

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2005-525389

(P2005-525389A)

(43) 公表日 平成17年8月25日(2005.8.25)

| | | |
|------------------------------------|-----------------------|-------------|
| (51) Int.Cl. ⁷ | F I | テーマコード (参考) |
| A 6 1 K 31/4184 | A 6 1 K 31/4184 Z C C | 4 C O 6 3 |
| A 6 1 K 31/422 | A 6 1 K 31/422 | 4 C O 8 4 |
| A 6 1 K 31/427 | A 6 1 K 31/427 | 4 C O 8 6 |
| A 6 1 K 31/433 | A 6 1 K 31/433 | |
| A 6 1 K 31/4439 | A 6 1 K 31/4439 | |
| 審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 273 頁) 最終頁に続く | | |

| | | | |
|---------------|------------------------------|----------|---------------------|
| (21) 出願番号 | 特願2003-579729 (P2003-579729) | (71) 出願人 | 500539033 |
| (86) (22) 出願日 | 平成15年3月6日 (2003.3.6) | | アバニール・ファーマシューティカルズ |
| (85) 翻訳文提出日 | 平成16年10月25日 (2004.10.25) | | アメリカ合衆国、92121 カリフォル |
| (86) 国際出願番号 | PCT/US2003/006981 | | ニア州、サン・ディエゴ、ソレント・パレ |
| (87) 国際公開番号 | W02003/082186 | | ー・ロード、11388 |
| (87) 国際公開日 | 平成15年10月9日 (2003.10.9) | (74) 代理人 | 100064746 |
| (31) 優先権主張番号 | 60/367,686 | | 弁理士 深見 久郎 |
| (32) 優先日 | 平成14年3月25日 (2002.3.25) | (74) 代理人 | 100085132 |
| (33) 優先権主張国 | 米国 (US) | | 弁理士 森田 俊雄 |
| | | (74) 代理人 | 100083703 |
| | | | 弁理士 仲村 義平 |
| | | (74) 代理人 | 100096781 |
| | | | 弁理士 堀井 豊 |
| | | (74) 代理人 | 100098316 |
| | | | 弁理士 野田 久登 |
| | | 最終頁に続く | |

(54) 【発明の名称】 細胞増殖の治療におけるベンズイミダゾール類似体の使用

(57) 【要約】

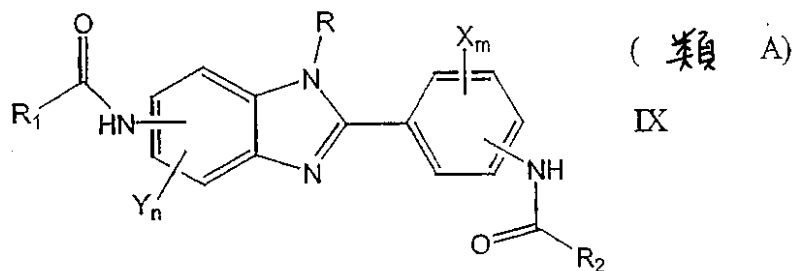
好ましい実施形態は、細胞増殖阻害剤であることから抗癌剤として有用な小分子阻害剤を指向する。これらの小分子は、フェニルベンズイミダゾールコア環を含む一般式を有する。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

癌を治療するための方法であって、式

【化 1】



10

の少なくとも 1 つの化合物の医薬組成物を含む製剤を哺乳動物に投与するステップを含み、

X および Y は、異なるかまたは同じであり、H、ハロゲン、アルキル、アルコキシ、アリール、置換アリール、ヒドロキシ、アミノ、アルキルアミノ、シクロアルキル、モルホリン、チオモルホリン、ニトロ、シアノ、 CF_3 、 OCF_3 、 COR_1 、 $COOR_1$ 、 $CONH_2$ 、 $CONHR_1$ 、および $NHCOR_1$ からなる群から個々に選択され、

n は 1 ~ 3 の整数であり、

m は 1 ~ 4 の整数であり、

20

R は、H、 CH_3 、 C_2H_5 、 C_3H_7 、 C_4H_9 、 CH_2Ph 、 $CH_2C_6H_4-F(p-)$ 、 $COCH_3$ 、 $COCH_2CH_3$ 、 $CH_2CH_2N(CH_3)_2$ 、および $CH_2CH_2CH_2N(CH_3)_2$ からなる群から選択され、

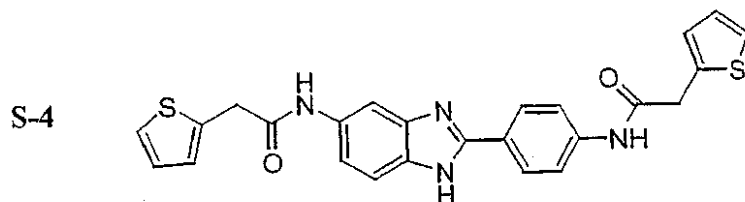
R_1 および R_2 は、H、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、ポリシクロアルキル、置換ポリシクロアルキル、ポリシクロアルケニル、置換ポリシクロアルケニル、アリールアルキル、置換アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、置換ヘテロアリールアルキル、アリールシクロアルキル、置換アリールシクロアルキル、ヘテロアリールシクロアルキル、置換ヘテロアリールシクロアルキル、ヘテロ環、置換ヘテロ環、ヘテロ原子、および置換ヘテロ原子からなる群から個々に選択される、方法。

30

【請求項 2】

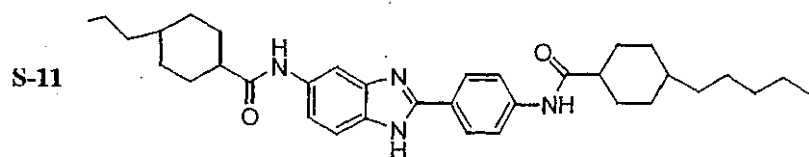
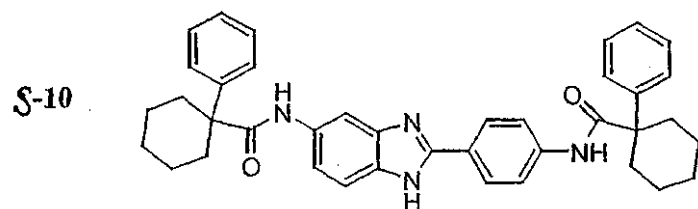
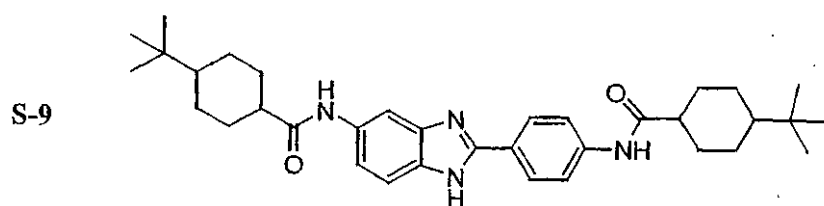
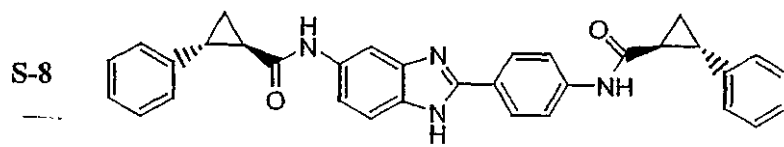
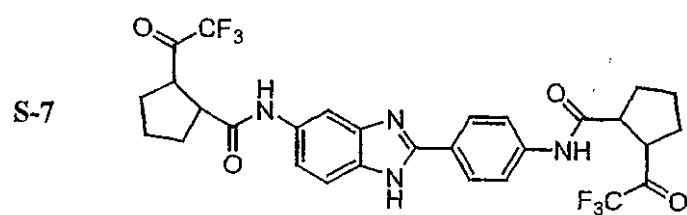
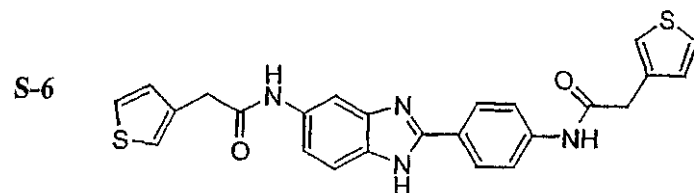
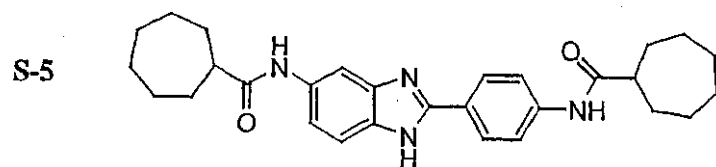
癌を治療するための方法は、

【化 2】



40

【化 3】



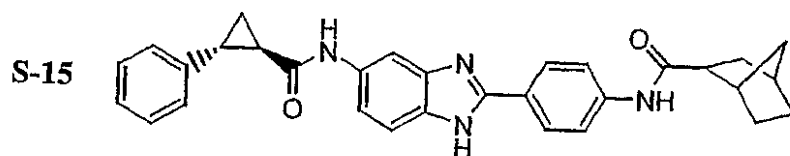
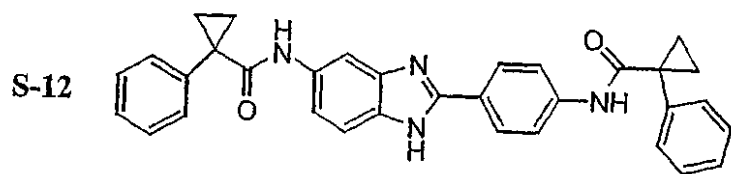
10

20

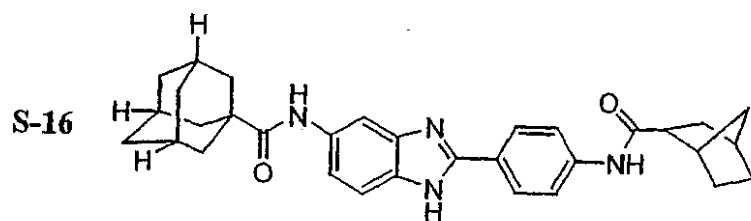
30

40

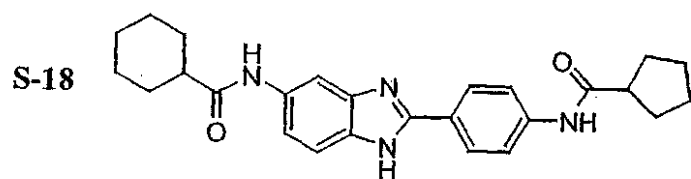
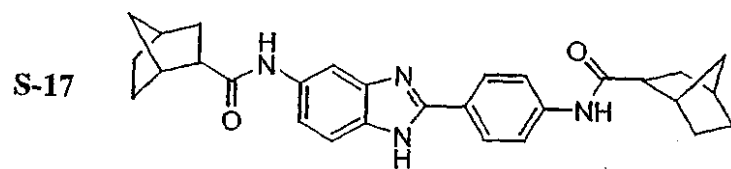
【化 4】



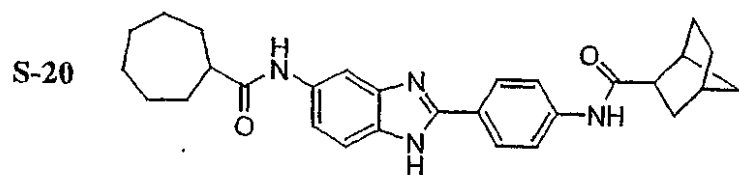
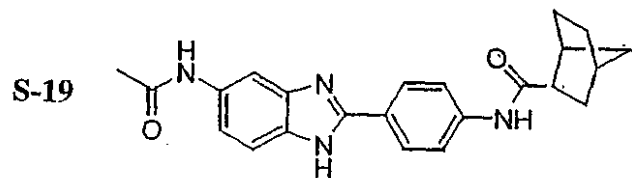
10



20

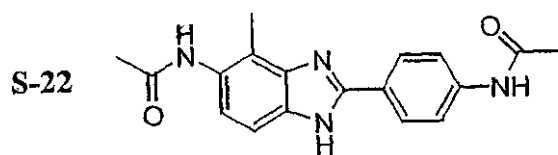
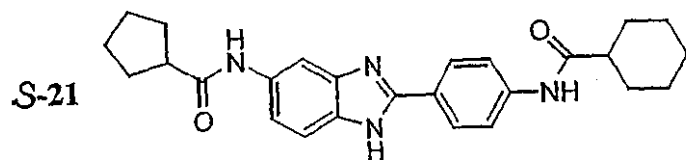


30

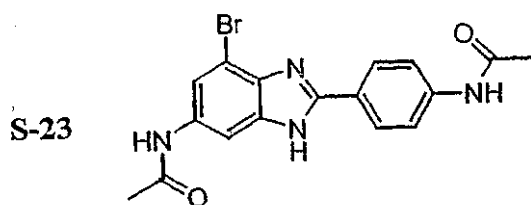


40

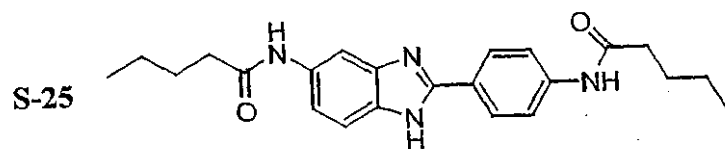
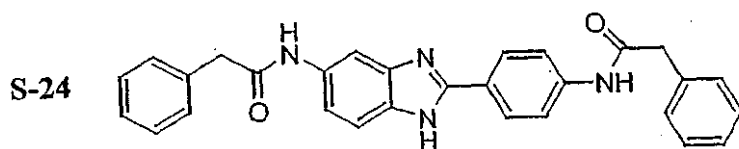
【化 5】



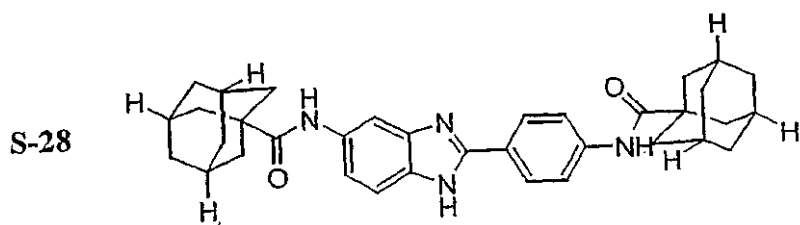
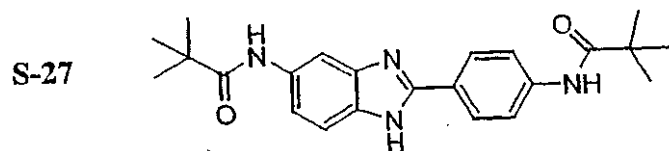
10



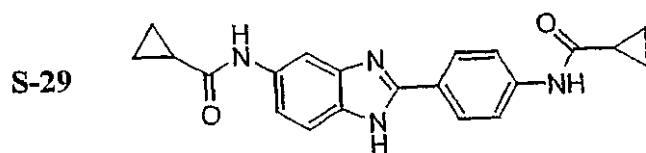
20



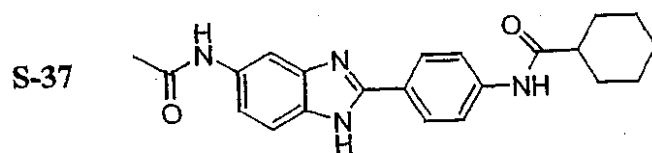
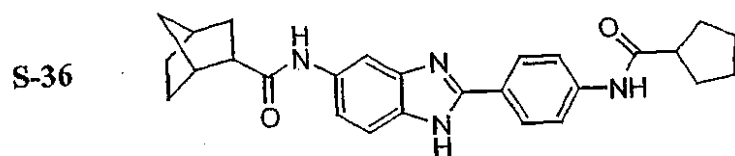
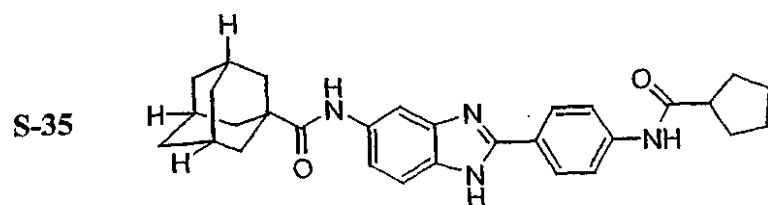
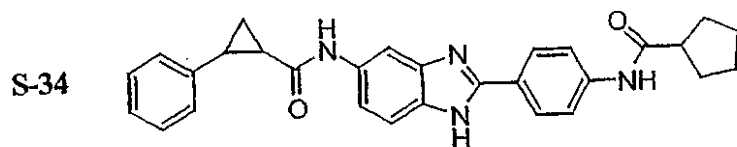
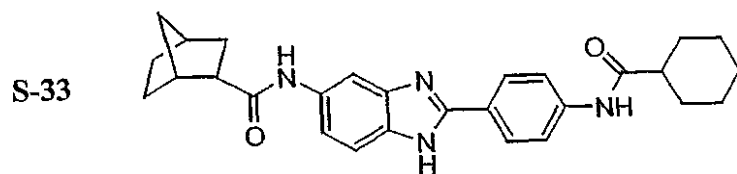
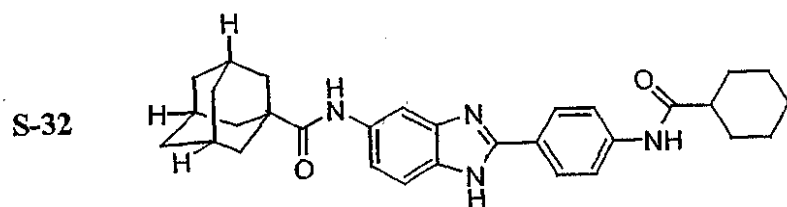
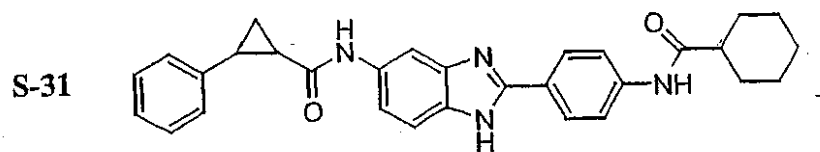
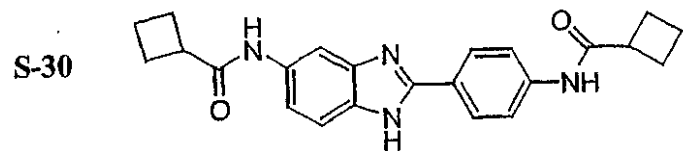
30



40



【化 6】



10

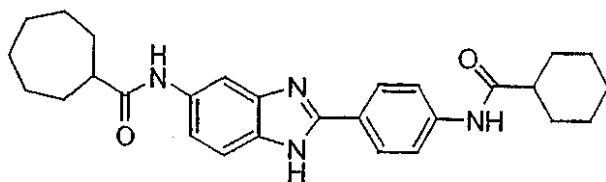
20

30

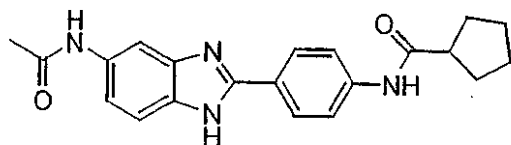
40

【化 7】

S-38

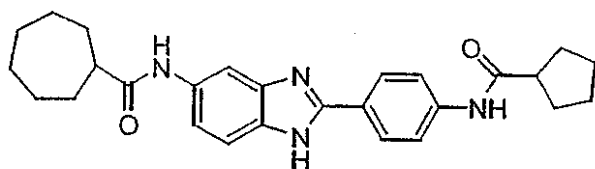


S-39

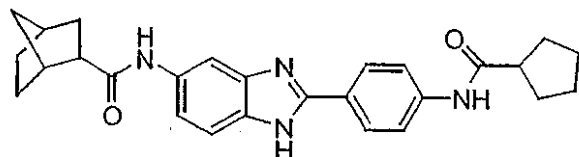


10

S-40

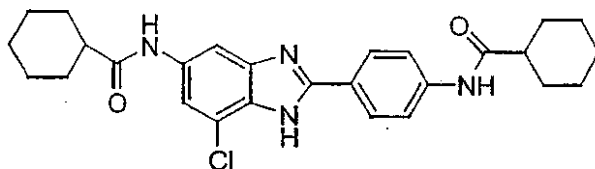


S-41



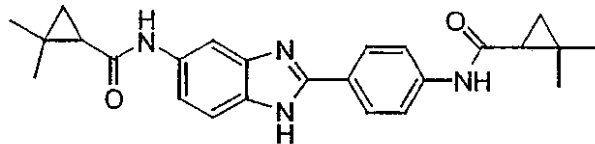
20

S-42

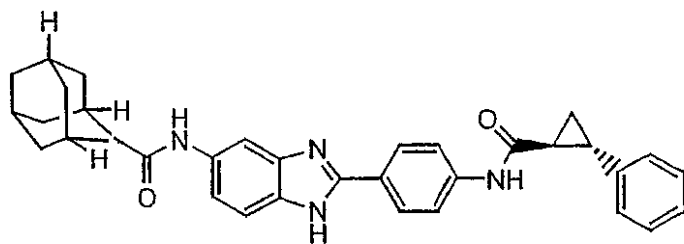


30

S-43

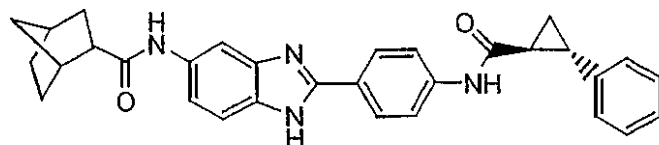


S-45

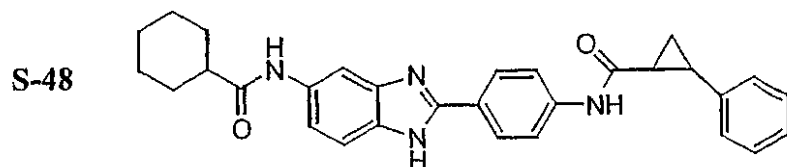
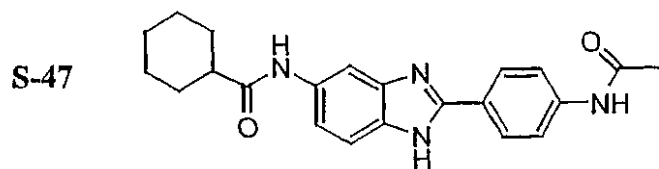


40

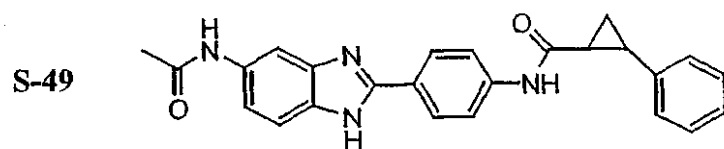
S-46



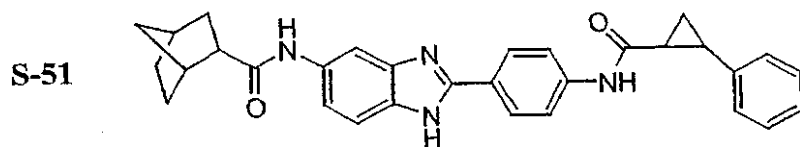
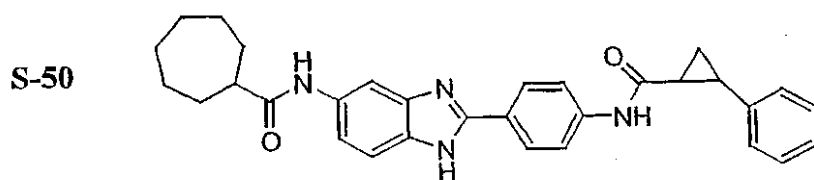
【化 8】



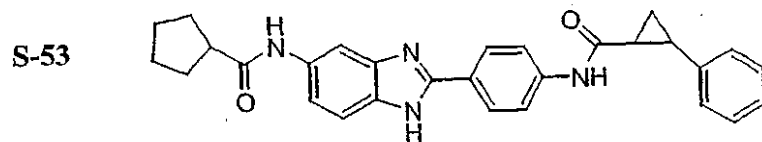
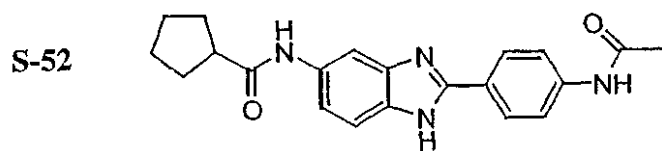
10



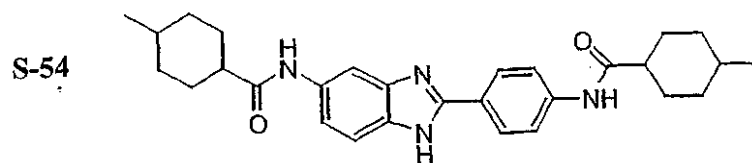
20



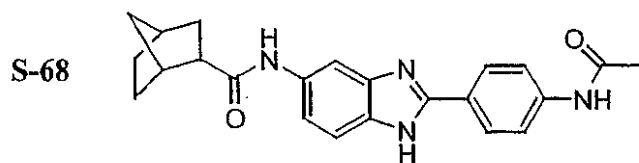
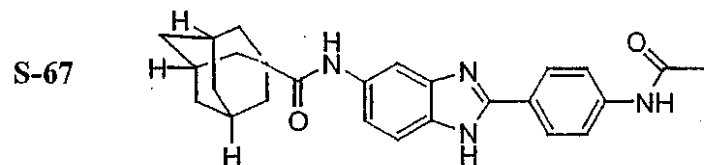
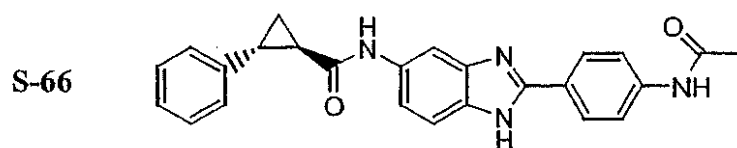
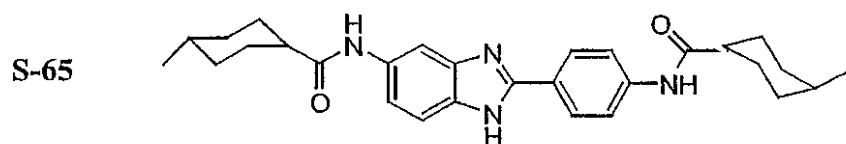
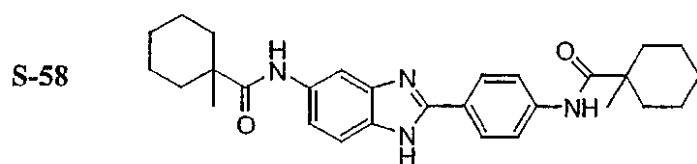
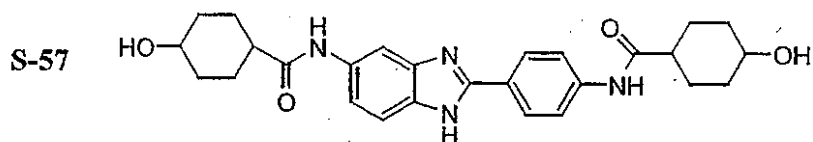
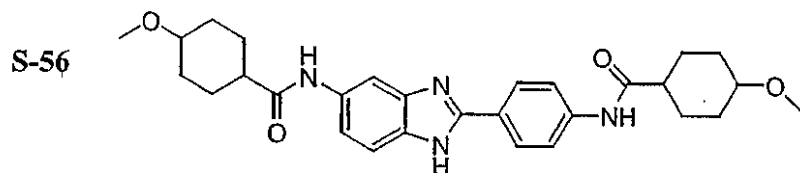
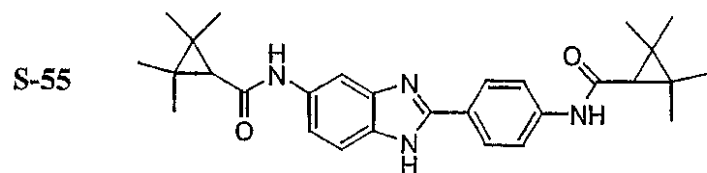
30



40



【化 9】



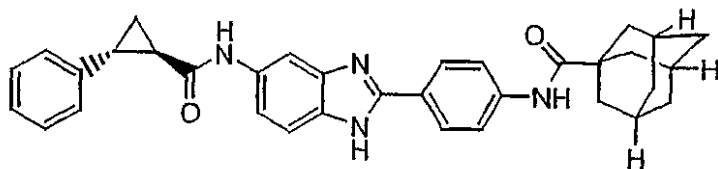
10

20

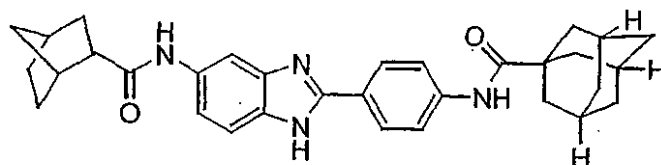
30

40

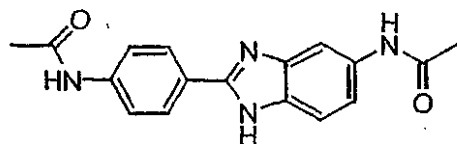
S-69



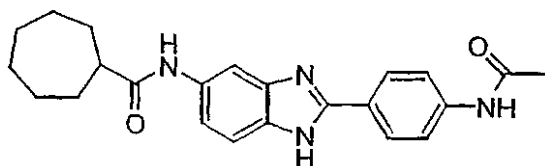
10



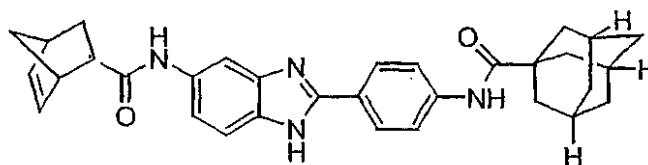
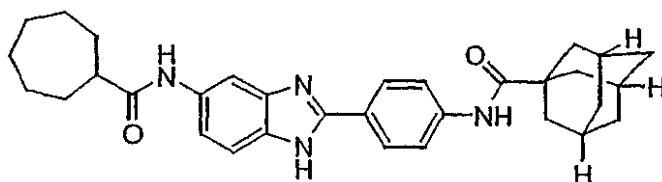
20



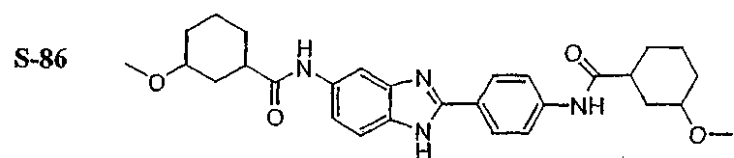
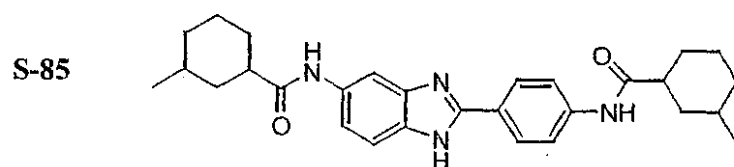
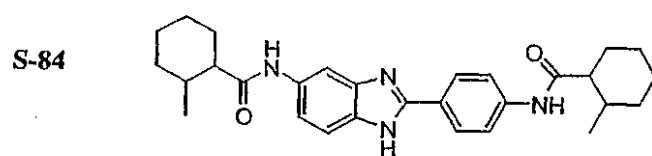
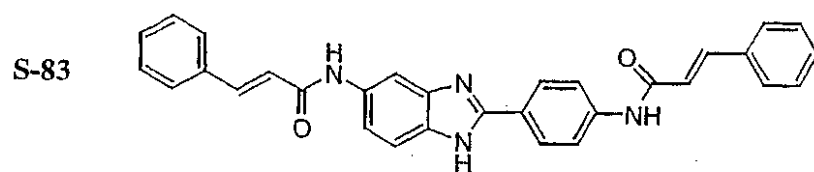
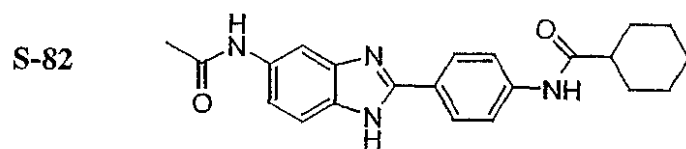
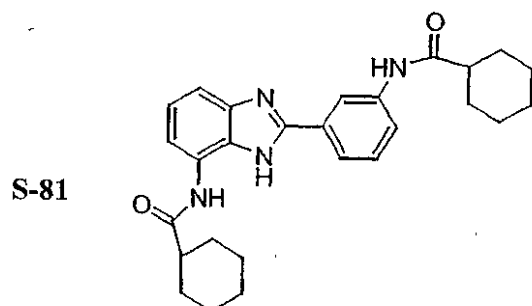
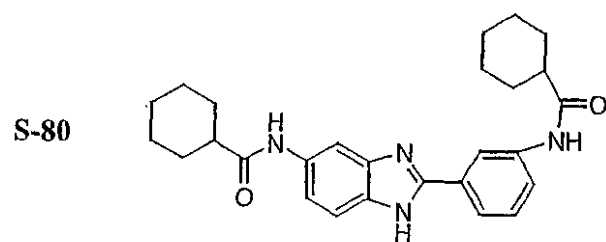
30



40



【化 1 1】



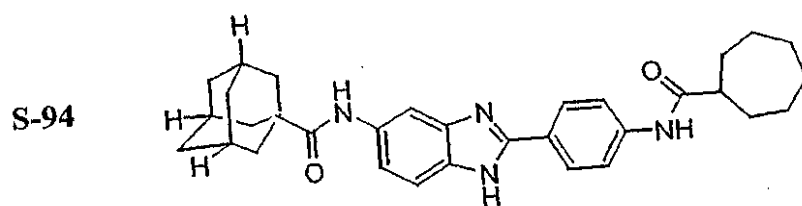
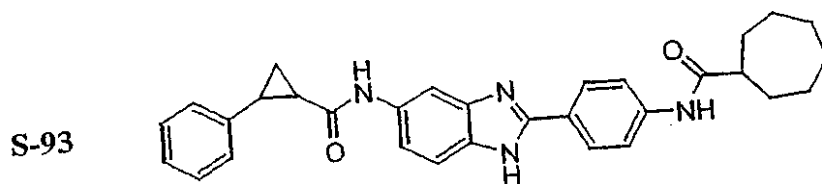
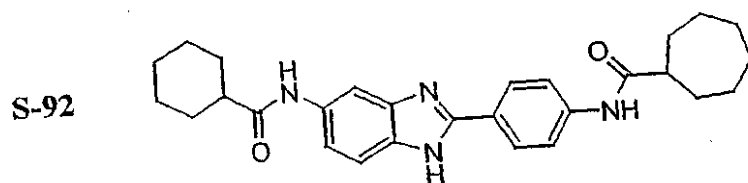
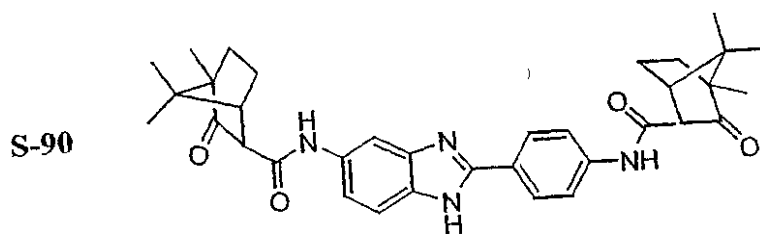
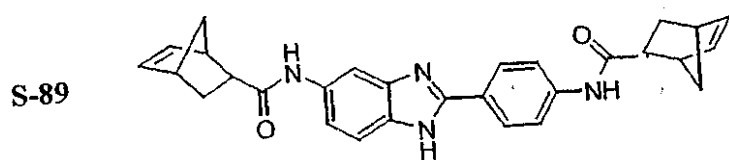
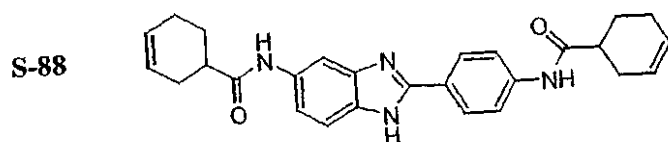
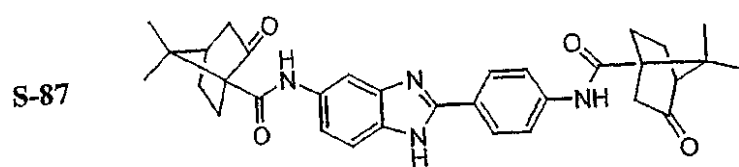
10

20

30

40

【化 1 2】



10

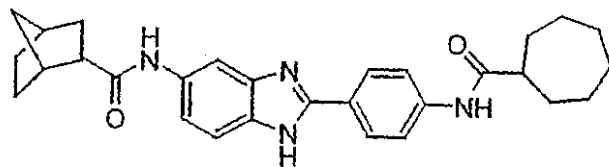
20

30

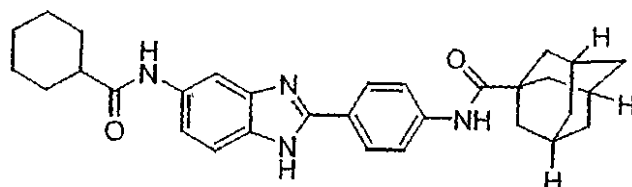
40

【化 1 3】

S-95

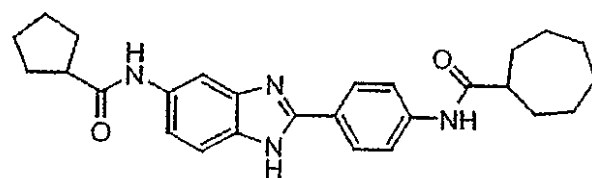


S-96



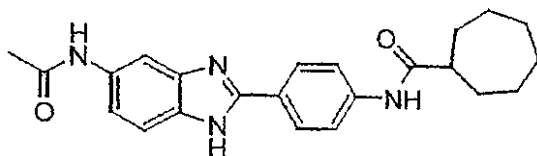
10

S-97

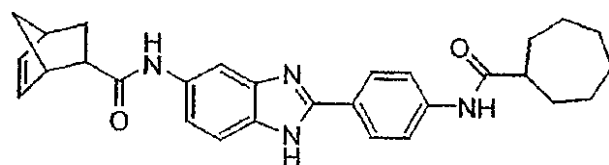


20

S-98

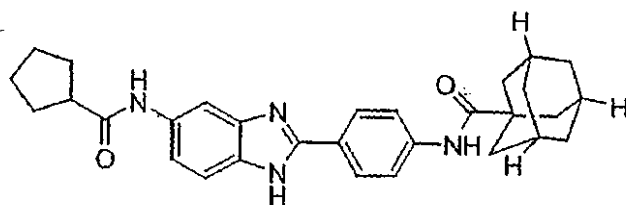


S-99



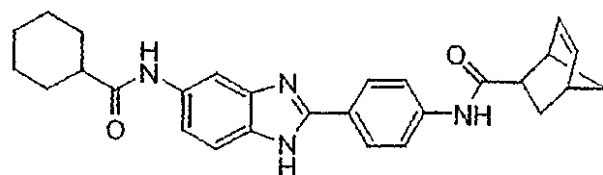
30

S-100



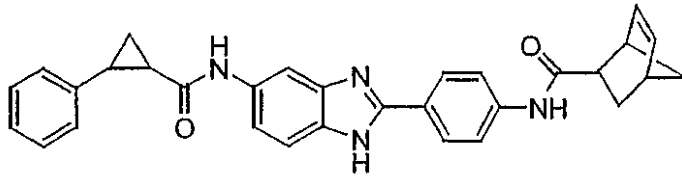
40

S-101

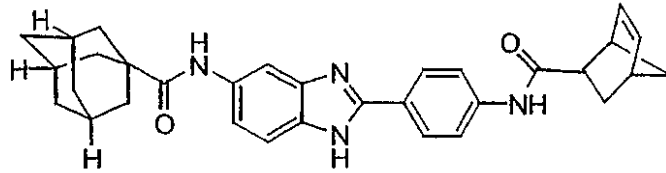


【化 1 4】

S-102

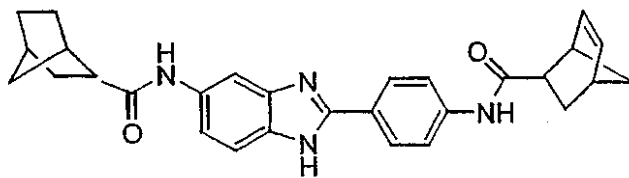


S-103



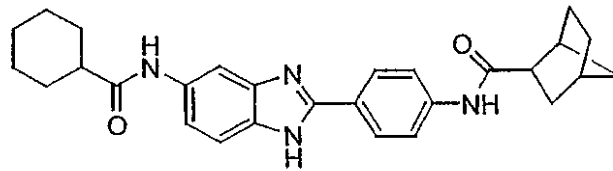
10

S-104

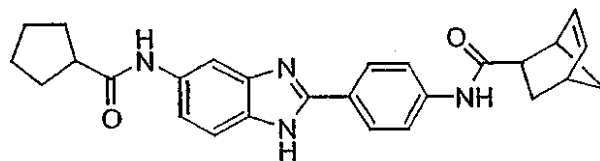


20

S-105

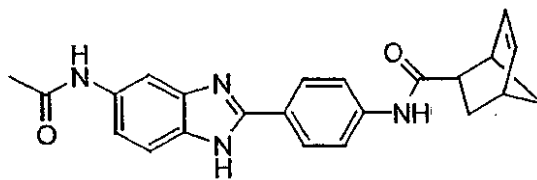


S-106

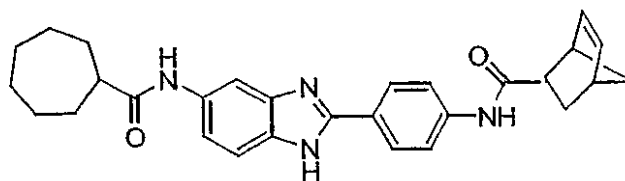


30

S-107

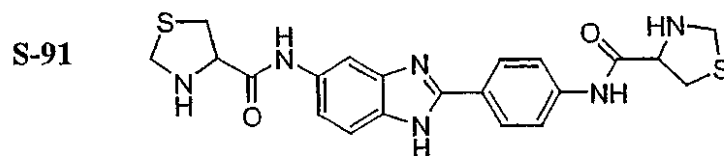
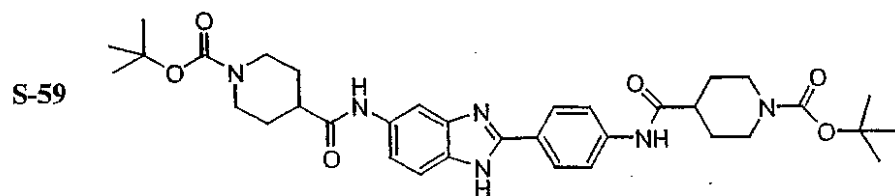
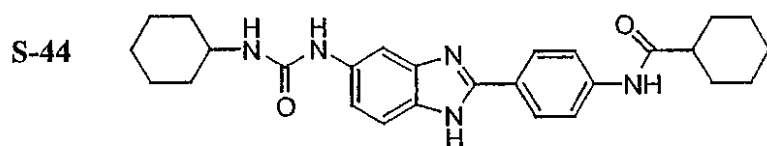
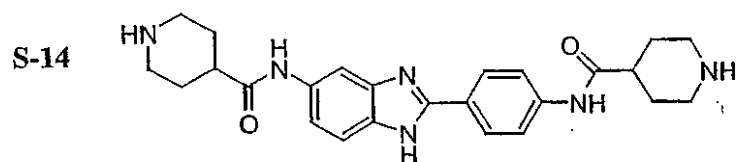
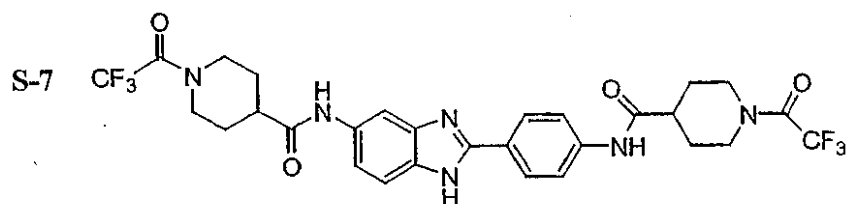
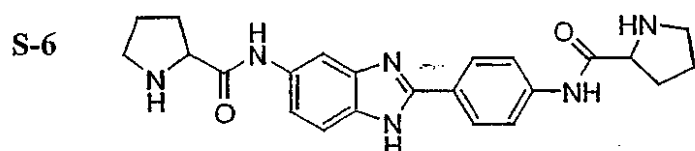
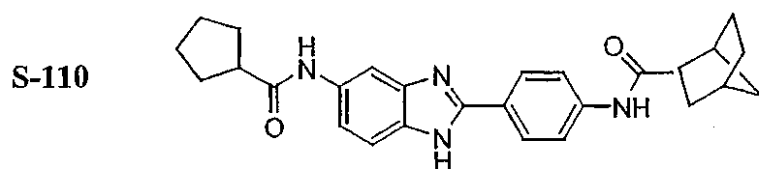
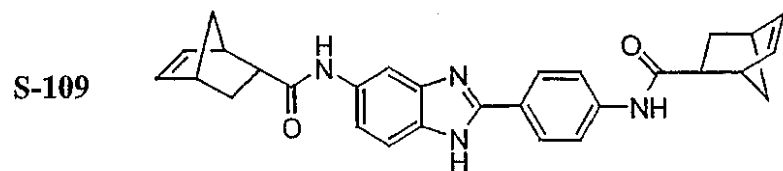


S-108



40

【化 15】



10

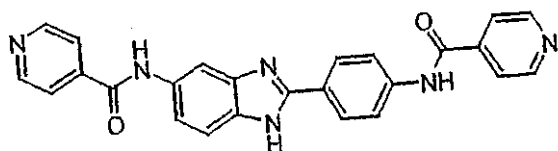
20

30

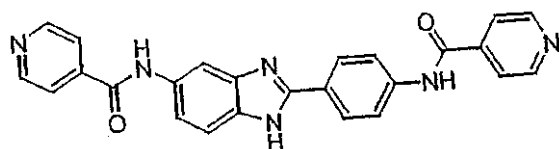
40

【化 1 6】

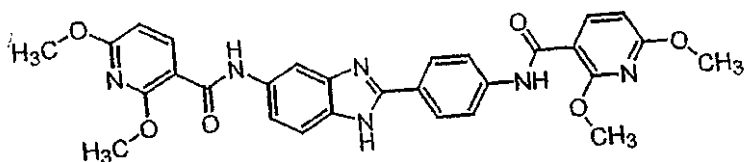
B-15



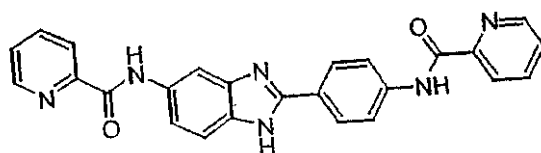
B-16



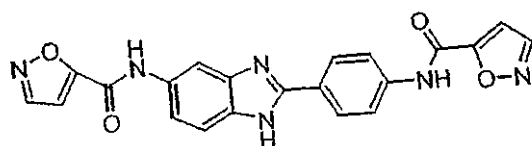
B-17



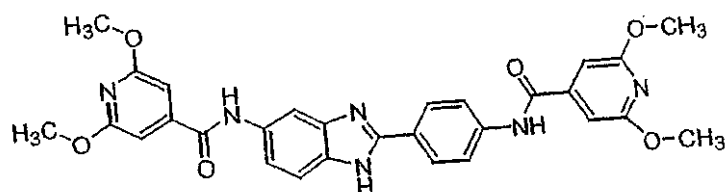
B-19



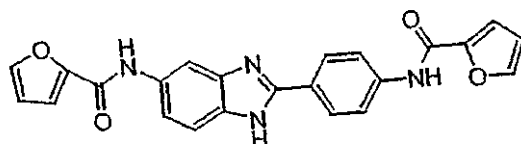
B-20



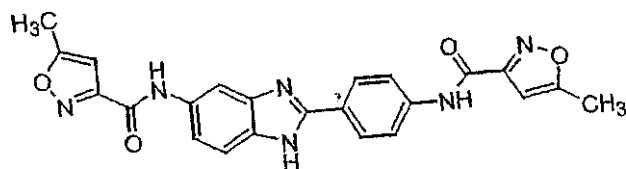
B-21



B-22



B-28



10

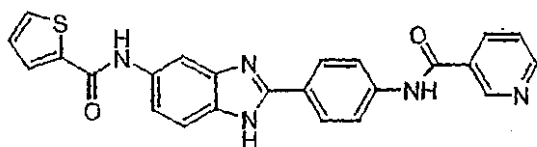
20

30

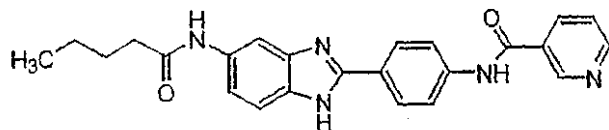
40

【化 17】

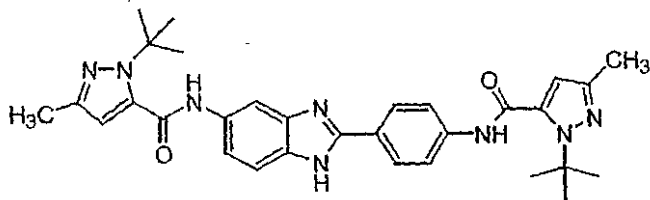
B-46



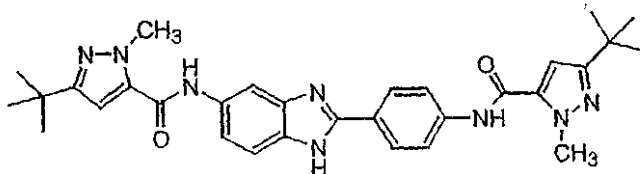
B-47



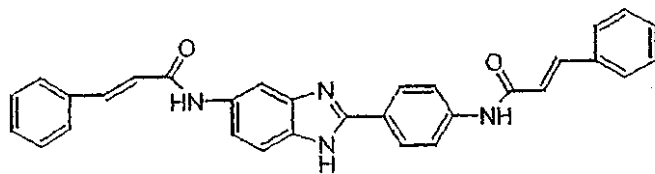
B-52



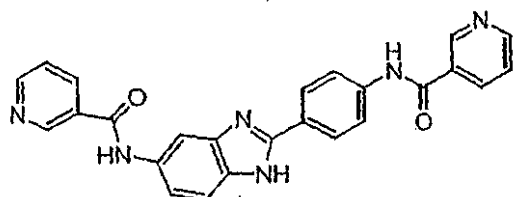
B-53



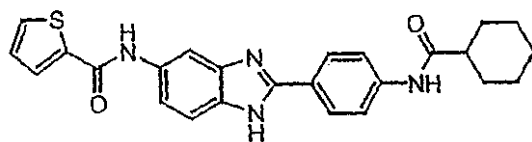
B-96



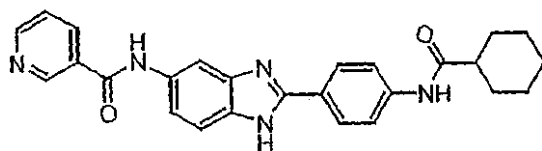
B-104



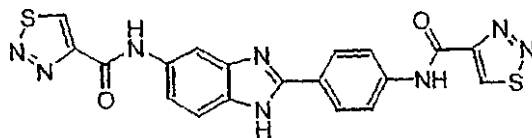
B-107



B-109



B-114



10

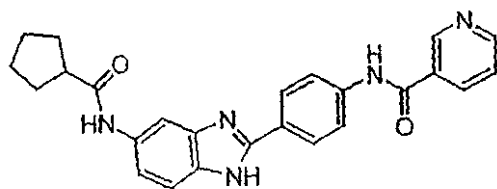
20

30

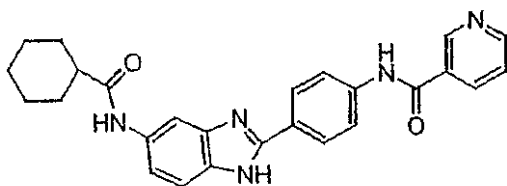
40

【化 18】

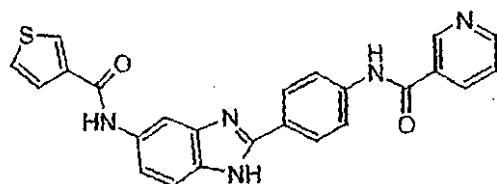
B-117



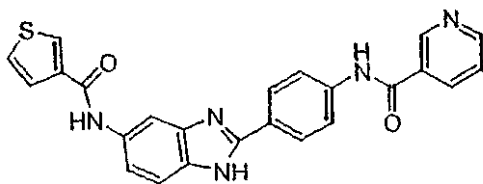
B-118



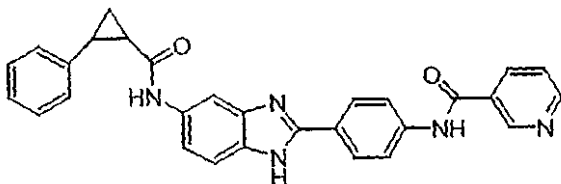
B-119



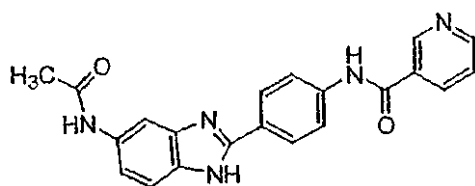
B-120



B-121



B-122



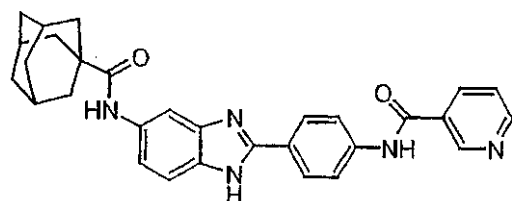
10

20

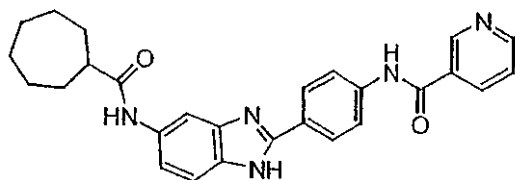
30

【化 19】

B-123

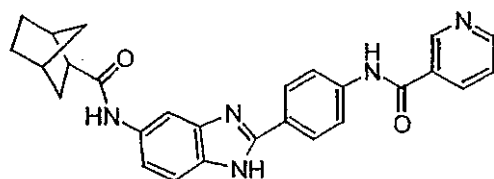


B-124



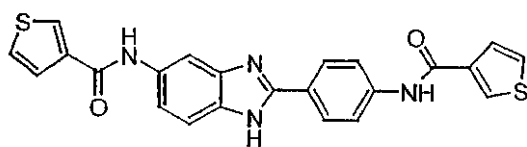
10

B-125

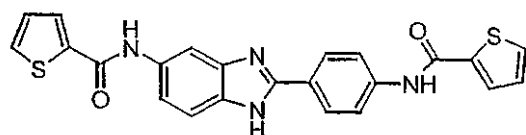


20

B-126

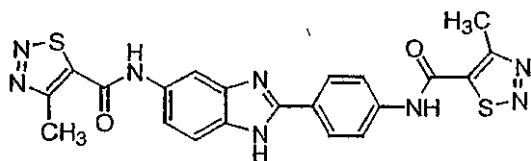


B-132

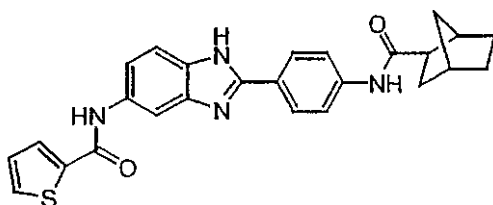


30

B-140

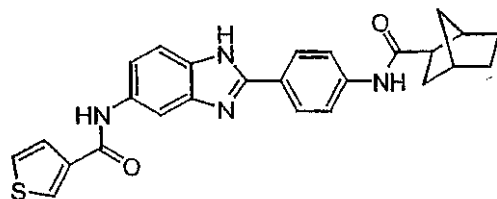


B-185

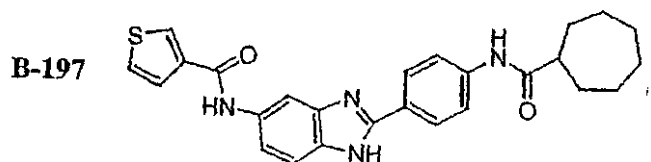
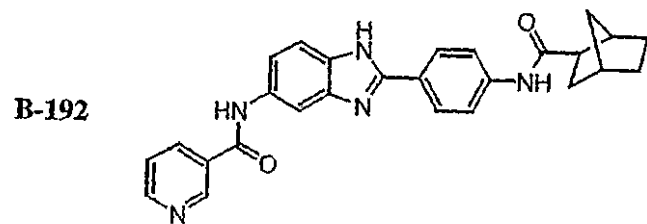


40

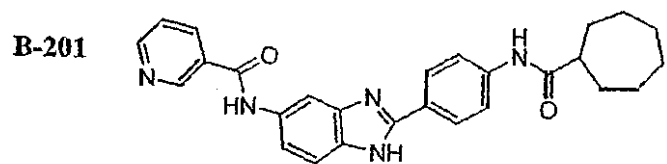
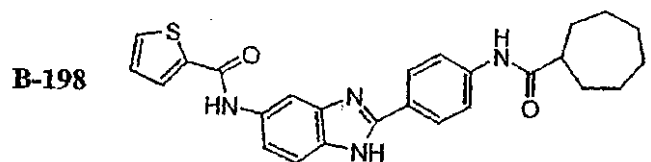
B-186



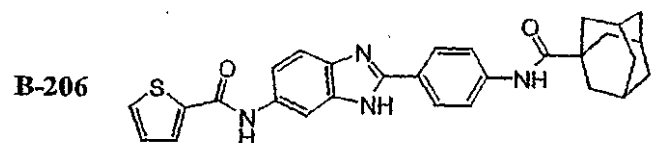
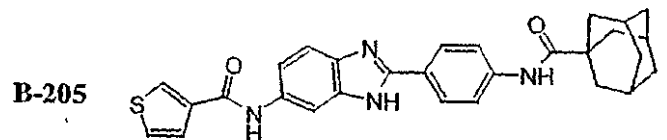
【化 20】



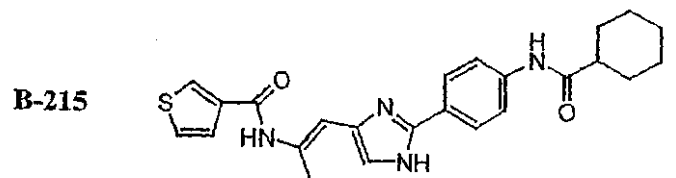
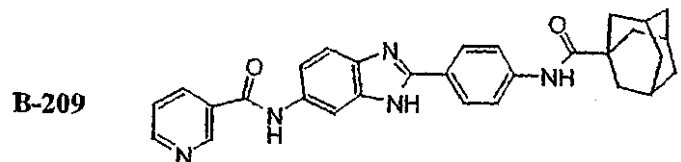
10



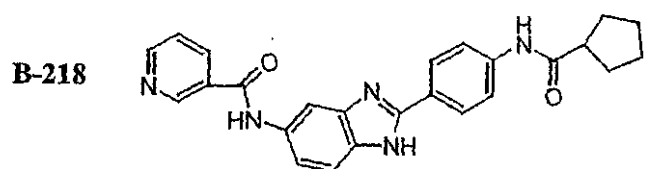
20



30

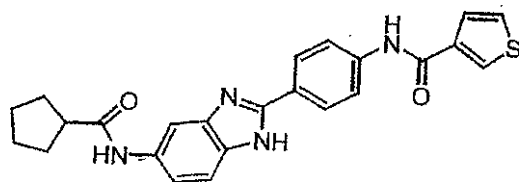


40

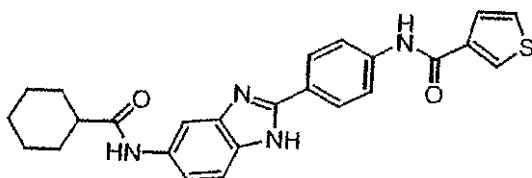


【化 2 1】

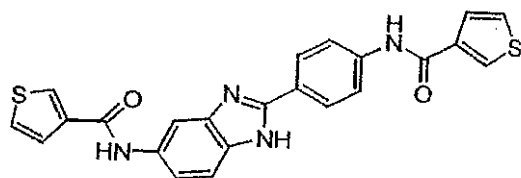
B-229



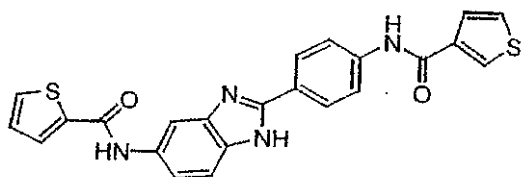
B-230



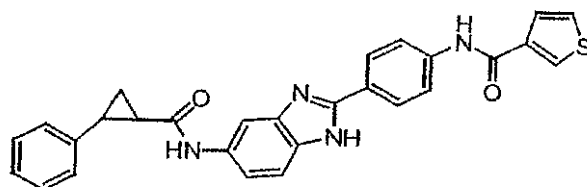
B-231



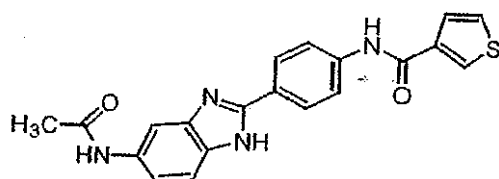
B-232



B-233



B-234



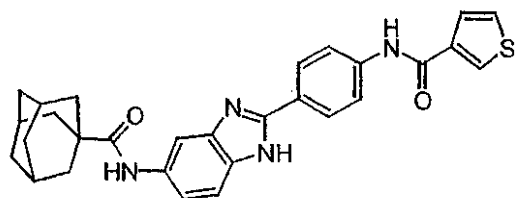
10

20

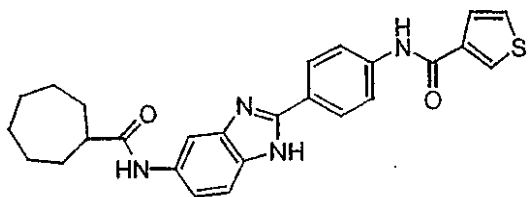
30

【化 2 2】

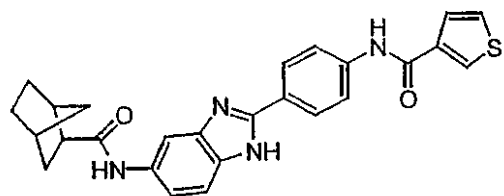
B-235



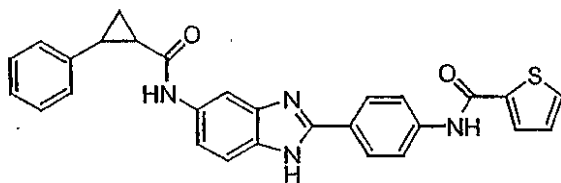
B-236



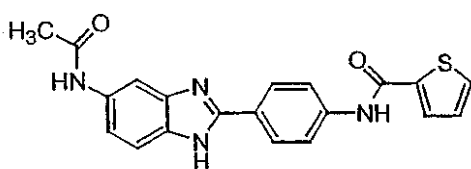
B-237



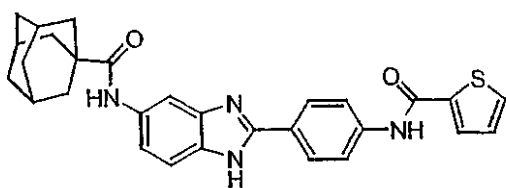
B-238



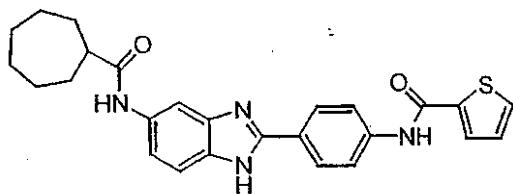
B-239



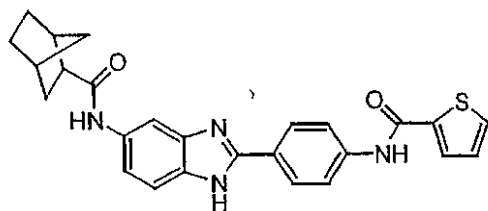
B-240



B-241



B-242



10

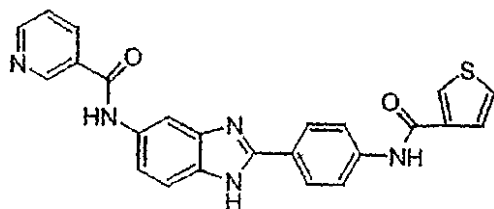
20

30

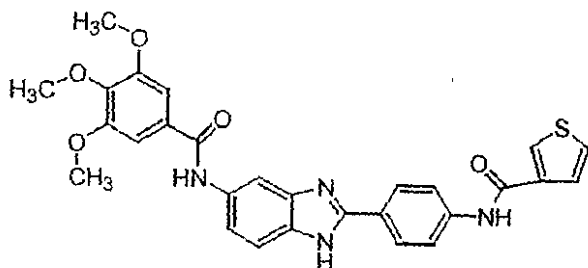
40

【化 2 3】

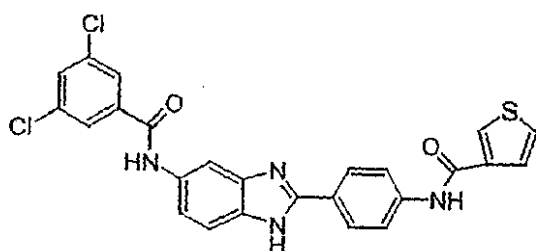
B-246



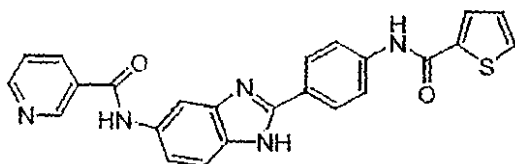
B-247



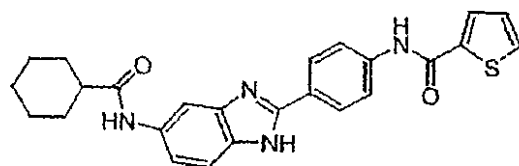
B-248



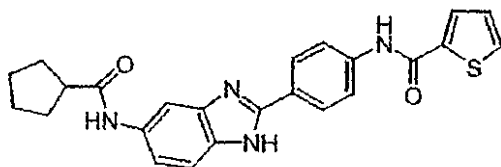
B-252



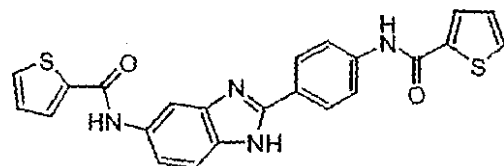
B-257



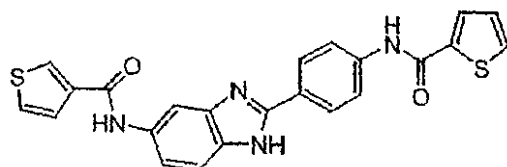
B-258



B-259



B-260



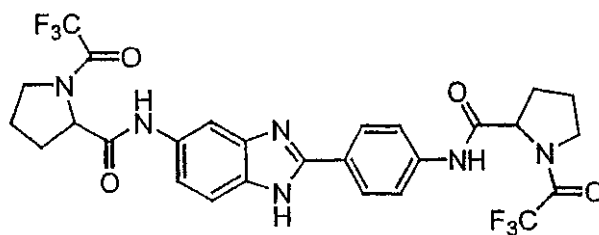
10

20

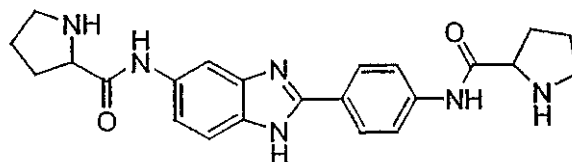
30

40

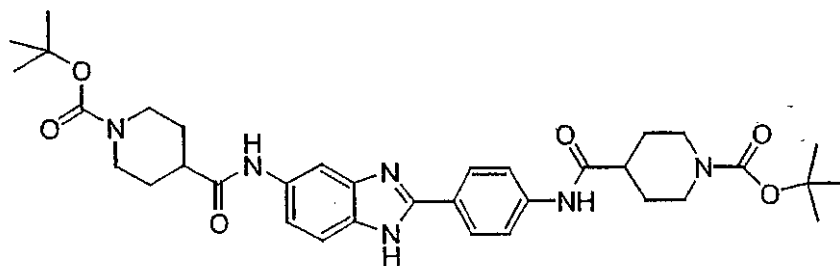
C-641



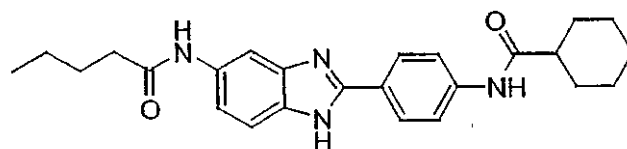
C-643



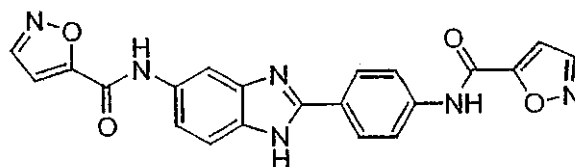
C-720



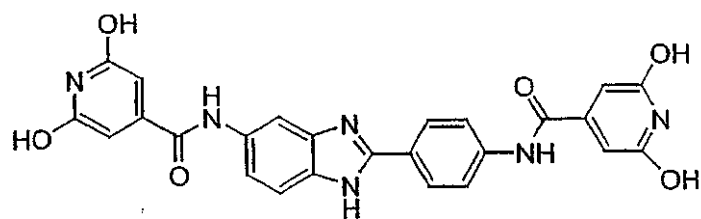
C-807



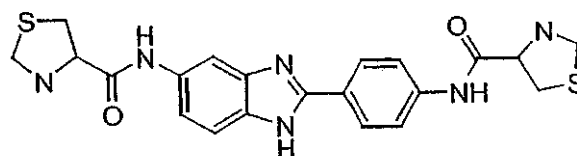
C-894



C-888

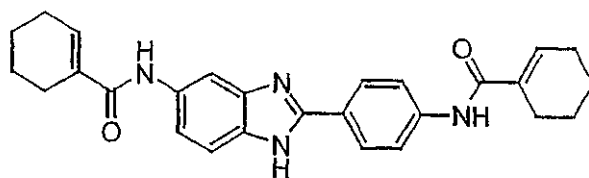


C-895

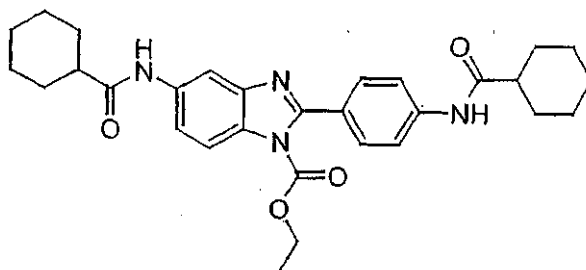


【化 2 5】

C-899

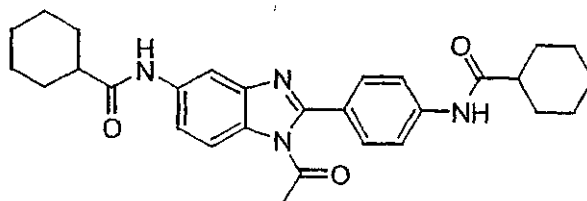


C-1156



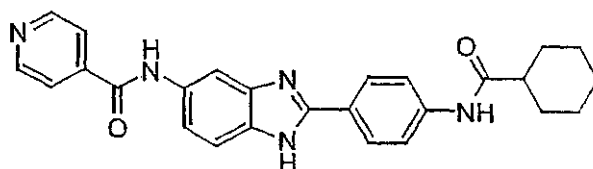
10

C-1161

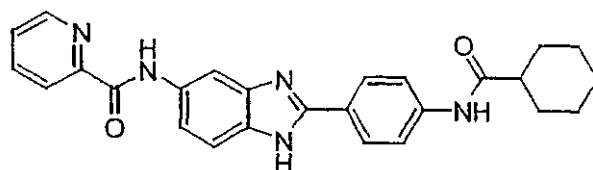


20

C-1239

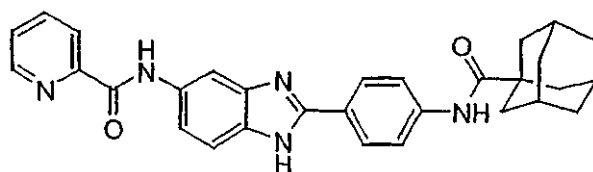


C-1240

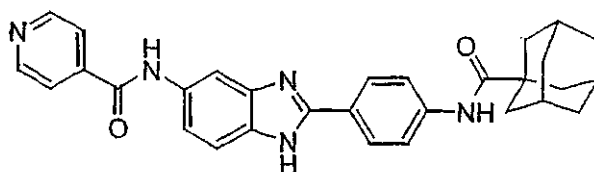


30

C-1256



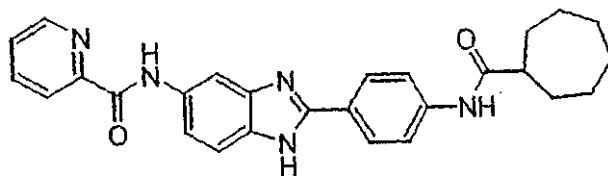
C-1258



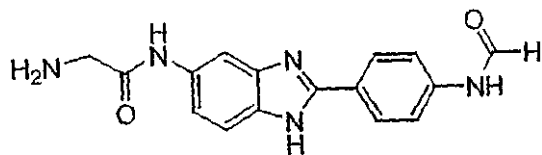
40

【化 2 6】

C-1259

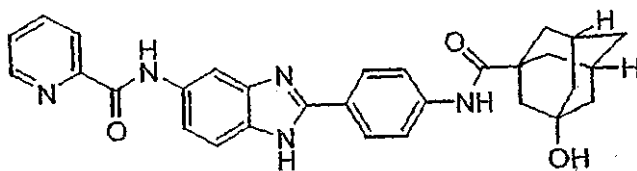


C-1300

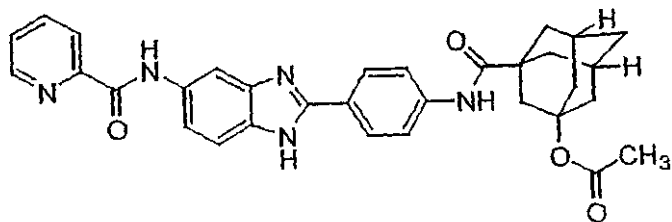


10

D-27

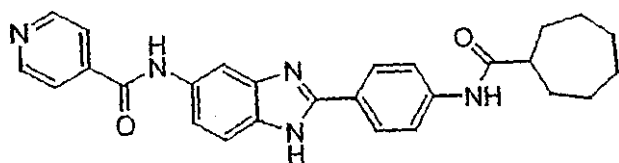


D-28

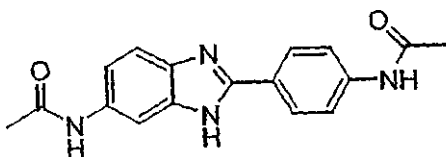


20

D-31

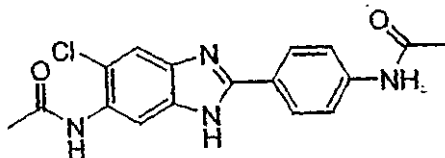


E-632

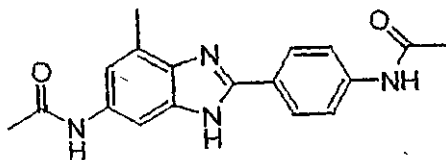


30

E-660

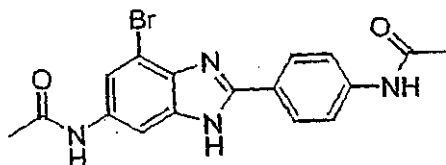


E-847



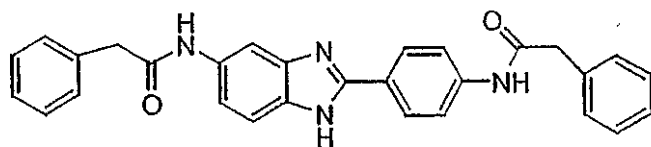
40

E-848

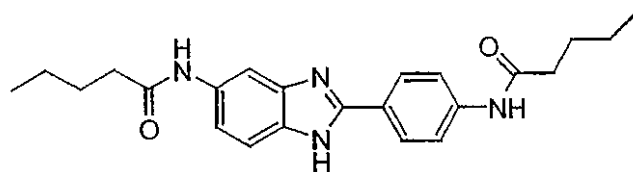


【化 27】

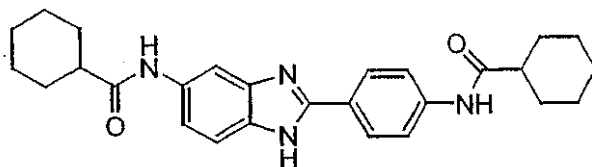
E-878



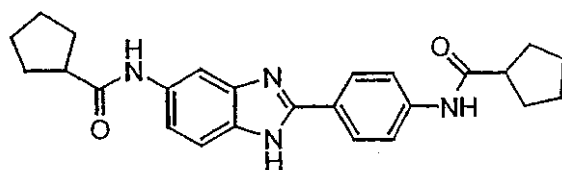
E-879



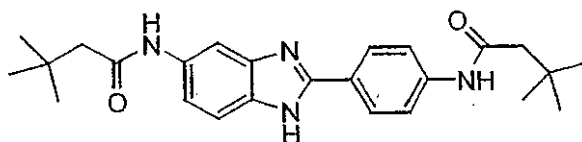
E-893



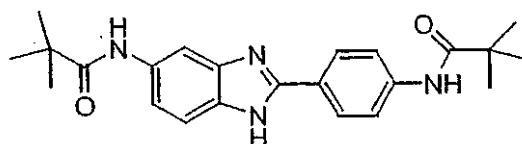
E-915



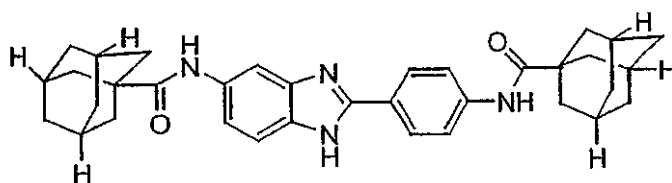
E-916



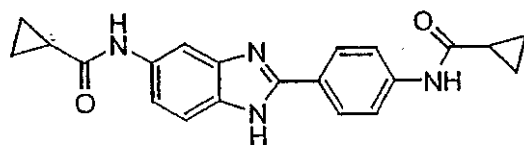
E-922



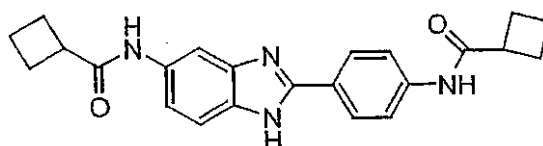
E-924



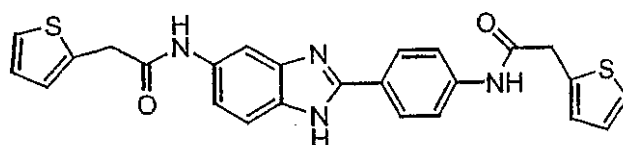
E-925



E-926



E-927



10

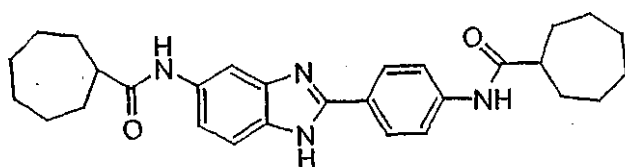
20

30

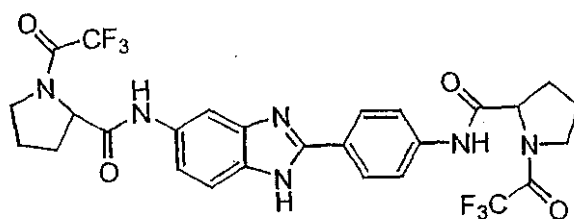
40

【化 28】

E-928

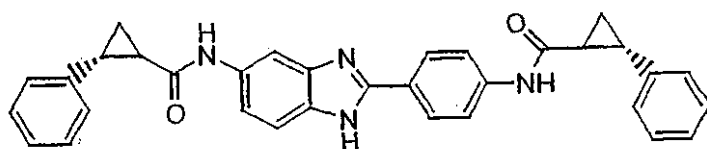


E-929

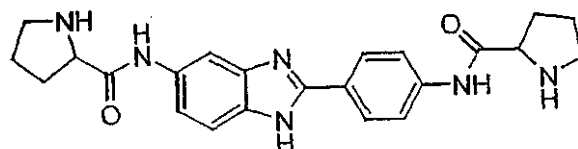


10

E-930

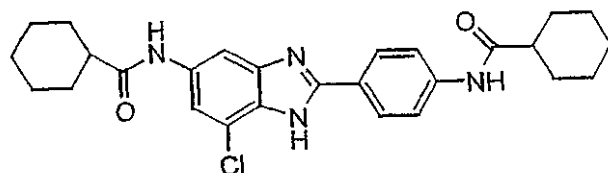


E-931

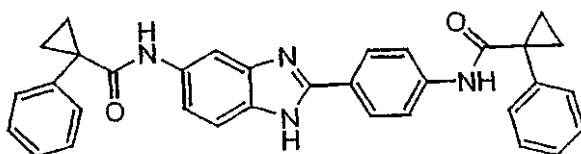


20

E-932

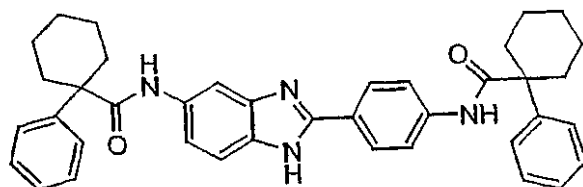


E-933

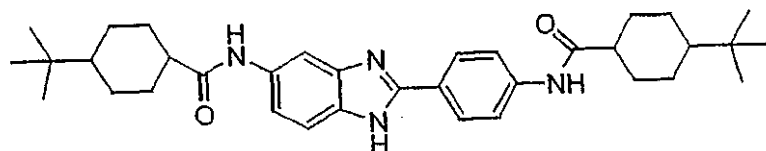


30

E-934

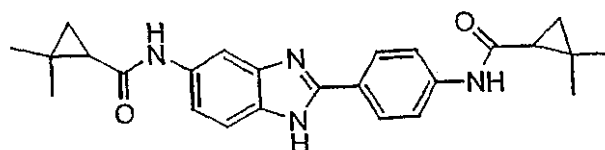


E-935



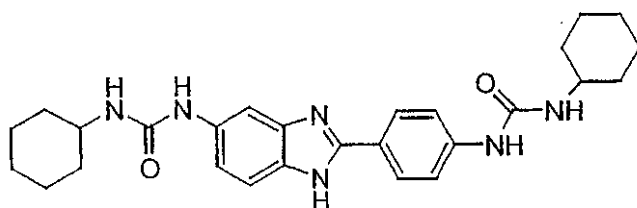
40

E-951

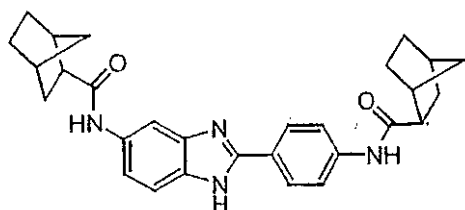


【化 2 9】

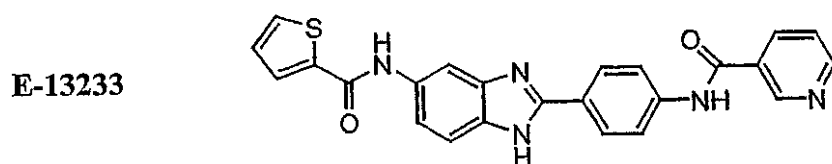
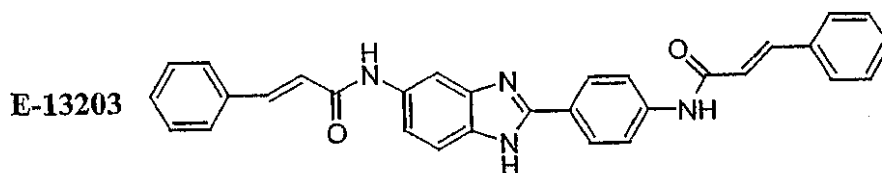
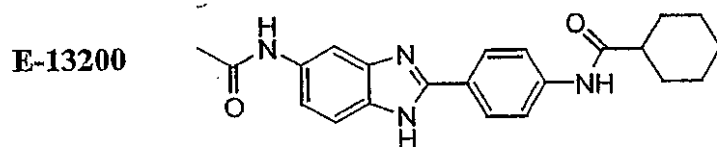
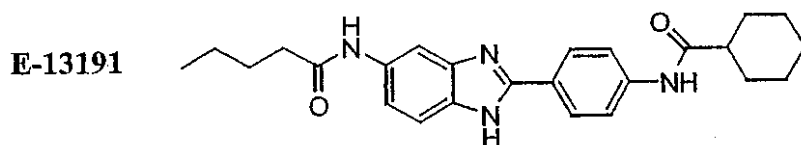
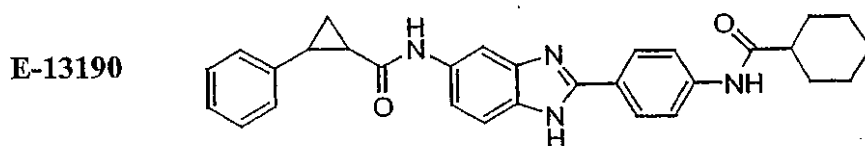
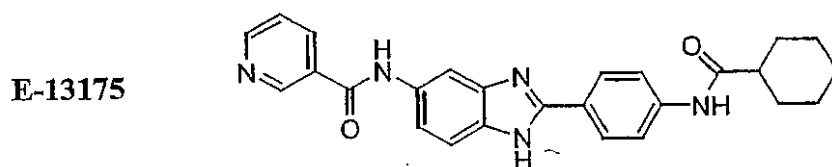
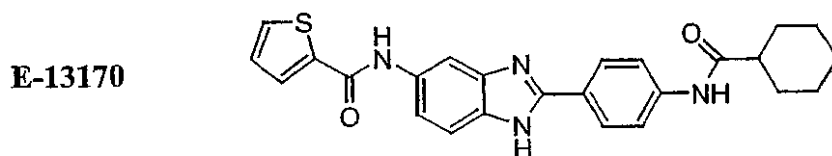
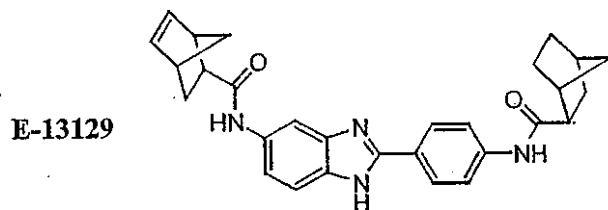
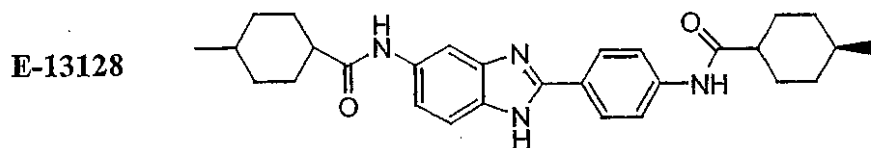
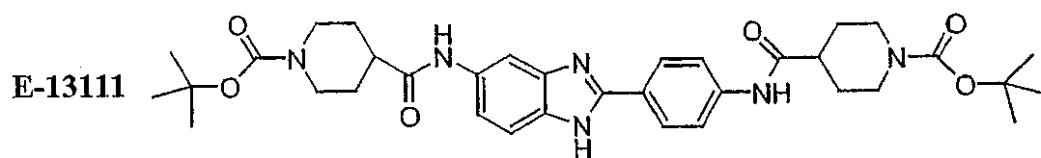
E-952



