

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第5571387号
(P5571387)

(45) 発行日 平成26年8月13日 (2014. 8. 13)

(24) 登録日 平成26年7月4日 (2014. 7. 4)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 D 401/12 (2006. 01)

C O 7 D 401/12 C S P

C O 7 D 471/14 (2006. 01)

C O 7 D 471/14 1 O 2

C O 7 D 471/04 (2006. 01)

C O 7 D 471/04 1 1 2 Z

A 6 1 K 31/496 (2006. 01)

A 6 1 K 31/496

A 6 1 P 35/00 (2006. 01)

A 6 1 P 35/00

請求項の数 35 (全 60 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2009-545043 (P2009-545043)
 (86) (22) 出願日 平成20年1月11日 (2008. 1. 11)
 (65) 公表番号 特表2010-515693 (P2010-515693A)
 (43) 公表日 平成22年5月13日 (2010. 5. 13)
 (86) 国際出願番号 PCT/CA2008/000045
 (87) 国際公開番号 W02008/083491
 (87) 国際公開日 平成20年7月17日 (2008. 7. 17)
 審査請求日 平成23年1月11日 (2011. 1. 11)
 (31) 優先権主張番号 60/884, 489
 (32) 優先日 平成19年1月11日 (2007. 1. 11)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)
 (31) 優先権主張番号 60/884, 504
 (32) 優先日 平成19年1月11日 (2007. 1. 11)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(73) 特許権者 509196969
 クリティカル・アウトカム・テクノロジー
 ズ・インコーポレイテッド
 カナダ国オンタリオ州エヌ6ジー・4エッ
 クス8, ロンドン, コリップ・サークル
 700, ザ・スティラー・センター, スウ
 イート 2 1 3
 (74) 代理人 100099623
 弁理士 奥山 尚一
 (74) 代理人 100096769
 弁理士 有原 幸一
 (74) 代理人 100107319
 弁理士 松島 鉄男
 (74) 代理人 100114591
 弁理士 河村 英文

最終頁に続く

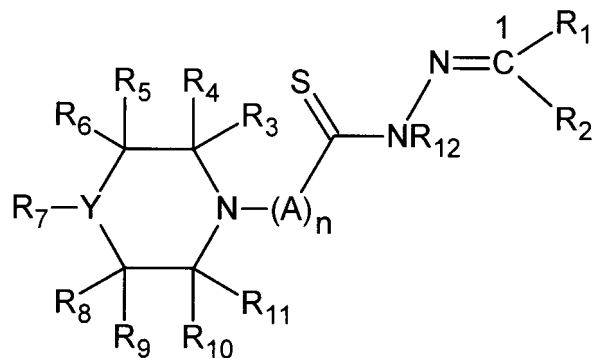
(54) 【発明の名称】 癌の治療のための化合物および方法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

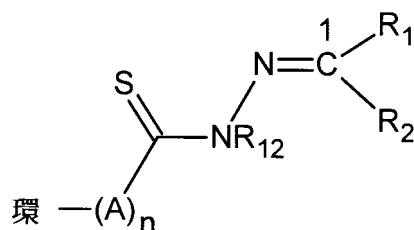
式 I もしくは I A の化合物および / またはその製薬上許容される塩、水和物、溶媒和物、互変異性体、光学異性体、またはそれらの組合せ：

【化 1】



10

式 I



20

式 IA

(式 I もしくは I A 中、

R_1 および R_2 は、少なくとも 2 つの環構造を含む、置換もしくは非置換の多環をともに、形成し、前記少なくとも 2 つの環構造は、C 1 に結合した第 1 の環構造および前記第 1 の環構造に縮合した第 2 の環構造を含み、

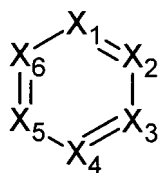
前記第 1 の環構造が置換もしくは非置換の芳香族基であり、前記第 2 の環構造が置換もしくは非置換の芳香族基、置換もしくは非置換の複素芳香族基、置換もしくは非置換の炭素環式基、または置換もしくは非置換の複素環基であり；あるいは

30

前記第 1 の環構造が置換もしくは非置換の複素芳香族基であり、前記第 2 の環構造が置換もしくは非置換の芳香族基、置換もしくは非置換の複素芳香族基、置換もしくは非置換の炭素環式基、または置換もしくは非置換の複素環基であり；あるいは

前記第 1 の環構造が置換もしくは非置換の飽和炭素環式基であり、前記第 2 の環構造が置換もしくは非置換の芳香族基、置換もしくは非置換の不飽和炭素環式基、置換もしくは非置換の複素環基、または置換もしくは非置換の環 B ；

【化 2】



40

環 B

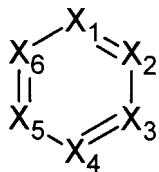
(環 B の式中、 $X_1 \sim X_6$ は、各々独立に炭素またはヘテロ原子から選択される) であり；あるいは

前記第 1 の環構造が置換もしくは非置換の不飽和炭素環式基であり、前記第 2 の環構造

50

が置換もしくは非置換の芳香族基、置換もしくは非置換の炭素環式基、置換もしくは非置換の複素環基、または置換もしくは非置換の環 B :

【化 3】



環 B

10

(環 B の式中、 $X_1 \sim X_6$ は、各々独立に炭素またはヘテロ原子から選択される) であり ; あるいは

前記第 1 の環構造が置換もしくは非置換の複素環基であり、前記第 2 の環構造が置換もしくは非置換の複素芳香族基、置換もしくは非置換の炭素環式基、または置換もしくは非置換の複素環基であり ; かつ

$R_3 \sim R_{11}$ は、各々独立に、H、置換もしくは非置換の炭化水素基、置換もしくは非置換の不均一基、置換もしくは非置換の炭素環式基、置換もしくは非置換の複素環基、置換もしくは非置換の芳香族、または置換もしくは非置換の複素芳香族から選択され ;

20

R_{12} は、H またはヒドロカルビル基から選択され ;

Y は、N であり ;

式 I A 中の環は、置換もしくは非置換のチオモルホリニル基、置換もしくは非置換のモルホリニル基、または、置換もしくは非置換のピペリジニル基から選択され、前記環の窒素は、A に結合しており、

n は 0 または 1 であり、

n が 1 のとき、A は置換もしくは非置換の複素芳香族基であり、

前記不均一基は、炭素原子と少なくとも 1 個のヘテロ原子を含む水素以外の環員原子の飽和もしくは不飽和鎖である)。

【請求項 2】

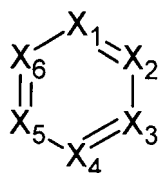
30

前記第 1 の環構造が置換もしくは非置換の複素環基であり、前記第 2 の環構造が置換もしくは非置換の複素芳香族基、置換もしくは非置換の炭素環式基、または置換もしくは非置換の複素環基である請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 3】

前記第 1 の環構造が置換もしくは非置換の不飽和炭素環式基であり、前記第 2 の環構造が置換もしくは非置換の芳香族基、置換もしくは非置換の炭素環式基、置換もしくは非置換の複素環基、または置換もしくは非置換の環 B :

【化 4】



環 B

40

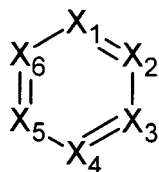
(環 B の式中、 $X_1 \sim X_6$ は、各々独立に炭素またはヘテロ原子から選択される) である請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 4】

50

前記第 1 の環構造が置換もしくは非置換の炭素環式基であり、前記第 2 の環構造が置換もしくは非置換の環 B :

【化 5】



環 B

10

(環 B の式中、 $X_1 \sim X_6$ は、各々独立に炭素またはヘテロ原子から選択される) である請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 5】

X_1 が N であり、 $X_2 \sim X_6$ が炭素である請求項 3 または 4 に記載の化合物。

【請求項 6】

環 B が、 X_2 および X_3 で第 1 の環構造に縮合している請求項 5 に記載の化合物。

【請求項 7】

置換もしくは非置換の多環が、前記第 1 の環構造に縮合した第 3 の環構造をさらに含む請求項 1 ~ 6 のいずれか一項に記載の化合物。 20

【請求項 8】

前記第 3 の環構造が、置換もしくは非置換の芳香族基、置換もしくは非置換の複素芳香族基、置換もしくは非置換の炭素環式基、または置換もしくは非置換の複素環基である請求項 7 に記載の化合物。

【請求項 9】

前記第 3 の環構造が、置換もしくは非置換の複素芳香族基または置換もしくは非置換の複素環基である請求項 8 に記載の化合物。

【請求項 10】

n が 0 である、請求項 1 ~ 9 のいずれか一項に記載の化合物。 30

【請求項 11】

n が 1 である請求項 1 ~ 9 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 12】

A がピリジニル基である請求項 11 に記載の化合物。

【請求項 13】

前記化合物が式 I である請求項 1 ~ 12 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 14】

R_7 が置換もしくは非置換のアルキル基または置換もしくは非置換の複素芳香族基であり、 $R_3 \sim R_6$ および $R_8 \sim R_{12}$ が各々独立に H または置換もしくは非置換の炭化水素基から選択される請求項 13 に記載の化合物。 40

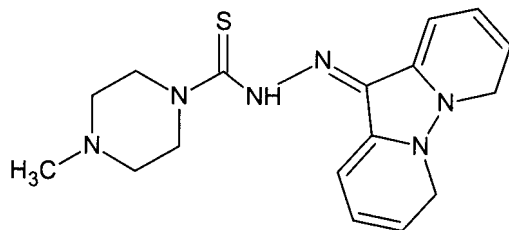
【請求項 15】

R_7 が置換もしくは非置換のアルキル基または置換もしくは非置換のピリジル基であり、 $R_3 \sim R_6$ および $R_8 \sim R_{12}$ が各々 H である請求項 13 または 14 に記載の化合物。

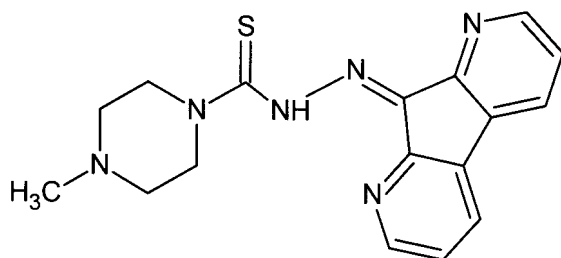
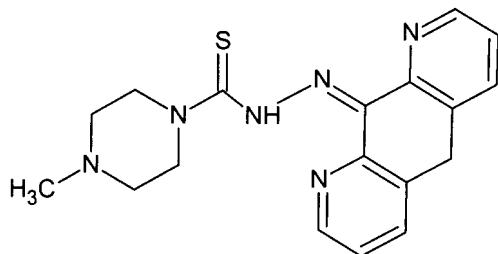
【請求項 16】

下記化合物：

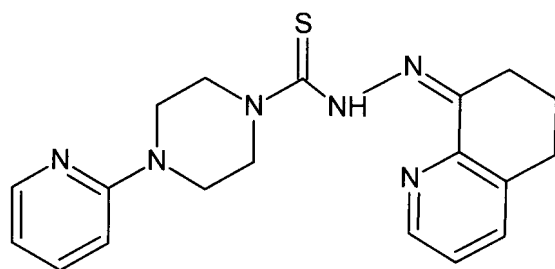
【化 6】



10

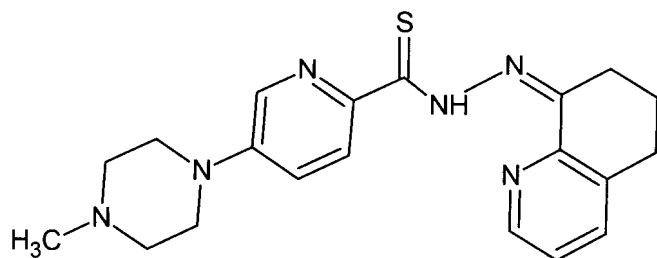


20



30

; または



40

から選択される化合物、その製薬上許容される塩、水和物、溶媒和物および / またはそれらの組合せ。

【請求項 17】

前記化合物が、哺乳類の血液脳関門に浸透する請求項 1 ~ 16 のいずれか一項に記載の

50

化合物。

【請求項 18】

前記化合物の少なくとも約 50% が、哺乳類により経口吸収される請求項 1 ~ 17 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 19】

前記哺乳類がヒトである、請求項 17 または 18 に記載の化合物。

【請求項 20】

前記化合物の癌細胞集団に対する IC50 が、1000 nM 未満である請求項 1 ~ 19 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 21】

がんの治療のための請求項 1 ~ 20 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 22】

前記がんが、肺がん、子宮頸がん、卵巣がん、CNS のがん、皮膚がん、前立腺がん、肉腫、乳がん、白血病、結腸直腸がん、頭部がん、頸部がんまたは腎臓がんから選択される請求項 20 または 21 に記載の化合物。

【請求項 23】

前記がんが、小細胞肺がん、乳がん、急性白血病、慢性白血病、結腸直腸がん、非小細胞肺がん、または脳がんから選択される請求項 20 または 21 に記載の化合物。

【請求項 24】

前記がんが、癌腫である請求項 20 または 21 に記載の化合物。

【請求項 25】

前記癌腫が、小細胞癌腫、子宮頸癌腫、神経膠腫、星状細胞腫、前立腺癌腫、卵巣癌腫、黒色腫、乳癌腫、非小細胞肺がん、または結腸直腸癌腫から選択される請求項 24 に記載の化合物。

【請求項 26】

前記癌腫が、小細胞肺癌腫である請求項 24 に記載の化合物。

【請求項 27】

請求項 1 ~ 19 のいずれか一項に記載の化合物および少なくとも 1 種類の製薬上許容される担体および / または希釈剤を含む医薬組成物。

【請求項 28】

抗癌剤および請求項 1 ~ 19 のいずれか一項に記載の化合物を含む医薬組成物。

【請求項 29】

前記抗癌剤が、エストロゲン受容体モジュレーター、アンドロゲン受容体モジュレーター、レチノイド受容体モジュレーター、チロシンキナーゼ阻害剤、細胞傷害性薬、抗増殖性薬、フェニル - タンパク質トランスフェラーゼ阻害剤、HMG - CoA レダクターゼ阻害剤、HIV プロテアーゼ阻害剤、逆転写酵素阻害剤、その他の血管形成阻害剤またはそれらの組合せから選択される請求項 28 に記載の組成物。

【請求項 30】

前記化合物が、がんの薬剤耐性形態の発生を抑制する、請求項 27 ~ 29 のいずれかに記載の組成物。

【請求項 31】

請求項 1 に記載の化合物を調製するための方法であって、

a) 式 I I の化合物：

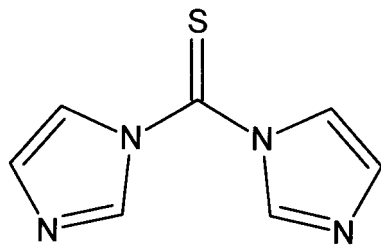
10

20

30

40

【化 7】

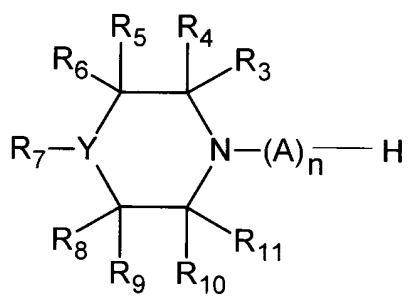


式 II

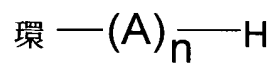
10

と、下記化合物：

【化 8】



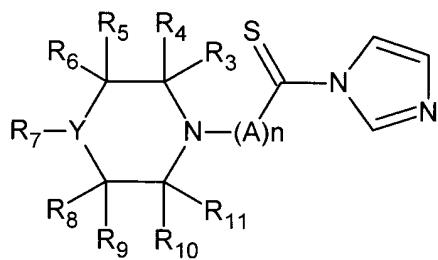
または



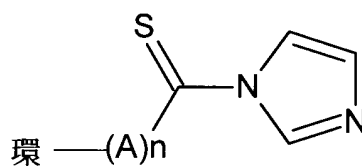
20

とを反応させて、式 I I I の中間体：

【化 9】



または



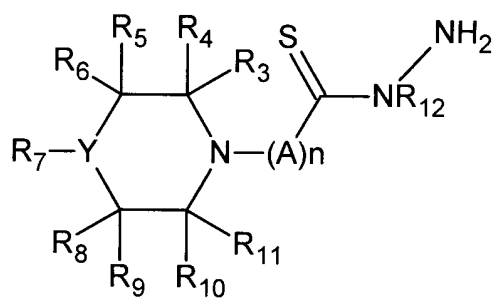
式 III

30

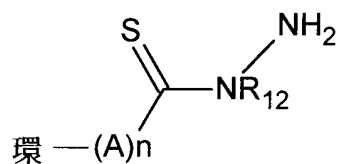
を形成する工程と

b) 式 I I I の中間体を $R_1 R_2 N H N H_2$ と反応させて式 I V の中間体：

【化 1 0】



または



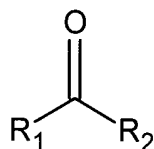
10

式 IV

を形成する工程と

c) 式 I V の中間体を縮合条件下、ケトン：

【化 1 1】



20

と反応させて、式 I 及び / または式 I A の化合物を形成する工程とを含む、方法。

【請求項 3 2】

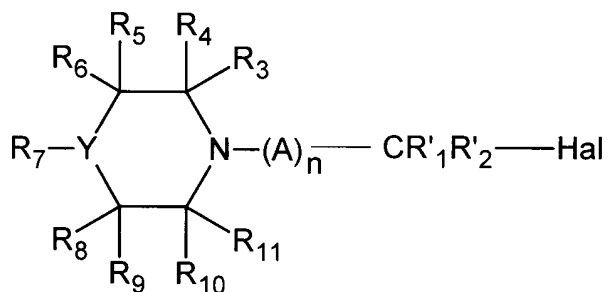
n が 0 である請求項 3 1 に記載の方法。

【請求項 3 3】

請求項 1 に記載の化合物を調製するための方法であって、

a) 式 V の八口化合物：

【化 1 2】



または



40

式 V

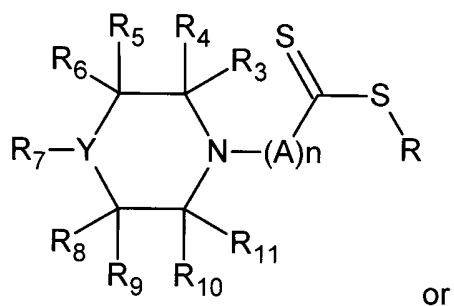
(式 V 中、

R、R'1、または R'2 は、置換もしくは非置換の炭化水素基、置換もしくは非置換の不均一基、置換もしくは非置換の炭素環式基、置換もしくは非置換の複素環基、置換もしくは非置換の芳香族、または置換もしくは非置換の複素芳香族である)

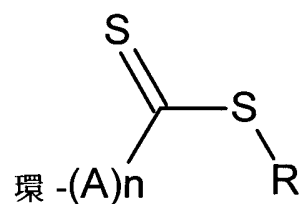
50

をジチオエステル化して式 V I の中間体を形成する工程と：

【化 1 3】



or

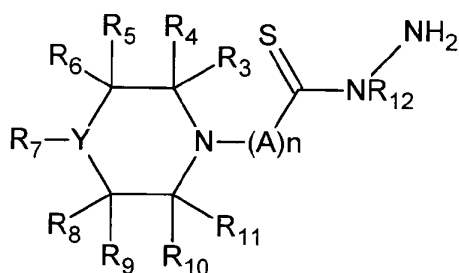


式 VI

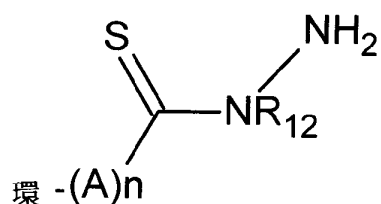
10

b) 式 V I の中間体を $R_{12}NHNH_2$ と反応させて式 I V の中間体を形成する工程と：

【化 1 4】



または

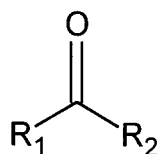


式 IV

20

c) 式 I V の中間体を縮合条件下、ケトン：

【化 1 5】



30

と反応させて、式 I 及び / または式 I A の化合物を形成する工程とを含む、方法。

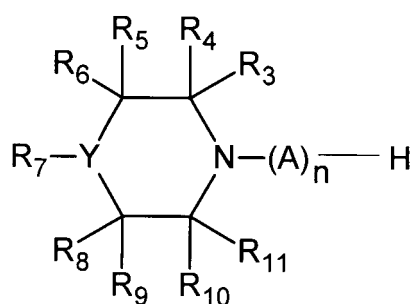
【請求項 3 4】

請求項 1 に記載の化合物を調製するための方法であって、

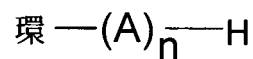
a) 化合物：

40

【化 16】



または

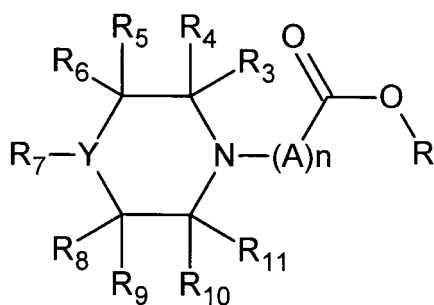


10

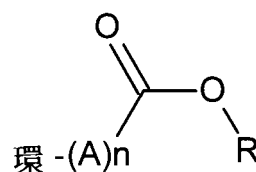
(式中、Rは、置換もしくは非置換の炭化水素基、置換もしくは非置換の不均一基、置換もしくは非置換の炭素環式基、置換もしくは非置換の複素環基、置換もしくは非置換の芳香族、または置換もしくは非置換の複素芳香族である)

