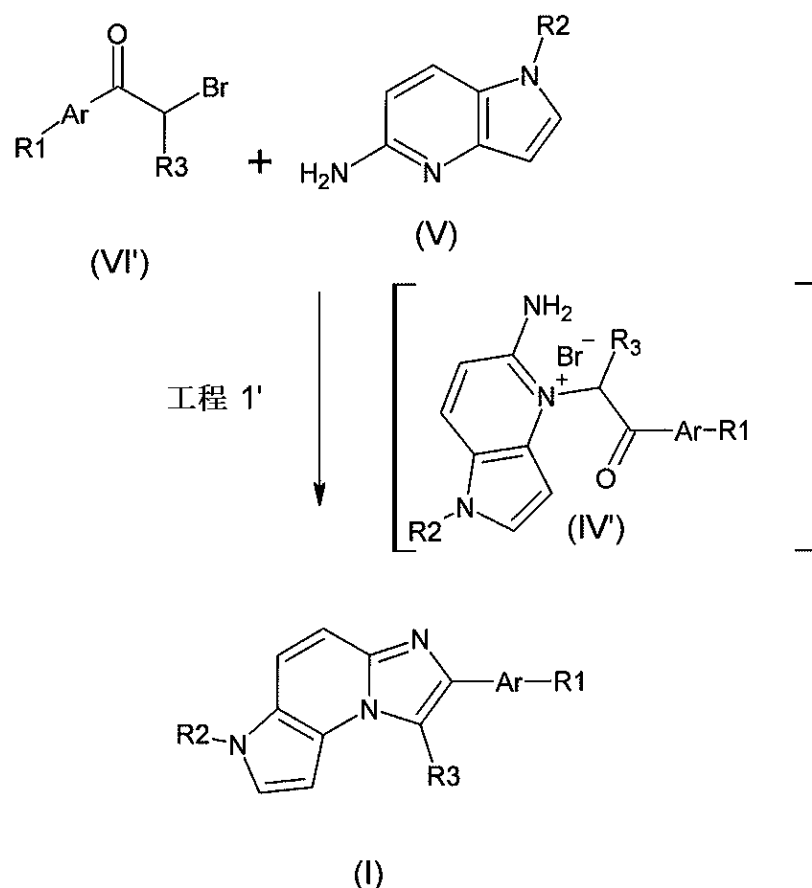
20

30

40

50

【化 6】



10

20

【0060】

あるいは、スキーム 1' によると、工程 1' で、Ar、R1 および R2 が上で定義した通りであり、R3 が (C₁ ~ C₄) アルキル基または (C₁ ~ C₄) フルオロアルキル基から選択される化合物 (IV') を得るために、R1 が上で定義した通りであり、R3 が (C₁ ~ C₄) アルキル基または (C₁ ~ C₄) フルオロアルキル基から選択される式 (VI') の化合物を、R2 が上で定義した通りである式 (V) の化合物とジメトキシエタンなどの溶媒中、環境温度で反応させることができる。

30

【0061】

次いで、式 (IV') の化合物を、エタノールまたはイソプロパノールなどの溶媒中で、特に 100 ~ 140 の範囲の温度で、例えば 1 時間 ~ 3 時間の範囲の間、直接反応させ、Ar、R1 および R2 が上で定義した通りであり、R3 が (C₁ ~ C₄) アルキル基または (C₁ ~ C₄) フルオロアルキル基から選択される式 (I) の化合物を合成してもよい。

【0062】

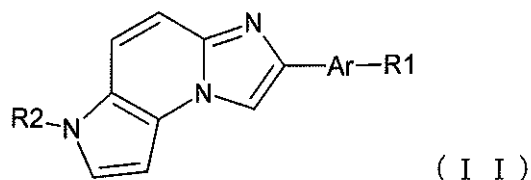
式 (VI)、式 (VI') および式 (V) の化合物は市販されているか、当業者に知られている方法で得られる。

40

【0063】

上に記載したように、本明細書では、式 (II)

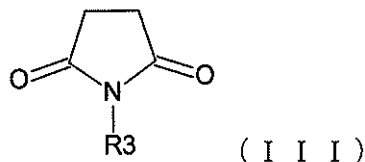
【化 7】



(式中、A r、R 1 および R 2 は上で定義した通りである) の化合物を、
式 (I I I)