E-953



【化 30】



10

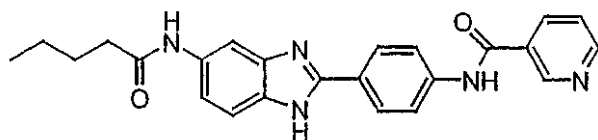
20

30

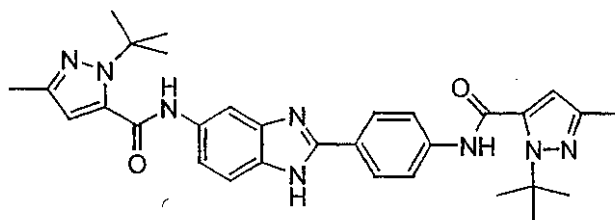
40

【化 3 1】

E-13234

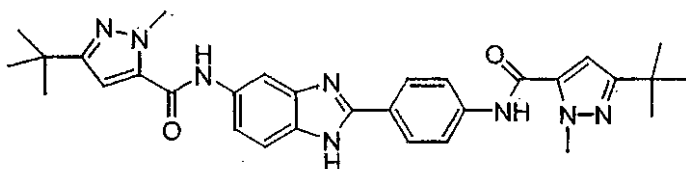


E-13238

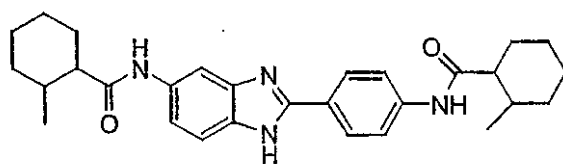


10

E-13239

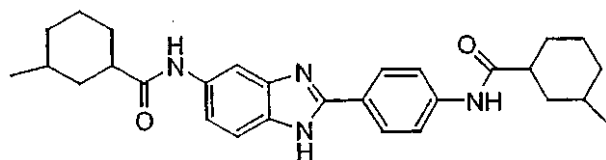


E-13240

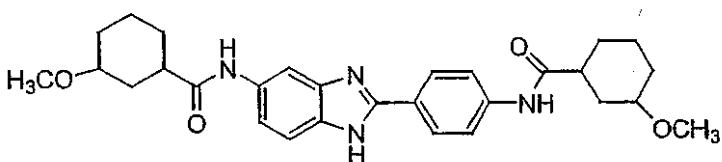


20

E-13241

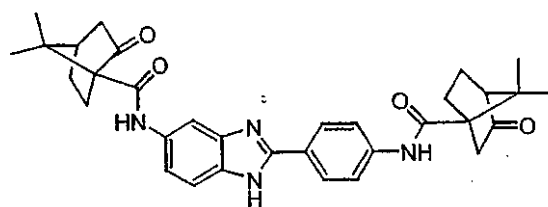


E-13242

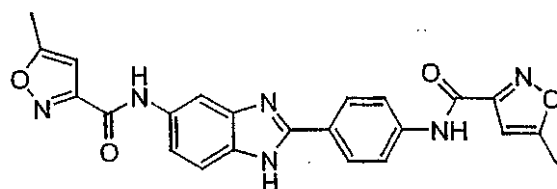


30

E-13243

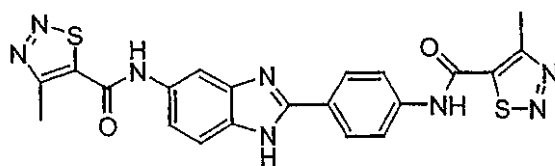


E-13248



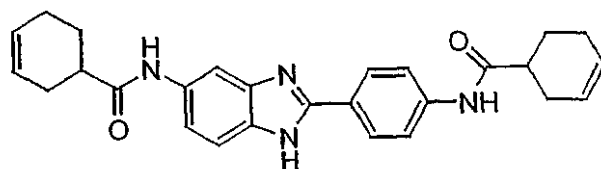
40

E-13249

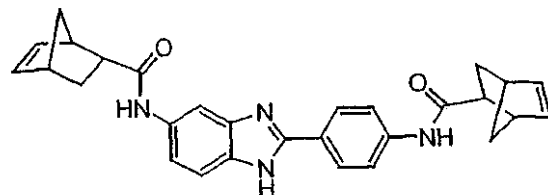


【化 3 2】

E-13254

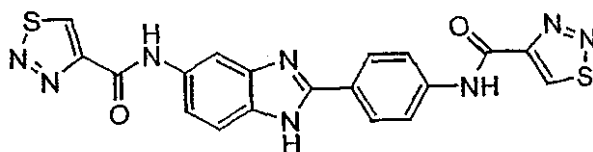


E-13255

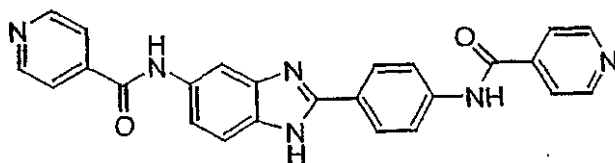


10

E-13256

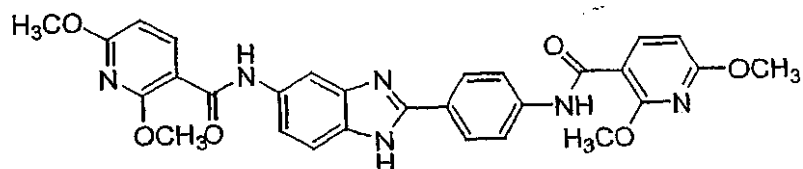


E-13259

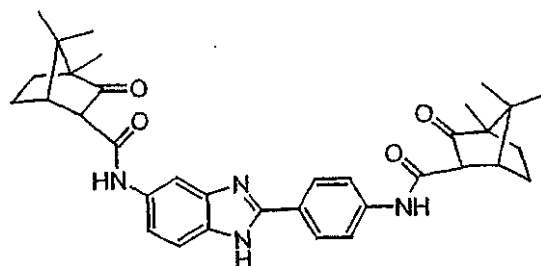


20

E-13260

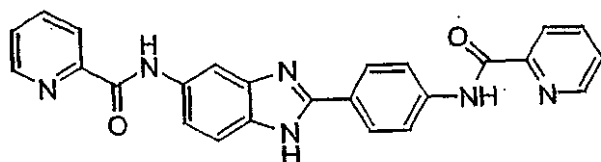


E-13261

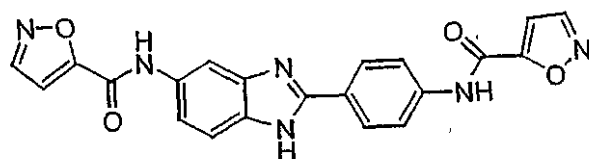


30

E-13262

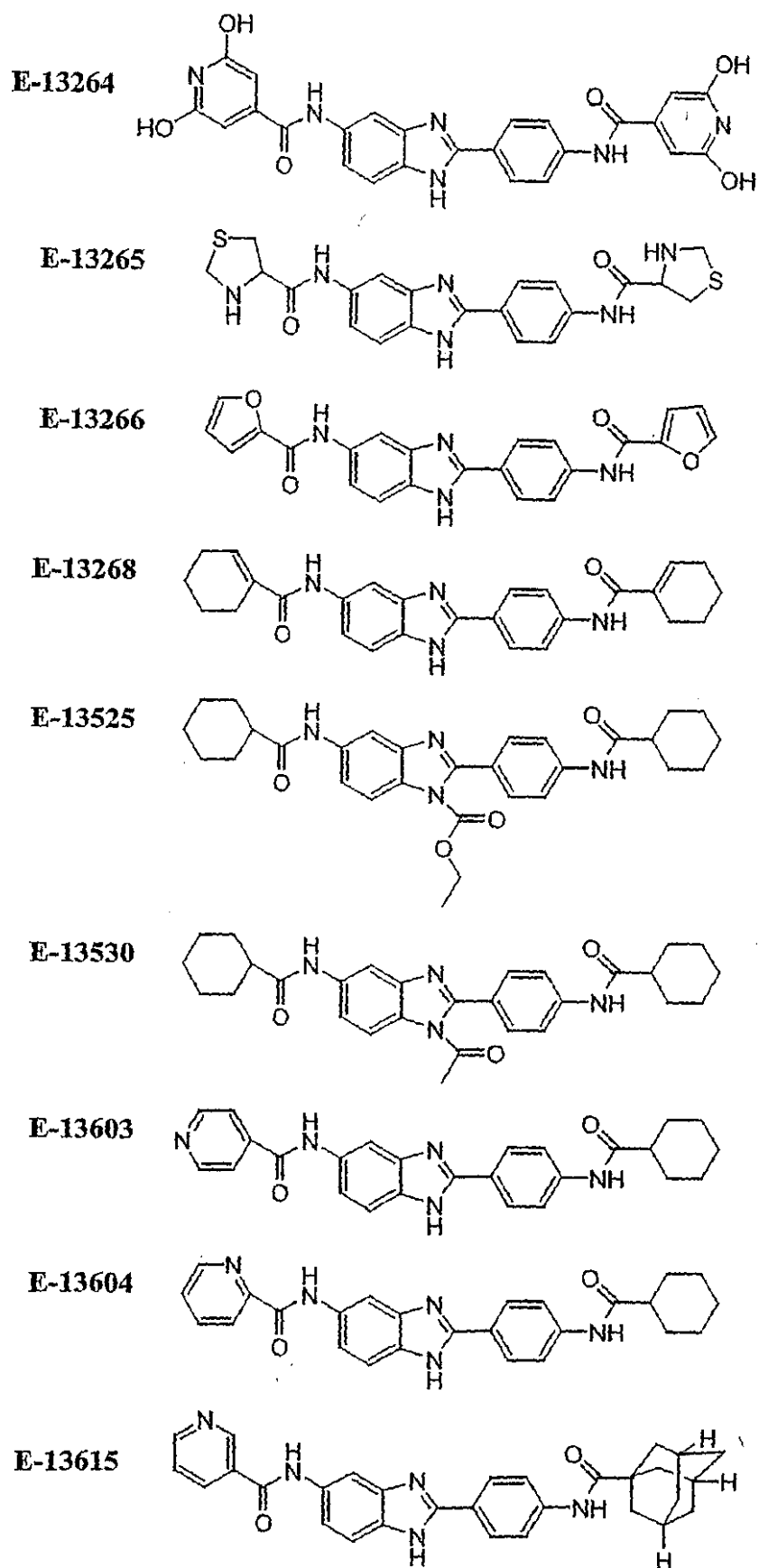


E-13263



40

【化 3 3】



10

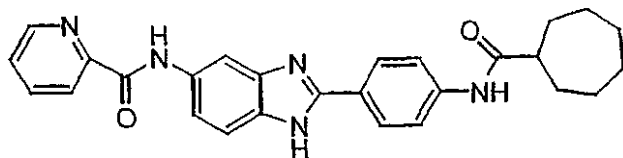
20

30

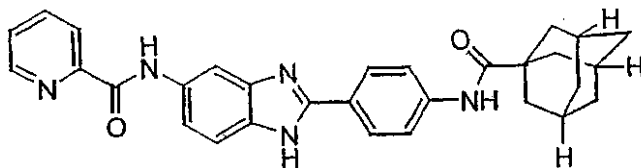
40

【化 3 4】

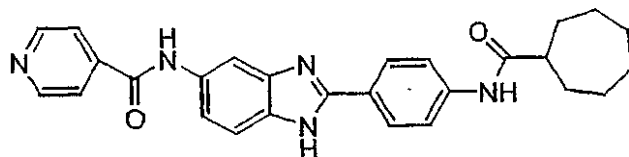
E-13617



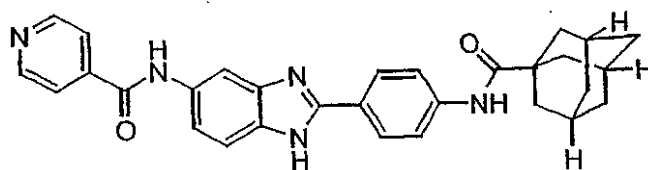
E-13619



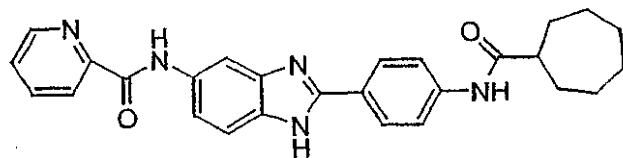
E-13620



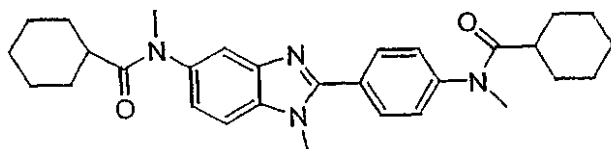
E-13621



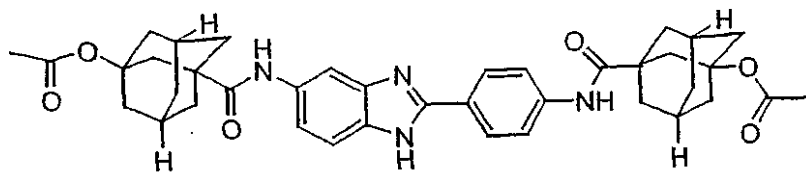
E-13622



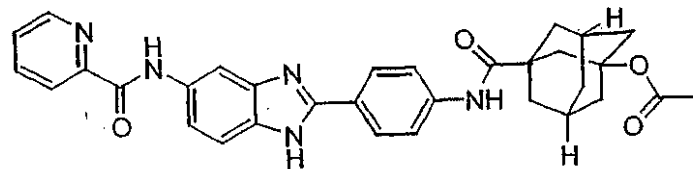
E-13630



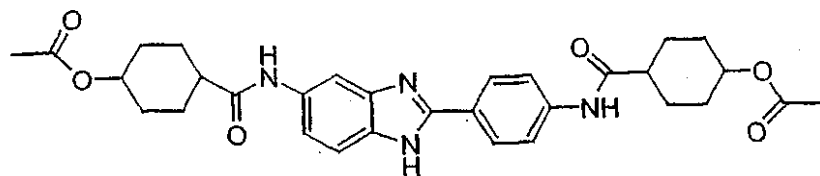
E-13776



E-13823



E-13824



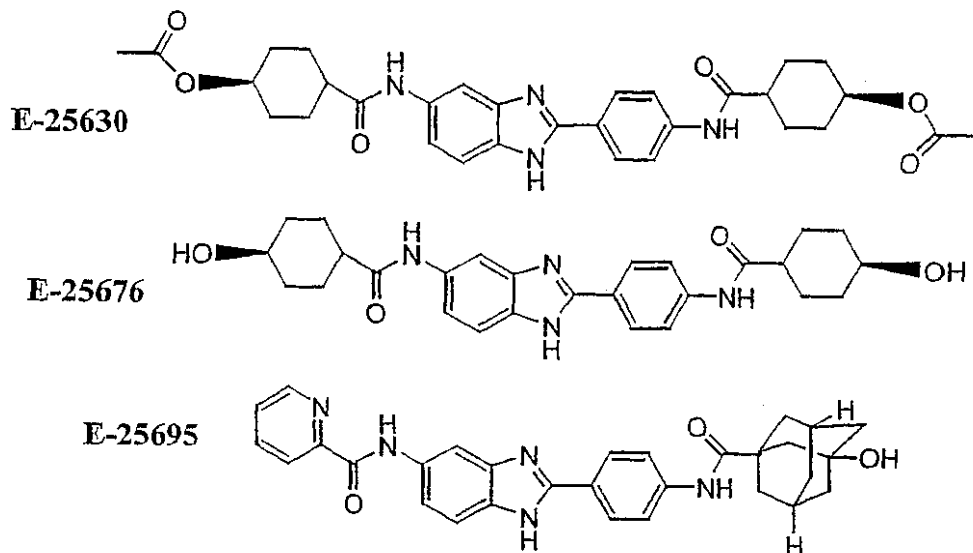
10

20

30

40

【化 3 5】



10

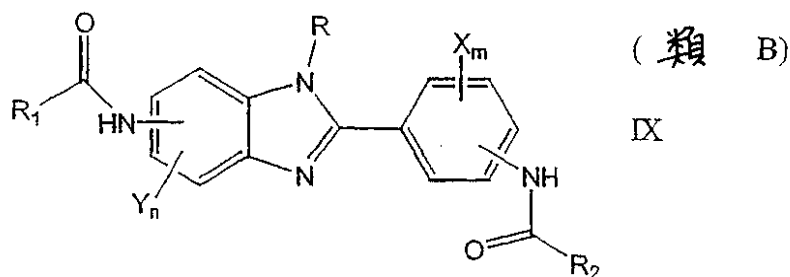
からなる群から選択された少なくとも 1 つの化合物を含む製剤を投与するステップを含む、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 3】

20

癌を治療するための方法であって、式

【化 3 6】



30

の少なくとも 1 つの化合物の医薬組成物を含む製剤を哺乳動物に投与するステップを含む、

X および Y は、異なるかまたは同じであり、H、ハロゲン、アルキル、アルコキシ、アリール、置換アリール、ヒドロキシ、アミノ、アルキルアミノ、シクロアルキル、モルホリン、チオモルホリン、ニトロ、シアノ、 CF_3 、 OCF_3 、 COR_1 、 COOR_1 、 CONH_2 、 CONHR_1 、および NHCOR_1 からなる群から個々に選択され、

n は 1 ~ 3 の整数であり、

m は 1 ~ 4 の整数であり、

R は、H、 CH_3 、 C_2H_5 、 C_3H_7 、 C_4H_9 、 CH_2Ph 、 $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4-\text{F}(\text{p-})$ 、 COCH_3 、 COCH_2CH_3 、 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、および $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ からなる群から選択され、

40

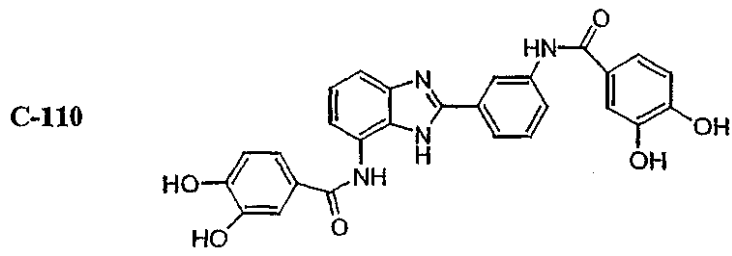
R_1 および R_2 は、H、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、ポリシクロアルキル、置換ポリシクロアルキル、ポリシクロアルケニル、置換ポリシクロアルケニル、アリールアルキル、置換アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、置換ヘテロアリールアルキル、アリールシクロアルキル、置換アリールシクロアルキル、ヘテロアリールシクロアルキル、置換ヘテロアリールシクロアルキル、ヘテロ環、置換ヘテロ環、ヘテロ原子、置換ヘテロ原子、アリール、および置換アリールからなる群から個々に選択され、 R_1 および R_2 の少なくとも 1 つはアリールまたは置換アリールから選択される、方法。

50

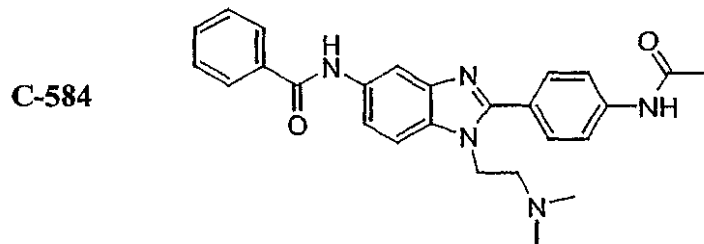
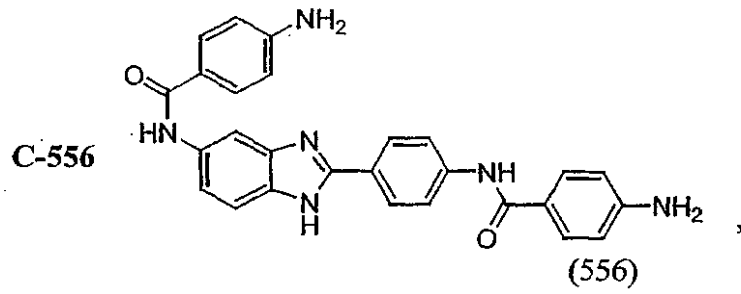
【請求項 4】

癌を治療するための方法は、

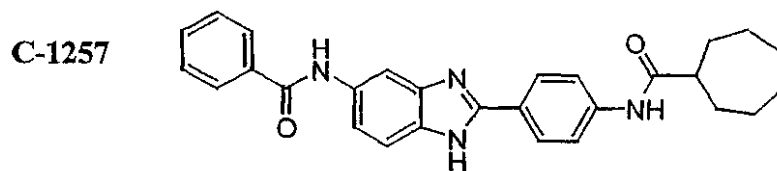
【化 37】



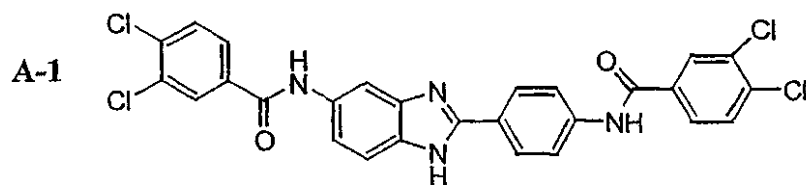
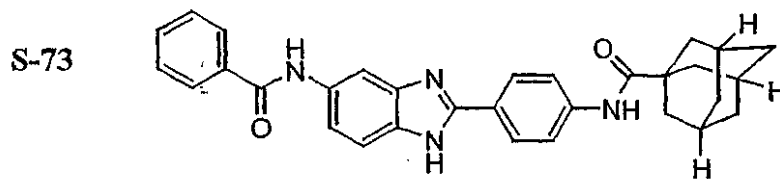
10



20

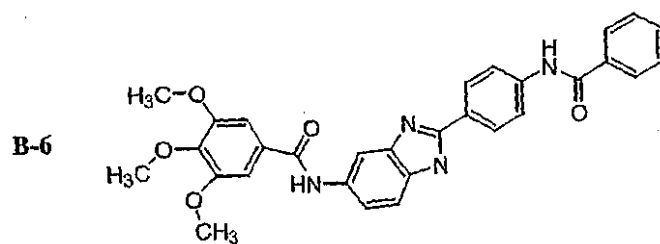
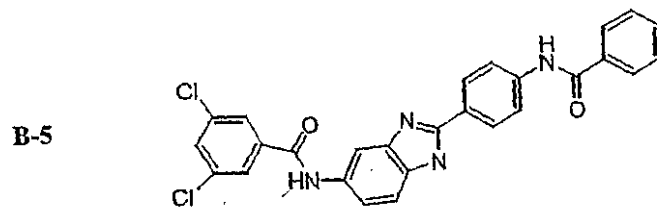
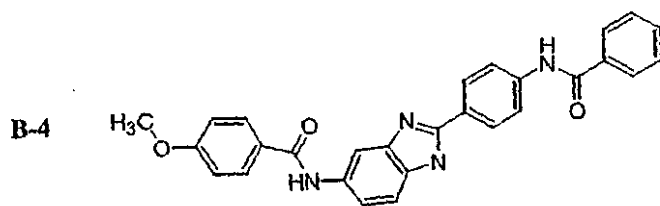
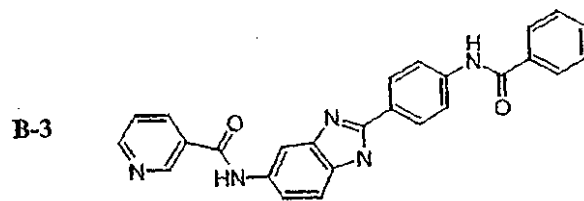
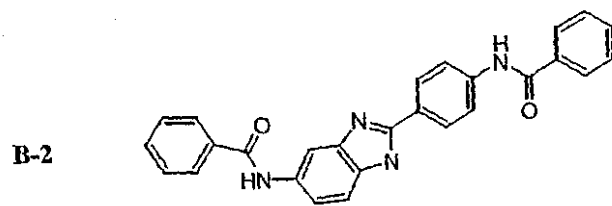
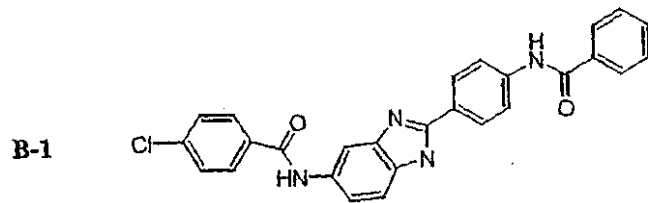
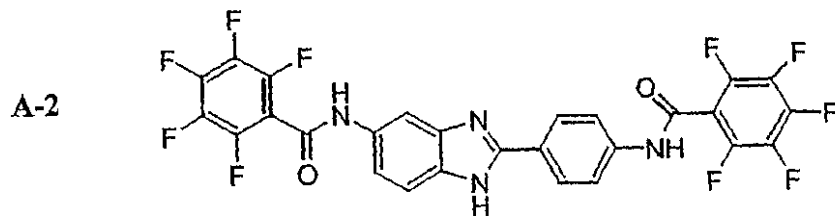


30



40

【化 3 8】



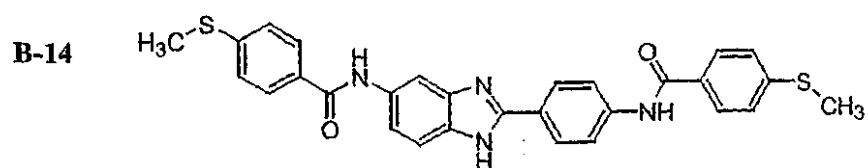
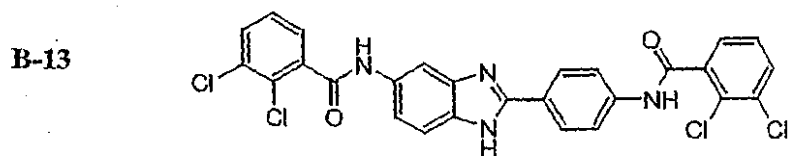
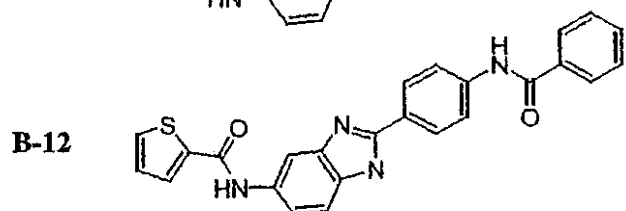
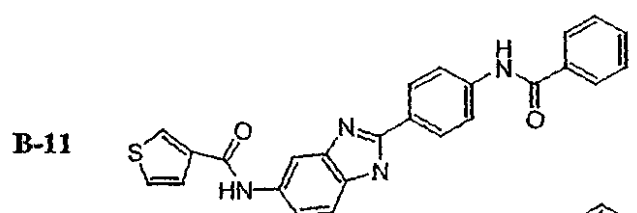
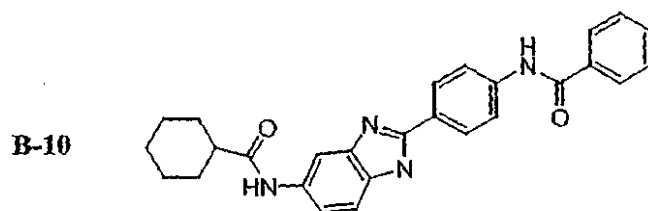
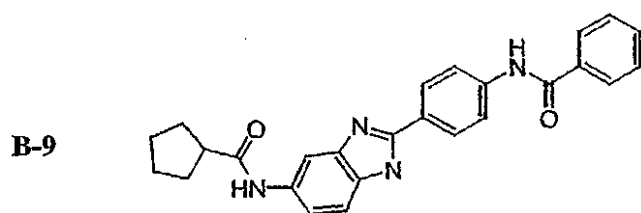
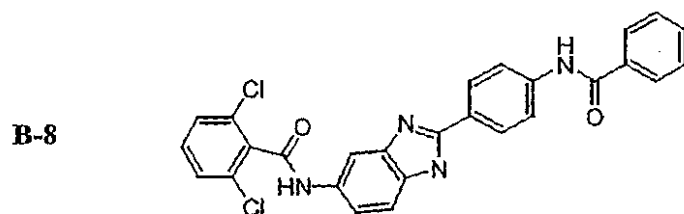
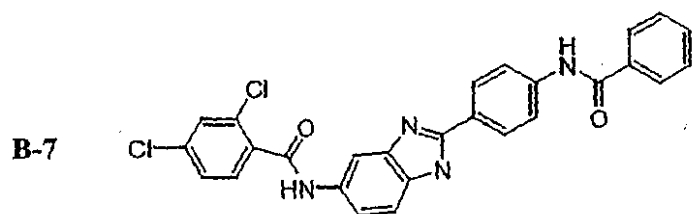
10

20

30

40

【化 3 9】



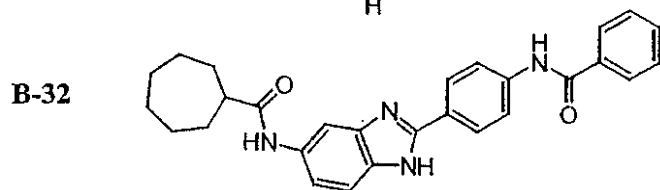
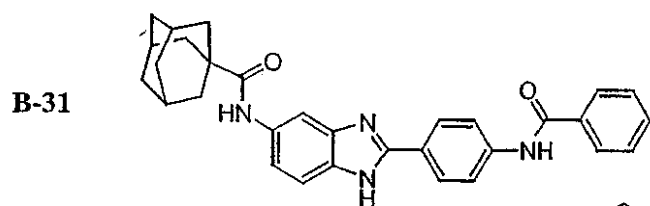
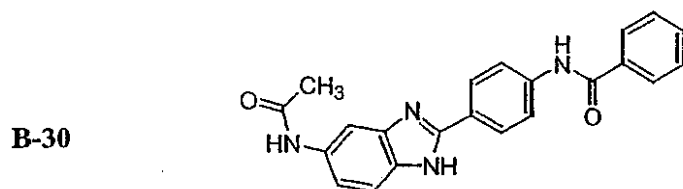
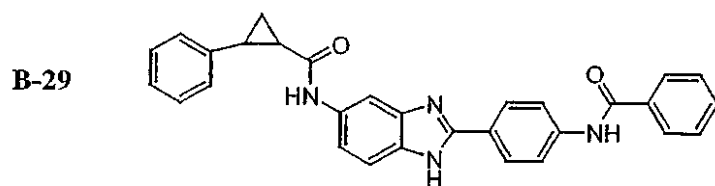
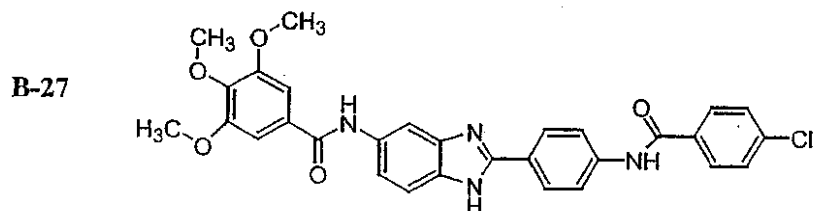
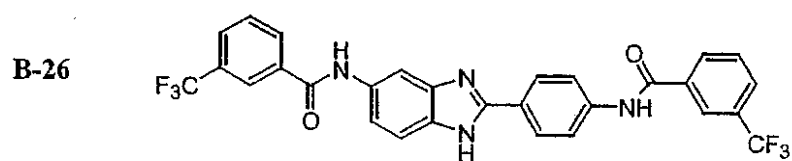
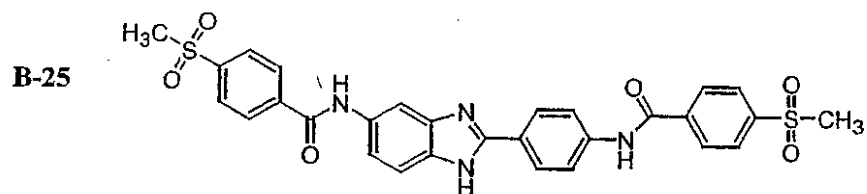
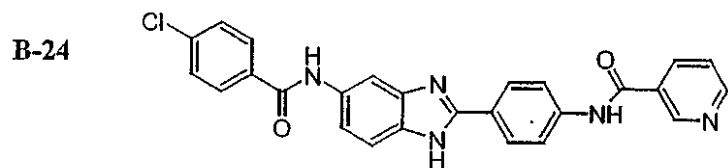
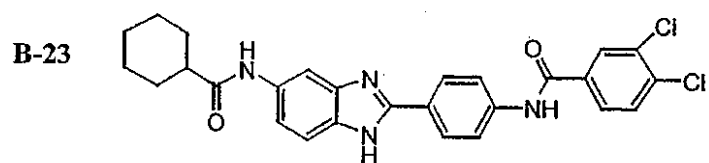
10

20

30

40

【化 40】



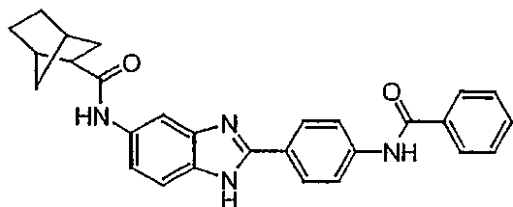
10

20

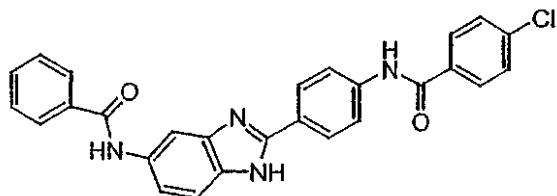
30

40

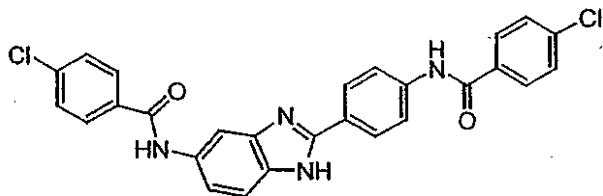
B-33



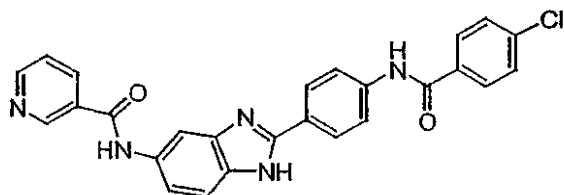
10



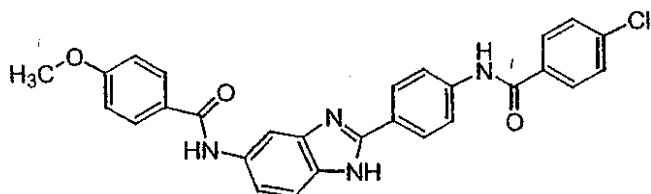
20



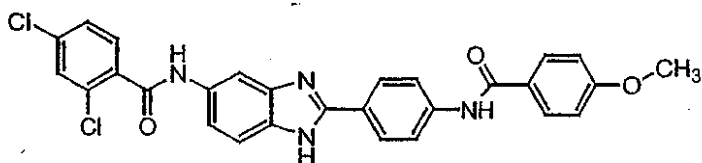
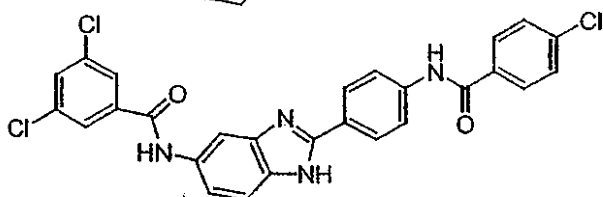
30



40

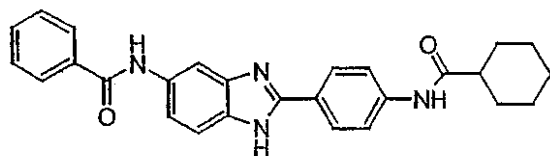


B-40

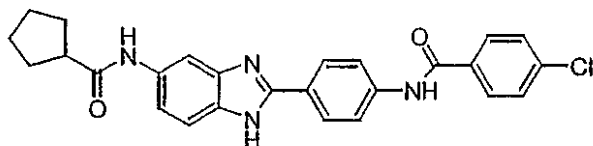
CC(=O)Nc1ccc2c(c1)c(c[nH]2)-c3ccc(NC(=O)c4ccc(Cl)cc4)cc3

【化 4 2】

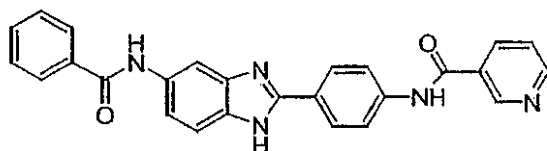
B-42



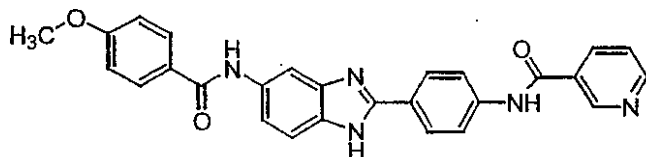
B-43



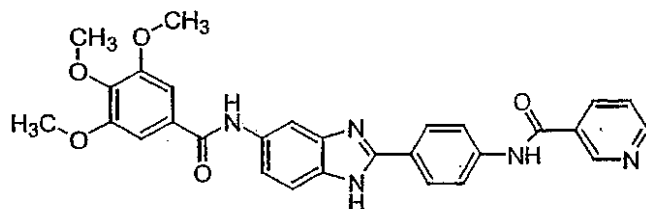
B-44



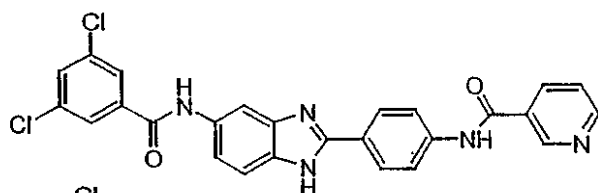
B-45



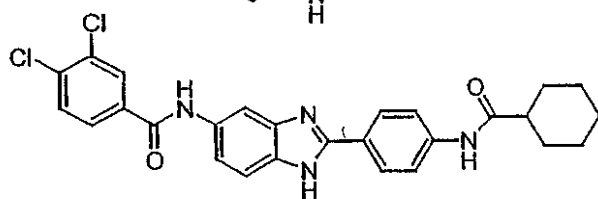
B-48



B-49



B-50



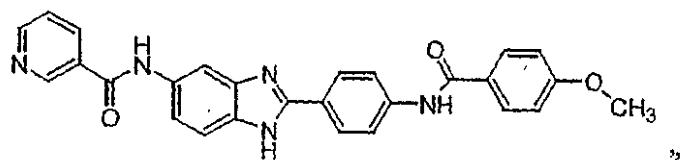
10

20

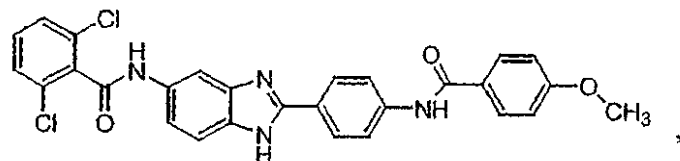
30

【化 4 3】

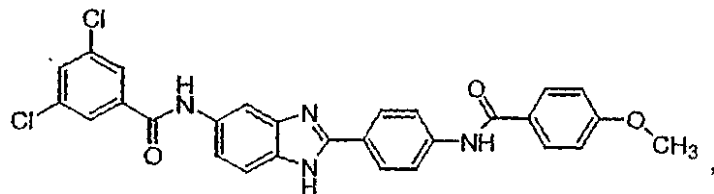
B-54



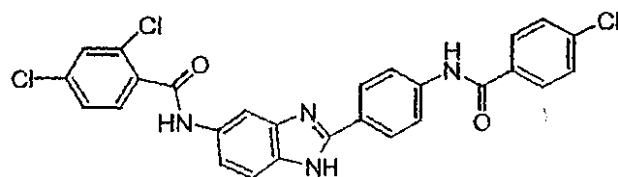
B-55



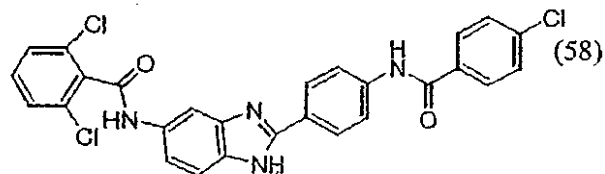
B-56



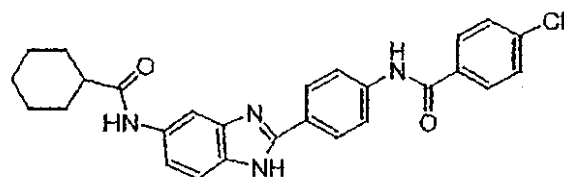
B-57



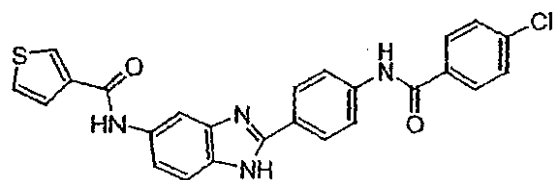
B-58



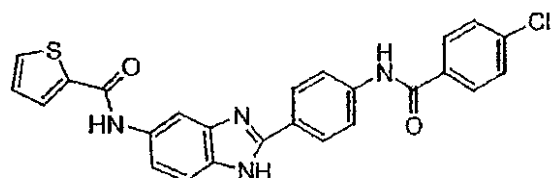
B-59



B-60



B-61



10

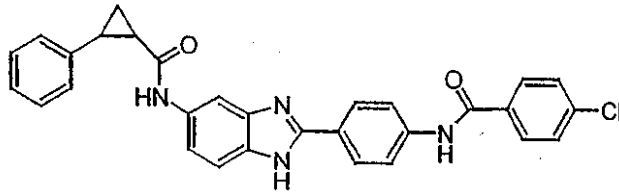
20

30

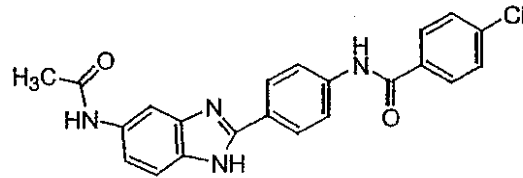
40

【化 4 4】

B-62

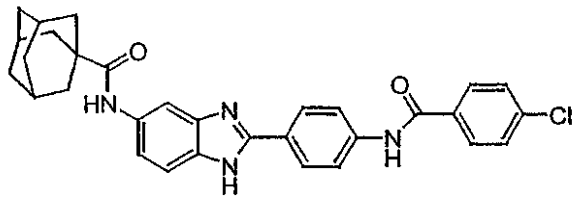


B-63

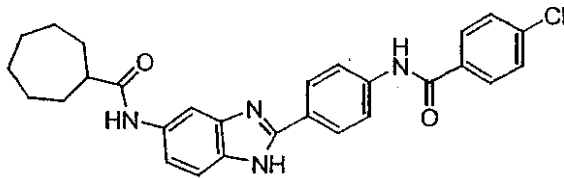


10

B-64

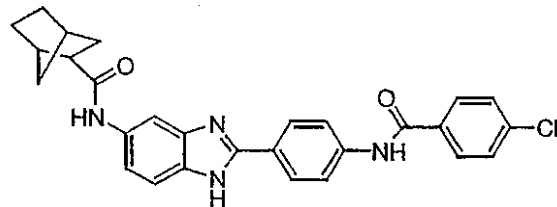


B-65



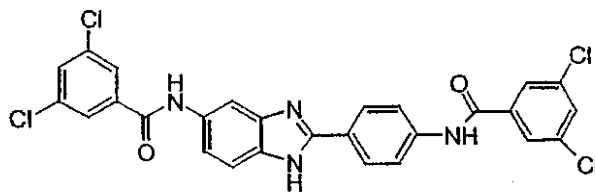
20

B-66

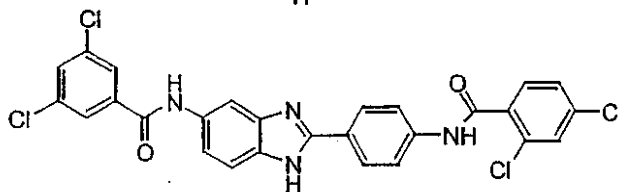


30

B-67

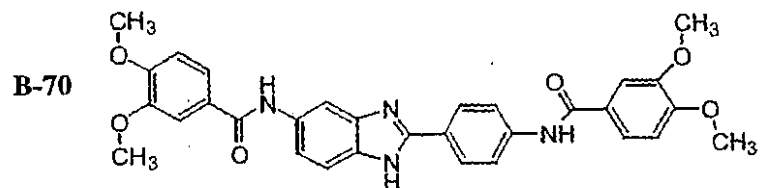
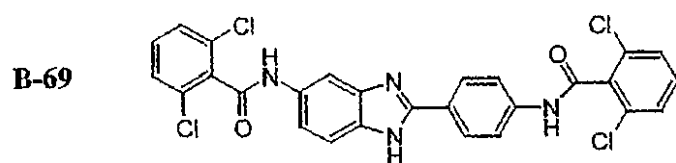


B-68

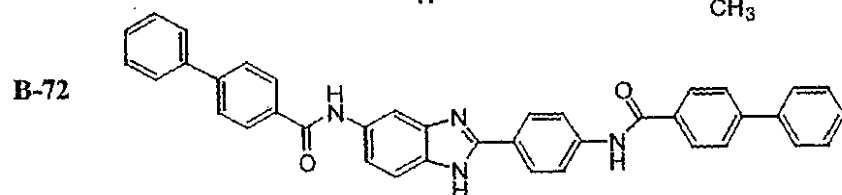
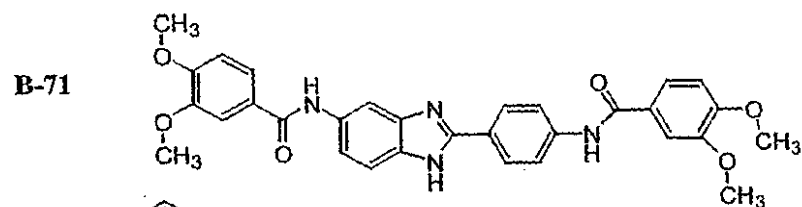


40

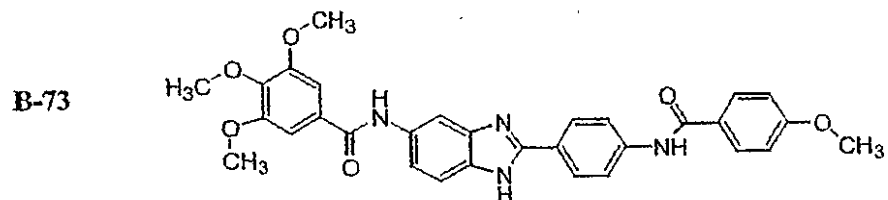
【化 4 5】



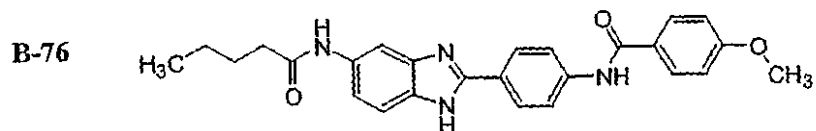
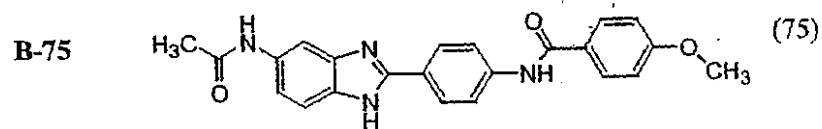
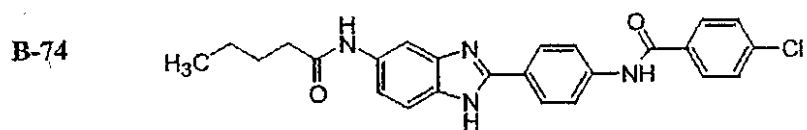
10



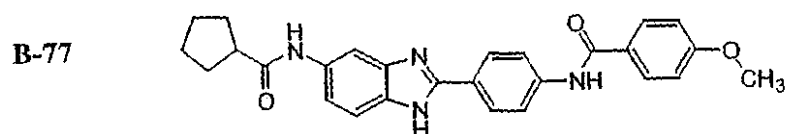
20



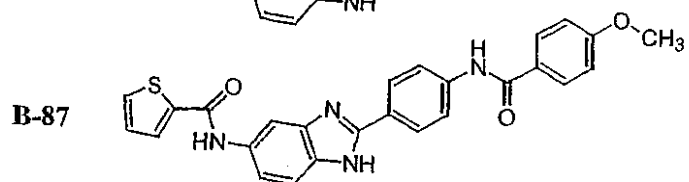
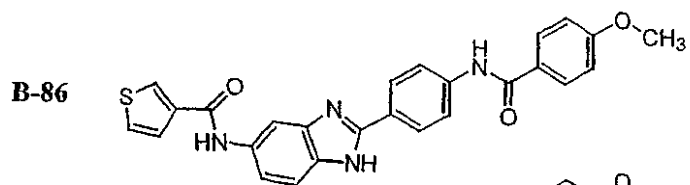
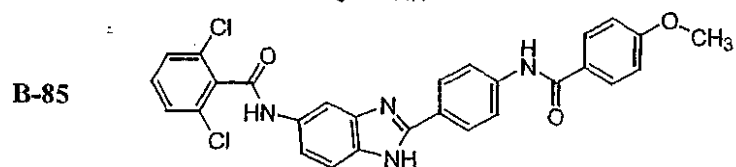
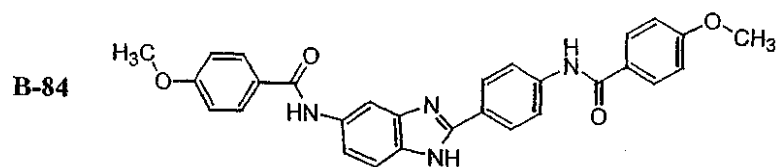
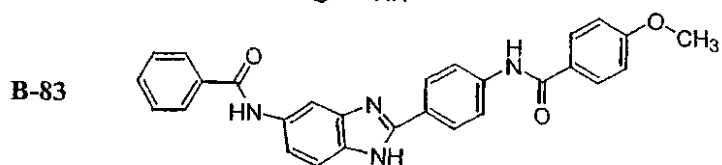
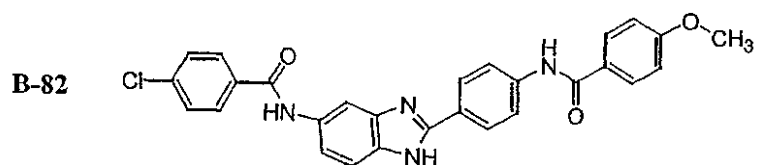
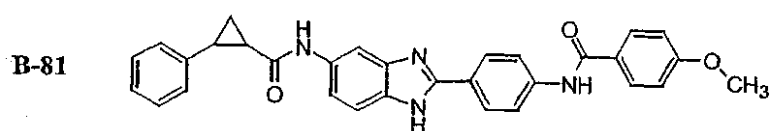
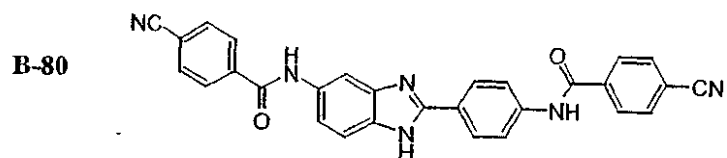
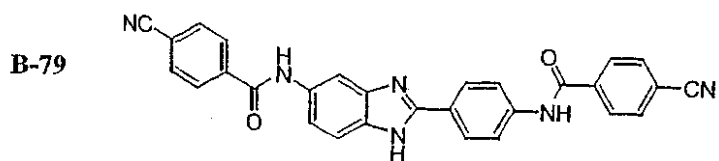
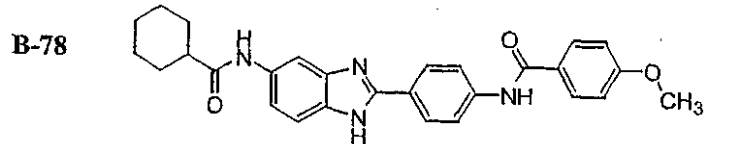
30



40



【化 4 6】



10

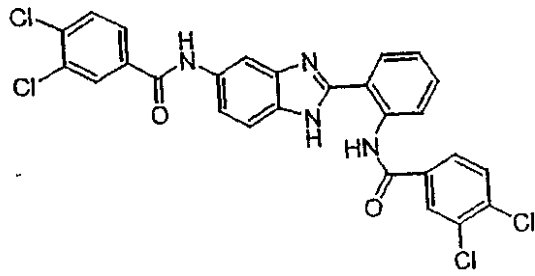
20

30

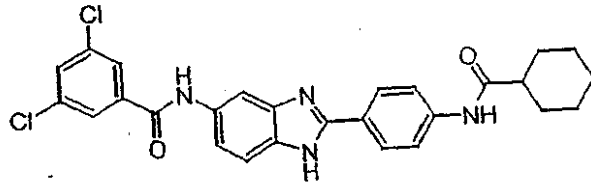
40

【化 4 7】

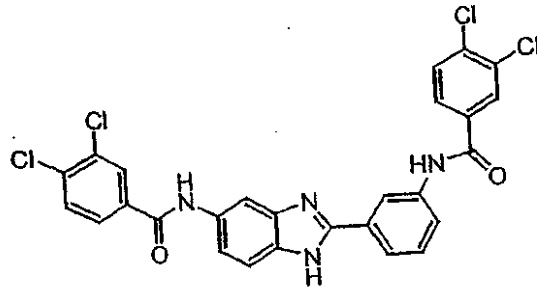
B-88



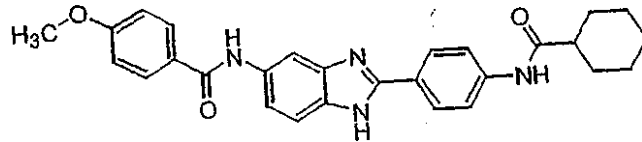
B-89



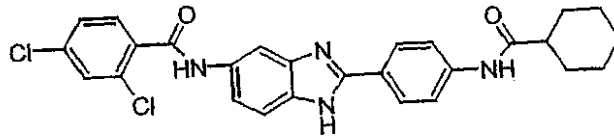
B-90



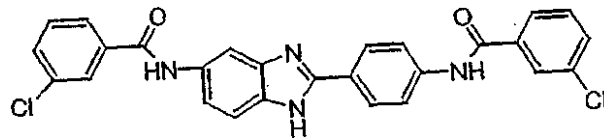
B-94



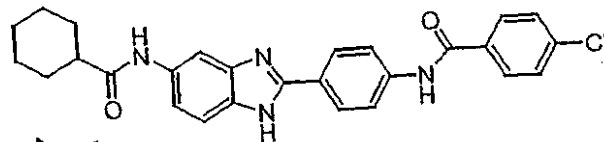
B-95



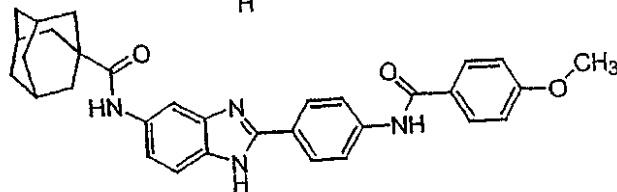
B-97



B-99



B-100



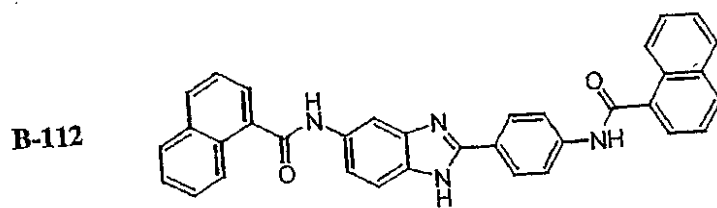
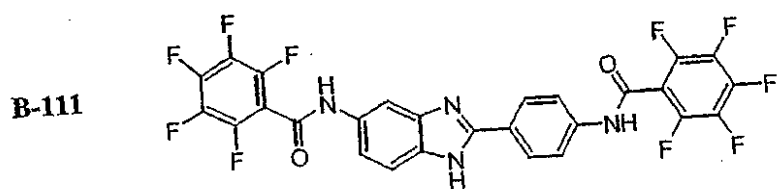
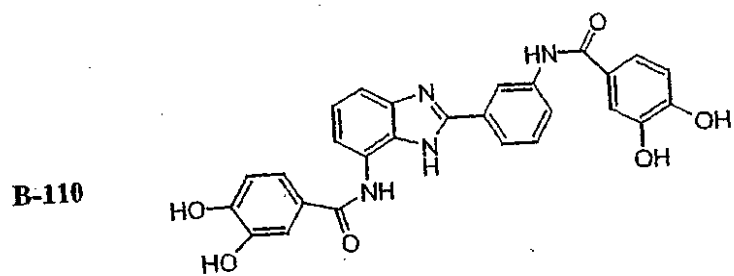
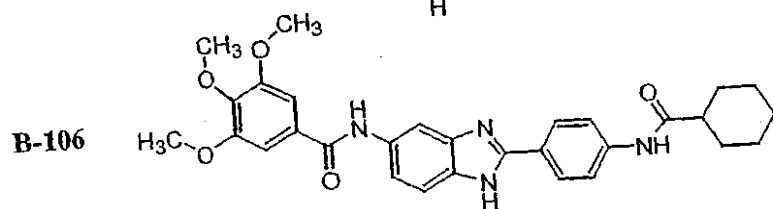
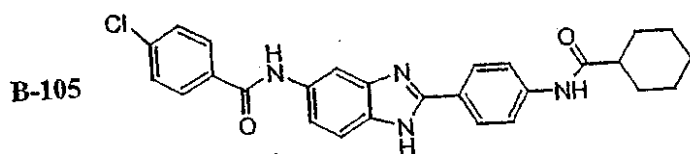
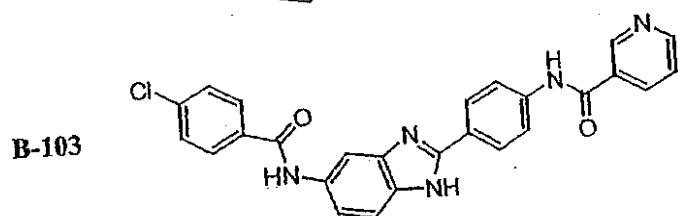
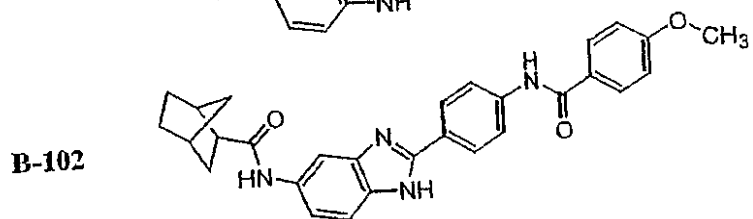
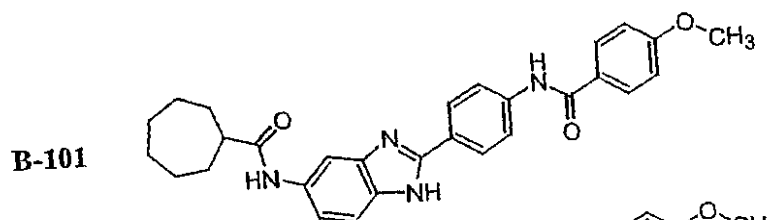
10

20

30

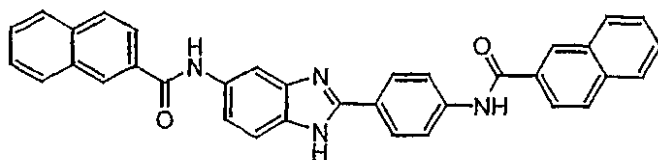
40

【化 4 8】

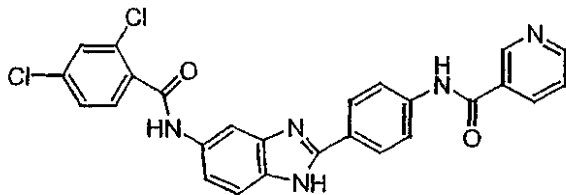


【化 4 9】

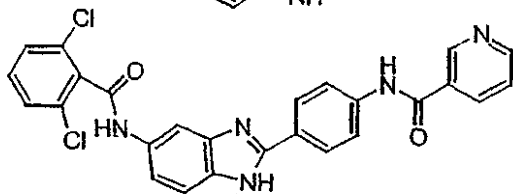
B-113



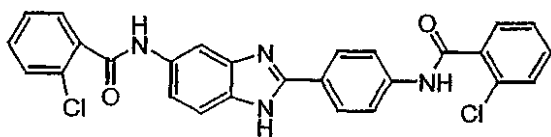
B-115



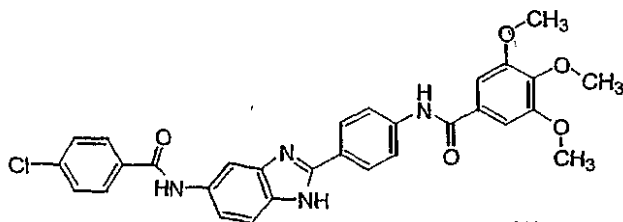
B-116



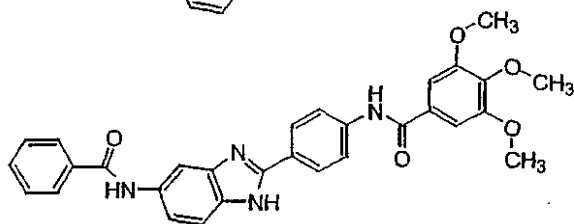
B-141



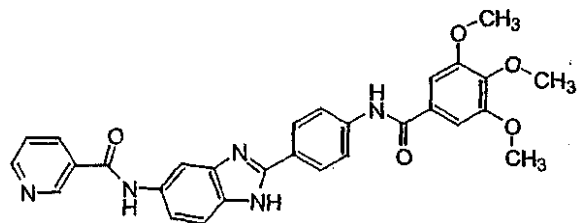
B-142



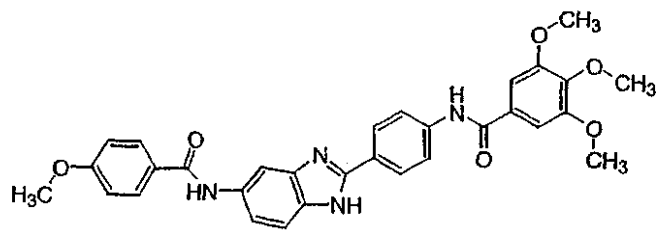
B-143



B-144



B-145



10

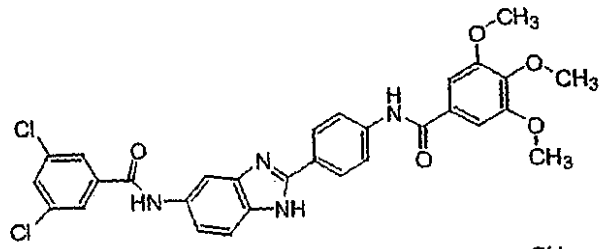
20

30

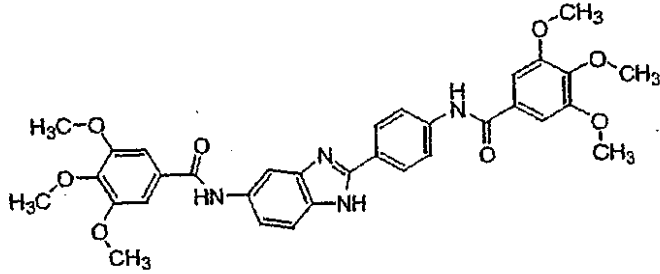
40

【化 50】

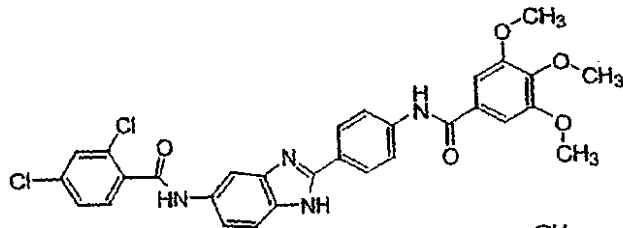
B-146



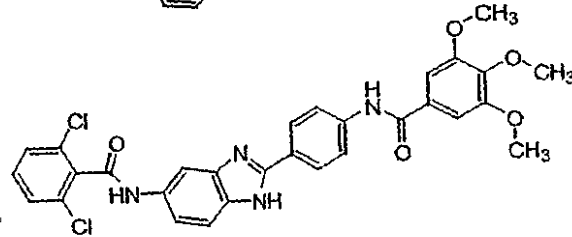
B-147



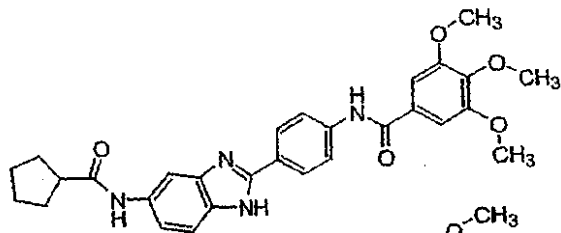
B-148



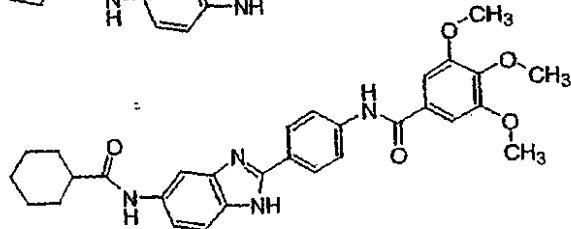
B-149



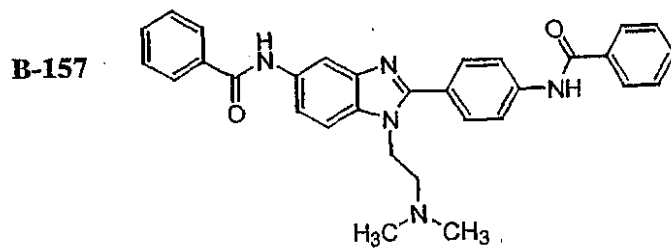
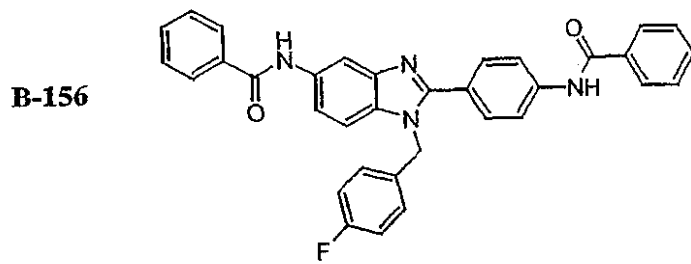
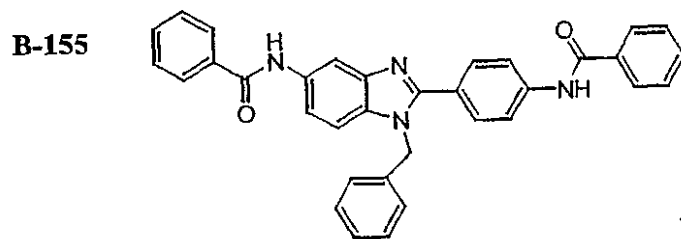
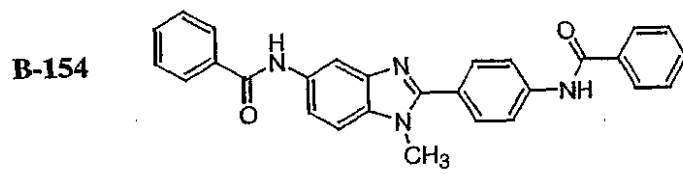
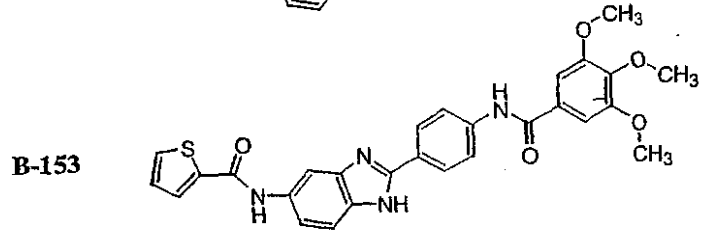
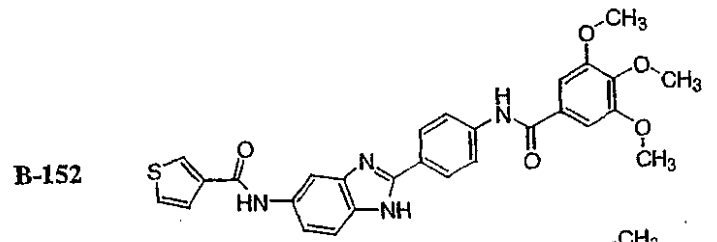
B-150