をエステル化して式VIIの中間体を形成する工程と：

【化 17】



または

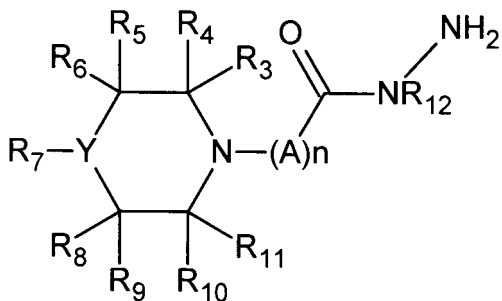


式 VII

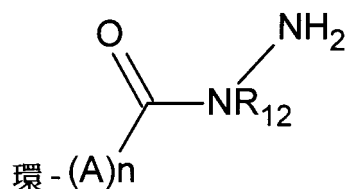
20

b) 式VIIの中間体を $R_{12}NHNH_2$ と反応させて式VIIIの中間体を形成する工程と：

【化 18】



または

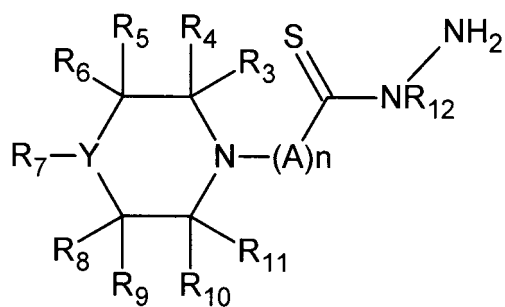


式 VIII

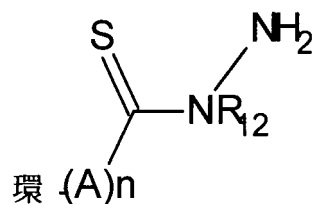
40

c) 式VIIIの中間体を硫化剤と反応させて式IVの中間体を形成する工程と：

【化 19】



または

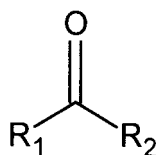


10

式 IV

d) 式 I V の中間体を縮合条件下、ケトン：

【化 20】



20

と反応させて、式 I 及び / または式 I A の化合物を形成する工程とを含む方法。

【請求項 35】

n が 1 である請求項 33 または 34 に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

30

【0001】

本発明は、一般に、癌の治療のための化合物、組成物および方法に関する。

【背景技術】

【0002】

癌は、その病因に関係なく、細胞の制御できない増殖および生存により特徴づけられる。大抵の癌の形態に共通するものは、細胞の生存および細胞の死のバランスをとることに関与する細胞機構のエラーである。

【0003】

米国癌協会によれば、肺癌は、男性および女性の両方の癌死亡の主な原因である。小細胞肺癌 (SCLC) は、全ての肺癌のおよそ 20% を占める。小細胞肺癌の 5 年生存率は、約 15% である。

40

【0004】

特定のチオセミカルバゾン、例えば英国特許第 1,026,401 号、国際特許出願 WO 2004/066725 号、日本国特許公開公報昭 56-95161 号および米国特許第 4,927,843 号に開示されるものなどは、例えば、様々なウイルスを治療するために用いられてきた。しかし、その他のチオセミカルバゾンは、癌を治療するために用いることができる。仏国特許第 2,879,194 号は、癌の治療または予防に、皮膚科的治療に、心血管および免疫疾患、脂質 - 代謝関連疾患の治療に使用され、PPAR を調節することのできる特定のチオセミカルバゾンに関する。国際特許出願 WO 2006/009765 号は、薬剤耐性の発生を軽減する抗癌治療で用いることのできる具体的なチオセ

50

【 0 0 0 5 】

【発明の概要】

【 0 0 0 6 】

10

【化 1】



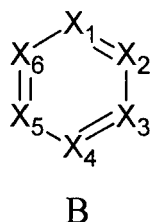
該第 1 の環構造が置換もしくは非置換の芳香族基であり、該第 2 の環構造が置換もしくは非置換の芳香族基、置換もしくは非置換の複素芳香族基、置換もしくは非置換の炭素環式基、または置換もしくは非置換の複素環基であり；あるいは

30

該第 1 の環構造が置換もしくは非置換の複素芳香族基であり、該第 2 の環構造が置換もしくは非置換の芳香族基、置換もしくは非置換の複素芳香族基、置換もしくは非置換の炭素環式基、または置換もしくは非置換の複素環基であり；あるいは

該第 1 の環構造が置換もしくは非置換の飽和炭素環式基であり、該第 2 の環構造が置換もしくは非置換の芳香族基、置換もしくは非置換の不飽和炭素環式基、置換もしくは非置換の複素環基、または置換もしくは非置換の環 B :

【化 2】



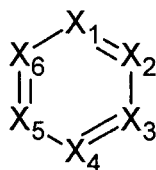
40

該第 1 の環構造が置換もしくは非置換の不飽和炭素環式基であり、該第 2 の環構造が

50

置換もしくは非置換の芳香族基、置換もしくは非置換の炭素環式基、置換もしくは非置換の複素環基、または置換もしくは非置換の環 B :

【化 3】



B

10

(式中、 $X_1 \sim X_6$ は、各々独立に炭素またはヘテロ原子から選択される) であり ; あるいは

該第 1 の環構造が置換もしくは非置換の複素環基であり、該第 2 の環構造が置換もしくは非置換の複素芳香族基、置換もしくは非置換の炭素環式基、または置換もしくは非置換の複素環基であり ; かつ

$R_3 \sim R_{11}$ は、各々独立に、H、置換もしくは非置換の炭化水素基、置換もしくは非置換の不均一基、置換もしくは非置換の炭素環式基、置換もしくは非置換の複素環基、置換もしくは非置換の芳香族、または置換もしくは非置換の複素芳香族から選択され ;

R_{12} は、H またはヒドロカルビル基から選択され ;

20

Y は、ヘテロ原子または炭素原子から選択され ;

A は、置換もしくは非置換の炭化水素基、置換もしくは非置換の不均一基、置換もしくは非置換の炭素環式基、置換もしくは非置換の複素環基、置換もしくは非置換の芳香族、または置換もしくは非置換の複素芳香族から選択され ; かつ

n は、整数である)。

【0007】

さらなる態様では、式 I の化合物を含む組成物が提供される。

【0008】

もう一つの態様では、がんを治療するための式 I の化合物またはその組成物の投与の方法が提供される。

30

【0009】

さらにもう 1 つの態様では、がんを治療するための式 I の化合物またはその組成物の使用が提供される。

【0010】

本発明のその他の特徴および利点は、以下の詳細な説明から明らかとなる。しかし、本発明の精神および範囲内の様々な変更および改変は、詳細な説明から当業者に明らかとなるので、詳細な説明および具体例は、本発明の実施形態を示すものではあるが、例としてのみ与えられるものであることは、当然理解される。

【0011】

本発明の実施形態は、これから、ほんの一例である添付される図面を参照して説明する。

40

【図面の簡単な説明】

【0012】

【図 1】試験化合物で処理したヌードマウスにおける S H P 77 ヒト S C L C 腫瘍の容積を示す図である。

【図 2】試験化合物で処理したヌードマウスにおける S H P 77 ヒト S C L C 腫瘍の数を示す図である。

【図 3】C O T I - 2 で処理したヌードマウスおよびその対照における N 4 17 ヒト S C L C 腫瘍の容積を示す図である。

【図 4】C O T I - 2 および C O T I - 2 19 で処理した D M S 1 5 3 細胞における耐性

50

の出現の欠如を示す図である。

【図5】COTI-2およびCOTI-219で処理したSHP77細胞における耐性の出現の欠如を示す図である。

【図6】2つの異なる濃度のCOTI-2で処理したヌードマウスにおけるU87ヒト神経膠腫腫瘍の容積を示す図である。

【図7】COTI-2で処理しておいたSHP77細胞の細胞溶解物のウエスタンブロット解析を示す図である。

【発明を実施するための形態】

【0013】

本発明は、チオセミカルバゾン、チオセミカルバゾンを含む組成物、その投与方法、および癌を治療するためのその使用に関する。

【0014】

定義

本発明の化合物、組成物、方法および使用を説明する場合、以下の用語は、特に断りのない限り、以下の意味を有する。

【0015】

用語「治療上有効な量」とは、本明細書において、組織、系、動物またはヒトにおいて研究者、獣医、医師またはその他の臨床医の求める生化学的もしくは医学的応答を誘発する、活性化化合物もしくは医薬品の量を意味する。

【0016】

本発明の化合物は、不斉中心、キラル軸、およびキラル面を有してよく（例えば、E. L. ElielおよびS. H. Wilen, Stereo-chemistry of Carbon Compounds, John Wiley & Sons, New York, 1994, 1119~1190頁に記載されるとおり）、ラセミ化合物、ラセミ混合物として、および個々のジアステレオマーとして存在してよく、あらゆる可能性のあるその異性体および混合物（光学異性体を含む）が本発明に含められる。その上、本明細書に開示される化合物は互変異性体として存在してよく、両方の互変異性形は、たとえば1つのみの互変異性体構造が表されていたとしても、本発明の範囲に包含されることが意図される。

【0017】

一般に、水素またはHなどの特定の要素への参照は、適切であれば、その要素の全ての同位体を含むことが意図される。

【0018】

用語「アルキル基」が、単独で、または「ハロアルキル基」および「アルキルアミノ基」などのその他の用語内で使用される場合、それは、例えば、1~約20個の炭素原子または、具体的な実施形態では、1~約12個の炭素原子を有する、線状もしくは分枝状の炭素基を包含する。その他の実施形態では、アルキル基は、1~約6個の炭素原子を有する「低級アルキル」基である。かかる基の例としては、それに限定されないが、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、イソ-アミル、ヘキシルおよび同種類のものが挙げられる。より具体的な実施形態では、低級アルキル基は、1~4個の炭素原子を有する。

【0019】

用語「アルケニル基」は、少なくとも1つの炭素-炭素二重結合を有する線状もしくは分枝状の炭素基を包含する。該用語「アルケニル基」は、共役および非共役炭素-炭素二重結合またはそれらの組合せを含み得る。アルケニル基は、例であってそれに限定されるものではないが、2~約20個の炭素原子、または特定の実施形態では、2~約12個の炭素原子を含み得る。実施形態では、アルケニル基は、2~約4個の炭素原子を有する「低級アルケニル」基である。アルケニル基の例としては、それに限定されないが、エテニル、プロペニル、アリル、プロペニル、ブテニルおよび4-メチルブテニルが挙げられる。用語「アルケニル基」および「低級アルケニル基」は、「シス」および「トランス」の

配向、またあるいは、「E」および「Z」の配向を有する基を包含する。

【0020】

用語「アルキニル基」は、少なくとも1つの炭素-炭素三重結合を有する線状もしくは分枝状の炭素基を意味する。該用語「アルキニル基」は、共役および非共役炭素-炭素三重結合またはそれらの組合せを包含し得る。アルキニル基、例であってそれに限定されるものではないが、2～約20個の炭素原子、または特定の実施形態では、2～約12個の炭素原子を含み得る。実施形態では、アルキニル基は2～約10個の炭素原子を有する「低級アルキニル」基である。一部の例は、2～約4個の炭素原子を有する低級アルキニル基である。かかる基の例としては、プロパルギル、ブチニル、および同種類のものが挙げられる。

10

【0021】

用語「ハロ」は、ハロゲン、例えばフッ素、塩素、臭素またはヨウ素原子などを意味する。

【0022】

用語「ハロアルキル基」は、アルキル炭素原子の任意の1つまたは複数が、上記定義のハロで置換されている基を包含する。具体的に包含されるものは、モノハロアルキル基、ジハロアルキル基、およびペルハロアルキルを含むポリハロアルキル基である。モノハロアルキル基は、一例として、ヨード、プロモ、クロロまたはフルオロ原子のいずれかをその基の中に有し得る。ジハロおよびポリハロアルキル基は、2以上の同じハロ原子あるいは異なるハロ基の組合せを有し得る。「低級ハロアルキル基」は、1～6個の炭素原子を有する基を包含する。一部の実施形態では、低級ハロアルキル基は、1～3個の炭素原子を有する。ハロアルキル基の例としては、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、クロロメチル、ジクロロメチル、トリクロロメチル、ペンタフルオロエチル、ヘプタフルオロプロピル、ジフルオロクロロメチル、ジクロロフルオロメチル、ジフルオロエチル、ジフルオロプロピル、ジクロロエチルおよびジクロロプロピルが挙げられる。

20

【0023】

用語「ヒドロキシアルキル基」は、例であってそれに限定されるものではないが、1～約10個の炭素原子を有し、その任意の1個が1つまたは複数のヒドロキシル基で置換されていてよい、線状もしくは分枝状のアルキル基を包含する。実施形態では、ヒドロキシアルキル基は、1～6個の炭素原子と1つまたは複数のヒドロキシル基を有する「低級ヒドロキシアルキル」基である。かかる基の例としては、ヒドロキシメチル、ヒドロキシエチル、ヒドロキシプロピル、ヒドロキシブチルおよびヒドロキシヘキシルが挙げられる。

30

【0024】

用語「アルコキシ基」は、各々が、例であってそれに限定されるものではないが、1～約10個の炭素原子のアルキル部分を有する線状もしくは分枝状のオキシ含有基を包含する。実施形態では、アルコキシ基は、1～6個の炭素原子を有する「低級アルコキシ」基である。かかる基の例としては、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシおよびtert-ブトキシが挙げられる。特定の実施形態では、低級アルコキシ基は、1～3個の炭素原子を有する。「アルコキシ」基は、1つまたは複数のハロ原子、例えばフルオロ、クロロまたはプロモなどとさらに置換されて、「ハロアルコキシ」基をもたらしことができる。その他の実施形態では、低級ハロアルコキシ基は、1～3個の炭素原子を有する。かかる基の例としては、フルオロメトキシ、クロロメトキシ、トリフルオロメトキシ、トリフルオロエトキシ、フルオロエトキシ、およびフルオロプロポキシが挙げられる。

40

【0025】

用語「芳香族基」または「アリール基」は、1つまたは複数の環を有する芳香族基を意味し、かかる環は、懸垂する形で（ペンダントの形で）相互に結合していてもよいし、縮合されていてもよい。特定の実施形態では、芳香族基は1、2または3個の環である。単環式芳香族基は、4～10個の炭素原子、一般に4～7個の炭素原子、より一般に4～6個の炭素原子を環に含んでよい。典型的な多環式芳香族基は2または3つの環を有する。

50

2つの環を有する多環式芳香族基は、一般に8～12個の炭素原子、好ましくは8～10個の炭素原子を環に有する。芳香族基の例としては、限定されるものではないが、フェニル、ナフチル、テトラヒドロナフチル、インダニル、ビフェニル、フェナントリル、アントリルまたはアセナフチルが挙げられる。

【0026】

用語「ヘテロ原子」は、炭素以外の原子を意味する。一般に、ヘテロ原子は、硫黄、リン、窒素および酸素原子からなる群から選択される。1つまたは複数のヘテロ原子を含む基は、異なるヘテロ原子を含み得る。

【0027】

用語「複素芳香族基」または「ヘテロアリール基」とは、1つまたは複数の環を有する芳香族基を意味し、かかる環は、懸垂する形で（ペンダントの形で）相互に結合していてもよいし、縮合されていてもよく、該芳香族基は少なくとも1個のヘテロ原子を有する。単環式複素芳香族基は、4～10個の環員原子、一般に4～7個の環員原子、より一般に4～6個の環員原子を環に含んでよい。典型的な多環式複素芳香族は基2または3つの環を有する。2つの環を有する多環式芳香族基は、一般に8～12個の環員原子、より一般に8～10個の環員原子を環に有する。複素芳香族基の例としては、それに限定されないが、ピロール、イミダゾール、チアゾール、オキサゾール、フラン、チオフェン、トリアゾール、ピラゾール、イソキサゾール、イソチアゾール、ピリジン、ピラジン、ピリダジン、ピリミジン、トリアジン、インドール、ベンゾフラン、ベンゾチオフェン、ベンズイミダゾール、ベンズチアゾール、キノリン、イソキノリン、キナゾリン、キノキサリンおよび同種類のものが挙げられる。

【0028】

用語「炭素環式基」とは、飽和もしくは不飽和炭素環式炭化水素環を意味する。炭素環式基は芳香族ではない。炭素環式基は、単環式または多環式である。多環式炭素環式基は、縮合環構造、スピロ環構造、または架橋環構造であってよい。単環式炭素環式基は、4～10個の炭素原子、一般に4～7個の炭素原子、より一般に5～6個の炭素原子を環に有し得る。二環式炭素環式基は、8～12個の炭素原子、一般に9～10個の炭素原子を環に有し得る。

【0029】

用語「複素環基」とは、炭素原子と1つまたは複数のヘテロ原子を環に含有する飽和もしくは不飽和環構造を意味する。複素環基は芳香族ではない。複素環基は、単環式または多環式である。多環式複素環基は、縮合環構造、スピロ環構造、または架橋環構造であってよい。単環式複素環基は、4～10個の環員原子（すなわち、炭素原子と少なくとも1個のヘテロ原子の両方を含む）、一般に4～7、より一般に5～6個の環員原子を環に含み得る。二環式複素環基は、8～18個の環員原子、一般に9または10個の環員原子を環に含み得る。代表的な複素環基としては、一例であるが、ピロリジン、イミダゾリジン、ピラゾリジン、ピペリジン、1,4-ジオキサソラン、モルホリン、チオモルホリン、ピペラジン、3-ピロリンおよび同種類のものが挙げられる。

【0030】

用語「不均一基（heterogeneous group）」とは、炭素原子と少なくとも1個のヘテロ原子を含む水素以外の環員原子の飽和もしくは不飽和鎖を意味する。不均一基は一般に1～25個の環員原子を有する。より一般に、鎖は1～12個の環員原子、1～10個、最も一般に1～6個の環員原子を含む。鎖は直鎖であっても分枝鎖であってもよい。典型的な分枝鎖不均一基は、1または2つの分枝、より一般に1つの分枝を有する。一般に、不均一基は飽和している。不飽和不均一基は、1つまたは複数の二重結合、1つまたは複数の三重結合、またはその両方を有する。典型的な不飽和不均一基は1または2つの二重結合または1つの三重結合を有する。より一般に、不飽和不均一基は1つの二重結合を有する。

【0031】

用語「炭化水素基」または「ヒドロカルビル基」とは、1～25個の炭素原子、一般に

1 ~ 12 個の炭素原子、より一般に 1 ~ 10 個の炭素原子、最も一般に 1 ~ 8 個の炭素原子の鎖を意味する。炭化水素基は、直鎖もしくは分枝鎖構造を有し得る。典型的な炭化水素基は 1 または 2 つの分枝、一般に 1 つの分枝を有する。一般に、炭化水素基は飽和している。不飽和炭化水素基は、1 つまたは複数の二重結合、1 つまたは複数の三重結合、またはそれらの組合せを有し得る。典型的な不飽和炭化水素基は 1 または 2 つの二重結合または 1 つの三重結合を有する。より一般に、不飽和炭化水素基は 1 つの二重結合を有する。

【0032】

用語「不飽和」が任意の基とともに使用される場合、その基は完全に不飽和であるかまたは部分的に不飽和であり得る。しかし、用語「不飽和」が本明細書に定義される具体的な基とともに使用される場合、この用語はその具体的な基の制限を維持する。例えば、不飽和「炭素環式基」は、本明細書に定義される「炭素環式基」の制限に基づいて、芳香族基を包含しない。

10

【0033】

用語「カルボキシ基」または「カルボキシル基」は、単独で用いられても、「カルボキシルキル基」のようにその他の用語とともに用いられても、 $-(C=O)-O-$ を意味する。

【0034】

用語「カルボニル基」は、単独で用いられても、「アミノカルボニル基」のようにその他の用語とともに用いられても、 $-(C=O)-$ を意味する。

20

【0035】

用語「アルキルカルボニル基」は、アルキル基で置換されているカルボニル基を意味する。特定の実施形態では、「低級アルキルカルボニル基」は、カルボニル基に結合した上記の低級アルキル基を有する。

【0036】

用語「アミノアルキル基」は、その任意の 1 つが 1 つまたは複数のアミノ基で置換されていてよい、1 ~ 約 10 個の炭素原子を有する線状もしくは分枝状のアルキル基を包含する。一部の実施形態では、アミノアルキル基は、1 ~ 6 個の炭素原子と 1 つまたは複数のアミノ基を有する「低級アミノアルキル」基である。かかる基の例としては、アミノメチル、アミノエチル、アミノプロピル、アミノブチルおよびアミノヘキシルが挙げられる。

30

【0037】

用語「アルキルアミノアルキル基」は、独立にアルキル基で置換されている窒素原子を有するアミノアルキル基を包含する。特定の実施形態では、アルキルアミノアルキル基は、1 ~ 6 個の炭素原子のアルキル基を有する「低級アルキルアミノアルキル」基である。その他の実施形態では、低級アルキルアミノアルキル基は、1 ~ 3 個の炭素原子のアルキル基を有する。適したアルキルアミノアルキル基は、モノもしくはジアルキル置換されている、例えば N - メチルアミノメチル、N, N - ジメチル - アミノエチル、N, N - ジエチルアミノメチルおよび同種類のものであってよい。

【0038】

用語「アラルキル基」は、アリール置換アルキル基を包含する。実施形態では、アラルキル基は、1 ~ 6 個の炭素原子を有するアルキル基に結合したアリール基を有する「低級アラルキル」基である。その他の実施形態では、低級アラルキル基フェニルは、1 ~ 3 個の炭素原子を有するアルキル部分に結合している。かかる基の例としては、ベンジル、ジフェニルメチルおよびフェニルエチルが挙げられる。前記アラルキル中のアリールは、ハロ、アルキル、アルコキシ、ハロアルキルおよびハロアルコキシでさらに置換されていてよい。

40

【0039】

用語「アリールアルケニル基」は、アリール置換アルケニル基を包含する。実施形態では、アリールアルケニル基は、2 ~ 6 個の炭素原子を有するアルケニル基に結合したアリール基を有する「低級アリールアルケニル」基である。かかる基の例としては、フェニル

50

エチニルが挙げられる。前記アリールアルケニル中のアリールは、ハロ、アルキル、アルコキシ、ハロアルキルおよびハロアルコキシでさらに置換されていてよい。

【0040】

用語「アリールアルキニル基」は、アリール置換アルキニル基を包含する。実施形態では、アリールアルキニル基は、2～6個の炭素原子を有するアルキニル基に結合したアリール基を有する「低級アリールアルキニル」基である。かかる基の例としては、フェニルエチニルが挙げられる。前記アラルキル中のアリールは、ハロ、アルキル、アルコキシ、ハロアルキルおよびハロアルコキシでさらに置換されていてよい。ベンジルおよびフェニルメチルという用語は互いに交換可能である。

【0041】

用語「アルキルチオ基」は、二価の硫黄原子に結合した1～10個の炭素原子の線状もしくは分枝状のアルキル基を含有する基を包含する。特定の実施形態では、低級アルキルチオ基は、1～3個の炭素原子を有する。「アルキルチオ」の例は、メチルチオ、($\text{CH}_3\text{S}-$)である。