10

【化 8】



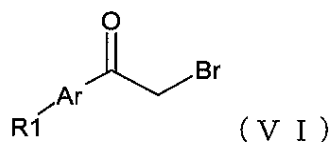
(式中、R 3 はハロゲン原子である) のスクシンイミド誘導体と不活性雰囲気下、テトラヒドロフラン、ジクロロメタン、クロロホルムまたはトルエンのような溶媒中で反応させる、A r、R 1 および R 2 が上で定義した通りであり、R 3 がハロゲン原子である上記の
ような式 (I) の化合物を製造するための方法も提供される。

20

【 0 0 6 4】

特に、本発明は、式 (V I)

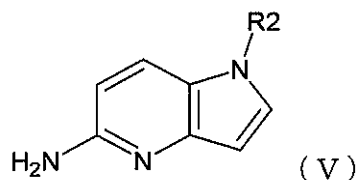
【化 9】



の化合物を、式 (V)

30

【化 1 0】



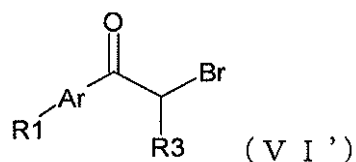
(式中、A r、R 1 および R 2 は上で定義した通りである) の化合物と反応させることにより式 (I I) の化合物を得る、本明細書において上で定義した方法を提供する。

40

【 0 0 6 5】

上に記載したように、本明細書では、式 (V I ')

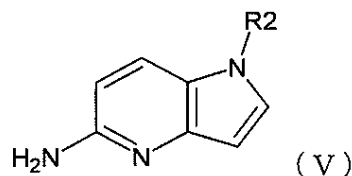
【化 1 1】



(式中、A r および R 1 は上で定義した通りであり、R 3 は (C 1 ~ C 4) アルキル基または (C 1 ~ C 4) フルオロアルキル基から選択される) の化合物を、式 (V)

50

【化 1 2】



(式中、R₂は上で定義した通りである)の化合物と反応させる、Ar、R₁およびR₂が上で定義した通りであり、R₃が(C₁~C₄)アルキル基または(C₁~C₄)フルオロアルキル基から選択される上記のような式(I)の化合物を製造するための方法も提供される。

10

【0066】

病態

本明細書で用いるとき、別段の記載がある場合を除き、「がん」は細胞の異常な成長に関連しているすべての障害に関するものである得るので、悪性腫瘍および良性腫瘍、転移性腫瘍および非転移性腫瘍、固形腫瘍および非固形腫瘍を含む。特に、がんは転移および/または異形成ならびに前がん状態、初期がんまたは非転移性がんを包含する。

【0067】

「初期がん」または「初期腫瘍」は、浸潤性ではない、または転移性ではない、またはステージ0、I、もしくはIIに分類されるがんを意味する。

20

【0068】

「前がん」の語は典型的にはがんに先行する、またはがんに発展する状態または成長のことをいう。「前がん」成長は、異常な細胞周期制御、増殖または分化を特徴とする細胞を有するものであり、これらは細胞周期制御、細胞増殖または分化のマーカーによって決定できる。

【0069】

別段の記載がある場合を除き、「がん」の語は若年性がんおよび非若年性がん、再発がんおよび非再発がんならびにがんの再燃も包含する。

【0070】

「転移」はがんの原発部位からの体内の他の場所への広がり意味着する。がん細胞は原発腫瘍から離脱し、リンパ管および血管へ貫入し、血流を通して循環し、体内の他の正常組織中の遠隔の増殖巣で成長する(転移する)ことがある。転移は局所または遠隔で起こり得る。

30

【0071】

「非転移性」は良性または原発部位にとどまっており、リンパ管系もしくは血管系または原発部位以外の組織へ貫入していないがんを意味する。一般的に、非転移性がんはすべてのステージ0、IまたはIIのがんである。

【0072】

腫瘍またはがんが「ステージ0」、「ステージI」、「ステージII」、「ステージIII」または「ステージIV」であるとの言及は、当分野で知られる総合ステージ分類またはローマ数字によるステージ付けを用いた腫瘍またはがんの分類を示す。がんの実際のステージはがんの種類に依存するが、一般的に、ステージ0がんは原位置の病変であり、ステージIがんは小さい局所腫瘍であり、ステージIIは局所の進行性腫瘍であり、ステージIIIがんはリンパ節または周辺組織への浸潤であり、ステージIVがんは転移性がんを表す。各タイプの腫瘍の具体的なステージは当業者に知られている。

40

【0073】

本明細書で用いるとき、「腫瘍」は、悪性であろうと良性であろうと、すべての腫瘍性の細胞の成長および増殖ならびにすべての前がん性およびがん性細胞および組織のことをいう。