B-151



【化 5 1】



10

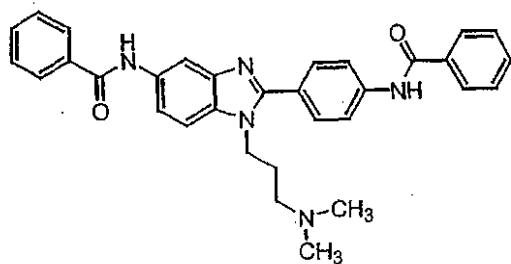
20

30

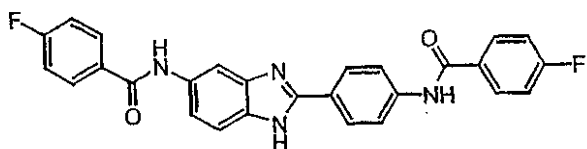
40

【化 5 2】

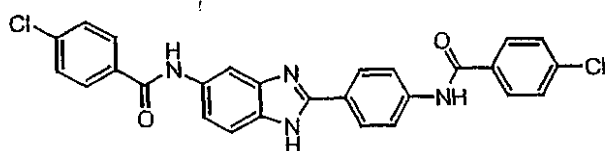
B-158



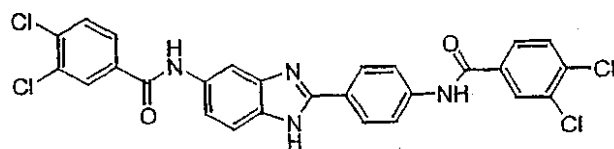
B-159



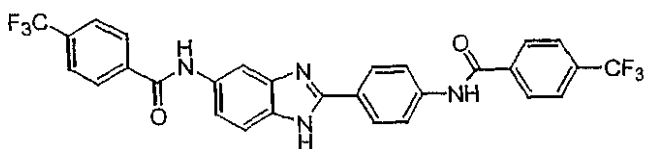
B-160



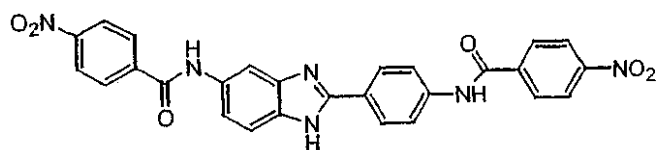
B-161



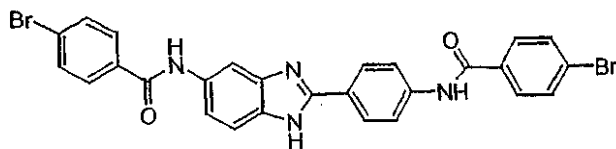
B-162



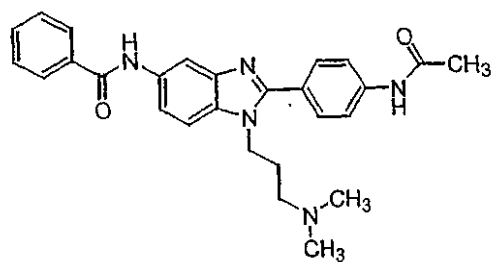
B-165



B-166



B-167



10

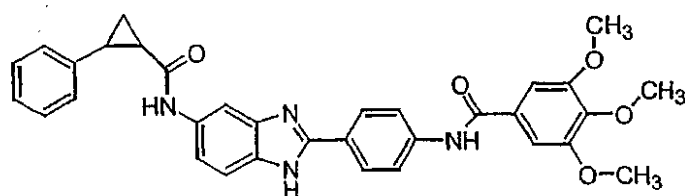
20

30

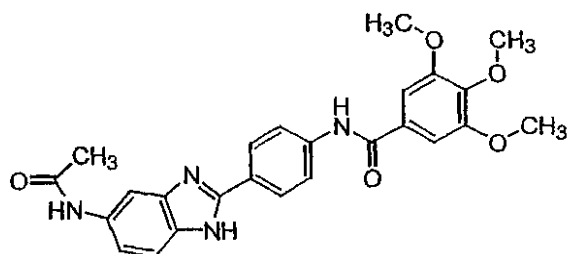
40

【化 5 3】

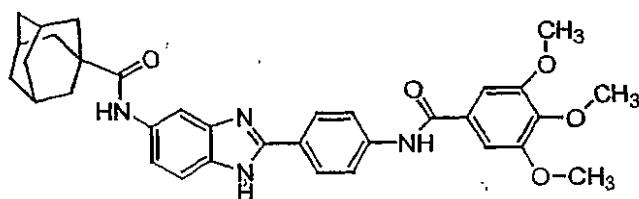
B-168



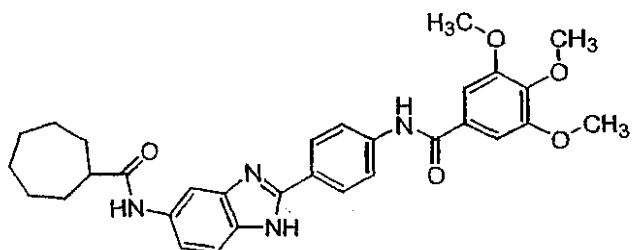
B-169



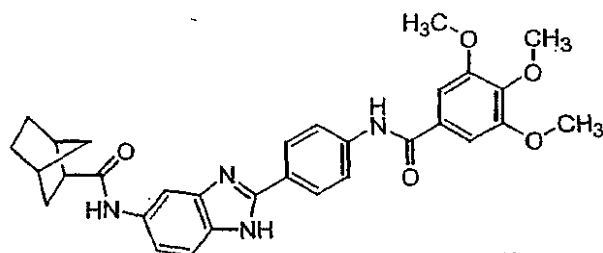
B-170



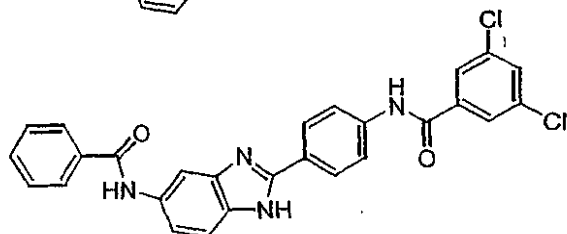
B-171



B-172



B-173



10

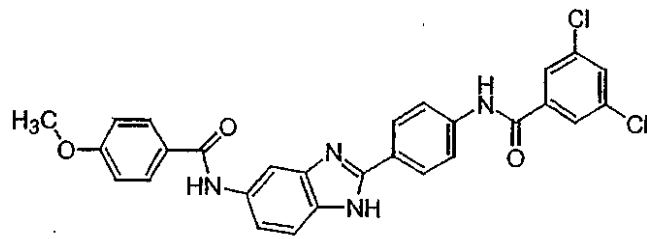
20

30

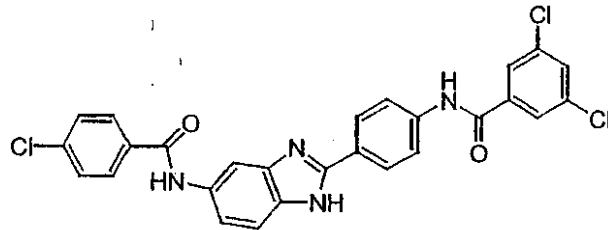
40

【化 5 4】

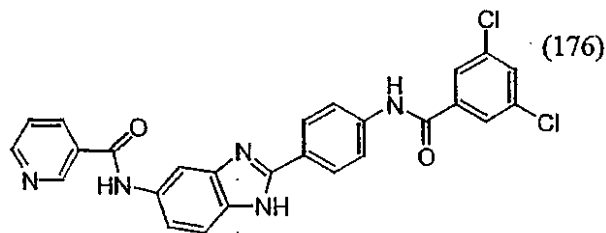
B-174



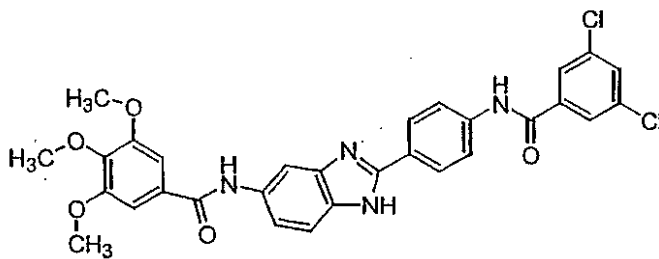
B-175



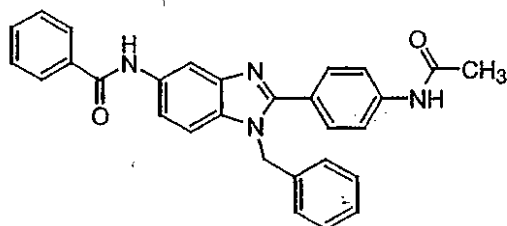
B-176



B-177



B-178



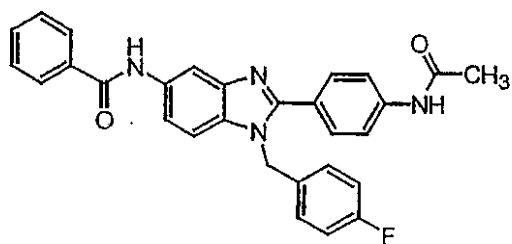
10

20

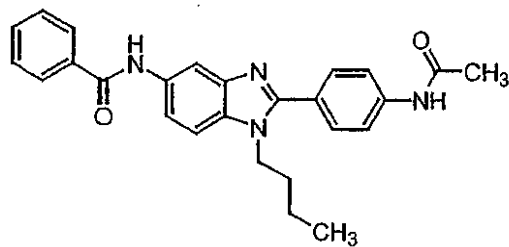
30

【化 5 5】

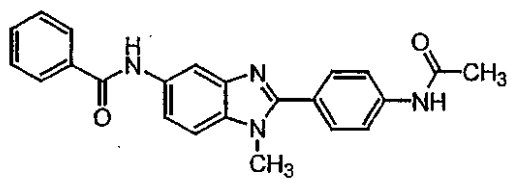
B-179



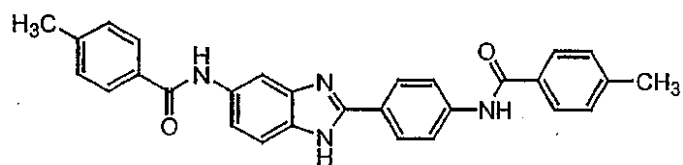
B-180



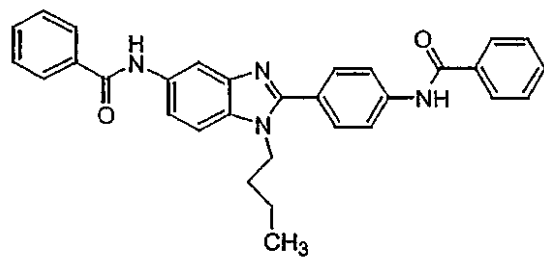
B-181



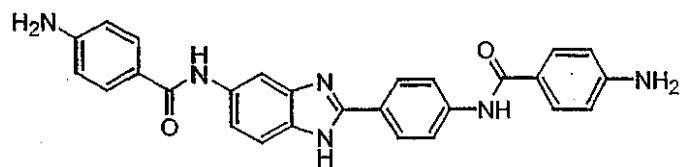
B-182



B-183



B-184



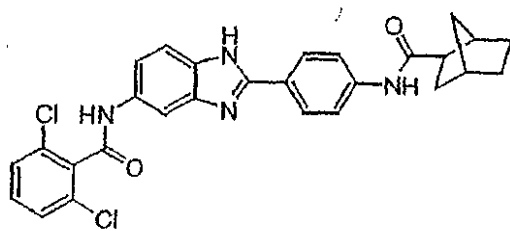
10

20

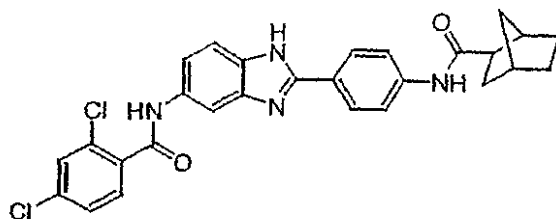
30

【化 5 6】

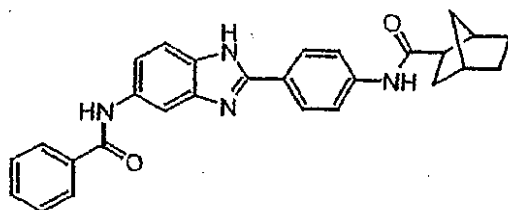
B-187



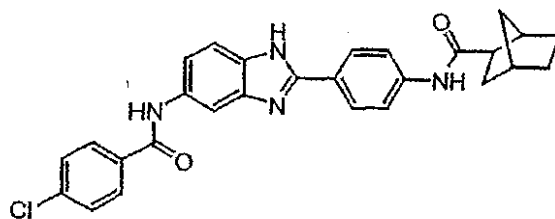
B-188



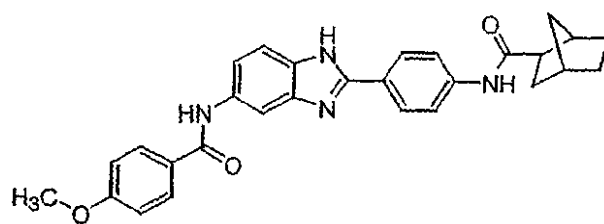
B-189



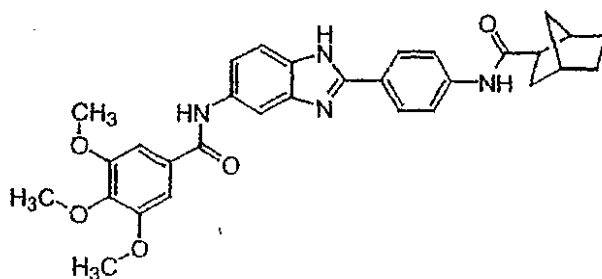
B-190



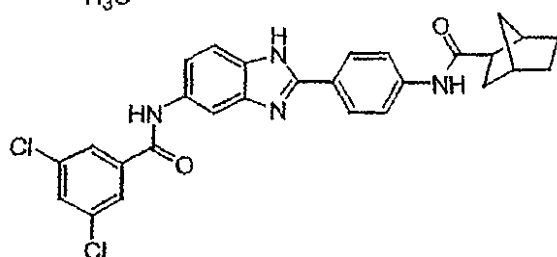
B-191



B-193



B-194



10

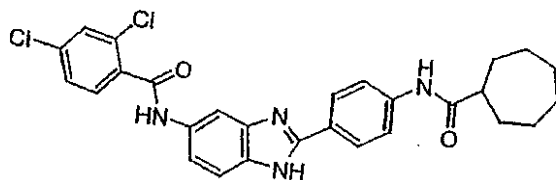
20

30

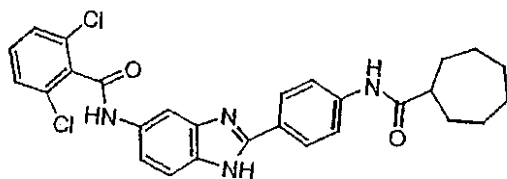
40

【化 57】

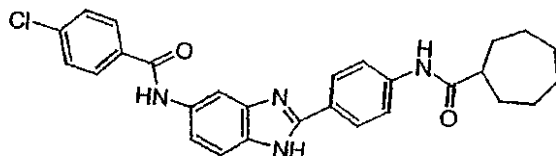
B-195



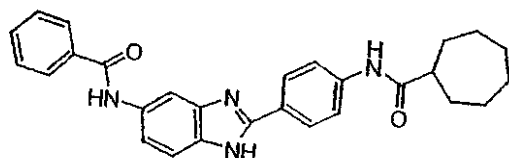
B-196



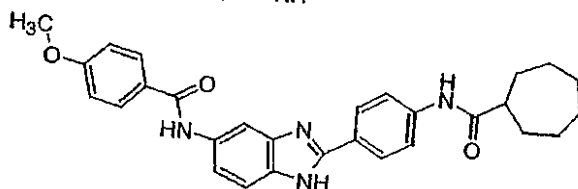
B-199



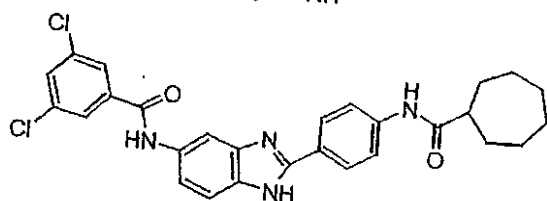
B-200



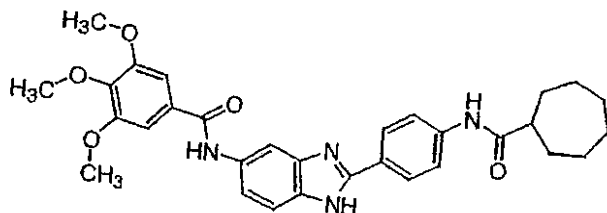
B-202



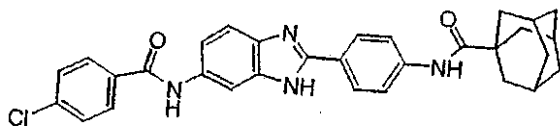
B-203



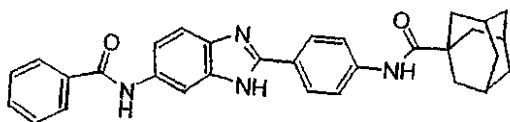
B-204



B-207



B-208



10

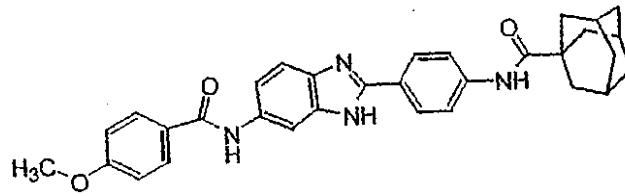
20

30

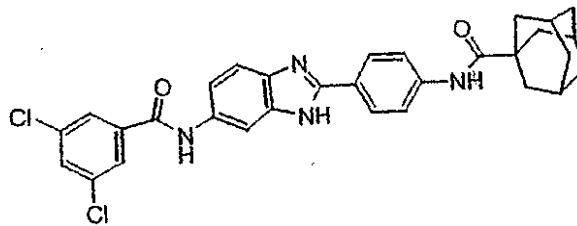
40

【化 5 8】

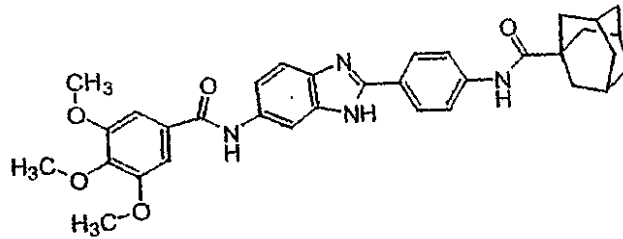
B-210



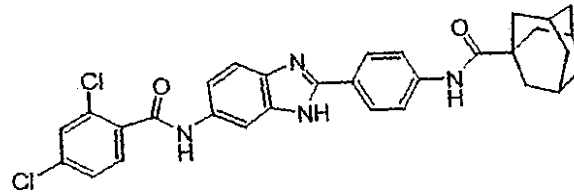
B-211



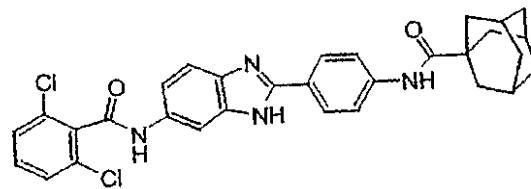
B-212



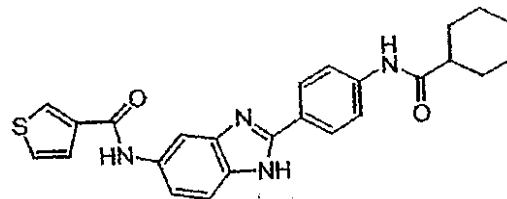
B-213



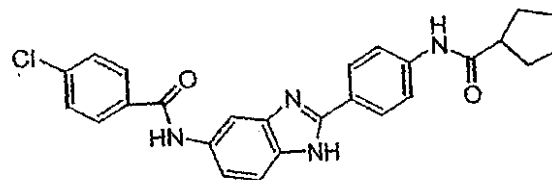
B-214



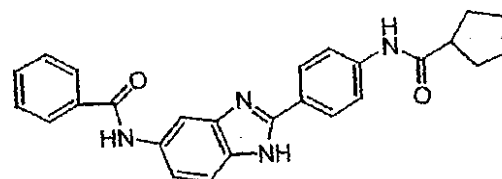
B-215



B-216



B-217



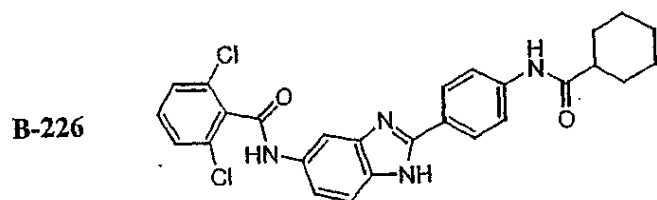
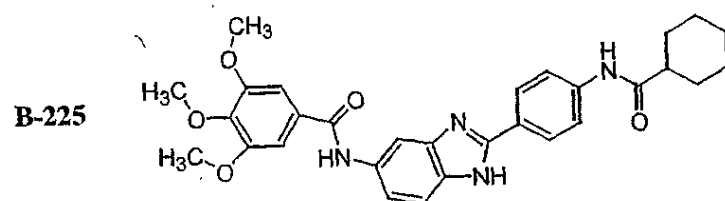
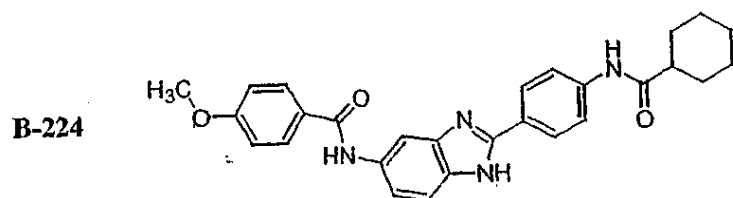
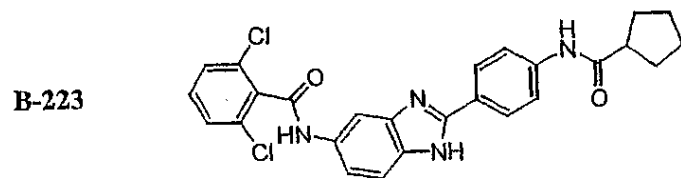
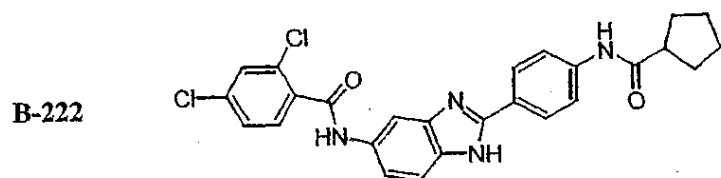
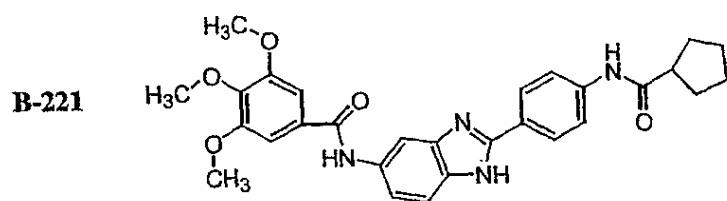
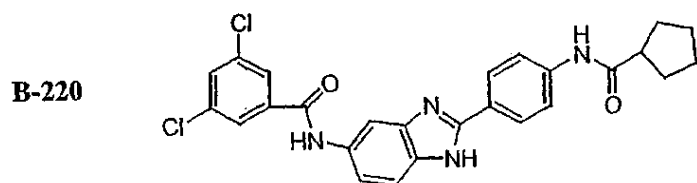
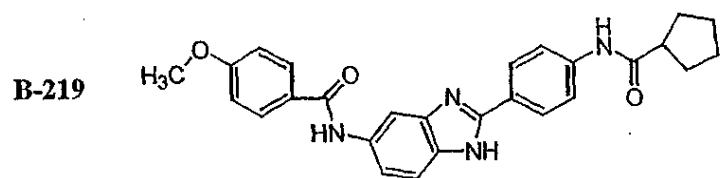
10

20

30

40

【化 5 9】



10

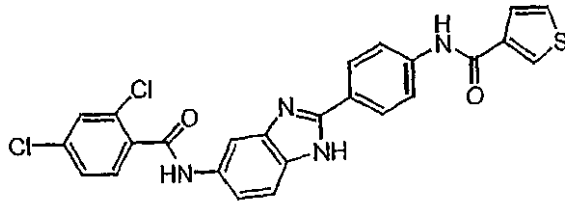
20

30

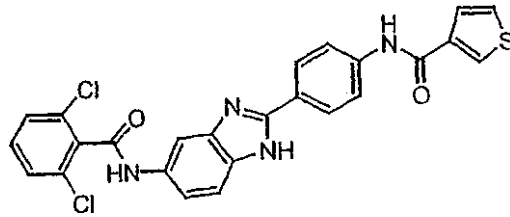
40

【化 6 0】

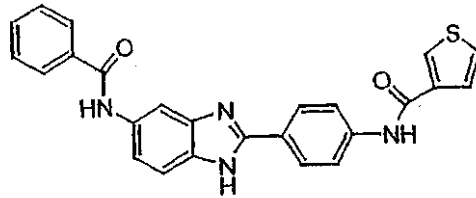
B-227



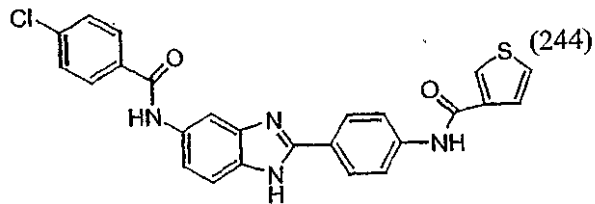
B-228



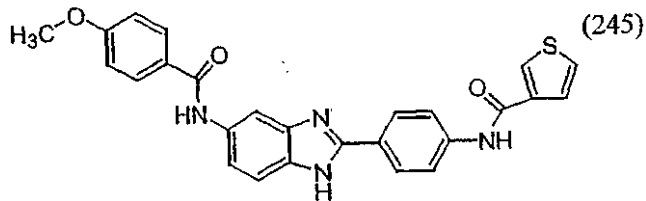
B-243



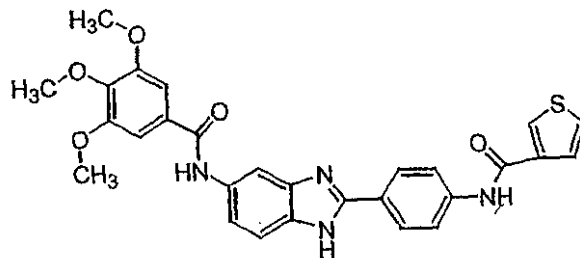
B-244



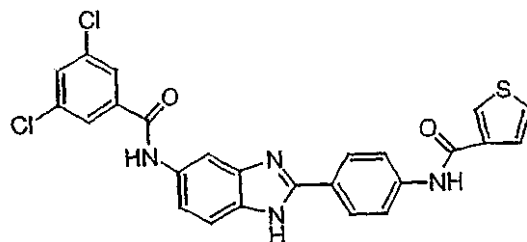
B-245



B-247

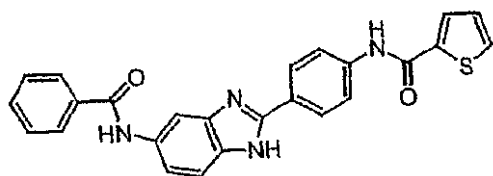


B-248

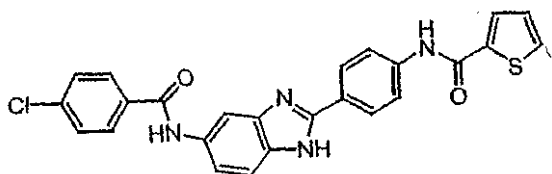


【化 6 1】

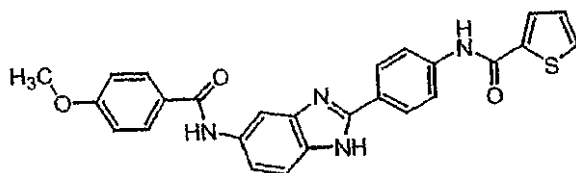
B-249



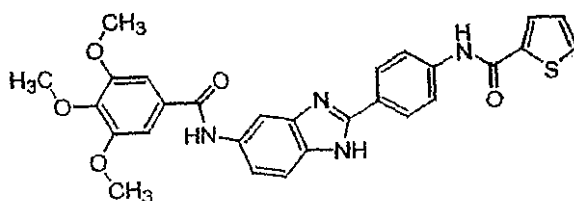
B-250



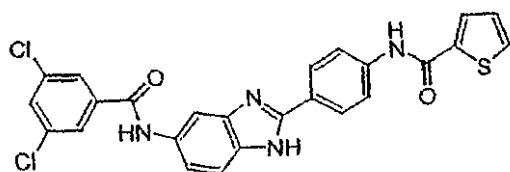
B-251



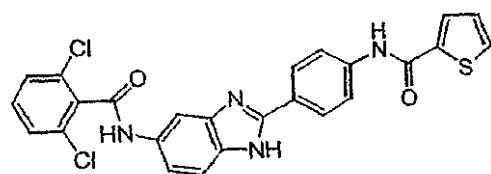
B-253



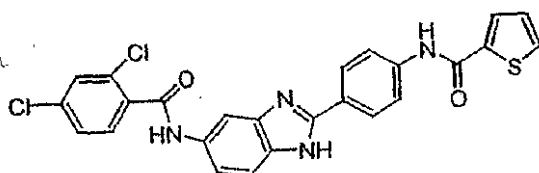
B-254



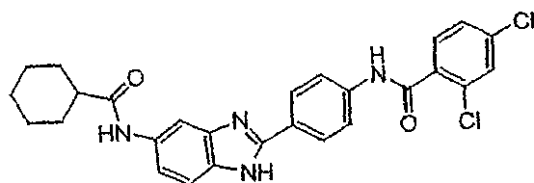
B-255



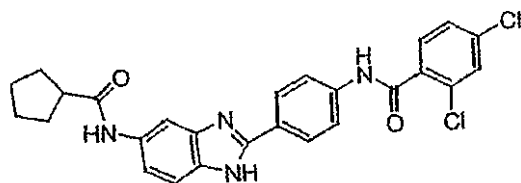
B-256



B-263



B-264



10

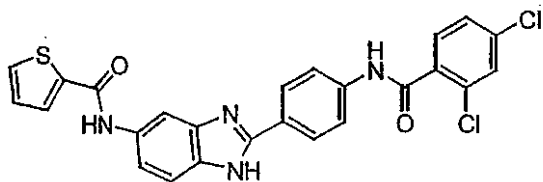
20

30

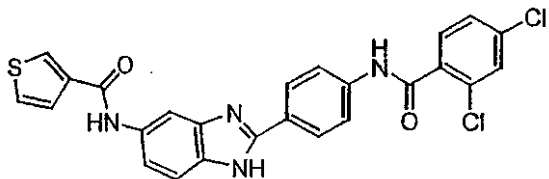
40

【化 6 2】

B-265

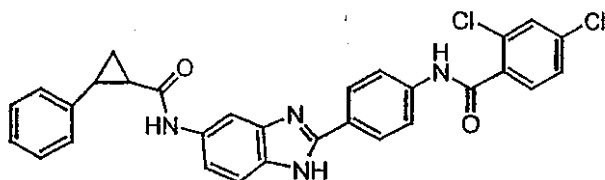


B-266

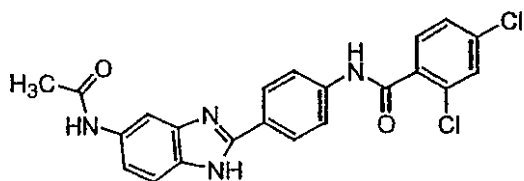


10

B-267

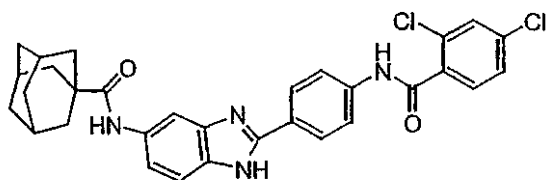


B-268

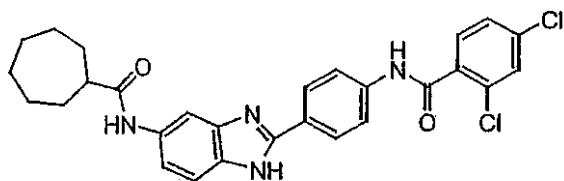


20

B-269

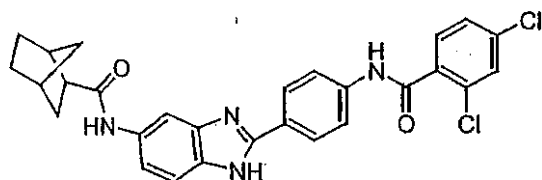


B-270



30

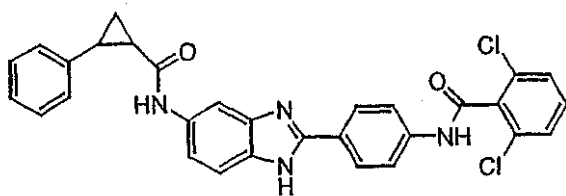
B-271



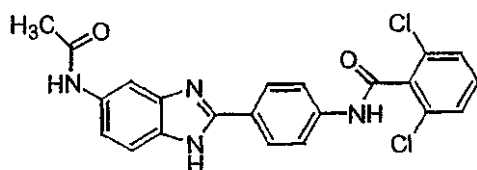
40

【化 6 3】

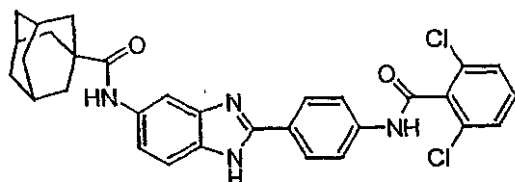
B-272



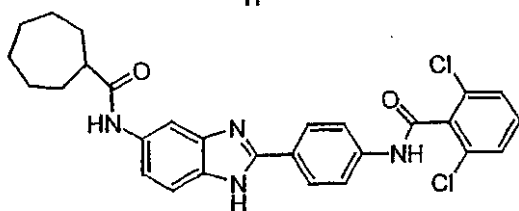
B-273



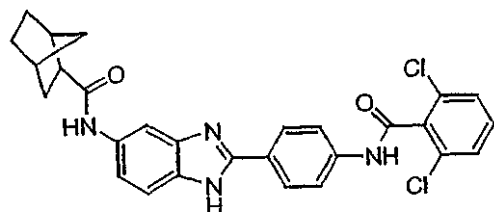
B-274



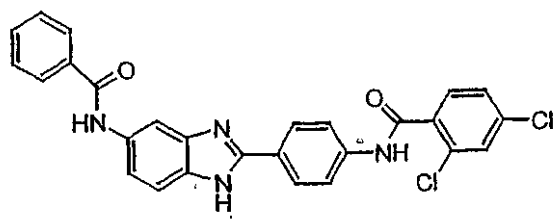
B-275



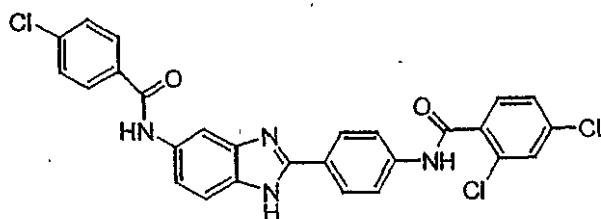
B-276



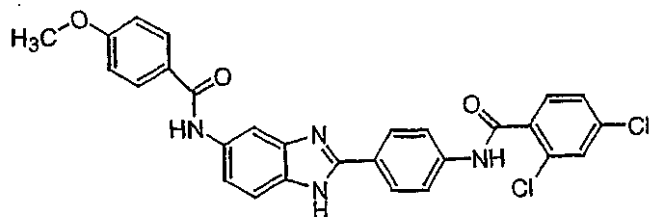
B-277



B-278



B-279



10

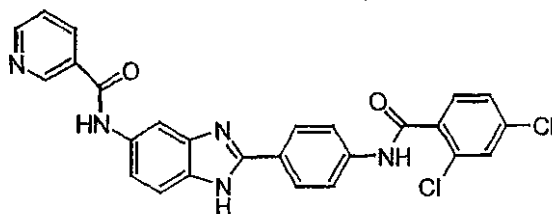
20

30

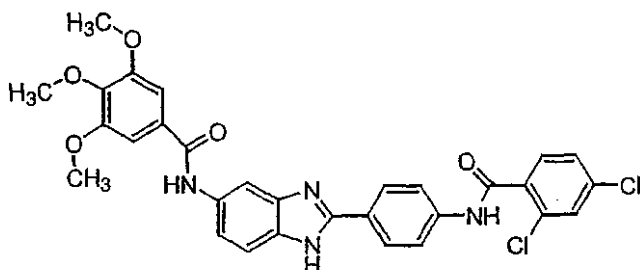
40

【化 6 4】

B-280

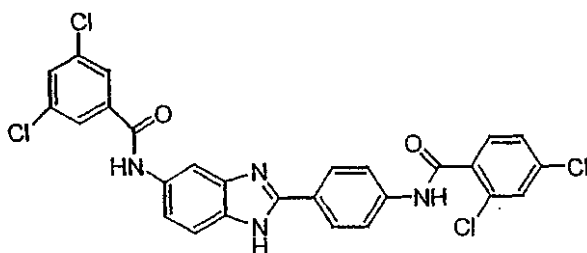


B-281



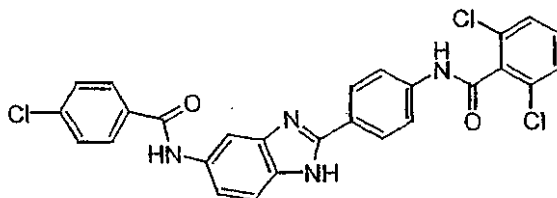
10

B-282

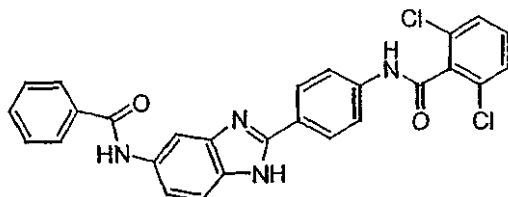


20

B-283

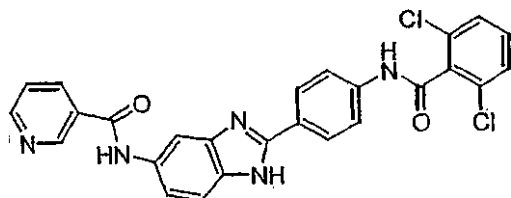


B-284



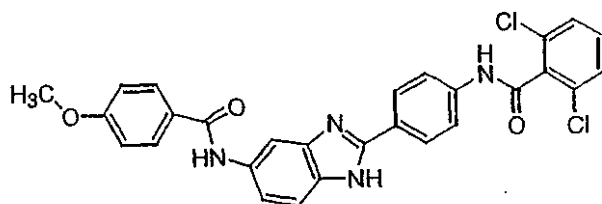
30

B-285



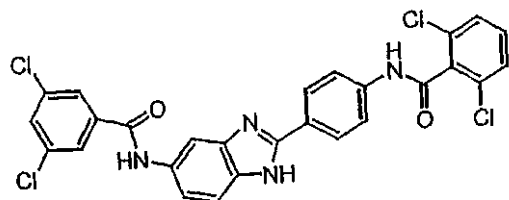
40

B-286

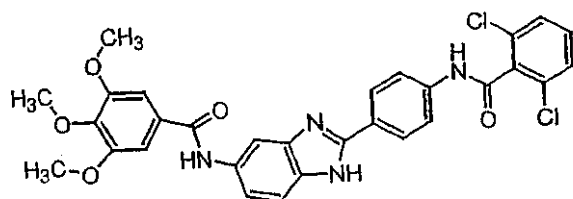


【化 6 5】

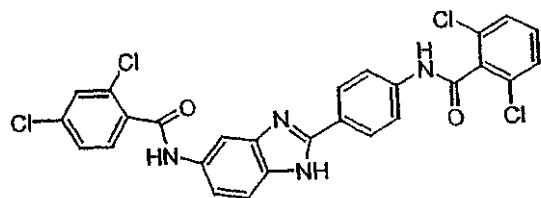
B-287



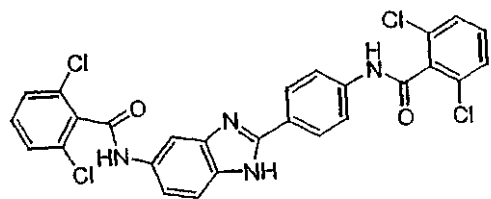
B-288



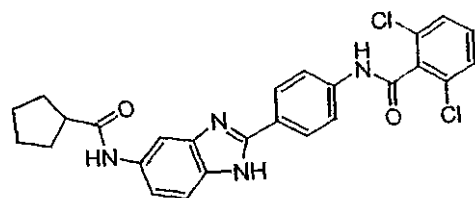
B-289



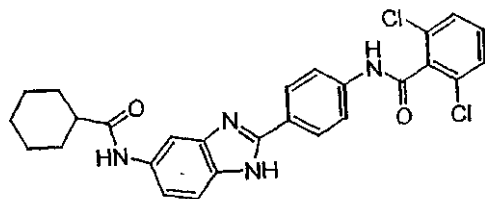
B-290



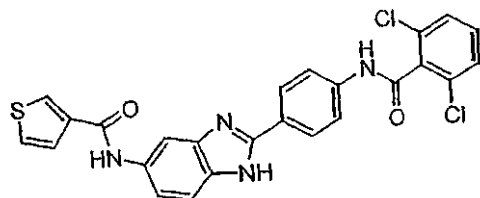
B-291



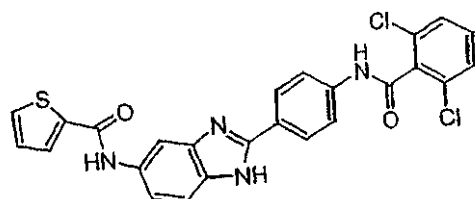
B-292



B-293



B-294



10

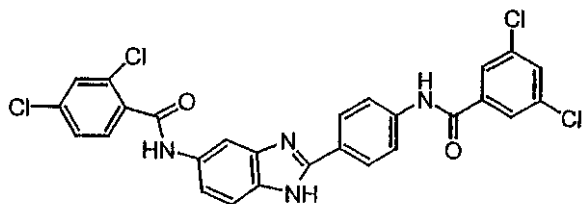
20

30

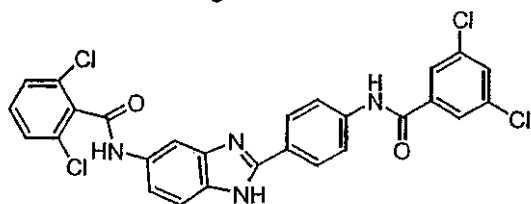
40

【化 6 6】

B-295

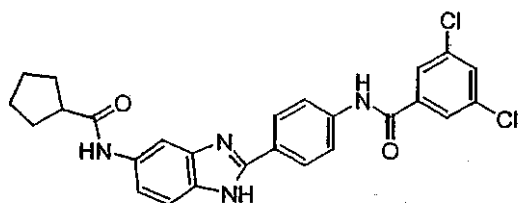


B-296

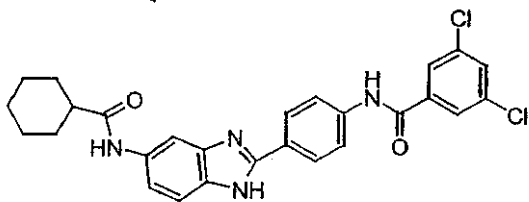


10

B-297

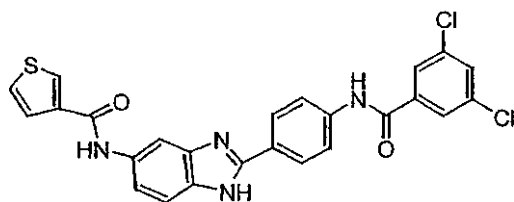


B-298



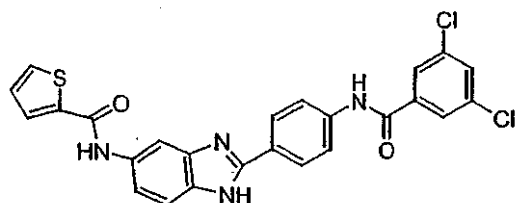
20

B-299

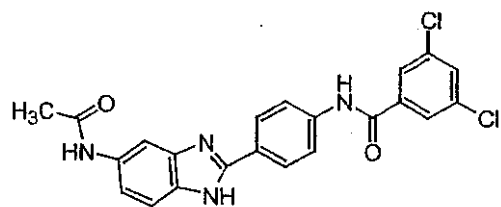


30

B-300

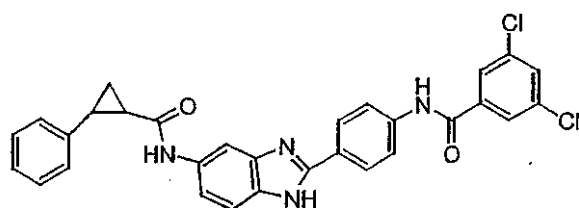


B-301



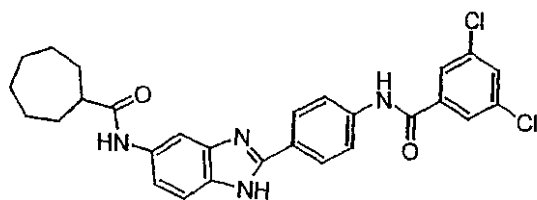
40

B-302

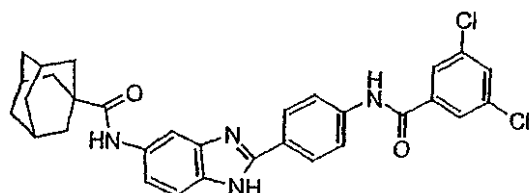


【化 6 7】

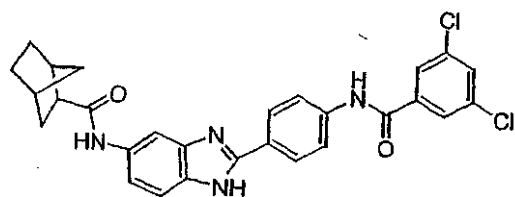
B-303



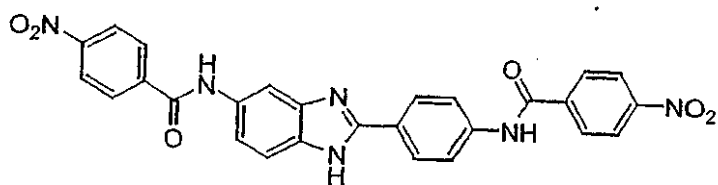
B-304



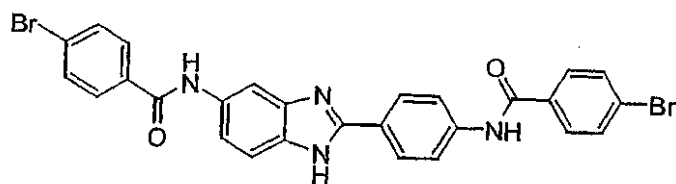
B-305



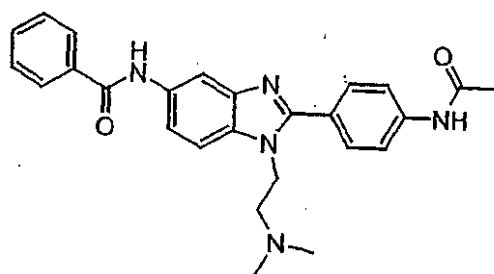
E-845



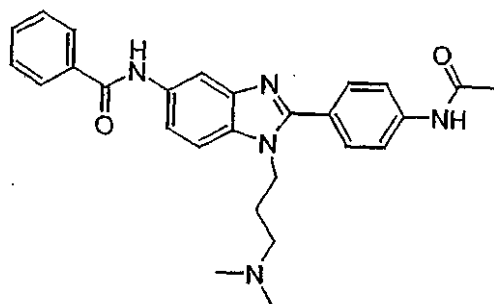
E-846



E-872



E-873



10

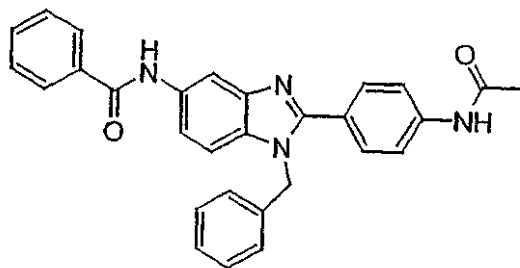
20

30

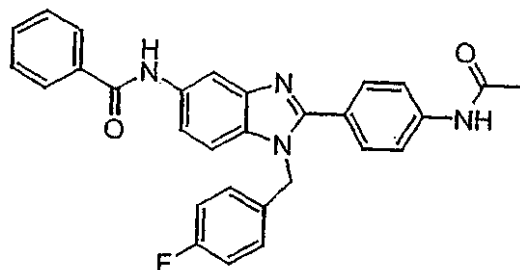
40

【化 68】

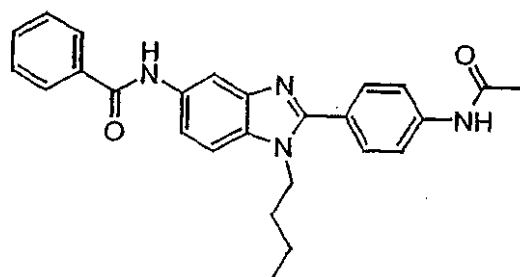
E-874



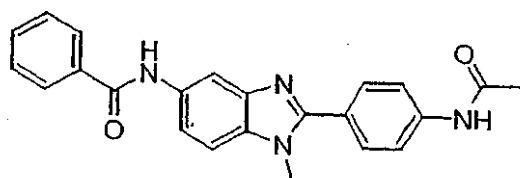
E-875



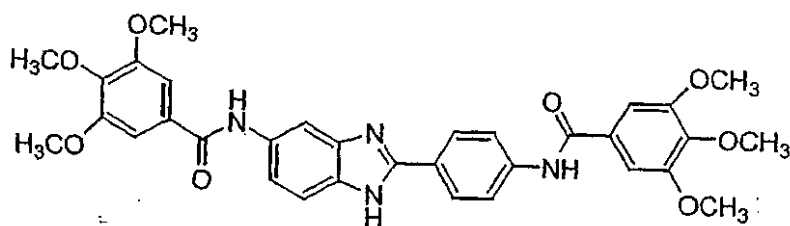
E-876



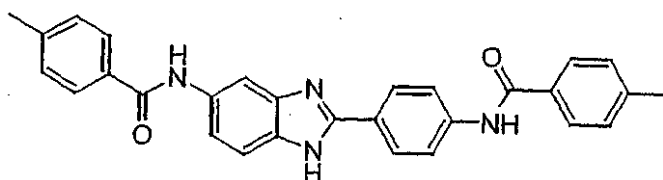
E-877



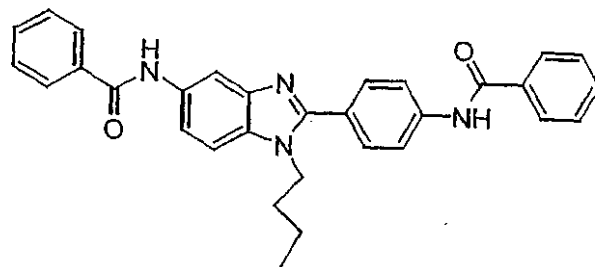
E-880



E-881



E-882



10

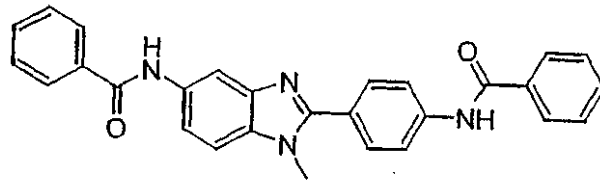
20

30

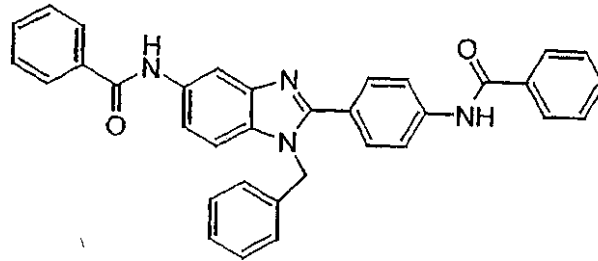
40

【化 6 9】

E-883

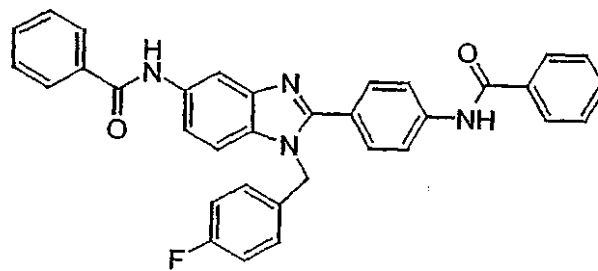


E-884



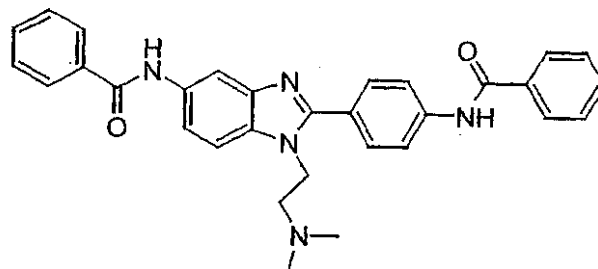
10

E-885



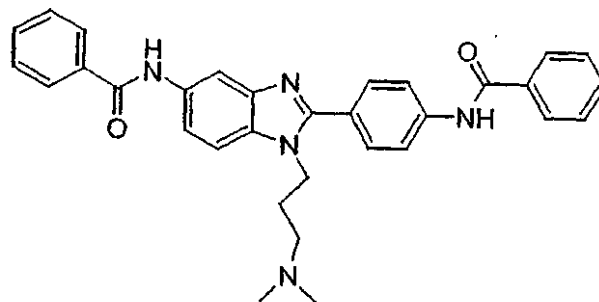
20

E-886

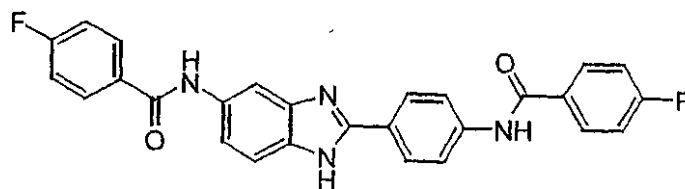


30

E-887

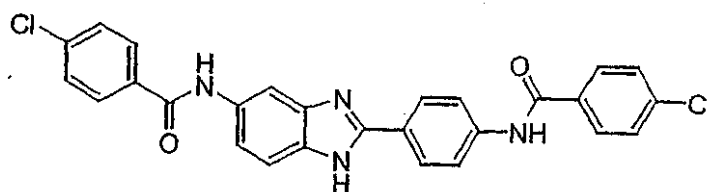


E-888



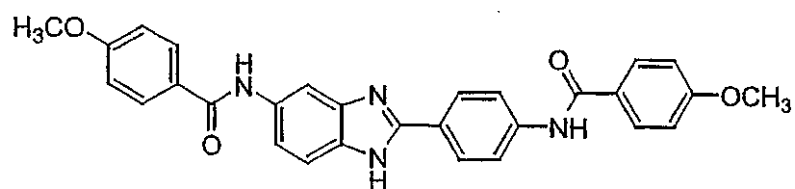
40

E-889

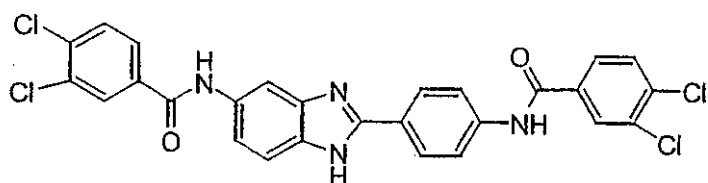


【化 7 0】

E-890

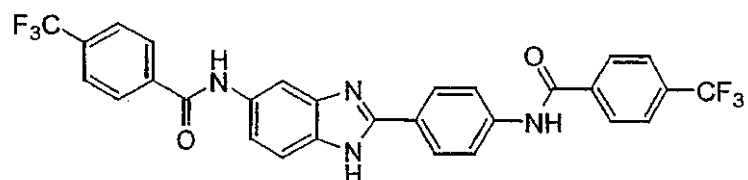


E-892

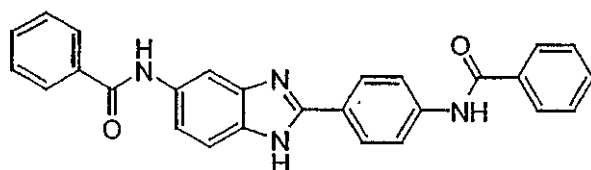


10

E-889

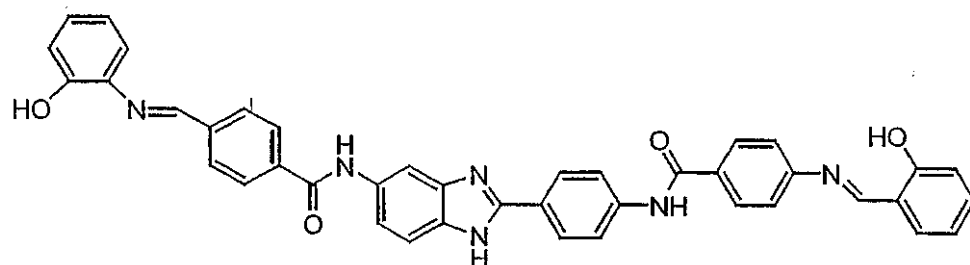


E-6357



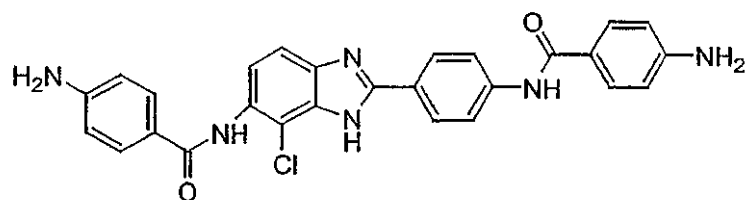
20

E-7514

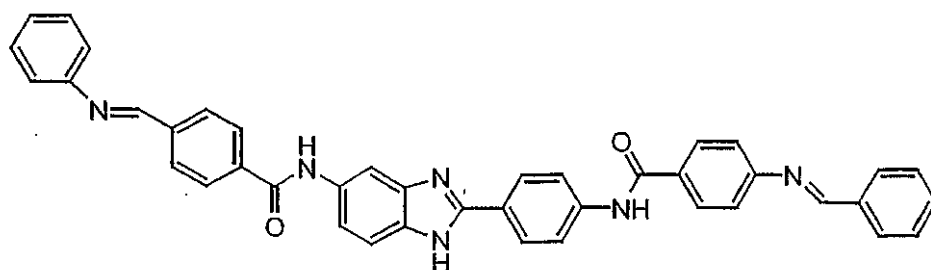


30

E-7787

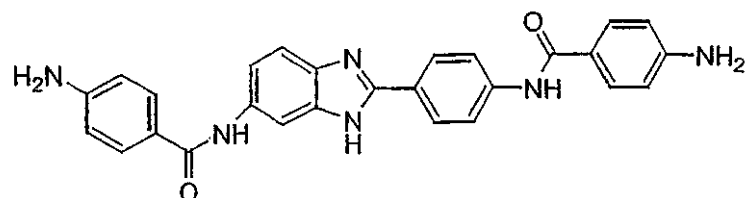


E-7931

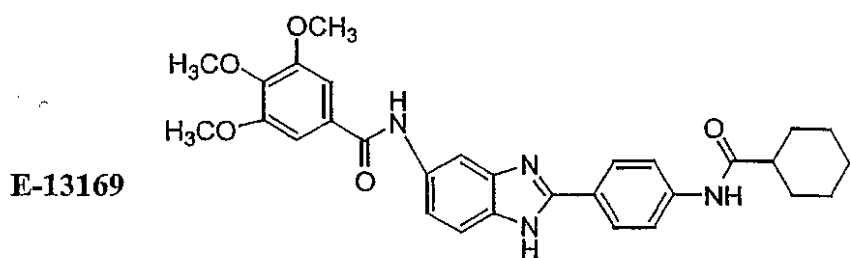
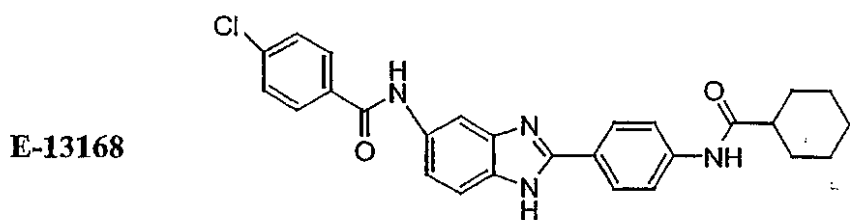
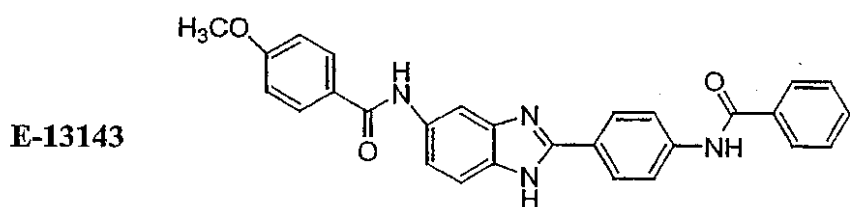
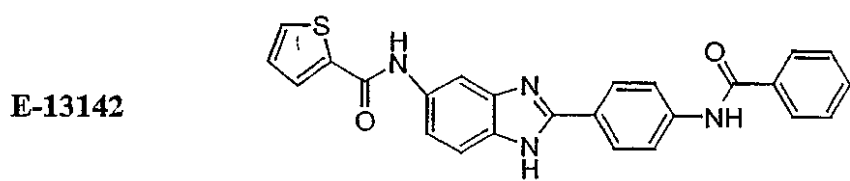
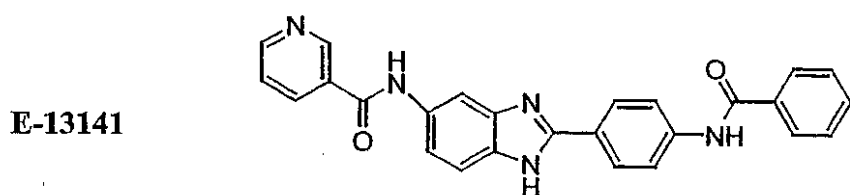
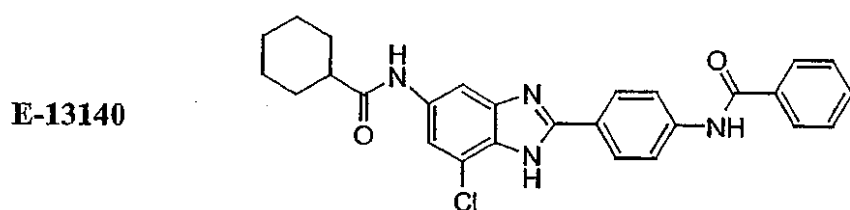
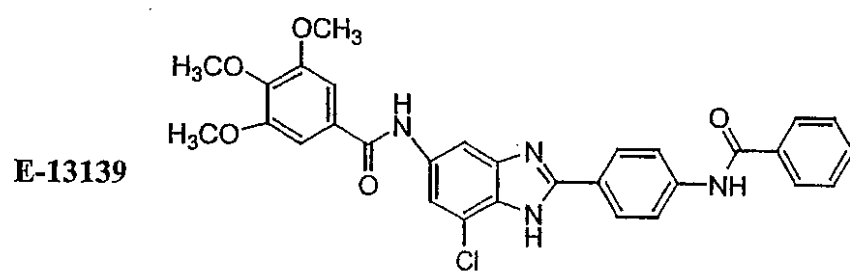


40

E-8416



【化 7 1】



10

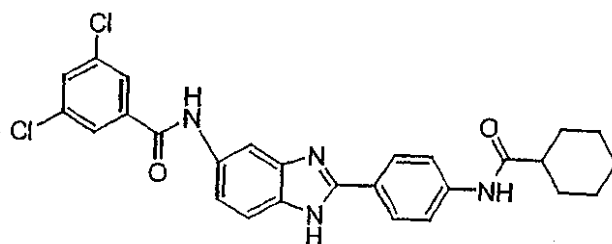
20

30

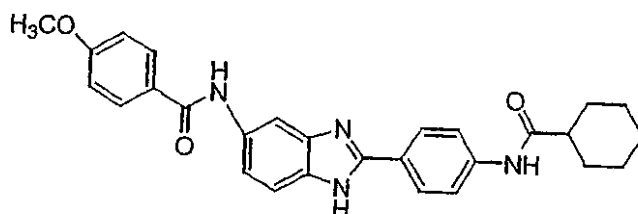
40

【化 7 2】

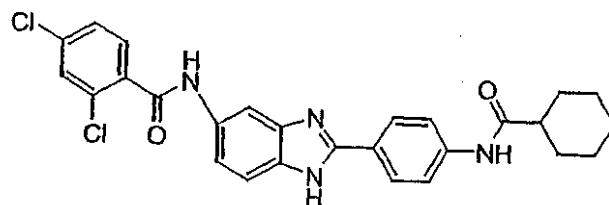
E-13192



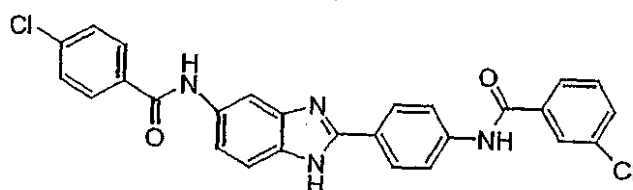
E-13199



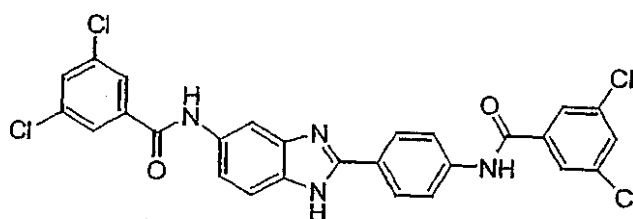
E-13201



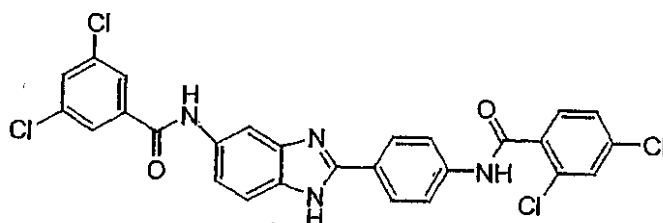
E-13204



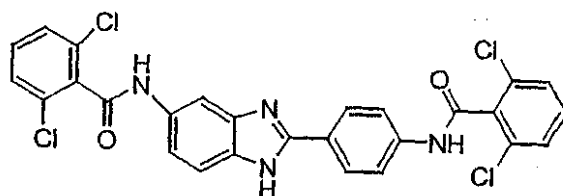
E-13205



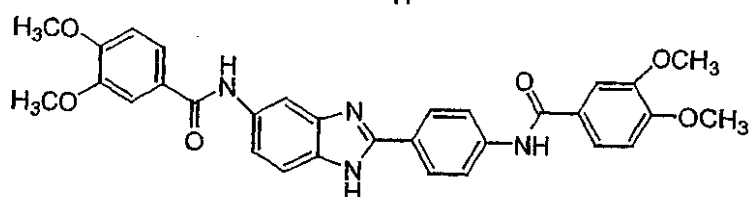
E-13206



E-13207



E-13208



10

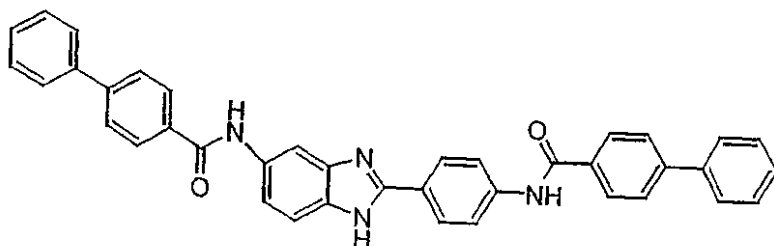
20

30

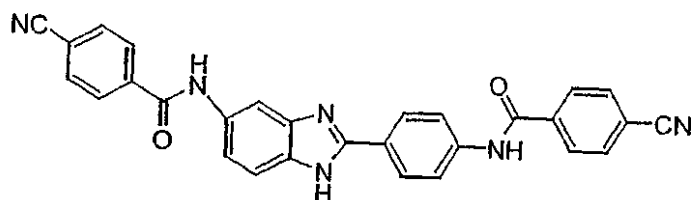
40

【化 7 3】

E-13209

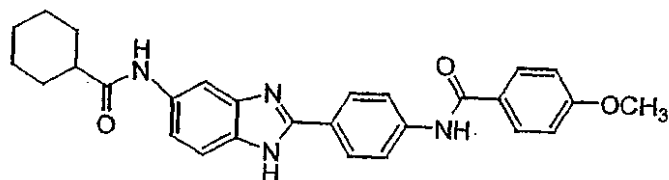


E-13210

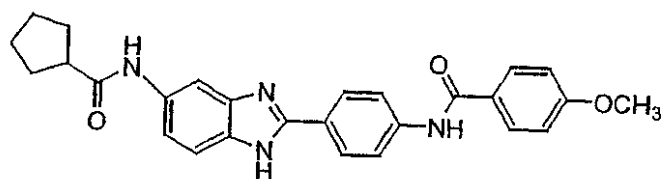


10

E-13211

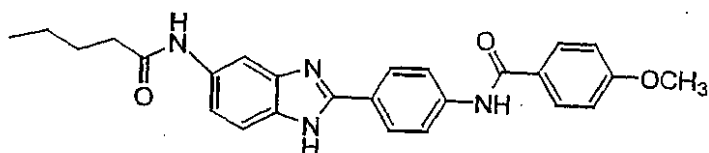


E-13212

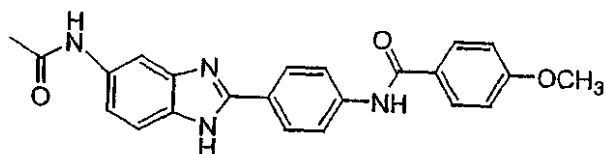


20

E-13213

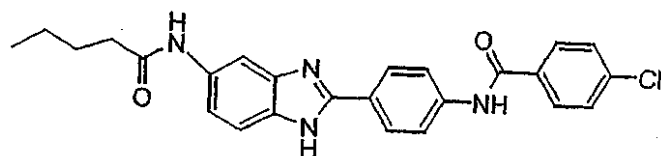


E-13214

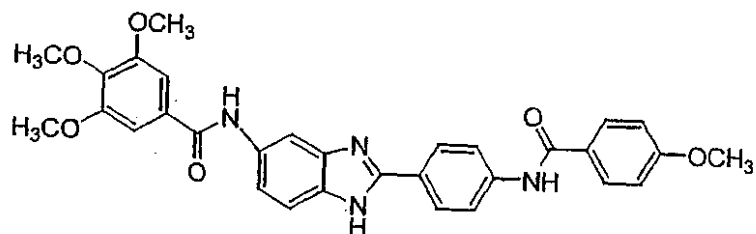


30

E-13215

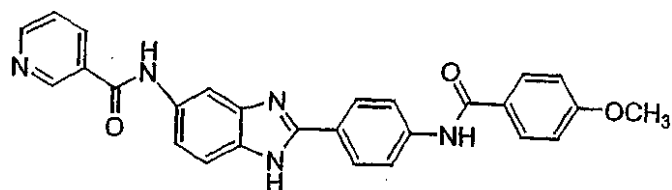


E-13216



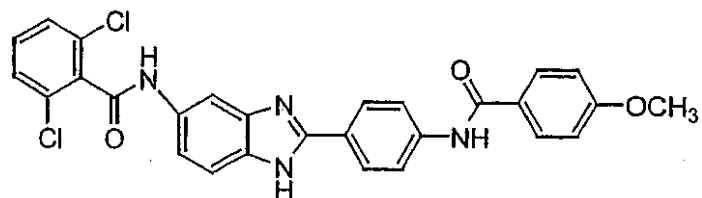
40

E-13217

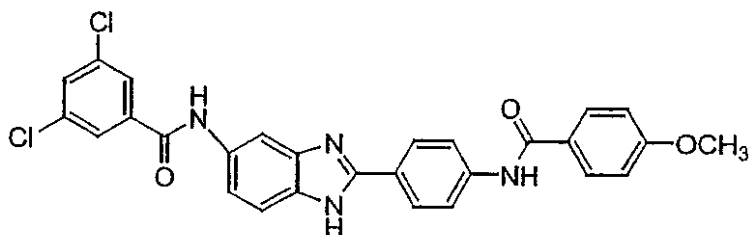


【化 7 4】

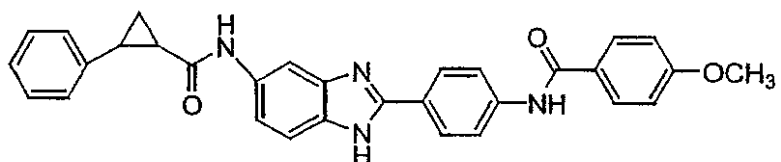
E-13218



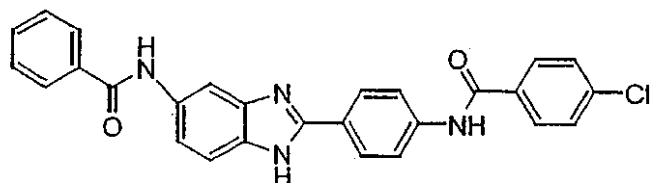
E-13219



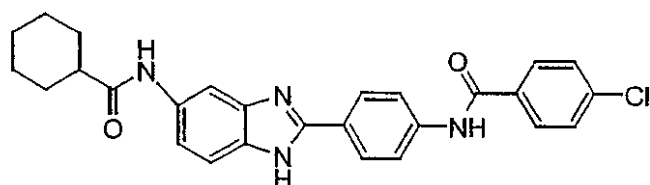
E-13220



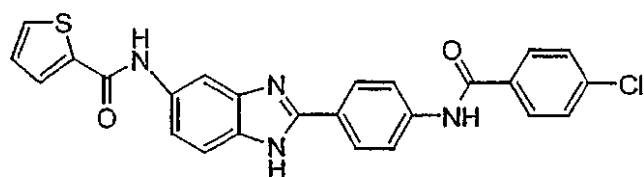
E-13221



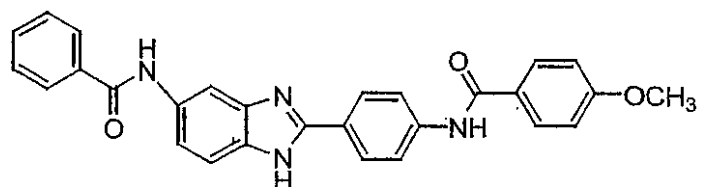
E-13222



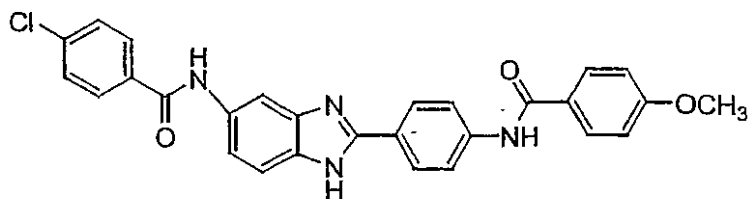
E-13223



E-13224



E-13225



10

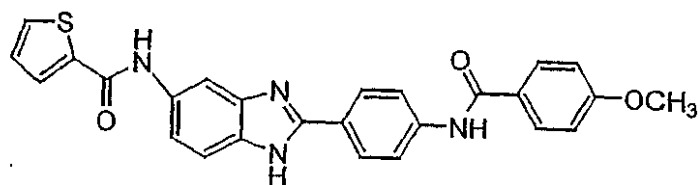
20

30

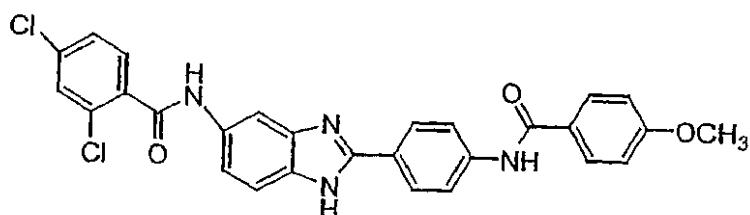
40

【化 7 5】

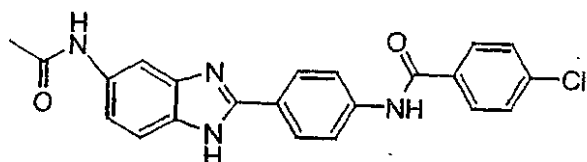
E-13226



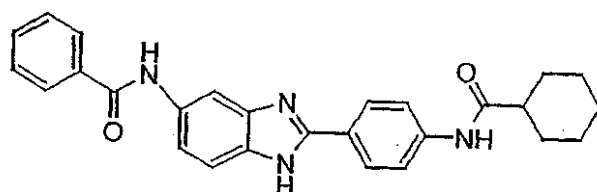
E-13227



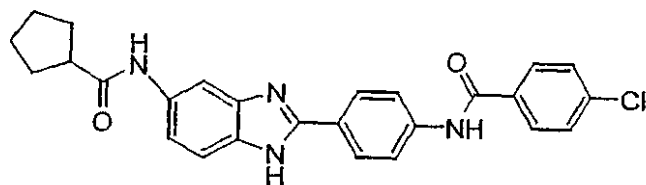
E-13228



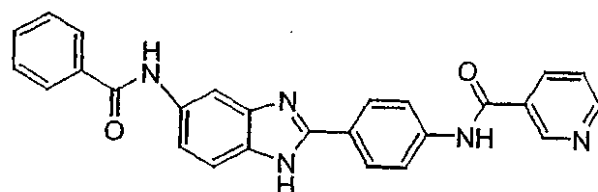
E-13229



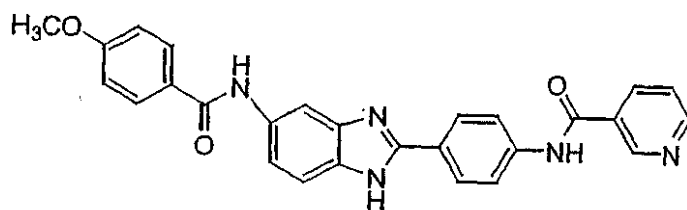
E-13230



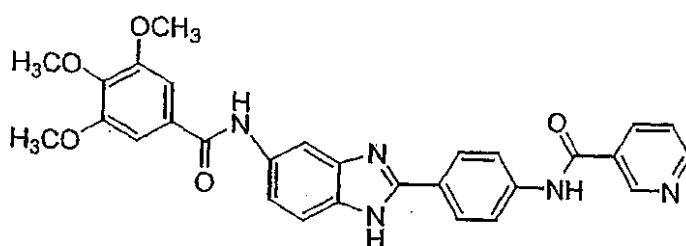
E-13231



E-13232



E-13235



10

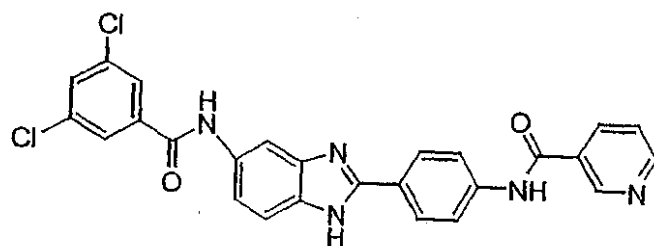
20

30

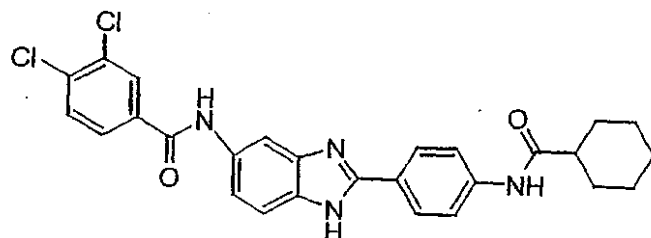
40

【化 7 6】

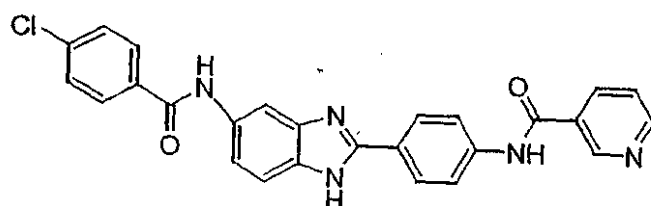
E-13236



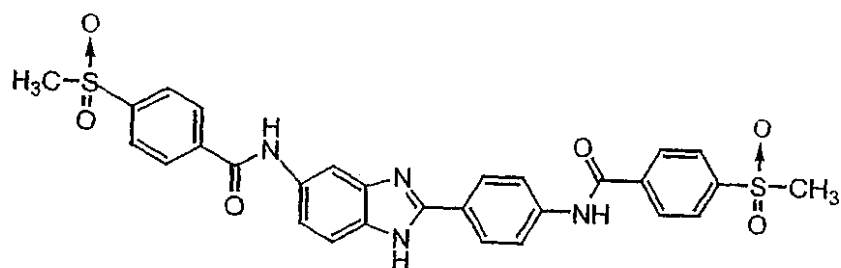
E-13237



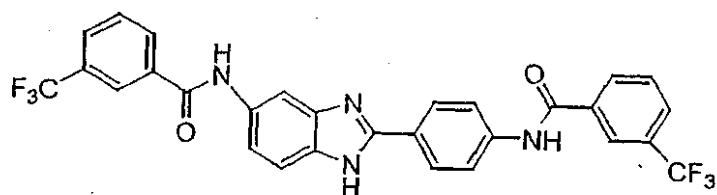
E-13244



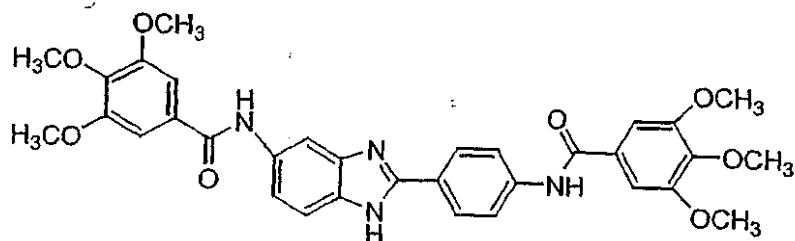
E-13245



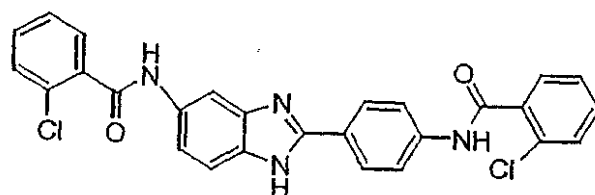
E-13246



E-13247



E-13250



10

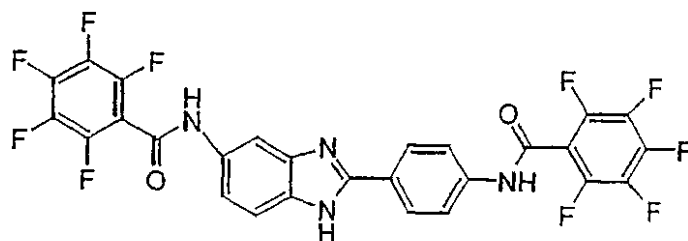
20

30

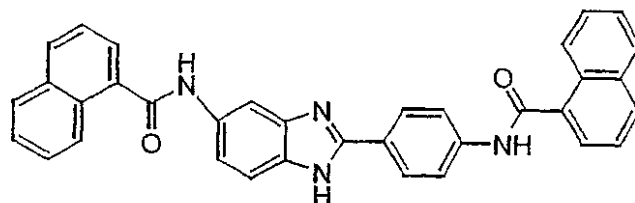
40

【化 7 7】

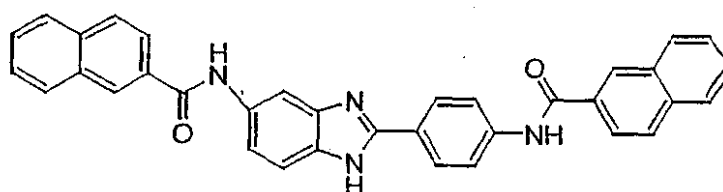
E-13251



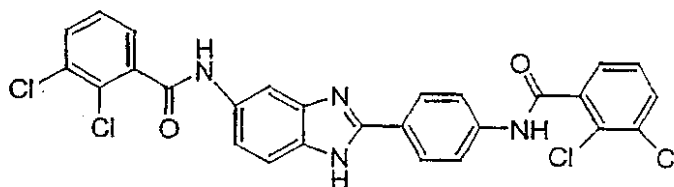
E-13252



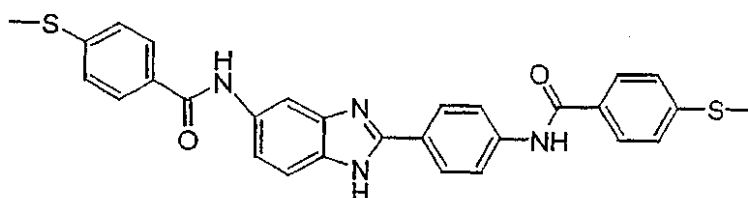
E-13253



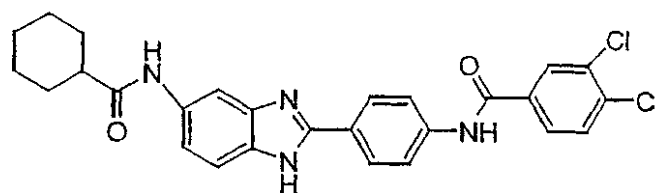
E-13257



E-13258



E-13267

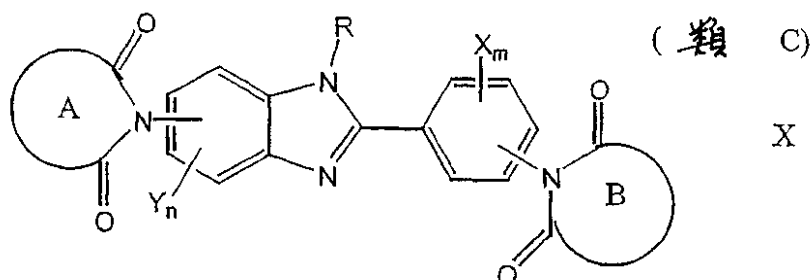


からなる群から選択された少なくとも 1 つの化合物を含む製剤を投与するステップを含む、請求項 3 に記載の方法。

【請求項 5】

癌を治療するための方法であって、式

【化 7 8】



の少なくとも 1 つの化合物の医薬組成物を含む製剤を哺乳動物に投与するステップを含む

XおよびYは、異なるかまたは同じであり、H、ハロゲン、アルキル、アルコキシ、アリール、置換アリール、ヒドロキシ、アミノ、アルキルアミノ、シクロアルキル、モルホリン、チオモルホリン、ニトロ、シアノ、 CF_3 、 OCF_3 、 COR_1 、 COOR_1 、 CONH_2 、 CONHR_1 、および NHCOR_1 からなる群から個々に選択され、

nは1～4の整数であり、

mは1～4の整数であり、

Rは、H、 CH_3 、 C_2H_5 、 C_3H_7 、 C_4H_9 、 CH_2Ph 、 $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4-\text{F}(\text{p}-)$ 、 COCH_3 、 COCH_2CH_3 、 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、および $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ からなる群から選択され、