【0042】

用語「アルキルアミノ基」は、1つのアルキル基および2つのアルキル基で置換されているアミノ基を意味し、用語「N-アルキルアミノ」および「N,N-ジアルキルアミノ」が含まれる。実施形態では、アルキルアミノ基は、窒素原子に結合した、1～6個の炭素原子の1または2つのアルキル基を有する「低級アルキルアミノ」基である。その他の実施形態では、低級アルキルアミノ基は、1～3個の炭素原子を有する。適した「アルキルアミノ」基は、モノもしくはジアルキルアミノ、例えばN-メチルアミノ、N-エチルアミノ、N,N-ジメチルアミノ、N,N-ジエチルアミノおよび同種類のものなどであってよい。

【0043】

用語「アリールアミノ基」は、1または2つのアリール基で置換されているアミノ基、例えばN-フェニルアミノなどを意味する。「アリールアミノ」基は、その基のアリール環部分でさらに置換されてもよい。

【0044】

用語「ヘテロアリールアミノ」は、1または2つのヘテロアリール基で置換されているアミノ基、例えばN-チエニルアミノなどを意味する。「ヘテロアリールアミノ」基は、その基のヘテロアリール環部分でさらに置換されてもよい。

【0045】

用語「アラルキルアミノ基」は、1または2つのアラルキル基で置換されているアミノ基を意味する。その他の実施形態では、フェニル- C_1-C_3 -アルキルアミノ基、例えばN-ベンジルアミノなどがある。「アラルキルアミノ」基は、その基のアリール環部分でさらに置換されてもよい。

【0046】

用語「アルキルアミノアルキルアミノ基」は、1または2つのアルキルアミノ基で置換されているアルキルアミノ基を意味する。実施形態では、 C_1-C_3 -アルキルアミノ- C_1-C_3 -アルキルアミノ基がある。

【0047】

用語「アリールチオ基」は、二価の硫黄原子に結合した6～10個の炭素原子のアリール基を包含する。「アリールチオ」の例は、フェニルチオである。該用語「アラルキルチオ基」は、二価の硫黄原子に結合した上記アラルキル基を包含する。特定の実施形態では、フェニル- C_1-C_3 -アルキルチオ基がある。「アラルキルチオ」の例は、ベンジルチオである。

【0048】

用語「アリールオキシ基」は、上記定義のように、酸素原子に結合した、所望により置換されているアリール基を包含する。かかる基の例としては、フェノキシが挙げられる。

【0049】

用語「アラルコキシ基」は、酸素原子を介してその他の基に結合した、オキシを含有するアラルキル基を包含する。特定の実施形態では、アラルコキシ基は、上記の低級アルコキシ基に結合した、所望により置換されたフェニル基を有する「低級アラルコキシ」基である。

【0050】

用語「シクロアルキル基」には、飽和炭素環式基が含まれる。特定の実施形態では、シクロアルキル基には、 $C_3 - C_6$ 環が含まれる。実施形態では、シクロペンチル、シクロプロピル、およびシクロヘキシルなどの化合物が挙げられる。

【0051】

用語「シクロアルケニル基」には、1つまたは複数の炭素 - 炭素二重結合（共役または非共役、あるいはその組合せであってよい）を有する炭素環式基が含まれる。「シクロアルケニル」および「シクロアルキルジエニル」化合物は、用語「シクロアルケニル」に含まれる。特定の実施形態では、シクロアルケニル基には、 $C_3 - C_6$ 環が含まれる。例としては、シクロペンテニル、シクロペンタジエニル、シクロヘキセニルおよびシクロヘプタジエニルが挙げられる。「シクロアルケニル」基は、1 ~ 3 個の置換基、例えば低級アルキル、ヒドロキシル、ハロ、ハロアルキル、ニトロ、シアノ、アルコキシ、低級アルキルアミノ、および同種類のものなどを有してよい。

【0052】

本明細書に定義される基とともに用いられる用語「適した置換基」、「置換基」または「置換された」とは、化学的かつ製薬上許容される基、すなわち本発明の化合物の治療活性を否定しない部分をさす。本発明の化合物での置換基および置換パターンが、化学的に安定であり、当技術分野で公知の技法、ならびに下に記述される方法により容易に合成することのできる化合物を得るために、当業者により選択されてよいことは当然理解される。置換基自体が1より多くの基で置換されている場合、これらの複数の基は、安定な構造が結果として得られる限りは、同じ炭素 / 環員原子であってもよいし、異なる炭素 / 環員原子であってもよいことが理解される。一部の適した置換基の例示的な例としては、シクロアルキル、ヘテロシクリル、ヒドロキシアルキル、ベンジル、カルボニル、ハロ、ハロアルキル、ペルフルオロアルキル、ペルフルオロアルコキシ、アルキル、アルケニル、アルキニル、ヒドロキシ、オキシ、メルカプト、アルキルチオ、アルコキシ、アリールもしくはヘテロアリール、アリールオキシもしくはヘテロアリールオキシ、アラルキルもしくはヘテロアラルキル、アラルコキシもしくはヘテロアラルコキシ、 $HO - (C=O) -$ 、アミド、アミノ、アルキル - およびジアルキルアミノ、シアノ、ニトロ、カルバモイル、アルキルカルボニル、アルコキシカルボニル、アルキルアミノカルボニル、ジアルキルアミノカルボニル、アリールカルボニル、アリールオキシカルボニル、アルキルスルホニル、およびアリールスルホニルが挙げられる。典型的な置換基としては、芳香族基、置換芳香族基、メチル基などのアルキル基を含む炭化水素基、ベンジルなどの置換炭化水素基、ならびにメトキシ基などのアルコキシ基を含む不均一基が挙げられる。

【0053】

用語「縮合した」とは、2以上の炭素 / 環員原子が2つの隣接する環に共通している、例えば、それらの環が「縮合環」であることを意味する。

【0054】

本発明の化合物の製薬上許容される塩には、例えば、無毒の無機もしくは有機酸から形成されるような本発明の化合物の従来の無毒の塩が含まれる。例えば、かかる従来の無毒の塩には、無機酸、例えば塩酸、臭化水素酸、硫酸、スルファミン酸、リン酸、硝酸および同種類のものに由来するもの、ならびに、有機酸、例えば酢酸、プロピオン酸、コハク酸、グリコール酸、ステアリン酸、乳酸、リンゴ酸、酒石酸、クエン酸、アスコルビン酸、パモ酸、マレイン酸、ヒドロキシマレイン酸、フェニル酢酸、グルタミン酸、安息香酸、サリチル酸、スルファニル酸、2 - アセトキシ - 安息香酸、フマル酸、トルエンスルホン酸、メタンスルホン酸、エタンジスルホン酸、シュウ酸、イセチオン酸、トリフルオロ酢酸および同種類のものから調製される塩が含まれる。

【 0 0 5 5 】

本発明の化合物の製薬上許容される塩は、塩基性または酸性部分を含む本発明の化合物から従来の化学的方法により合成することができる。一般に、塩基性化合物の塩は、イオン交換クロマトグラフィーによるか、または、適した溶媒または様々な溶媒の組合せの中で、遊離塩基を化学量論的量または過剰量の所望の塩形成無機もしくは有機酸と反応させることのいずれかにより調製される。同様に、酸性化合物の塩は、適当な無機もしくは有機塩基との反応により形成される。

【 0 0 5 6 】

本発明は、本発明の化合物の製薬上許容される塩、溶媒和物およびプロドラッグならびにそれらの混合物を含む。

10

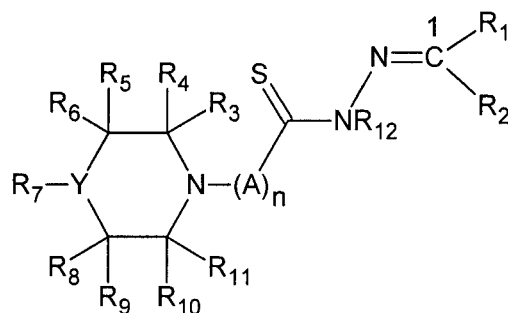
【 0 0 5 7 】

用語「含む」、「有する」および「含まれる」、およびその様々な語尾は、オープンエンドであることを意味し、示された成分を含むがその他の要素を排除するものではない。

【 0 0 5 8 】

本発明のチオセミカルバゾン、式 I :

【 化 4 】



20

(式中、 R_1 および R_2 はともに置換もしくは非置換の多環式環を形成する)により表される化合物である。この環は、少なくとも2つの環構造を有する。これら2つの環構造は、C1に結合した第1の環構造および第1の環構造に縮合した第2の環構造を有する。

【 0 0 5 9 】

30

一実施形態では、第1の環構造が置換もしくは非置換の芳香族基であり、第2の環構造が置換もしくは非置換の芳香族基、置換もしくは非置換の複素芳香族基、置換もしくは非置換の炭素環式基、または置換もしくは非置換の複素環基である。

【 0 0 6 0 】

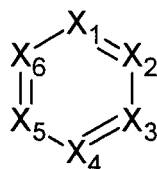
第2の実施形態では、第1の環構造が置換もしくは非置換の複素芳香族基であり、第2の環構造が置換もしくは非置換の芳香族基であり、置換もしくは非置換の複素芳香族基、置換もしくは非置換の炭素環式基、置換もしくは非置換の複素環基である。

【 0 0 6 1 】

さらなる実施形態では、第1の環構造が置換もしくは非置換の飽和炭素環式基であり、第2の環構造が置換もしくは非置換の芳香族基、置換もしくは非置換の不飽和炭素環式基、置換もしくは非置換の複素環基、または置換もしくは非置換の環B:

40

【 化 5 】



B

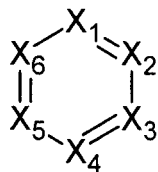
50

(式中、 $X_1 \sim X_6$ は、各々独立に炭素またはヘテロ原子から選択される)である。

【0062】

もう一つの実施形態では、第1の環構造が置換もしくは非置換の不飽和炭素環式基であり、第2の環構造が置換もしくは非置換の芳香族基、置換もしくは非置換の炭素環式基、置換もしくは非置換の複素環基、または置換もしくは非置換の環B：

【化6】



B

10

(式中、 $X_1 \sim X_6$ は、各々独立に炭素またはヘテロ原子から選択される)である。

【0063】

なおもう一つの実施形態では、第1の環構造が置換もしくは非置換の複素環基であり、第2の環構造は、置換もしくは非置換の複素芳香族基、置換もしくは非置換の炭素環式基、または置換もしくは非置換の複素環基である。

【0064】

もう一つの実施形態では、上記定義の実施形態に関連して、第1の環構造は5員もしくは6員環である。

【0065】

実施形態では、 $R_3 \sim R_{11}$ 基は、各々独立に、H、置換もしくは非置換の炭化水素基、置換もしくは非置換の不飽和基、置換もしくは非置換の炭素環式基、置換もしくは非置換の複素環基、置換もしくは非置換の芳香族、または置換もしくは非置換の複素芳香族から選択される。 R_{12} 基は、Hまたはヒドロカルビル基から選択され、Yは、ヘテロ原子または炭素原子から選択される。「A」は、置換もしくは非置換の炭化水素基、置換もしくは非置換の不飽和基、置換もしくは非置換の炭素環式基、置換もしくは非置換の複素環基、置換もしくは非置換の芳香族、または置換もしくは非置換の複素芳香族から選択され、かつ、nは、整数である。

20

30

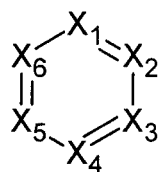
【0066】

本明細書に記載されるチオセミカルバゾン、式Iの化合物、その製薬上許容される塩、その水和物、その溶媒和物、その互変異性体、その光学異性体、またはそれらの組合せであってよい。

【0067】

具体的な実施形態では、式Iの化合物の第1の環構造が置換もしくは非置換の炭素環式基であり、第2の環構造は、置換もしくは非置換の環B：

【化7】



B

40

(式中、 $X_1 \sim X_6$ は、各々独立に炭素またはヘテロ原子から選択される)である。より具体的な実施形態では、環Bは、ピリジン環であり、一般に該ピリジン環のC2およびC3で第1の環に縮合している。

50

【 0 0 6 8 】

第 1 および第 2 の環構造が本明細書に記載されているが、この置換もしくは非置換の多環は、第 1 および第 2 の環構造以外のその他の環構造をさらに含んでよい。例えば、第 3 の環構造も第 1 の環構造に縮合していてもよい。第 3 の環構造は、例として、置換もしくは非置換の芳香族基、置換もしくは非置換の複素芳香族基、置換もしくは非置換の炭素環式基、または置換もしくは非置換の複素環基であってよい。一般に、第 3 の環構造は、置換もしくは非置換の複素芳香族基または置換もしくは非置換の複素環基である。

【 0 0 6 9 】

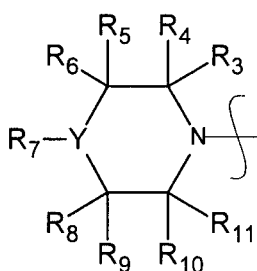
式 I に関する前記の実施形態に関して、一般に「 n 」は 0 または 1 である。「 n 」が 1 である場合、「 A 」は一般に置換もしくは非置換の複素芳香族基、特に、ピリジニル基である。

10

【 0 0 7 0 】

また、式 I の実施形態に関して、 Y は一般に窒素原子である。環：

【 化 8 】



20

は、様々な環であり得る。この環は、置換もしくは非置換のチオモルホリニル基、置換もしくは非置換のモルホリニル基、置換もしくは非置換のピペリジニル基、または置換もしくは非置換のピペラジニル基であってよい。

【 0 0 7 1 】

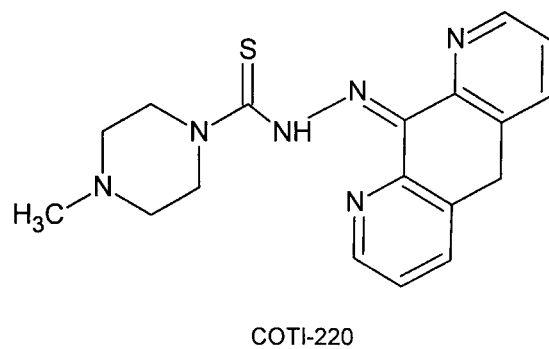
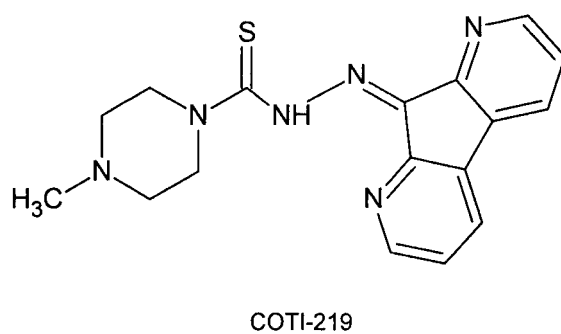
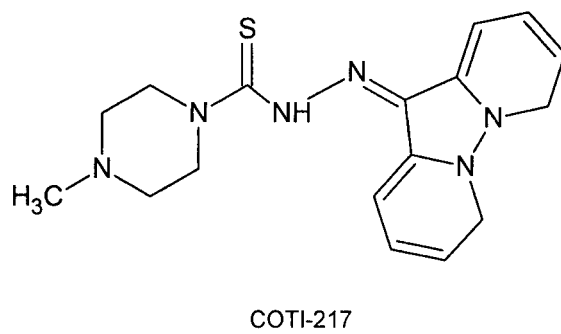
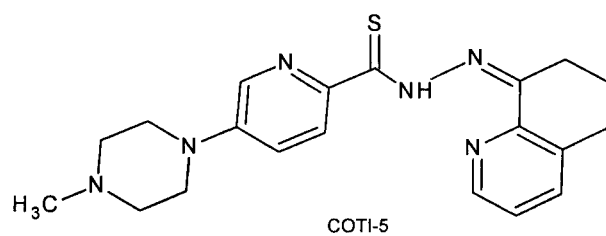
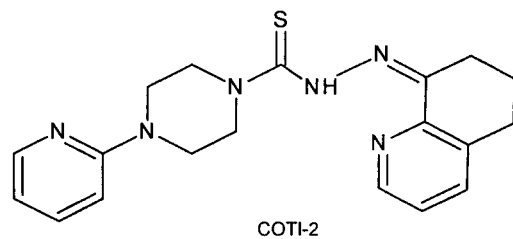
式 I の具体的な実施形態では、 R_7 は、置換もしくは非置換のアルキル基または置換もしくは非置換の複素芳香族基であり、 $R_3 \sim R_6$ および $R_8 \sim R_{12}$ は、各々独立に H または置換もしくは非置換の炭化水素基から選択される。より具体的には、 R_7 は、置換もしくは非置換のアルキル基または置換もしくは非置換のピリジニル基であってよく、 $R_3 \sim R_6$ および $R_8 \sim R_{12}$ は各々 H である。

30

【 0 0 7 2 】

具体的な実施形態では、式 I の化合物は、

【化 9】



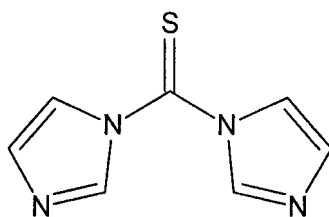
和物、溶媒和物またはその任意の組合せの形態であってよい。

【 0 0 7 3 】

本明細書に記載される式 I の化合物は、次のように調製することができる。

a) 式 I I の化合物：

【 化 1 0 】

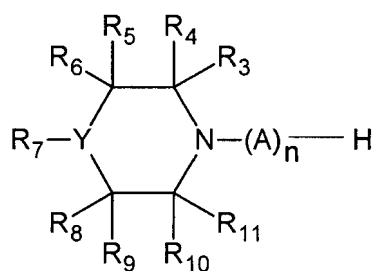


II

10

を式 I I A の化合物：

【 化 1 1 】

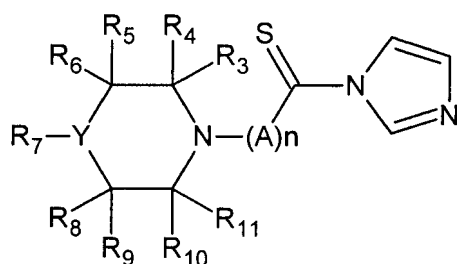


IIA

20

と反応させて、式 I I I の中間体

【 化 1 2 】



III

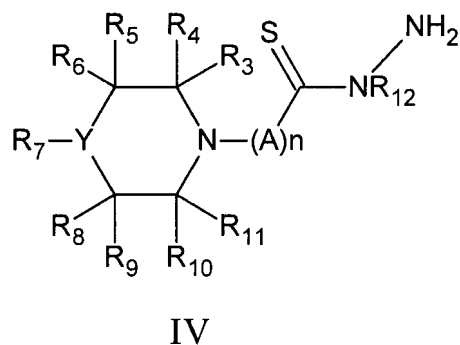
30

を形成する、

b) 式 I I I の中間体を $R_{12}NHNH_2$ と反応させて式 I V の中間体：

40

【化 1 3】

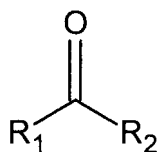


10

を形成する、

c) 式 I V の中間体を縮合条件下、ケトン：

【化 1 4】



20

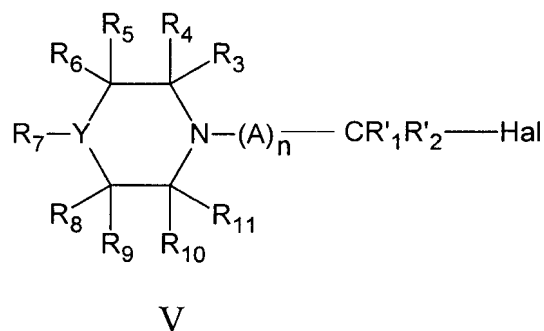
と反応させて、式 I の化合物を形成する。具体的な実施形態では、上記定義の合成法は、「n」が 0 または 1 の場合、より一般に、「n」が 0 の場合に用いることができる。

【0 0 7 4】

本明細書に記載される式 I の化合物はまた、次のように調製することもできる：

a) 式 V のハロ化合物：

【化 1 5】

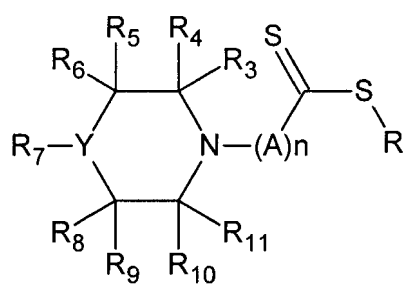


30

をジチオエステル化して式 V I の中間体を形成する、このとき、R、R'1 または R'2 は、置換もしくは非置換の炭化水素基、置換もしくは非置換の不均一基、置換もしくは非置換の炭素環式基、置換もしくは非置換の複素環基、置換もしくは非置換の芳香族、または置換もしくは非置換の複素芳香族である：

40

【化 1 6】

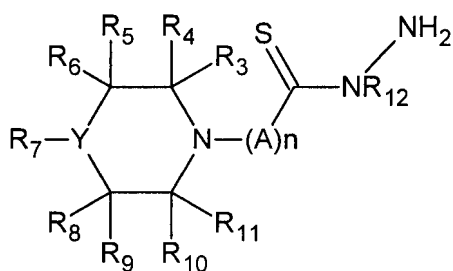


VI

10

b) 式VIの中間体を $R_{12}NHNH_2$ と反応させて式IVの中間体を形成する：

【化 1 7】

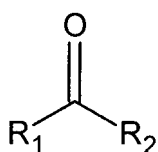


IV

20

c) 式IVの中間体を縮合条件下、ケトン：

【化 1 8】



30

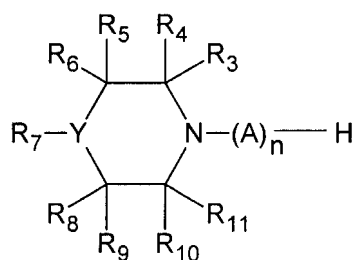
と反応させて、式Iの化合物を形成する。具体的な実施形態では、上記定義の合成法は、「n」が0または1の場合、より一般に、「n」が1の場合に用いることができる。