50

【 0 0 7 4 】

「原発腫瘍」または「原発がん」は元のがんを意味し、対象者の体内の他の組織、臓器または部位に位置する転移性の病変ではない。

【 0 0 7 5 】

本明細書で「がんの再発」は治療後のがんが再び現れることをいい、原発臓器内にがんが再び現れることおよび遠隔での再発、つまり原発臓器外にがんが再び現れること、を含む。

【 0 0 7 6 】

上で定義した通りである式 (I) の化合物はがんを治療および / または予防するのに、特に固形腫瘍、特に神経芽腫、結腸直腸がん、アンドロゲン誘発性膀胱がん、肺がん、肝細胞癌、前立腺がん、乳がん、食道がんおよび甲状腺がんを治療および / または予防するのに有用である。 10

【 0 0 7 7 】

前記自己免疫障害は慢性の炎症性疾患を誘発する。そのような炎症性疾患群をここに提供する：炎症性腸疾患、全身性エリテマトーデス、小児急性リンパ性白血病、炎症性筋症および関節リウマチ。

【 0 0 7 8 】

本発明の枠組みの中で挙げられるその他の自己免疫疾患は多発性硬化症 (M S) 、 1 型糖尿病、ギラン・バレー症候群、慢性炎症性脱髄性多発神経障害および乾癬を含む。

【 0 0 7 9 】

上で定義した通りである式 (I) の化合物は、例えば、パーキンソン病、アルツハイマー病またはタウオパチー (例えば、進行性核上性麻痺、前頭側頭型認知症、皮質基底核変性症またはピック病) などの神経変性疾患；虚血および頭蓋外傷ならびにてんかんなどの脳外傷；統合失調症、うつ病、物質依存症または注意欠如・多動症などの精神疾患；多発性硬化症、脳炎、脊髄炎および脳脊髄炎などの中枢神経系の炎症性疾患ならびに血管の病態、アテローム性動脈硬化症、関節の炎症、関節症または関節リウマチなどの他の炎症性疾患；変形性関節症、クローン病、潰瘍性大腸炎；喘息などのアレルギー性炎症性疾患；1 型糖尿病、狼瘡、強皮症、ギラン・バレー症候群、アジソン病および他の免疫介在性疾患などの自己免疫疾患；骨粗鬆症；あるいはがんを治療および / または予防するのに有用である。 30

【 0 0 8 0 】

さらに、本明細書には、神経変性障害を治療および / または予防するための使用のための、上で定義した通りである式 (I) の化合物が記載される。さらに、本明細書には、神経変性障害はパーキンソン病である、使用のための上で定義した通りである式 (I) の化合物が記載される。さらに、本明細書には、神経変性障害はアルツハイマー病である、使用のための上で定義した通りである式 (I) の化合物が記載される。さらに、本明細書には、神経変性障害はタウオパチーである、使用のための上で定義した通りである式 (I) の化合物が記載される。

【 0 0 8 1 】

さらに、本明細書には、タウオパチーは進行性核上性麻痺である、使用のための上で定義した通りである式 (I) の化合物が記載される。さらに、本明細書には、タウオパチーは前頭側頭型認知症である、使用のための上で定義した通りである式 (I) の化合物が記載される。さらに、本明細書には、タウオパチーは皮質基底核変性症である、使用のための上で定義した通りである式 (I) の化合物が記載される。さらに、本明細書には、タウオパチーはピック病である、使用のための上で定義した通りである式 (I) の化合物が記載される。 40

【 0 0 8 2 】

さらに、本明細書には、脳外傷を治療および / または予防するための使用のための、上で定義した通りである式 (I) の化合物が記載される。さらに、本明細書には、脳外傷は虚血である、使用のための上で定義した通りである式 (I) の化合物が記載される。さら 50

に、本明細書には、脳外傷は頭蓋外傷である、使用のための上で定義した通りである式 (I) の化合物が記載される。さらに、本明細書には、脳外傷はてんかんである、使用のための上で定義した通りである式 (I) の化合物が記載される。

【0083】

さらに、本明細書には、精神疾患を治療および/または予防するための使用のための、上で定義した通りである式 (I) の化合物が記載される。さらに、本明細書には、精神疾患は統合失調症である、使用のための上で定義した通りである式 (I) の化合物が記載される。さらに、本明細書には、精神疾患はうつ病である、使用のための上で定義した通りである式 (I) の化合物が記載される。さらに、本明細書には、精神疾患は物質依存症である、使用のための上で定義した通りである式 (I) の化合物が記載される。さらに、本明細書には、精神疾患は注意欠如・多動症である、使用のための上で定義した通りである式 (I) の化合物が記載される。