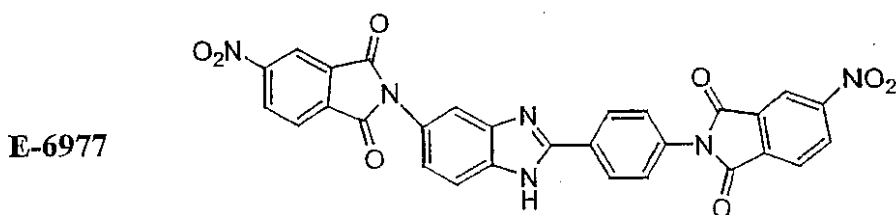
10

AおよびBの環は、4個の炭素原子～10個の炭素原子の範囲の非置換炭素原子または置換炭素原子を個々に含む、方法。

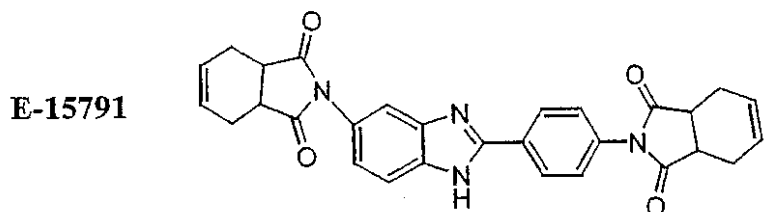
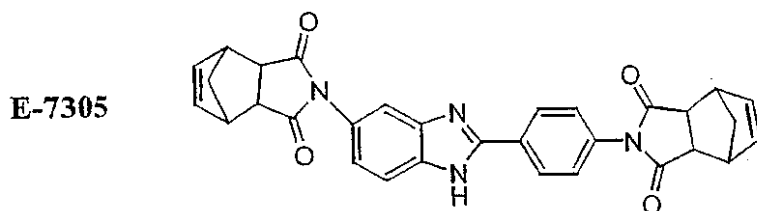
【請求項6】

癌を治療するための方法は、

【化79】



20



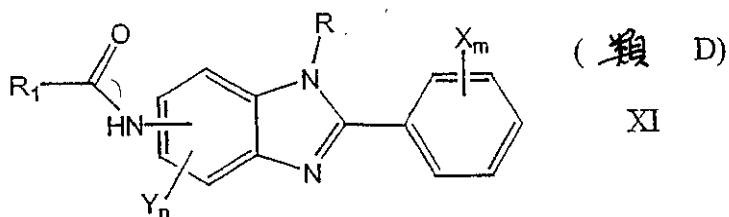
30

からなる群から選択された少なくとも1つの化合物を含む製剤を投与するステップを含む、請求項5に記載の方法。

【請求項7】

癌を治療するための方法であって、式

【化80】



40

の少なくとも1つの化合物の医薬組成物を含む製剤を哺乳動物に投与するステップを含み、

XおよびYは、異なるかまたは同じであり、H、ハロゲン、アルキル、アルコキシ、アリール、置換アリール、ヒドロキシ、アミノ、アルキルアミノ、シクロアルキル、モルホリン、チオモルホリン、ニトロ、シアノ、 CF_3 、 OCF_3 、 COR_1 、 COOR_1 、 CONH_2 、 CONHR_1 、および NHCOR_1 からなる群から個々に選択され、

50

H_2 、 $CONHR_1$ 、および $NHCOR_1$ からなる群から個々に選択され、

n は 1 ~ 3 の整数であり、

m は 1 ~ 5 の整数であり、

R は、 H 、 CH_3 、 C_2H_5 、 C_3H_7 、 C_4H_9 、 CH_2Ph 、 $CH_2C_6H_4-F(p-)$ 、 $COCH_3$ 、 $COCH_2CH_3$ 、 $CH_2CH_2N(CH_3)_2$ 、および $CH_2CH_2CH_2N(CH_3)_2$ からなる群から選択され、

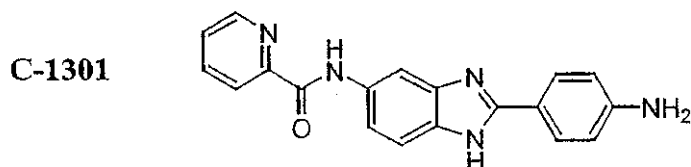
R_1 は、 H 、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、ポリシクロアルキル、置換ポリシクロアルキル、ポリシクロアルケニル、置換ポリシクロアルケニル、アリールアルキル、置換アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、置換ヘテロアリールアルキル、アリールシクロアルキル、置換アリールシクロアルキル、ヘテロアリールシクロアルキル、置換ヘテロアリールシクロアルキル、アリール、置換アリール、ヘテロ環、置換ヘテロ環、ヘテロ原子、および置換ヘテロ原子からなる群から選択される、方法。

10

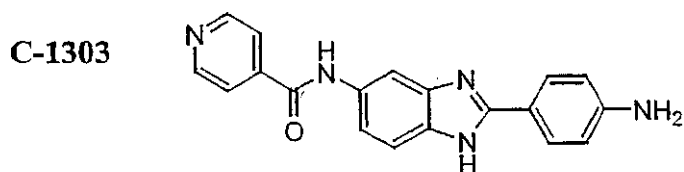
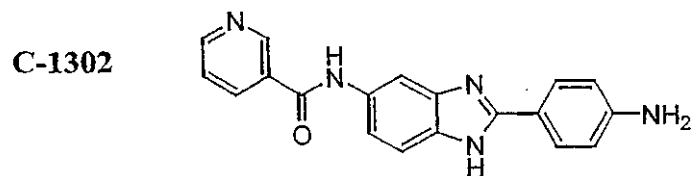
【請求項 8】

癌を治療するための方法は、

【化 8 1】



20



30

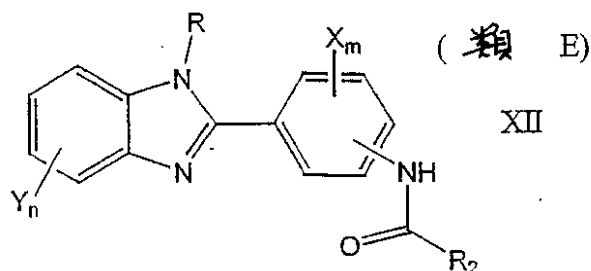
からなる群から選択された少なくとも 1 つの化合物を含む製剤を投与するステップを含む、請求項 7 に記載の方法。

【請求項 9】

癌を治療するための方法であって、式

【化 8 2】

40



の少なくとも 1 つの化合物の医薬組成物を含む製剤を哺乳動物に投与するステップを含み、

50

XおよびYは、異なるかまたは同じであり、H、ハロゲン、アルキル、アルコキシ、ア
リール、置換アリール、ベンゾ、ヒドロキシ、アミノ、アルキルアミノ、シクロアルキル
、モルホリン、チオモルホリン、ニトロ、シアノ、 CF_3 、 OCF_3 、 COR_2 、 COOR_2
、 CONH_2 、 CONHR_2 、および NHCOR_2 からなる群から個々に選択され、

nは1～4の整数であり、

mは1～4の整数であり、

Rは、H、 CH_3 、 C_2H_5 、 C_3H_7 、 C_4H_9 、 CH_2Ph 、 $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4-\text{F}$ (p-)、
 COCH_3 、 COCH_2CH_3 、 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、および $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ からなる群から選択され、

R_2 は、H、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置
換アルキニル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルケニル、置換シクロア
ルケニル、ポリシクロアルキル、置換ポリシクロアルキル、ポリシクロアルケニル、置換
ポリシクロアルケニル、アリールアルキル、置換アリールアルキル、ヘテロアリールアル
キル、置換ヘテロアリールアルキル、アリールシクロアルキル、置換アリールシクロアル
キル、ヘテロアリールシクロアルキル、置換ヘテロアリールシクロアルキル、アリール、
置換アリール、ヘテロ環、置換ヘテロ環、ヘテロ原子、および置換ヘテロ原子からなる群
から選択される、方法。

10

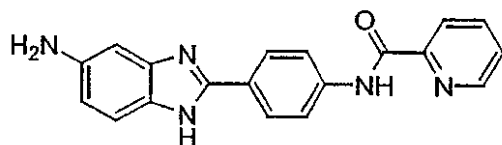
【請求項10】

癌を治療するための方法は、

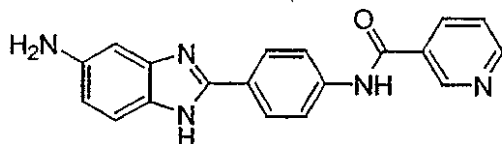
【化83】

20

C-1304

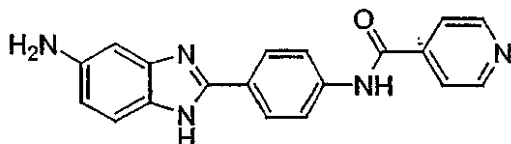


C-1305

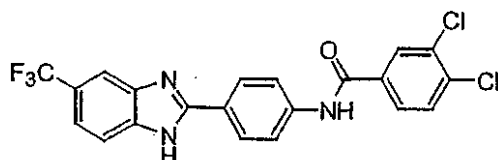


30

C-1306

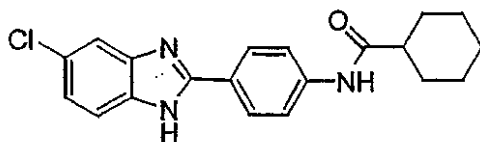


C-138



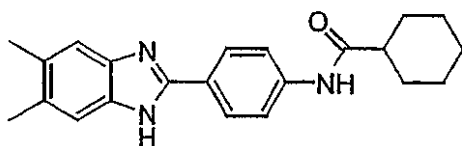
40

S-26

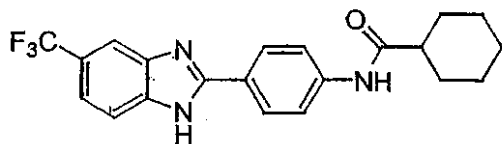


【化 8 4】

S-60

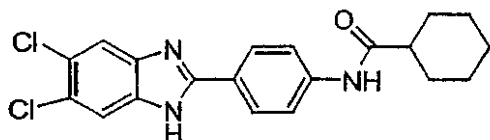


S-61

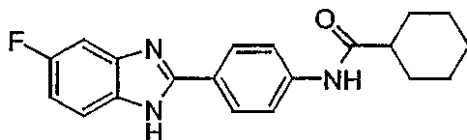


10

S-62

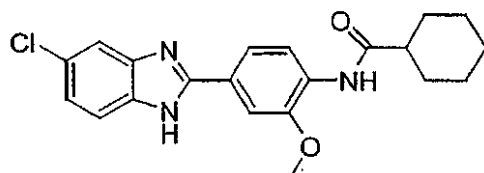


S-63



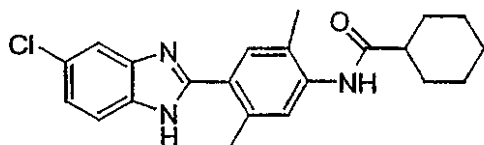
20

S-64

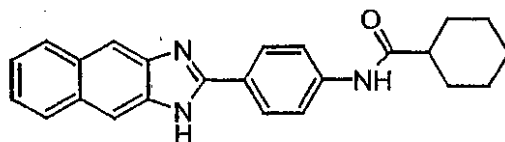


30

S-78

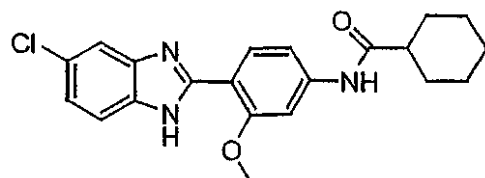


S-111



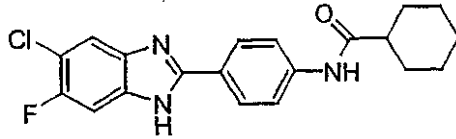
40

S-112

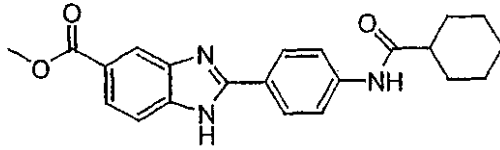


【化 8 5】

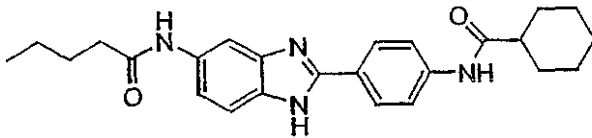
S-113



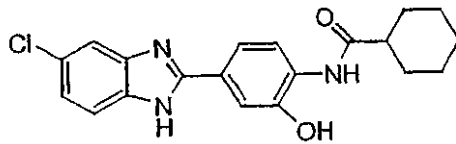
S-114



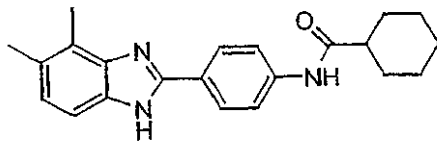
S-115



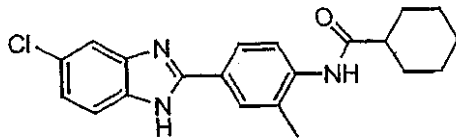
S-116



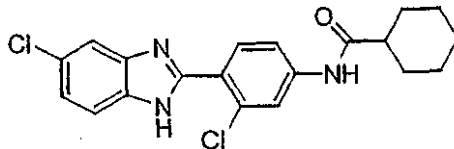
S-117



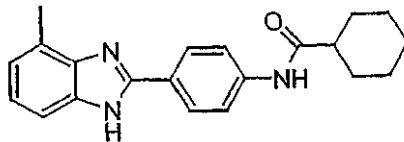
S-118



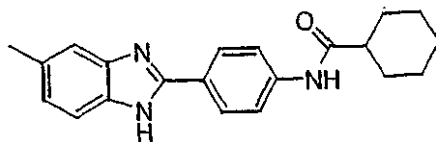
S-119



S-120



S-121



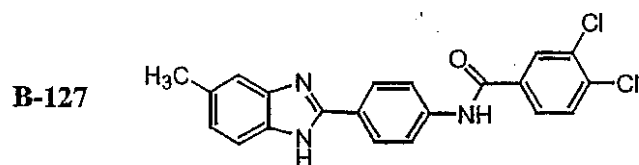
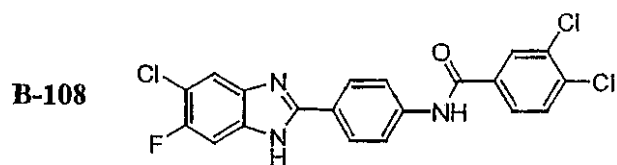
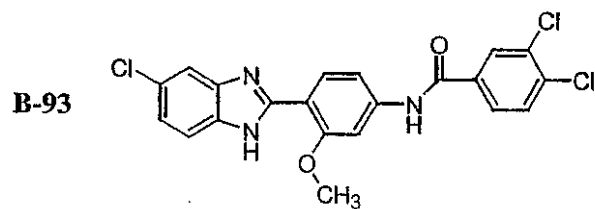
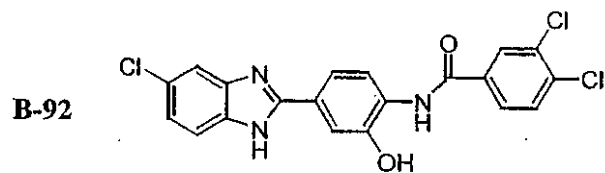
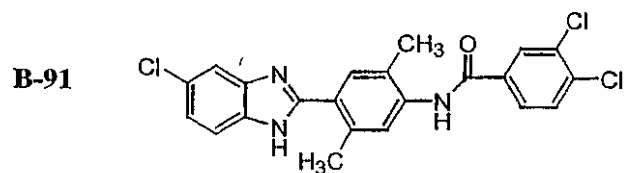
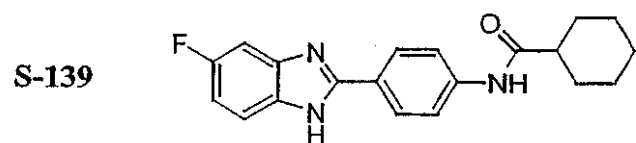
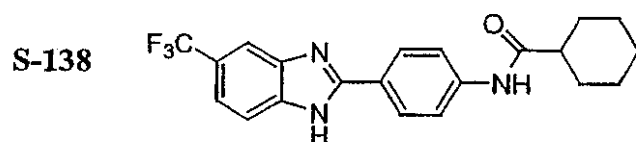
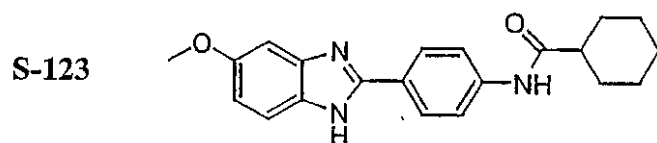
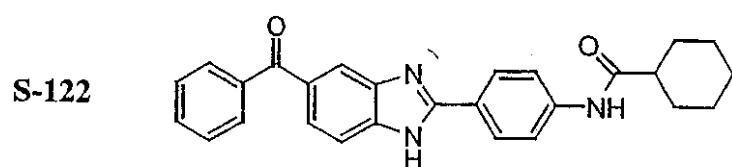
10

20

30

40

【化 8 6】



10

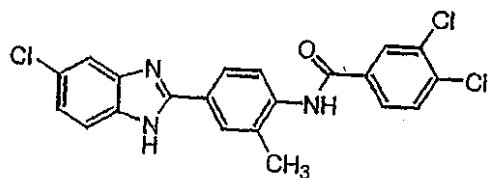
20

30

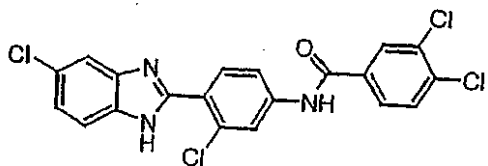
40

【化 8 7】

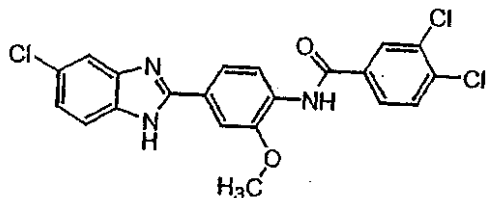
B-128



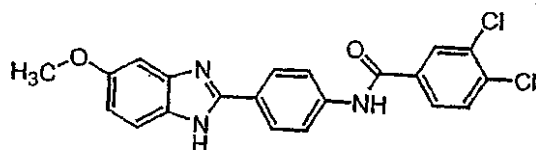
B-129



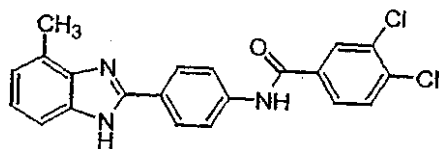
B-130



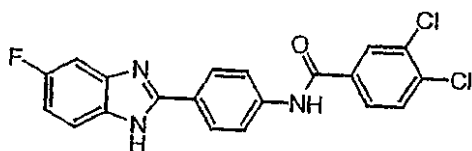
B-131



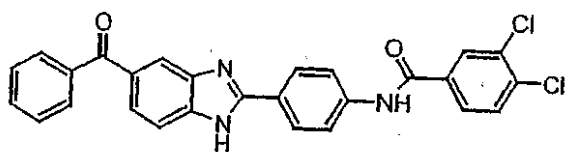
B-133



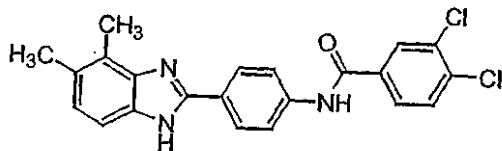
B-134



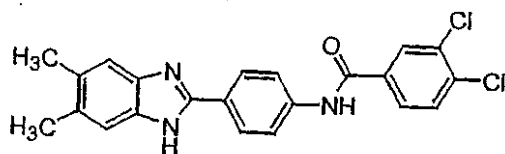
B-135



B-136



B-137



10

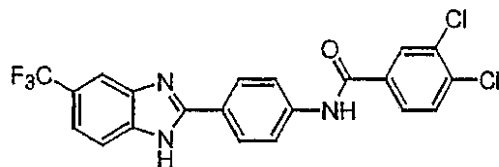
20

30

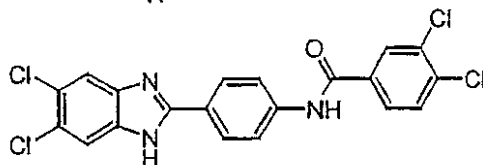
40

【化 8 8】

B-138.



B-139



10

からなる群から選択された少なくとも 1 つの化合物を含む製剤を投与するステップを含む、請求項 9 に記載の方法。

【請求項 1 1】

細胞増殖に関連する少なくとも 1 つの症候を減ずる活性のある、少なくとも 1 つの追加成分を投与するステップをさらに含む、請求項 1 から請求項 10 のいずれかに記載の方法。

【請求項 1 2】

前記少なくとも 1 つの追加成分は、抗真菌剤、抗ウイルス剤、抗生物質、抗炎症剤、および抗癌剤からなる群から選択される、請求項 11 に記載の方法。

20

【請求項 1 3】

前記少なくとも 1 つの追加成分は、アルキル化剤、代謝拮抗物質、DNA カッター、トポイソメラーゼ I 型阻害剤、トポイソメラーゼ II 型阻害剤、DNA バインダ、および紡錘体阻害剤からなる群から選択される、請求項 11 に記載の方法。

【請求項 1 4】

製剤を投与する前記ステップは、1 日当たり体重 1 kg につき約 0.01 mg ~ 約 100 mg の投与量を前記哺乳動物に与えるステップを含む、請求項 1 から請求項 13 のいずれかに記載の方法。

【請求項 1 5】

前記投与量は、規則的かつ定期的な間隔で分割量において投与される、請求項 14 に記載の方法。

30

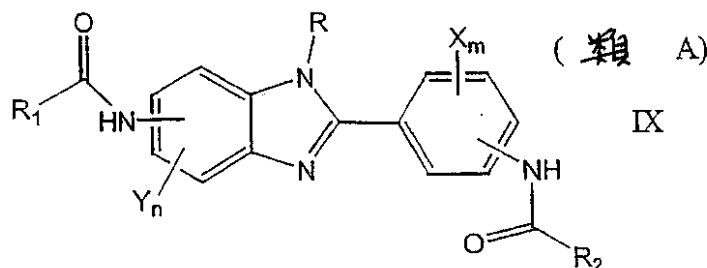
【請求項 1 6】

前記規則的かつ定期的な間隔は毎日生じる、請求項 15 に記載の方法。

【請求項 1 7】

癌に罹患した哺乳動物を治療するための製剤を調製するための化合物の使用であって、前記化合物は、式

【化 8 9】



40

を有し、

X および Y は、異なるかまたは同じであり、H、ハロゲン、アルキル、アルコキシ、アリール、置換アリール、ヒドロキシ、アミノ、アルキルアミノ、シクロアルキル、モルホリン、チオモルホリン、ニトロ、シアノ、CF₃、OCF₃、COR₁、COOR₁、CONH₂、CONHR₁、およびNHCOOR₁ からなる群から個々に選択され、

50

n は 1 ~ 3 の整数であり、

m は 1 ~ 4 の整数であり、

R は、H、 CH_3 、 C_2H_5 、 C_3H_7 、 C_4H_9 、 CH_2Ph 、 $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{-F(p-)}$ 、 COCH_3 、 COCH_2CH_3 、 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N(CH}_3)_2$ 、および $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N(CH}_3)_2$ からなる群から選択され、

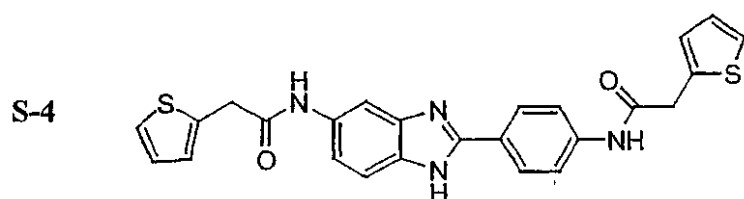
R_1 および R_2 は、H、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、ポリシクロアルキル、置換ポリシクロアルキル、ポリシクロアルケニル、置換ポリシクロアルケニル、アリールアルキル、置換アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、置換ヘテロアリールアルキル、アリールシクロアルキル、置換アリールシクロアルキル、ヘテロアリールシクロアルキル、置換ヘテロアリールシクロアルキル、ヘテロ環、置換ヘテロ環、ヘテロ原子、および置換ヘテロ原子からなる群から個々に選択される、使用。

10

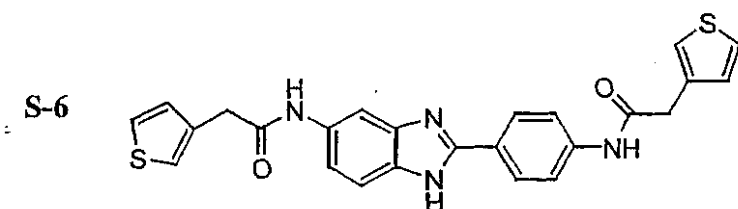
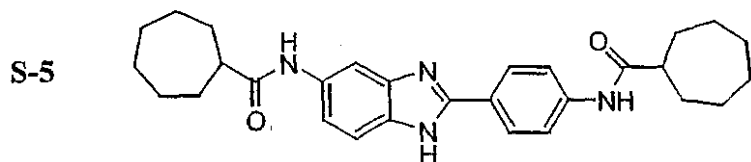
【請求項 18】

前記化合物は、

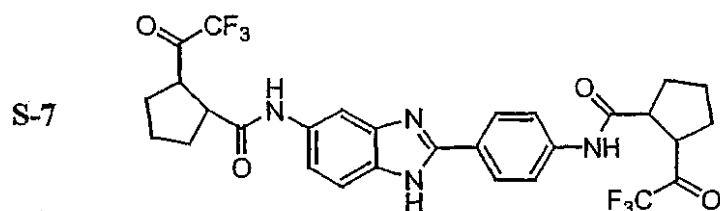
【化 90】



20



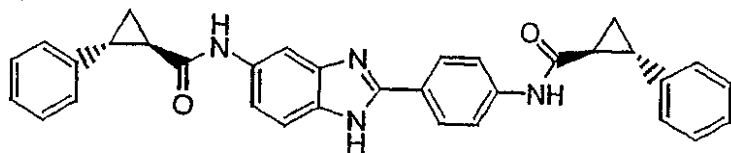
30



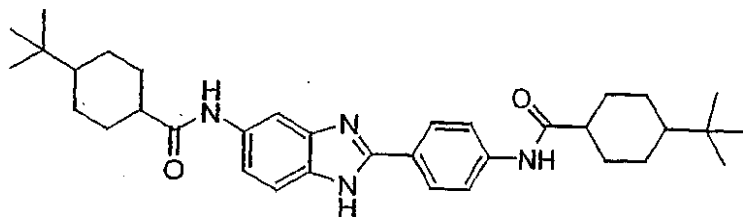
40

【化 9 1】

S-8

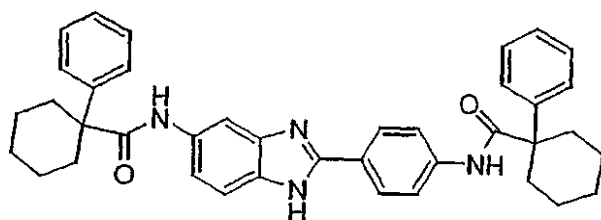


S-9



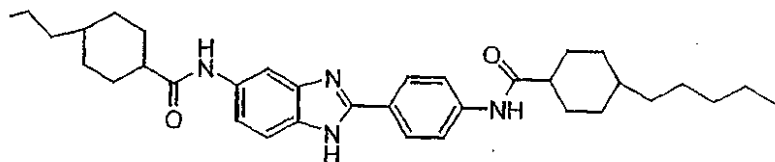
10

S-10



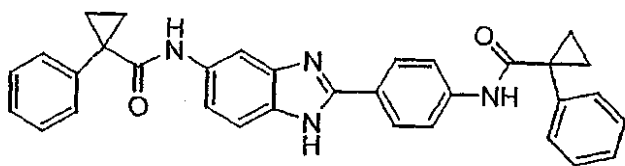
20

S-11

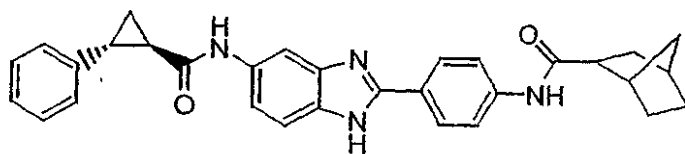


30

S-12

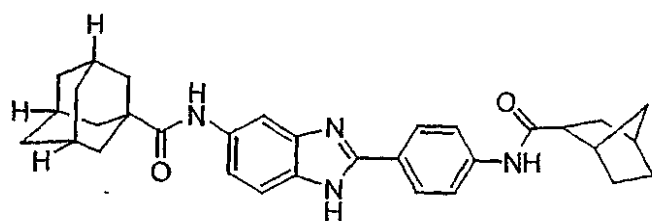


S-15

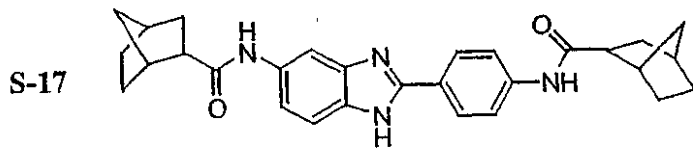


40

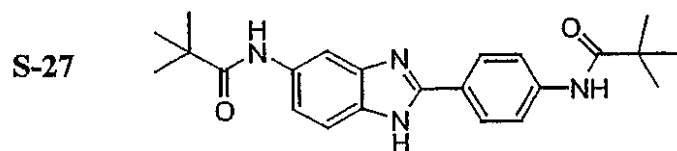
S-16



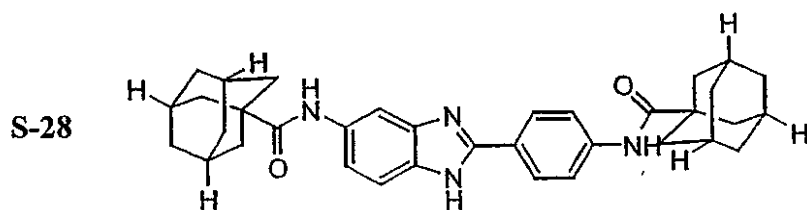
【化 9 2】



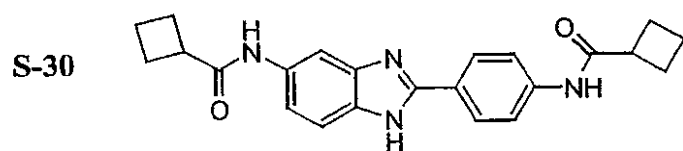
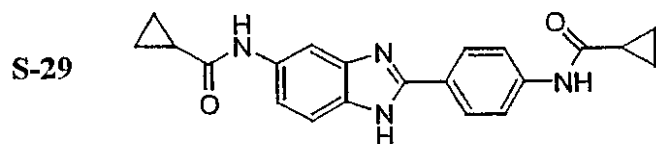
S-25

CCCCNC(=O)c1ccc(cc1)-c2nc3ccccc3[nH]2C(=O)NCCCC

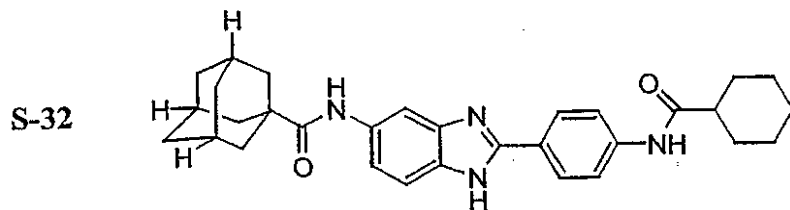
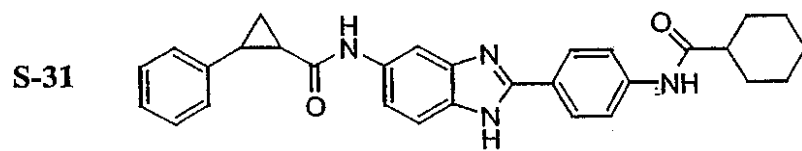
10



20

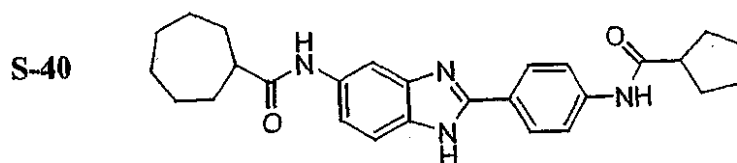
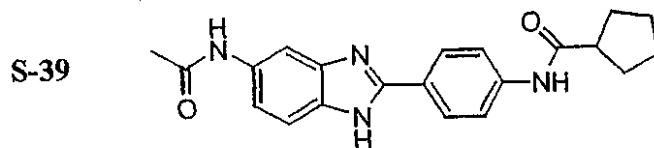
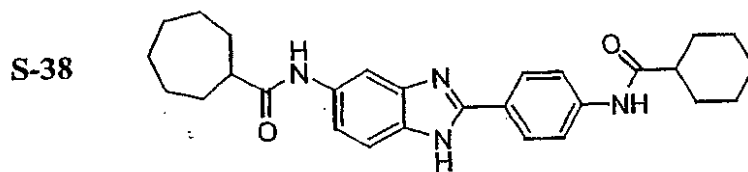
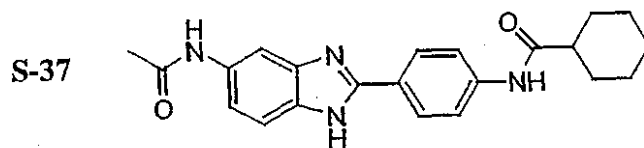
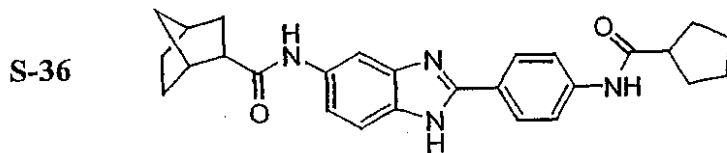
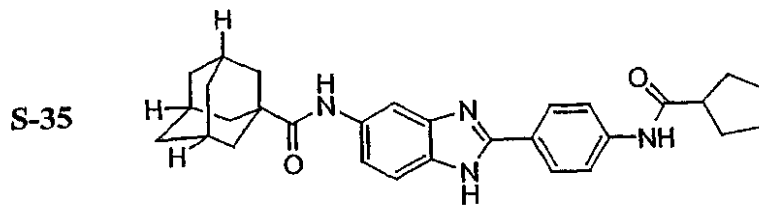
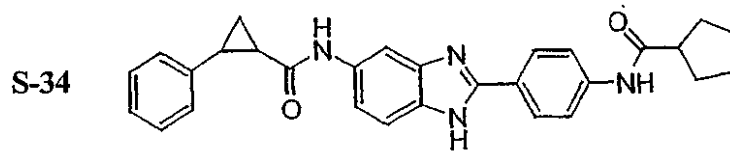
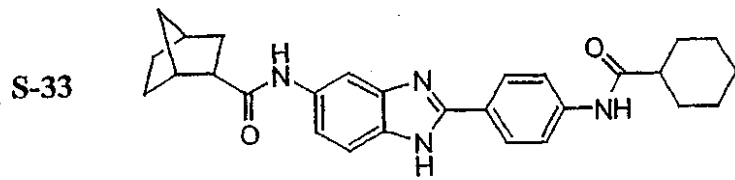


30



40

【化 9 4】



10

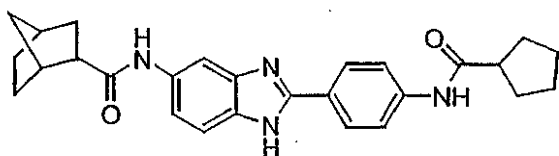
20

30

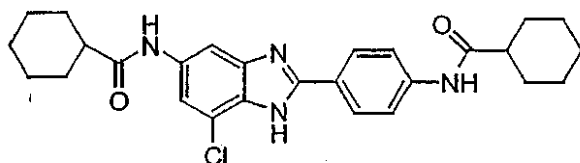
40

【化 9 5】

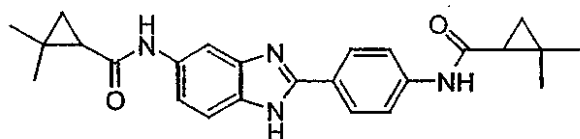
S-41



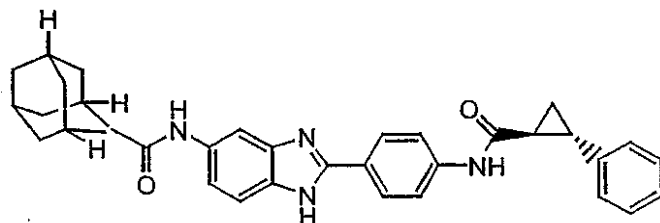
S-42



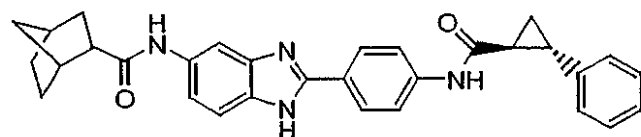
S-43



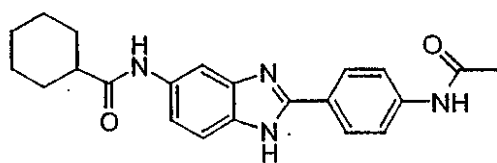
S-45



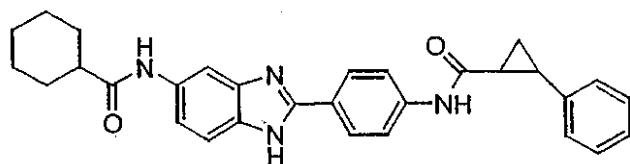
S-46



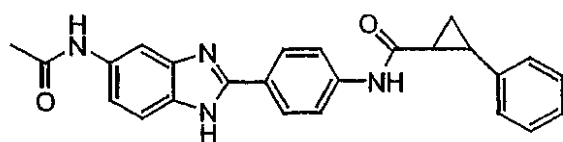
S-47



S-48



S-49



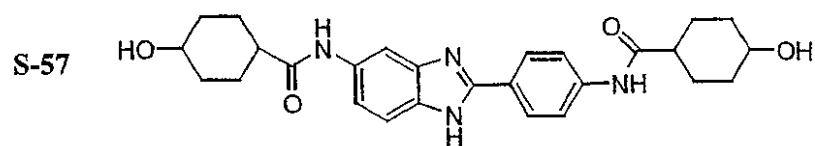
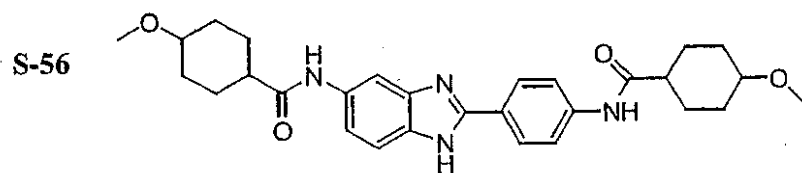
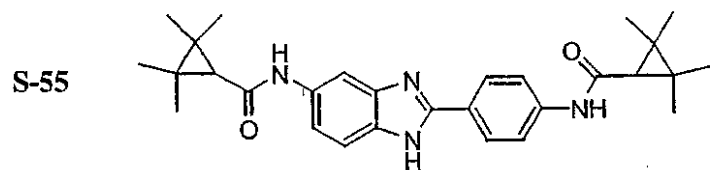
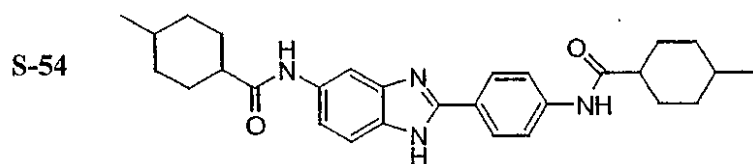
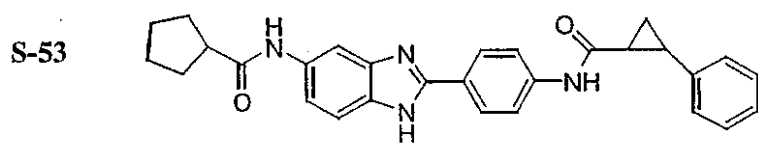
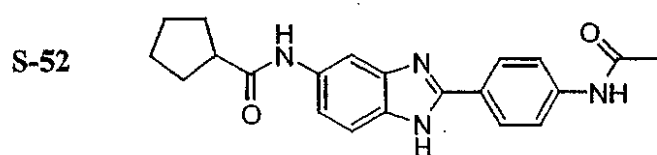
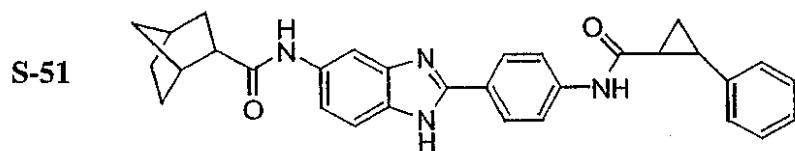
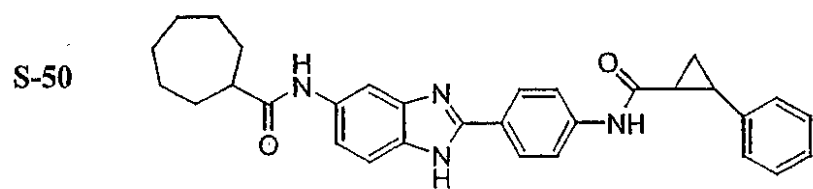
10

20

30

40

【化 9 6】



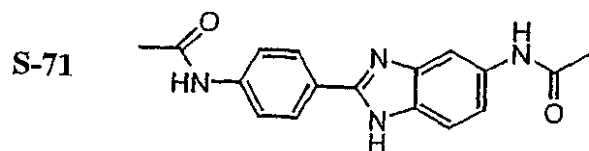
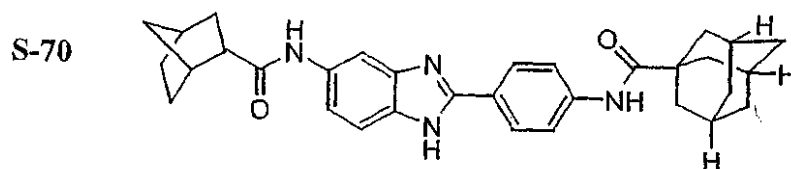
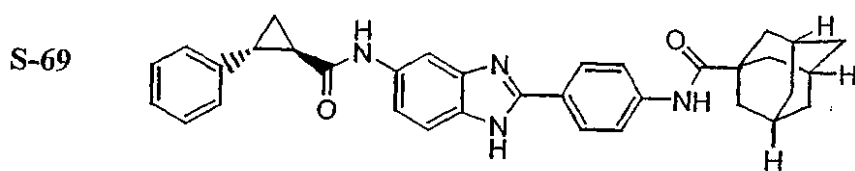
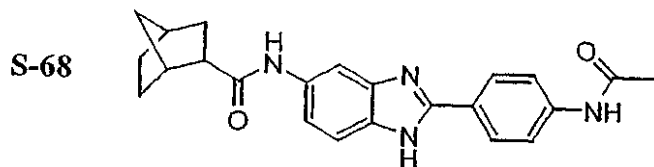
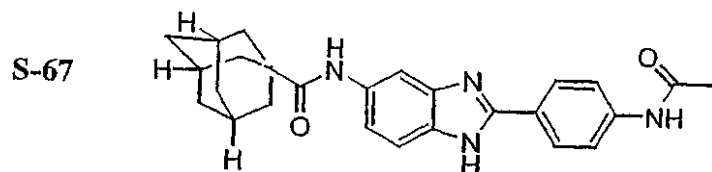
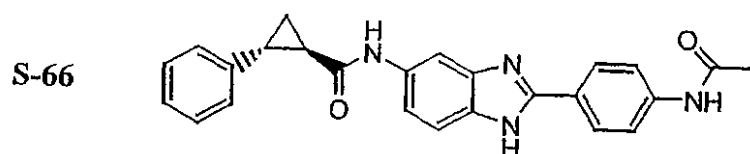
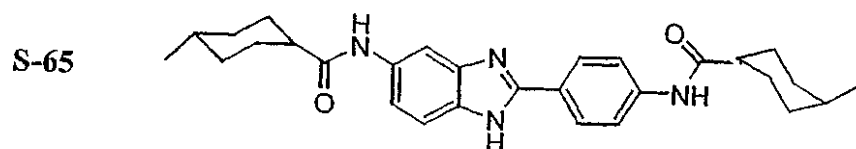
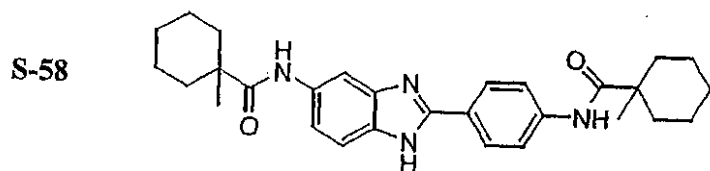
10

20

30

40

【化 9 7】



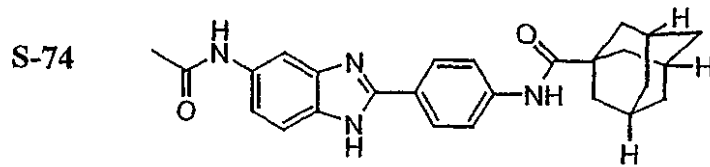
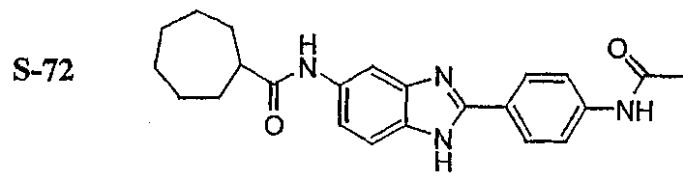
10

20

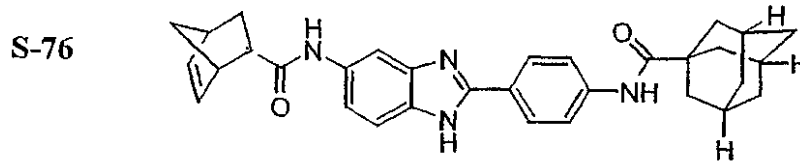
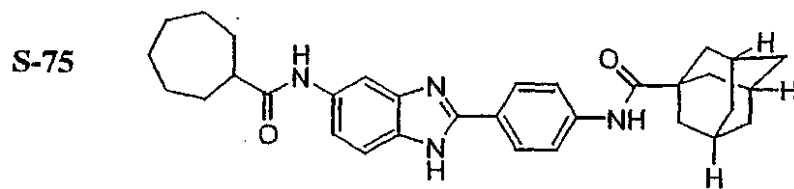
30

40

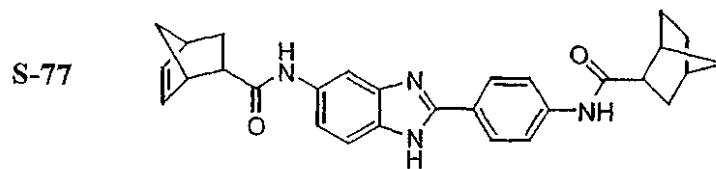
【化 9 8】



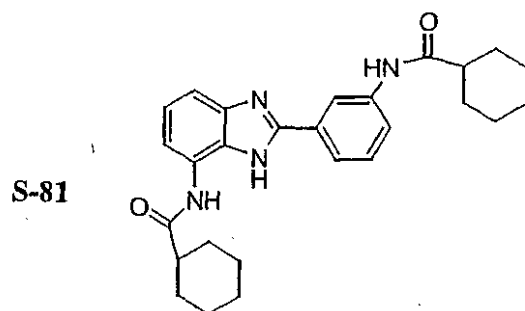
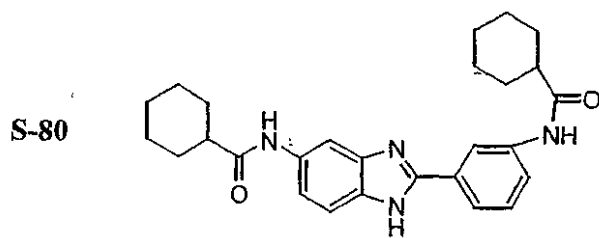
10



20

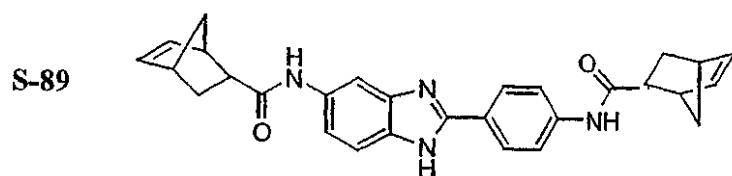
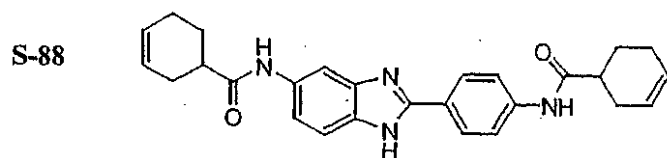
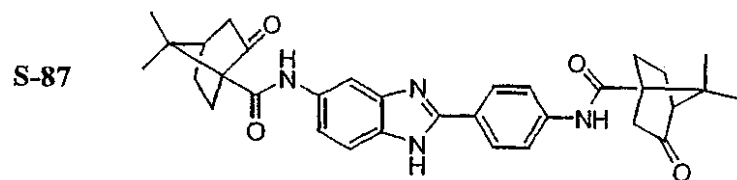
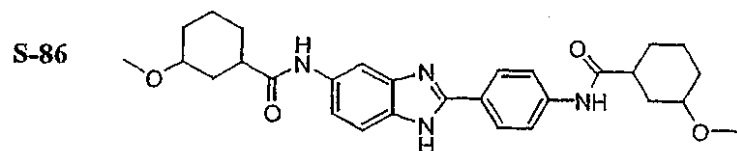
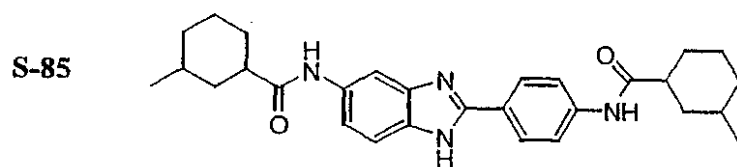
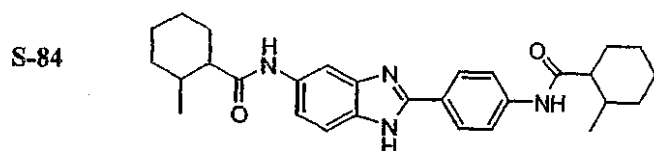
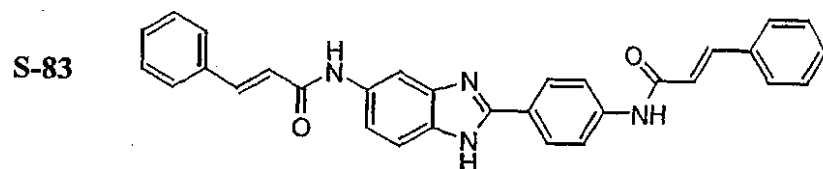
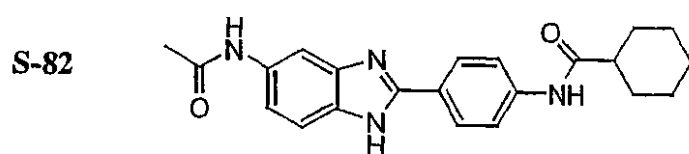


30



40

【化 9 9】



10

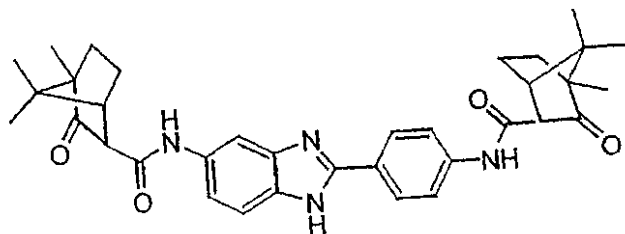
20

30

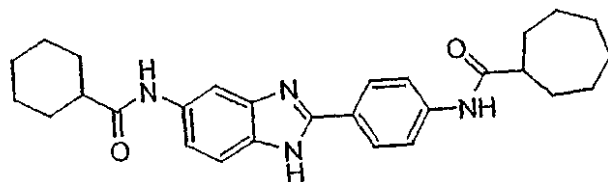
40

【化 1 0 0】

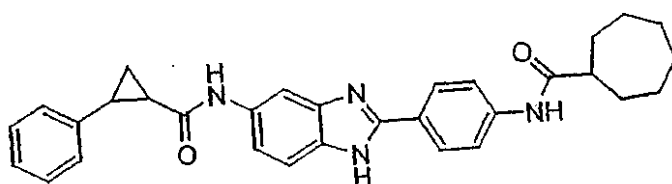
S-90



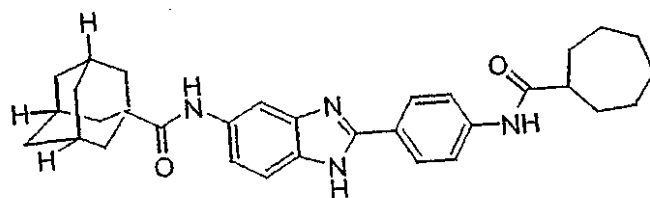
S-92



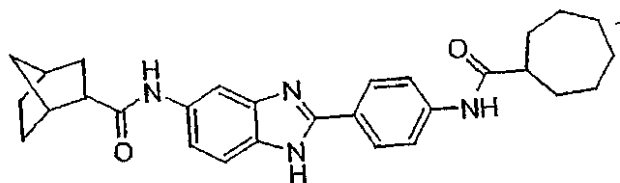
S-93



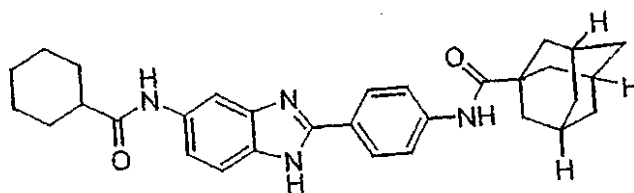
S-94



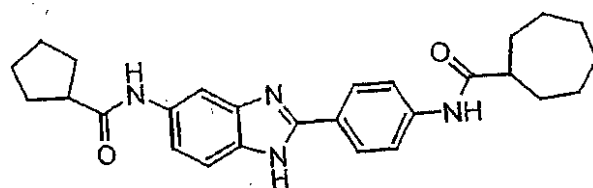
S-95



S-96



S-97



10

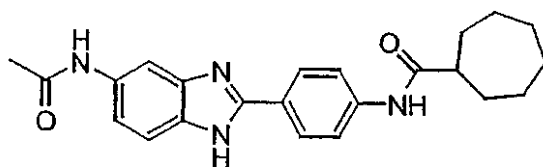
20

30

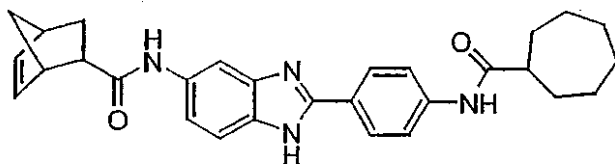
40

【化 1 0 1】

S-98

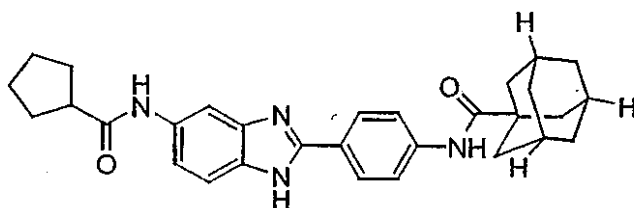


S-99



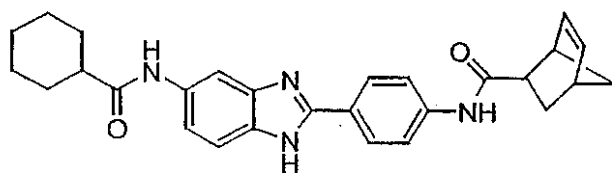
10

S-100

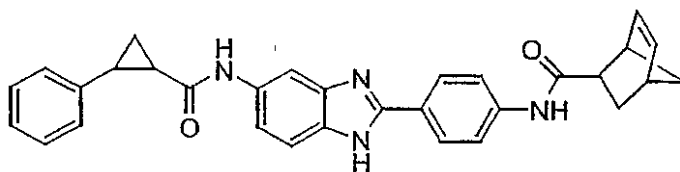


20

S-101

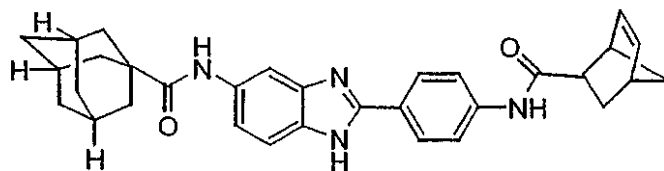


S-102



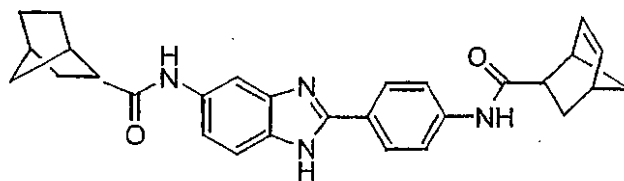
30

S-103

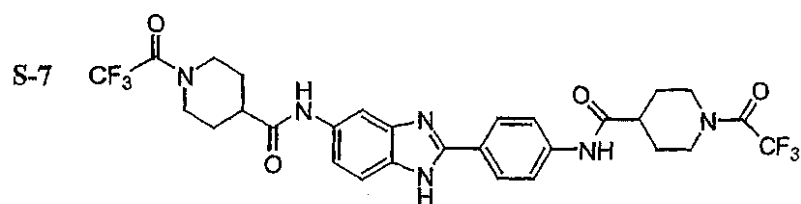
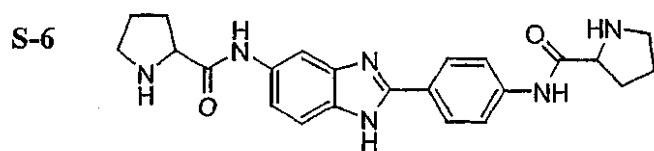
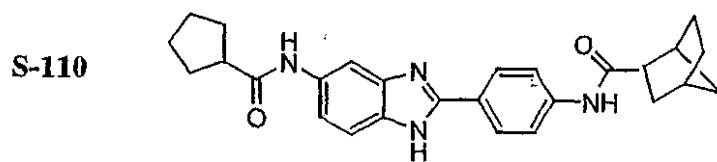
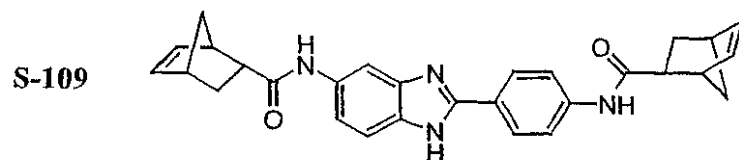
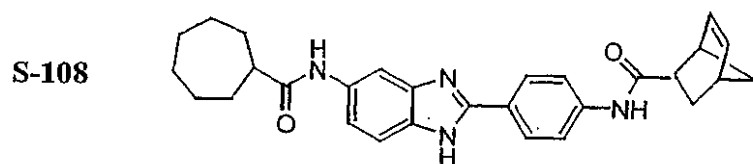
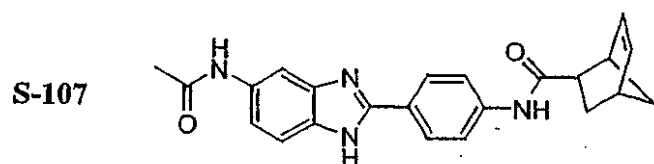
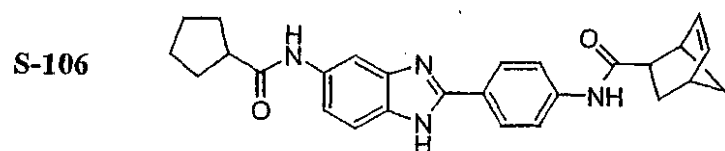
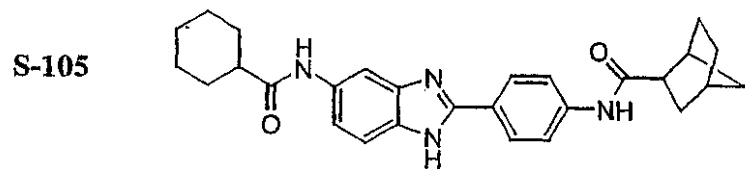


40

S-104



【化 1 0 2】



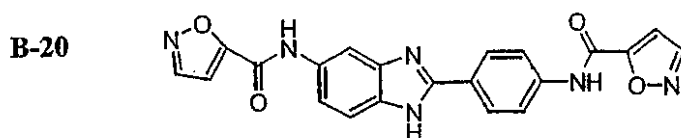
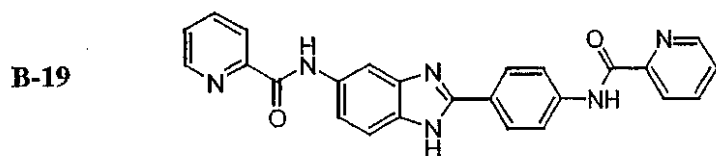
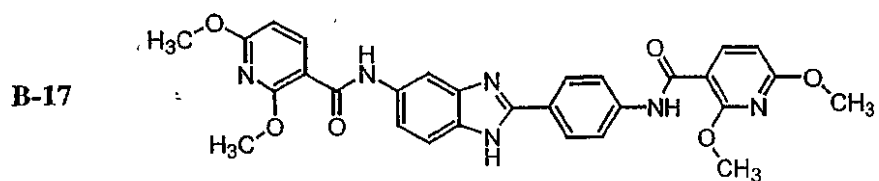
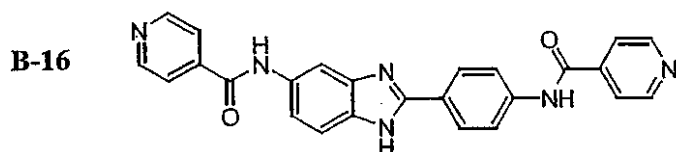
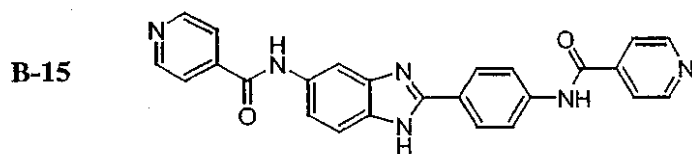
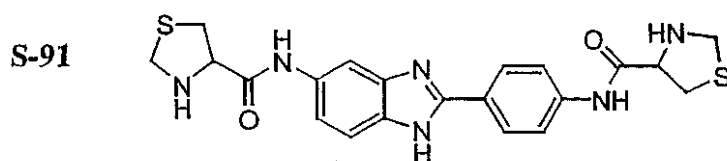
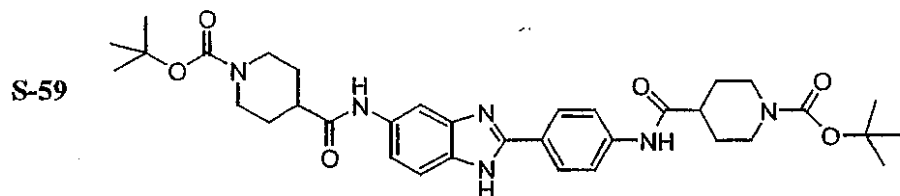
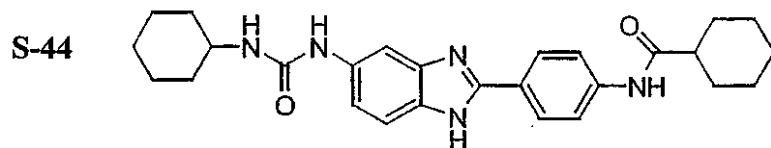
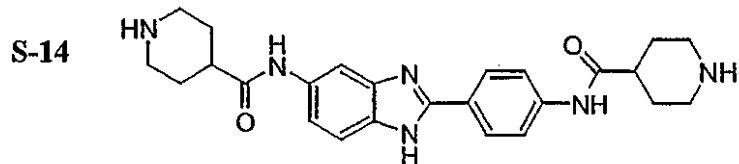
10