【0075】

本明細書に記載される式Iの化合物はまた、次のように調製することもできる：

a) 式IIAの化合物：

【化 1 9】



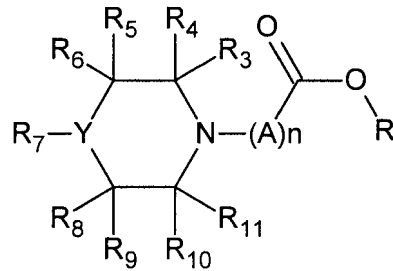
IIA

40

50

をエステル化して式VIIの中間体を形成する、この際、Rは、置換もしくは非置換の炭化水素基、置換もしくは非置換の不斉基、置換もしくは非置換の炭素環式基、置換もしくは非置換の複素環基、置換もしくは非置換の芳香族、または置換もしくは非置換の複素芳香族である：

【化20】

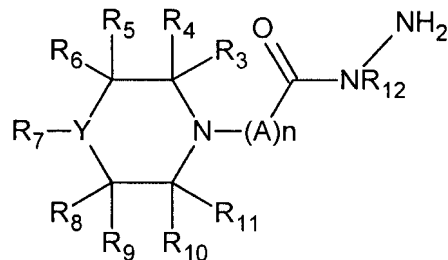


10

VII

b) 式VIIの中間体を $R_{12}NHNH_2$ と反応させて式VIIIの中間体：

【化21】



20

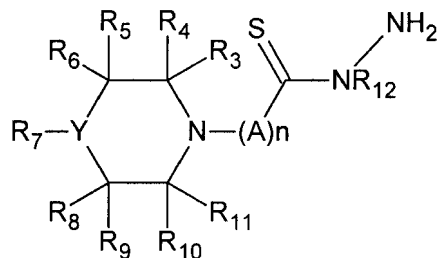
VIII

を形成する

c) 式VIIIの中間体を硫化剤 (thiation agent) と反応させて式IVの中間体：

30

【化22】



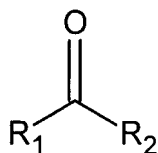
40

IV

を形成する

c) 式IVの中間体を縮合条件下、ケトン：

【化 2 3】



と反応させて、式 I の化合物を形成する。硫化剤 (t h i a t i o n a g e n t) の例としては、限定されるものではないが、五硫化リンまたはローソン試薬が挙げられる。具体的な実施形態では、上記定義の合成法は、「 n 」が 0 または 1 の場合、より一般に、「 n 」が 1 の場合に用いることができる。

10

【 0 0 7 6 】

本発明の化合物は癌の治療に有用である。インビトロおよびインビボ試験について高レベルの活性が本発明の化合物を用いる癌および癌モデルに対して観察された。このことは、従来の既知薬剤の治療用量と比較して用量の低下をもたらし得る。

【 0 0 7 7 】

治療される癌は、例えば、肺癌、子宮頸癌、卵巣癌、CNSの癌、皮膚癌、前立腺癌、肉腫、乳癌、白血病、結腸直腸癌、頭部癌、頸部癌または腎臓癌であってよい。より一般に、この癌は、小細胞肺癌、乳癌、急性白血病、慢性白血病、結腸直腸癌、または脳癌であってよい。癌は癌腫であり得る。この癌腫は、小細胞がん、子宮頸がん、神経膠腫、星状細胞腫、前立腺がん、卵巣がん、黒色腫、乳がん、または結腸直腸がんから選択され得る。本発明の化合物は、小細胞肺癌 (S C L C) 癌腫の治療にさらにより特に有用であり得る。

20

【 0 0 7 8 】

本発明の化合物の癌細胞集団に対する IC_{50} は約 1 0 0 0 n M 未満であり得る。具体的な実施形態では、本発明の化合物は、約 1 0 0 0 n M 未満、一般に約 8 0 0 n M 未満、より一般に約 5 0 0 n M 未満、さらにより一般に約 2 0 0 n M 未満の IC_{50} で S H P 7 7 細胞に対して有効性を示す。

【 0 0 7 9 】

本発明の化合物は、約 1 0 0 0 n M 未満、一般に約 7 5 0 n M 未満、より一般に約 5 0 0 n M 未満、さらにより一般に約 3 0 0 n M 未満、なおより一般に約 1 0 0 n M 未満の IC_{50} で D M S 1 4 4 細胞に対して有効性を示す。

30

【 0 0 8 0 】

本発明の化合物は、約 2 5 0 0 n M 未満、一般に約 1 0 0 0 n M 未満、より一般に約 8 0 0 n M 未満、さらにより一般に約 2 0 0 n M 未満、なおより一般に約 7 5 n M 未満の IC_{50} で U 8 7 細胞に対して有効性を示す。

【 0 0 8 1 】

本発明の化合物は、約 2 1 5 0 n M 未満、一般に約 1 5 0 0 n M 未満、より一般に約 8 0 0 n M 未満、さらにより一般に約 1 0 0 n M 未満、なおより一般に約 5 0 n M 未満、なおより一般に約 1 5 n M 未満の IC_{50} で S N B - 1 9 細胞に対して有効性を示す。

40

【 0 0 8 2 】

本発明の化合物は、S H P 7 7、D M S 1 1 4、N 4 1 7 および / または U 8 7 細胞株から作り出された悪性のヒト癌腫瘍のサイズを縮小させることに有効である。

【 0 0 8 3 】

本発明の化合物は、哺乳類、一般に、ヒトの血液脳関門に浸透することができる。

【 0 0 8 4 】

本発明の化合物は、細胞のそれら自体の制癌作用に対する抵抗性誘導の傾向を低下させ得る。したがって、本発明の化合物の癌を治療するための使用により、その癌の薬剤耐性形態の発生を抑制することができる。理論に縛られることを望むものではないが、本発明の化合物は、P糖タンパク質に媒介される薬剤耐性の発生を阻害し得ると考えられる。

50

【 0 0 8 5 】

本発明の特定の化合物は、慣習的に投与される薬剤と比較して低い毒性を示し得る。

【 0 0 8 6 】

本発明の化合物は、哺乳類、一般にヒトに、単独または製薬上許容される担体もしくは希釈剤と、所望により既知のアジュバント、例えばミョウバンと組み合わせて医薬組成物中で、標準的な薬務に従って投与されてよい。化合物は、経口的に、または非経口的に（静脈内、筋肉内、腹腔内、および皮下投与経路を含む）投与されてよい。

【 0 0 8 7 】

述べたように、本発明の化合物は、静脈内に投与されるほとんどの現在の癌治療とは違って経口的に投与することができる。本発明に従う化合物または組成物の経口使用のため、選択された化合物は、例えば、錠剤またはカプセル剤の形態で、あるいは水溶液または懸濁液として投与することができる。経口使用のための錠剤の場合、慣用される担体としては、ラクトースおよびトウモロコシデンプンが挙げられ、潤滑剤、例えばステアリン酸マグネシウムが一般に添加される。カプセル剤形態での経口投与に有用な希釈剤としては、ラクトースおよび乾燥トウモロコシデンプンが挙げられる。経口使用のための水性懸濁液が必要な場合は、有効成分を乳化剤および沈殿防止剤と混合する。所望であれば、特定の甘味料および/または香味剤を添加してもよい。筋肉内、腹腔内、皮下および静脈内使用のためには、有効成分の滅菌溶液が通常調製され、その溶液のpHは適切に調節され、緩衝されるべきである。静脈内使用のためには、調製物を等張性にするために、溶質の総濃度は制御されるべきである。

【 0 0 8 8 】

本発明の化合物の少なくとも約50%は、哺乳類により経口的に吸収されることができる。具体的な実施形態では、少なくとも約60%；約60%～約85%；約65%；約70%；約72%；約73%、約75%；約80%；約82%；または約85%の本発明の化合物は、哺乳類、より一般に、ヒトにより経口的に吸収されることができる。「経口吸収」は、本発明の化合物/組成物がどのように送達され、血液中に吸収されるかという状況で用いられる。一般に、化合物/組成物は、経口投与され、一般に腸で、胃腸管の粘膜を通過する。しかし、本発明の化合物/組成物を胃腸管の粘膜に接触させるその他の方法を用いてもよい。

【 0 0 8 9 】

本発明の化合物はまた、それらの治療される癌に対する特定の有用性で選択されたその他の治療薬と組み合わせられ、かつ/または同時投与される。例えば、本発明の化合物は、抗癌剤（1または複数）と組み合わせられ、かつ/または同時投与される。

【 0 0 9 0 】

抗癌剤の例としては、それに限定されるものではないが、次のものが挙げられる。すなわち、エストロゲン受容体モジュレーター、アンドロゲン受容体モジュレーター、レチノイド受容体モジュレーター、細胞傷害性薬、抗増殖性薬、チロシンキナーゼ阻害剤、フェニル-タンパク質トランスフェラーゼ阻害剤、HMG-CoAレダクターゼ阻害剤、HIVプロテアーゼ阻害剤、逆転写酵素阻害剤、その他の血管形成阻害剤およびそれらの組合せがある。本化合物はまた、放射線療法と同時投与される場合など、その他の治療法とともに有用であり得る。

【 0 0 9 1 】

「エストロゲン受容体モジュレーター」とは、機構に関わらず、エストロゲンと受容体の結合を妨害または抑制する化合物をさす。エストロゲン受容体モジュレーターの例としては、それに限定されないが、タモキシフェン、ラロキシフェン、イドキシフェン、LY353381、LY117081、トレミフェン、フルベストラント、4-[7-(2,2-ジメチル-1-オキソプロボキシ-4-メチル-2-[4-[2-(1-ピペリジニル)エトキシ]フェニル]-2H-1-ベンゾピラン-3-イル]-フェニル-2,2-ジメチルプロパノアート、4,4'-ジヒドロキシベンゾフェノン-2,4-ジニトロフェニル-ヒドラゾン、およびSH646が挙げられる。

【 0 0 9 2 】

「アンドロゲン受容体モジュレーター」とは、機構に関わらず、アンドロゲンと受容体の結合を妨害または抑制する化合物をさす。アンドロゲン受容体モジュレーターの例としては、フィナステリドおよびその他の5 - レダクターゼ阻害剤、ニルタミド、フルタミド、ピカルタミド、リアロゾール、および酢酸アピラテロンが挙げられる。

【 0 0 9 3 】

「レチノイド受容体モジュレーター」とは、機構に関わらず、レチノイドと受容体の結合を妨害または抑制する化合物をさす。かかるレチノイド受容体モジュレーターの例としては、ベキサロテン、トレチノイン、13 - シス - レチノイン酸、9 - シス - レチノイン酸、 - ジフルオロメチルオミチン (difluoromethylomithine) 、 I L X 2 3 - 7 5 5 3、トランス - N - (4' - ヒドロキシフェニル) レチナミドおよび N - 4 - カルボキシフェニルレチナミドが挙げられる。

10

【 0 0 9 4 】

「細胞傷害性薬」とは、主に細胞の機能を直接妨害することにより細胞死を引き起こすかあるいは細胞収縮 (cell myosis) を抑制または妨害する化合物をさし、それにはアルキル化剤、腫瘍壊死因子、干渉物質、マイクロチュブリン阻害剤、およびトポイソメラーゼ阻害剤が含まれる。

【 0 0 9 5 】

細胞傷害性薬の例としては、それに限定されないが、シクロホスファミドイフォスファミド、ヘキサメチルメラミン、チラパジミン (tirapazimine)、セルテネフ (serteneff)、カケクチン、イフォスファミド、タソネルミン、ロニダミン、カルボプラチン、マイトマイシン、アルトレタミン、ブレドニムスチン、ジブロモズルシトール、ラニムスチン、ホテムスチン、ネダプラチン、オキサリプラチン、テモゾロミド、ヘプタプラチン、エストラムスチン、トシル酸インプロスルファン、トロフォスファミド、ニムスチン、塩化ジブロスビジウム、プミテバ、ロバプラチン、サトラプラチン、プロフィロマイシン、シスプラチン、イロフルベン、デキシホスファミド、シス - アミンジクロロ (2 - メチル - ピリジン) 白金、ベンジルグアニン、グルフォスファミド、GPX 100、(トランス、トランス、トランス) - ビス - μ - (ヘキサン - 1, 6 - ジアミン) - μ - [ジアミン - 白金 (II)] ビス [ジアミン (クロロ) - 白金 (II)] テトラクロライド、ジアリジジニルスベルミン (diarizidinylspermine)、三酸化ヒ素、1 - (11 - ドデシルアミノ - 10 - ヒドロキシウンデシル) - 3, 7 - ジメチルキサンチン、ゾルピシン、イダルピシン、ダウノルピシン、ビスアントレン (bisantrene)、ミトキサントロン、ピラルピシン、ピナフィド (pinafide)、バルルピシン、アムルピシン、アンチネオブラストン、3' - デアミノ - 3' - モルホリノ - 13 - デオキソ - 10 - ヒドロキシカルミノマイシン、アンナマイシン、ガラルピシン (galarubicin)、エリナフィド (elinafide)、MEN 10755、および 4 - デメトキシ - 3 - デアミノ - 3 - アジリジニル - 4 - メチルスルホニル - ダウノルピシン (国際特許出願 WO 00 / 50032 号参照) が挙げられる。

20

30

【 0 0 9 6 】

マイクロチュブリン阻害剤の例としては、パクリタキセル (タキソール (登録商標))、硫酸ビンデシン、3', 4' - ジデヒドロ - 4' - デオキシ - 8' - ノルピンカロイコプラスチン、ドセタキセル、リゾキシ、ドラスタチン、イセチオン酸ミボプリン、オーリスタチン、セマドチン、RPR 109881、BMS 184476、ピンフルニン、クリプトフィシン、2, 3, 4, 5, 6 - ペンタフルオロ - N - (-3 - フルオロ - 4 - メトキシフェニル) ベンゼンスルホンアミド、アンヒドロピンブラスチン、N, N - ジメチル - L - バリル - L - バリル - N - メチル - L - バリル - L - プロリル - L - プロリン - t - プチルアミド、TDX 258、および BMS 188797 が挙げられる。

40

【 0 0 9 7 】

トポイソメラーゼ阻害剤の一部の例は、トポテカン、ハイカプタミン (hycaptamine)、イリノテカン、ルピテカン、6 - エトキシプロピオニル - 3', 4' - O -

50

エキソ - ベンジリデン - カルトロイシン、9 - メトキシ - N , N - ジメチル - 5 - ニトロ
 ピラゾロ [3 , 4 , 5 - k 1] アクリジン - 2 - (6 H) プロパンアミン、1 - アミノ
 - 9 - エチル - 5 - フルオロ - 2 , 3 - ジヒドロ - 9 - ヒドロキシ - 4 - メチ (meth
 y) - 1 H , 1 2 H ベンゾ [d e] ピラノ [3 ' , 4 ' : b , 7] インドリジノ [1 ,
 2 b] キノリン - 1 0 , 1 3 (9 H , 1 5 H) ジオン、ルートテカン、7 - [2 - (N -
 イソプロピルアミノ) エチル] - (2 0 S) カンプトテシン、BNP 1 3 5 0、BNP I
 1 1 0 0、BN 8 0 9 1 5、BN 8 0 9 4 2、リン酸エトボシド、テニボシド、ソブゾキ
 サン、2 ' - ジメチルアミノ - 2 ' - デオキシ - エトボシド、GL 3 3 1、N - [2 - (ジ
 メチルアミノ) エチル] - 9 - ヒドロキシ - 5 , 6 - ジメチル - 6 H - ピリド [4 , 3
 - b] カルバゾール - 1 - カルボキサミド、アスラクリン (asulacrine)、(10
 5 a , 5 a B , 8 a a , 9 b) - 9 - [2 - [N - [2 - (ジメチルアミノ) - エチル]
 - N - メチルアミノ] エチル] - 5 - [4 - ヒドロキシ - 3 , 5 - ジメトキシフェニル]
] - 5 , 5 a , 6 , 8 , 8 a , - 9 - ヘキソヒドロフロ (3 ' , 4 ' : 6 , 7) ナフト (2 , 3 - d) - 1 , 3 - ジ
 オキソール - 6 - オン、2 , 3 - (メチレンジオキシ) - 5 -
 メチル - 7 - ヒドロキシ - 8 - メトキシベンゾ [c] - フェナントリジニウム、6 , 9 -
 ビス [(2 - アミノエチル) アミノ] ベンゾ [g] イソギノリン (isoguinoline) - 5 , 1 0 - ジ
 オン、5 - (3 - アミノプロピルアミノ) - 7 , 1 0 - ジヒドロキシ - 2 - (2 - ヒドロ
 キシエチルアミノメチル) - 6 H - ピラゾロ [4 , 5 , 1 - d e]
 アクリジン - 6 - オン、N - [1 - [2 (ジエチルアミノ) エチルアミノ] - 7 - メト
 キシ - 9 - オキソ - 9 H - チオキサンテン - 4 - イルメチル] ホルムアミド、N - (2 - (20
 ジメチルアミノ) エチル) アクリジン - 4 - カルボキサミド、6 - [[2 - (ジメチル
 アミノ) エチル] アミノ] - 3 - ヒドロキシ - 7 H - インデノ [2 - , 1 - c] キノリン -
 7 - オン、およびジメスナである。

【 0 0 9 8 】

「抗増殖性薬」には、BCNU、アンチセンスRNAおよびDNAオリゴヌクレオチド
 、例えばG 3 1 3 9、ODN 6 9 8、RVASKRAS、GEM 2 3 1、およびINX 3
 0 0 1 など、ならびに代謝拮抗剤、例えばフロクスウリジン、エノシタピン、カルモフ
 ール、テガフル、ペントスタチン、ドキシフルリジン、トリメトレキサート、フルダラ
 ピン、カベシタピン、ガロシタピン、シタラビンオクホスファート、ホステアピン (fo
 steabine) ナトリウム水和物、ラルチトレキセド、パルチトレキシド (pal
 titrexi d)、エミテフル、チアゾフリン、デシタピン、ノラトレキセド、ベメトレ
 キセド、ネルザラビン、2 ' - デオキシ - 2 ' - メチリデンシチジン、2 ' - フルオロメ
 チレン - 2 ' - デオキシ - シチジン、N - [5 - (2 , 3 - ジヒドロ - ベンゾフリル) ス
 ルホニル] - N ' - (3 , 4 - ジクロロフェニル) ウレア、N 6 - [4 - デオキシ - 4 -
 [N 2 - [2 (E) , 4 (E) - テトラデカジエノイル] グリシルアミノ] - L - グリセ
 ロ - B - L - マンノ - ヘプトピラノシル] アデニン、アプリジン、エクチナサイジン、ト
 ロキサシタピン、4 - [2 - アミノ - 4 - オキソ - 4 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - 3 H
 - ピリミジノ [5 , 4 - b] [1 , 4] ジアジン - 6 - イル - (S) - エチル] - 2 , 5
 - チエノイル - L - グルタミン酸、アミノプテリン、5 - フルオロウラシル、アラノシン
 、1 1 - アセチル - 8 - (カルバモイルオキシメチル) - 4 - ホルミル - 6 - メトキシ - 40
 1 4 - オキサ - 1 , 1 1 - ジアザテトラシクロ (7 . 4 . 1 . 0 . 0) - テトラデカ - 2
 , 4 , 6 - トリエン - 9 - イル酢酸エステル、スワインソニン、ロメトレキソール、デク
 スラゾキサン、メチオニナーゼ、2 ' - シアノ - 2 ' - デオキシ - N 4 - パルミトイル -
 1 - B - D - アラビノフラノシルシトシン、および3 - アミノピリジン - 2 - カルボキシ
 アルデヒドチオセミカルバゾンが含まれる。

【 0 0 9 9 】

「抗増殖性薬」にはまた、「血管形成阻害剤」という名目で記載されているもの、例え
 ばトラスツズマブ、および腫瘍抑制遺伝子、例えば、組換えウイルスに媒介される遺伝子
 導入を介して送達することのできるP 5 3 など (例えば米国特許第 6 , 0 6 9 , 1 3 4 号
 参照)、以外の増殖因子に対するモノクローナル抗体が含まれる。

10

20

30

40

50

【0100】

チロシンキナーゼ阻害剤の一部の具体例としては、N - (トリフルオロメチルフェニル) - 5 - メチルイソキサゾール - 4 - カルボキサミド、3 - [(2, 4 - ジメチルピロール - 5 - イル) メチリデニル]]] インドリン - 2 - オン、17 - (アリルアミノ) - 17 - デメトキシゲルダナマイシン、4 - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニルアミノ) - 7 - メトキシ - 6 - [3 - (4 - モルホリニル) プロポキシル] - キナゾリン、N - (3 - エチニルフェニル) - 6, 7 - ビス (2 - メトキシエトキシ) - 4 - キナゾリンアミン、2, 3, 9, 10, 11, 12 - ヘキサヒドロ - 10 - (ヒドロキシメチル) - 10 - ヒドロキシ - 9 - メチル - 9, 12 - エポキシ - 1H - ジインドロ [1, 2, 3 - f g : 3', 2', 1' - k l] ピロロ [3, 4 - i] [1, 6] ベンゾジアゾシン - 1 - オン、SH1382、ゲニステイン、4 - (3 - クロロフェニルアミノ) - 5, 6 - ジメチル - 7H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジンメタンスルホネート、4 - (3 - ブロモ - 4 - ヒドロキシフェニル) - アミノ - 6, 7 - ジメトキシキナゾリン、4 - (4' - ヒドロキシフェニル) アミノ - 6, 7 - ジメトキシキナゾリン、N - 4 - クロロフェニル - 4 - (4 - ピリジルメチル) - 1 - フタラジンアミン、およびタルセバ (登録商標) (エルロチニブ) が挙げられる。

10

【0101】

固定用量として処方される場合、かかる配合生成物は、下に記載される用量範囲内の本発明の化合物、およびその認可された用量範囲内のその他の薬学活性物質 (1または複数) を用いる。本発明の化合物は、配合処方が不適切な場合にはその代わりに公知の製薬上許容される物質 (1または複数) とともに連続的に用いてよい。

20

【0102】

用語「投与」(例えば、化合物を「投与すること」)とは、本発明の化合物に関して、治療を必要とする動物の系の中に化合物または化合物のプロドラッグを導入することを意味する。本発明の化合物またはそのプロドラッグが、1種類または複数のその他の活性物質 (例えば、細胞傷害性薬など) と組み合わせて提供される場合、「投与」およびその変形は、化合物またはそのプロドラッグとその他の物質の同時および順次導入を含むものと各々理解される。