10

【0084】

さらに、本明細書には、中枢神経系の炎症性疾患を治療および/または予防するための使用のための、上で定義した通りである式 (I) の化合物が記載される。さらに、本明細書には、中枢神経系の炎症性疾患は多発性硬化症である、使用のための上で定義した通りである式 (I) の化合物が記載される。さらに、本明細書には、中枢神経系の炎症性疾患は脳炎である、使用のための上で定義した通りである式 (I) の化合物が記載される。さらに、本明細書には、中枢神経系の炎症性疾患は脊髄炎である、使用のための上で定義した通りである式 (I) の化合物が記載される。さらに、本明細書には、中枢神経系の炎症性疾患は脳脊髄炎である、使用のための上で定義した通りである式 (I) の化合物が記載される。

20

【0085】

さらに、本明細書には、他の炎症性疾患を治療および/または予防するための使用のための、上で定義した通りである式 (I) の化合物が記載される。さらに、本明細書には、他の炎症性疾患は血管の病態である、使用のための上で定義した通りである式 (I) の化合物が記載される。さらに、本明細書には、他の炎症性疾患はアテローム性動脈硬化症である、使用のための上で定義した通りである式 (I) の化合物が記載される。さらに、本明細書には、他の炎症性疾患は関節の炎症である、使用のための上で定義した通りである式 (I) の化合物が記載される。さらに、本明細書には、他の炎症性疾患は関節症である、使用のための上で定義した通りである式 (I) の化合物が記載される。さらに、本明細書には、他の炎症性疾患は関節リウマチである、使用のための上で定義した通りである式 (I) の化合物が記載される。さらに、本明細書には、他の炎症性疾患は変形性関節症である、使用のための上で定義した通りである式 (I) の化合物が記載される。さらに、本明細書には、他の炎症性疾患はクローン病である、使用のための上で定義した通りである式 (I) の化合物が記載される。さらに、本明細書には、他の炎症性疾患は潰瘍性大腸炎である、使用のための上で定義した通りである式 (I) の化合物が記載される。

30

【0086】

さらに、本明細書には、骨粗鬆症を治療および/または予防するための使用のための、上で定義した通りである式 (I) の化合物が記載される。

40

【0087】

上で定義した通りである式 (I) の化合物は関節リウマチ、アテローム性動脈硬化症、糖尿病、パーキンソン病、統合失調症、うつ病、物質依存症または注意欠如・多動症などの精神疾患およびがんを治療および/または予防するのに有用である。

【0088】

式 (I) の化合物の投与

上で定義した式 (I) の化合物は患者に投与するのに適した医薬組成物、特に薬剤に製剤化することができる。

【0089】

したがって、本発明はさらに式 (I) の化合物、またはその薬学的に許容される塩を含

50

む医薬組成物または薬剤に関する。

【0090】

本発明は自己免疫障害、がん、神経変性疾患、脳外傷、精神疾患および/または炎症性疾患、より具体的にはがんの治療および/または予防のために使用するための、式(I)の化合物、または任意のそれらの薬学的に許容される塩および少なくとも1つの薬学的に許容される賦形剤を含む医薬組成物にも関する。

【0091】

特に、本発明は自己免疫障害、がん、神経変性疾患、脳外傷、精神疾患および/または炎症性疾患、より具体的にはがんの治療および/または予防に使用するための、式(I)の化合物または任意のそれらの薬学的に許容される塩を含む薬剤に関する。

10

【0092】

あるいは、本発明は、上で定義した通りである式(I)の化合物または任意のそれらの薬学的に許容される塩の、自己免疫障害、がん、神経変性疾患、脳外傷、精神疾患および/または炎症性疾患、より具体的にはがんの治療および/または予防のための医薬組成物または薬剤の製造のための使用に関する。

【0093】

他の態様によると、本明細書では、治療に有効な量の式(I)の化合物、またはその薬学的に許容される塩を、それを必要とする対象に投与することを含む、上で示した病的状態を治療する方法が提供される。この治療方法の一実施形態では、対象はヒトである。

【0094】

薬学的に許容される賦形剤は、より具体的には、薬学的担体、アジュバントまたは媒体から選ばれる。

20

【0095】

本明細書で定義される式(I)の化合物と組み合わせて用いられる、許容される賦形剤の選択は、医薬組成物、特に薬剤の製剤において通常の技能を持つ者の一般知識の一部である。

【0096】

そのような賦形剤は当業者によく知られており、特に「ウルマン工業化学百科事典、第6版」(さまざまな編集者、1989~1998年、マーセル・デッカー社)および「Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems」(アンセルら、1994年、ウィリアムズ・アンド・ウィルキンソン社)に記載されている。