20

30

40

【化 1 0 3】



10

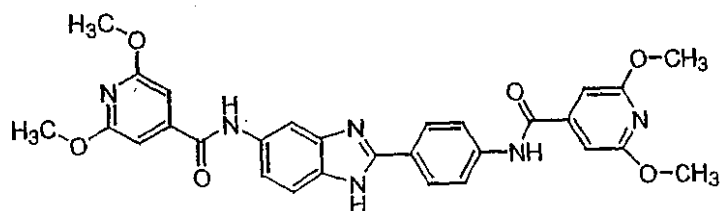
20

30

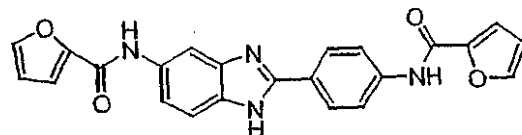
40

【化 1 0 4】

B-21

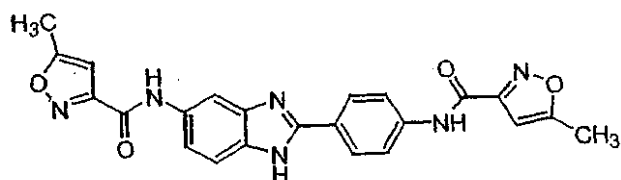


B-22

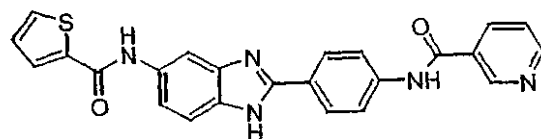


10

B-28

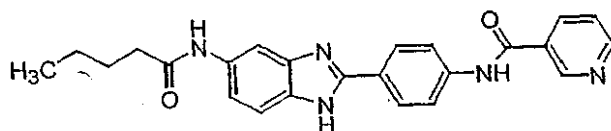


B-46

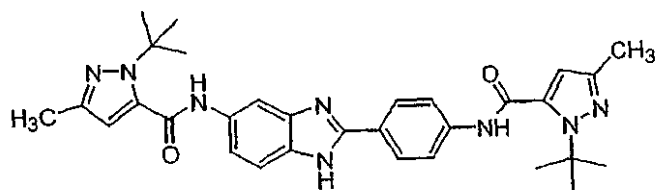


20

B-47

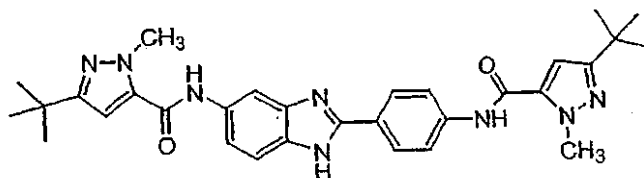


B-52

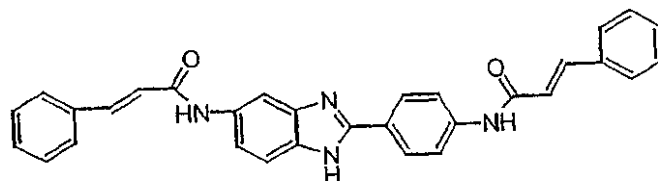


30

B-53

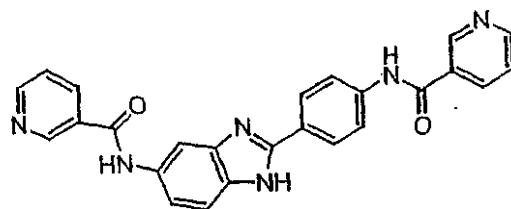


B-96



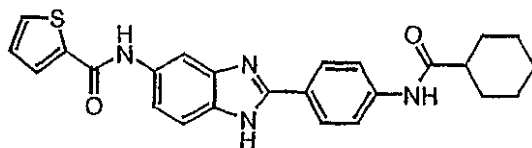
40

B-104

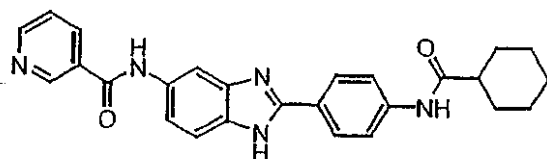


【化 1 0 5】

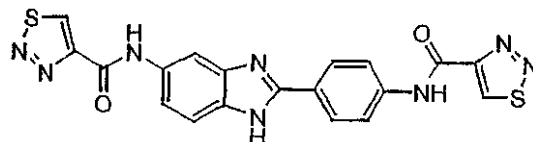
B-107



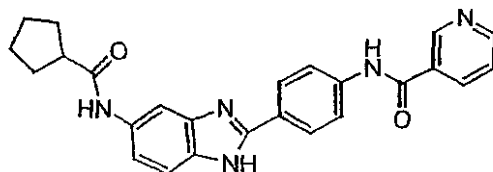
B-109



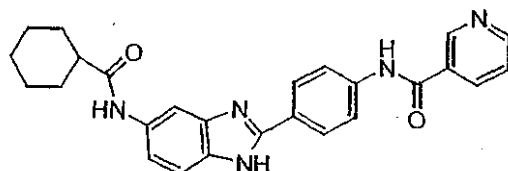
B-114



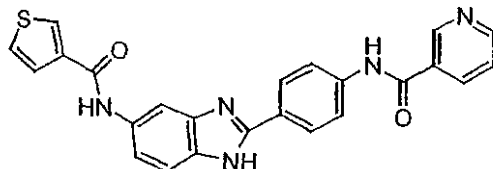
B-117



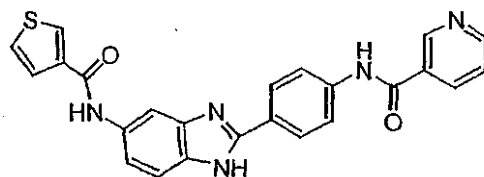
B-118



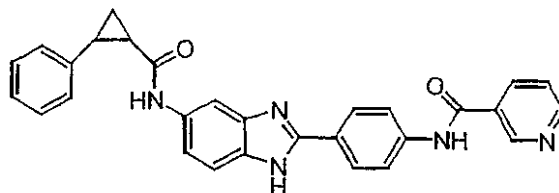
B-119



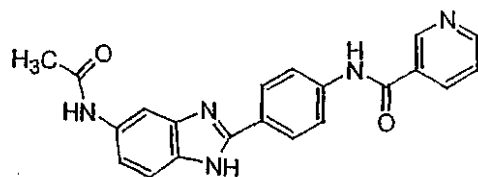
B-120



B-121



B-122



10

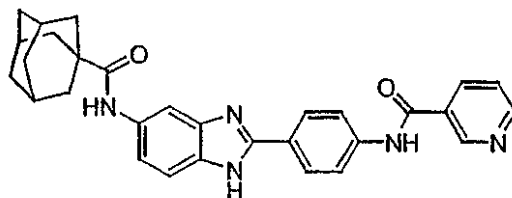
20

30

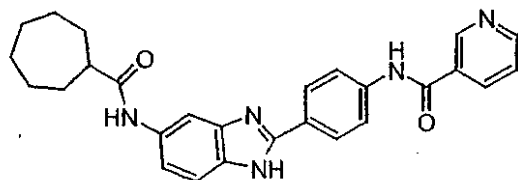
40

【化 1 0 6】

B-123

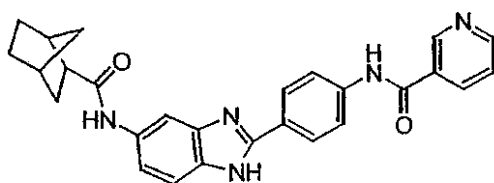


B-124



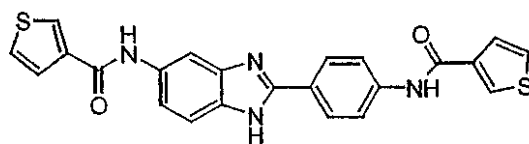
10

B-125

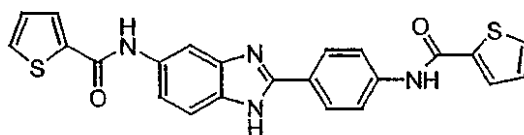


20

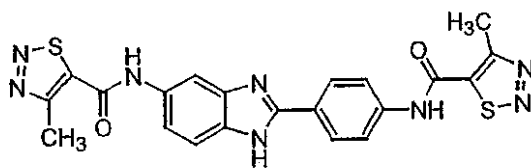
B-126



B-132

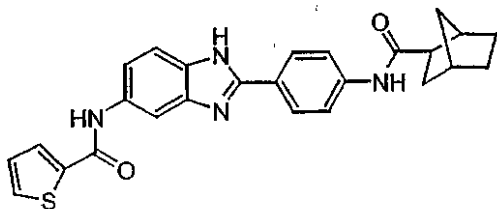


B-140

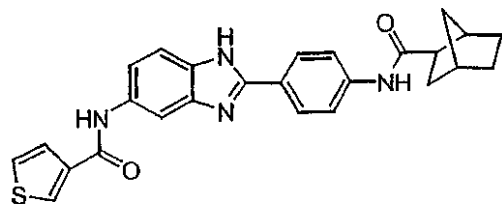


30

B-185

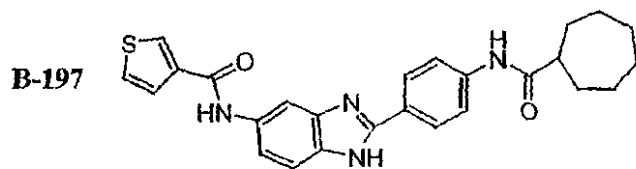
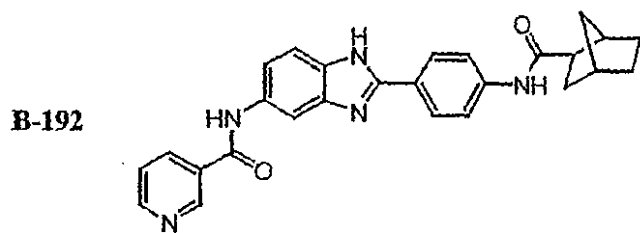


B-186

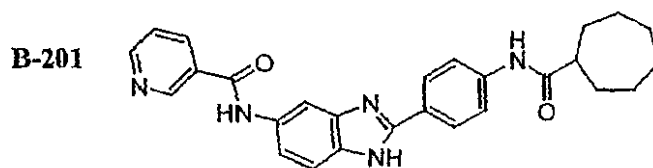
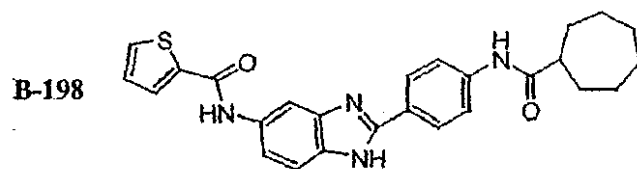


40

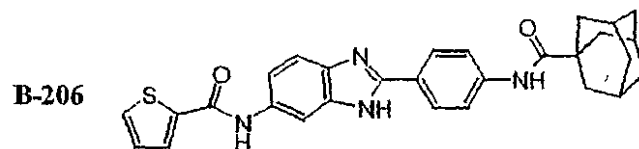
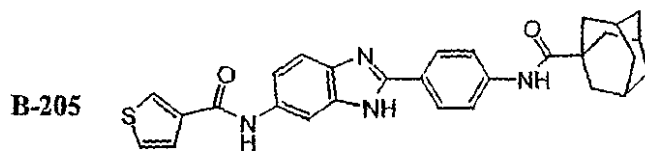
【化 1 0 7】



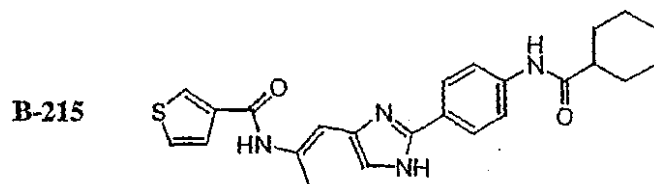
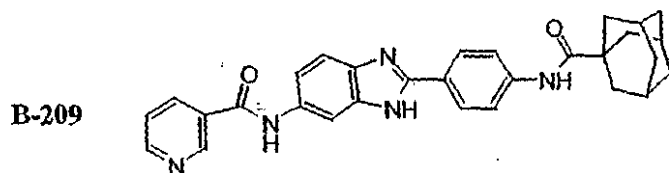
10



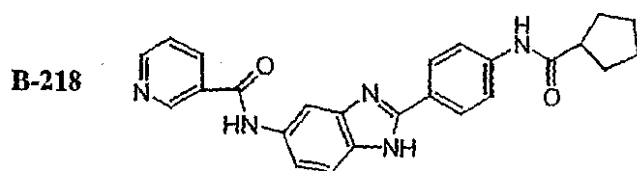
20



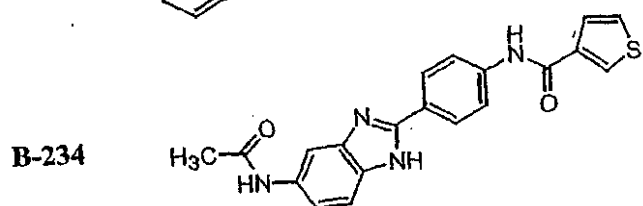
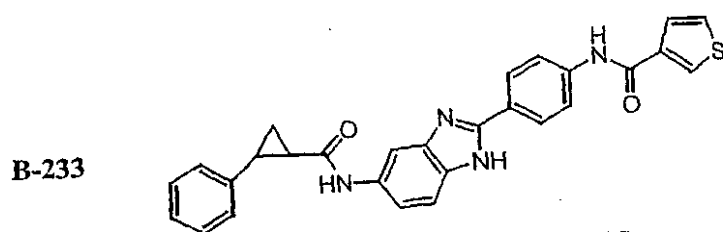
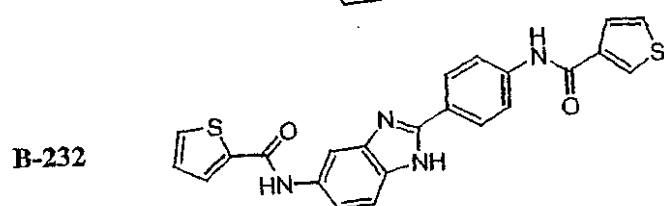
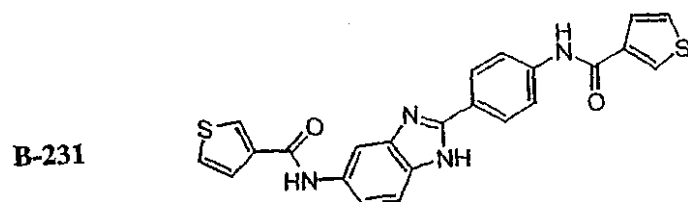
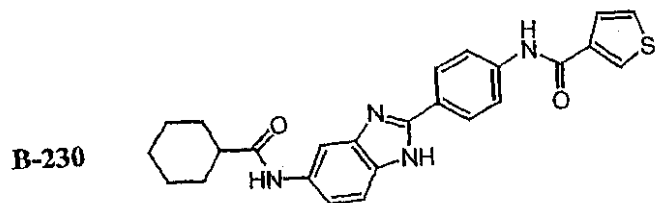
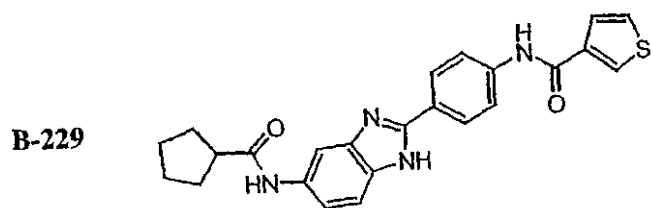
30



40



【化 1 0 8】



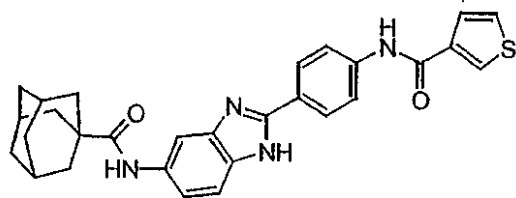
10

20

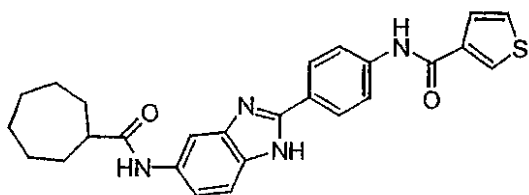
30

【化 1 0 9】

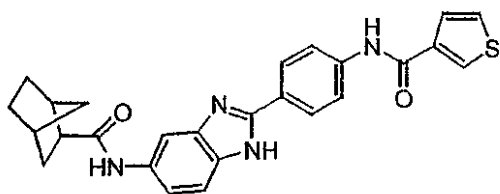
B-235



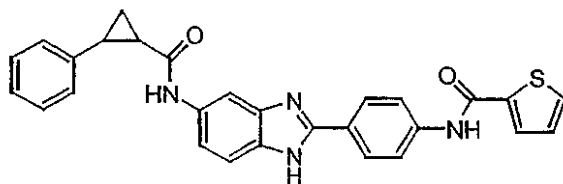
B-236



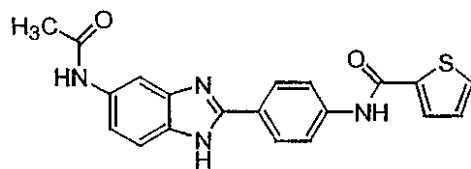
B-237



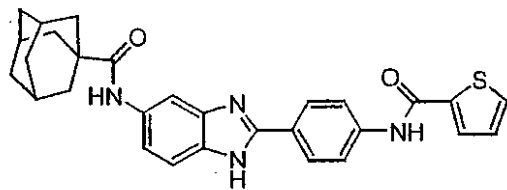
B-238



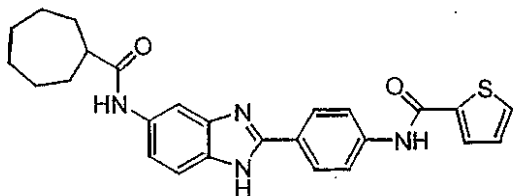
B-239



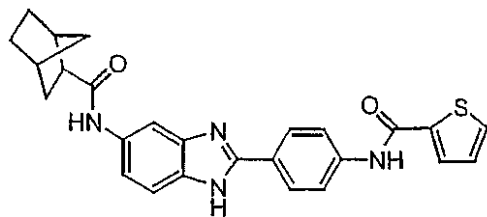
B-240



B-241



B-242



10

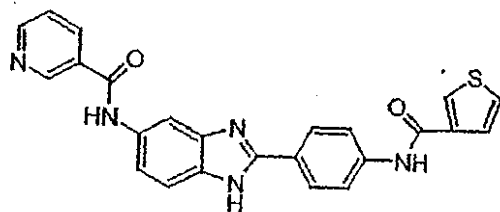
20

30

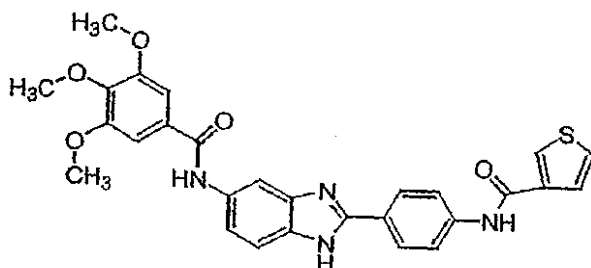
40

【化 1 1 0】

B-246

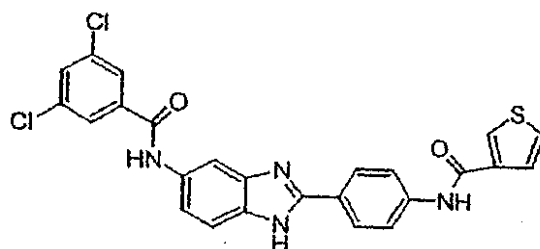


B-247



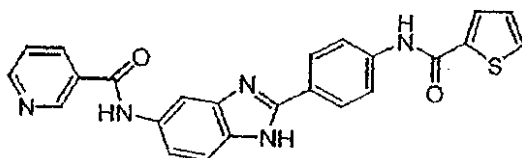
10

B-248

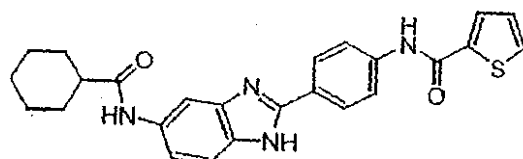


20

B-252

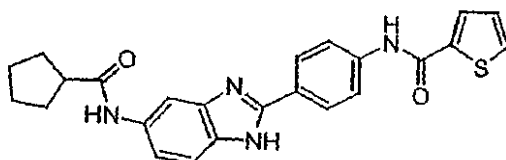


B-257

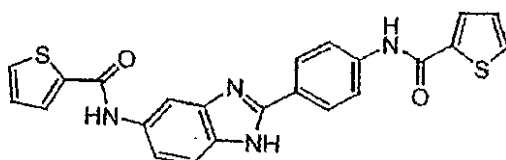


30

B-258

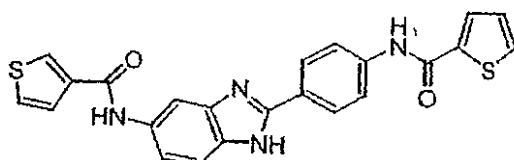


B-259

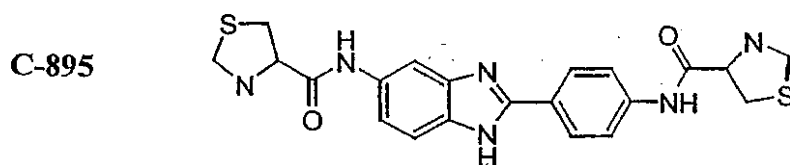
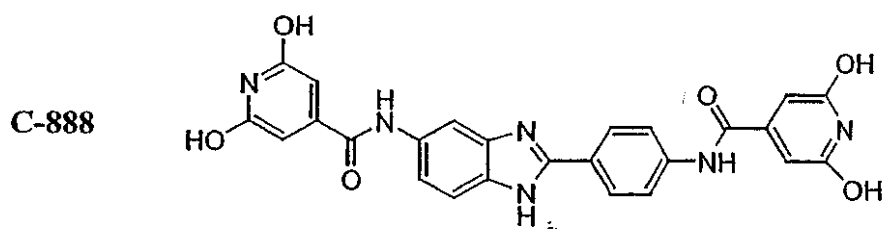
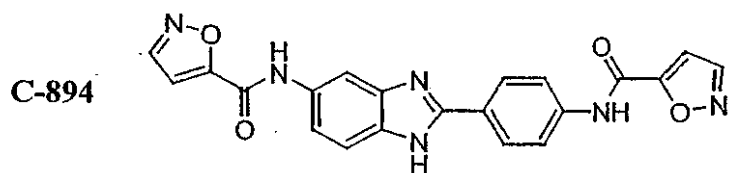
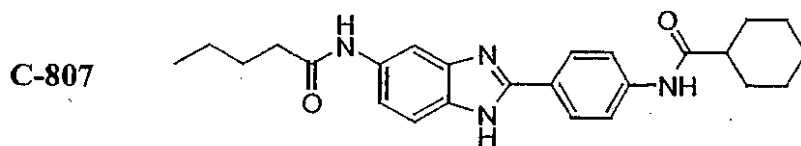
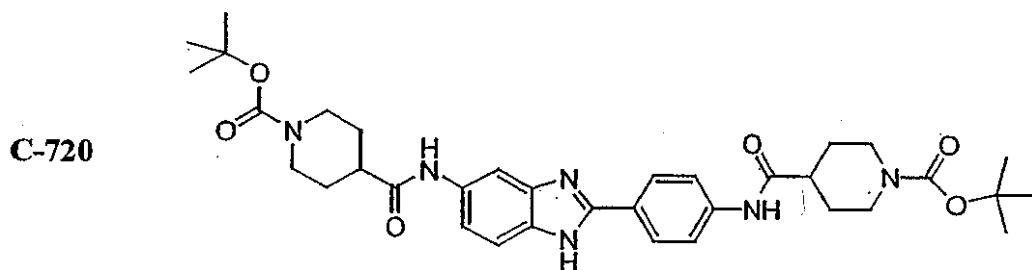
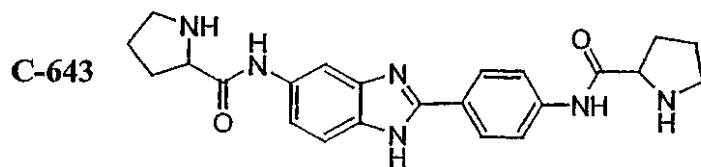
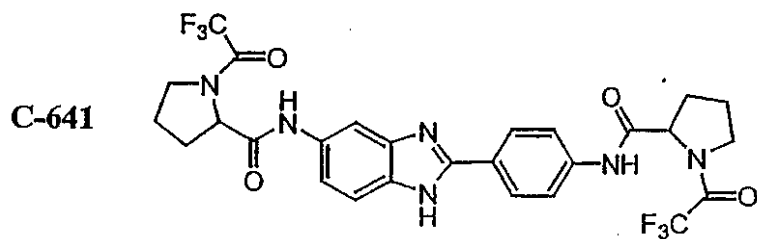


40

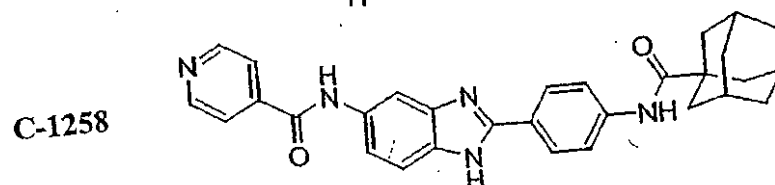
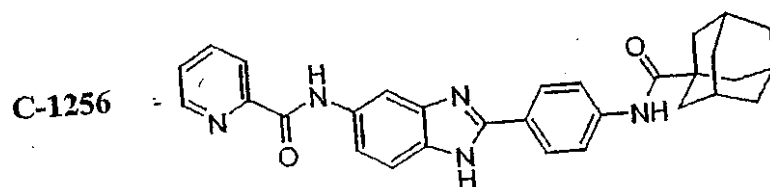
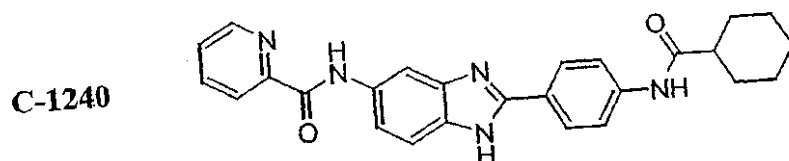
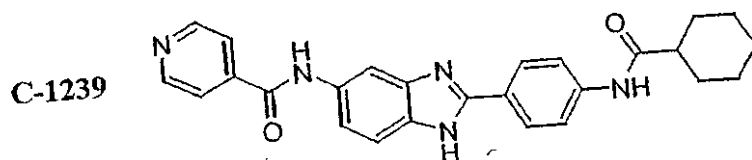
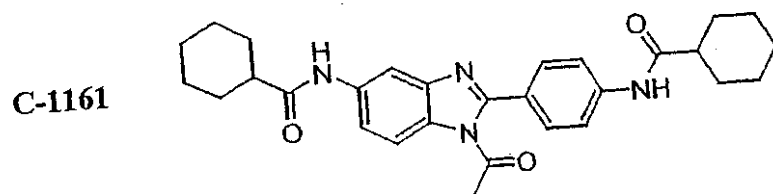
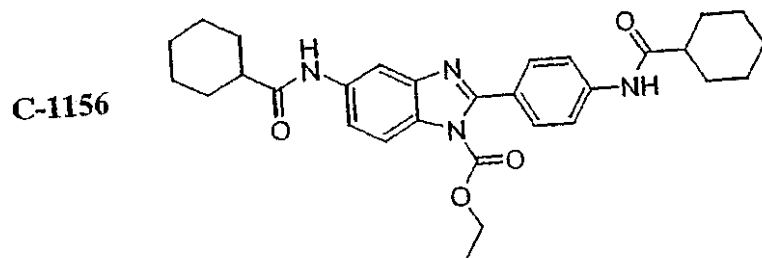
B-260



【化 1 1 1】



C-899

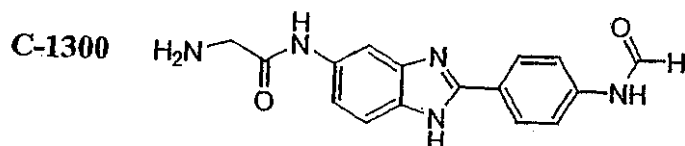
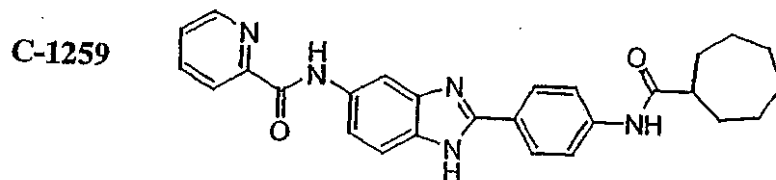
O=C(NC1=CC=C(C=C1)C2=NC3=CC=CC=C3N2)C4=CC=C(C=C4)C5=NC6=CC=CC=C6N5

20

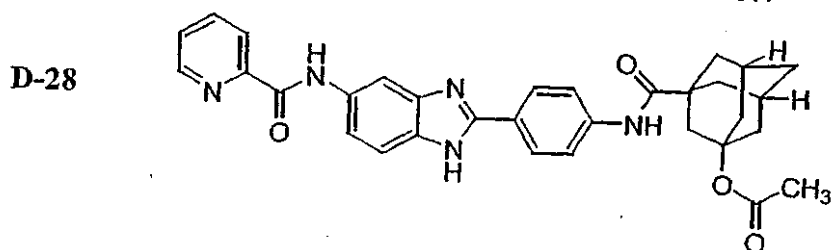
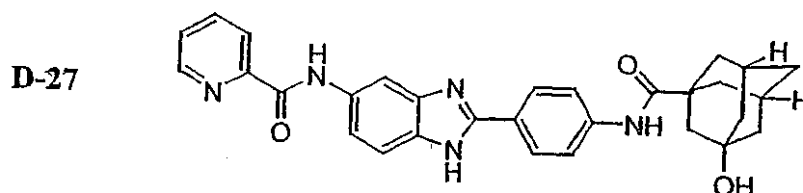
30

40

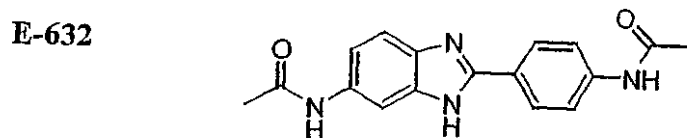
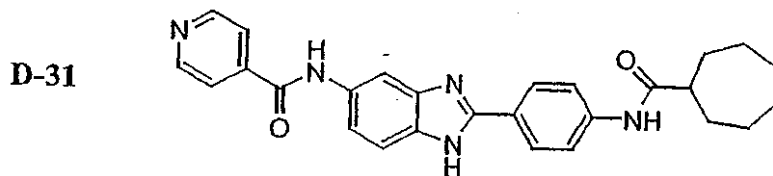
【化 1 1 3】



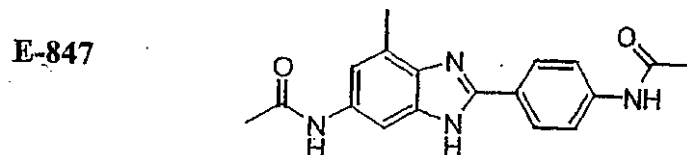
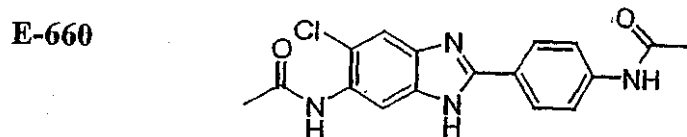
10



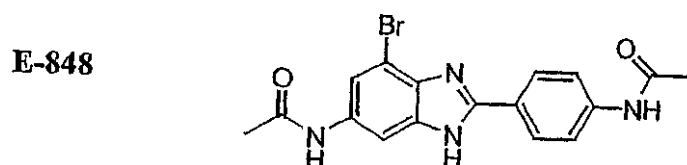
20



30

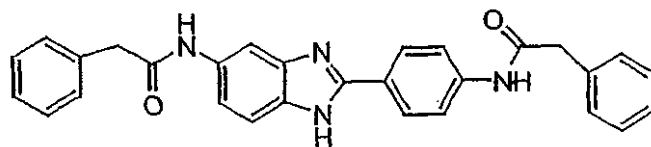


40

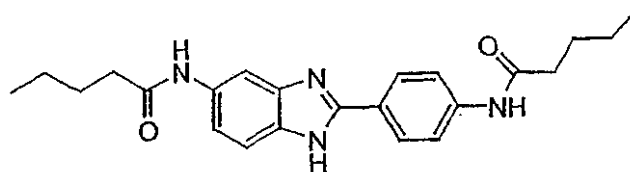


【化 1 1 4】

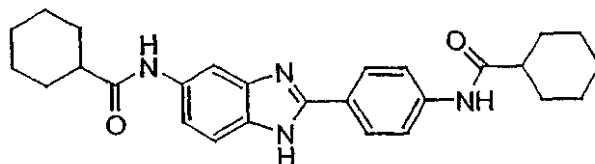
E-878



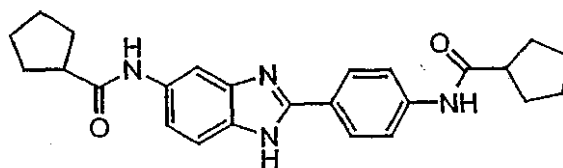
E-879



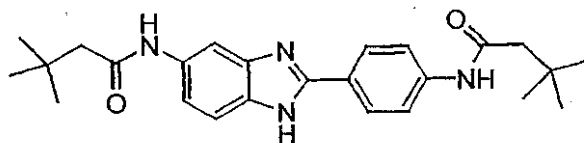
E-893



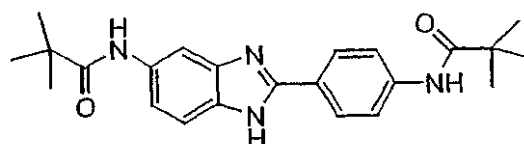
E-915



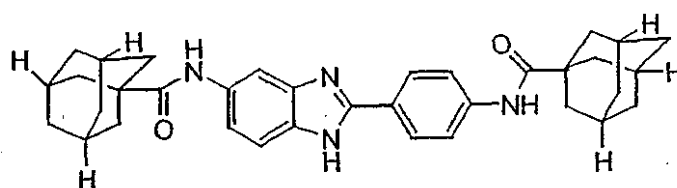
E-916



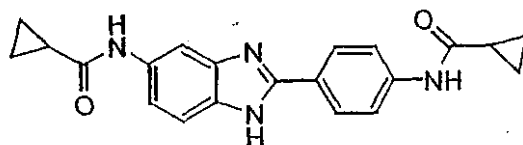
E-922



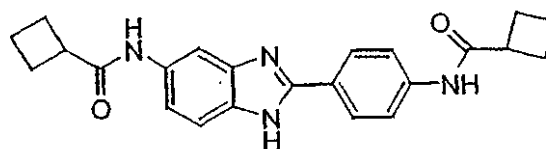
E-924



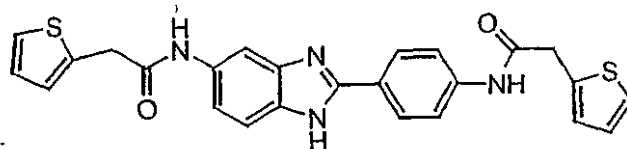
E-925



E-926



E-927



10

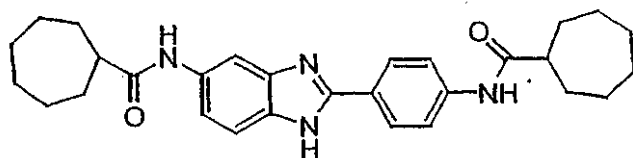
20

30

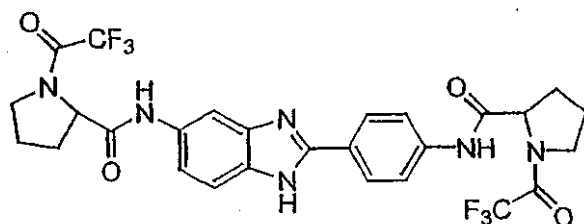
40

【化 1 1 5】

E-928

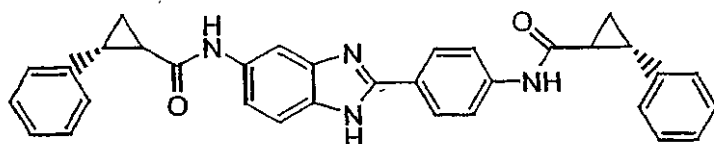


E-929

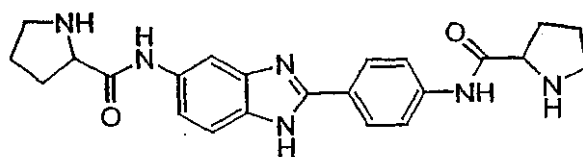


10

E-930

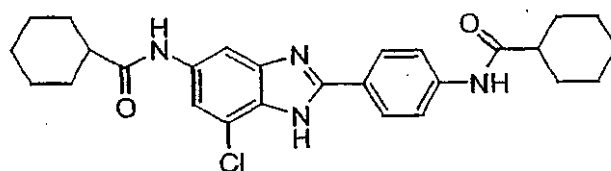


E-931

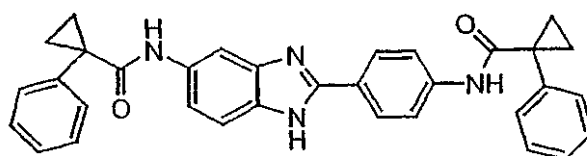


20

E-932

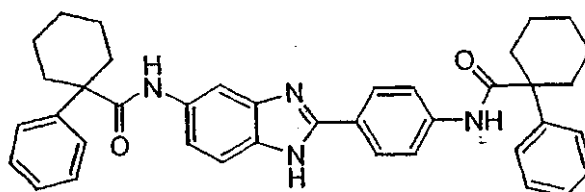


E-933

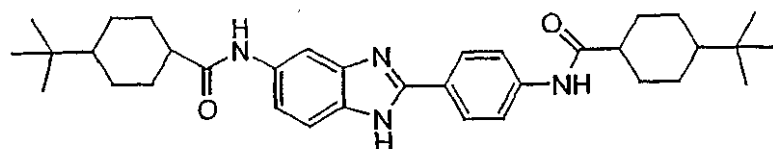


30

E-934

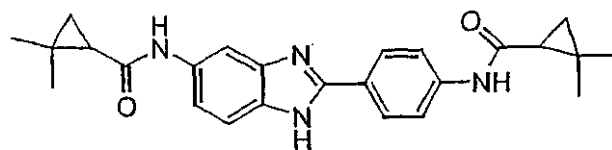


E-935

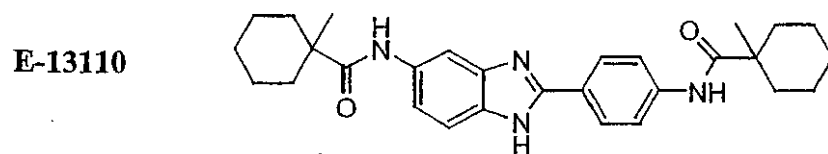
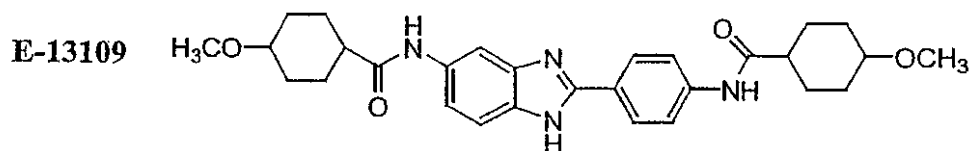
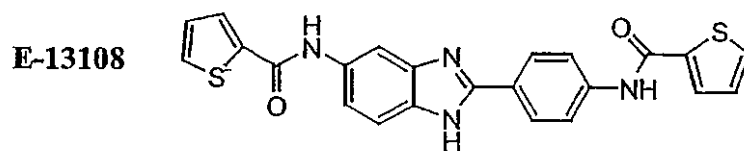
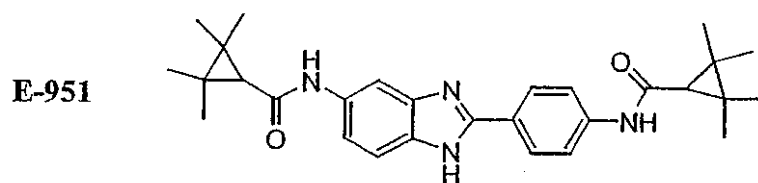
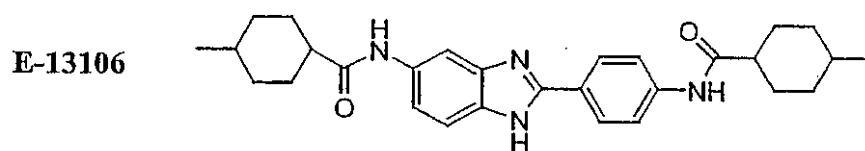
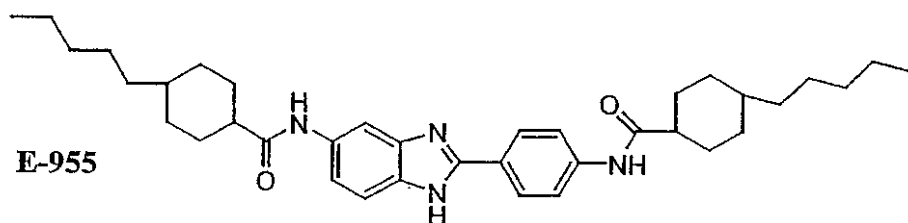
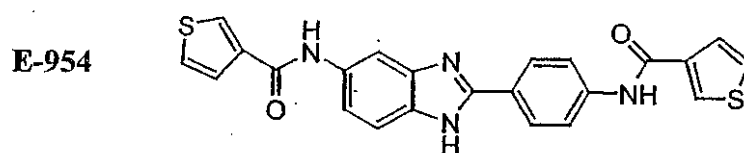
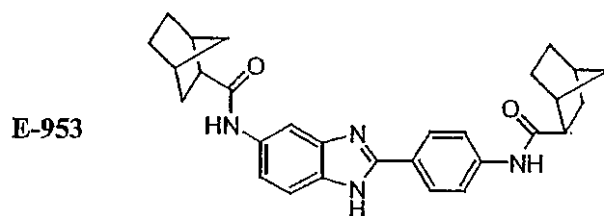
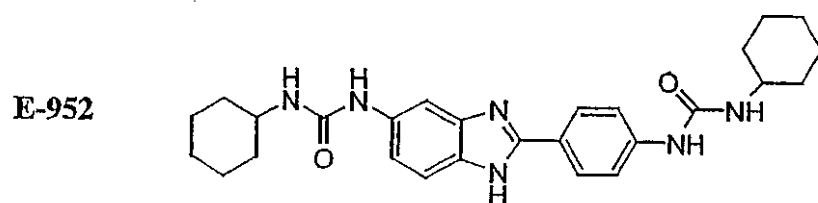


40

E-951



【化 1 1 6】



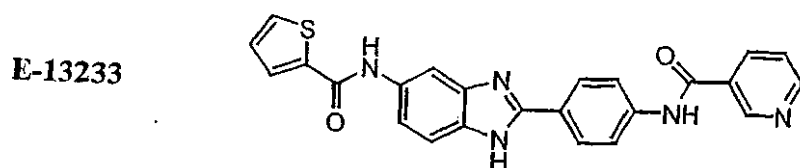
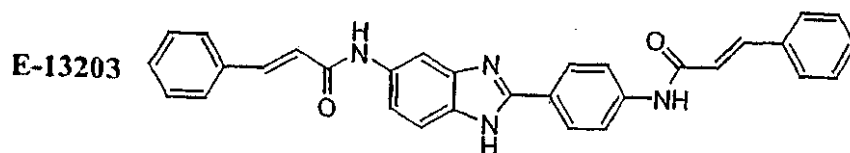
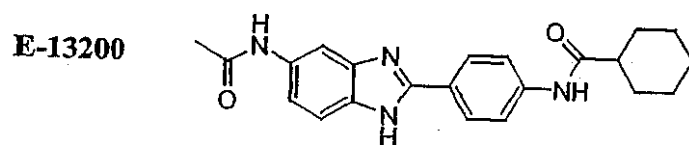
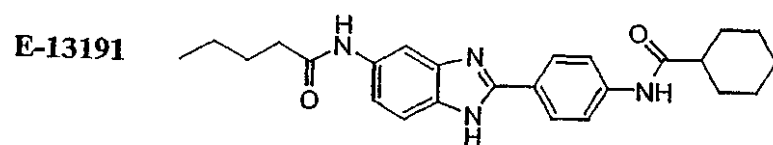
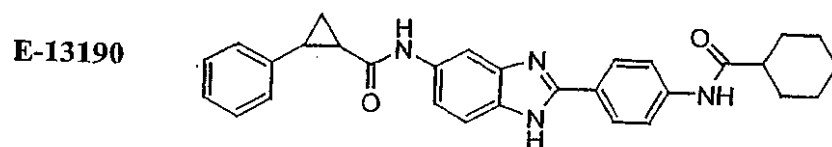
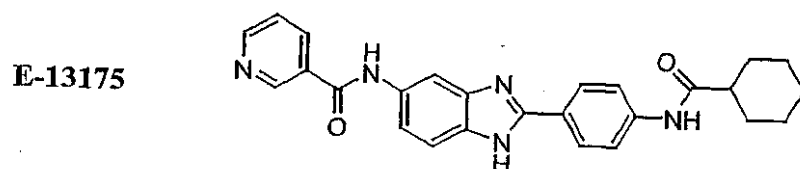
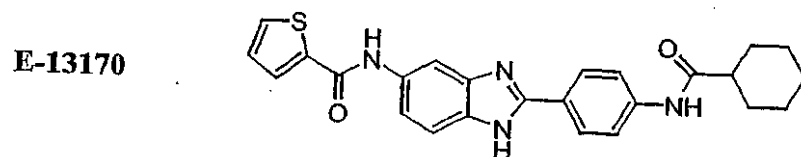
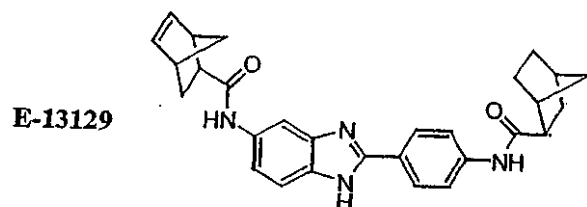
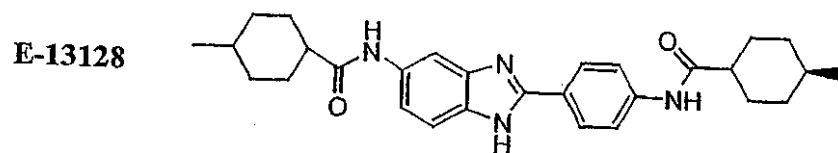
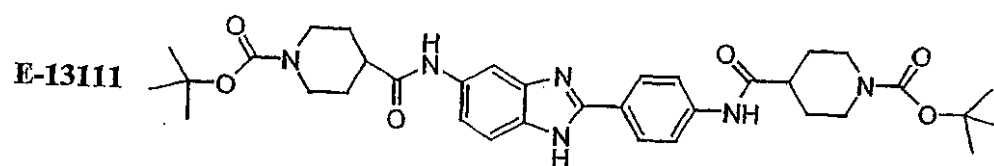
10

20

30

40

【化 1 1 7】



10

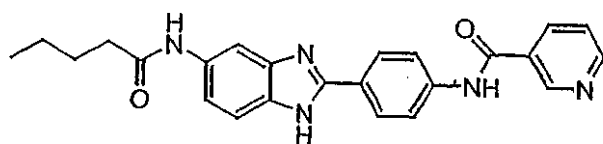
20

30

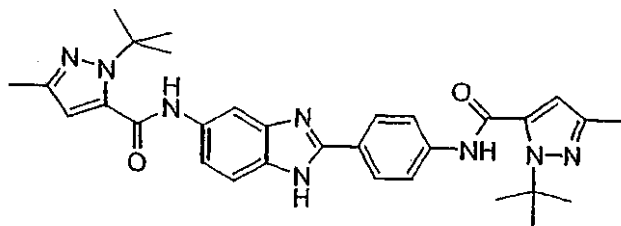
40

【化 1 1 8】

E-13234

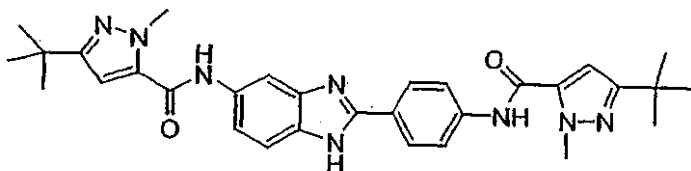


E-13238

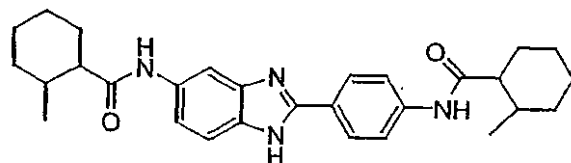


10

E-13239

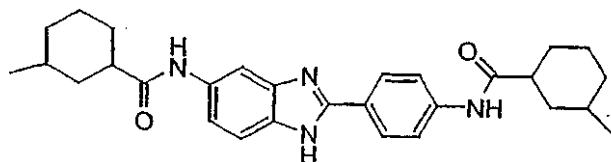


E-13240

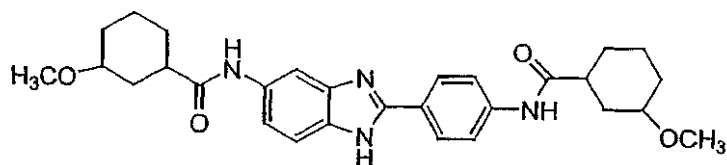


20

E-13241

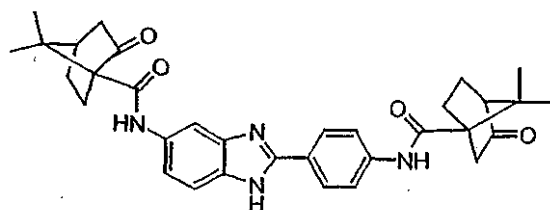


E-13242

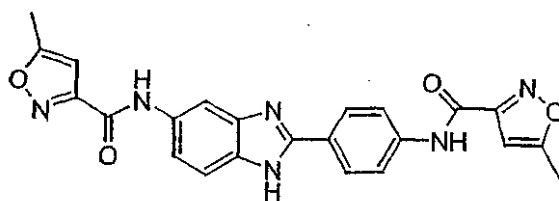


30

E-13243

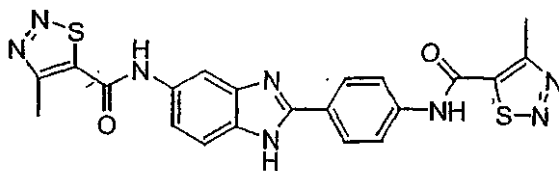


E-13248

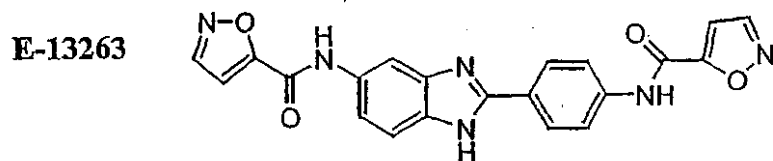
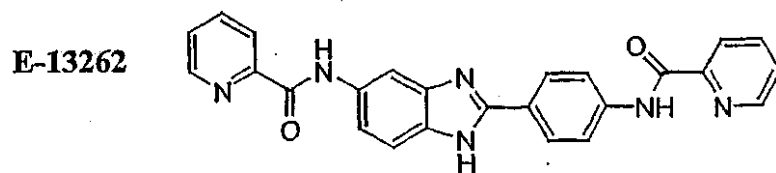
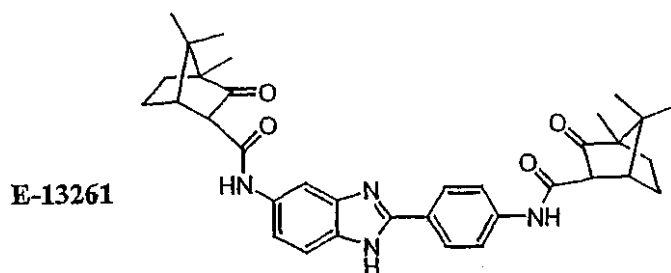
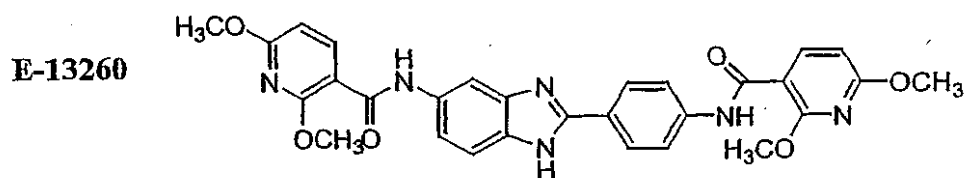
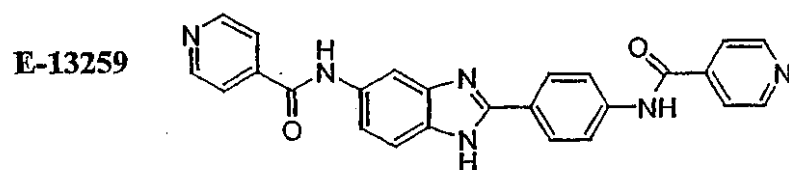
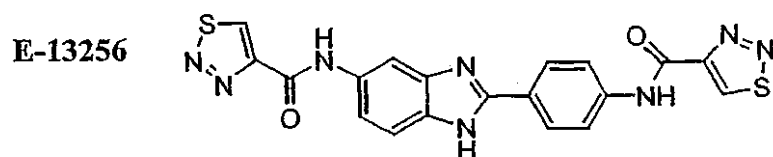
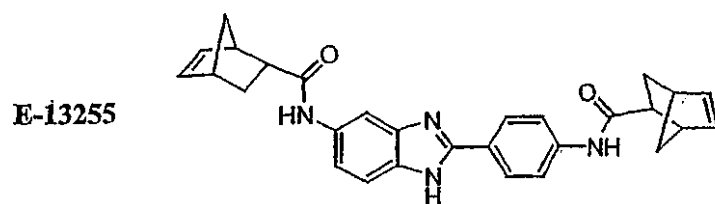
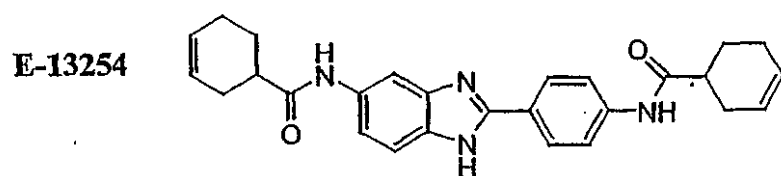


40

E-13249



【化 1 1 9】



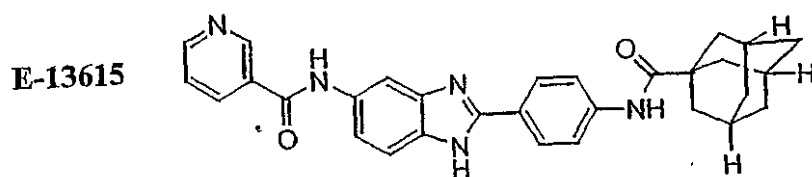
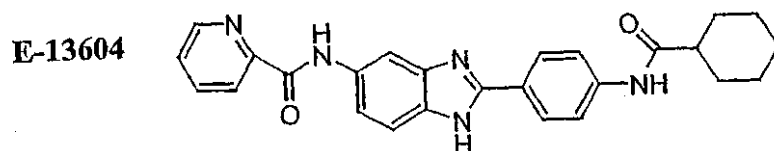
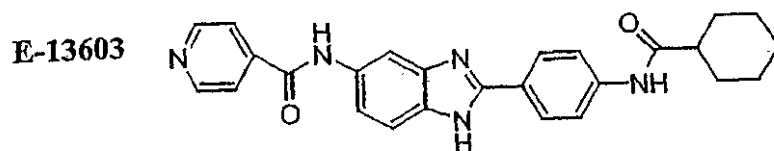
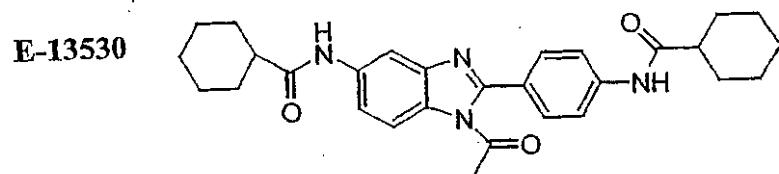
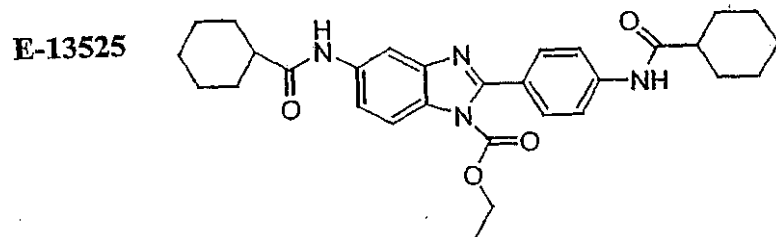
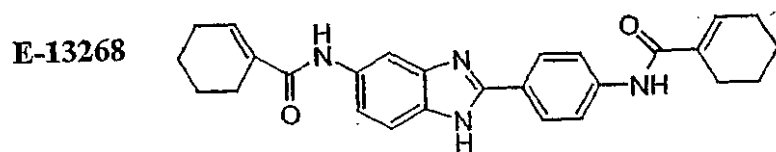
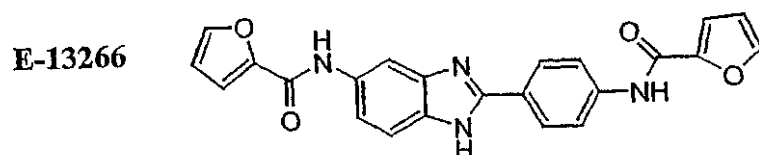
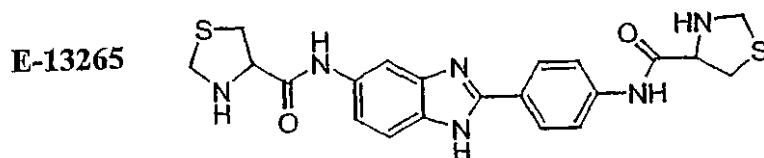
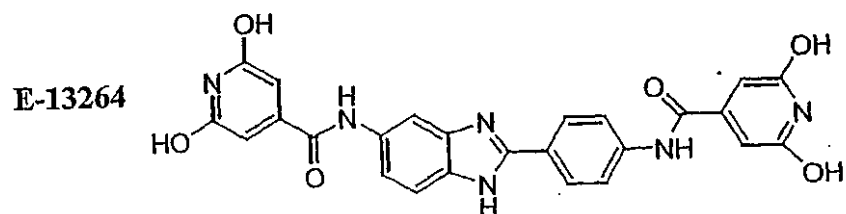
10

20

30

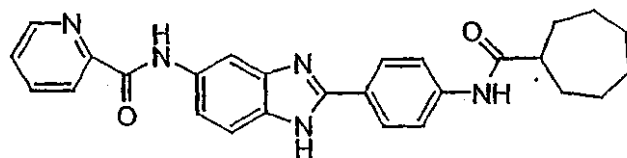
40

【化 1 2 0】

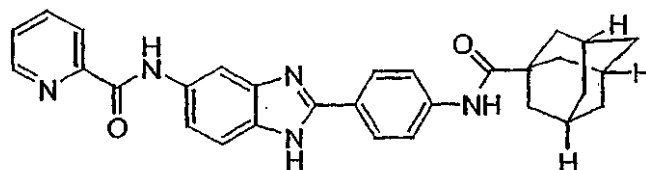


【化 1 2 1】

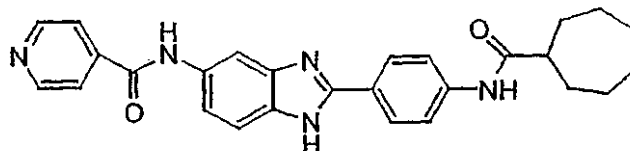
E-13617



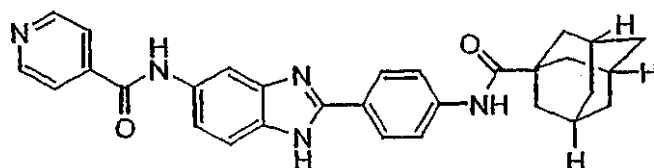
E-13619



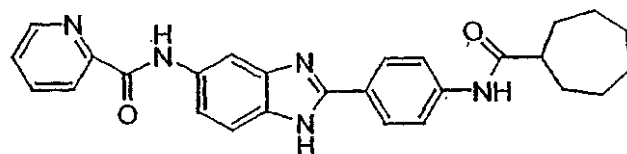
E-13620



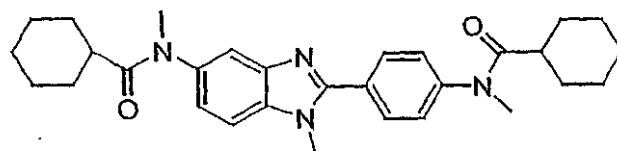
E-13621



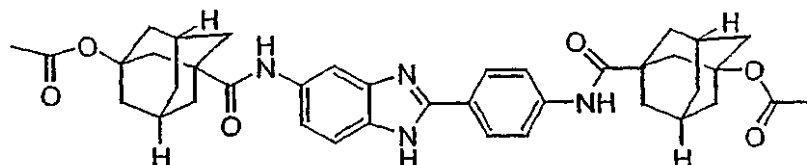
E-13622



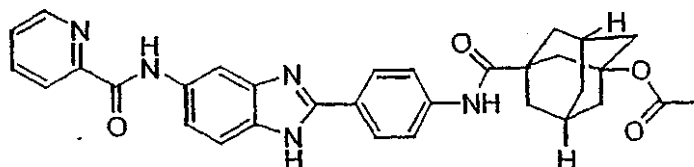
E-13630



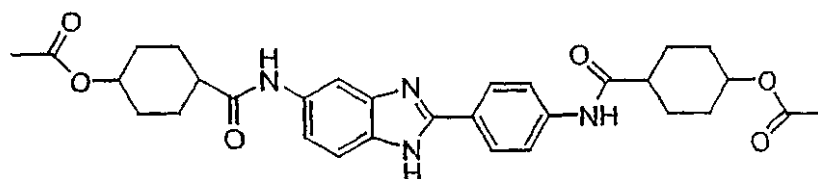
E-13776



E-13823



E-13824



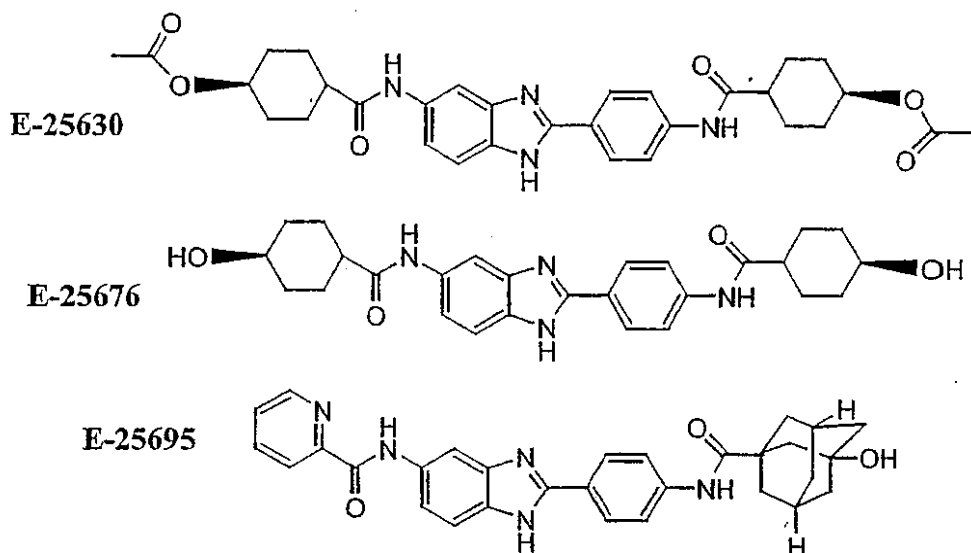
10

20

30

40

【化 1 2 2】



10

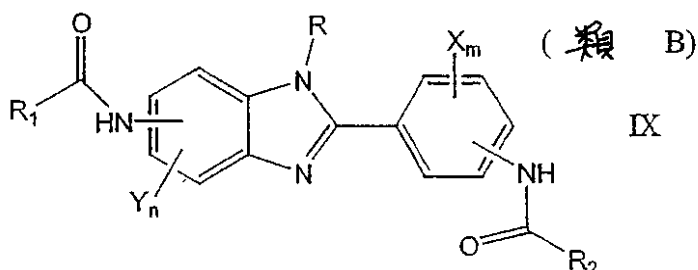
からなる群から選択される、請求項 17 に記載の使用。

【請求項 19】

癌に罹患した哺乳動物を治療するための製剤を調製するための化合物の使用であって、
前記化合物は、式

20

【化 1 2 3】



30

を有し、

X および Y は、異なるかまたは同じであり、H、ハロゲン、アルキル、アルコキシ、アリール、置換アリール、ヒドロキシ、アミノ、アルキルアミノ、シクロアルキル、モルホリン、チオモルホリン、ニトロ、シアノ、 CF_3 、 OCF_3 、 COR_1 、 COOR_1 、 CONH_2 、 CONHR_1 、および NHCOR_1 からなる群から個々に選択され、

n は 1 ~ 3 の整数であり、

m は 1 ~ 4 の整数であり、

R は、H、 CH_3 、 C_2H_5 、 C_3H_7 、 C_4H_9 、 CH_2Ph 、 $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4-\text{F}(\text{p-})$ 、 COCH_3 、 COCH_2CH_3 、 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、および $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ からなる群から選択され、

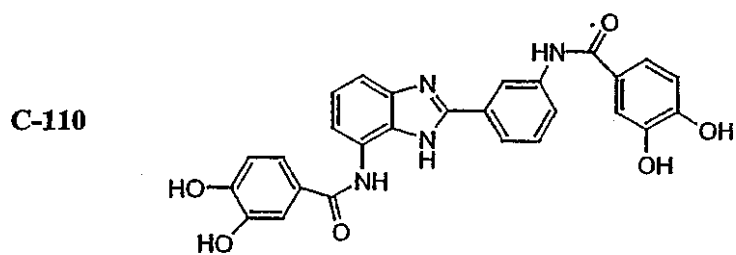
40

R_1 および R_2 は、H、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、ポリシクロアルキル、置換ポリシクロアルキル、ポリシクロアルケニル、置換ポリシクロアルケニル、アリールアルキル、置換アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、置換ヘテロアリールアルキル、アリールシクロアルキル、置換アリールシクロアルキル、ヘテロアリールシクロアルキル、置換ヘテロアリールシクロアルキル、ヘテロ環、置換ヘテロ環、ヘテロ原子、置換ヘテロ原子、アリール、および置換アリールからなる群から個々に選択され、

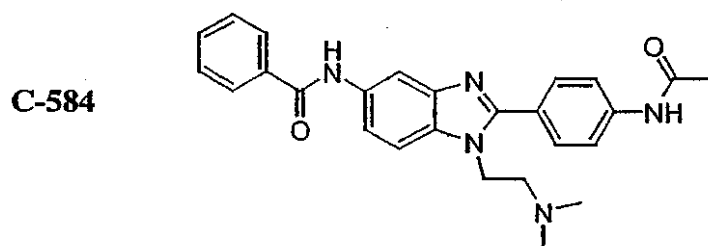
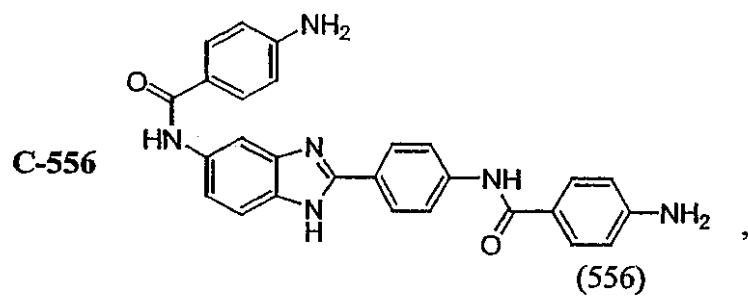
R_1 および R_2 の少なくとも 1 つはアリールまたは置換アリールから選択される、癌に罹患した哺乳動物を治療するための製剤を調製するための化合物の使用。

50

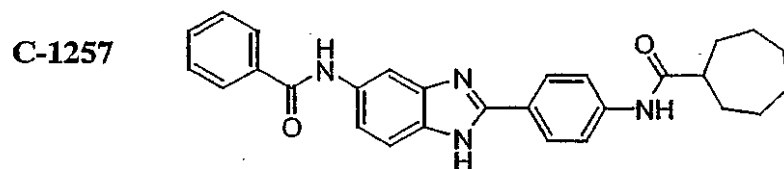
【請求項 20】
前記化合物は、
【化 124】



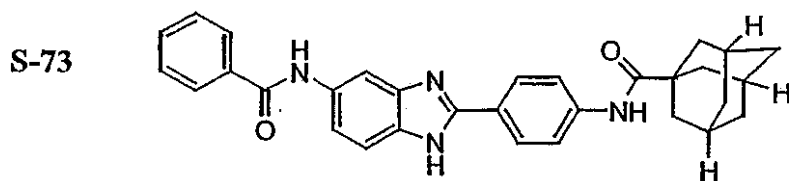
10



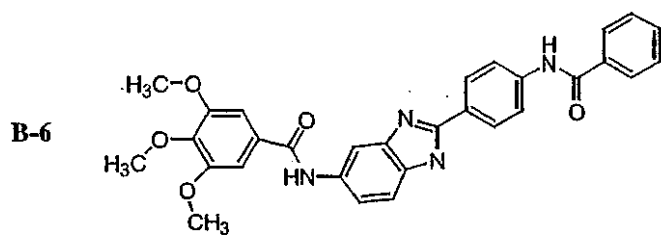
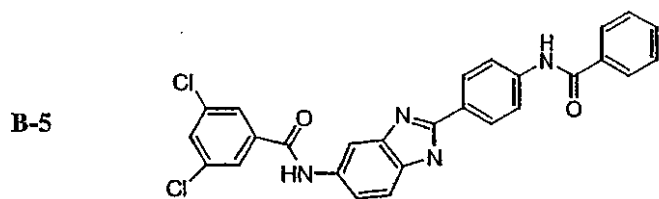
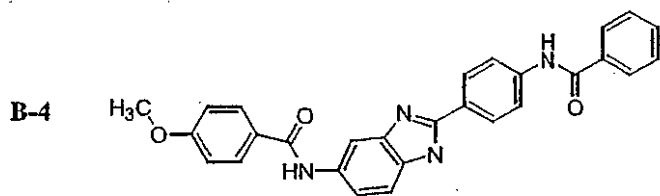
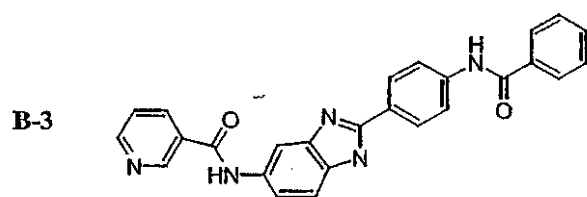
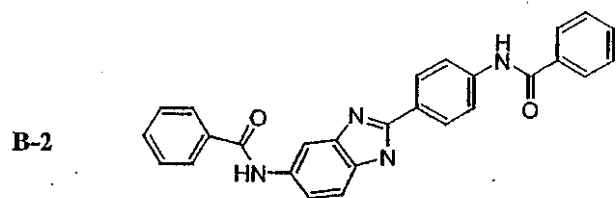
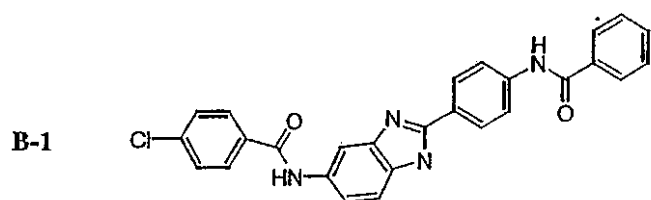
20



30



【化 1 2 5】



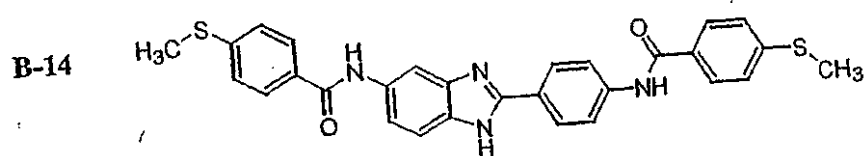
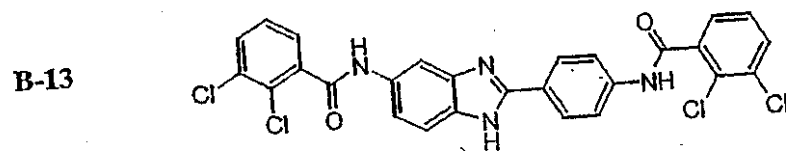
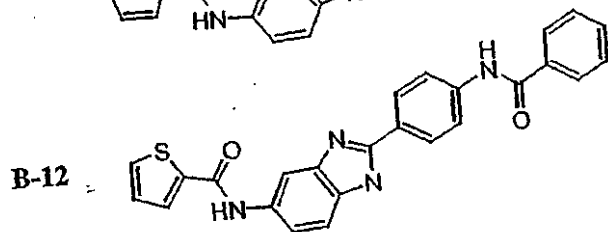
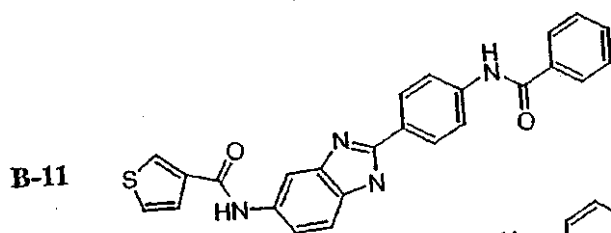
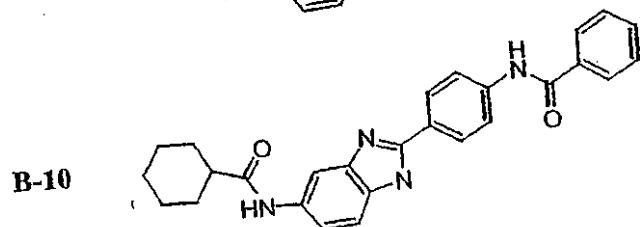
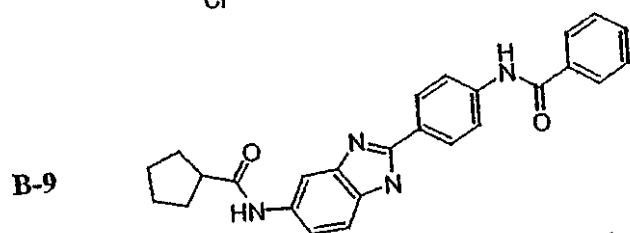
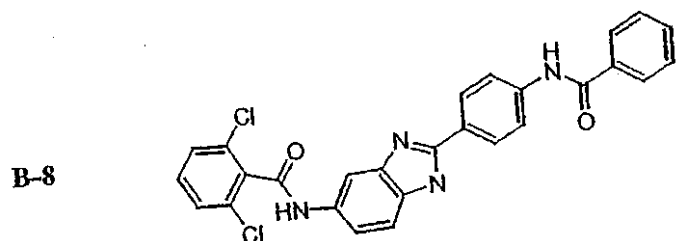
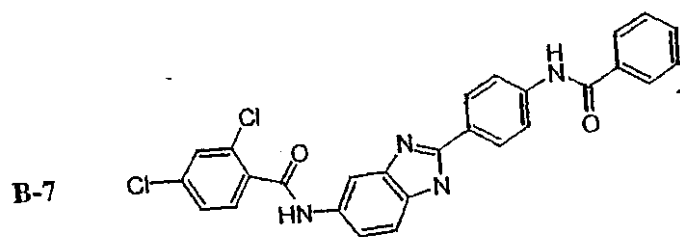
10

20

30

40

【化 1 2 6】



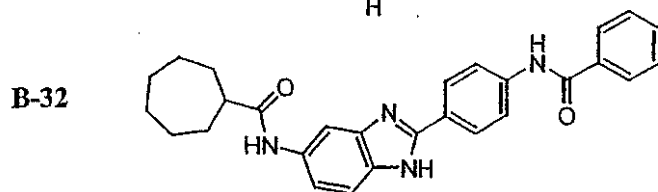
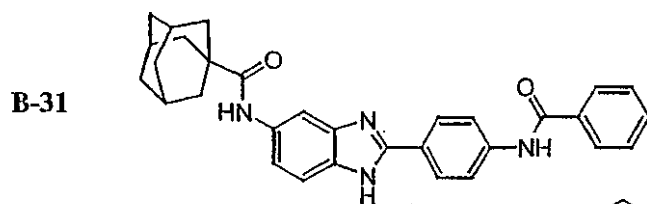
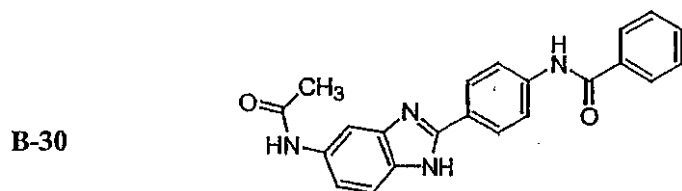
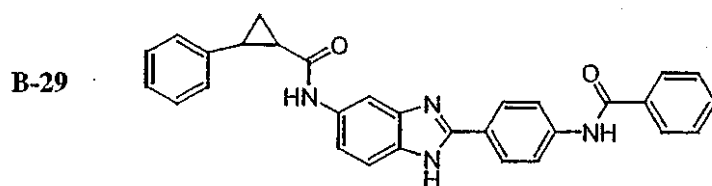
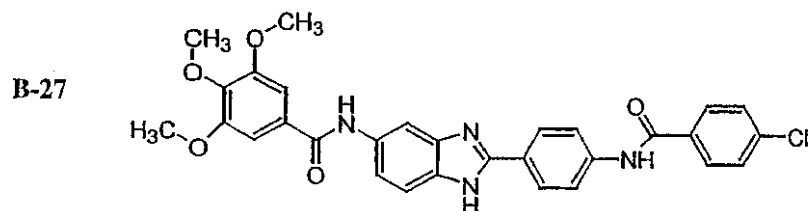
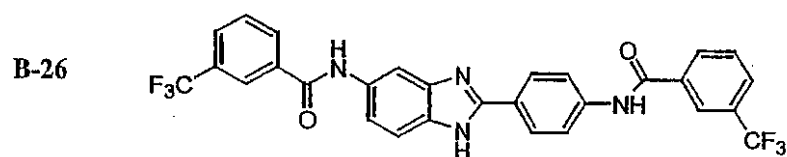
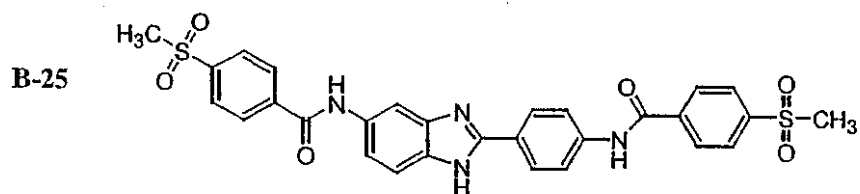
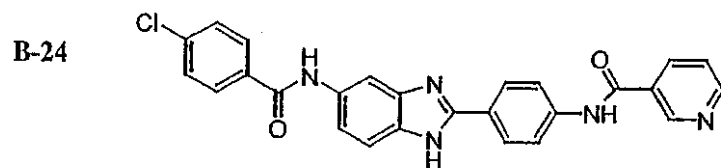
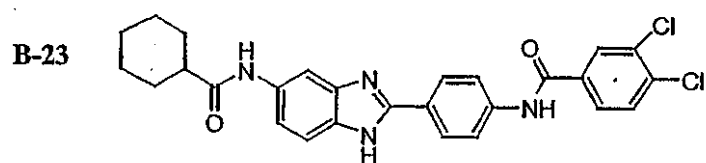
10