【0103】

用語「がんを治療すること」または「がんの治療」とは、がん性の状態に苦しむ哺乳類への投与をさし、かつ、がん性細胞を死滅させることによる該がん性の状態を軽減させる作用をさすが、結果的にがんの増殖および/または転移の阻害をもたらす作用もさす。

30

【0104】

本発明に従う化合物がヒト被験体に投与される場合、1日の投薬量は、通常処方する医師により、一般に個々の患者の年齢、体重、および応答、ならびにその患者の症状の重篤度に従って変動する投薬量を用いて決定される。

【0105】

典型的な一適用では、適した量の化合物が癌の治療を受けている哺乳類に投与される。投与は、1日あたり約0.01mg/体重kg~約100mg/体重kgを上回る量; 1日あたり約0.01mg/体重kg~約500mg/体重kg; 1日あたり約0.01mg/体重kg~約250mg/体重kg; 1日あたりまたは0.01mg/体重kg~約100mg/体重kgの量で起こる。これらの投薬量は、より特に経口的に用いることができる。

40

【0106】

本発明の化合物は、文献または本明細書に例示される内容から公知の反応および標準的な操作を用いることにより調製することができる。

【0107】

本明細書に開示される要素を取り入れる際、「前記」は、その要素が1つまたは複数存在することを意味する。

【0108】

50

上記の開示内容は、本発明を一般的に説明する。より完全な理解は、次の具体的な実施例を参照することにより得ることができる。これらの実施例は単に説明目的のために記載されるものであり、本発明の範囲を制限することを意図するものではない。形態の変更および同等物への置き換えは、状況により好都合であることが示唆されるか、または好都合となる時に検討される。本明細書において具体的な用語が用いられているが、かかる用語は説明的な意味であり、制限を目的とするものではない。

【 0 1 0 9 】

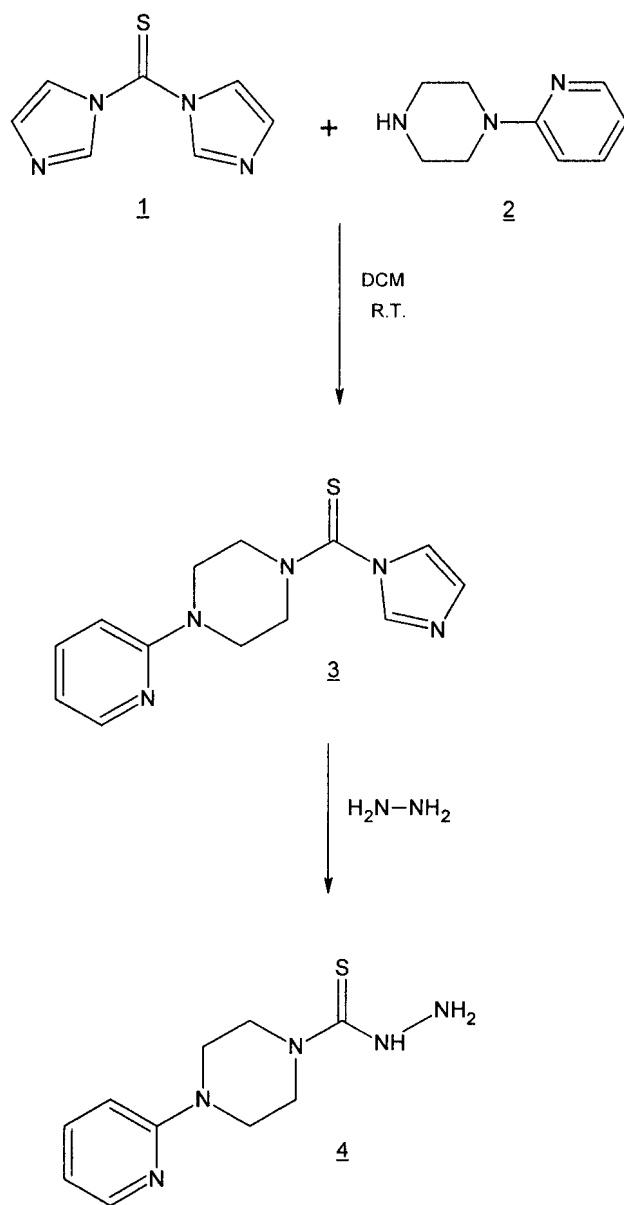
実施例

C O T I - 2 の合成

上に示されるように、C O T I - 2 の合成を、次の合成方法論に従って行った。

10

【 化 2 4 】



20

30

40

【 0 1 1 0 】

イミダゾール - 1 - イル - (4 - ピリジン - 2 - イル - ピペラジン - 1 - イル) - メタンチオン (または上記中間体 3) を以下の通り形成した。N - (2 - ピリジル) ピペラジン (MW 163.22、0.91 ml、6.0 ミリモル、1 当量) 2 を、1, 1' - チオカルボニルジイミダゾール (MW 178.22、1.069 g、6.0 ミリモル、1 当量) 1 の 50 ml のジクロロメタン中溶液に室温にて添加した。反応混合物を室温にて一晩

50

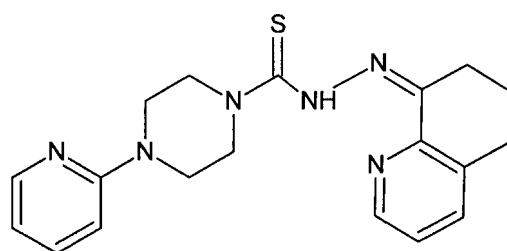
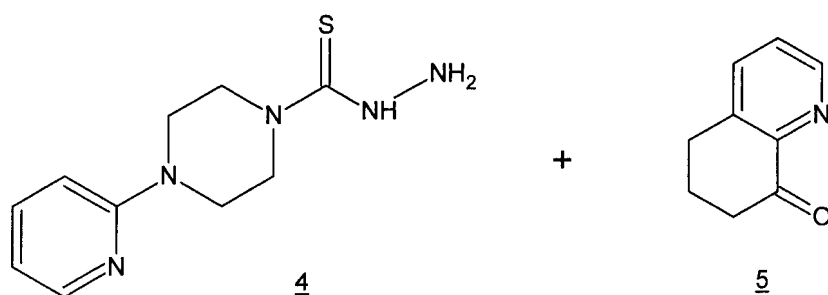
攪拌した。混合物を水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮してイミダゾール - 1 - イル - (4 - ピリジン - 2 - イル - ピペラジン - 1 - イル) - メタンチオン (MW 273.36、1.354 g、4.95ミリモル、収率83%) 3を得、それをさらなる精製を行わずに用いた。TLC (CH₂Cl₂ / MeOH : 95 / 5) : R_f = 0.60、生成物UVおよびニンヒドリン染色活性。¹H - NMR (400 MHz、CDCl₃)、ppm : 3.72 (s, 4 H)、4.02 (s, 4 H)、6.67 (d, 1 H, J = 7 Hz)、6.72 (dd, 1 H, J = 7および5 Hz)、7.11 (s, 1 H)、7.24 (s, 1 H)、7.54 (t, 1 H, J = 7 Hz)、7.91 (s, 1 H)、8.20 (d, 1 H, J = 5 Hz)。

【 0 1 1 1 】

ヒドラジン水和物 (MW 50.06、0.26 ml、5.44ミリモル、1.1当量) を、イミダゾール - 1 - イル - (4 - ピリジン - 2 - イル - ピペラジン - 1 - イル) - メタンチオン 3 (MW 210.30、1.040 g、4.95ミリモル、1当量) の30 mlのエタノール中溶液に室温にて添加した。反応混合物を還流下で2時間攪拌した。白色の沈殿が生じた。この白色固体を濾別し、ジエチルエーテルですすいで1 - [N - (2 - ピリジル) - ピペラジン] - カルボチオ酸ヒドラジド (MW 237.33、0.86 g、3.62ミリモル、収率73%) 4を白色固体として得、さらなる精製を行わずに用いた。TLC (CH₂Cl₂ / MeOH : 95 / 5) : R_f = 0.20、生成物UVおよびニンヒドリン染色活性。¹H - NMR (400 MHz、DMSO - d₆)、ppm : 3.53 (s, 4 H)、3.85 (s, 4 H)、6.66 (dd, 1 H, J = 8および5 Hz)、6.82 (d, 1 H, J = 8 Hz)、7.55 (t, 1 H, J = 8 Hz)、8.12 (d, 1 H, J = 5 Hz)。

【 0 1 1 2 】

【 化 2 5 】



COTI-2

最終的に、COTI-2を次の通り形成した。1 - [N - (2 - ピリジル) - ピペラジ

ン) - カルボチオ酸ヒドラジド (MW 237.33、0.475 g、2.0 ミリモル、1 当量) 4 および 6, 7 - ジヒドロ - 5 H - キノリン - 8 - オン (MW 147.18、0.306 g、2.0 ミリモル、1 当量) 5 を、室温にて 15 ml のエタノールに溶かした。次に、混合物を還流下で 20 時間攪拌した。黄色の固体が溶液から沈殿した。この固体を濾別し、次に、メタノールおよびジエチルエーテルですすいで COTI - 2 (MW 366.48、0.60 g、1.64 ミリモル、収率 82%) を黄色の固体として得た。TLC (CH₂Cl₂ / MeOH : 95 / 5) : R_f = 0.75、生成物 UV およびニンヒドリン染色活性。HPLC 分析により、異性体の混合物が (およそ 80 / 20 の比で) 示され、98% を上回る純度であった。HPLC 法による展開の間、予期したように、この生成物は移動相溶液中に TFA が存在すると加水分解される傾向がある。MS (ESI⁺、50 / 50 MeOH / H₂O 中、0.025% TFA) : [M + H]⁺ = 367.1、[M + Na]⁺ = 389.1 ; ¹H - NMR (400 MHz、CDCl₃)、ppm (多い方の異性体) : 2.09 (m, 2H)、2.92 (m, 4H)、3.67 (m, 4H)、4.27 (m, 4H)、6.69 (dd, 1H, J = 8 および 5 Hz)、7.25 (dd, 1H, J = 8 および 5 Hz)、7.55 (d, 2H, J = 8 Hz)、8.23 (d, 1H, J = 5 Hz)、8.63 (d, 1H, J = 5 Hz)、14.76 (s, 1H)。ppm (少ない方の異性体) : 2.09 (m, 2H)、3.14 (t, 4H, J = 6 Hz)、3.80 (m, 4H)、4.27 (m, 4H)、6.66 (m, 1H)、7.31 (dd, 1H, J = 8 および 5 Hz)、7.52 (m, 1H)、7.70 (d, 1H, J = 8 Hz)、8.23 (d, 1H, J = 5 Hz)、8.53 (d, 1H, J = 5 Hz)、15.65 (s, 1H)。

【0113】

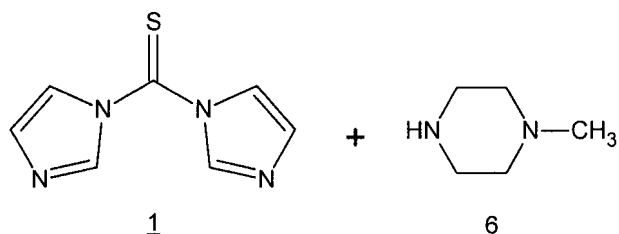
COTI - 219 の合成

上に示されるように、COTI - 219 の合成を、次の合成方法論に従って行った。

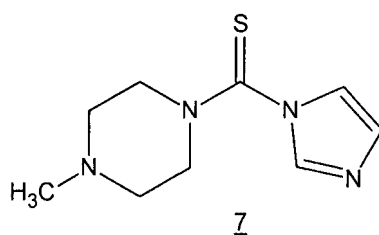
10

20

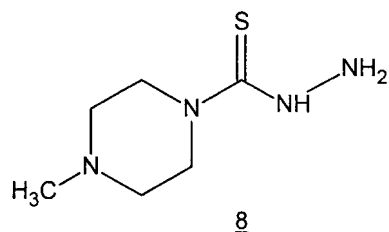
【化 2 6】



DCM
R.T.



H₂N-NH₂



【0114】

イミダゾール - 1 - イル - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - メタンチオン (または上記中間体 7) を以下の通り形成した。N - メチルピペラジン (MW 100.16、0.67 ml、6.0 ミリモル、1 当量) 6 を、1, 1' - チオカルボニルジイミダゾール (MW 178.22、1.069 g、6.0 ミリモル、1 当量) 1 の 50 ml のジクロロメタン中溶液に室温にて添加した。反応混合物を室温にて一晩攪拌した。この混合物を水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮してイミダゾール - 1 - イル - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - メタンチオン (MW 210.30、1.040 g、4.95 ミリモル、収率 82%) 7 を得、さらなる精製を行わずに用いた。TLC (CH₂Cl₂ / MeOH : 95 / 5) : R_f = 0.35、生成物 UV およびニンヒドリン染色活性。¹H - NMR (400 MHz、CDCl₃)、ppm : 2.37 (s, 3H)、2.56 (s, 4H)、3.94 (s, 4H)、7.11 (s, 1H)、7.21 (s, 1H)、7.88 (s, 1H)。

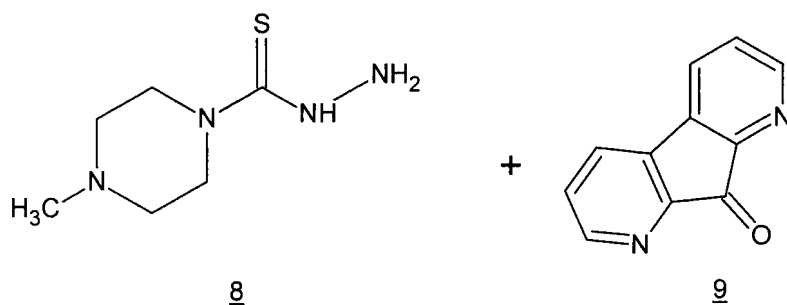
10

20

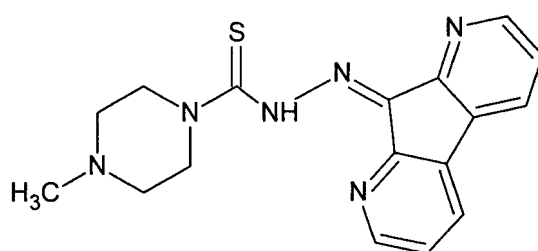
30

40

【化 27】



EtOH
 Reflux, 6h
 AcOH cat.



COTI-219

【0115】

1 - (N - メチルピペラジン) - カルボチオ酸ヒドラジド (または上記中間体 8) を次のように形成した。ヒドラジン水和物 (MW 50.06、0.26 ml、5.44 ミリモル、1.1 当量) を、イミダゾール - 1 - イル - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - メタンチオン 7 (MW 210.30、1.040 g、4.95 ミリモル、1 当量) の 30 ml のエタノール中溶液に室温にて添加した。反応混合物を還流下で 2 時間攪拌した。この混合物を濃縮した。このようにして得た固体をジエチルエーテルでトリチュレートし、濾過して 1 - (N - メチルピペラジン) - カルボチオ酸ヒドラジド (MW 174.27、0.53 g、3.04 ミリモル、収率 61%) 8 を白色固体として得、それをさらなる精製を行わずに用いた。TLC (CH₂Cl₂ / MeOH : 90 / 10) : R_f = 0.15、生成物 UV およびニンヒドリン染色活性。¹H - NMR (400 MHz、DMSO - d₆)、ppm : 2.17 (s, 3H)、2.28 (t, 4H, J = 5 Hz)、3.69 (t, 4H, J = 5 Hz)。

【0116】

最後に、COTI - 219 を次の通り作成した。1 - (N - メチルピペラジン) - カルボチオ酸ヒドラジド (MW 174.27、0.174 g、1.0 ミリモル、1 当量) 8 および 1,8 - ジアザフルオレン - 9 - オン (MW 182.18、0.182 g、1.0 ミリモル、1 当量) 9 を、1% 氷酢酸 (MW 60.05、0.15 ml、2.6 ミリモル、2.6 当量) の存在下、室温にて 15 ml のエタノールに溶かした。混合物を還流下で 6 時間攪拌した。濃縮後、このようにして得た粗物質をジクロロメタンに溶かし、炭酸カリウム水溶液で、次に水で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗物質を、ISCO Combiflash (商標) Companion (Redi sep (商標) カートリッジ 12 g、正常相、勾配 DCM / MeOH : 10 / 0 ~ 9 / 1) により精製し、COTI - 219 (MW 338.43、0.330 g、0.975 ミ

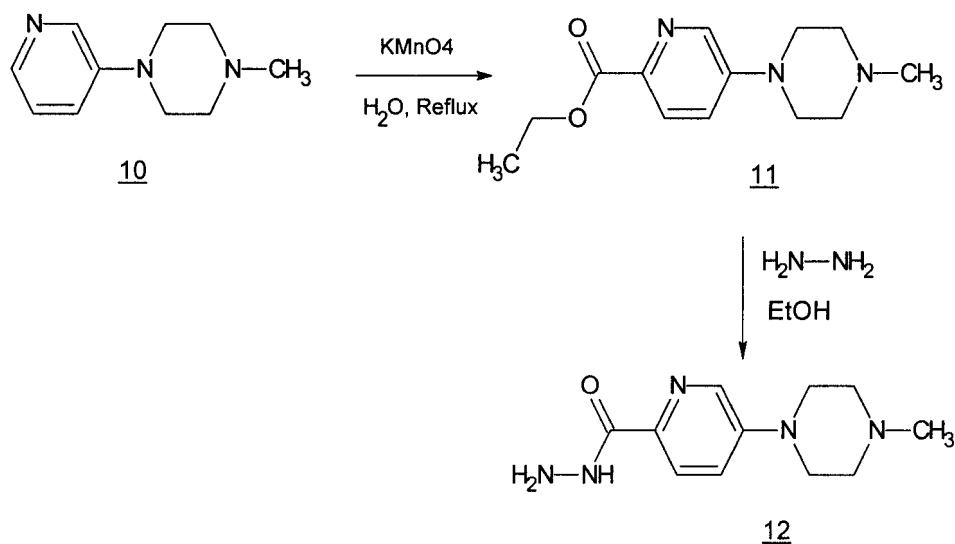
リモル、収率 98%) を赤錆色の固体として得た。 $^1\text{H-NMR}$ による純度 > 95%。MS [ESI+, 90/10 MeOH/H₂O (5 mM NH₄OAc、0.2% 酢酸)]: [M+H]⁺ = 339.1、[M+Na]⁺ = 361.1; $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl₃)、ppm: 2.31 (s, 3H)、2.56 (t, 4H, J = 5 Hz)、4.17 (t, 4H, J = 5 Hz)、7.23 (dd, 1H, J = 8 および 5 Hz)、7.31 (dd, 1H, J = 8 および 5 Hz)、7.86 (d, 1H, J = 8 Hz)、7.97 (d, 1H, J = 8 Hz)、8.47 (d, 1H, J = 5 Hz)、8.51 (d, 1H, J = 5 Hz)、13.53 (s, 1H)。

【0117】

COTI-5 の合成

上に示されるように、COTI-5 の合成を、次の合成方法論に従って行った。

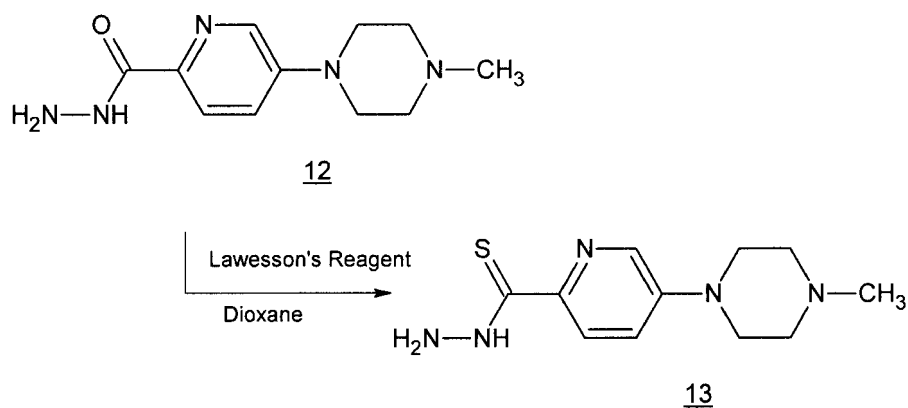
【化28】



【0118】

中間体 11 を、化合物 10 を過マンガン酸カリウムと還流条件下で反応させることにより形成する。中間体 11 を、エタノール中ヒドラジン水和物と反応させて中間体 12 を形成する。