30

【0097】

上記の賦形剤は剤形および所望の投与様式によって選択される。

【0098】

本発明の化合物および組成物は経口で、非経口で、舌下で、経皮で、経腔的に、経直腸的に、経粘膜で、局所に、吸入により鼻腔内に、頬側または鼻腔内を介する投与で、眼科的に、または埋め込み型リザーバーを介して、あるいはこれらの組み合わせを含む任意の方法で投与されるが、これらに限定されない。非経口投与は静脈内、動脈内、腹膜内、皮下、筋肉内、くも膜下腔内、関節内、滑膜内、胸骨内、肝臓内、病変内、気管内、および頭蓋内注射または注入技法を含むが、これらに限定されない。本発明の組成物は、組成物の緩徐な放出を可能にする埋め込み物および緩徐に調節された静脈内点滴の形で投与してもよい。

40

【0099】

例えば、式(I)の化合物は、適切な賦形剤を伴って、経腸または非経口投与に適した任意の医薬的形態、例えば、素錠またはコーティング錠、ハードゼラチン、ソフトシェルカプセルおよびその他のカプセル、坐剤、あるいは懸濁液やシロップなどの飲用剤、または注射用溶液または懸濁液の形で存在してもよい。

【0100】

滅菌した注射用形態の本発明の組成物は水性または油性懸濁液であってよい。これら懸

50

濁液は、適切な分散剤または湿潤剤および懸濁剤を用いて、当分野で知られた技術に従って製剤化される。滅菌した注射用製剤は非毒性の非経口的に許容される希釈剤または溶媒中の滅菌した注射用溶液または懸濁液であってもよい。許容される媒体および溶媒のうち、用いられるのは水、リンゲル溶液および等張塩化ナトリウム溶液である。さらに、従来、滅菌した固定油は溶媒または懸濁媒体として用いられる。

【0101】

経口で許容される剤形はカプセル、錠剤、水性懸濁液または溶液を含むが、これらに限定されない。経口用錠剤の場合、一般的に使用される担体には乳糖やトウモロコシデンプンが含まれる。典型的には、ステアリン酸マグネシウムなどの潤滑剤も添加される。カプセル形態での経口投与の場合、有用な希釈剤には乳糖および乾燥トウモロコシデンプンが含まれる。経口使用のために水性懸濁液が必要な場合、有効成分は乳化剤や懸濁剤と組み合わせられる。必要ならば、特定の甘味料、香料または着色料を加えることもできる。

10

【0102】

あるいは、本発明の薬学的に許容される組成物は直腸投与用の坐剤の形で投与される。これらは、薬剤を、室温で固体で、直腸の温度で液体となり、それにより直腸内で溶けて薬物を放出する、適切な非刺激性の賦形剤と混合することにより製造する。そのような材料にはココアバター、ミツロウおよびポリエチレングリコールが含まれる。

【0103】

そのような組成物は医薬製剤の分野でよく知られている技術に従って製造され、ベンジルアルコールまたは他の適切な防腐剤、生物学的利用能を高めるための吸収促進剤、フルオロカーボンおよび/または他の従来の可溶化剤または分散剤を用いて、生理食塩水中の溶液として製造してもよい。

20

【0104】

特定の実施形態では、本発明による式(I)の化合物は経口でまたは静脈内に投与される。

【0105】

そのような薬学的に許容される組成物は他の活性化合物と組み合わせて検討してもよく、または、別の方法として、本発明による化合物を他の活性剤と組み合わせて含んでもよい。

【0106】

賦形剤と組み合わせて単回投与剤形の組成物を製造するための本発明の化合物の量は、治療を受けるホストおよび具体的な投与様式によって異なる。

30

【0107】

経口、舌下、皮下、筋肉内、静脈内、外用、局所、気管内、鼻腔内、経皮または直腸投与用の医薬組成物中の上記式(I)の化合物あるいはその塩基、酸、双性イオンまたはその塩は、従来の医薬的賦形剤と共に混合物として、単位投与形態の形で、動物およびヒトへ、上記の障害または疾患の治療のため投与される。

【0108】

適切な単位投与形態には、錠剤、ソフトまたはハードゲルカプセル、粉末、顆粒および経口用溶液または懸濁液、舌下、頬側などの経口用形態、気管内、眼内および鼻腔内投与形態、吸入用、外用、経皮用、皮下用、筋肉内用または静脈内投与用の形態、直腸投与形態ならびに埋め込み物が含まれる。外用として塗布するために、クリーム、ゲル、軟膏またはローションに入った式(I)の化合物を用いることもできる。