20

30

40

【化 1 2 7】



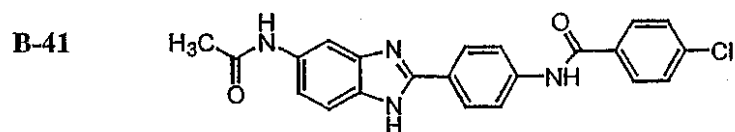
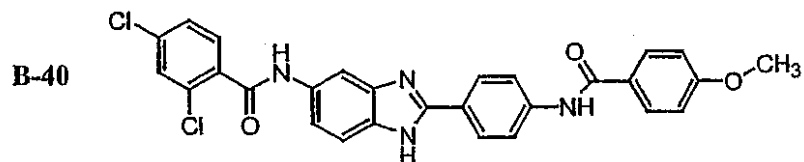
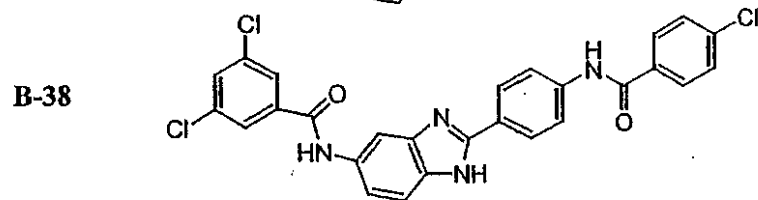
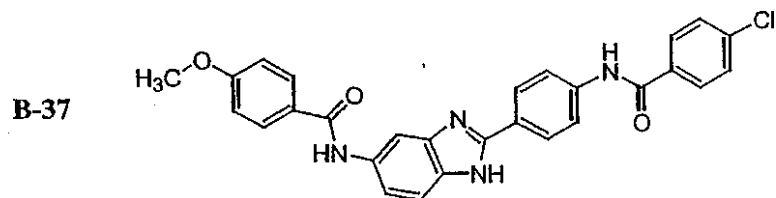
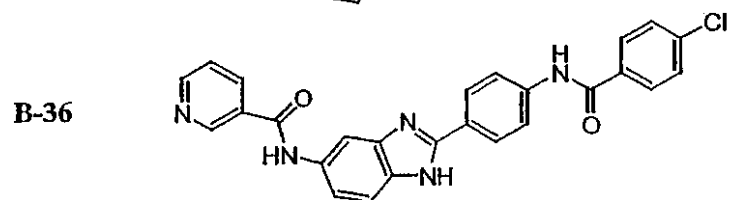
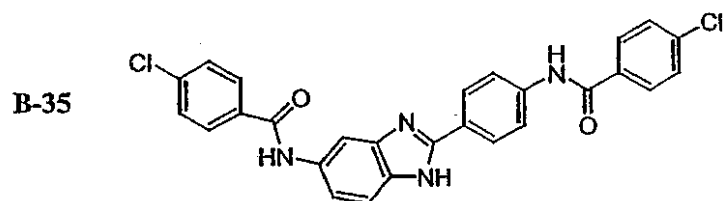
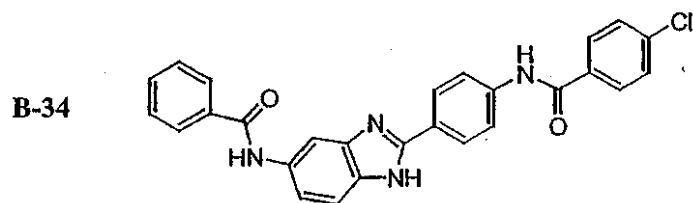
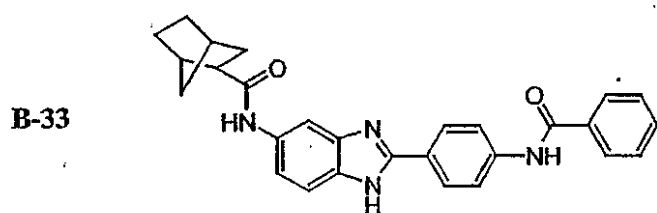
10

20

30

40

【化 1 2 8】



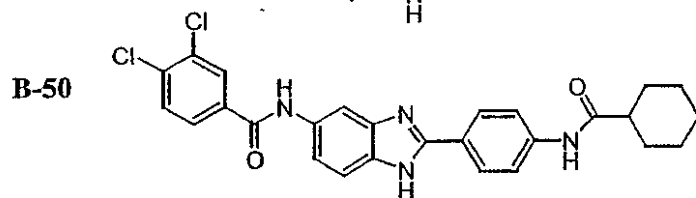
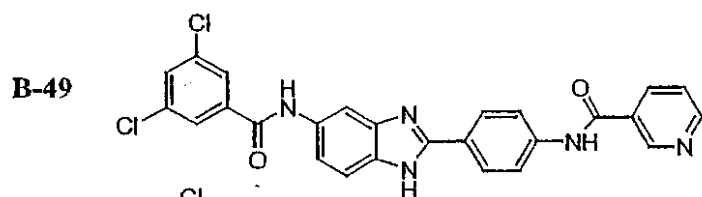
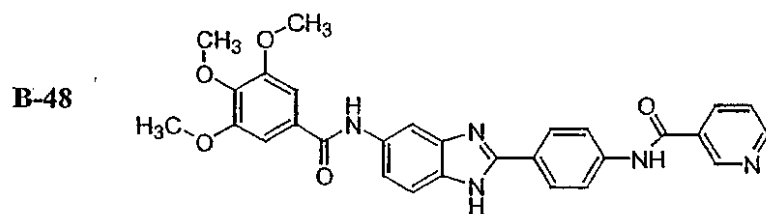
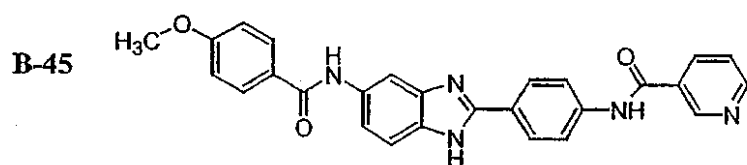
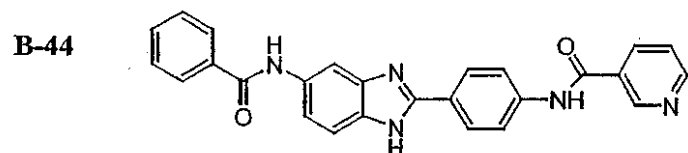
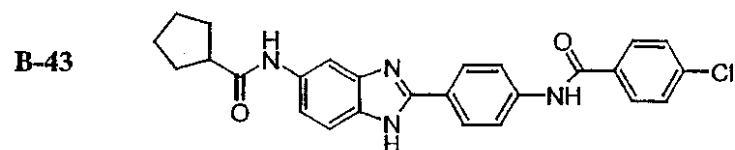
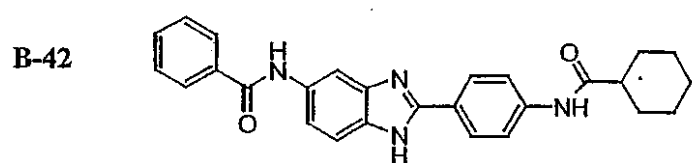
10

20

30

40

【化 1 2 9】

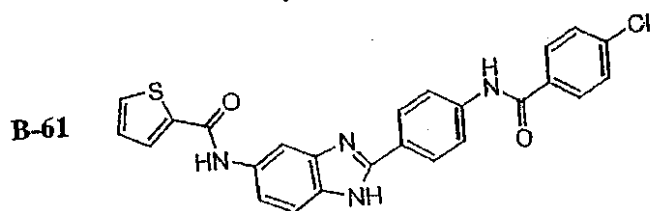
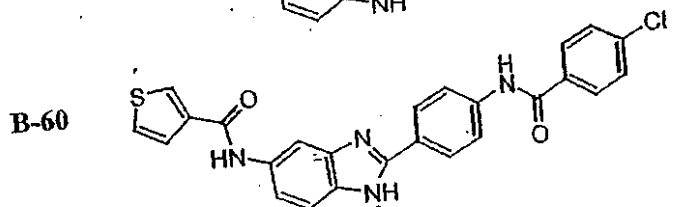
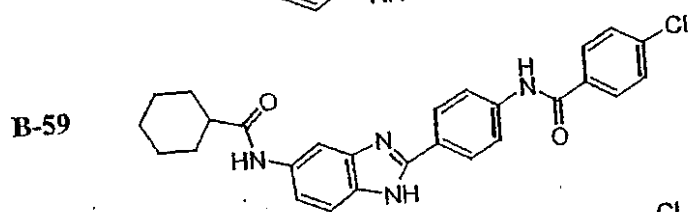
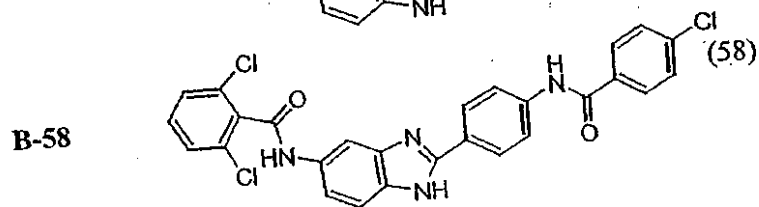
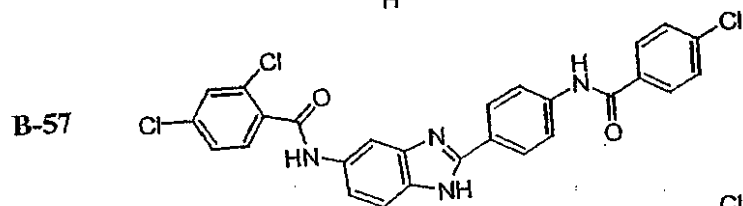
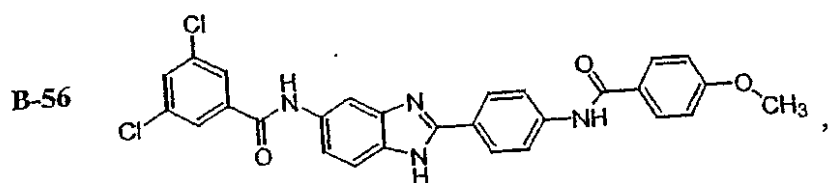
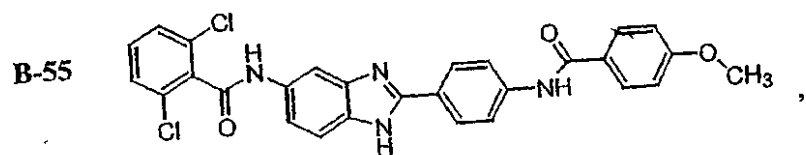
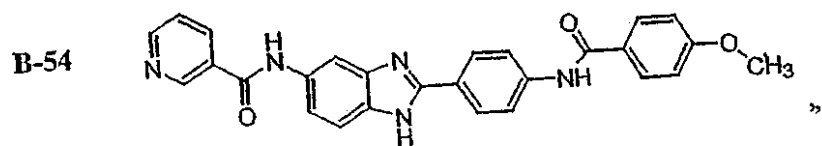


10

20

30

【化 1 3 0】



10

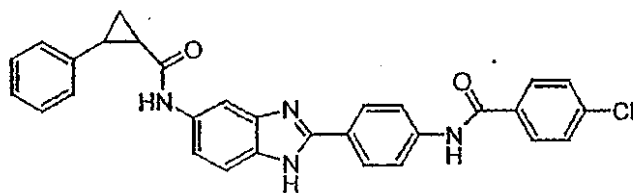
20

30

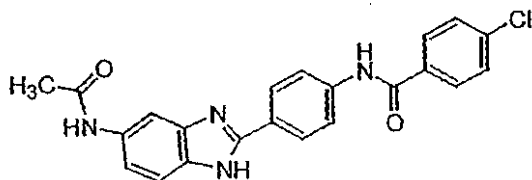
40

【化 1 3 1】

B-62

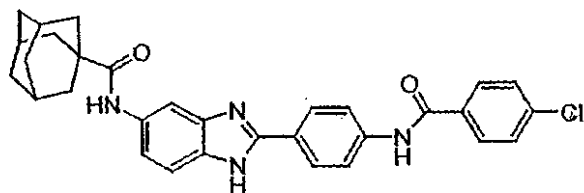


B-63

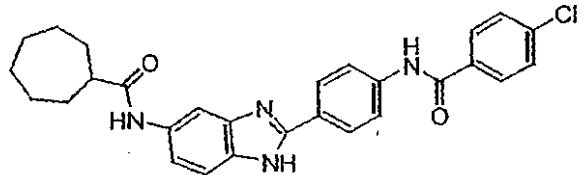


10

B-64

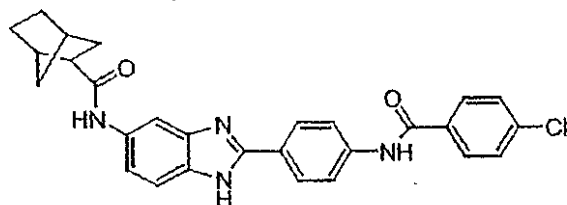


B-65



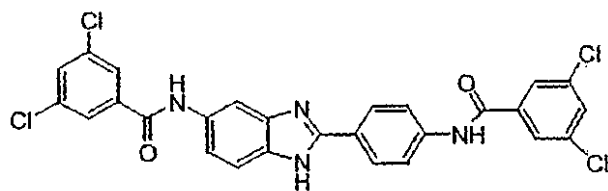
20

B-66

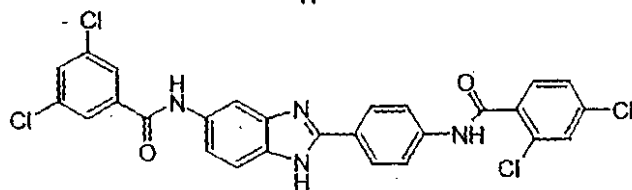


30

B-67



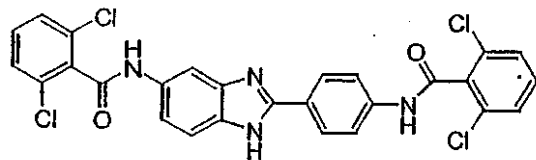
B-68



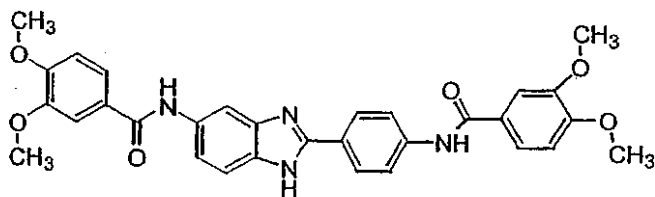
40

【化 1 3 2】

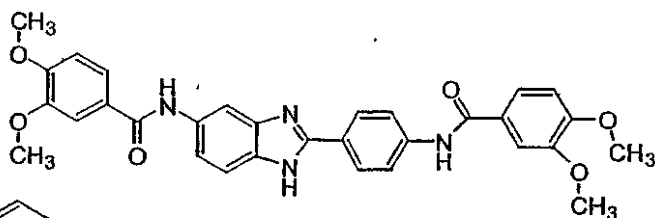
B-69



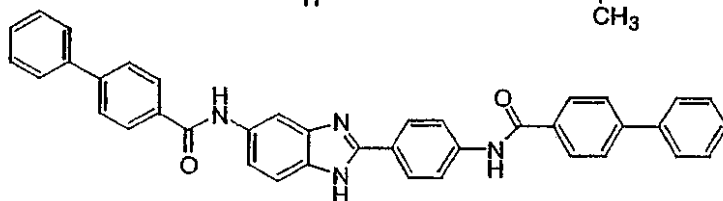
B-70



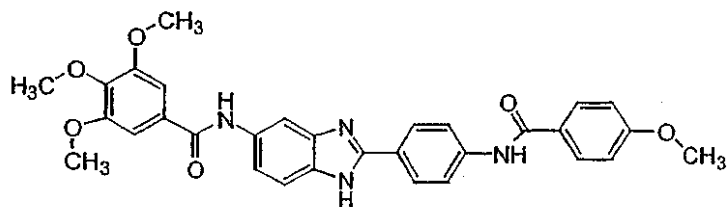
B-71



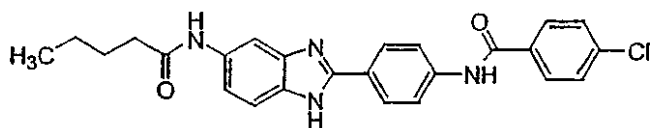
B-72



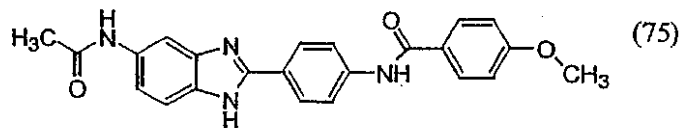
B-73



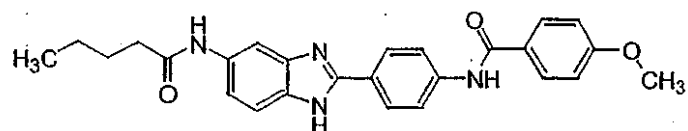
B-74



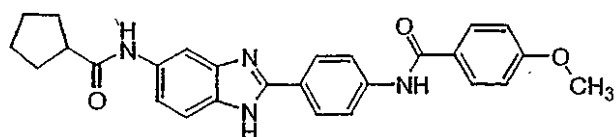
B-75



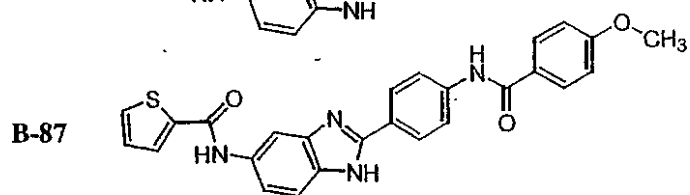
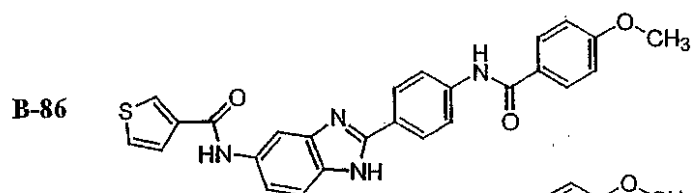
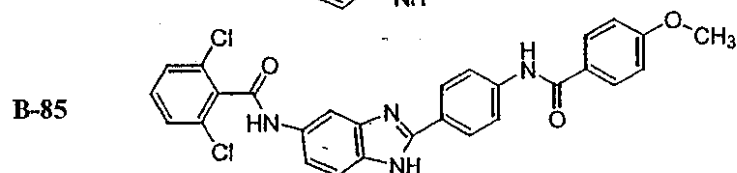
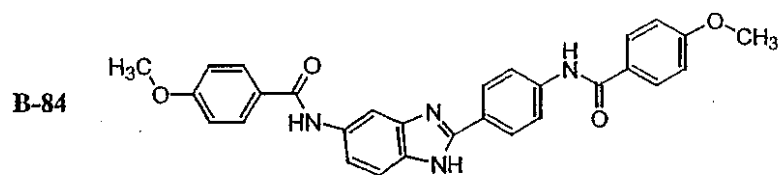
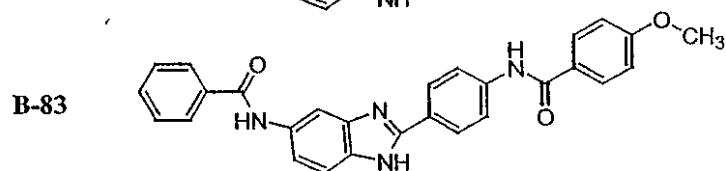
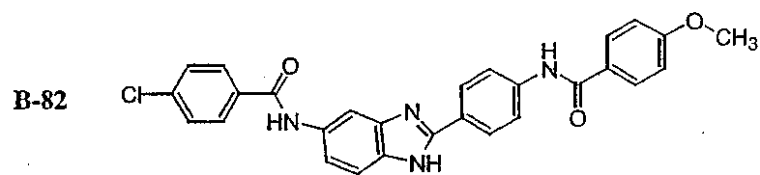
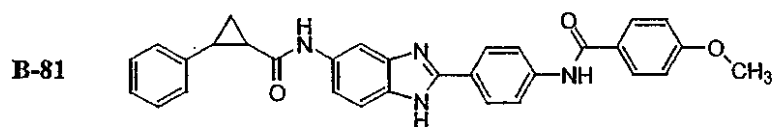
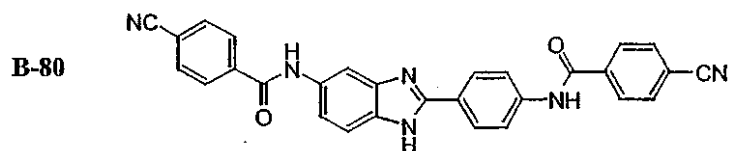
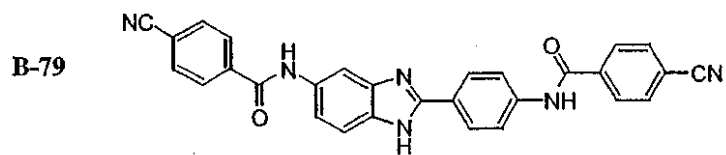
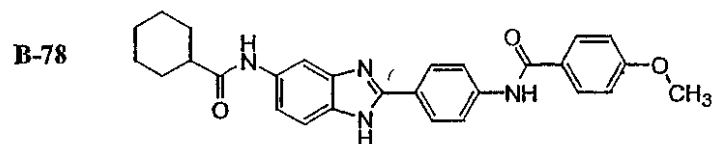
B-76



B-77



【化 1 3 3】



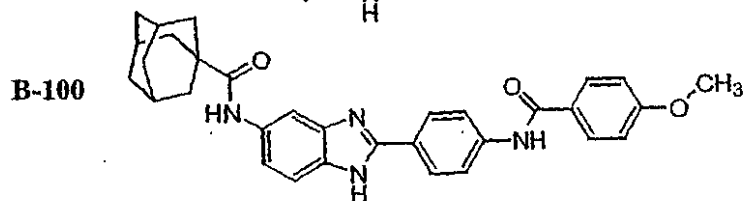
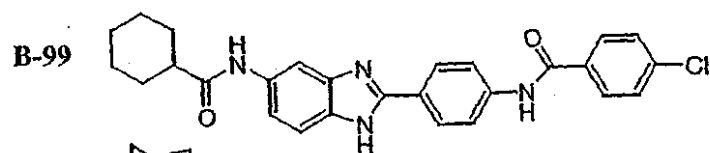
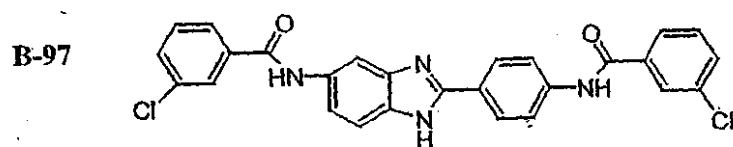
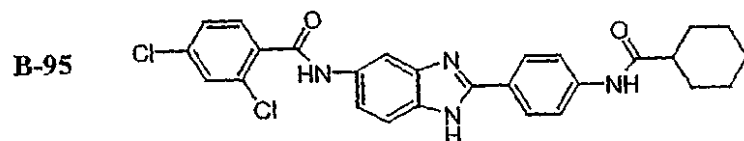
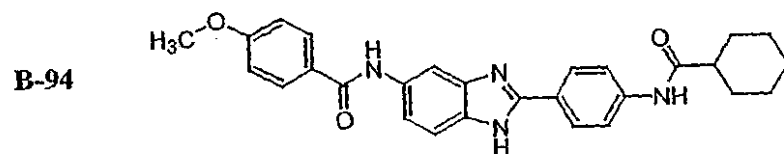
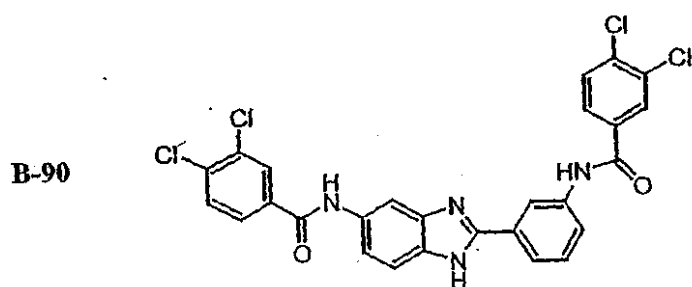
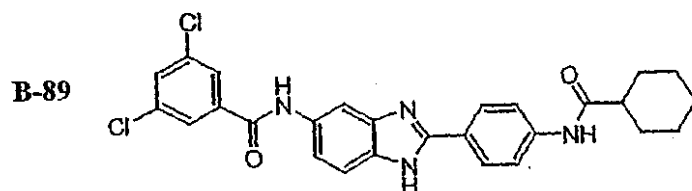
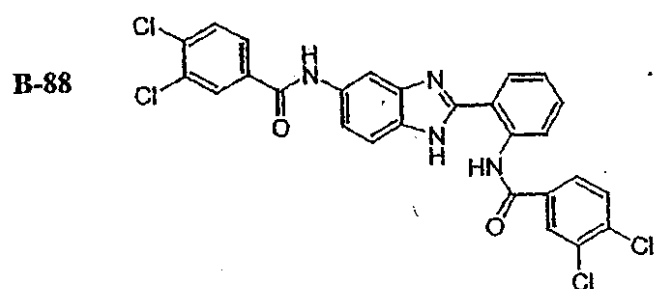
10

20

30

40

【化 1 3 4】



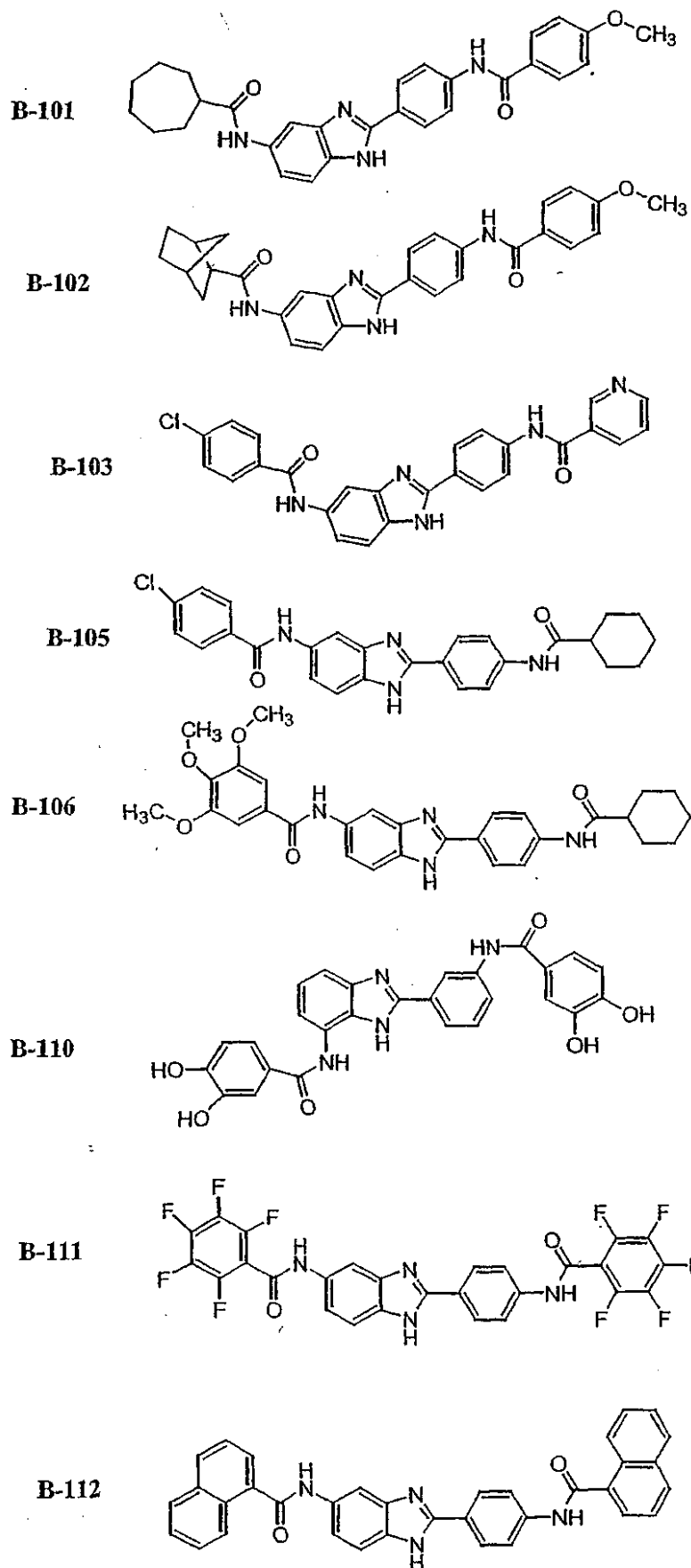
10

20

30

40

【化 1 3 5】



10

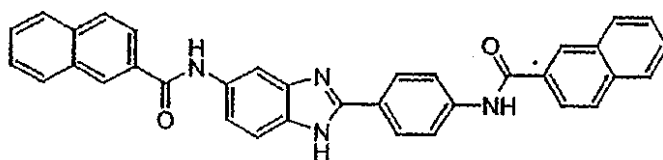
20

30

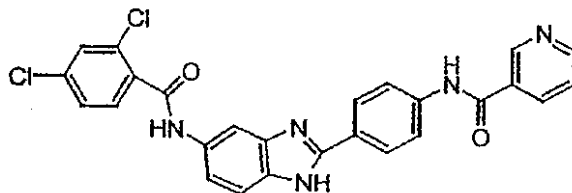
40

【化 1 3 6】

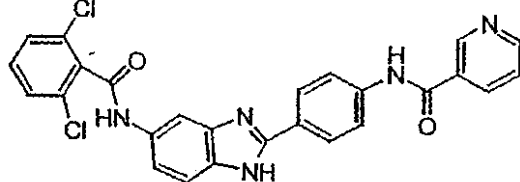
B-113



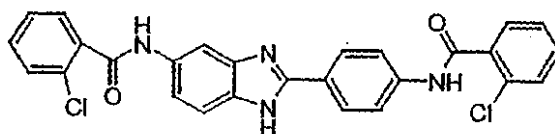
B-115



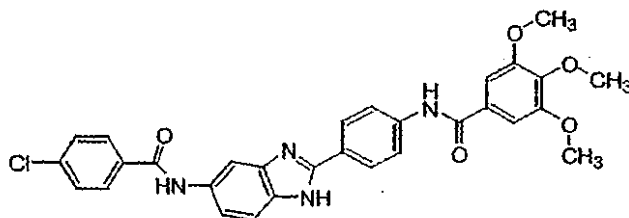
B-116



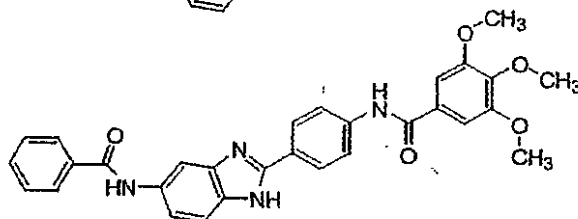
B-141



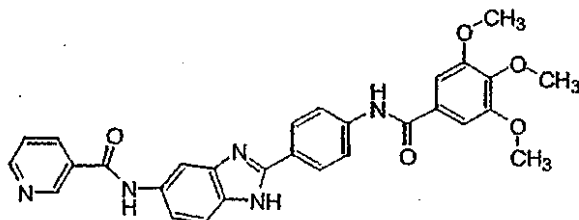
B-142



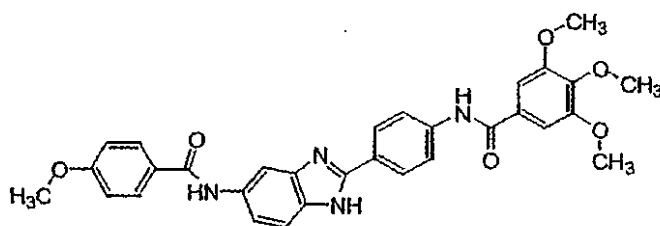
B-143



B-144



B-145



10

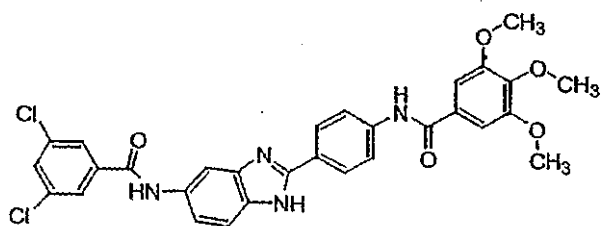
20

30

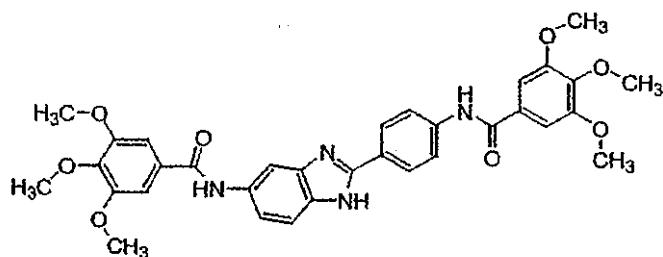
40

【化 1 3 7】

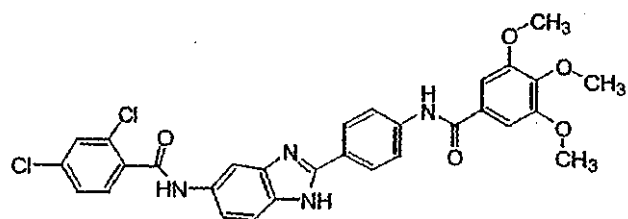
B-146



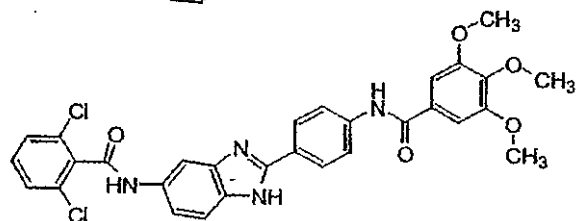
B-147



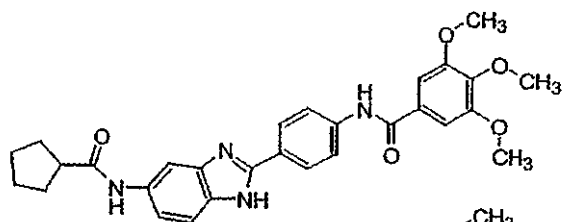
B-148



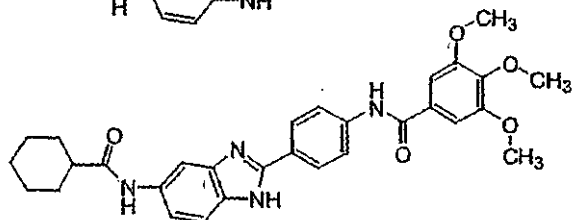
B-149



B-150



B-151



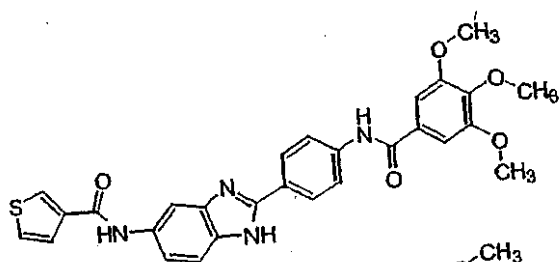
10

20

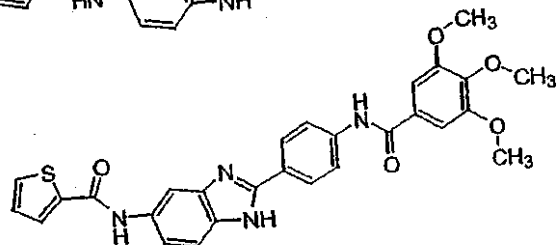
30

【化 1 3 8】

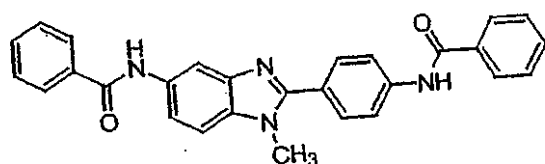
B-152



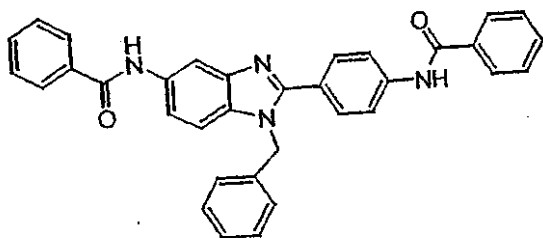
B-153



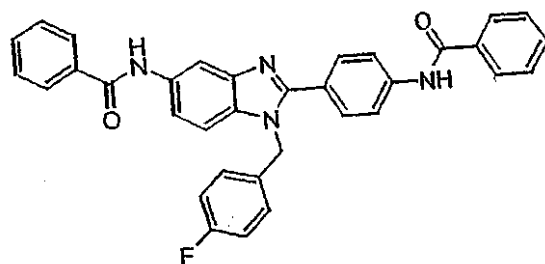
B-154



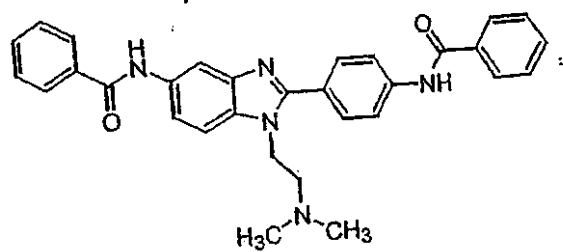
B-155



B-156



B-157



10

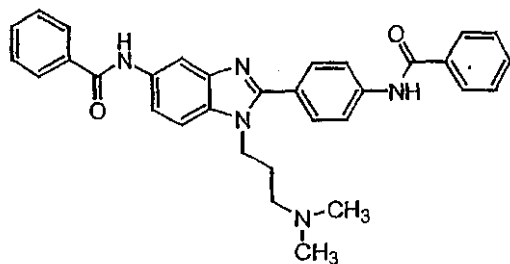
20

30

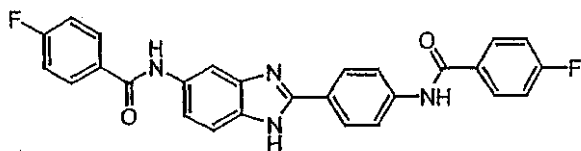
40

【化 1 3 9】

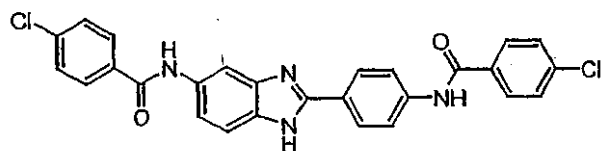
B-158



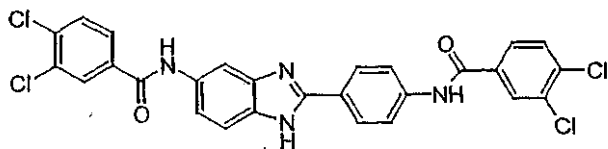
B-159



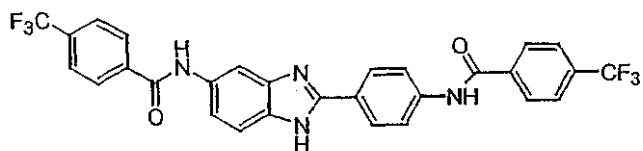
B-160



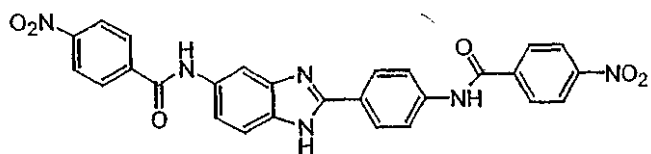
B-161



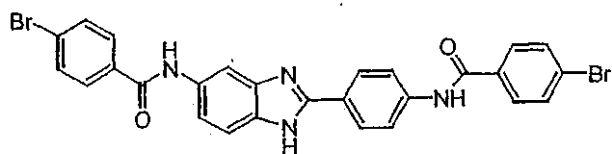
B-162



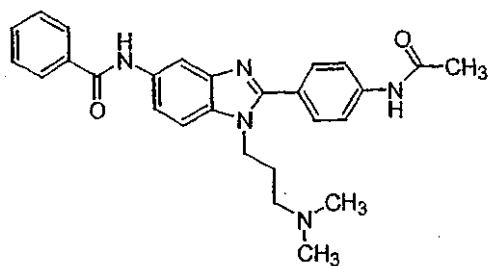
B-165



B-166



B-167



10

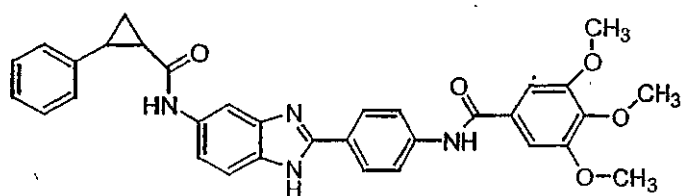
20

30

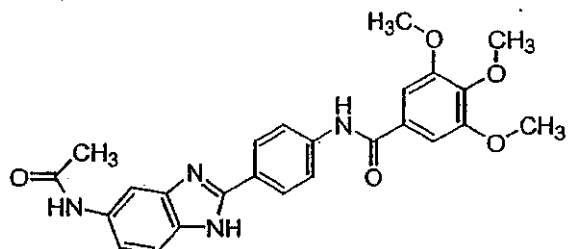
40

【化 1 4 0】

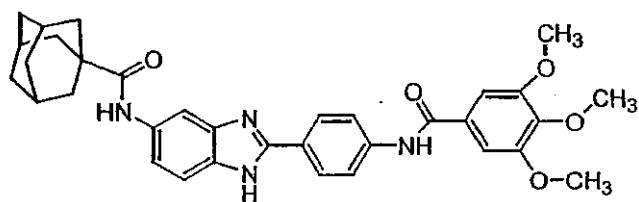
B-168



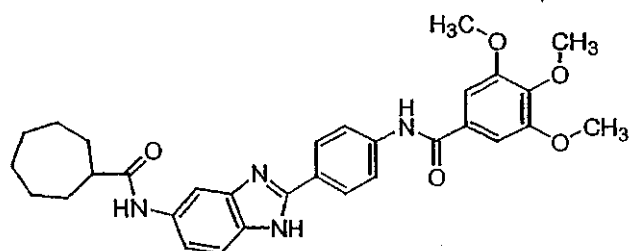
B-169



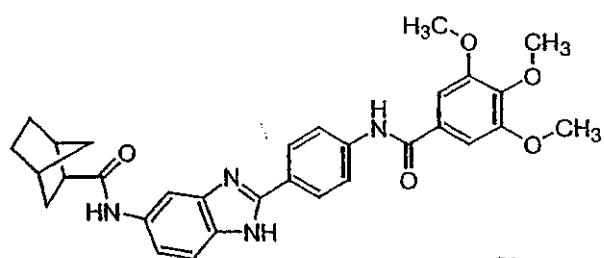
B-170



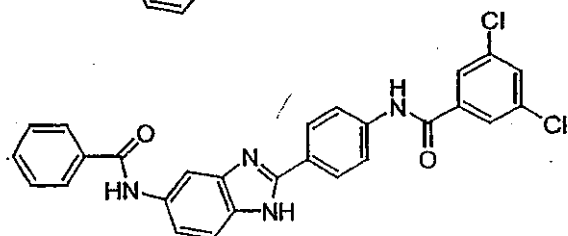
B-171



B-172



B-173



10

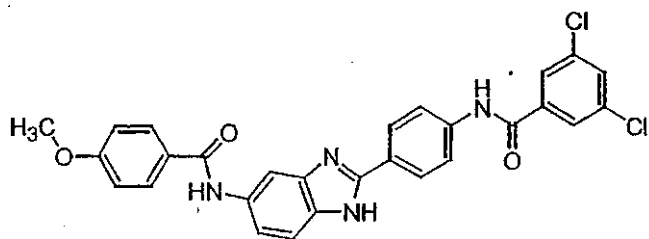
20

30

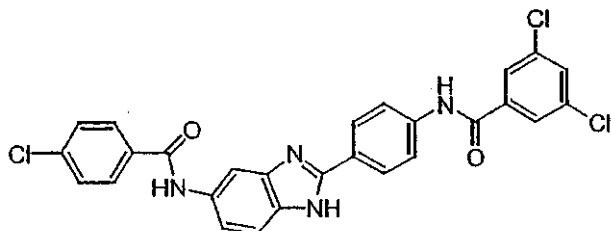
40

【化 1 4 1】

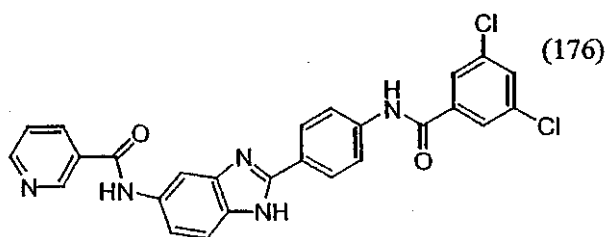
B-174



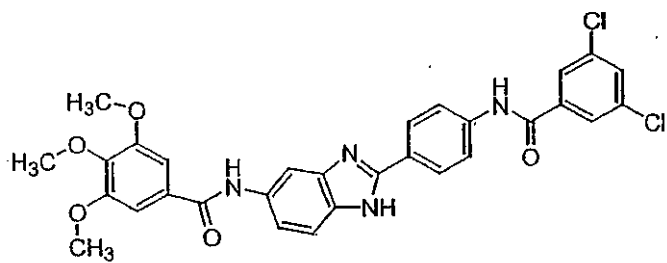
B-175



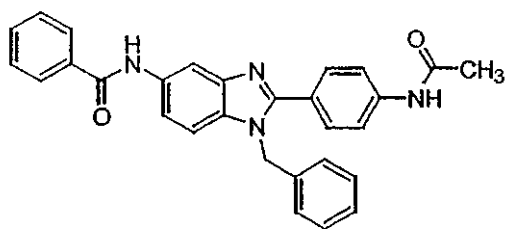
B-176



B-177



B-178

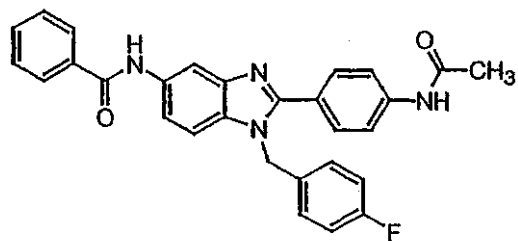
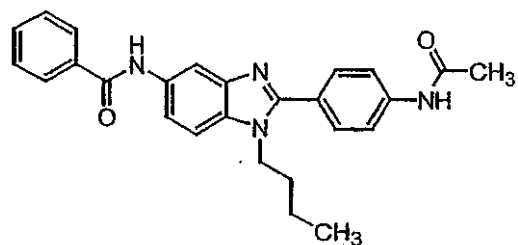
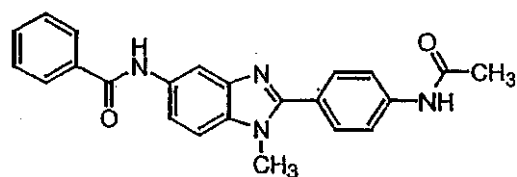
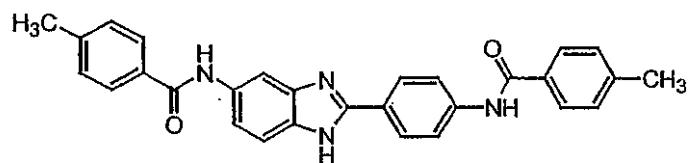
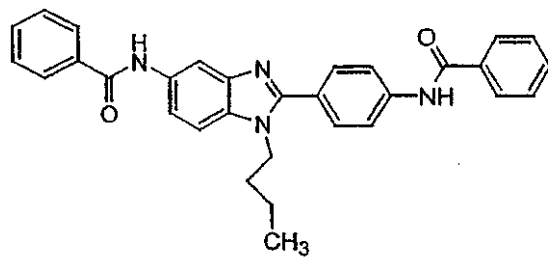
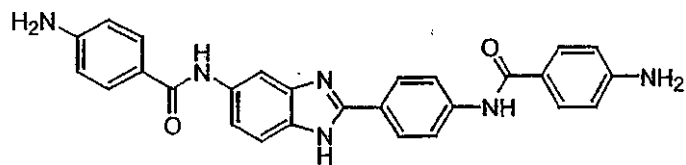


10

20

30

【化 1 4 2】

B-179**B-180****B-181****B-182****B-183****B-184**

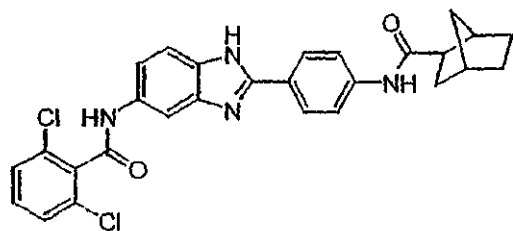
10

20

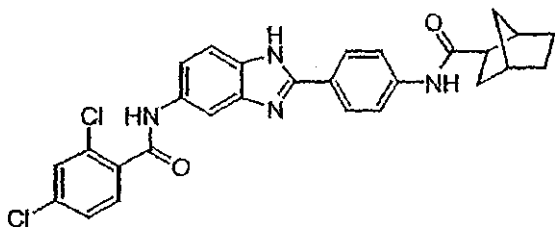
30

【化 1 4 3】

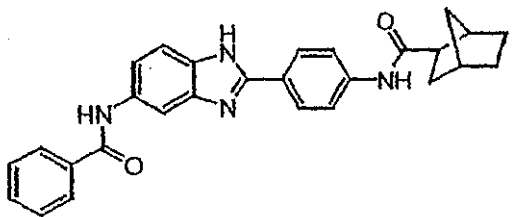
B-187



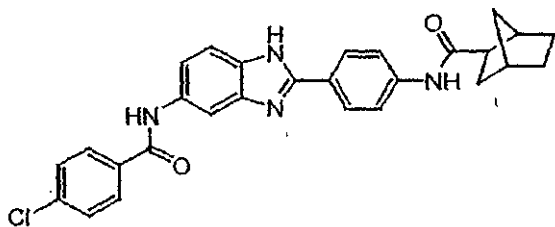
B-188



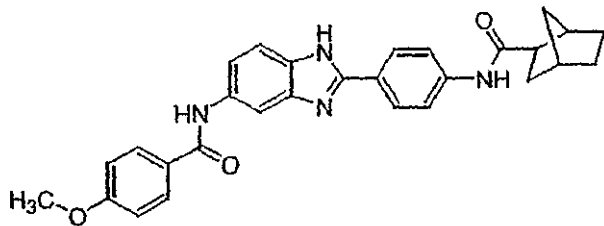
B-189



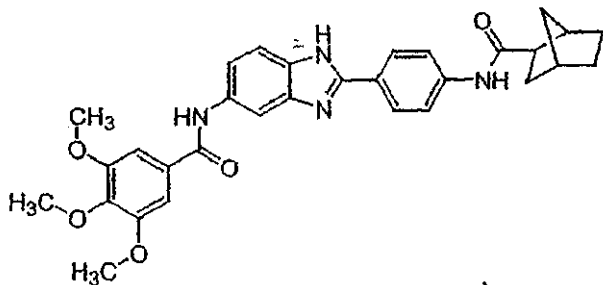
B-190



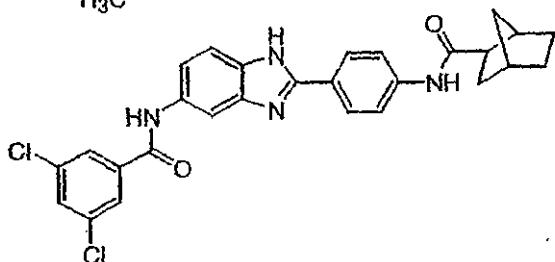
B-191



B-193



B-194



10

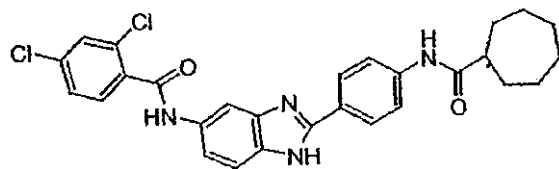
20

30

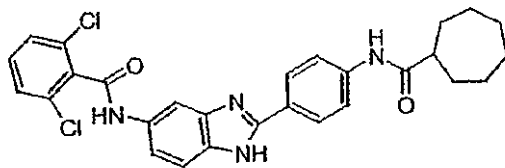
40

【化 1 4 4】

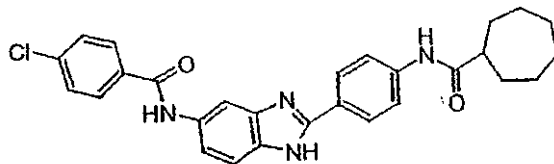
B-195



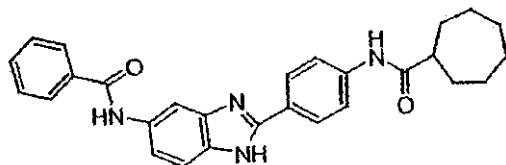
B-196



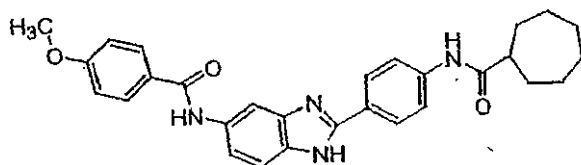
B-199



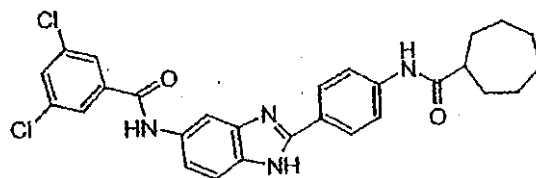
B-200



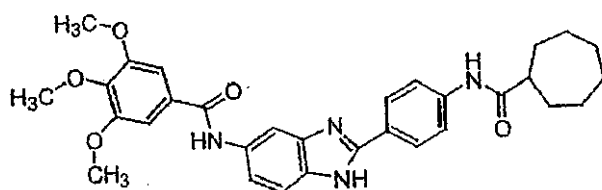
B-202



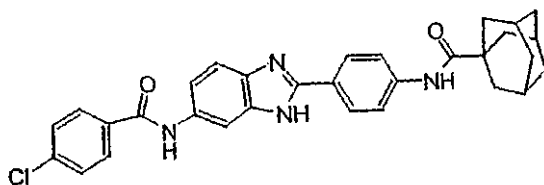
B-203



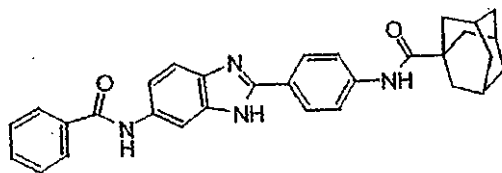
B-204



B-207



B-208



10

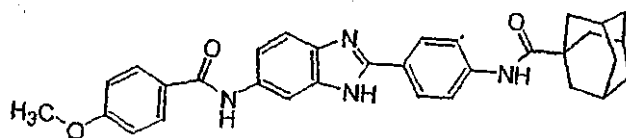
20

30

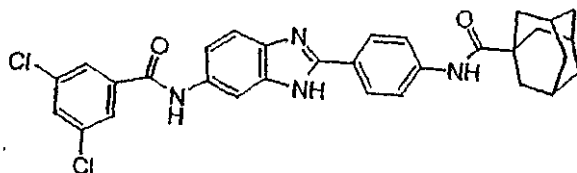
40

【化 1 4 5】

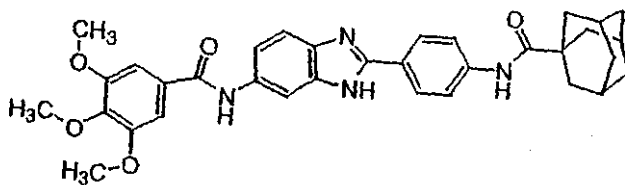
B-210



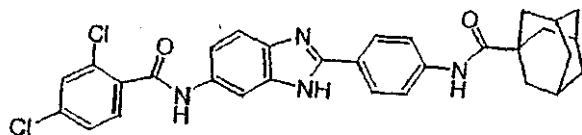
B-211



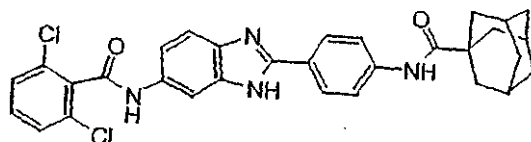
B-212



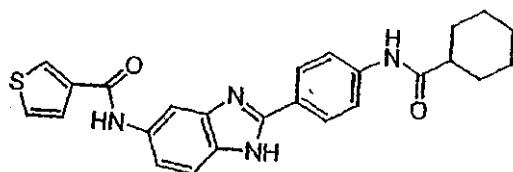
B-213



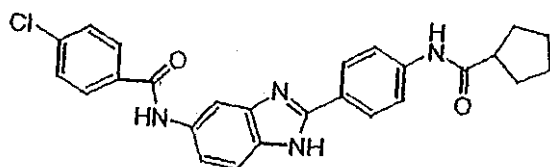
B-214



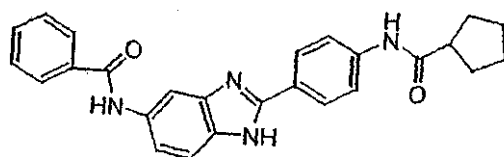
B-215



B-216



B-217



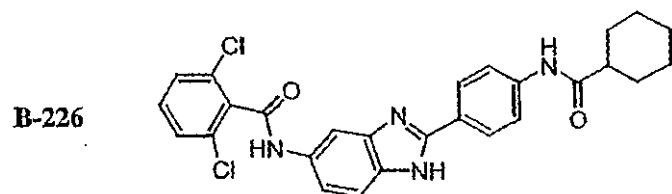
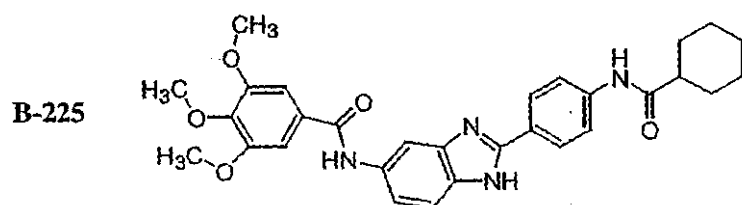
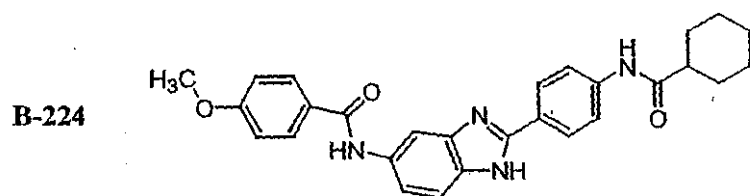
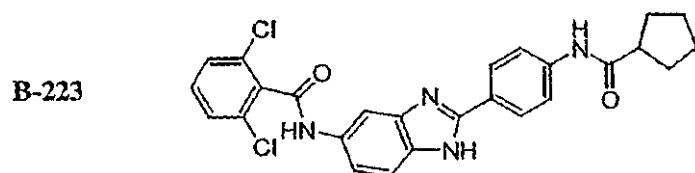
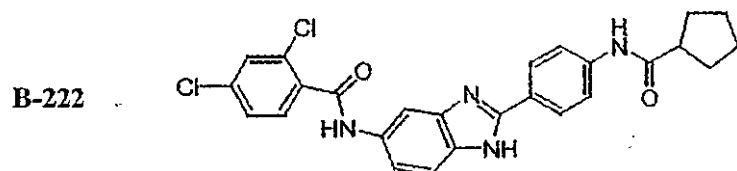
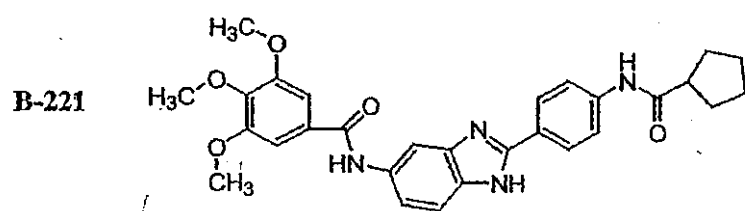
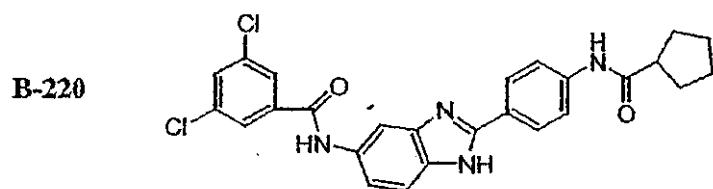
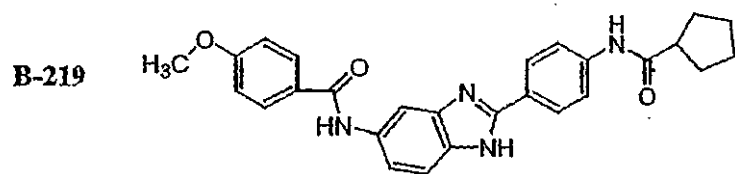
10

20

30

40

【化 1 4 6】



10

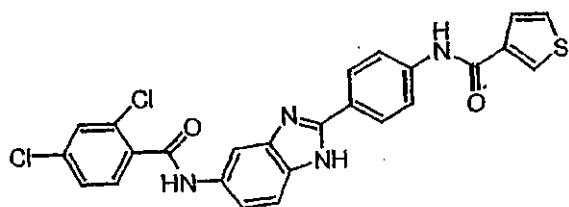
20

30

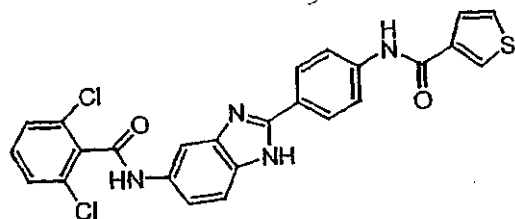
40

【化 1 4 7】

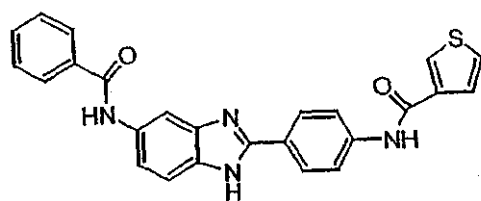
B-227



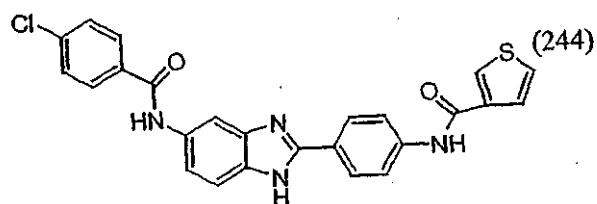
B-228



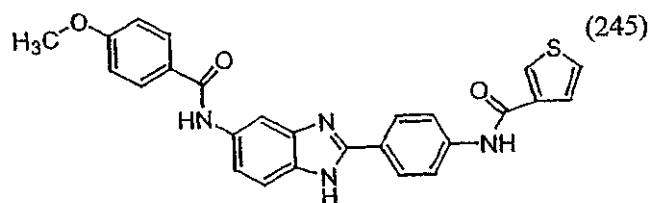
B-243



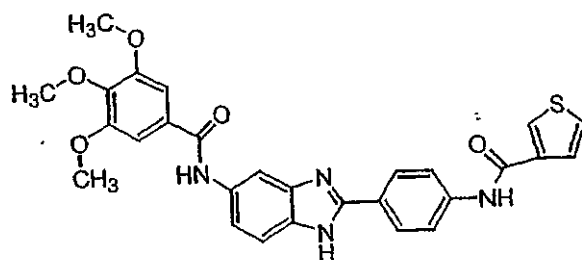
B-244



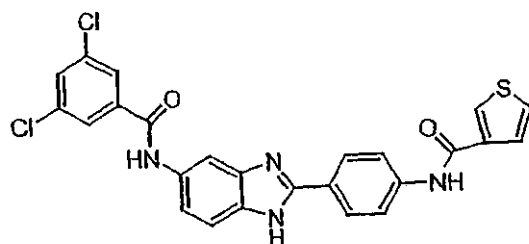
B-245



B-247



B-248



10

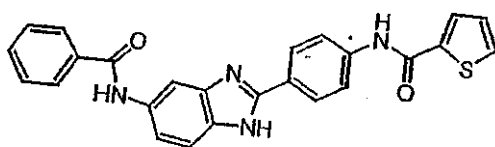
20

30

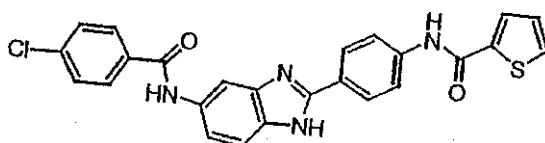
40

【化 1 4 8】

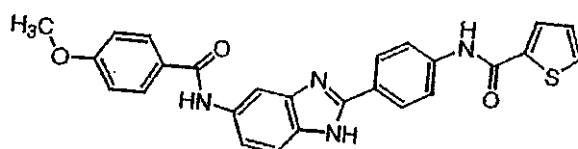
B-249



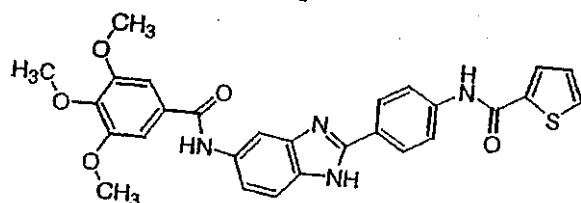
B-250



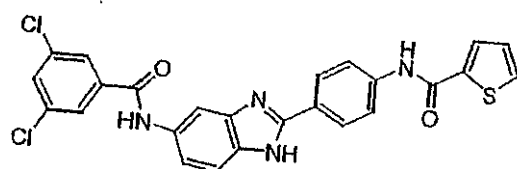
B-251



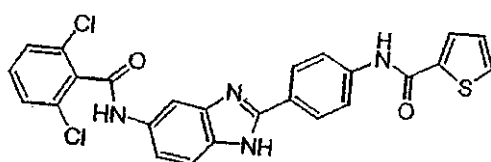
B-253



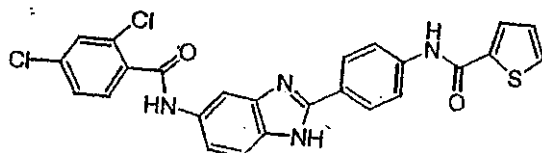
B-254



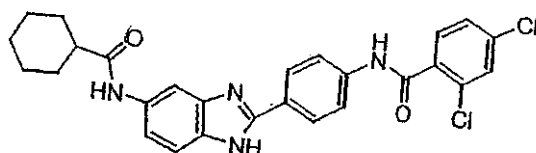
B-255



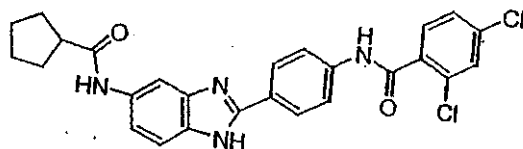
B-256



B-263



B-264



10

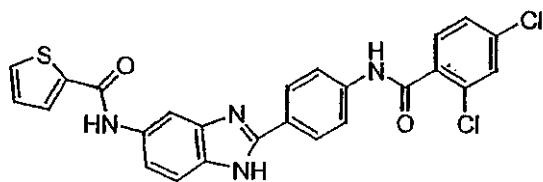
20

30

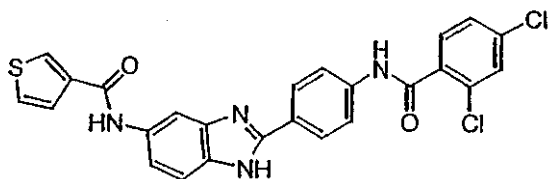
40

【化 1 4 9】

B-265

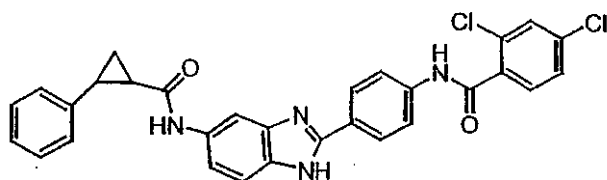


B-266

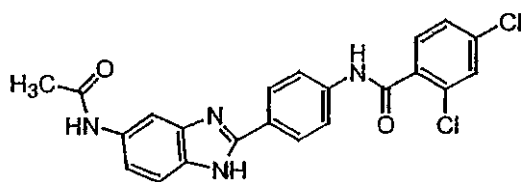


10

B-267

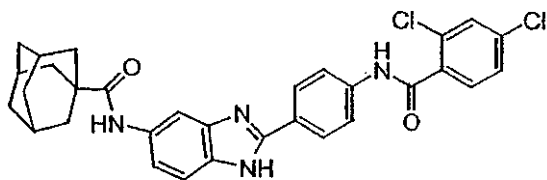


B-268

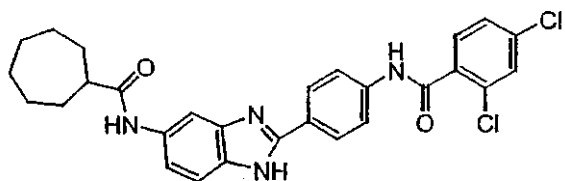


20

B-269

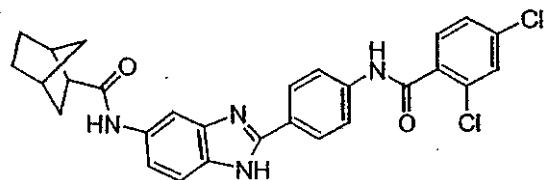


B-270



30

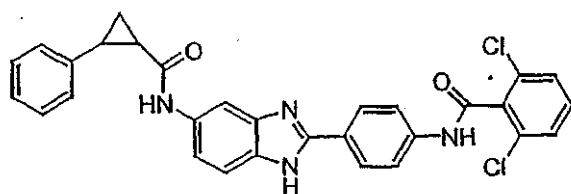
B-271



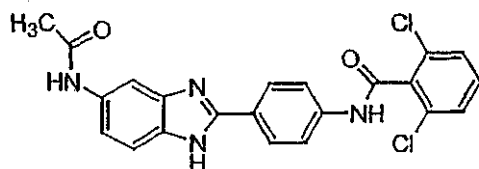
40

【化 150】

B-272

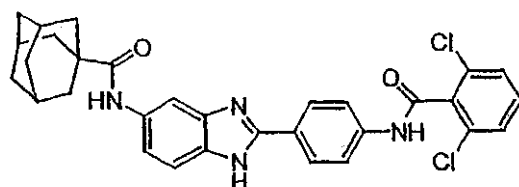


B-273

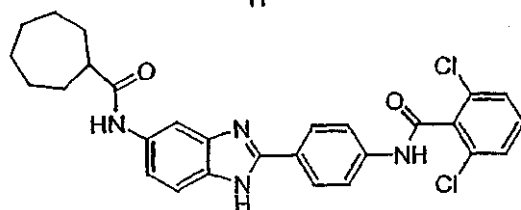


10

B-274

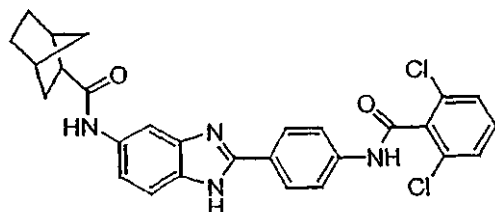


B-275



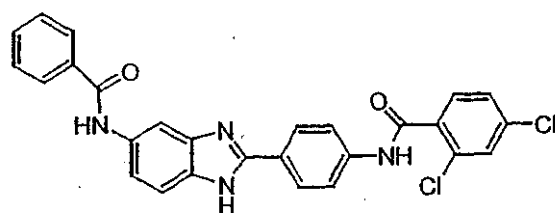
20

B-276

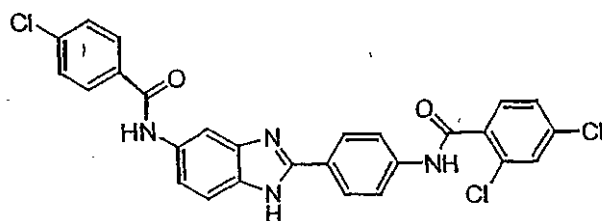


30

B-277

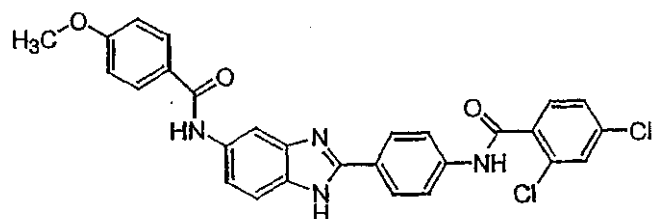


B-278



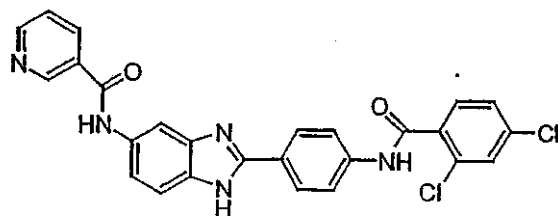
40

B-279

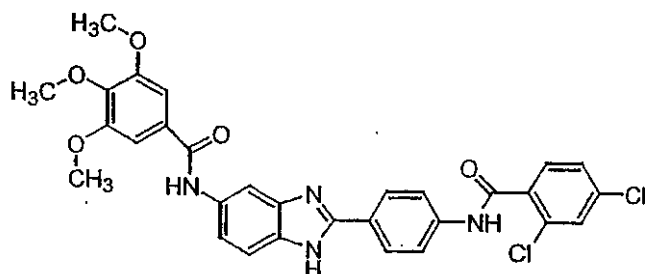


【化 1 5 1】

B-280

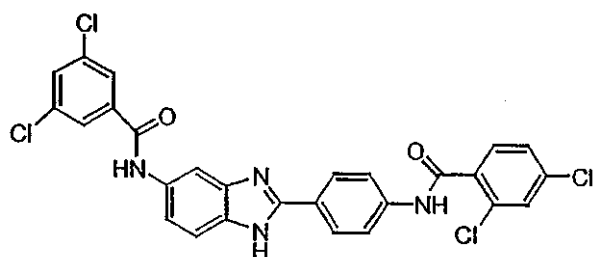


B-281



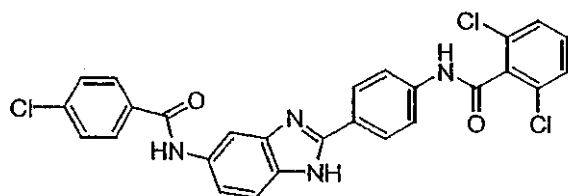
10

B-282

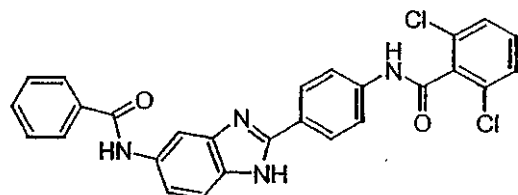


20

B-283

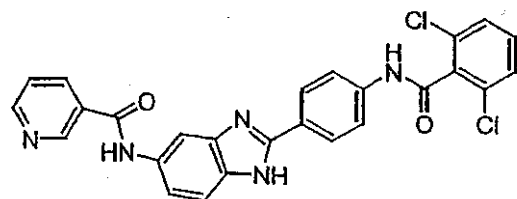


B-284



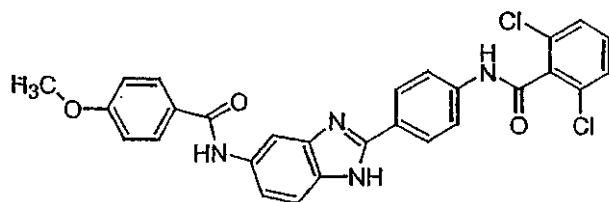
30

B-285

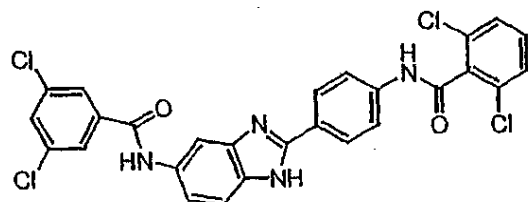
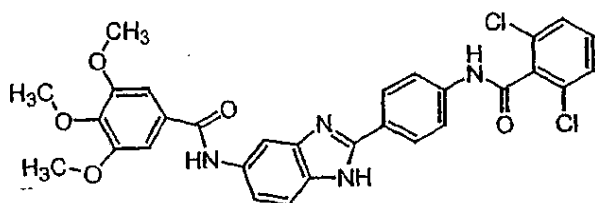
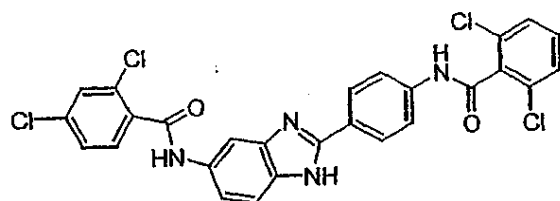
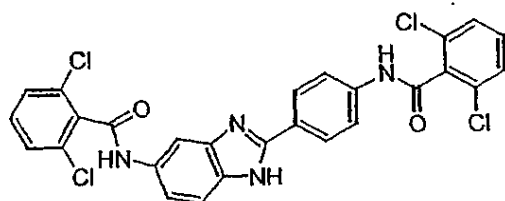
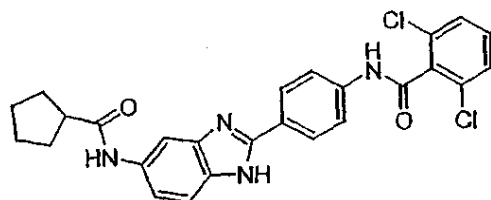
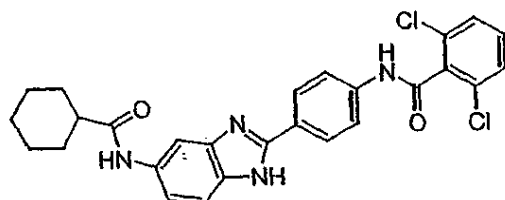
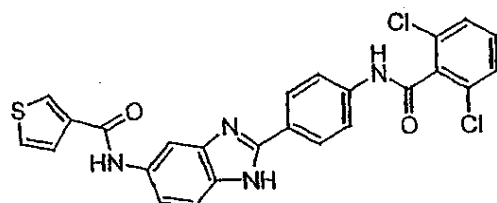
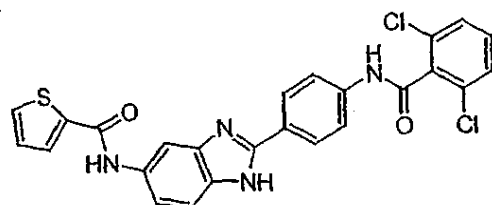