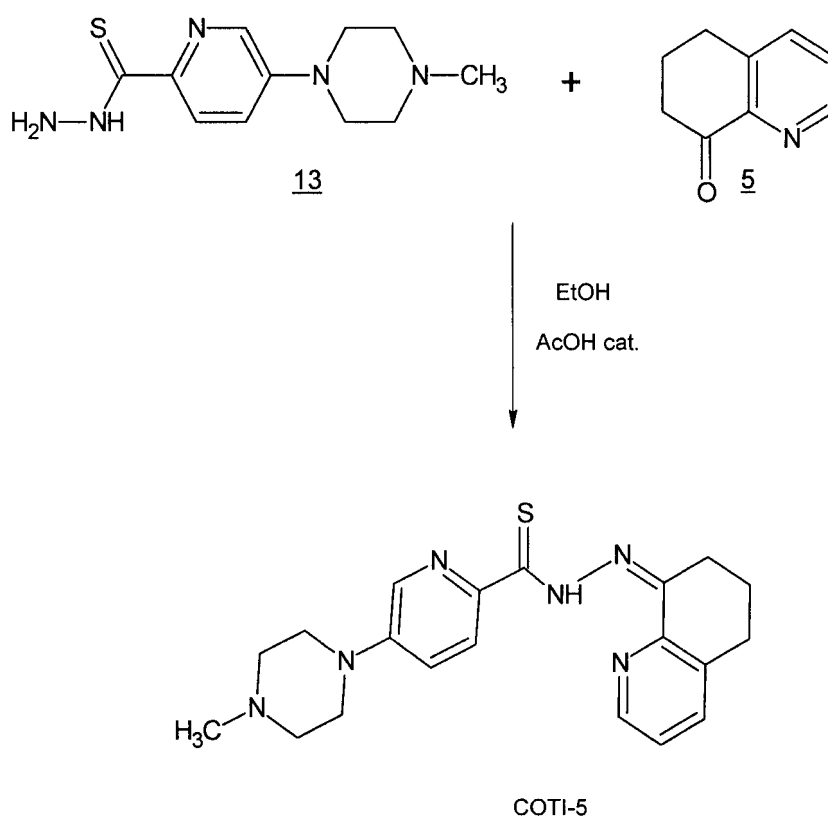
【化29】



【0119】

中間体 12 を、ジオキサン中のローソン試薬と反応させて中間体 13 を形成する。

【化 3 0】



10

20

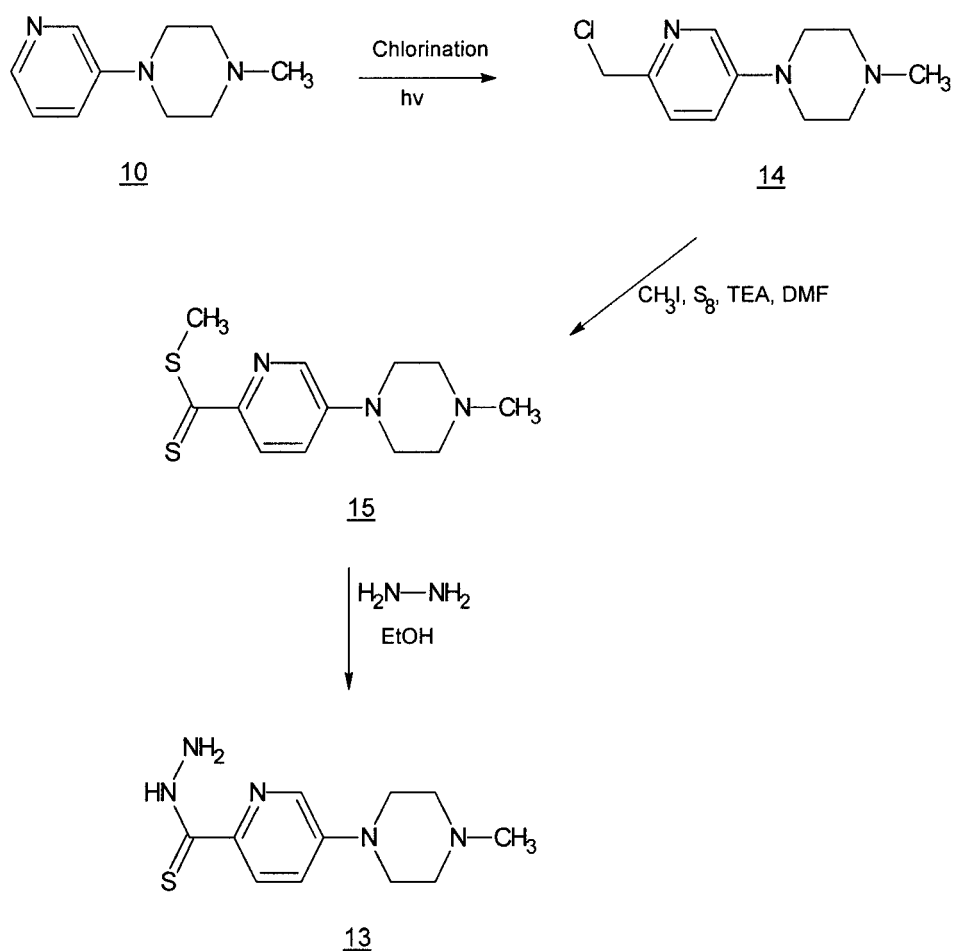
最後に、COTI-5を次の通り形成する。中間体 13 および 6, 7 - ジヒドロ - 5H - キノリン - 8 - オン 5 を室温にてエタノールに溶解させてCOTI-5を得る。

【0120】

COTI-5の合成

上に示されるように、COTI-5の合成を、次の合成方法論に従って行った。

【化 3 1】



10

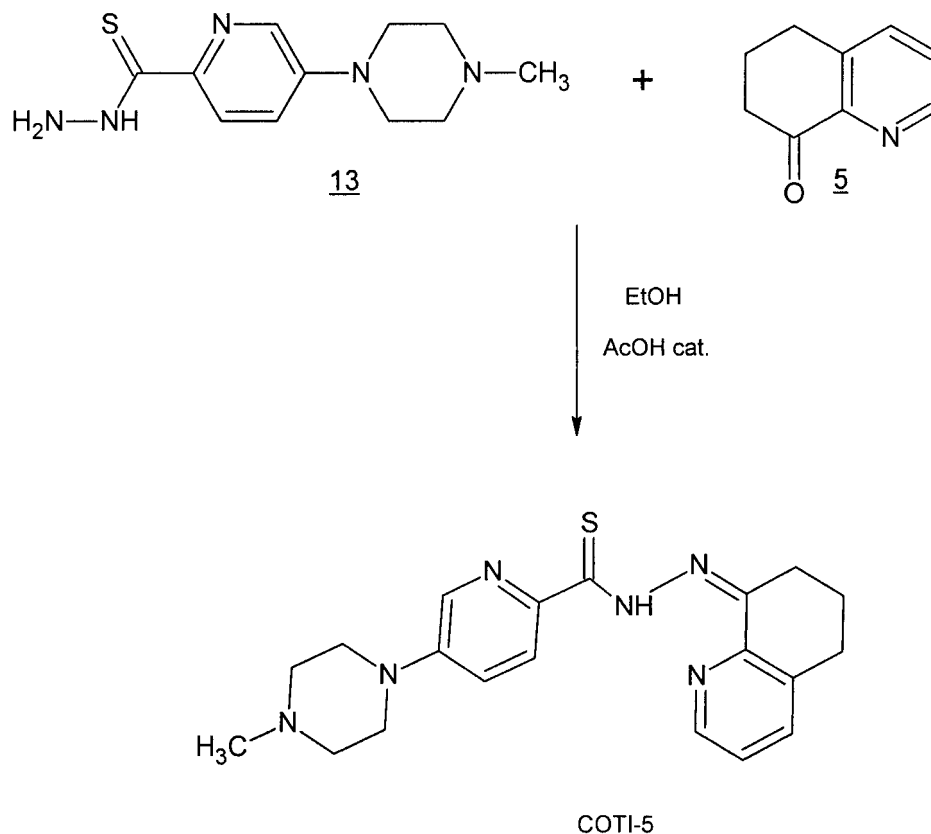
20

【0 1 2 1】

中間体 1 4 を、塩素の存在下で化合物 1 0 を照射することにより形成する（中間体 1 4 の相当するプロモ化合物は、ベンゼン中の N - プロモスクシンイミド、過酸化ベンジルを用いて形成することができる）。中間体 1 4 を TEA および DMF 中の S₈ およびヨウ化メチルと反応させ（PhSO₂Na、アセトニトリル、Pr₄NBr を 80 にて 24 時間、または S₈、t - BuOK を室温にて、THF 次にヨウ化メチルを用いてもよい）、中間体 1 5 を得る。中間体 1 5 を、エタノール中のヒドラジン水和物と反応させて中間体 1 3 を形成する。

30

【化 3 2】



最後に、COTI-5を次の通り形成する。中間体13および6,7-ジヒドロ-5H-キノリン-8-オン5を室温にてエタノールに溶解させてCOTI-5を得る。

【0122】

実施例1：コンピュータでの特性の評価

本発明に従う化合物の特性のコンピュータでの評価を行った。CHEMSAS（登録商標）計算プラットフォーム。CHEMSAS（登録商標）は、伝統的および現代の薬理学の原則、統計的モデリングおよびマシンラーニング技術の独特の組合せに基づく、創薬の加速、最適化およびリード選抜（lead selection）のための、商標登録された強固な計算プラットフォームである。CHEMSAS（登録商標）プラットフォームの中心には、新規な標的リード化合物を発見、プロファイルし最適化すること、既知化合物の新規な使用を発見すること、および、既存の薬剤または潜在的な薬剤の問題を解決することを使用することのできるハイブリッドマシンラーニング技術がある。CHEMSAS（登録商標）プラットフォームを使用する際には、最初に治療標的、この場合は癌およびより特に小細胞肺癌、が選択される。第2段階は、特権のある（privileged）分子断片の構築によって数千個の潜在的化合物が含まれる候補分子ライブラリーの設計を伴う。3番目に、候補ライブラリーをプロファイルし、有効な計算モデルと伝統的な専門の医薬品化学の組合せを用いて最適化する。この段階で、CHEMSAS（登録商標）プラットフォームは各々の候補治療化合物について244細胞の記述子を作成した（developed）。例えば、候補化合物の治療効力、予測されるヒト毒性、経口吸収、累積細胞抵抗性および/または反応速度に関する細胞の特性が評価された。一部の例では、商業的に関連するベンチマーク化合物に関する比較特性も評価された。次に、潜在的なリード化合物が、予め決定された一連の設計基準に従って、最適な物理的・化学的特性、有効性、ADME/毒性プロファイル、その他をもつ候補を同定するように設計された、商標登録された意思決定手段を用いて候補ライブラリーから選択される。候補ライブラリーから選択されたリード化合物を、次に、さらなる診療前開発のために合成した。

【 0 1 2 3 】

特定の本発明に従う化合物、特にCHEMSAS（登録商標）計算プラットフォームを用いてコンピュータで評価された、COTI-217、COTI-220、COTI-219、COTI-2およびCOTI-5の特性を、表1～13に示す。一部の予測される特性は、本明細書に提供される実験データにより正当性が確認され、一方、その他の特性は、その他の臨床候補の開発の間に他の場所で確認されている。したがって、CHEMSAS（登録商標）プラットフォームは、特に本発明に従う化合物の特性を決定するために用いる場合に、化合物の特性を決定、予測および／または試験する手段を提供する。CHEMSAS（登録商標）プラットフォームはまた、本発明に従う化合物の特性と先行技術の化合物とをコンピュータで相対的基準において比較する際に特に有用である。

10

【 0 1 2 4 】

表1Aおよび1B：物理化学特性

表1Aおよび1Bは、COTI-217、COTI-220、COTI-219、COTI-2およびCOTI-5が、優れた薬のような物理的特性をもつ「薬らしい(drug-like)」ことを示す。

【 0 1 2 5 】

【表1】

表1A

分子ID	化学式	分子量	MnLogP	HBndDon	HBndAcc
COTI217	C17H22N6S	342.469	1.859199	1	6
COTI220	C18H20N6S	352.464	2.078432	1	6
COTI219	C17H18N6S	338.437	1.7646	1	6
COTI2	C19H22N6S	366.491	3.041311	1	6
COTI5	C20H24N6S	380.518	2.22023	1	6

20

表1B

分子ID	TPSA	RotBnds	LipinskiAlerts	Veber
COTI217	37.5435	3	0	0
COTI220	53.3605	3	0	0
COTI219	53.3605	3	0	0
COTI2	53.3605	4	0	0
COTI5	53.3605	4	0	0

30

【 0 1 2 6 】

表1の説明：

MolWeightは、ダルトンで測定される分子量を表し、サイズ記述子である；
MnLogPは、MLogP、ALogP98およびCLogPの平均であり、それらは全て計算された親油性／溶解度の推定値である；

HBndDonは、水素結合ドナー(Hydrogen Bond Donor)を表し、電子を供与して潜在的に水素結合を形成することのできる原子の数をさす；

40

HBndAccは、水素結合受容体(Hydrogen Bond Acceptor)を表し、電子を受容して潜在的に水素結合を形成することのできる原子の数をさす；

TPSAは、位相的な極性表面積(Topological Polar Surface Area)を表し、分子表面電荷／極性の尺度である；

RotBndsは、分子において自由に回転することのできる一重結合の総数である、回転する結合(Rotatable Bonds)を表す；

LipinskiAlerts：もし(分子量>500ダルトン、水素結合ドナー>5、水素結合受容体>10、MLogP>4.15)のうちの2つがあてはまれば、その分子はバイオアベイラビリティが低い可能性がある；

VeberAlerts：もしTPSA>140または回転する結合(Rotatab

50

le Bonds) が > 10 であれば、バイオアベイラビリティは低い可能性がある。

【0127】

表2Aおよび2B：溶解度特性

表2Aおよび2Bは、COTI-217、COTI-220、COTI-219、COTI-2およびCOTI-5が、薬のような化合物に許容される溶解度値を有すると予期されることを示す。

【0128】

【表2】

表2A

分子ID	化学式	MnLogP	LogD(pH 7)	LogS
COTI217	C17H22N6S	1.859199	0.309304	-3.09009
COTI220	C18H20N6S	2.078432	0.992417	-4.20136
COTI219	C17H18N6S	1.7646	1.067558	-3.78407
COTI2	C19H22N6S	3.041311	2.380243	-4.52904
COTI5	C20H24N6S	2.22023	1.019701	-4.49499

表2B

分子ID	化学式	Acid pKa 2	Base pKa 1	Base pKa 2
COTI217	C17H22N6S	なし	7.65056	None
COTI220	C18H20N6S	なし	7.65056	4.71559
COTI219	C17H18N6S	なし	7.65056	3.90139
COTI2	C19H22N6S	なし	5.65356	4.882592
COTI5	C20H24N6S	なし	7.870707	5.617688

【0129】

表2の説明：

MnLogPは、MLogP、ALogP98およびCLogPの平均であり、それらは全て計算された親油性 / 溶解度の推定値である；

LogD(7.4)は、具体的なpH、この場合はpH = 7.4でのオクタノール対水中の相対溶解度の尺度である；

LogSは、通常25で測定される純水中の計算された溶解度の対数である；

pKaは、薬剤またはその薬剤の部分構造が50%イオン化され、50%がイオン化していないpHの計算された測定値である。

【0130】

表3：有効性 (LogGI50)

表3は、COTI-217、COTI-220、COTI-219、COTI-2およびCOTI-5が、ヒトSCLC細胞株に対してマイクロモル以下のインビトロ活性を有すると予測されることを示す。インビトロで得た実際の測定値は、COTI-2およびCOTI-219に対してマイクロモル以下のレベルでの活性予測を裏付ける。

【表3】

分子ID	化学式	DMS114	SHP-77	予測	実際
COTI217	C17H22N6S	<-6	<-6	有効	不検出
COTI220	C18H20N6S	<-6	<-6	有効	不検出
COTI219	C17H18N6S	<-6	<-6	有効	有効
COTI2	C19H22N6S	<-6	<-6	有効	有効
COTI5	C20H24N6S	<-6	<-6	有効	不検出

【0131】

表3の説明：

10

20

30

40

50

DMS 114 は、米国国立癌研究所により維持される「古典的な」ヒト小細胞肺癌株である；

SHP - 77 は、米国国立癌研究所により維持される「変異」ヒト小細胞肺癌株である；
予測は、予測された薬剤のインビトロ活性である；

実際は、対照ヒト小細胞肺癌株の両方におけるインビトロ試験の実際の結果である；

「有効」とは、予測または測定GI50が1 μモル/L未満の薬剤をさす；

NDは、その薬剤がまだインビトロで試験されていないことを意味する。

【0132】

表4Aおよび4B：経口吸収およびBBB浸透

表4Aおよび4Bは、COTI - 217、COTI - 220、COTI - 219、COTI - 2およびCOTI - 5が経口的に吸収されると予期されることを示す。 10

【0133】

【表4】

表4A

分子ID	化学式	Mn%OrlAbs	Min%Abs	HIA-T2(MD)
COTI217	C17H22N6S	82.67412	67.67412	2.16777
COTI220	C18H20N6S	88.79283	73.79283	0.144973
COTI219	C17H18N6S	85.52785	70.52785	0.314455
COTI2	C19H22N6S	87.02755	72.02755	0.38029
COTI5	C20H24N6S	88.43881	73.43881	0.277855

20

表4B

分子ID	ProbBBB Pene	LogBBB	BBB-T2(MD)	Clark LogBBB	SubKit LogBB
COTI217	0.918625	-0.32584	2.280528	-0.09599	-0.22923
COTI220	0.26949	-0.24921	0.254967	-0.36111	-0.20053
COTI219	0.331	-0.39022	0.551314	-0.39876	-0.31048
COTI2	0.710661	-0.01576	0.416152	-0.19558	-0.0185
COTI5	0.089884	-0.0646	0.315208	-0.37444	-0.05658

30

【0134】

表4の説明：

Mn% Or l A b s は、5～7種類の異なるモデルのアンサンブルからの薬剤の平均経口吸収パーセントの予測値である；

Min% A b s は、下限95%信頼区間でのMn% Or l A b sの最小値である；

H I A - T 2 (M D) は、最適な経口吸収の薬剤の集団の中心からの、計算された統計上の距離の尺度である、マラナボイス (M a l a n a b o i s) 距離である；

P r o b B B B P e n e は、薬剤が血液脳関門に浸透し、中枢神経系 (C N S) に入る確率の推定値である；

B B B - T 2 (M D) は、最適な血液脳関門浸透の薬剤の集団の中心からの、計算された統計上の距離の尺度である、マラナボイス (M a l a n a b o i s) 距離である； 40

C l a r k L o g B B B は、薬剤 L o g P および T P S A に基づく、血液脳関門の薬剤浸透の推定値である；

S u b K i t L o g B B は、薬剤 L o g P および T P S A に基づく、血液脳関門の薬剤浸透のその他の推定値である；

L o g B B : もし L o g B B - 1 であれば、その薬剤は B B B に浸透しない；もし L o g B B > 0 であれば、良好な B B 浸透である可能性がある；もし - 1 < l o g B B < 0 であれば、B B B 浸透は変動する可能性があり、不十分である。

【0135】

表5：代謝安定性（60分維持する割合および計算された半減期（時間））

50

表 5 は、インビトロ代謝安定性が COTI - 217、COTI - 220、COTI - 219、COTI - 2 および COTI - 5 に十分であると予想されることを示す。COTI - 2 は、ヒト肝臓ミクロソームにおいてその他の COTI 化合物よりも迅速に代謝されると予想される。COTI - 2 および 219 について推定 T1/2 およびインビトロで測定された T1/2 の両方が優れている。

【表 5】

分子 ID	肝臓ミクロソーム	肝細胞	T1/2 時	95%CI(時)	インビトロ T1/2(時)
COTI217	54	66.4	5.3	1.9-8.7	不検出
COTI220	64.1	72.5	3.9	1.4-6.4	不検出
COTI219	66.7	74.18	4	1.4-6.6	約 6.8(5.0, 7.0, 8.5)
COTI2	23.7	55.94	8.7	3.1-14.3	約 6.0(1.7, 4.8, 11.4)
COTI5	50.9	64.42	6.1	2.2-10	不検出

10

【0136】

表 5 の説明：

20

肝ミクロソームは、1 用量の薬剤のインビトロ/ヒト肝ミクロソーム酵素系への導入 60 分後に残っている推定パーセントである；

肝細胞は、1 用量の薬剤のインビトロ/ヒト肝細胞系への導入 60 分後に残っている推定パーセントである；

T1/2 時は、時間で計算される、薬剤の半減期の計算された推定値である；

95%CI(時)は、時間で計算される、薬剤の半減期の計算された 95%信頼区間推定値である；

インビトロ T1/2(時)は、1 μモル、10 μモルおよび 100 μモル(括弧内)の用量で実施された 3 回のインビトロ実験から得た、時間で表される実際の半減期である。

【0137】

30

表 6：確率(CYP450 酵素基質)

表 6 は、COTI - 217、COTI - 220、COTI - 219、COTI - 2 および COTI - 5 が CYP450 酵素系に代謝される可能性のあることを示す。COTI - 217、COTI - 220、COTI - 219、COTI - 2 および COTI - 5 は、少なくとも何らかの CYP3A457 代謝を受けると予想され、COTI - 2 も何らかの CYP2D6 代謝を受け得る。

【表 6】

分子 ID	化学式	CYP 1A2	CYP 2B6	CYP 2C8/9	CYP 2C19	CYP 2D6	CYP 2E1	CYP 3A457
COTI217	C17H22N6S	0.57	0.03	0.08	0.05	0.84	0.03	0.51
COTI220	C18H20N6S	0.07	0.02	0.12	0.05	0.22	0.02	0.93
COTI219	C17H18N6S	0.34	0.03	0.15	0.06	0.52	0.03	0.6
COTI2	C19H22N6S	0.05	0.03	0.13	0.06	0.8	0.03	0.93
COTI5	C20H24N6S	0.21	0.03	0.2	0.07	0.58	0.04	0.87

40

【0138】

表 6 の説明：

表 6 は、問題の薬剤が、シトクロム P450 (CYP450) の 7 種類の主なイソ酵素形態の 1 つまたは複数によって、少なくとも 20% のその第 1 相代謝を受ける、推定され

50

た確率を表す。表 6 中の CYP 450 のイソ酵素形態は、1A2、2B6、2C8 もしくは 9、2C19、2D6、2E1 および 3A4、5 または 7 である。これらの 7 種類のイソ酵素形態は、ヒトに経口投与される全ての薬剤の第 1 相代謝の 80% 超を占める。全ての経口投与される薬剤の大部分は、イソ酵素の CYP 3A ファミリーに代謝される。

【0139】

表 7：確率 (CYP 450 イソ酵素阻害剤)

表 7 は、COTI-217、COTI-220、COTI-219、COTI-2 および COTI-5 が、どの CYP 450 イソ酵素もあまり阻害しないと预期されることを示す。

【表 7】

分子 ID	化学式	CYP 1A2	CYP 2B6	CYP 2C8/9	CYP 2C19	CYP 2D6	CYP 2E1	CYP 3A4/5
COTI217	C17H22N6S	0.1	0.06	0.08	0.07	0.22	0.07	0.22
COTI220	C18H20N6S	0.09	0.06	0.33	0.12	0.16	0.06	0.12
COTI219	C17H18N6S	0.11	0.06	0.22	0.08	0.12	0.06	0.1
COTI2	C19H22N6S	0.09	0.06	0.33	0.18	0.37	0.07	0.4
COTI5	C20H24N6S	0.11	0.06	0.23	0.16	0.31	0.07	0.37

【0140】

表 7 の説明：

表 7 は、問題の薬剤が所与の CYP イソ酵素活性を少なくとも 20% 抑制する推定確率を表す。表 7 中の CYP 450 イソ酵素形態は、1A2、2B6、2C8 もしくは 9、2C19、2D6、2E1 および 3A4、5 または 7 である。これらの 7 種類のイソ酵素形態は、ヒトに経口投与される全ての薬剤の第 1 相代謝の 80% 超を占める。

【0141】

表 8：確率 (CYP 450 イソ酵素誘導物質)