40

【0109】

1つの例として、錠剤形態にある式(I)の化合物の単位投与形態は、以下の構成成分を含んでもよい：

式(I)の化合物	50 . 0 mg
マンニトール	223 . 75 mg
クロスカルメロースナトリウム	6 . 0 mg
トウモロコシデンプン	15 . 0 mg

50

ヒドロキシプロピルメチルセルロース 2 . 2 5 m g

ステアリン酸マグネシウム 3 . 0 m g

【 0 1 1 0 】

より高い、または低い用量が適切である、特別な場合がある可能性がある。通常の実務によると、各患者にとって適切な用量は、投与様式ならびに前記患者の重量および反応に従って、医師によって決められる。

【 0 1 1 1 】

任意の特定の患者へ向けての具体的な用量および治療計画は、用いられる具体的な化合物の活性、年齢、体重、全体的な健康状態、性別、食事、投与時間、排泄率、合剤ならびに治療担当医の判断および治療されている特定の疾患の重症度を含むさまざまな要因に依存するということも理解されたい。組成物中の本発明の化合物の量もまた組成物中の特定の化合物によるものである。

10

【 0 1 1 2 】

以下の実施例は説明として提供されるものであり、本発明の範囲を制限するものではない。

【 実施例 1 】

【 0 1 1 3 】

1 - クロロ - 2 - (4 - クロロフェニル) - 6 H - イミダゾ [1 , 2 - a] ピロロ [2 , 3 - e] ピリジン (1) の合成

【 0 1 1 4 】

1 . 2 - (4 - クロロフェニル) - 6 H - イミダゾ [1 , 2 - a] ピロロ [2 , 3 - e] ピリジン

20

丸底フラスコ中、1 H - ピロロ [3 , 2 - b] ピリジン - 5 - アミン 2 . 0 g および 2 - ブロモ - 4 ' - クロロアセトフェノン 3 . 5 g をジメトキシエタン 5 0 m l の中に入れた。混合物を環境温度で 1 5 時間攪拌し、減圧下で濃縮した。2 - (5 - アミノ - 1 H - ピロロ [3 , 2 - b] ピリジン - 4 - イウム - 4 - イル) - 1 - (4 - クロロフェニル) エタノン 5 . 5 1 g を得た。イソプロパノール 5 0 m l を加えた。反応混合物を 1 2 0 で 7 5 分攪拌し、環境温度まで冷却し、減圧下で濃縮した。化合物 4 . 0 g を得た。

¹H NMR (CDCl₃, δ in ppm): 8.7 (d, 1H); 8.0 (d, 2H); 7.5 (d, 2H); 7.49 (s, 1H); 7.4 (d, 1H); 7.2 (d, 1H); 6.8 (d, 1H). M+H = 268

30

【 0 1 1 5 】

2 . 1 - クロロ - 2 - (4 - クロロフェニル) - 6 H - イミダゾ [1 , 2 - a] ピロロ [2 , 3 - e] ピリジン

丸底フラスコ中、工程 1 で得られた化合物 3 8 0 m g を、アルゴン下、- 1 0 でテトラヒドロフラン 6 m l 中に入れた。N - クロロスクシンイミド 1 8 0 m g を攪拌しながら少しずつ加えた。混合物を - 1 0 で 1 時間攪拌した。次いで、蒸留水を加えた。反応混合物を環境温度で 1 5 時間攪拌した。沈殿物が形成され、濾過により回収し、水で洗浄し、減圧下、オーブンで乾燥し、化合物 3 8 0 m g を得た。

¹H NMR (CDCl₃, δ in ppm): 7.22 (m, 1H); 7.3 (d, 1H); 7.45 (m, 1H); 7.5 2 to 7.62 (m, 3H); 8.12 (m, 2H); 11.9 (s, 1H). M+H = 205 ; M+H = 303 ; MP : 252

40

【 実施例 2 】

【 0 1 1 6 】

生物活性

2 . 1 . N u r 7 7 の調節 - H E K に対する活性

a) 材料と方法

G a l 4 - D B D - F L - N O T 、 - h N u r 7 7 、 - h N O R 1 および P f r - L u c を安定発現する H E K 2 9 3 細胞を限界希釈により得た。H E K 細胞を、7 5 c m ² フラスコ内で、1 0 % 仔ウシ血清、含量 2 5 0 μ g / m l のハイグロマイシン、含量 2 μ g / m l のドキシサイクリン (発現誘導用) および 0 . 4 m g / m l のペニシリンを含む D