40

B-286



【化 1 5 2】

B-287**B-288****B-289****B-290****B-291****B-292****B-293****B-294**

10

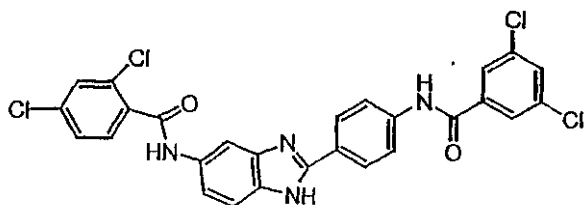
20

30

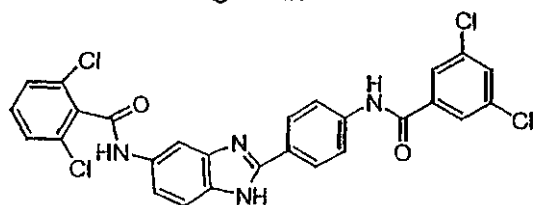
40

【化 1 5 3】

B-295

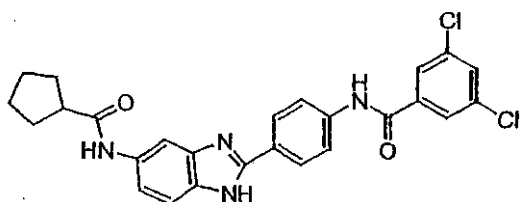


B-296

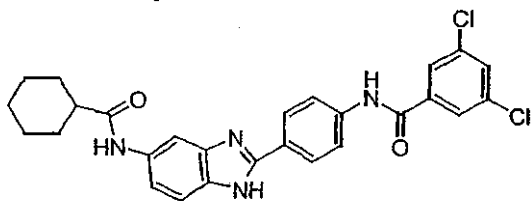


10

B-297

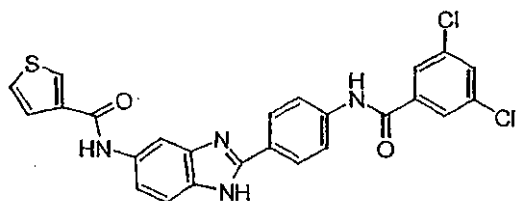


B-298



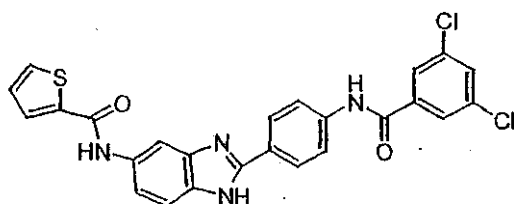
20

B-299

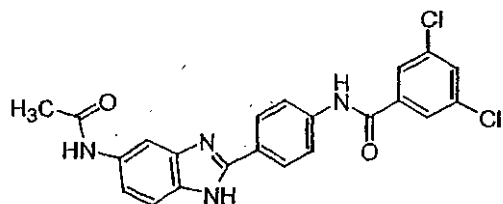


30

B-300

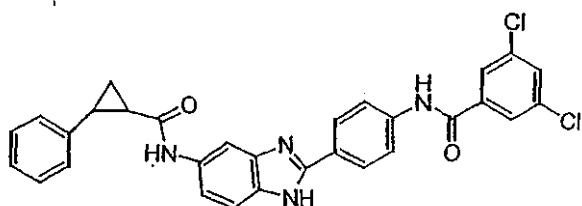


B-301



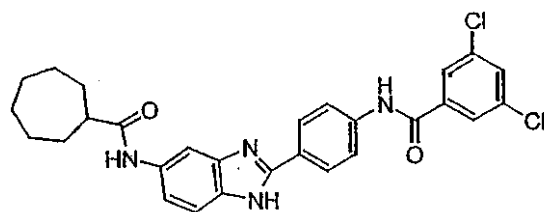
40

B-302

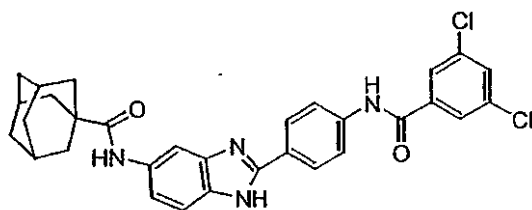


【化 1 5 4】

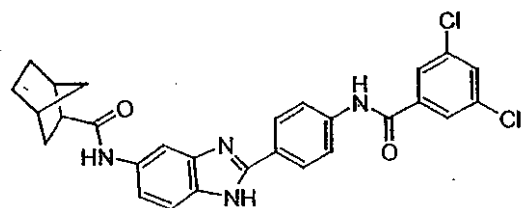
B-303



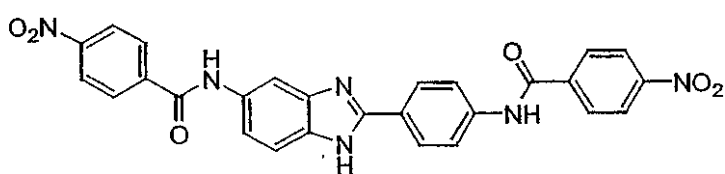
B-304



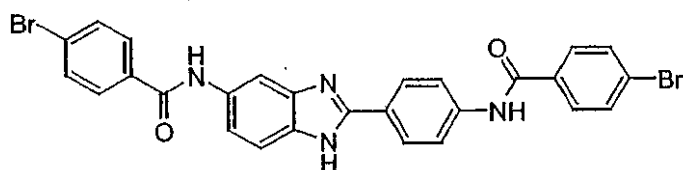
B-305



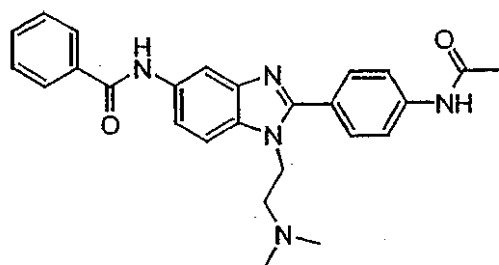
E-845



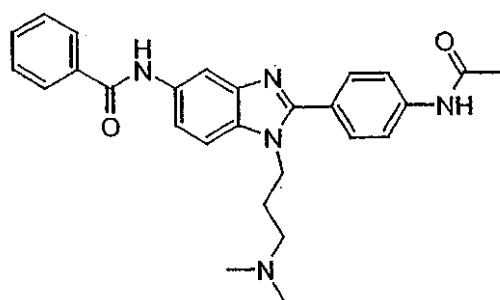
E-846



E-872



E-873



10

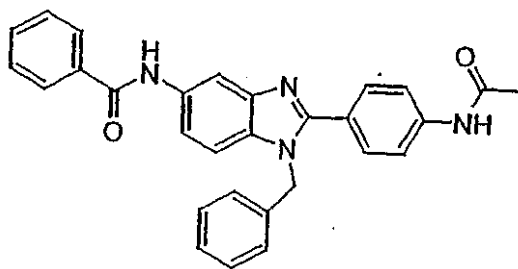
20

30

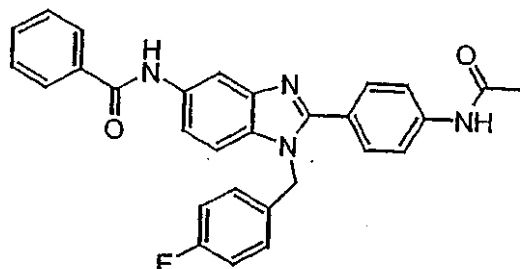
40

【化 1 5 5】

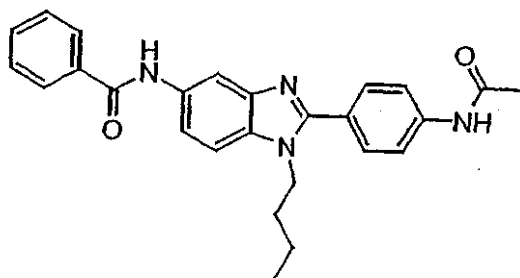
E-874



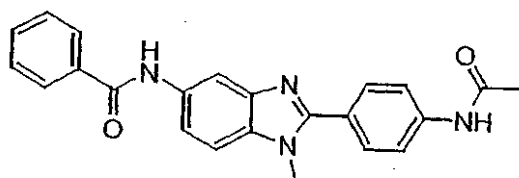
E-875



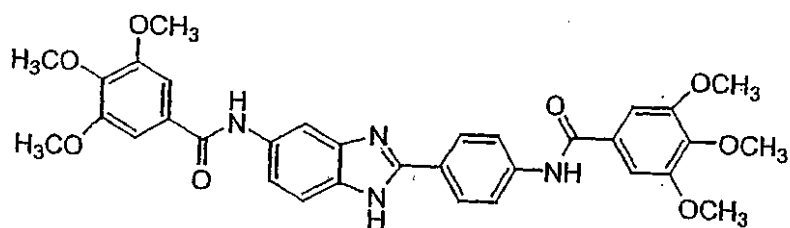
E-876



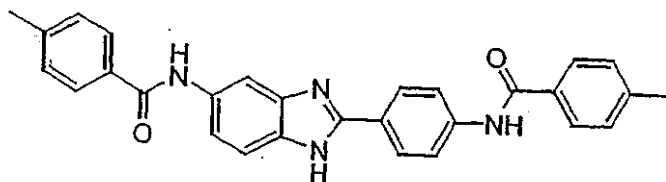
E-877



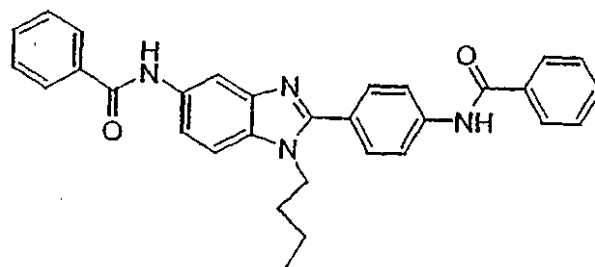
E-880



E-881



E-882



10

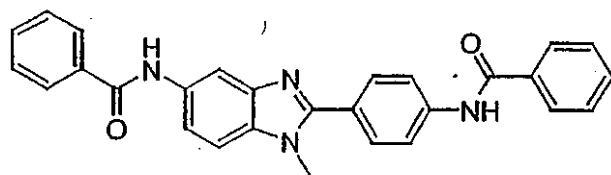
20

30

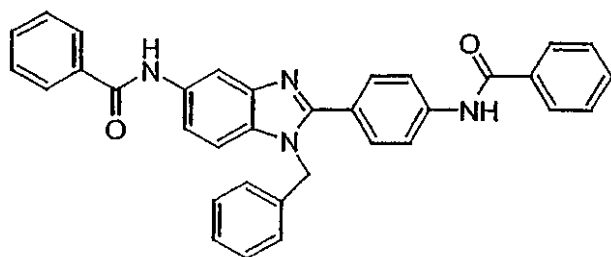
40

【化 1 5 6】

E-883

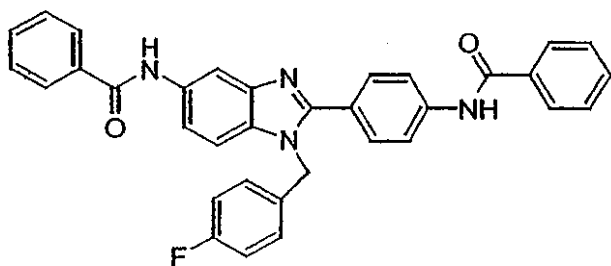


E-884



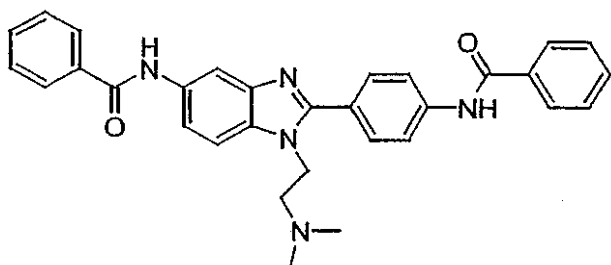
10

E-885

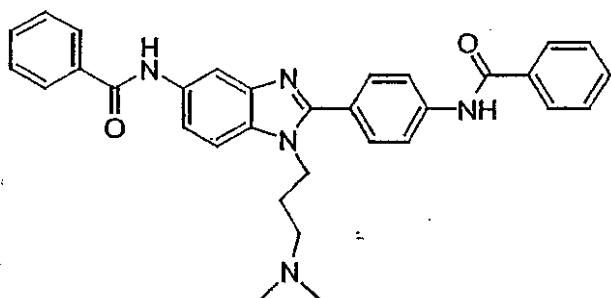


20

E-886

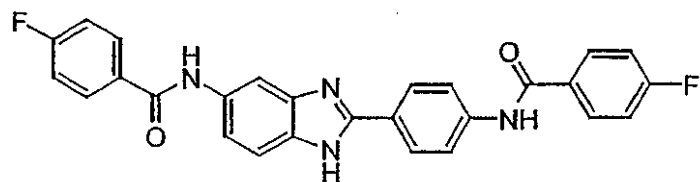


E-887



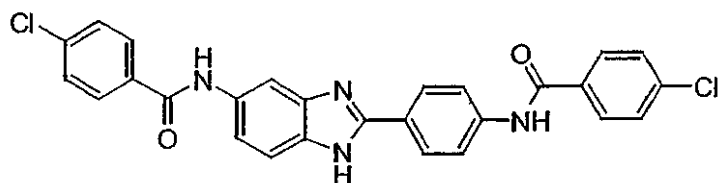
30

E-888



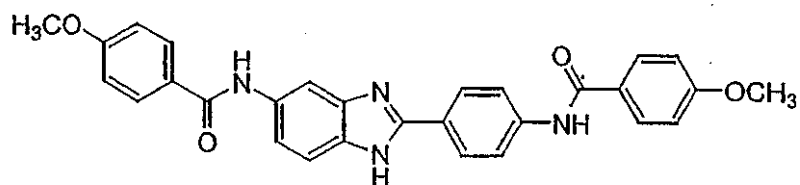
40

E-889

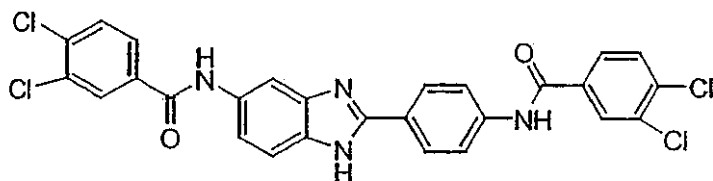


【化 1 5 7】

E-890

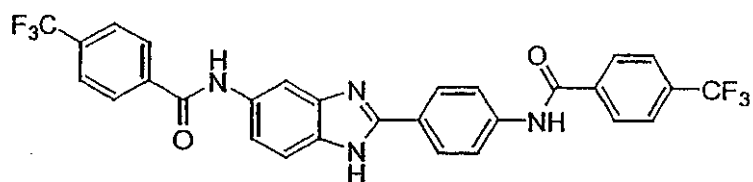


E-892

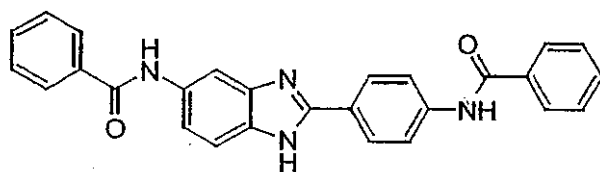


10

E-889

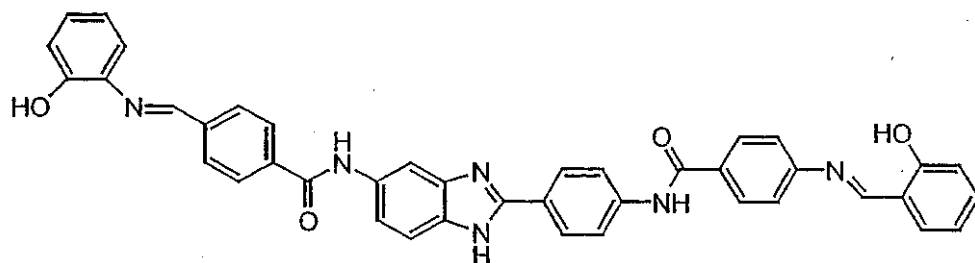


E-6357

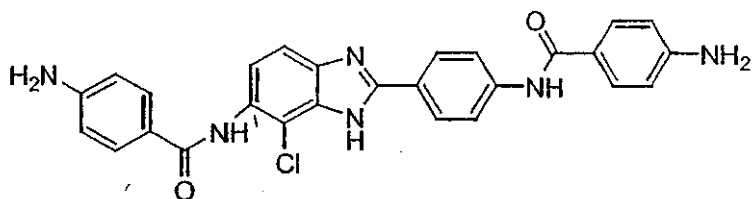


20

E-7514

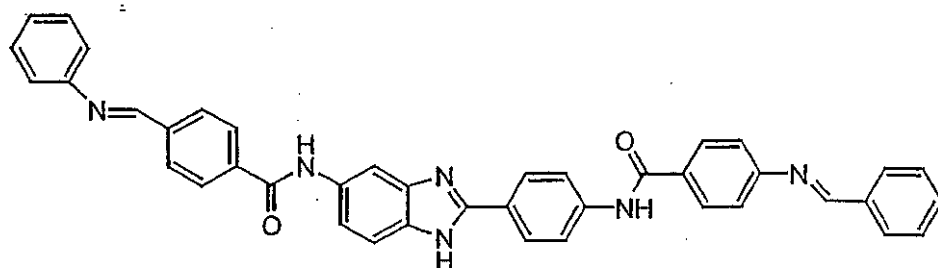


E-7787



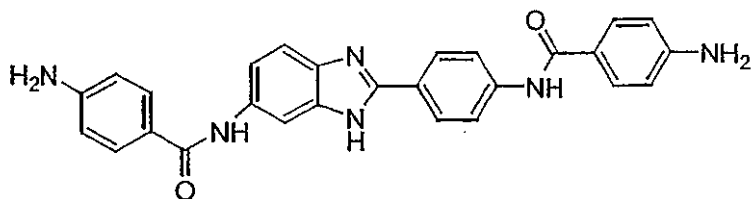
30

E-7931

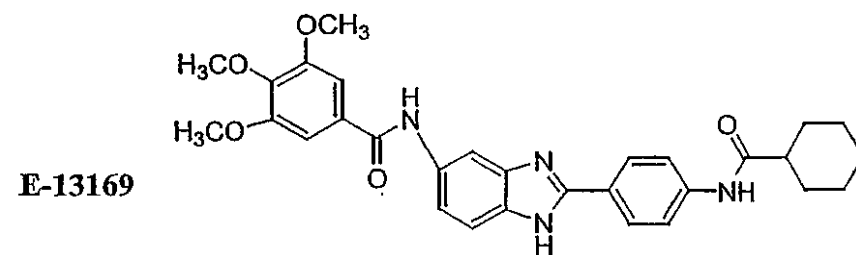
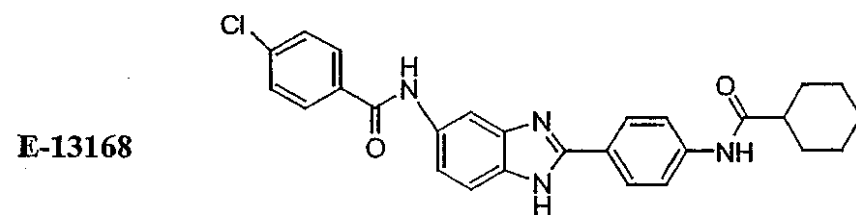
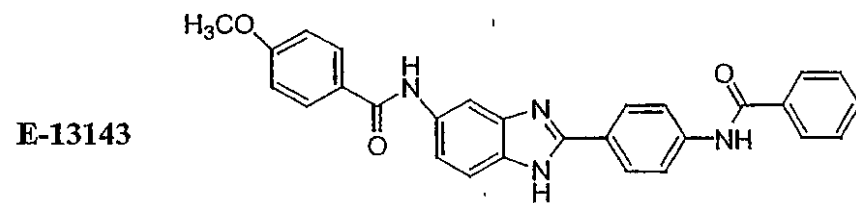
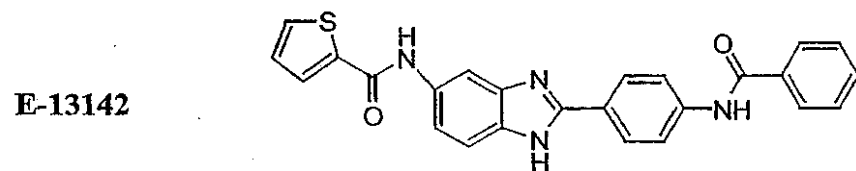
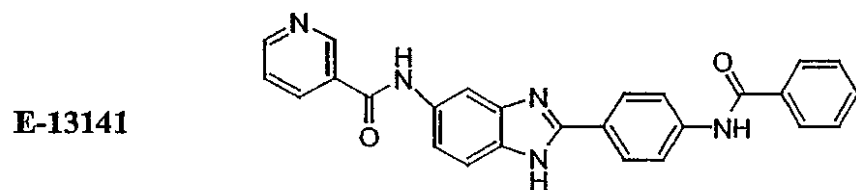
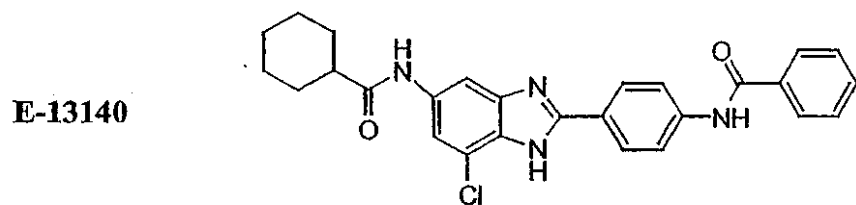
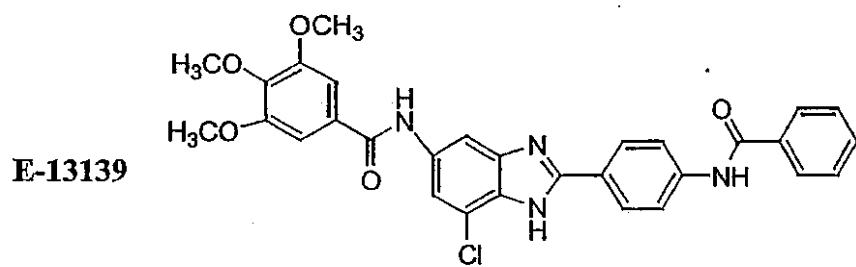


40

E-8416



【化 1 5 8】



10

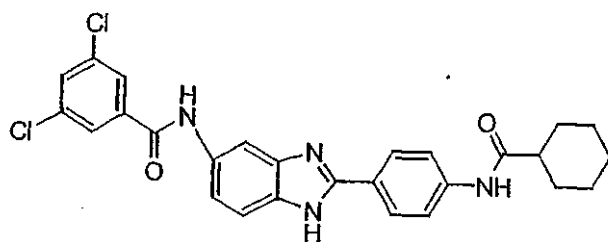
20

30

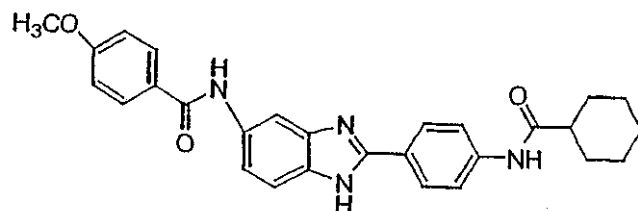
40

【化 1 5 9】

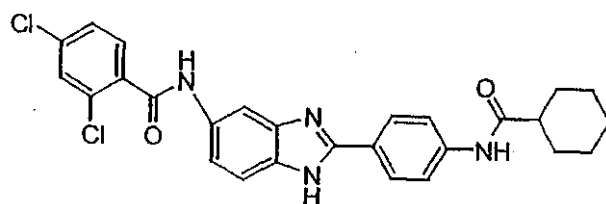
E-13192



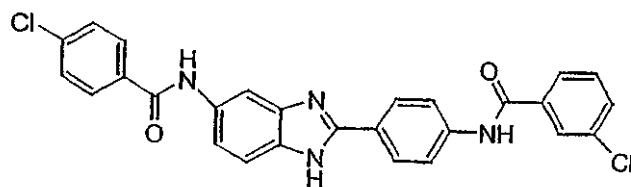
E-13199



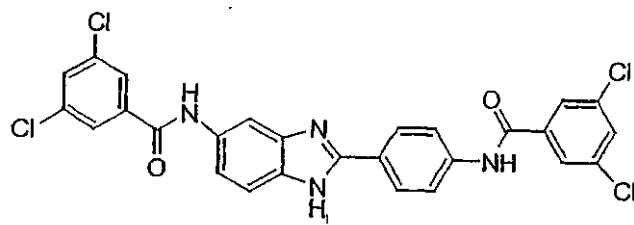
E-13201



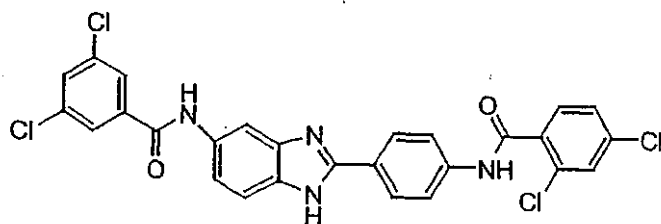
E-13204



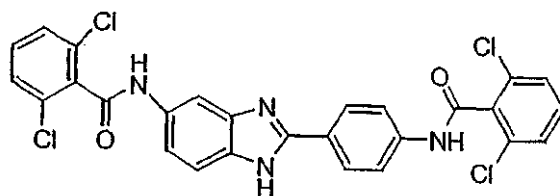
E-13205



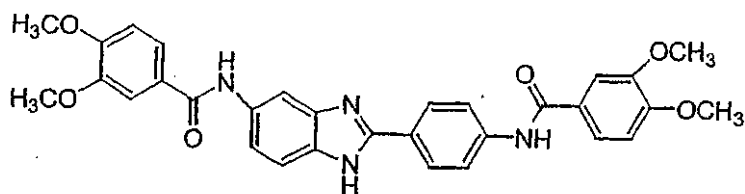
E-13206



E-13207



E-13208



10

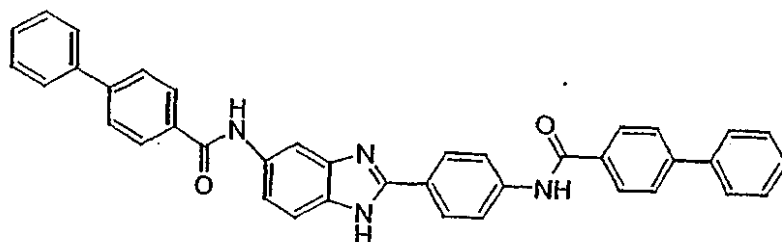
20

30

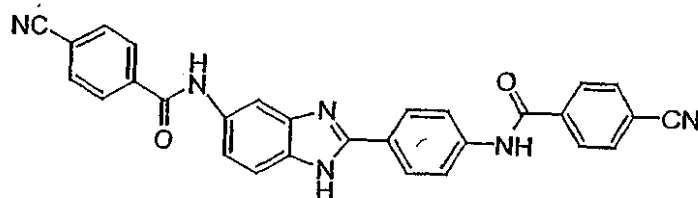
40

【化 1 6 0】

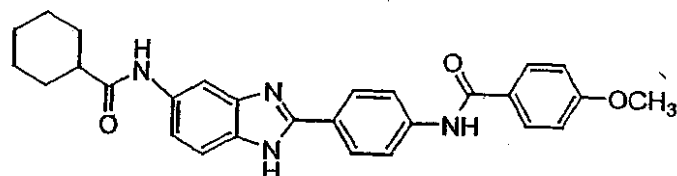
E-13209



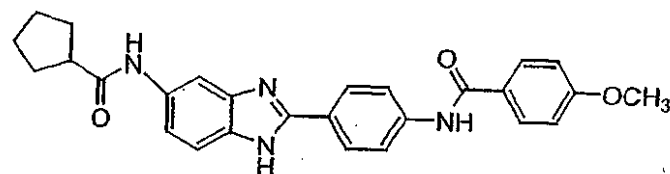
E-13210



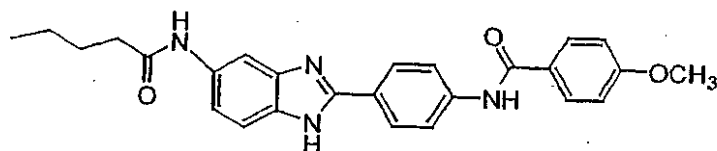
E-13211



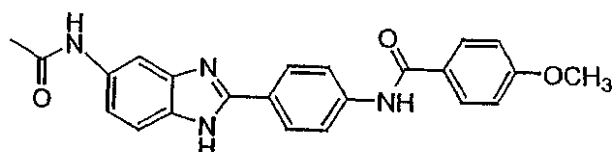
E-13212



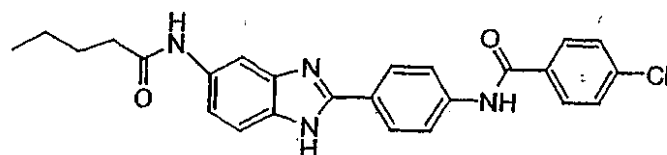
E-13213



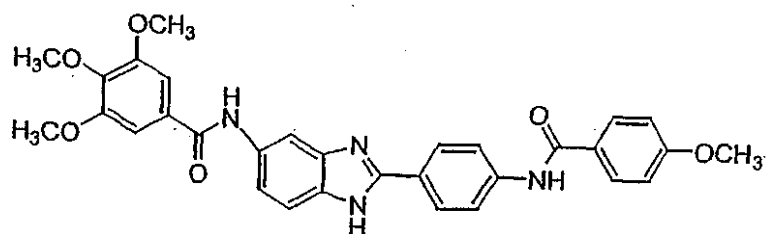
E-13214



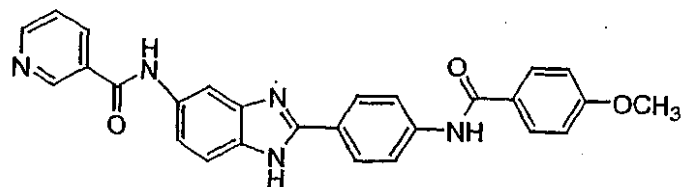
E-13215



E-13216



E-13217



10

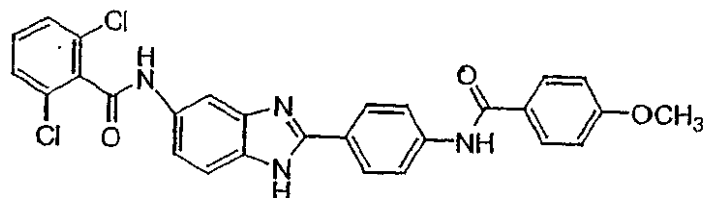
20

30

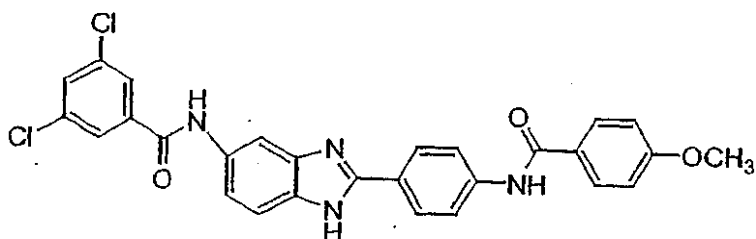
40

【化 1 6 1】

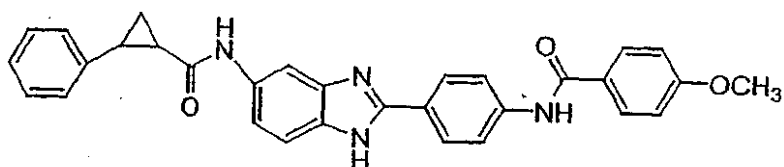
E-13218



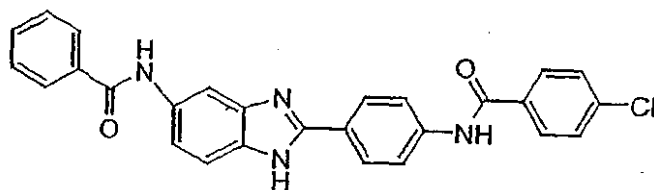
E-13219



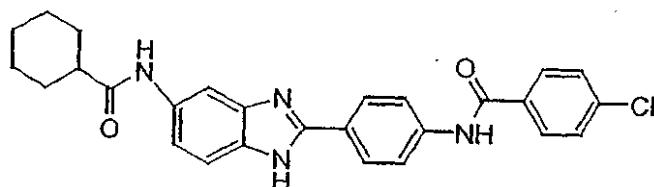
E-13220



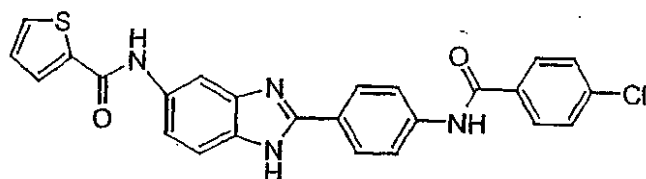
E-13221



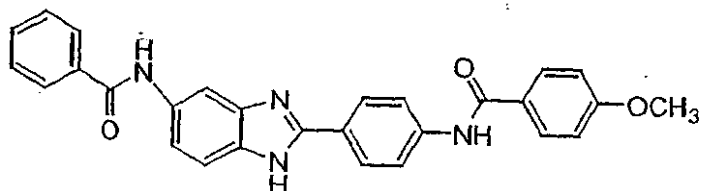
E-13222



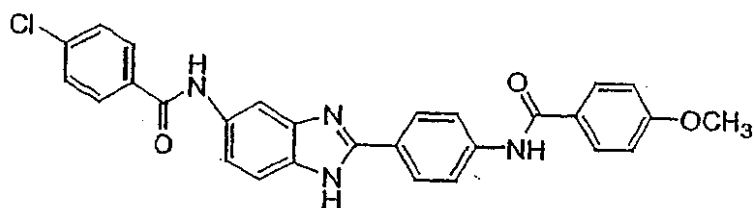
E-13223



E-13224



E-13225



10

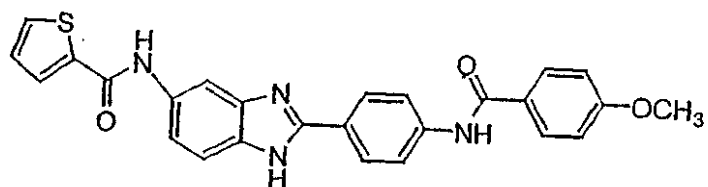
20

30

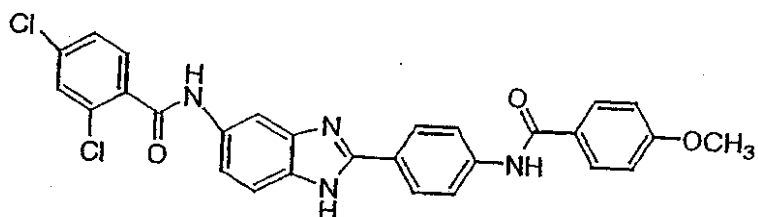
40

【化 1 6 2】

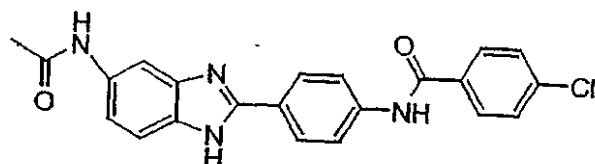
E-13226



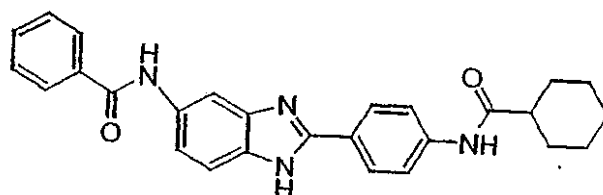
E-13227



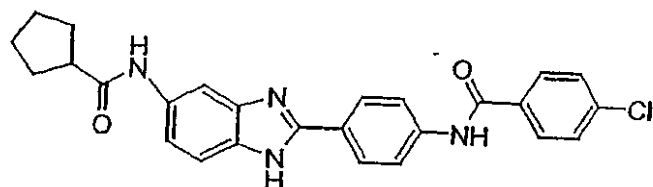
E-13228



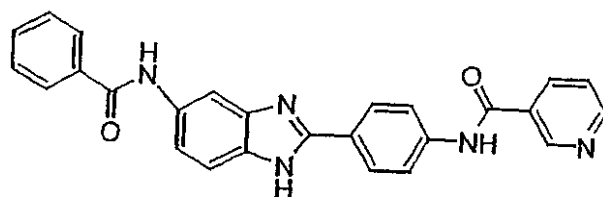
E-13229



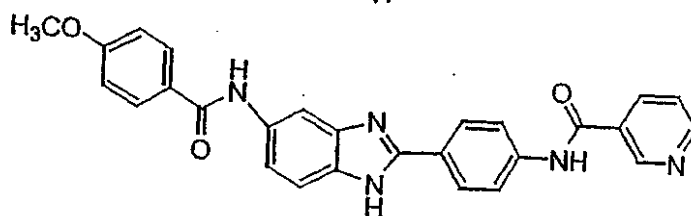
E-13230



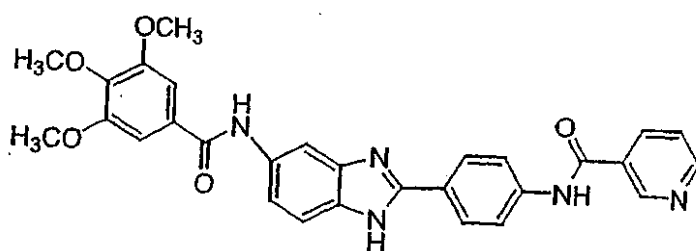
E-13231



E-13232



E-13235



10

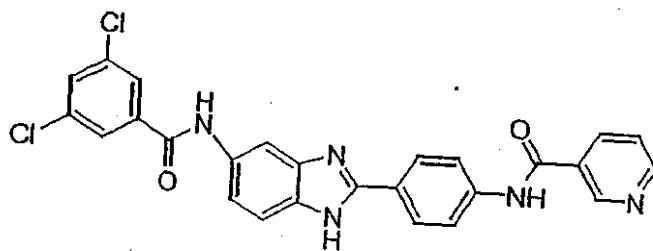
20

30

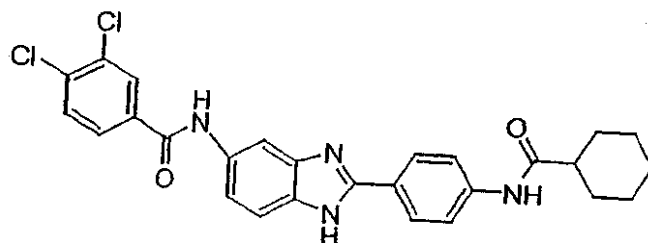
40

【化 1 6 3】

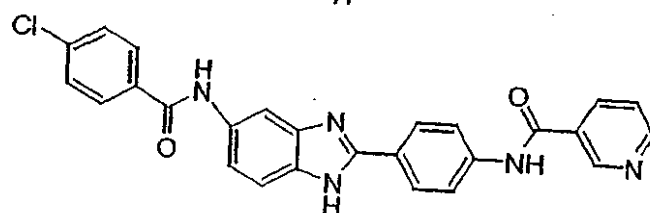
E-13236



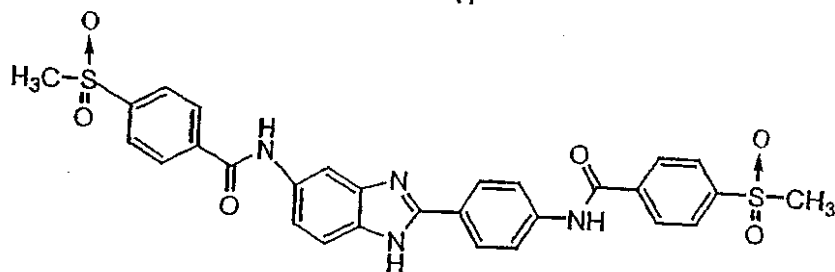
E-13237



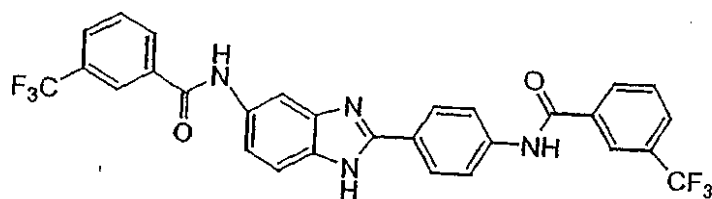
E-13244



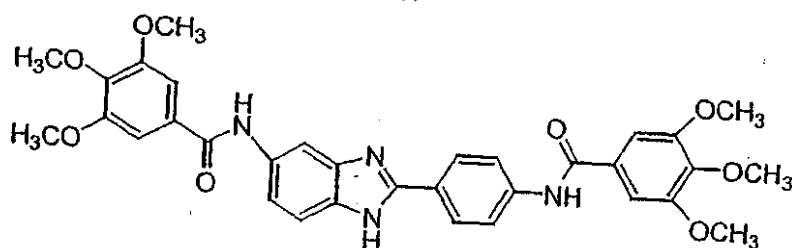
E-13245



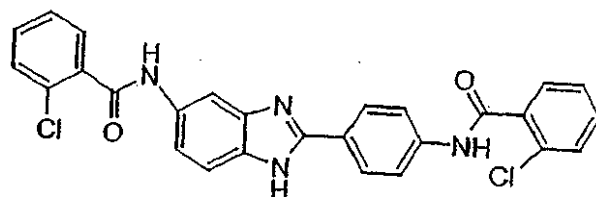
E-13246



E-13247



E-13250



10

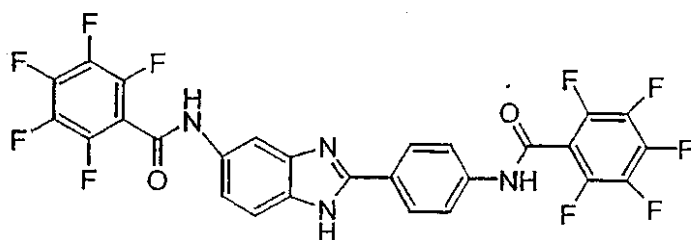
20

30

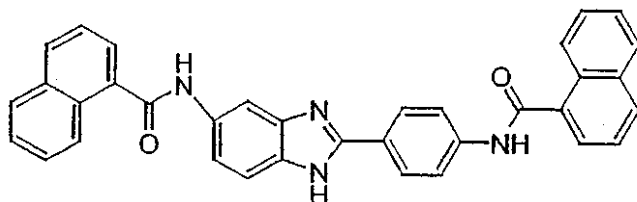
40

【化 1 6 4】

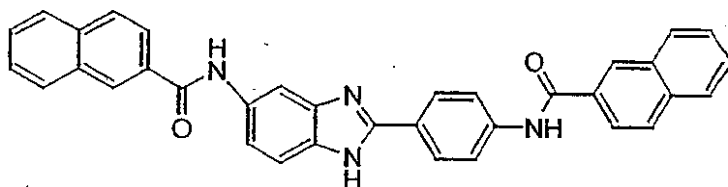
E-13251



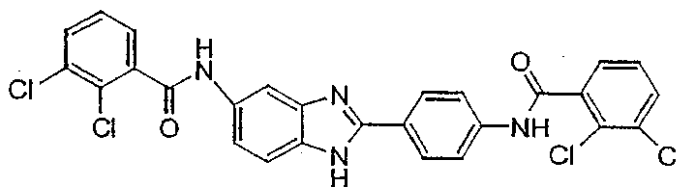
E-13252



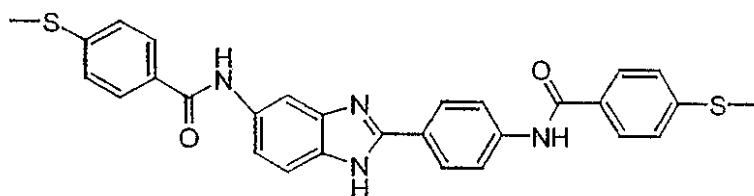
E-13253



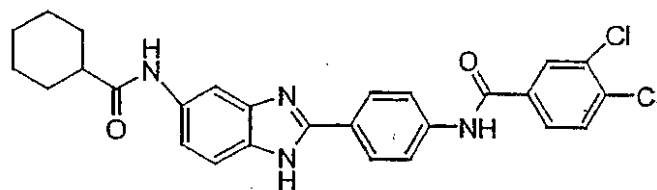
E-13257



E-13258



E-13267

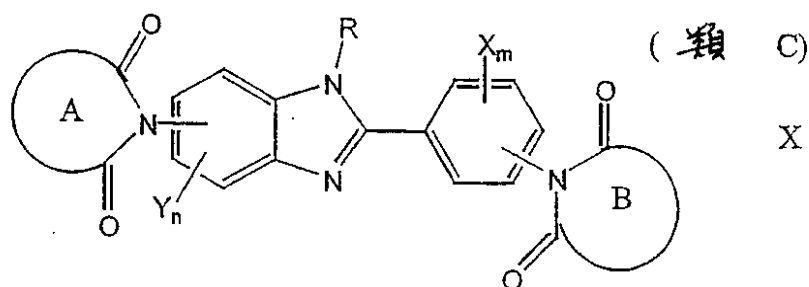


からなる群から選択される、請求項 19 に記載の使用。

【請求項 21】

癌に罹患した哺乳動物を治療するための製剤を調製するための化合物の使用であって、
前記化合物は、式

【化 1 6 5】



10

20

30

50

を有し、

XおよびYは、異なるかまたは同じであり、H、ハロゲン、アルキル、アルコキシ、アリール、置換アリール、ヒドロキシ、アミノ、アルキルアミノ、シクロアルキル、モルホリン、チオモルホリン、ニトロ、シアノ、 CF_3 、 OCF_3 、 COR_1 、 COOR_1 、 CONH_2 、 CONHR_1 、および NHCOR_1 からなる群から個々に選択され、

nは1～4の整数であり、

mは1～4の整数であり、

Rは、H、 CH_3 、 C_2H_5 、 C_3H_7 、 C_4H_9 、 CH_2Ph 、 $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4-\text{F}(\text{p}-)$ 、 COCH_3 、 COCH_2CH_3 、 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、および $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ からなる群から選択され、

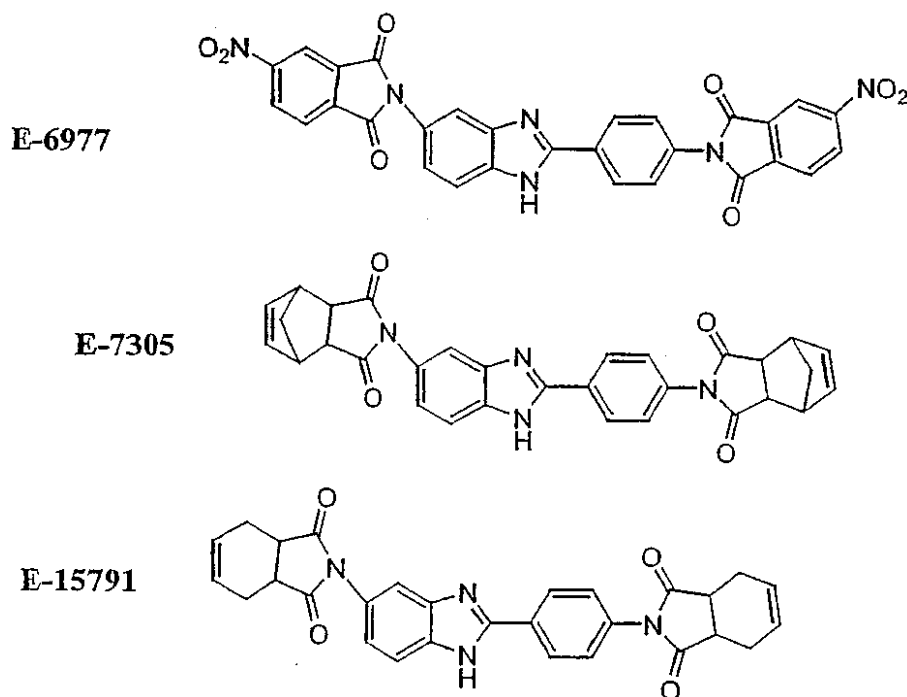
10

AおよびBの環は、4個の炭素原子～10個の炭素原子の範囲の非置換炭素原子または置換炭素原子を個々に含む、癌に罹患した哺乳動物を治療するための製剤を調製するための化合物の使用。

【請求項22】

前記化合物は、

【化166】



20

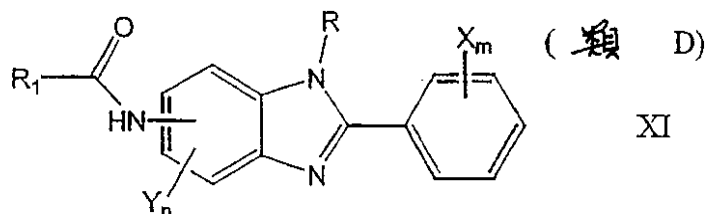
30

からなる群から選択される、請求項21に記載の使用。

【請求項23】

癌に罹患した哺乳動物を治療するための製剤を調製するための化合物の使用であって、前記化合物は、式

【化167】



40

を有し、

XおよびYは、異なるかまたは同じであり、H、ハロゲン、アルキル、アルコキシ、アリール、置換アリール、ヒドロキシ、アミノ、アルキルアミノ、シクロアルキル、モルホ

50

リン、チオモルホリン、ニトロ、シアノ、 CF_3 、 OCF_3 、 COR_1 、 COOR_1 、 CONH_2 、 CONHR_1 、および NHCOR_1 からなる群から個々に選択され、

n は 1 ~ 3 の整数であり、

m は 1 ~ 5 の整数であり、

R は、 H 、 CH_3 、 C_2H_5 、 C_3H_7 、 C_4H_9 、 CH_2Ph 、 $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4-\text{F}(\text{p}-)$ 、 COCH_3 、 COCH_2CH_3 、 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、および $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ からなる群から選択され、

R_1 は、 H 、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、ポリシクロアルキル、置換ポリシクロアルキル、ポリシクロアルケニル、置換ポリシクロアルケニル、アリールアルキル、置換アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、置換ヘテロアリールアルキル、アリールシクロアルキル、置換アリールシクロアルキル、ヘテロアリールシクロアルキル、置換ヘテロアリールシクロアルキル、アリール、置換アリール、ヘテロ環、置換ヘテロ環、ヘテロ原子、および置換ヘテロ原子からなる群から選択される、癌に罹患した哺乳動物を治療するための製剤を調製するための化合物の使用。

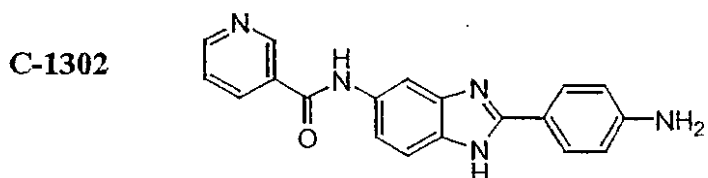
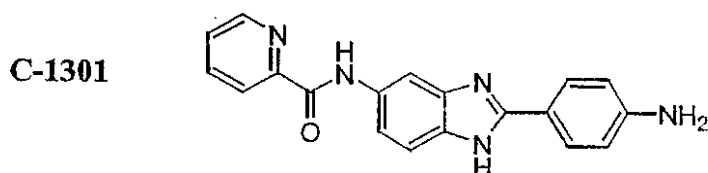
10

【請求項 24】

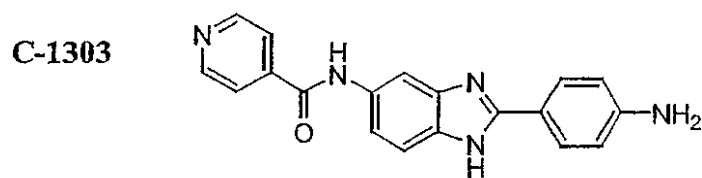
前記化合物は、

【化 168】

20



30



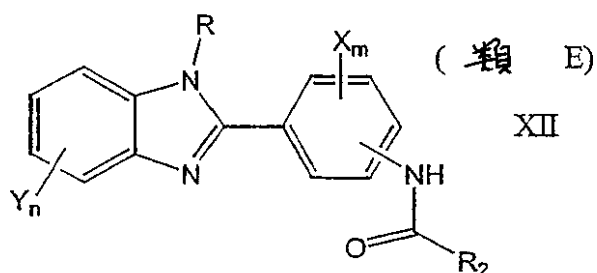
からなる群から選択される、請求項 23 に記載の使用。

【請求項 25】

癌に罹患した哺乳動物を治療するための製剤を調製するための化合物の使用であって、前記化合物は、式

40

【化 169】



50

を有し、

XおよびYは、異なるかまたは同じであり、H、ハロゲン、アルキル、アルコキシ、アリール、置換アリール、ベンゾ、ヒドロキシ、アミノ、アルキルアミノ、シクロアルキル、モルホリン、チオモルホリン、ニトロ、シアノ、 CF_3 、 OCF_3 、 COR_2 、 COOR_2 、 CONH_2 、 CONHR_2 、および NHCOR_2 からなる群から個々に選択され、

nは1～4の整数であり、

mは1～4の整数であり、

Rは、H、 CH_3 、 C_2H_5 、 C_3H_7 、 C_4H_9 、 CH_2Ph 、 $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4-\text{F}(\text{p}-)$ 、 COCH_3 、 COCH_2CH_3 、 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、および $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ からなる群から選択され、

10

R_2 は、H、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、ポリシクロアルキル、置換ポリシクロアルキル、ポリシクロアルケニル、置換ポリシクロアルケニル、アリールアルキル、置換アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、置換ヘテロアリールアルキル、アリールシクロアルキル、置換アリールシクロアルキル、ヘテロアリールシクロアルキル、置換ヘテロアリールシクロアルキル、アリール、置換アリール、ヘテロ環、置換ヘテロ環、ヘテロ原子、および置換ヘテロ原子からなる群から選択される、癌に罹患した哺乳動物を治療するための製剤を調製するための化合物の使用。

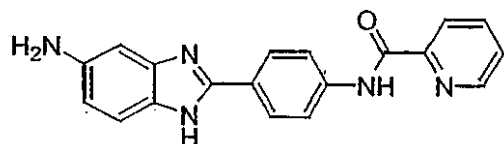
20

【請求項26】

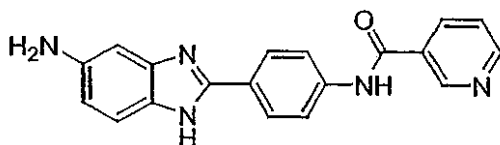
前記化合物は、

【化170】

C-1304

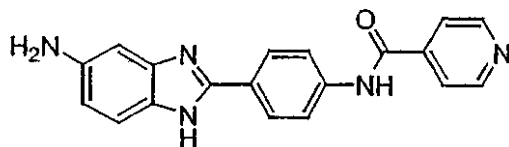


C-1305

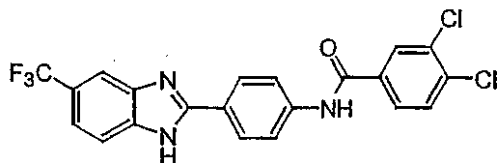


30

C-1306

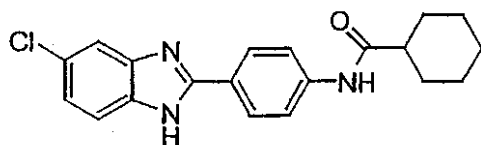


C-138



40

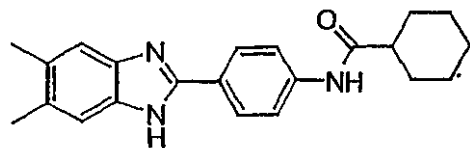
S-26



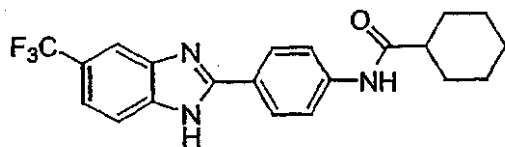
50

【化 1 7 1】

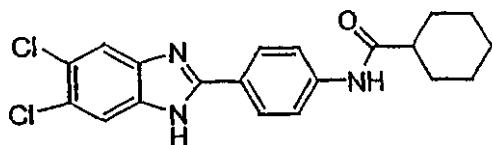
S-60



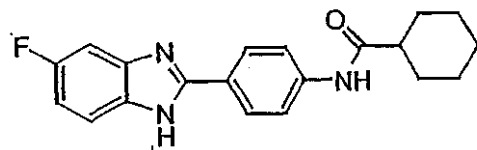
S-61



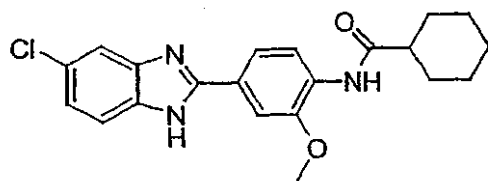
S-62



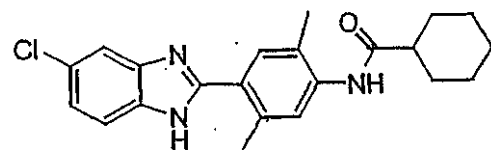
S-63



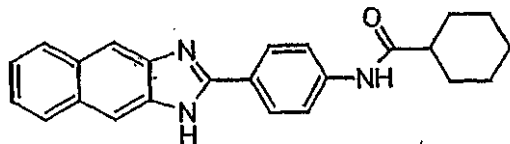
S-64



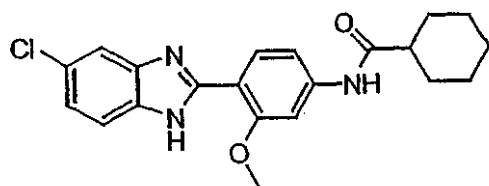
S-78



S-111



S-112



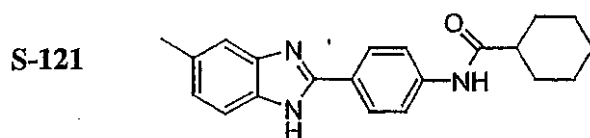
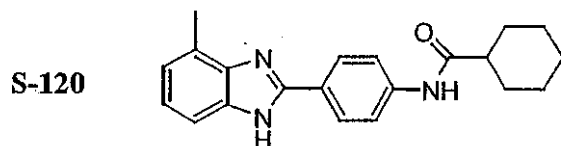
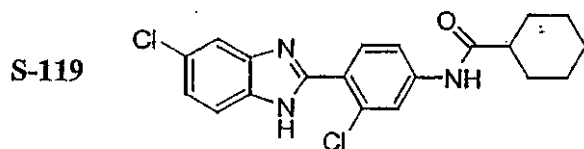
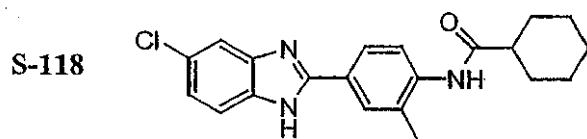
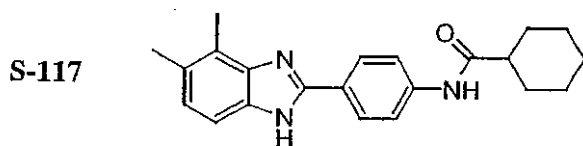
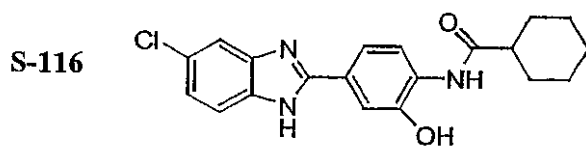
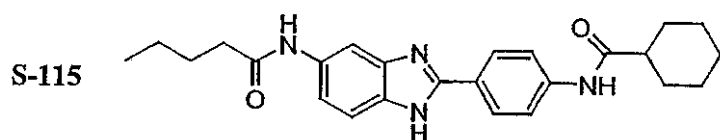
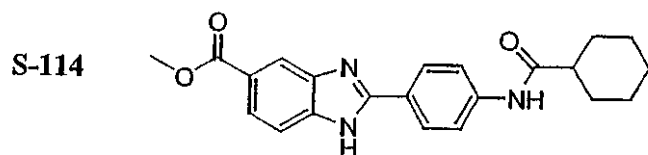
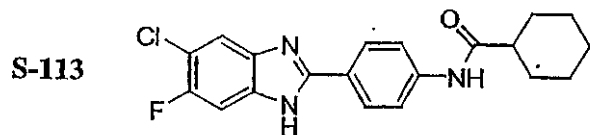
10

20

30

40

【化 1 7 2】



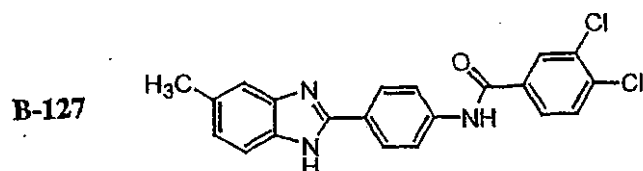
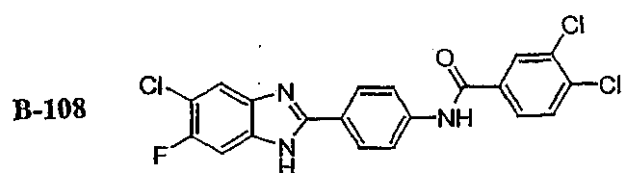
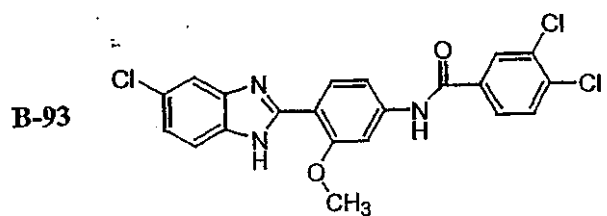
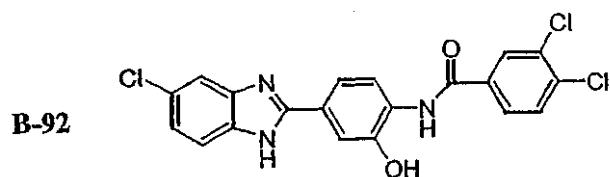
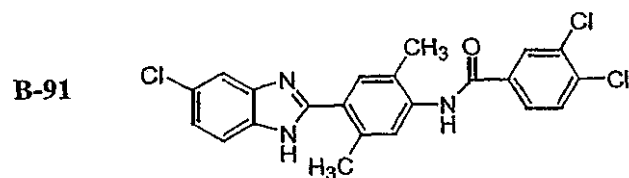
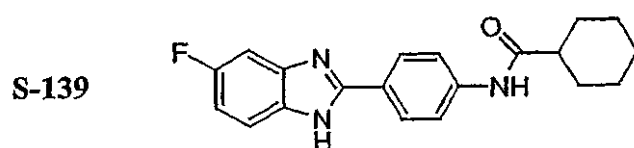
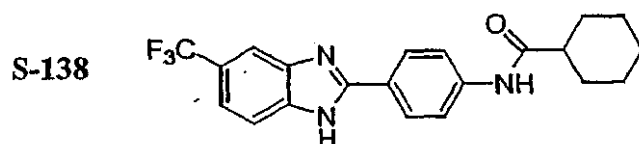
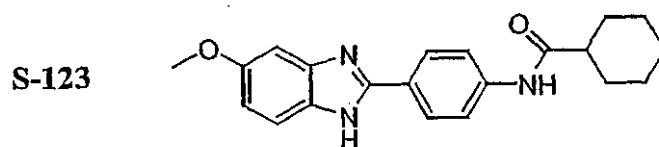
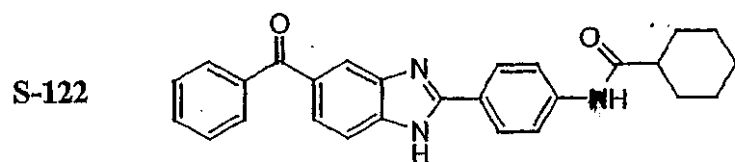
10

20

30

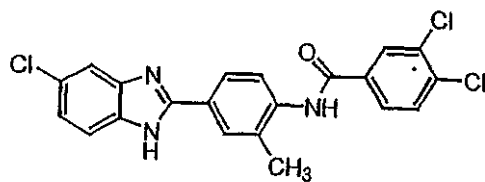
40

【化 1 7 3】

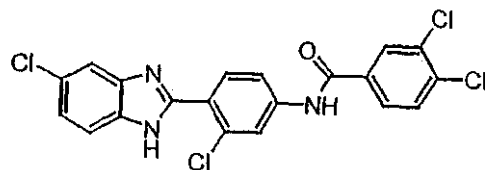


【化 1 7 4】

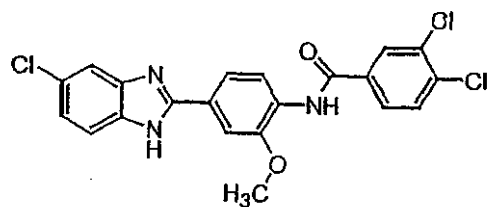
B-128



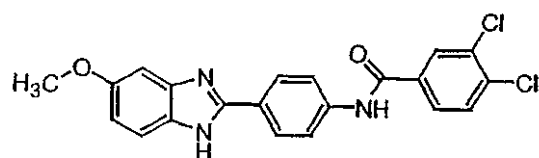
B-129



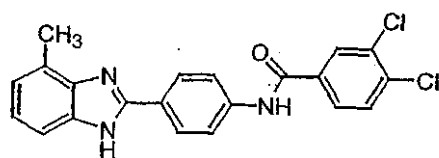
B-130



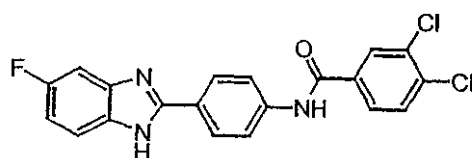
B-131



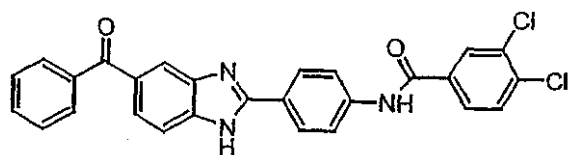
B-133



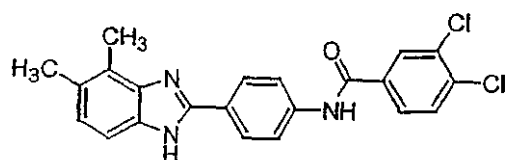
B-134



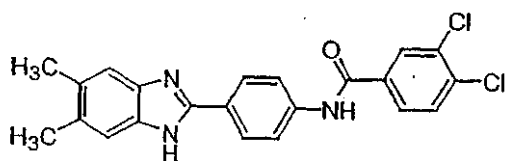
B-135



B-136



B-137



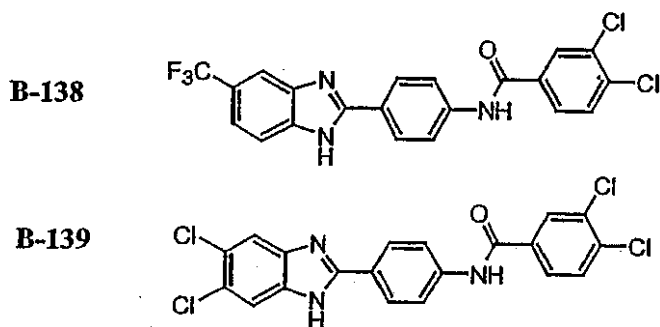
10

20

30

40

【化 1 7 5】



10

からなる群から選択される、請求項 25 に記載の使用。

【請求項 27】

前記製剤は、細胞増殖に関連する少なくとも 1 つの症候を減ずる活性のある、少なくとも 1 つの追加成分をさらに含む、請求項 1 から 26 のいずれかに記載の使用。

【請求項 28】

前記少なくとも 1 つの追加成分は、抗真菌剤、抗ウイルス剤、抗生物質、抗炎症剤、および抗癌剤からなる群から選択される、請求項 27 に記載の使用。

【請求項 29】

前記少なくとも 1 つの追加成分は、アルキル化剤、代謝拮抗物質、DNA カッター、トポイソメラーゼ I 型阻害剤、トポイソメラーゼ II 型阻害剤、DNA バインダ、および紡錘体阻害剤からなる群から選択される、請求項 27 に記載の使用。

20

【請求項 30】

前記製剤は、1 日当たり体重 1 kg につき約 0.01 mg ~ 約 100 mg の投与量を前記哺乳動物に与えるために調製される、請求項 17 から請求項 29 のいずれかに記載の使用。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

30

発明の背景

発明の分野

この発明は、インビトロおよびインビボで腫瘍細胞の増殖を抑制するフェニルベンズイミダゾール類似体に関する。この小分子ファミリーは、多くの形態の癌を特徴付ける、制御不可能な細胞増殖に関連する状態の治療に有用である。

【背景技術】

【0002】

関連技術の説明

細胞増殖は、ほとんどの生物学的プロセスの正常な機能化に欠くことのできない正常なプロセスである。細胞増殖は全生物で起こり、主に 2 つのプロセス、すなわち、核分裂（有糸分裂）および細胞質分裂（細胞分裂）を含む。生物は絶えず成長して細胞を置換するため、細胞増殖は健康な細胞の活力に不可欠である。しかしながら、正常な細胞増殖の中断によってさまざまな障害が生じ得る。たとえば細胞の過増殖は、乾癬、血栓症、アテローム動脈硬化症、虚血性心疾患、心筋梗塞、脳卒中、平滑筋腫瘍、子宮頸線維腫または子宮線維腫、ならびに代用血管および移植臓器の閉塞性疾患を生じ得る。異常な細胞増殖は、通常、腫瘍形成および癌に関連する。

40

【0003】

癌は重篤な疾患であり、全世界の主な死因の 1 つである。実際に、癌は、アメリカ合衆国で第 2 位の死因である。国立保健研究所 (National Institute of Health) によると、癌にかかる年間総費用は約 1070 億ドルであり、これは、直接医療費に対する 370 億

50

ドル、疾病による生産性の損失という間接費に対する 110 億ドル、および早死にによる生産性の損失という間接費に対する 590 億ドルを含む。当然ながら、新規の治療および予防手段を開発してこの破壊的な疾病を撲滅するために、相当の努力が払われている。

【0004】

現在、癌は、手術、放射線療法、および化学療法の組合せを用いて主に治療されている。化学療法は、癌細胞の複製および代謝を中断するための化学薬品の使用を伴う。癌を治療するために現在使用されている化学療法薬は、以下の主なグループ、すなわち、アルキル化剤、代謝拮抗物質、抗腫瘍性抗生物質、植物アルカロイド、およびステロイドホルモンに分類することができる。

【0005】

一実施例は、細胞増殖を抑制するフェニルベンズイミダゾール誘導体のファミリーに関する。これらのフェニルベンズイミダゾール誘導体は、米国特許第 6,271,390 号、第 6,303,645 号、および第 6,369,091 号、ならびに同時係属中の米国出願第 09/983,054 号および第 10,103,258 号に初めて記載され、IgE レベルをダウンレギュレートすることが示されている。

【0006】

フェニルベンズイミダゾール類似体の他の部類もまた、欧州特許第 719,765 号および米国特許第 5,821,258 号に記載されている。これらの他の部類の化合物は、好ましい実施形態のフェニルベンズイミダゾール誘導体とは構造的に異なり、DNA のアルキル化を誘発することによって生物学的効果を発揮することが報告されている。これらの参考文献は、これらの他のフェニルベンズイミダゾール類似体が細胞増殖を抑制することを示唆していない。その代わりに、欧州特許第 719,765 号および米国特許第 5,821,258 号に開示されたこれらの化合物は、抗癌作用、抗ウイルス性作用、または抗菌作用を有するものとして記載されている。

【発明の開示】

【課題を解決するための手段】

【0007】

発明の概要

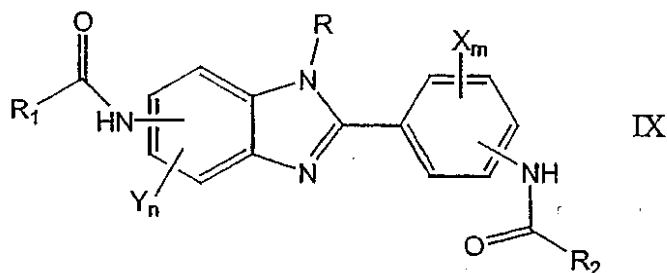
好ましい実施形態は、癌を治療するための関連化合物のファミリーの使用に関する。好ましい実施形態に従ったフェニルベンズイミダゾール腫瘍成長阻害剤は、以下に示すように類 A ~ F によって示される。

【0008】

好ましい実施形態に従って類 A と指定された小分子阻害剤の 1 つのファミリーは、式 IX によって規定される化合物を含む。

【0009】

【化 1】



【0010】

ここで、X および Y は、異なるかまたは同じであり、H、ハロゲン、アルキル、アルコキシ、アリール、置換アリール、ヒドロキシ、アミノ、アルキルアミノ、シクロアルキル、モルホリン、チオモルホリン、ニトロ、シアノ、CF₃、OCF₃、COR₁、COOR₁、CONH₂、CONHR₁、および NHCOR₁ からなる群から個々に選択され、

n は 1 ~ 3 の整数であり、

10

20

30

40

50

m は 1 ~ 4 の整数であり、

R は、H、 CH_3 、 C_2H_5 、 C_3H_7 、 C_4H_9 、 CH_2Ph 、 $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4-\text{F}(\text{p}-)$ 、 COCH_3 、 COCH_2CH_3 、 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、および $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ からなる群から選択され、

R_1 および R_2 は、H、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、ポリシクロアルキル、置換ポリシクロアルキル、ポリシクロアルケニル、置換ポリシクロアルケニル、アリールアルキル、置換アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、置換ヘテロアリールアルキル、アリールシクロアルキル、置換アリールシクロアルキル、ヘテロアリールシクロアルキル、置換ヘテロアリールシクロアルキル、ヘテロ環、置換ヘテロ環、ヘテロ原子、および置換ヘテロ原子からなる群から個々に選択される。

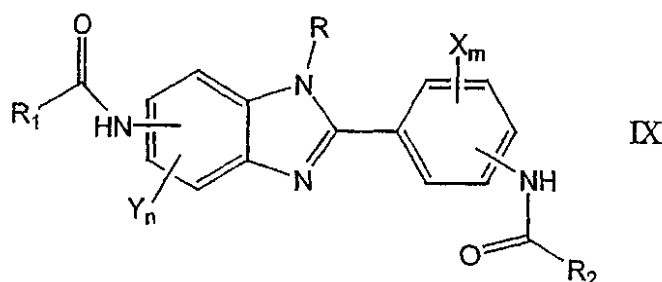
10

【0011】

好ましい実施形態に従って類 B と指定された小分子阻害剤の別のファミリーは、式 IX によって規定される化合物を含む。

【0012】

【化 2】



20

【0013】

ここで、X および Y は、異なるかまたは同じであり、H、ハロゲン、アルキル、アルコキシ、アリール、置換アリール、ヒドロキシ、アミノ、アルキルアミノ、シクロアルキル、モルホリン、チオモルホリン、ニトロ、シアノ、 CF_3 、 OCF_3 、 COR_1 、 COOR_1 、 CONH_2 、 CONHR_1 、および NHCOR_1 からなる群から個々に選択され、

30

n は 1 ~ 3 の整数であり、

m は 1 ~ 4 の整数であり、

R は、H、 CH_3 、 C_2H_5 、 C_3H_7 、 C_4H_9 、 CH_2Ph 、 $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4-\text{F}(\text{p}-)$ 、 COCH_3 、 COCH_2CH_3 、 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、および $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ からなる群から選択され、

R_1 および R_2 は、H、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、ポリシクロアルキル、置換ポリシクロアルキル、ポリシクロアルケニル、置換ポリシクロアルケニル、アリールアルキル、置換アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、置換ヘテロアリールアルキル、アリールシクロアルキル、置換アリールシクロアルキル、ヘテロアリールシクロアルキル、置換ヘテロアリールシクロアルキル、ヘテロ環、置換ヘテロ環、ヘテロ原子、置換ヘテロ原子、アリール、および置換アリールからなる群から個々に選択され、 R_1 および R_2 の少なくとも 1 つはアリールまたは置換アリールから選択される。

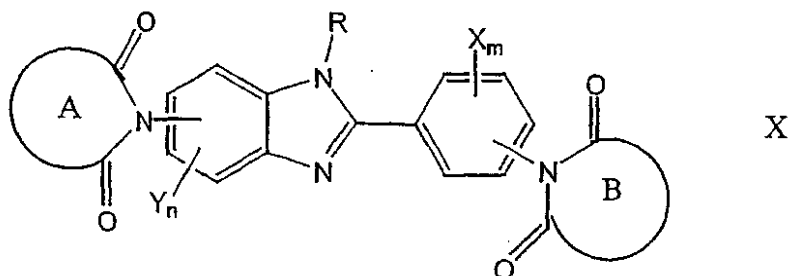
40

【0014】

好ましい実施形態に従って類 C と指定された小分子阻害剤の別のファミリーは、式 X によって規定される化合物を含む。

【0015】

【化 3】



【0016】

10

ここで、XおよびYは、異なるかまたは同じであり、H、ハロゲン、アルキル、アルコキシ、アリール、置換アリール、ヒドロキシ、アミノ、アルキルアミノ、シクロアルキル、モルホリン、チオモルホリン、ニトロ、シアノ、 CF_3 、 OCF_3 、 COR_1 、 COOR_1 、 CONH_2 、 CONHR_1 、および NHCOR_1 からなる群から個々に選択され、

nは1～4の整数であり、

mは1～4の整数であり、

Rは、H、 CH_3 、 C_2H_5 、 C_3H_7 、 C_4H_9 、 CH_2Ph 、 $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4-\text{F}$ (p-)、 COCH_3 、 COCH_2CH_3 、 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、および $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ からなる群から選択され、