表 8 は、COTI-217、COTI-220、COTI-219、COTI-2 および COTI-5 が、どの CYP 450 イソ酵素も誘導しないと预期されることを示す。

【表 8】

分子 ID	化学式	CYP 1A2	CYP 2B6	CYP 2C8/9	CYP 2C19	CYP 2D6	CYP 2E1	CYP 3A4/5
COTI217	C17H22N6S	0.06	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05
COTI220	C18H20N6S	0.23	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05
COTI219	C17H18N6S	0.06	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.07
COTI2	C19H22N6S	0.07	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.09
COTI5	C20H24N6S	0.07	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.07

【0142】

表 8 の説明：

表 8 は、問題の薬剤が所与 CYP イソ酵素活性を少なくとも 20% 誘導する推定確率を表す。表 8 中の CYP 450 イソ酵素形態は、1A2、2B6、2C8 もしくは 9、2C19、2D6、2E1 および 3A4、5 または 7 である。これらの 7 種類のイソ酵素形態は、ヒトに経口投与される全ての薬剤の第 1 相代謝の 80% 超を占める。

【0143】

表 9：肝臓毒性の確率

表 9 は、COTI-217、COTI-220、COTI-219、COTI-2 および COTI-5 が、肝臓毒性を引き起こすと预期されないことを示す。

10

20

30

40

【表 9】

分子 ID	化学式	ProbHepTox1	ProbHepTox2
COTI217	C17H22N6S	0.146	0.086
COTI220	C18H20N6S	0.082	0.47
COTI219	C17H18N6S	0.079	0.457
COTI2	C19H22N6S	0.065	0.371
COTI5	C20H24N6S	0.099	0.252

【0144】

10

表 9 の説明：

ProbHepTox1 は、問題の薬剤が肝臓毒性を引き起こすモデルのアンサンブルから計算された平均確率である；

ProbHepTox2 は、問題の薬剤が肝臓毒性を引き起こすモデルの 2 番目の異なるアンサンブルから計算された平均確率である。

【0145】

表 10：P 糖タンパク質相互作用の確率

表 10 は、COTI - 217、COTI - 220、COTI - 219、COTI - 2 および COTI - 5 が、P 糖タンパク質（P - gp）酵素活性を抑制すると予期されることを示す。COTI - 2 および COTI - 5 は、P - gp の基質でもあり得るのに対して、COTI - 219 は、比較的 P - gp の基質になりにくい。P - gp は、多くの癌細胞により発現されるタンパク質であり、多くの癌治療薬に対する細胞の耐性に寄与すると思われる。理想的には、効果的な癌治療薬は、P - gp の基質でないか、または P - gp 活性を抑制するものであり、それにより P - gp に関連する薬剤耐性の可能性を低下させるものである。

20

【表 10】

分子 ID	化学式	基質	阻害剤
COTI217	C17H22N6S	0.57	0.81
COTI220	C18H20N6S	0.62	0.87
COTI219	C17H18N6S	0.19	0.75
COTI2	C19H22N6S	0.79	0.9
COTI5	C20H24N6S	0.82	0.9

30

【0146】

表 10 の説明：

表 10 は、問題の薬剤が基質または阻害剤として P 糖タンパク質（P - gp）と相互作用するモデルのアンサンブルから計算された確率を表す。

【0147】

表 11：動物およびヒト毒性予測

40

表 11 は、COTI - 217、COTI - 220、COTI - 219、COTI - 2 および COTI - 5 が、経口および腹腔内経路より投与された場合に、LD50 により測定される低から中程度の急性毒性を有すると予期されることを示す。

【表 1 1】

分子 ID	化学式	ORL-LD50	下限 ORL- LD50	IPR-LD50	下限 IPR- LD50	MRTD mg/kg /日	MRTD mg/日
COTI217	C17H22N6S	609.7	192.8	139.6	44.2	2	120.5
COTI220	C18H20N6S	761.1	240.7	175.5	55.5	1.3	79.9
COTI219	C17H18N6S	1022	323.2	227.8	72	1.2	70.4
COTI2	C19H22N6S	842.8	266.5	195.3	61.8	1.6	99
COTI5	C20H24N6S	773.9	244.7	151.5	47.9	1.1	67

10

【0 1 4 8】

表 1 1 の説明：

ORL-LD50 は、薬剤が経口投与された場合に健康な研究用の被験ラットの 50 % に死を引き起こす、mg / kg で表される薬剤の用量の計算された推定値である；

下限 ORL-LD50 は、薬剤が経口投与された場合に健康な研究用の被験ラットの 50 % に死を引き起こす、mg / kg で表される薬剤の用量の計算された下限 95 % 信頼区間推定値である；

IPR-LD50 は、薬剤が腹腔内投与された場合に健康な研究用の被験マウスの 50 % に死を引き起こす、mg / kg で表される薬剤の用量の計算された推定値である；

下限 ORL-LD50 は、薬剤が腹腔内投与された場合に健康な研究用の被験マウスの 50 % に死を引き起こす、mg / kg で表される薬剤の用量の計算された下限 95 % 信頼区間推定値である；

20

MRTD mg / kg / 日は、平均的な 60 Kg のヒト成人の 1 日あたり 1 kg あたりのミリグラムで表される、薬剤の推奨される治療日用量の計算された最大値である；

MRTD mg / 日は、平均的な 60 Kg のヒト成人の 1 日あたりのミリグラムで表される、薬剤の推奨される治療日用量の計算された最大値である。

【0 1 4 9】

表 1 2：予測 hERG 相互作用

表 1 2 は、COTI-217、COTI-220、COTI-219、COTI-2 および COTI-5 が、心毒性のリスクの低下に合わせて 1 μ モル / L より大きい hERG IC50 値を有すると予期されることを示す。一般に、1 μ モル / L 未満の hERG IC50 は、起こり得る薬剤誘発性の心毒性の確率の増加に関連すると思われる。

30

【表 1 2】

分子 ID	化学式	IC50(μ モル)	ProbIC50>1 μ モル	ProbIC50>10
COTI217	C17H22N6S	2.6	0.88	0.06
COTI220	C18H20N6S	1.8	0.9	0.03
COTI219	C17H18N6S	2.2	0.92	0.04
COTI2	C19H22N6S	1.6	0.92	0.02
COTI5	C20H24N6S	0.6	0.79	0.04

40

【0 1 5 0】

表 1 2 の説明：

IC50 (μ モル) は、hERG カリウムチャネルの活性の 50 % を抑制する薬剤の計算された濃度であり、起こり得る心毒性の推定値である；

ProbIC50 > 1 μ モルは、hERG カリウムチャネルに関する薬剤の IC50 が 1 μ モル / L より大きい、計算された確率である；

ProbIC50 > 10 μ モルは、hERG カリウムチャネルに関する薬剤の IC50 が 10 μ モル / L より大きい、計算された確率である。

【0 1 5 1】

表 1 3：予測遺伝毒性

50

表 1 3 は、C O T I - 2 および 2 1 9 が、陰性の A M E S 試験を有すると予期されること、ならびに C O T I - 2 1 7、C O T I - 2 2 0、C O T I - 2 1 9、C O T I - 2 および C O T I - 5 が、モルモット細胞モデルにおいてポリプロイディシティ (P o l y p l o i d i c i t y) を引き起こすとは予期されないことを示す。

【表 1 3】

分子 ID	化学式	ProbAMES+	PolyPldy
COTI217	C17H22N6S	0.94	0.15
COTI220	C18H20N6S	0.06	0.16
COTI219	C17H18N6S	0.06	0.15
COTI2	C19H22N6S	0.06	0.16
COTI5	C20H24N6S	0.06	0.23

10

【 0 1 5 2 】

表 1 3 の説明：

P r o b A M E S + は、培養された細菌の標準株において、薬剤が認識された遺伝子突然変異を誘発する確率である；

P o l y P l d y は、薬剤が培養モルモット細胞においてポリプロイディシティ (すなわち染色体数の増加 / 異常) を誘発する確率である。

【 0 1 5 3 】

実施例 2：様々な癌細胞株に対するインビトロ有効性

20

本発明に従う化合物の癌の治療における有効性を評価するため、I C 5 0 (その標的の 5 0 % 阻害に必要な阻害剤の濃度を表す、単位ナノモル) として表されるインビトロ活性を、当業者に公知のかかる試験の標準法を用いて数個の癌細胞株について測定した。要するに、細胞をプラスチック製組織培養プレートに蒔き、各々の細胞株に対し標準的な条件下、二酸化炭素 / 酸素雰囲気中、プラスチック製組織培養プレートで C O T I - 2 または C O T I - 2 1 9 化合物の存在下で 3 5 にて 3 日間増殖させた。対照培養物は媒体から化合物を引いたもので処理した。3 日後、培養中で 8 0 % 以下の細胞密度の細胞を計数した。米国国立癌研究所から得た、次の細胞株を試験した。すなわち、ヒト S C L C 細胞株 D M S 1 5 3、D M S 1 1 4、S H P 7 7；ヒト N S C L C 細胞株 H 2 2 6、A 4 6 0、A 5 6 0；ヒト乳癌細胞株 T 4 7 D、M C F 7；ヒト結腸癌細胞株 H T 2 9；ならびに、

30

【 0 1 5 4 】

表 1 4：癌細胞株に対するインビトロ I C 5 0

【表 1 4】

表 1 4：癌細胞株に対するインビトロ I C 5 0

細胞株	腫瘍の種類	COTI-2 IC50 (nM)	COTI-219 IC50 (nM)
SHP77	SCLC	156 +/- 8	787 +/- 61
DMS153	SCLC	73 +/- 9	233 +/- 39
DMS114	SCLC	51 +/- 9	267 +/- 40
H226	NSCLC	15000 +/- 1129	検査せず
A460	NSCLC	7900 +/- 620	検査せず
A549	NSCLC	6300 +/- 671	検査せず
T47D	乳がん	221 +/- 12	367 +/- 44
MCF7	乳がん	101 +/- 8	421 +/- 31
HT29	結腸直腸がん	121 +/- 11	403 +/- 32
K562	白血病	176 +/- 22	222 +/- 28
HL60	白血病	236 +/- 9	374 +/- 46

40

【 0 1 5 5 】

表 1 4 は、C O T I - 2 と C O T I - 2 1 9 の両方が、S C L C 腫瘍細胞種、ならびに

50

数種類のその他の腫瘍細胞種、例えば乳癌、結腸直腸癌および白血病などに対して、低いナノモル範囲で強力な活性を有することを示す。両方の薬剤が、数種類の従来の治療薬に抵抗性であることが知られているSHP77細胞株に対して850 nM未満のIC50を有した。COTI-2はNSCLC細胞種に対してナノモルレベルの活性を有さず、COTI-219はそれらの細胞種に対して試験されなかった。したがって、少なくともCOTI-2はSCLC細胞種に対して肺癌治療での選択性を示す。これらのインビトロデータはまた、1 μ M (1000 nM) 未満がSHP77およびDMS114細胞株での有効性に必要とされると推定された、コンピュータでの有効性の予測を確認する。

【0156】

実施例3：SCLC治療におけるインビボ有効性

ヒトSCLCのヌードマウスモデルを用いて、数種類の公知の化学療法薬と比較した本発明の化合物のインビボ有効性を査定した。ヌードマウスは米国国立癌研究所より入手し、SHP-77ヒトSCLC細胞株を転移性腫瘍異種移植片に選定した。対照群は10匹の動物からなり、その各々の両側の大腿に規定された容積の腫瘍細胞の注射を施した。処置群は6つあり、各々5匹の動物、すなわち、COTI-2、COTI-4、COTI-219、タキソテル（登録商標）（ドセタキセル）、シスプラチン（登録商標）（シス-ジアンミンジクロロ白金）およびタルセバ（登録商標）（エルロチニブ）、を含んだ。治療薬は、腫瘍細胞注射後3日目から開始して隔日に腹膜内（IP）注射により投与した。処置群中の各々の動物に、対照動物と同じ規定された容積の腫瘍細胞の両側大腿注射を施した。治療は31日間継続され、その後に動物を安楽死させ、その後の分析のために組織を採取した。mm³で表される最終の腫瘍サイズを図1に報告し、腫瘍の数を図2に報告する。

【0157】

図1を参照すると、本発明に従う化合物は、対照および従来の薬剤の両方と比較して腫瘍増殖の著しい低下を示した。対照動物は、平均容積 260 ± 33 mm³ の腫瘍を生じた。COTI-2で処置した動物は平均容積 9.9 mm³ の腫瘍を生じ、一方、COTI-219で処置した動物は平均容積 53 ± 28 mm³ の腫瘍を生じた。これは、シスプラチン（登録商標）で処置し、平均容積 132 ± 26 mm³ の腫瘍を生じた動物、およびタキソテル（登録商標）で処置し、平均容積 183 mm³ の腫瘍を生じた動物に十分匹敵する。タルセバ（登録商標）で処置した動物は31日目の研究の完結前に死亡した。

【0158】

図2を参照すると、本発明に従う化合物は、対照および従来の薬剤の両方と比較して腫瘍の数の著しい低下を示した。対照動物は、注射部位あたり平均0.9個の腫瘍を生じ、一方、COTI-2で処置した動物は0.28個を生じ、COTI-219で処置した動物は0.38個を生じ、シスプラチン（登録商標）で処置した動物は0.48個およびタキソテル（登録商標）で処置した動物は0.48個を生じた。タルセバ（登録商標）で処置した動物は31日目の研究の完結前に死亡した。

【0159】

上記のデータは、SCLC細胞株に対するインビボでの本発明に従う化合物の有効性を示す。さらに、本発明に従う化合物は、慣習的に投与される治療薬と比較してより優れた有効性を示す。

【0160】

実施例4：N417腫瘍異種移植片でのSCLC治療におけるCOTI-2のインビボでの効果

マトリゲル（商標）中の悪性N417ヒトSCLC細胞を、ヌードマウスの後肢に皮下注射し、異種移植片腫瘍を約100 mm³ まで増殖させた。次に、マウスに毎日示された濃度のCOTI-2（等張生理食塩水中の濁った液体として、1回注射あたりの総容積1 ml）で腹膜内注射を1週間施した。腫瘍容積をキャリパーで測定して見積もった。結果を図3に示す。

【 0 1 6 1 】

図 3 を参照すると、腫瘍容積が平均 ± 標準誤差 (S E) としてグラフで表された。

【 0 1 6 2 】

腫瘍増殖の有意な差が全ての投薬量レベルで観察された。その他の治療レベルに対して 8 m g / k g レベルで見られた有効性の低下は、少量の溶解されない材料が治療バイアルの底部で観察されたため、化合物を可溶化する際のエラーによる。図 3 に報告される百分率値は、次式：

$$(1 - (T f - T i) / (C f - C i)) * 1 0 0$$

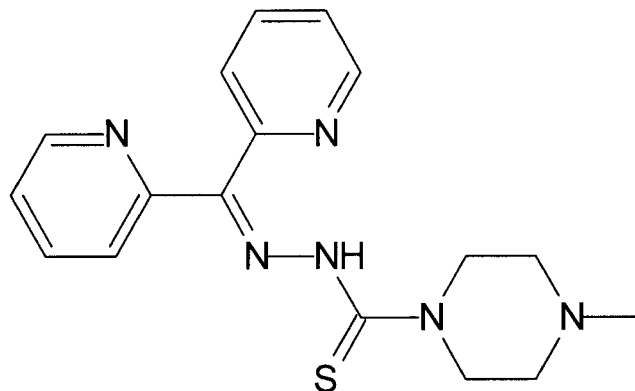
(式中、T f は最終腫瘍容積であり、T i は治療開始時の初期腫瘍容積であり、C f は最終対照腫瘍容積であり、C i は治療開始時の初期対照腫瘍容積である) に従う腫瘍増殖の阻害に関して表される化合物の有効性に関する。たとえ 8 m g / k g 用量が含まれたとしても、3 0 % またはそれ以上の腫瘍増殖阻害が全ての投薬量レベルにわたって観察された。N 4 1 7 細胞株が一般に最も処置の困難な S C L C 細胞株と見なされていることに留意されたい。したがって、本発明に従う化合物は、多数の異なる S C L C 細胞株に対してインビボ有効性を示す。

【 0 1 6 3 】

実施例 5：耐性試験

インビトロでの耐性の誘導を査定するため、本発明に従う化合物を、従来の治療薬シスプラチン (登録商標) およびタキソテル (登録商標) に対する各項目同等比較 (h e a d t o h e a d c o m p a r i s o n) で試験した。C O T I - 4 と名付けられた化合物 (出願者の 2 0 0 7 年 1 2 月 2 6 日出願の同時係属米国特許仮出願、標題「C o m p o s i t i o n a n d M e t h o d f o r T r e a t m e n t」の対象である) も試験した。C O T I - 4 の構造は次の通り：

【 化 3 3 】



【 0 1 6 4 】

I C 5 0 値は、米国国立癌研究所より入手した 2 つの異なるヒト S C L C 細胞株 (D M S 1 5 3 および S H P 7 7) で当業者に公知の方法を用いて得た。試験した最初の I C 5 0 から生存している 5 0 % の細胞を回収し、5 日間培養し、その後この新しい世代の細胞を同じ薬剤で再び処理し、新しい I C 5 0 値を確立した。この手順を合計 5 世代の間反復した。現れる耐性を、I C 5 0 値を連続する世代で増加させることにより同定した。結果を図 4 および 5 に示す (それぞれ、D M S 1 5 3 および S H P 7 7 細胞株である)、図中、縦座標軸は、親世代の I C 5 0 値に対する I C 5 0 値の比に関して提供される。

【 0 1 6 5 】

図 4 および 5 を参照すると、C O T I - 2 および 2 1 9 の両方が、5 つの世代にわたって耐性の出現はごく僅かから皆無であった。これは、両方の細胞株について I C 5 0 の有意な増加を示す、従来の治療であるシスプラチン (登録商標) およびタキソテル (登録商標) (図ではパクリタキセルと表示されている) とは著しく異なっていた。S H P 7 7 細胞株は特に従来の薬剤に対する耐性があることで公知である。しかし、C O T I 2 も 2

19も、この細胞株での耐性に対する傾向を何ら示さなかった。実際、COTI-2は、両方の細胞株において耐性を低下させる（連続する世代に対して1未満のIC50）統計上有意な傾向を実証した。したがって、COTI-2は、付随的な感受性を示し、それによって、細胞の耐性が連続する世代にわたって低下し、薬剤は実際にこれらの細胞株に対して時間とともに一層効果的となり得る。このことは、COTI-2および219についてのコンピュータでの予測を確認する。COTI-2は強いP糖タンパク質阻害剤であると予測され、それは薬剤耐性に対する傾向の低下に一致する。一方、COTI-219はP糖タンパク質阻害剤および/またはP糖タンパク質の弱い基質の両方であると予測され、これもまた、連続する世代にわたる耐性の蓄積が最小限であることに一致する。本発明に従う化合物の耐性プロフィールについてのコンピュータでの予測は、したがってこれらの検定により確認される。

10

【0166】

実施例6：脳癌におけるインビトロ有効性

ヒト神経膠腫および星状細胞腫細胞株に対する本発明の有効性を決定するため、IC50値を4つの悪性ヒト脳腫瘍細胞株（U87MG、グレードIII神経膠芽腫/星状細胞腫；SNB-19、神経膠腫/星状細胞腫グレードIV、多形性膠芽腫；SF-268、神経膠腫；SF-295、神経膠腫）のインビトロ検定により決定した。ヒト脳癌は、治療が困難なことで有名である。

【0167】

細胞株を、ヒト組織培養保存機関（Human Tissue Culture Collection）（ATCC）より入手し、増殖させ、ATCC-指定の条件下で維持し、試験して、生存度と、マイコプラズマおよびよくあるウイルスの混入のないことを確認した。健康な細胞を、96ウェル培養プレートのウシ胎児血清を加えた培地に蒔き、16時間おいて付着させ、それに続いてCOTI-2、COTI-219、シスプラチン（登録商標）、またはBCNU（1,3-ビス（2-クロロエチル）-1-ニトロソ尿素）を増殖に全く効果のない濃度から増殖を90%またはそれ以上抑制する濃度までの範囲の複数の濃度で添加した。生存度染色（アラマブルー）を、薬剤暴露の4～7日後（対照細胞のおよそ4倍増；ウェル中の最大細胞密度のおよそ80%）に細胞に加え、吸光度により総細胞代謝活性（生細胞の個体群密度の関数）について検定した。増殖を50%抑制するために必要な薬剤の濃度（IC50値）を、プロットされたデータの補間により導いた（3つの独立した実験から導かれた平均値±標準誤差）。結果は表15に報告される。

20

30

【0168】

【表15】

表15：ヒト神経膠腫/星状細胞腫細胞株のIC50値

細胞株	COTI-2 (nM)	COTI-219 (nM)	シスプラチン(nM)	BCNU (nM)
U87	48 +/- 9	2370 +/- 270	490 +/- 9	1520 +/- 130
SNB-19	8 +/- 3	1990 +/- 140	870 +/- 40	2250 +/- 700
SF-268	66 +/- 8	1170 +/- 80	検査せず	検査せず

40

【0169】

少なくともCOTI-2化合物は、従来の薬剤であるシスプラチン（登録商標）およびBCNUと比較して、神経膠腫/星状細胞腫細胞株に対して良好な有効性を有することが示された。COTI-2は、U87に対してシスプラチン（登録商標）よりも1桁大きい有効性、およびSNB-19に対して2桁大きい有効性を示した。これらの結果は、少なくともCOTI-2化合物が神経膠腫/星状細胞腫細胞株に対する有効性を有することを示す。

50

【0170】

実施例7：COTI-2の癌性脳腫瘍へのインビボ効果

マトリゲル（商標）中の悪性U87ヒト神経膠腫（脳腫瘍）細胞を、ヌードマウスの後肢に皮下注射し、 $200 \sim 300 \text{ mm}^3$ に増殖するまで置き、次に週3回（月、水、金）示された濃度のCOTI-2で処置した（等張生理食塩水中の濁った液体として、1回注射あたりの総容積 1 ml ）。腫瘍容積をキャリパー測定により見積もった。結果を図6Aおよび6Bに示す。

【0171】

図6Aでは、腫瘍容積が平均値 \pm 標準誤差（SE）としてグラフで表された（各データポイントについて $n = 11 \sim 14$ ）。アスタリスクは、 8 mg/kg 処置群と、生理食塩水対照および 4 mg/kg 処置群の両方との間の有意差（ $p < 0.05$ ）を示す。 4 mg/kg 群と生理食塩水対照群との間に有意差はなかった。