50

MEM high glucose 30 - 2002 (商標) 中で増殖させた。1 週間の培養の後、細胞をトリプシン処理により回収し、次いで 96 ウェルディッシュに、75 μ l の培地中、1 ウェルあたり 20,000 細胞の密度で蒔いた。24 時間後、化合物を異なる濃度で添加し (1 ウェルあたり 25 μ l)、さらに 24 時間おいた。培地を除去し、1 ウェルあたり 50 μ l の Steady glo (プロメガ社、E2510) を 50 μ l の PBS と共に加え、15 分間おき、測定を行った。マイクロプレート発光リーダーを使用してプレートを読み取った。

【0117】

b) 結果

上で定義した通りである式 (1) の化合物の IC₅₀ 活性は 10 pM であった。

10

上で定義した通りである式 (2) の化合物の IC₅₀ 活性は 0.3 pM であった。

【0118】

2.2. Nurrl の調節 - 神経芽腫細胞株に対する活性

a) 材料と方法

ATCC から入手した N2A 細胞を、ルシフェラーゼレポーター遺伝子を連結した、タンドムに配置した NBRE 8x (50 - AAGGTCA - 30) で安定的にトランスフェクトした。各 NBRE 配列は 5 つのヌクレオチドによって隔てられていた。N2A を、75 cm² フラスコ内で、10% 仔ウシ血清、4.5 g/L のグルコースおよび 0.4 mg/ml のジェネティシンを含む DMEM 中で増殖させた。1 週間の培養の後、細胞をトリプシン処理 (0.25%、30 分) により回収し、次いで 96 ウェルディッシュに、ハイクロンから入手した、フェノールレッドを含まないが、4.5 g/L のグルコースと 10% の脂質フリー血清を含む DMEM 75 μ l 中、1 ウェルあたり 60,000 細胞の密度で蒔いた。24 時間後、化合物を異なる濃度で添加し (1 ウェルあたり 25 μ l)、さらに 24 時間おいた。1 ウェルあたり 100 μ l の Steady lite を加え、30 分おき、測定を行った。マイクロプレート蛍光リーダーを使用してプレートを読み取った。

20

【0119】

b) 結果

上で定義した通りである式 (1) の化合物の EC₅₀ 活性は 0.2 nM であった。

上で定義した通りである式 (2) の化合物の EC₅₀ 活性は 0.03 nM であった。

30

40

50

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2022/069471

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. C07D471/14 A61P25/00 A61P29/00 A61P35/00 A61K31/437
ADD.

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)

C07D A61P A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, BIOSIS, CHEM ABS Data, EMBASE

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JANG YONGWOO ET AL: "Potent synthetic and endogenous ligands for the adopted orphan nuclear receptor Nurrl", EXPERIMENTAL AND MOLECULAR MEDICINE , vol. 53, no. 1 1 January 2021 (2021-01-01), pages 19-29, XP055872213, KR ISSN: 1226-3613, DOI: 10.1038/s12276-021-00555-5 Retrieved from the Internet: URL:https://www.nature.com/articles/s12276-021-00555-5.pdf the whole document in particular abstract and Figure 1 - Structure f ----- -/--	1-12

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"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 another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

29 September 2022

Date of mailing of the international search report

07/10/2022

Name and mailing address of the ISA/
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Papathoma, Sofia

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2022/069471

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	LESUISSE DOMINIQUE ET AL: "Development of a novel NURR1/NOT agonist from hit to lead and candidate for the potential treatment of Parkinson's disease", BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, vol. 29, no. 7, 30 January 2019 (2019-01-30), pages 929-932, XP085610719, ISSN: 0960-894X, DOI: 10.1016/J.BMCL.2019.01.024 the whole document in particular abstract, Tables 1, 5, and 6, Figures 1 and 2 and Scheme 4 -----	1-12
A	WO 2009/144394 A1 (SANOFI AVENTIS [FR]; ALMARIO GARCIA ANTONIO [FR] ET AL.) 3 December 2009 (2009-12-03) the whole document in particular abstract, Table 2 and claims 1-26 -----	1-12
A	WO 2009/144395 A1 (SANOFI AVENTIS [FR]; ALMARIO GARCIA ANTONIO [FR] ET AL.) 3 December 2009 (2009-12-03) the whole document in particular abstract, Table 2 and claims 1-27 -----	1-12
A	WO 2011/033230 A1 (SANOFI AVENTIS [FR]; AUGER FLORIAN [FR] ET AL.) 24 March 2011 (2011-03-24) the whole document in particular abstract, Table 1 and claims 1-15 -----	1-12
A	EP 3 701 946 A1 (KOREA RES INST BIOSCIENCE & BIOTECHNOLOGY [KR]) 2 September 2020 (2020-09-02) the whole document in particular Example 3 and claim 1 -----	1-12
A	DATABASE REGISTRY [Online] CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; 19 October 2010 (2010-10-19), XP002805062, Database accession no. 1246550-90-2 abstract Compound with the Registry Number 1246550-90-2 -----	1, 3