10

【0172】

図6Bでは、開始時容積 \pm SEの差を補正するために、腫瘍容積を容積の増加分率（fractional increase）としてグラフで表した。アスタリスクは、 8 mg/kg 処置群と生理食塩水対照および 4 mg/kg 処置群の両方との間の有意差（ $p < 0.05$ ）を示す。 4 mg/kg 群と生理食塩水対照群との間には有意差はなかった。フラグ（旗の記号）は 8 mg/kg 群と生理食塩水群との間の有意差を示し、 8 mg/kg 群と 4 mg/kg 群の間の有意差ではない。

20

【0173】

図6Aおよび6Bは、本発明の化合物が確立されたヒト脳腫瘍の治療に効果的であることを示す。化合物は、1週間に3回だけ投与される 8 mg/kg の投薬量で腫瘍増殖を約25%遅らせた。 4 mg/kg の投薬量で有意な効果は観察されなかったが、より頻繁な投与であればこの投薬量で有意な効果を生じたかもしれない。

【0174】

実施例8：毒性試験

段階的に用量を増量する（escalating dose）急性毒性調査をCOTI-2、COTI-4およびCOTI-219で行った。標準的な研究用マウスを、1つの群に4匹の動物を含む4つの処置群（対照、4、8、 16 mg/kg ）に分割した。注目すべきは、最大用量が推定有効量のおよそ10倍であったことである。マウスに28日間、隔日IP注射を投与した。このマウスの体重の減少/増加を測定し、嘔吐、下痢、発作などの副作用についてマウスを観察した。血液および組織サンプルを組織病理診断のために採取した。いずれの薬剤も、全28日の期間にわたって投与されたいずれの用量でも、体重の減少を引き起こさなかった。急性毒性のエビデンスは得られず、副作用も観察されなかった。したがって、本発明に従う化合物は、安全かつ無毒であると考えられる。

30

【0175】

実施例9：ヒト肝ミクロソームにおけるインビトロ代謝安定性

これらの化合物の安定性を肝臓によるクリアランスに関して査定するため、 0.5 mg/ml の濃度のヒト肝ミクロソーム（HLM）を、 0.823 mM NADPH、 5 mM UDPGA、 1 mM MgCl_2 および1、10および $100 \mu\text{M}$ の濃度のCOTI-2もしくは219とともにインキュベートした。サンプリングは1、20、40、60、120、180および240分に行い、各々の化合物の残存濃度を査定した。半減期（ $T_{1/2}$ ）を、肝臓によるクリアランスの速度（ CL ）とともに各々の濃度で計算した。結果は表16に各々の化合物について記載される。 CL 値は、同一条件下で、その他の市販されている治療薬の公表された値に有利に匹敵する。したがって、本発明に従う化合物の半減期は、簡便な投薬を可能にするのに十分長い可能性があるが、患者において起こり得る長期毒性作用を含む蓄積を引き起こすほど長くはない。

40

【表 16】

表 16 : 0.5 mg/mL での HLM による半減期および肝臓クリアランス速度

化合物	濃度(μM)	T _{1/2} (分)	C _L (μL/分/mg)
COTI-2	1	102.1	12
	10	285.7	4
	100	683.1	2
COTI-219	1	301.2	4.2
	10	420.7	3
	100	508.5	2.5

10

【0176】

平均半減期は、COTI-2 について 6 時間、COTI-219 について 6.8 時間であった。95%信頼区間での C_L のコンピュータでの予測は COTI-2 について 3.1 ~ 14.3、COTI-219 について 1.4 ~ 6.6 であった；これは、表 3 に表されるデータに十分匹敵する。

20

【0177】

実施例 10：作用機序

理論に縛られることを望むものではないが、本発明に従う分子、特に COTI-2 は、癌の治療において以下の機制的知見に一致するような方法で作用すると考えられる。以下の知見は、遺伝子発現プロファイリング法および標的インビトロ試験法を用いて得られた。本発明の分子はキナーゼ阻害剤として機能すると考えられる。本発明の分子はまた、アポトーシスのプロモーターとして機能すると考えられる。アポトーシスの促進は、カスパーゼ 9 のリン酸化を減少させることにより達成される。これは活性カスパーゼ 9 を増加させ、カスパーゼ 3 を介してアポトーシスを誘導する効果を有する。

【0178】

30

この機構を確認するため、SHP77 細胞を 250 nM の COTI-2 で処理し、3 時間および 6 時間インキュベートした。細胞溶解物のウエスタンブロットを図 7 に示す。ホスホ-Akt 発現は、対照と比較して 3 時間および 6 時間の両方で低下し、Akt レベルの対応する増加を伴った。ホスホ-STAT3 発現に変化はなかったが、6 時間で総 STAT3 の僅かな低下（約 30%）が観察された。カスパーゼ 8 の再活性化は観察されなかった。その発現レベルは処置細胞および対照細胞において一定のままであった。しかし、最も劇的な変化は、3 時間および 6 時間両方のインキュベーションでのホスホ-カスパーゼ 9 の深い抑制であった。これらの結果は、提案される作用機序を確認する。

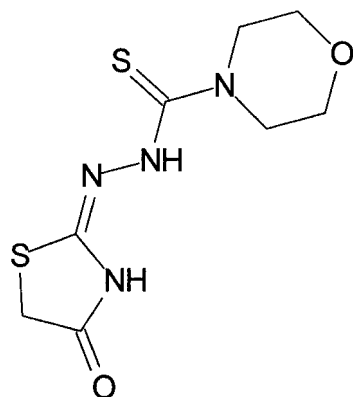
【0179】

実施例 11：コンピュータでの比較データ

40

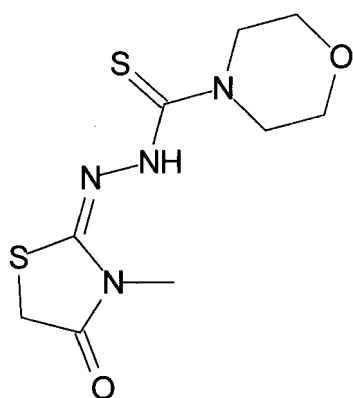
コンピュータでのモデルを用いて、PCT 公報 WO2006/009765 号に記載の化合物：NSC716768、NSC73306、NSC73303、NSC668496、および NSC693323 の特性を試験した。化合物 JBC271A、JBC271B（「Journal of Biological Chemistry」第 271 巻、13515 - 13522 頁（1996））および JICS75（「Journal of the Indian Chemical Society」、第 75 巻、392 - 394 頁（1998））および「Journal of the Indian Chemical Society」、第 72 巻、403 - 405 頁（1995））は次の通りである：

【化 3 4】



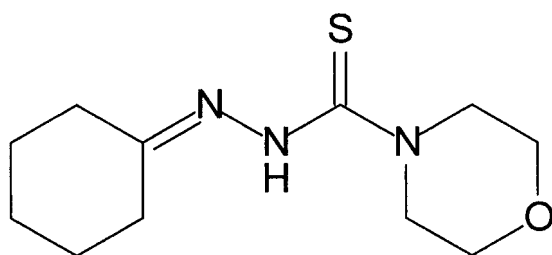
JBC271A

10



JBC271B

20



JICS75

30

40

コンピュータでの試験の結果を表 17 ~ 20 に示す。これらの表の説明は、示されている場合を除いて、実施例 1 のものに相当し、表を作成するための方法は同一であった。

【0180】

表 17 A および 17 B : 物理的・化学特性

表 17 は、全ての試験した化合物が、吸収に劣るかまたはバイオアベイラビリティについての警戒はなく薬らしいことを示す。

【0181】

【表 17】

表 17 A

分子 ID	化学式	分子量	MnLogP	HBndD on	HBnd Acc
NSC716768	C17H20N6O4S	404.449	2.082079	2	10
NSC73306	C16H12Cl2N4O2S	395.268	3.155598	3	6
NSC73303	C15H12N4OS	296.352	2.564086	3	5
NSC668496	C15H18N4OS	302.4	2.541123	2	5
NSC693323	C14H24N6S2	340.516	2.39891	2	6
JBC271A	C8H12N4O2S2	260.338	0.257966	2	6
JBC271B	C9H14N4O2S2	274.365	0.542592	1	6
JICS75	C11H19N3OS	241.357	1.600519	1	4

10

表 17 B

分子 ID	化学式	TPSA	RotBnds	Lipinski Alerts	Veber
NSC716768	C17H20N6O4S	112.7027	7	0	0
NSC73306	C16H12Cl2N4O2S	75.9848	5	0	0
NSC73303	C15H12N4OS	67.0547	4	0	0
NSC668496	C15H18N4OS	57.597	3	0	0
NSC693323	C14H24N6S2	54.972	7	0	0
JBC271A	C8H12N4O2S2	66.5271	3	0	0
JBC271B	C9H14N4O2S2	57.0694	3	0	0
JICS75	C11H19N3OS	36.4161	3	0	0

20

【0182】

表 18：溶解度特性

表 18 は、非常に低い水溶性を有すると予期される NSC73306 を除いて、全ての試験した化合物が、許容され、かつ COTI 化合物に匹敵する溶解度を有することを示す。

【0183】

【表 18】

30

分子 ID	化学式	MnLogP	LogS
NSC716768	C17H20N6O4S	2.082079	-3.46551
NSC73306	C16H12Cl2N4O2S	3.155598	-5.76993
NSC73303	C15H12N4OS	2.564086	-3.7869
NSC668496	C15H18N4OS	2.541123	-3.87371
NSC693323	C14H24N6S2	2.39891	-3.27041
JBC271A	C8H12N4O2S2	0.257966	-1.76143
JBC271B	C9H14N4O2S2	0.542592	-1.83773
JICS75	C11H19N3OS	1.600519	-2.45438

40

【0184】

表 19：有効性 (LogGI50)

表 19 は、NSC693323 を除く全ての試験した化合物が、インピトロでヒト SCLC 細胞株 DMS114 および SHP-77 に対して不活性であると予測されることを示す。したがって、NSC693323 以外のあらゆる試験した化合物の SCLC の治療における治療薬としての使用についての理論的根拠はない。NSC693323 は、-6.3 の平均 GI50 を有する。比較すると、COTI-2 は DMS114 についてインピトロで決定された -7.2 ~ -7.4 の LOG(GI50) を有し、NSC693323 についての予測よりも約 10 倍優れたインピトロ有効性を表す。

50

【 0 1 8 5 】

【表 1 9】

分子 ID	化学式	DMS 114	SHP-77	予測	NCI/DTP の 60 細胞株パネルの 平均
NSC716768	C17H20N6O4S	<-6	<-6	不活性	-4.7
NSC73306	C16H12Cl2N4O2S	<-6	<-6	不活性	-4.9
NSC73303	C15H12N4OS	<-6	<-6	不活性	不検出
NSC668496	C15H18N4OS	<-6	<-6	不活性	-6.1
NSC693323	C14H24N6S2	<-6	<-6	活性	-6.3
JBC271A	C8H12N4O2S2	<-6	<-6	不活性	不検出
JBC271B	C9H14N4O2S2	<-6	<-6	不活性	不検出
JICS75	C11H19N3OS	<-6	<-6	不活性	不検出

10

【 0 1 8 6 】

表 1 9 の説明：

NCI / DTP の 60 細胞株パネルの平均は、DMS 114 および SHP - 77 を含まない全ての 60 種類の細胞株の GI 50 の平均値である；

不検出は、試験済み / 該当なしを意味する。

20

【 0 1 8 7 】

表 2 0 : 経口吸収および BBB 浸透

表 2 0 は、全ての試験した化合物が、不十分な CNS 浸透によって変動する、良好な経口吸収を有すると予測されることを示す。唯一潜在的に活性な薬剤である、NSC 693323 は、CNS への浸透が不十分であるおそれがある。

【 0 1 8 8 】

【表 2 0】

表 2 0 A

分子 ID	化学式	Mn%OrlAbs	Min%Abs	HIA-T2(MD)
NSC716768	C17H20N6O4S	86.33807	71.33807	3.556507
NSC73306	C16H12Cl2N4O2S	73.43512	58.43512	2.075257
NSC73303	C15H12N4OS	88.14632	73.14632	0.078544
NSC668496	C15H18N4OS	87.81207	72.81207	0.055115
NSC693323	C14H24N6S2	84.59752	69.59752	0.097439
JBC271A	C8H12N4O2S2	80.28443	65.28443	2.273772
JBC271B	C9H14N4O2S2	84.04259	69.04259	2.267253
JICS75	C11H19N3OS	91.74003	76.74003	2.023605

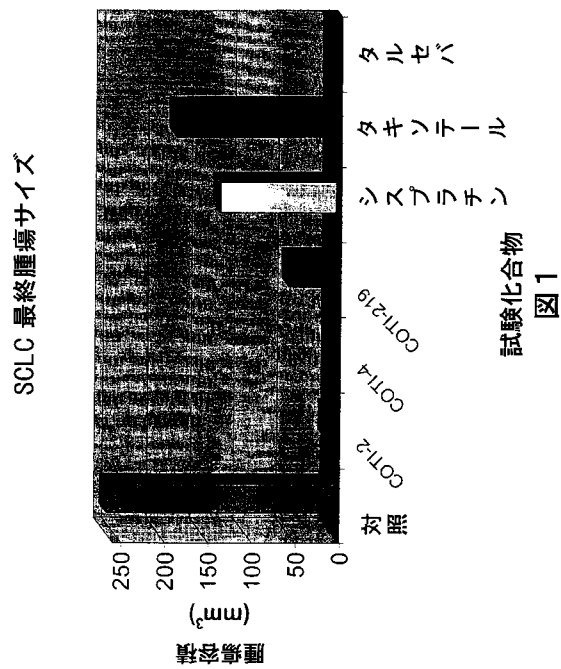
30

表 2 0 B

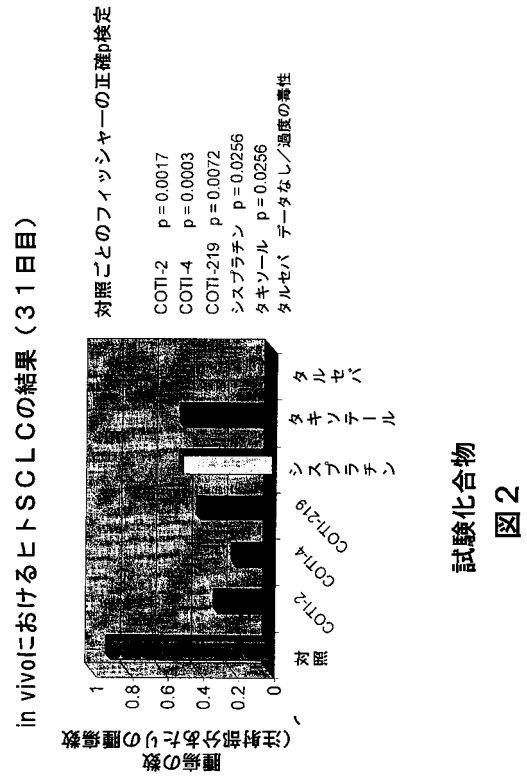
分子 ID	化学式	ProbBBBPene	LogBBB	BBB-T2(MD)
NSC716768	C17H20N6O4S	0.009519	<<-1.00	9.681481
NSC73306	C16H12Cl2N4O2S	0.051291	-0.1554	4.758413
NSC73303	C15H12N4OS	0.359669	-0.41974	1.216003
NSC668496	C15H18N4OS	0.306419	-0.26927	0.426904
NSC693323	C14H24N6S2	0.265543	-0.24742	0.294411
JBC271A	C8H12N4O2S2	0.818135	-1.12483	3.888207
JBC271B	C9H14N4O2S2	0.806343	-0.91155	3.439832
JICS75	C11H19N3OS	0.840636	-0.25614	1.981566

40

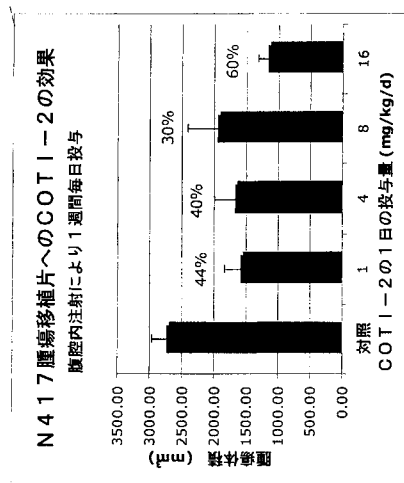
【図 1】



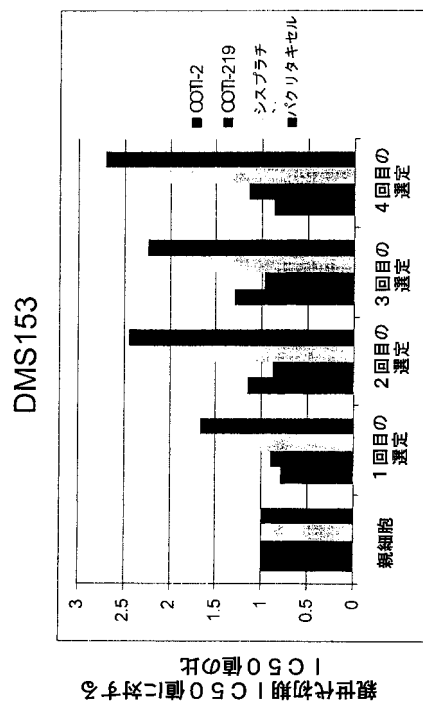
【図 2】



【図 3】



【図 4】



【図 5】

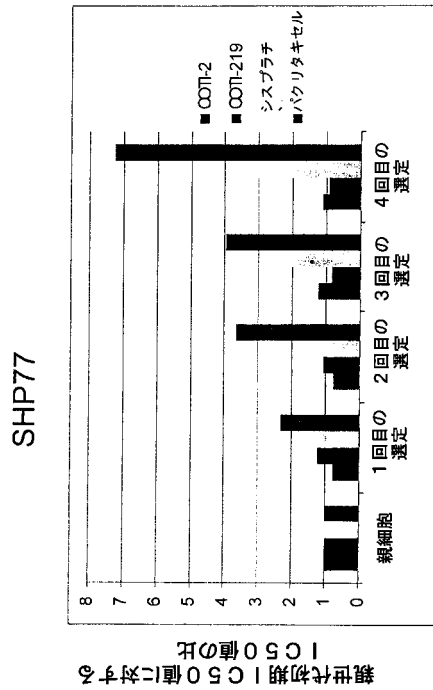


図 5

【図 6】

U87腫瘍容積へのCOTI-2処置の効果

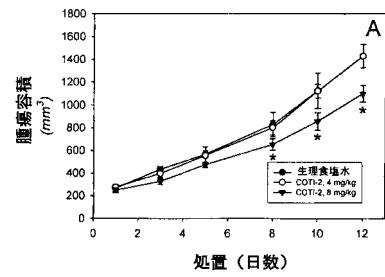


図 6 A

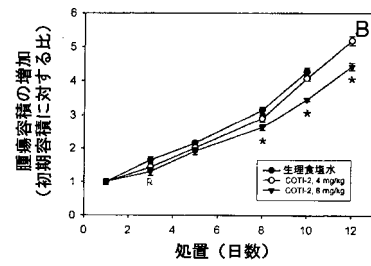


図 6 B

【図 7】

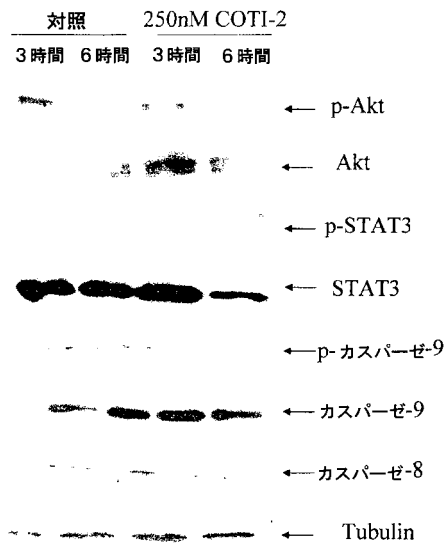


図 7

フロントページの続き

(51)Int.Cl. F I
 A 6 1 P 35/02 (2006.01) A 6 1 P 35/02
 A 6 1 K 45/00 (2006.01) A 6 1 K 45/00

(74)代理人 100118407
 弁理士 吉田 尚美

(74)代理人 100125380
 弁理士 中村 綾子

(74)代理人 100125036
 弁理士 深川 英里

(74)代理人 100142996
 弁理士 森本 聡二

(74)代理人 100154298
 弁理士 角田 恭子

(74)代理人 100156443
 弁理士 松崎 隆

(74)代理人 100162330
 弁理士 広瀬 幹規

(72)発明者 ダンター, ウェイン・アール
 カナダ国オンタリオ州エヌ6ジー・3ヴィ2, ロンドン, チェシヤム・アヴェニュー 1 4 7

(72)発明者 ブラウン, マーティン
 カナダ国オンタリオ州エム3ジェイ・2エス3, スカーボロ, トインビー・トレイル 1 4 3

(72)発明者 ルピフル, フランク
 フランス国, エフ 4 5 1 6 0 オリヴェ, ルート・ダルドン 2 7 2

審査官 吉門 沙央里

(56)参考文献 国際公開第2006/063863(WO, A1)
 国際公開第03/070241(WO, A1)
 特開昭56-095161(JP, A)
 英国特許出願公開第01026401(GB, A)
 T.A.McNEILL, Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 1973年, Vol.4, No.2, pp105-108
 Prakash Ram, et al, INDIAN DRUGS, 1989年, Vol.27, No.2, pp106-110
 D.R.Shridhar, et al, Indian Journal of Chemistry, 1987年, Vol.26B, pp596-598
 E.Winkelmann, et al, ARZNEIMITTEL FORSCHUNG/DRUG RESEARCH, 1987年, Vol.37, No.6, p
 p647-661
 BULLETIN DE LA SOCIETE CHEMIQUE DE FRANCE, 1970年, 6, pp2289-2291

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)
 C 0 7 D 4 0 1 / 0 0
 C 0 7 D 4 7 1 / 0 0
 A 6 1 K 3 1 / 0 0
 A 6 1 P 3 5 / 0 0
 C A p l u s / R E G I S T R Y (S T N)