1

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (April 2005)

page 2 of 2

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2022/069471

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2009144394 A1	03-12-2009	AR 070993 A1	19-05-2010
		AU 2009253234 A1	03-12-2009
		BR PI0909415 A2	15-01-2019
		CA 2719125 A1	03-12-2009
		CL 2009000696 A1	13-08-2010
		CN 102036959 A	27-04-2011
		CN 103193815 A	10-07-2013
		CO 6290657 A2	20-06-2011
		EA 201071112 A1	29-04-2011
		EP 2262769 A1	22-12-2010
		FR 2928922 A1	25-09-2009
		JP 5508385 B2	28-05-2014
		JP 2011515382 A	19-05-2011
		KR 20100129775 A	09-12-2010
		MA 32247 B1	01-04-2011
		ME 01029 B	20-10-2012
		NZ 588151 A	27-07-2012
		SG 189679 A1	31-05-2013
		TW 200944202 A	01-11-2009
		US 2011065745 A1	17-03-2011
		UY 31728 A	10-11-2009
		WO 2009144394 A1	03-12-2009
		ZA 201006728 B	30-11-2011
WO 2009144395 A1	03-12-2009	AR 070994 A1	19-05-2010
		AU 2009253235 A1	03-12-2009
		BR PI0908907 A2	10-09-2019
		CA 2719127 A1	03-12-2009
		CL 2009000697 A1	09-04-2010
		CN 102036987 A	27-04-2011
		CN 103254221 A	21-08-2013
		CO 6300867 A2	21-07-2011
		EA 201071113 A1	29-04-2011
		EP 2262805 A1	22-12-2010
		FR 2928923 A1	25-09-2009
		JP 5508386 B2	28-05-2014
		JP 2011515383 A	19-05-2011
		KR 20100125432 A	30-11-2010
		MA 32249 B1	01-04-2011
		NZ 588084 A	27-07-2012
		PE 20091819 A1	12-12-2009
		TW 200944525 A	01-11-2009
		US 2011065727 A1	17-03-2011
		US 2013123288 A1	16-05-2013
		UY 31729 A	10-11-2009
		WO 2009144395 A1	03-12-2009
		ZA 201006726 B	30-11-2011
WO 2011033230 A1	24-03-2011	AR 078180 A1	19-10-2011
		CY 1116581 T1	07-03-2018
		DK 2477990 T3	01-12-2014
		EP 2477990 A1	25-07-2012
		ES 2523505 T3	26-11-2014
		FR 2950344 A1	25-03-2011
		HR P20141119 T1	30-01-2015
		JO 3017 B1	05-09-2016
		JP 5616453 B2	29-10-2014
		JP 2013505227 A	14-02-2013

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT			International application No	
Information on patent family members			PCT/EP2022/069471	
Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date	
		PL 2477990 T3	27-02-2015	
		PT 2477990 E	27-11-2014	
		SI 2477990 T1	31-12-2014	
		TW 201118093 A	01-06-2011	
		US 2013023554 A1	24-01-2013	
		UY 32894 A	29-04-2011	
		WO 2011033230 A1	24-03-2011	

EP 3701946	A1	02-09-2020	CA 3084139 A1	23-05-2019
			CA 3138439 A1	23-05-2019
			CN 111655255 A	11-09-2020
			EP 3701946 A1	02-09-2020
			JP 6959446 B2	02-11-2021
			JP 2021502968 A	04-02-2021
			US 2022016073 A1	20-01-2022
			WO 2019098699 A1	23-05-2019

(51) 國際特許分類

テーマコード（参考）

A 6 1 P 29/00

A 6 1 P 35/00

A 6 1 K 31/437

A 6 1 P 1/16

A 6 1 P 1/00

A 6 1 P 13/10

A 6 1 P 11/00

A 6 1 P 15/00

A 6 1 P 5/14

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

・ドウ・ラ・グランデ・アルメ46, サノフィ, パテント・デパートメント

F ターム (参考) 4C086 AA01 AA02 AA03 CB05 MA01 MA04 NA14 ZA02 ZA18 ZA59
ZA66 ZA75 ZA81 ZB08 ZB11 ZB26 ZC06