AおよびBの環は、4個の炭素原子～10個の炭素原子の範囲の非置換炭素原子または置換炭素原子を個々に含む。

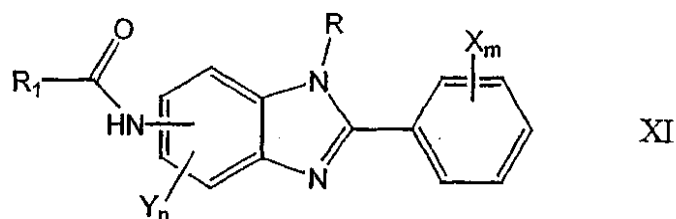
20

【0017】

好ましい実施形態に従って類Dと指定された小分子阻害剤の1つのファミリーは、式XIによって規定される化合物を含む。

【0018】

【化 4】



30

【0019】

ここで、XおよびYは、異なるかまたは同じであり、H、ハロゲン、アルキル、アルコキシ、アリール、置換アリール、ヒドロキシ、アミノ、アルキルアミノ、シクロアルキル、モルホリン、チオモルホリン、ニトロ、シアノ、 CF_3 、 OCF_3 、 COR_1 、 COOR_1 、 CONH_2 、 CONHR_1 、および NHCOR_1 からなる群から個々に選択され、

nは1～3の整数であり、

mは1～5の整数であり、

Rは、H、 CH_3 、 C_2H_5 、 C_3H_7 、 C_4H_9 、 CH_2Ph 、 $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4-\text{F}$ (p-)、 COCH_3 、 COCH_2CH_3 、 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、および $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ からなる群から選択され、

40

R_1 は、H、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、ポリシクロアルキル、置換ポリシクロアルキル、ポリシクロアルケニル、置換ポリシクロアルケニル、アリールアルキル、置換アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、置換ヘテロアリールアルキル、アリールシクロアルキル、置換アリールシクロアルキル、ヘテロアリールシクロアルキル、置換ヘテロアリールシクロアルキル、アリール、置換アリール、ヘテロ環、置換ヘテロ環、ヘテロ原子、および置換ヘテロ原子からなる群

50

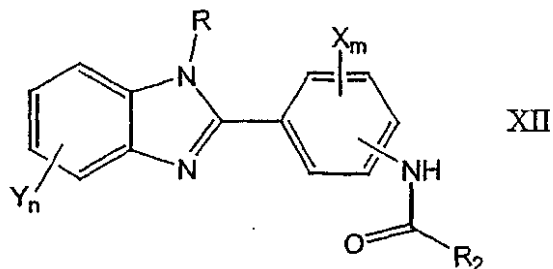
から選択される。

【0020】

好ましい実施形態に従って類 E と指定された小分子阻害剤の 1 つのファミリーは、式 X I I によって規定される化合物を含む。

【0021】

【化 5】



10

【0022】

ここで、X および Y は、異なるかまたは同じであり、H、ハロゲン、アルキル、アルコキシ、アリール、置換アリール、ベンゾ、ヒドロキシ、アミノ、アルキルアミノ、シクロアルキル、モルホリン、チオモルホリン、ニトロ、シアノ、 CF_3 、 OCF_3 、 COR_2 、 COOR_2 、 CONH_2 、 CONHR_2 、および NHCOR_2 からなる群から個々に選択され、

20

n は 1 ~ 4 の整数であり、

m は 1 ~ 4 の整数であり、

R は、H、 CH_3 、 C_2H_5 、 C_3H_7 、 C_4H_9 、 CH_2Ph 、 $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4-\text{F}$ (p-)、 COCH_3 、 COCH_2CH_3 、 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、および $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ からなる群から選択され、

R_2 は、H、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、ポリシクロアルキル、置換ポリシクロアルキル、ポリシクロアルケニル、置換ポリシクロアルケニル、アリールアルキル、置換アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、置換ヘテロアリールアルキル、アリールシクロアルキル、置換アリールシクロアルキル、ヘテロアリールシクロアルキル、置換ヘテロアリールシクロアルキル、アリール、置換アリール、ヘテロ環、置換ヘテロ環、ヘテロ原子、および置換ヘテロ原子からなる群から選択される。

30

【0023】

好ましい実施形態に従って類 F と指定された小分子阻害剤の 1 つのファミリーは、類 A、B および C によって全体として規定される化合物を含む。

【0024】

哺乳動物における異常な細胞増殖に関連する病状を治療するための方法を開示する。一局面において、この方法は、異常な細胞増殖に関連する病状を治療するための、上で開示した類 A ~ F の少分子ファミリー由来の少なくとも 1 つのベンズイミダゾール化合物を含む医薬製剤の効果的な量を、哺乳動物に投与するステップを含む。

40

【0025】

この治療方法の変形例に従い、小分子の抗細胞増殖化合物は、細胞増殖に関連する症候を減ずる活性のある、少なくとも 1 つの追加薬剤とともに投与され得る。一実施形態では、小分子阻害剤と少なくとも 1 つの追加の活性成分とを混合して医薬組成物を形成することができる。代替的に、小分子阻害剤は、少なくとも 1 つの追加の活性化剤とともに、同時にまたは異なる投薬計画に従い、併用投与され得る。

【0026】

別の実施形態において、ベンズイミダゾール化合物は、少なくとも 1 つの追加の活性化剤とともに投与され得る。これらの活性化剤には、抗真菌剤、抗ウイルス剤、抗生物質、

50

抗炎症剤、および抗癌剤が含まれる。抗癌剤には、アルキル化剤（ロムスチン、カルムスチン、ストレプトゾシン、メクロレタミン、メルファラン、ウラシル・ナイトロジェン・マスタード、クロラムブシル、シクロフォスファミド、イフォスファミド、シスプラチン、カルボプラチン、マイトマイシン、チオテパ、ダカルバジン、プロカルバジン、ヘキサメチルメラミン、トリエチレンメラミン、ブスルファン、ピボプロマン、およびミトタン）と、代謝拮抗物質（メトトレキセート、トリメトトレキセート、ペントスタチン、シタラビン、アラ - C M P、リン酸フルダラビン、ヒドロキシウレア、フルオロウラシル、フロクスウリジン、クロロデオキシアデノシン、ゲムシタピン、チオグアニン、および6 - メルカプトプリン）と、DNAカッター（プレオマイシン）と、トポイソメラーゼⅠ型阻害剤（トポテカン、イリノテカン、およびカンプトテシン）と、トポイソメラーゼⅡ型阻害剤（ダウノルビシン、ドキソルビシン、イダルビシン、ミトキサントロン、テニポシド、およびエトポシド）と、DNAバイнда（ダクチノマイシンおよびミトラマイシン）と、紡錘体阻害剤（ビンブラスチン、ビンクリスチン、ナベルピン、パクリタセル、およびドセタキセル）とが含まれるが、これらに限定されない。

10

【0027】

別の実施形態では、好ましい実施形態のベンズイミダゾール化合物を、1つ以上の他の療法と組合わせて投与する。これらの療法には、放射線療法、免疫療法、遺伝子療法、および手術が含まれるが、これらに限定されない。これらの併用療法は、同時または順次実施できる。たとえば、ベンズイミダゾール化合物の投与とともに放射線療法を実施することができ、または、ベンズイミダゾール化合物の投与前または投与後の任意の時点で放射線療法を実施することができる。

20

【0028】

小分子の抗細胞増殖化合物は、1日当たり体重1 kgにつき約0.01 mg ~ 約100 mgの投与量を毎日分割量で投与することが好ましい。

【0029】

癌等の、望ましくない、抑制不可能なまたは異常な細胞増殖によって媒介される疾患および経過を治療するために、ここに提供する方法は、細胞増殖を抑制するために、ここに開示したベンズイミダゾール化合物の組成物を哺乳動物に投与するステップを含む。この方法は、腫瘍の形成および悪化を防止または治療するのに特に有用である。この発明の一実施形態において、開示された化合物および方法は、エストロゲン受容体陽性型およびエ

30

【0030】

以下の詳細な説明を参照することにより、好ましい実施形態の範囲内にある他の変形例を、より十分に理解することができる。

【発明を実施するための最良の形態】

【0031】

好ましい実施形態の詳細な説明

好ましい実施形態は、異常な細胞増殖に関連する疾患の治療に有用な小分子に向けられる。異常な細胞増殖には、これらに限定されないが、腫瘍形成および他の増殖性疾患が含まれ、他の増殖性疾患には、これらに限定されないが、癌、炎症性疾患、および循環疾患が含まれる。たとえば細胞の過増殖は、乾癬、血栓症、アテローム動脈硬化症、虚血性心疾患、心筋梗塞、脳卒中、平滑筋腫瘍、子宮頸線維腫または子宮線維腫、ならびに代用血管および移植臓器の閉塞性疾患を生じ得る。異常な細胞増殖は、腫瘍形成および癌と最もよく関連する。ここに開示した特定の化合物は、異常な細胞増殖の抑制能により同定された。

40

【0032】

好ましい実施形態の細胞増殖研究

材料および方法

好ましい実施形態のフェニルベンズイミタゾール化合物が細胞増殖に及ぼす効果を見極めるために、さまざまな実験を行なった。これらの手順は、インビトロまたはエクスピボ

50

のいずれかで実施した。後者は、薬物をインビボで投与するステップと、細胞に対する効果をインビトロで測定するステップとを含む。

【0033】

インビトロでの実験

これらの実験は、増殖中の細胞のDNA内に³H-チミジンが取込まれる量を最終的に測定した。特定の手順は細胞および刺激によって様々であった。マウス脾臓由来の細胞を300万/mlで培養し、M12.4.5細胞(マウスB細胞リンパ腫)を100万/mlで、ベロ(Vero)細胞(サル腎臓由来の細胞株)を100,000/mlで培養した。T細胞を涸渇させて脾性B細胞を単離し、LPS(5または50μg/ml)または抗CD40 Ab(100ng/ml)で刺激した。T細胞は、まず、抗Thy1腹水(10%)、抗CD4 Ab(0.5μg/ml)、および抗CD8 Ab(0.5μg/ml)のカクテルで、次に、モルモットの補体(吸着済み)で脾臓細胞をインキュベートすることにより、培養前に涸渇させた。M12.4.5細胞およびベロ細胞には刺激を与えなかった。すべての細胞を2日間培養し、培養の最終4~6時間にわたって³H-チミジンでパルス標識した。

10

【0034】

エクスビボでの実験

2種類の実験を行なった。混合リンパ球反応(MLR)は、AVP XXX(類Bの代表的化合物)、AVP YYY(類Aの代表的化合物)、またはビヒクル2mg/kg/日または5mg/kg/日を、BALB/cマウスに4日間毎日投与するステップと、最終投与の24時間後にマウスの脾臓を摘出するステップとを要した。C57BL/6マウス由来の脾臓細胞を刺激細胞として使用するために調製した後、ACK処理により赤血球を除去し、放射線を2.6分間照射(250ラド)した。刺激細胞(C57BL/6)を5×10⁵細胞/mlで、応答細胞(BALB/c)を2×10⁵細胞/mlで培養した。細胞を4日間培養してから³H-チミジンで一晩パルス標識した。

20

【0035】

第2のエクスビボでの実験は、DNP-KLHでBALB/cマウスを感作し、その2週間後にAVP XXXまたはAVP YYYを5日間連続して腹腔内に注射することによってこのマウスを感作するステップを含む。薬物注射の3日目に、DNP-KLHを再投与した。2回目の抗原投与の4週間後にマウスを屠殺して脾臓を摘出し、脾臓細胞の培養を開始した。T細胞の増殖には、脾臓細胞をKLHと4日間共生培養することによって刺激を与えた。B細胞にはLPSで2日間刺激を与えた。³H-チミジンで6時間パルス標識した後に細胞を採取した。

30

【0036】

脾臓細胞

好ましい実施形態の或る特定の化合物が、PMA/イオノマイシンおよびIL-4/抗CD40 Abに対するB細胞の増殖応答を抑制し(図1および図2)、その力価は、この化合物がインビトロでIL-4/抗CD40 Abに対する応答(図示せず)を抑制するのとはほぼ同じであった。ConA刺激を受けたT細胞の増殖およびLPS刺激を受けたB細胞の増殖では、AVP XXXに同様の阻害力価が得られ、これらの薬物の作用に特異性がないことを示唆した。その一方で、AVP XXXを用いて実施した一連の免疫検査は、ConA刺激を受けたサイトカイン放出を阻害する以外に、他の作用をほとんど示さなかった。

40

【0037】

腫瘍細胞

脾臓リンパ球の結果により、これらの薬物の存在下における腫瘍細胞の増殖量を測定することによって細胞増殖の分析をさらに行なった。最初の分析は、IL-4/抗CD40 Abで刺激するか、または刺激を与えない、ネズミのM12.4.1リンパ腫細胞を用いて実施した。図3および図4に示すように、AVP XXXおよびAVP YYYはいずれも、M12.4.1細胞の増殖を抑制したが、その力価は、刺激を与えた脾臓細胞で

50

観察された力価よりも低かった。しかしながら、IL-4/抗CD40 Abで細胞を培養した場合、両方の化合物の力価が上昇した。この刺激は、M12.4.1細胞のNF-Bの活性化を誘発することで公知である。

【0038】

ほとんどがヒトに由来するさまざまな組織由来の一連の腫瘍株を検査することによって抗増殖作用の選択性を確立するために、同様の手法を用いた。選択した各組織からの少なくとも2つの細胞株から増殖データを生成する試みがなされた(図5)。図6に示すように、100 nM以下の各化合物によって一握りの細胞株しか抑制されず、残りの細胞のほとんどが、より一層高い濃度を必要とした。検査した細胞株のいくつかにおける既知の特性と、これらの化合物を用いた事前のウェスタン法(Western blot)の結果とにより、NF-Bの抑制と薬物の作用との関連を示唆する証拠が存在する。乳癌細胞は、主に2つの種類、すなわちエストロゲン受容体(ER)-陽性およびER-陰性から成ることから、この現象を検査するための良好なモデルを提供する。後者の細胞は分化しにくい傾向があり、EGF受容体の発現濃度がより高く、治療に対してより多くの回復力を有する。また、ER-陰性/EGFR-陽性細胞の増殖がNF-Bによって駆動される傾向があるため、これらの細胞のうち選択したものを、薬物に対する増殖応答がないかどうかインビトロで検査した。図7に示すように、EGFに応答するすべての細胞株の増殖は、インビトロでAVP XXXおよびAVP YYYによって強力に抑制された。反対に、5つのER-陽性の細胞株のうち2つのみが薬物によって強力に抑制された。

10

【0039】

AVP XXXおよびAVP YYYは、インビトロでさまざまな免疫刺激に曝露させたTリンパ球およびBリンパ球に抗増殖作用を及ぼす。これらの作用は極めて強力であり、そのIGE-抑制作用と並行して生じる。この作用機序は解明されていないが、IL-4/抗CD40 Abに誘発されるIGE生成の機序については多くが公知である。この応答における主な因子は、転写活性化剤のNF-Bである。多数の腫瘍細胞の増殖においてこの因子が関与するとみなされてきたため、さまざまな腫瘍細胞株の増殖に対する作用がないかどうか、インビトロでこれらの薬物を検査した。その結果、多数の腫瘍細胞株が、AVB XXXおよびAVP YYYの作用に感受性を有することと、感受性を有する多くの株の増殖が、NF-B因子によって駆動され得ることが示された。しかしながら、NF-B以外の因子(ER-陽性HCC1500およびZR-75-1等)によって駆動されることが公知の細胞もある。したがって、AVP XXXおよびAVP YYYは特定の腫瘍細胞に選択的に作用しているように見えるものの、どの細胞に影響を及ぼすかを予測する厳密な方法はまだ存在しない。

20

30

【0040】

細胞増殖の抑制に関連する化合物

ここで用いられる「アルキル」という用語は、1~10の炭素原子からなる1価の直鎖基または分枝鎖基を指し、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、第3ブチル、n-ヘキシル等を含むが、これらに限定されない。

【0041】

ここで用いられる「アルコキシ」という用語は、-O-結合を介して親分子に共有結合した直鎖アルキル基または分枝鎖アルキル基を指す。アルコキシ基の例には、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、n-ブトキシ、第2ブトキシ、t-ブトキシ等が含まれるが、これらに限定されない。

40

【0042】

ここで用いられる「アルケニル」という用語は、炭素二重結合を含む2~6の炭素原子からなる1価の直鎖基または分枝鎖基を指し、1-プロペニル、2-プロペニル、2-メチル-1-プロペニル、1-ブテニル、2-ブテニル等が含まれるが、これらに限定されない。

【0043】

ここで用いられる「アルキニル」という用語は、炭素三重結合を含む2~6の炭素原子

50

からなる 1 価の直鎖基または分枝鎖基を指し、1 - プロピニル、1 - ブチニル、2 - ブチニル等を含むが、これらに限定されない。

【0044】

ここで用いられる「アリール」という用語は、縮合および非縮合を問わず、同素環式の芳香族基を指す。アリール基の例には、フェニル、ナフチル、ビフェニル、フェナントレニル、ナфтаセニル等が含まれるが、これらに限定されない。

【0045】

ここで用いられる「シクロアルキル」という用語は、3 ~ 10 の炭素原子を有する飽和脂肪族環系の基を指し、シクロプロピル、シクロペンチル、シクロヘキシル等を含むが、これらに限定されない。

10

【0046】

ここで用いられる「シクロアルケニル」という用語は、環内に少なくとも 1 つの炭素 - 炭素二重結合を有する 3 ~ 10 の炭素原子を有する脂肪族環系の基を指す。シクロアルケニル基の例には、シクロプロベニル、シクロペンテニル、シクロヘキセニル等が含まれるが、これに限定されない。

【0047】

ここで用いられる「ポリシクロアルキル」という用語は、橋頭炭素を用いるか、または用いずに縮合された少なくとも 2 つの環を有する飽和脂肪族環系の基を指す。ポリシクロアルキル基の例には、ビシクロ[4.4.0]デカニル、ビシクロ[2.2.1]ヘプタニル、アダマンタニル、ノルボルニル等が含まれるが、これらに限定されない。

20

【0048】

ここで用いられる「ポリシクロアルケニル」という用語は、橋頭炭素を用いるか、または用いずに縮合された少なくとも 2 つの環を有して、これらの環の少なくとも 1 つが炭素 - 炭素二重結合を有する、脂肪族環系の基を指す。ポリシクロアルケニル基の例には、ノルボルニルエニル、1, 1' - ビシクロペンテニル等が含まれるが、これらに限定されない。

【0049】

ここで用いられる「ヘテロ環」という用語は、1 つ以上の環原子が炭素ではなく、すなわちヘテロ原子である少なくとも 1 つの環系を有する、環式環系の基を指す。ヘテロ環は、非芳香族または芳香族であり得る。ヘテロ環基の例には、モルホリニル、オキサゾリル、ピラニル、ピリジル、ピリミジニル、ピロリル等が含まれるが、これらに限定されない。

30

【0050】

ここで用いられる「ヘテロアリール」という用語は、芳香族系を維持するように、1 つ以上のメチン基および / またはビニレン基をそれぞれ 3 価または 2 価のヘテロ原子で置換することによってアレーンから形式的に由来するヘテロ環基を指す。ヘテロアリール基の例には、ピリジル、ピロリル、オキサゾリル、インドリル等が含まれるが、これらに限定されない。

【0051】

ここで用いられる「アリールアルキル」という用語は、アルキル基に付属する 1 つ以上のアリール基を指す。アリールアルキル基の例には、ベンジル、フェネチル、フェンプロピル、フェンブチル等が含まれるが、これらに限定されない。

40

【0052】

ここで用いられる「ヘテロアリールアルキル」という用語は、アルキル基に付属する 1 つ以上のヘテロアリール基を指す。

【0053】

ここで用いられる「アリールシクロアルキル」という用語は、シクロアルキル基に付属する 1 つ以上のアリール基を指す。

【0054】

ここで用いられる「ヘテロアリールシクロアルキル」という用語は、シクロアルキル基

50

に付属する 1 つ以上のヘテロアリール基を指す。

【 0 0 5 5 】

副題である類 A ~ F の下で識別される化合物の以下の系列は、細胞増殖の強力な阻害剤であることが分かった。また、これらの化合物は、抗増殖作用を呈するため、これに限定されないが癌を含む過増殖疾患を治療するための薬剤として使用することができる。

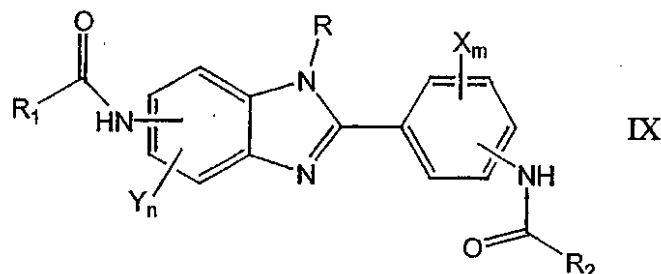
【 0 0 5 6 】

類 A

好ましい実施形態に従って類 A と指定された小分子阻害剤の 1 つのファミリーは、式 I X によって規定される化合物を含む。

【 0 0 5 7 】

【 化 6 】



10

【 0 0 5 8 】

ここで、X および Y は、異なるかまたは同じであり、H、ハロゲン、アルキル、アルコキシ、アリール、置換アリール、ヒドロキシ、アミノ、アルキルアミノ、シクロアルキル、モルホリン、チオモルホリン、ニトロ、シアノ、 CF_3 、 OCF_3 、 COR_1 、 COOR_1 、 CONH_2 、 CONHR_1 、および NHCOR_1 からなる群から個々に選択され、

n は 1 ~ 3 の整数であり、

m は 1 ~ 4 の整数であり、

R は、H、 CH_3 、 C_2H_5 、 C_3H_7 、 C_4H_9 、 CH_2Ph 、 $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4-\text{F}$ (p-)、 COCH_3 、 COCH_2CH_3 、 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、および $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ からなる群から選択され、

R_1 および R_2 は、H、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、ポリシクロアルキル、置換ポリシクロアルキル、ポリシクロアルケニル、置換ポリシクロアルケニル、アリールアルキル、置換アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、置換ヘテロアリールアルキル、アリールシクロアルキル、置換アリールシクロアルキル、ヘテロアリールシクロアルキル、置換ヘテロアリールシクロアルキル、ヘテロ環、置換ヘテロ環、ヘテロ原子、および置換ヘテロ原子からなる群から個々に選択される。

20

30

【 0 0 5 9 】

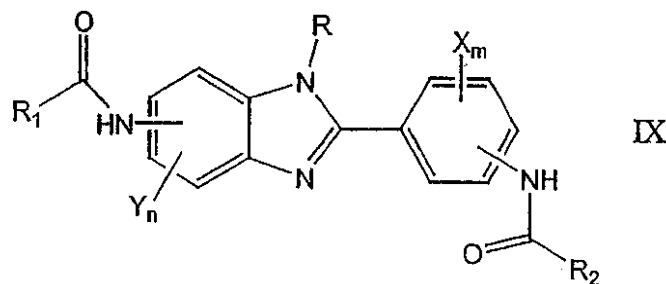
類 B

好ましい実施形態に従って類 B と指定された小分子阻害剤の別のファミリーは、式 I X によって規定される化合物を含む。

【 0 0 6 0 】

40

【化 7】



10

【0061】

ここで、XおよびYは、異なるかまたは同じであり、H、ハロゲン、アルキル、アルコキシ、アリール、置換アリール、ヒドロキシ、アミノ、アルキルアミノ、シクロアルキル、モルホリン、チオモルホリン、ニトロ、シアノ、 CF_3 、 OCF_3 、 COR_1 、 COOR_1 、 CONH_2 、 CONHR_1 、および NHCOR_1 からなる群から個々に選択され、

nは1～3の整数であり、

mは1～4の整数であり、

Rは、H、 CH_3 、 C_2H_5 、 C_3H_7 、 C_4H_9 、 CH_2Ph 、 $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4-\text{F}$ (p-)、 COCH_3 、 COCH_2CH_3 、 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、および $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ からなる群から選択され、

20

R_1 および R_2 は、H、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、ポリシクロアルキル、置換ポリシクロアルキル、ポリシクロアルケニル、置換ポリシクロアルケニル、アリールアルキル、置換アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、置換ヘテロアリールアルキル、アリールシクロアルキル、置換アリールシクロアルキル、ヘテロアリールシクロアルキル、置換ヘテロアリールシクロアルキル、ヘテロ環、置換ヘテロ環、ヘテロ原子、置換ヘテロ原子、アリール、および置換アリールからなる群から個々に選択され、 R_1 および R_2 の少なくとも1つはアリールまたは置換アリールから選択される。

【0062】

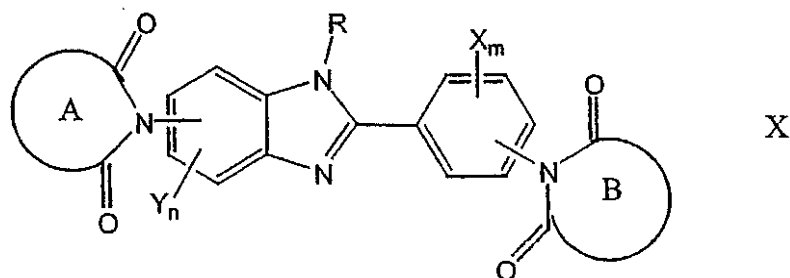
30

類C

好ましい実施形態に従って類Cと指定された小分子阻害剤の別のファミリーは、式Xによって規定される化合物を含む。

【0063】

【化 8】



40

【0064】

ここで、XおよびYは、異なるかまたは同じであり、H、ハロゲン、アルキル、アルコキシ、アリール、置換アリール、ヒドロキシ、アミノ、アルキルアミノ、シクロアルキル、モルホリン、チオモルホリン、ニトロ、シアノ、 CF_3 、 OCF_3 、 COR_1 、 COOR_1 、 CONH_2 、 CONHR_1 、および NHCOR_1 からなる群から個々に選択され、

nは1～4の整数であり、

mは1～4の整数であり、

50

R は、H、 CH_3 、 C_2H_5 、 C_3H_7 、 C_4H_9 、 CH_2Ph 、 $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4-\text{F}(\text{p}-)$ 、 COCH_3 、 COCH_2CH_3 、 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、および $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ からなる群から選択され、

A および B の環は、4 個の炭素原子 ~ 10 個の炭素原子の範囲の非置換炭素原子または置換炭素原子を個々に含む。

【0065】

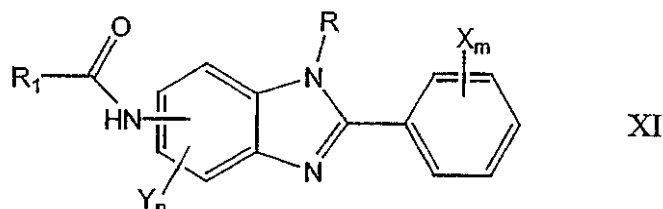
類 D

好ましい実施形態に従って類 D と指定された小分子阻害剤の 1 つのファミリーは、式 XI によって規定される化合物を含む。

【0066】

10

【化 9】



XI

【0067】

ここで、X および Y は、異なるかまたは同じであり、H、ハロゲン、アルキル、アルコキシ、アリール、置換アリール、ヒドロキシ、アミノ、アルキルアミノ、シクロアルキル、モルホリン、チオモルホリン、ニトロ、シアノ、 CF_3 、 OCF_3 、 COR_1 、 COOR_1 、 CONH_2 、 CONHR_1 、および NHCOR_1 からなる群から個々に選択され、

n は 1 ~ 3 の整数であり、

m は 1 ~ 5 の整数であり、

R は、H、 CH_3 、 C_2H_5 、 C_3H_7 、 C_4H_9 、 CH_2Ph 、 $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4-\text{F}(\text{p}-)$ 、 COCH_3 、 COCH_2CH_3 、 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、および $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ からなる群から選択され、

R_1 は、H、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、ポリシクロアルキル、置換ポリシクロアルキル、ポリシクロアルケニル、置換ポリシクロアルケニル、アリールアルキル、置換アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、置換ヘテロアリールアルキル、アリールシクロアルキル、置換アリールシクロアルキル、ヘテロアリールシクロアルキル、置換ヘテロアリールシクロアルキル、アリール、置換アリール、ヘテロ環、置換ヘテロ環、ヘテロ原子、および置換ヘテロ原子からなる群から選択される。

【0068】

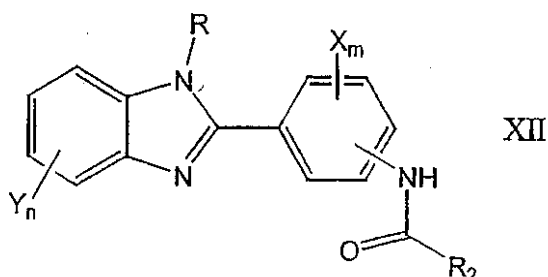
類 E

好ましい実施形態に従って類 E と指定された小分子阻害剤の 1 つのファミリーは、式 XII によって規定される化合物を含む。

【0069】

40

【化 10】



XII

50

【0070】

ここで、XおよびYは、異なるかまたは同じであり、H、ハロゲン、アルキル、アルコキシ、アリール、置換アリール、ベンゾ、ヒドロキシ、アミノ、アルキルアミノ、シクロアルキル、モルホリン、チオモルホリン、ニトロ、シアノ、 CF_3 、 OCF_3 、 COR_2 、 COOR_2 、 CONH_2 、 CONHR_2 、および NHCOR_2 からなる群から個々に選択され、

nは1～4の整数であり、

mは1～4の整数であり、

Rは、H、 CH_3 、 C_2H_5 、 C_3H_7 、 C_4H_9 、 CH_2Ph 、 $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4-\text{F}(\text{p}-)$ 、 COCH_3 、 COCH_2CH_3 、 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、および $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ からなる群から選択され、

R_2 は、H、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、ポリシクロアルキル、置換ポリシクロアルキル、ポリシクロアルケニル、置換ポリシクロアルケニル、アリールアルキル、置換アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、置換ヘテロアリールアルキル、アリールシクロアルキル、置換アリールシクロアルキル、ヘテロアリールシクロアルキル、置換ヘテロアリールシクロアルキル、アリール、置換アリール、ヘテロ環、置換ヘテロ環、ヘテロ原子、および置換ヘテロ原子からなる群から選択される。

【0071】

類F

好ましい実施形態に従って類Fと指定された小分子阻害剤の1つのファミリーは、類A、BおよびCによって全体として規定される化合物を含む。

【0072】

類A～Fに挙げた上述の基に対する置換基は、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロ環、トリハロメチル、カルボキシ、オキソ、アルコキシカルボニル、アルコキシレート、ホルミル、アミド、ハロ、ヒドロキシ、アルコキシ、アミノ、アルキルアミノ、シアノ、ニトロ、イミノ、アジド、チオ、チオアルキル、スルホキシド、スルホン、または硫酸塩から選択することができる。

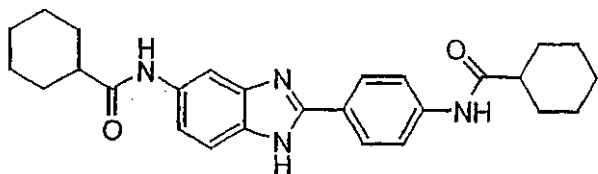
【0073】

好適な、類Aの好ましい実施形態の特定の化合物は、以下の構造式、または医薬上許容され得る塩もしくはその溶媒和化合物によって示される。

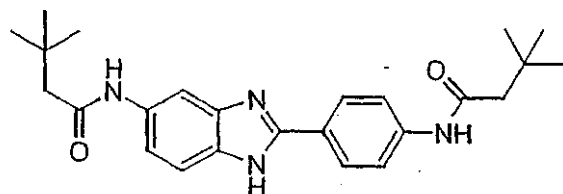
【0074】

【化 1 1】

S-1

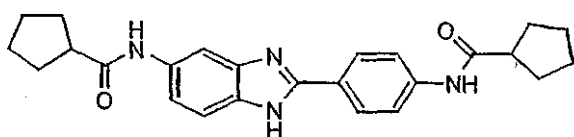


S-2



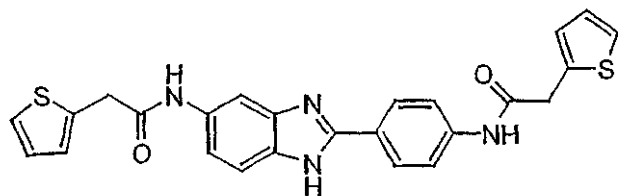
10

S-3

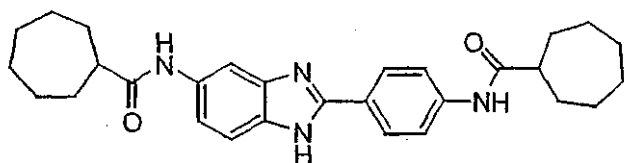


20

S-4

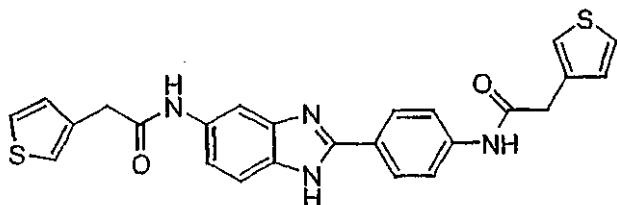


S-5



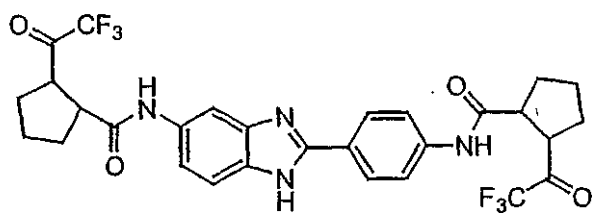
30

S-6



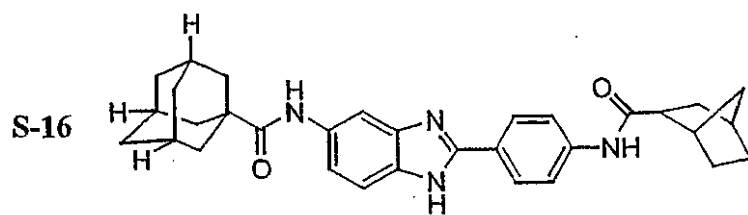
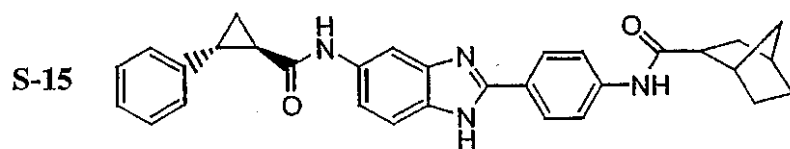
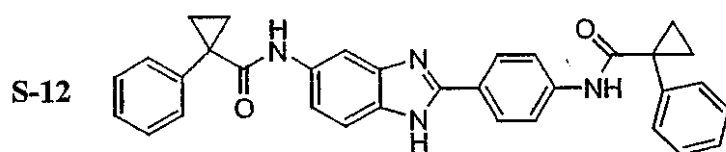
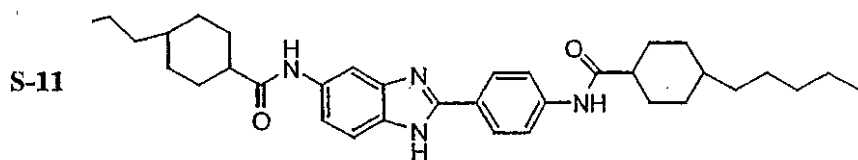
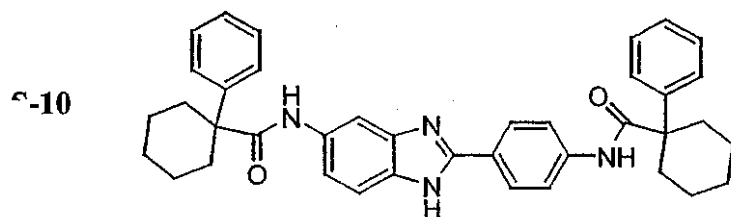
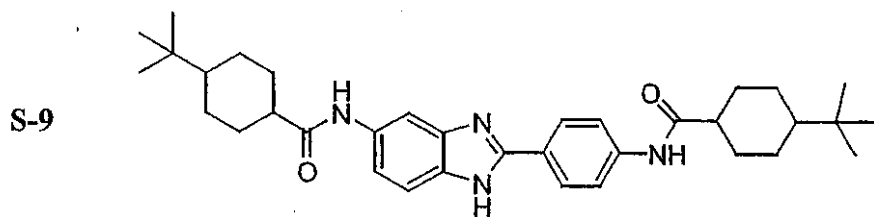
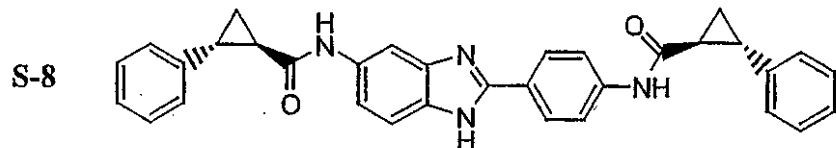
40

S-7



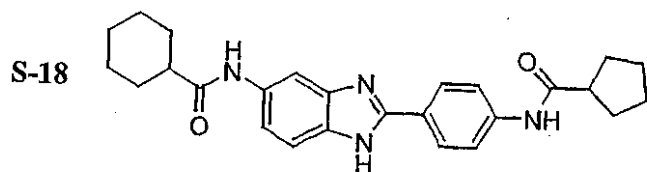
【 0 0 7 5 】

【化 1 2】

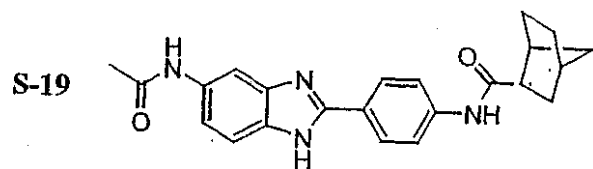


【 0 0 7 6 】

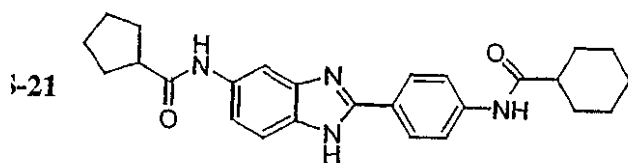
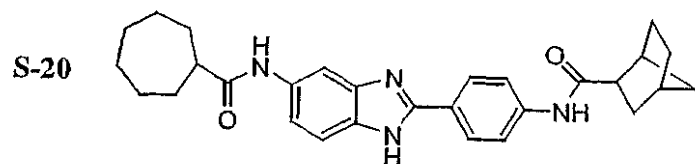
S-17

O=C(NC1=CC=C2C(=C1)N=CN=C2C3=CC=C(C=C3)NC(=O)C4C=CC5C4C=CC5)C6C=CC7C(=C6)N=CN=C7C8=CC=C(C=C8)NC(=O)C9C=CC10C9C=CC10

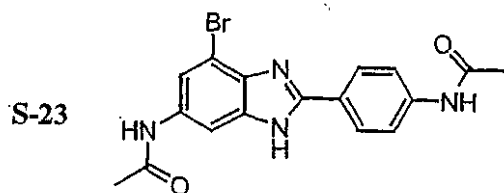
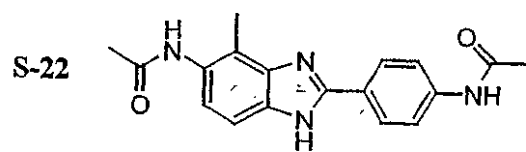
10



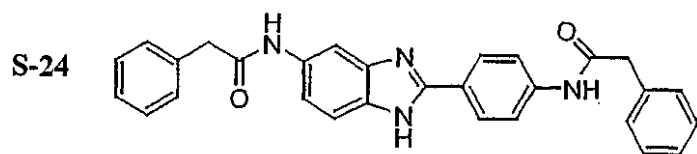
20



30

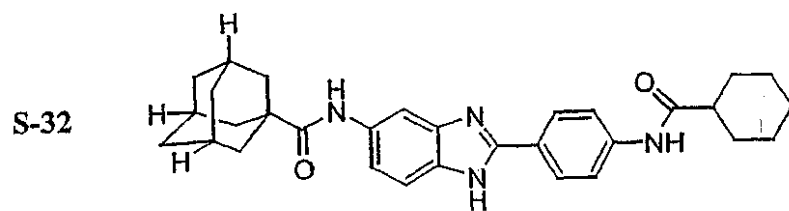
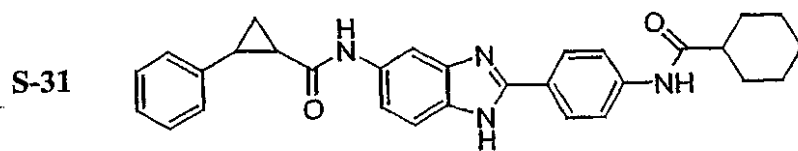
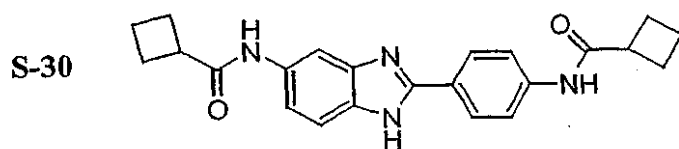
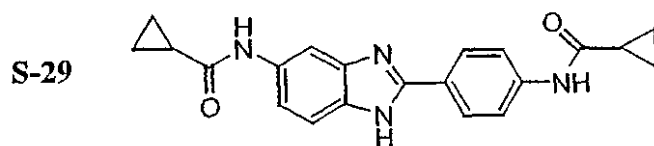
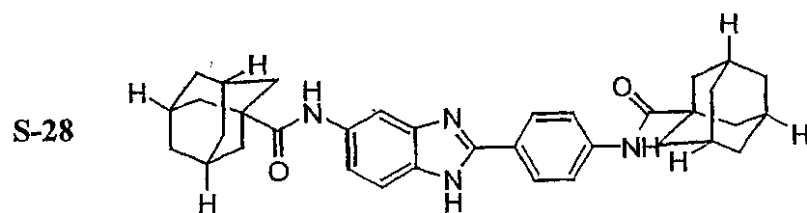
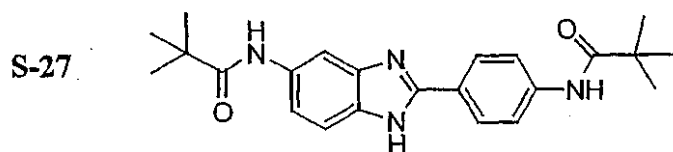
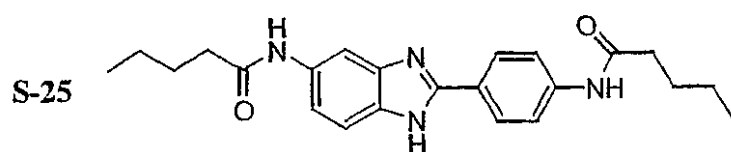


40



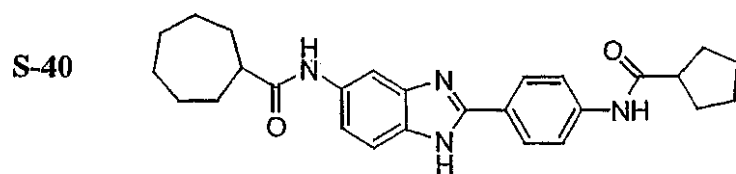
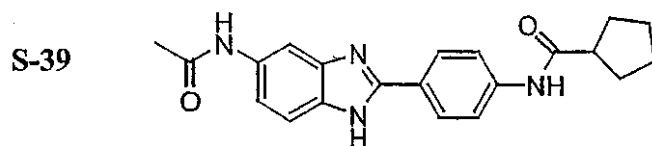
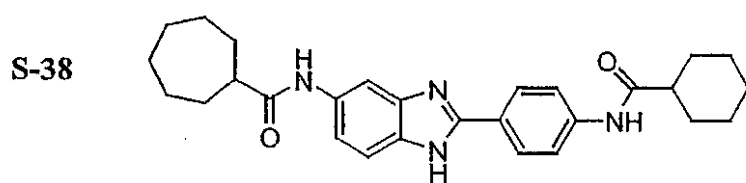
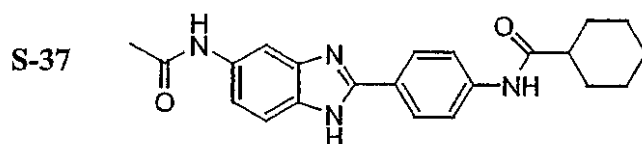
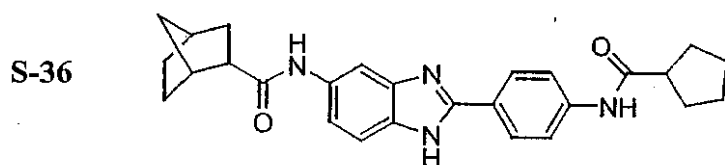
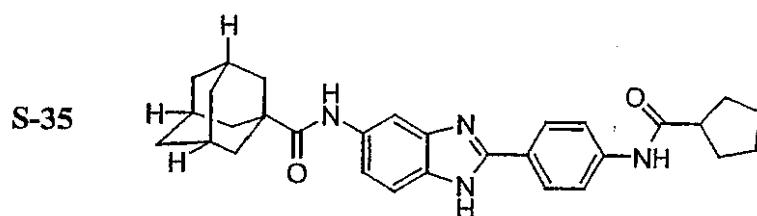
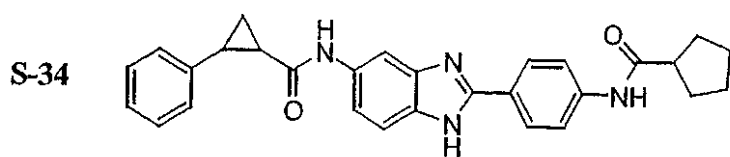
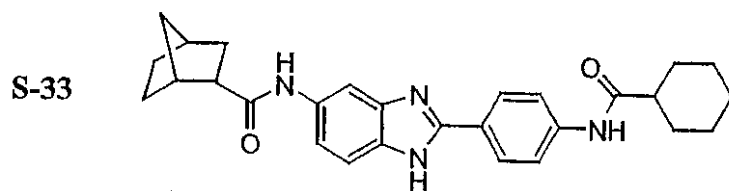
【 0 0 7 7 】

【化 1 4】



【 0 0 7 8 】

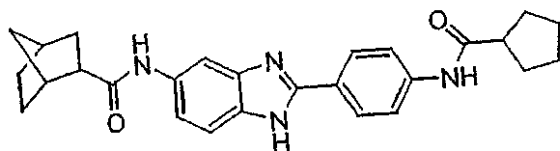
【化 1 5】



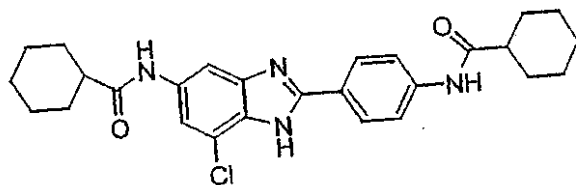
【 0 0 7 9 】

【化 1 6】

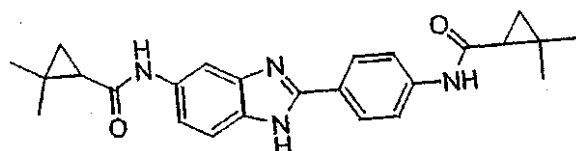
S-41



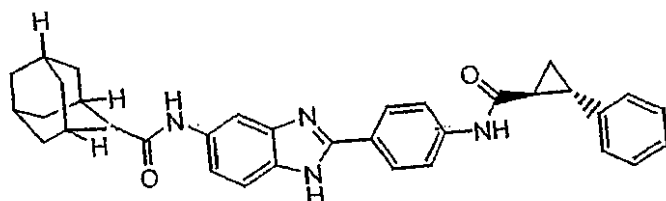
S-42



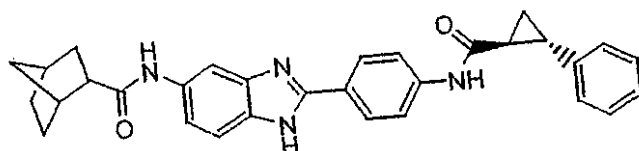
S-43



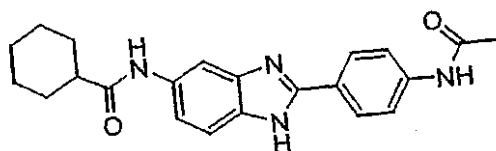
S-45



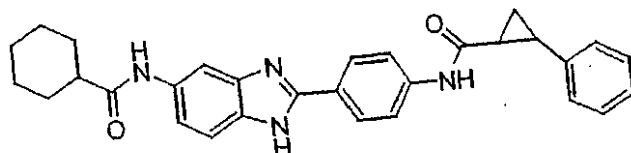
S-46



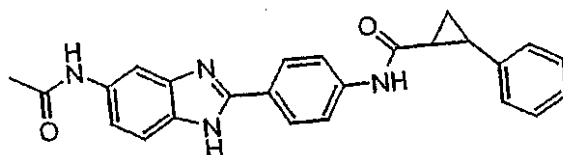
S-47



S-48

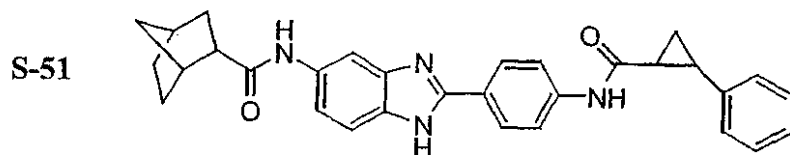
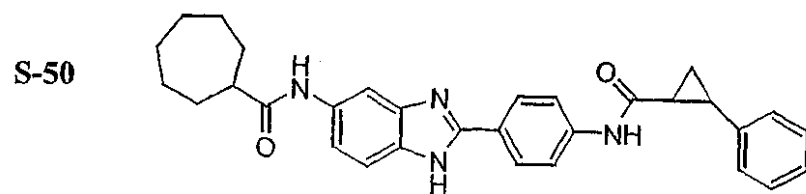


S-49

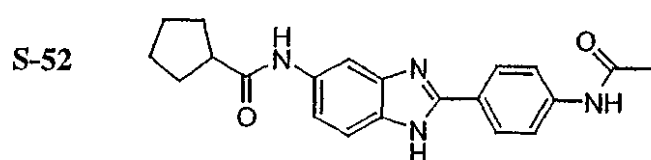


【 0 0 8 0 】

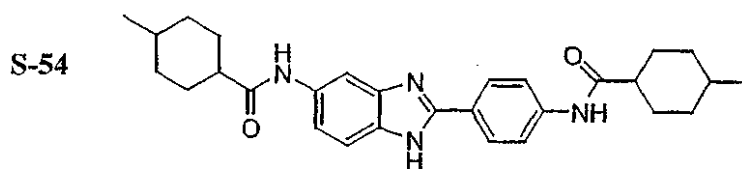
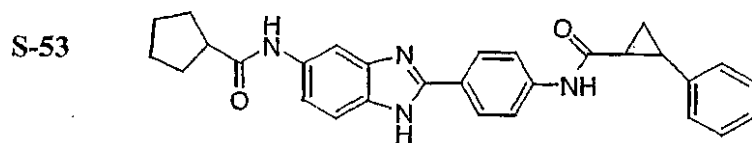
【化 1 7】



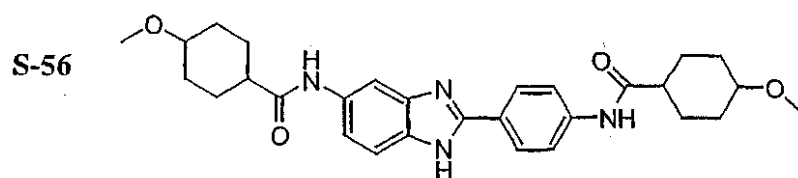
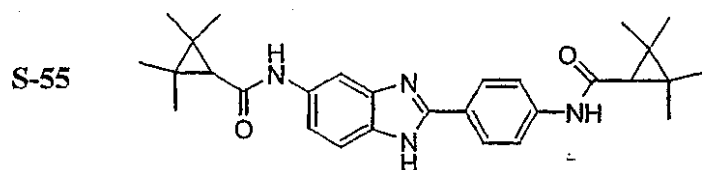
10



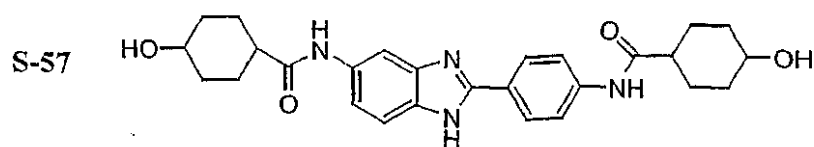
20



30

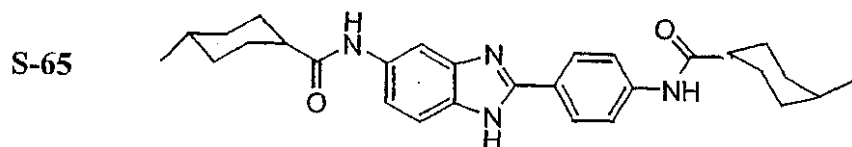
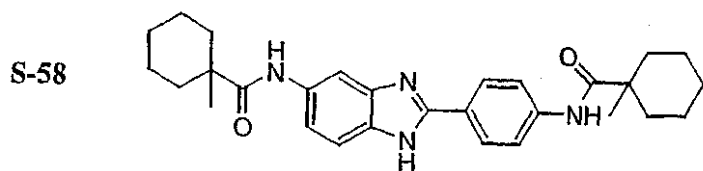


40

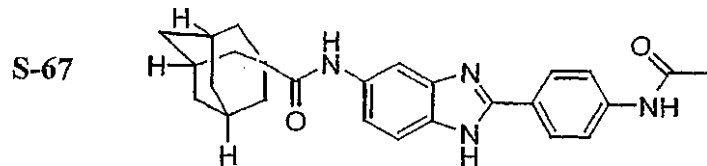
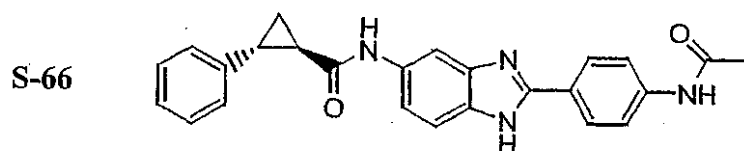


【 0 0 8 1 】

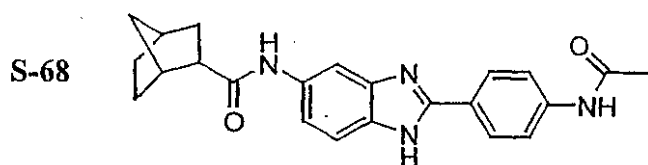
【化 1 8】



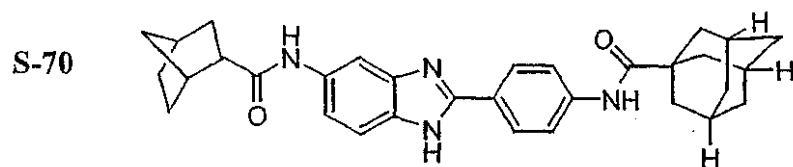
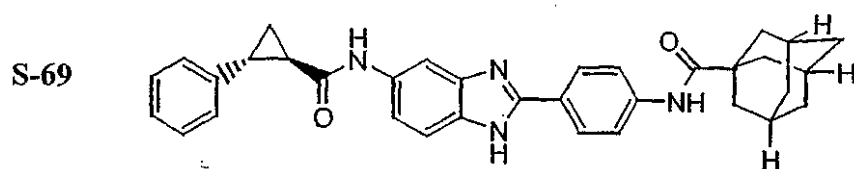
10



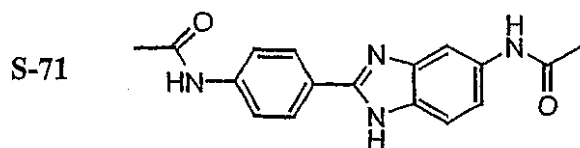
20



30

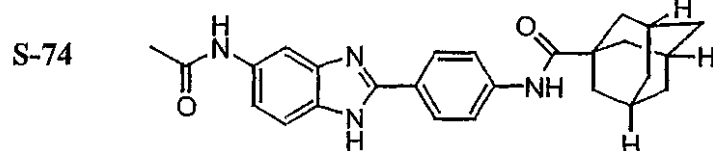
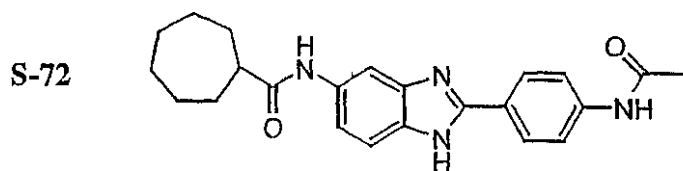


40

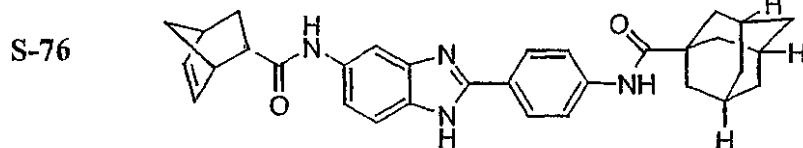
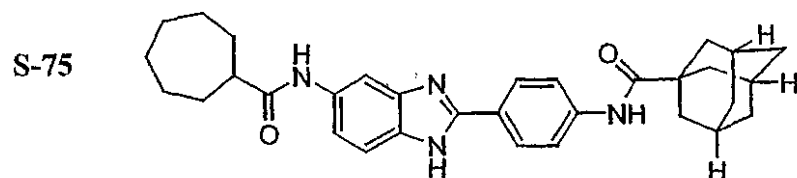


【 0 0 8 2】

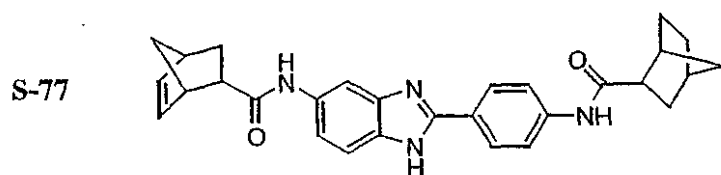
【化 19】



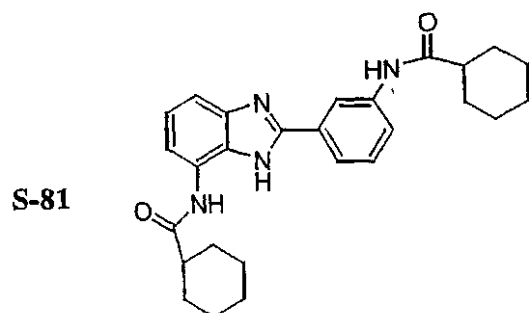
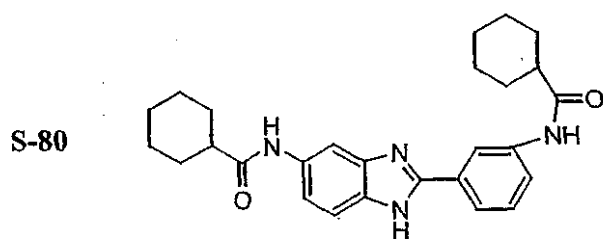
10



20



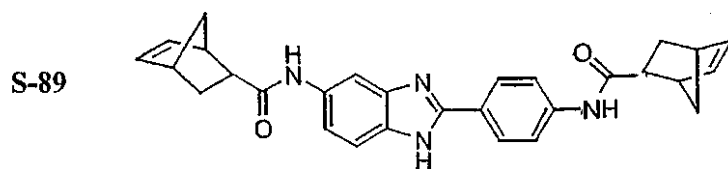
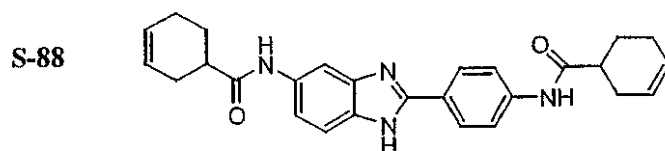
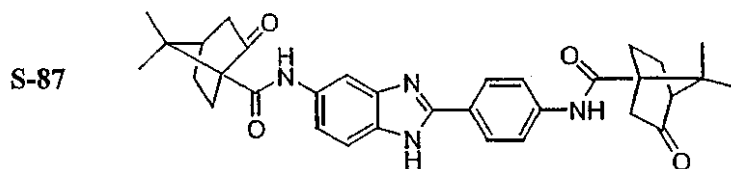
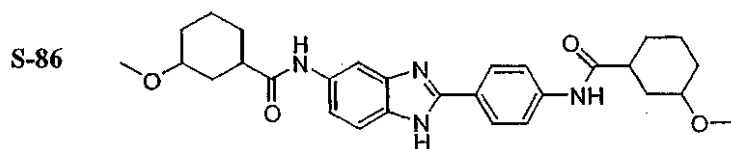
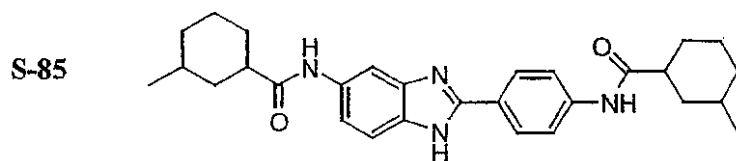
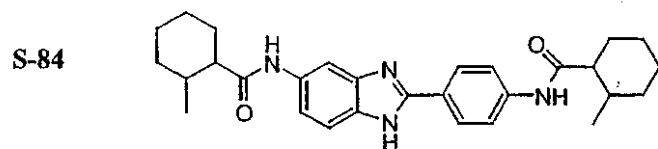
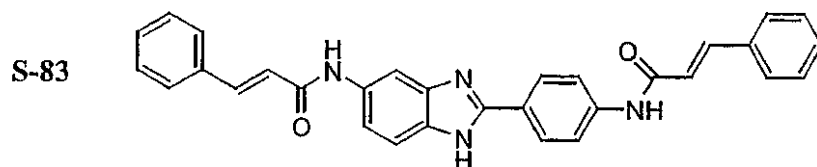
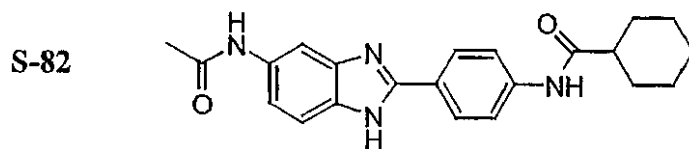
30



40

【0083】

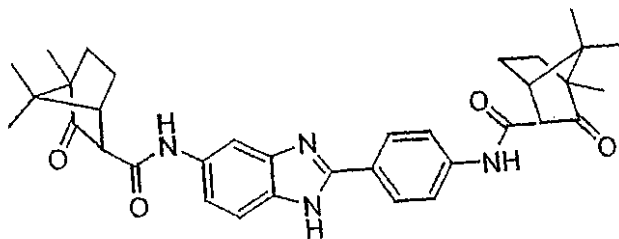
【化 2 0】



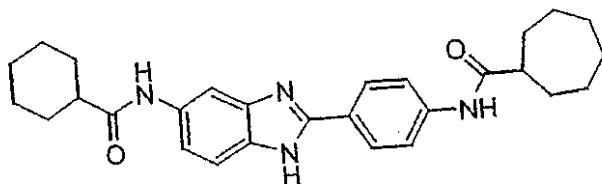
【 0 0 8 4】

【化 2 1】

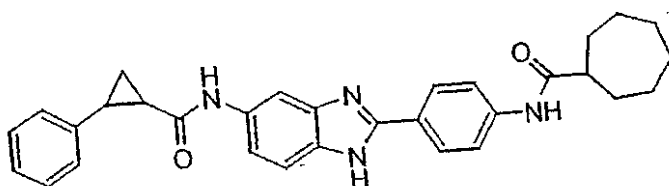
S-90



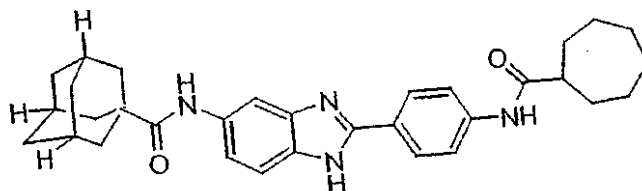
S-92



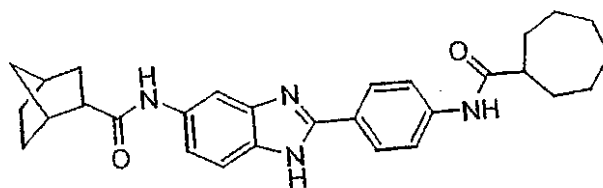
S-93



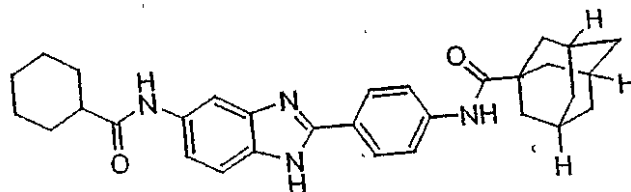
S-94



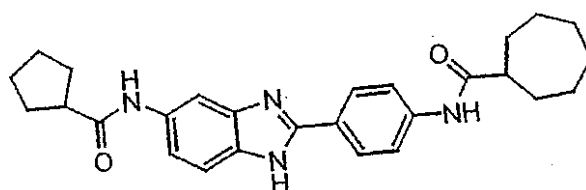
S-95



S-96

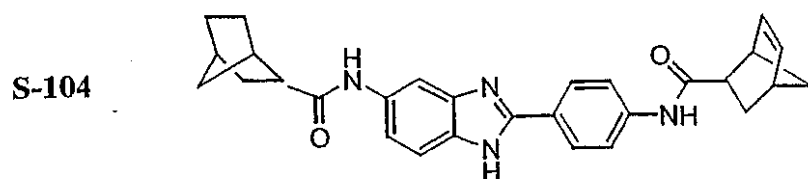
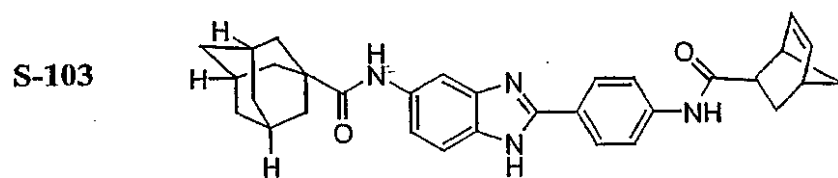
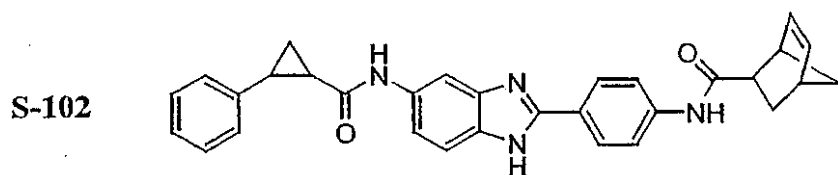
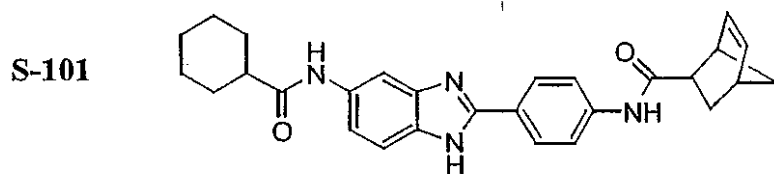
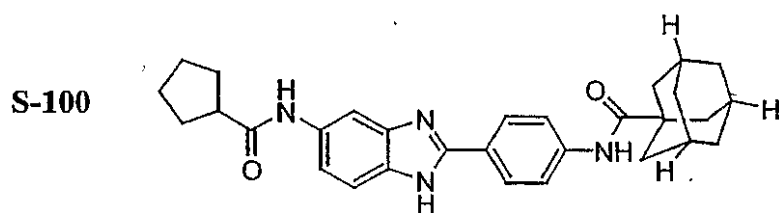
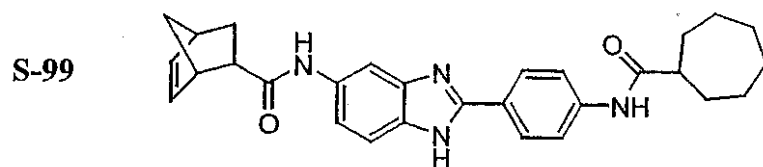
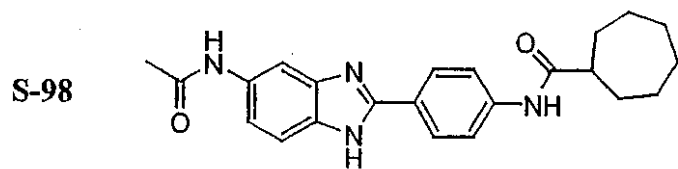


S-97



【 0 0 8 5 】

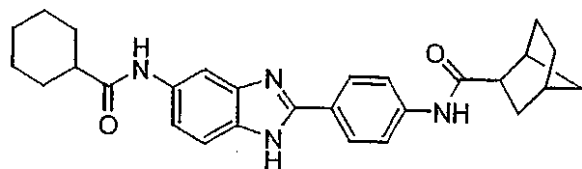
【化 2 2】



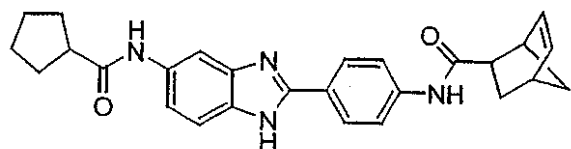
【 0 0 8 6 】

【化 2 3】

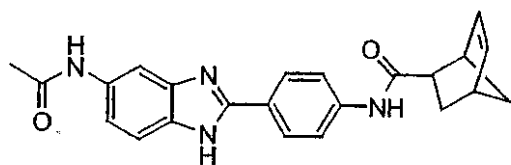
S-105



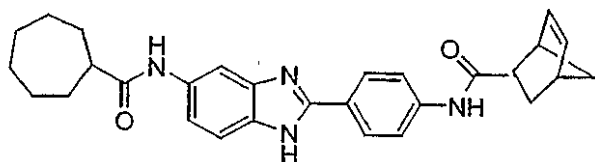
S-106



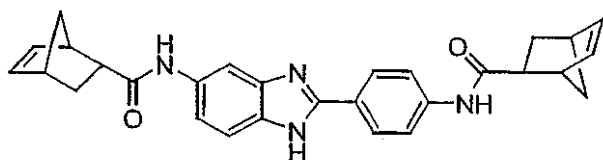
S-107



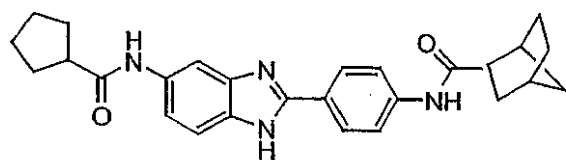
S-108



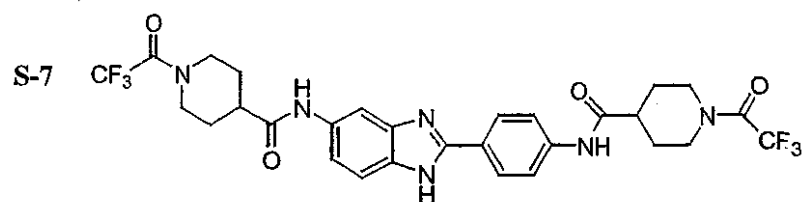
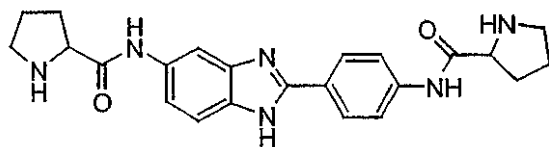
S-109



S-110



S-6



【 0 0 8 7 】

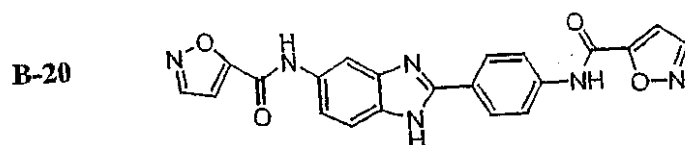
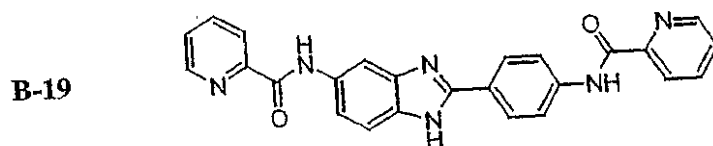
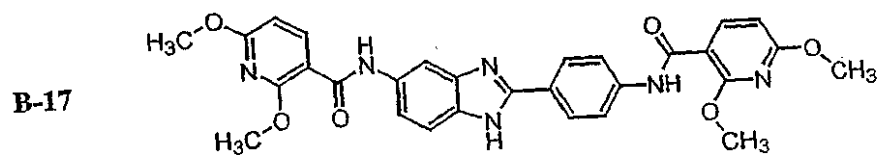
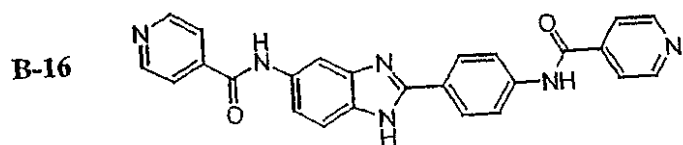
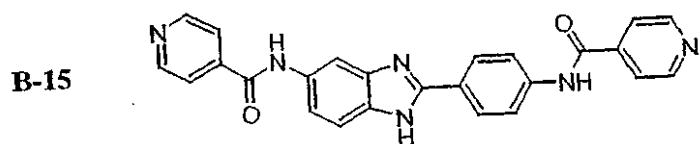
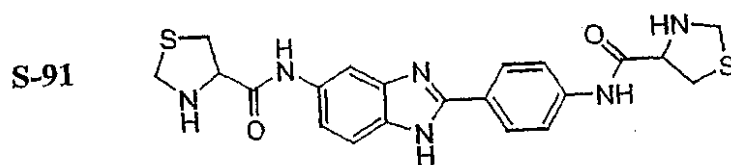
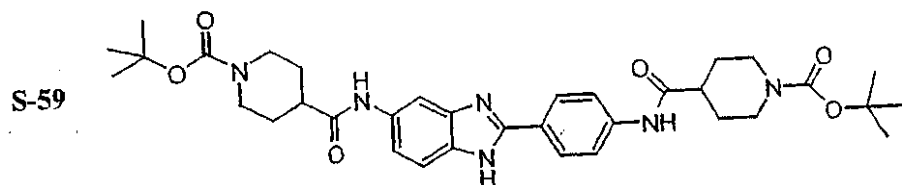
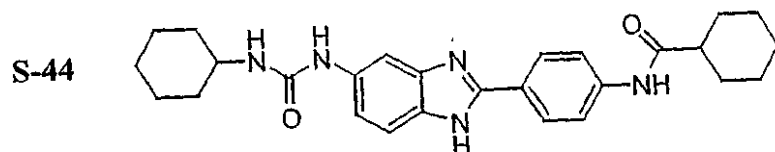
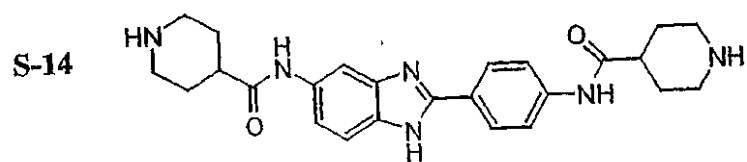
10

20

30

40

【化 2 4】



10

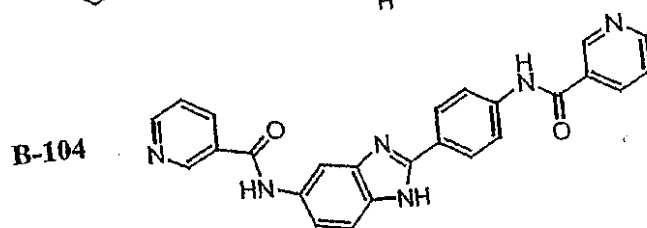
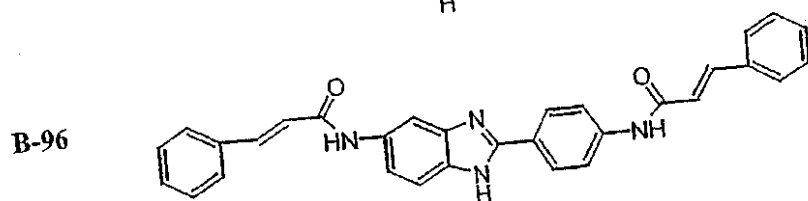
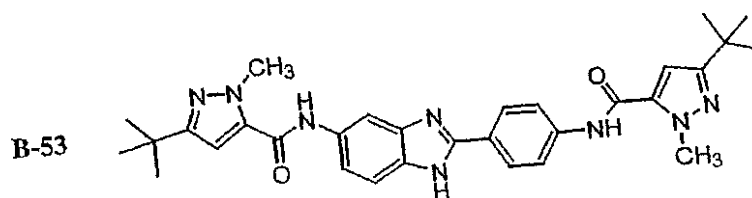
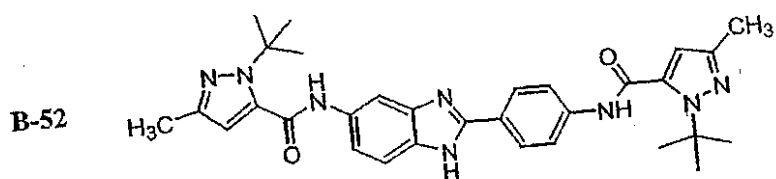
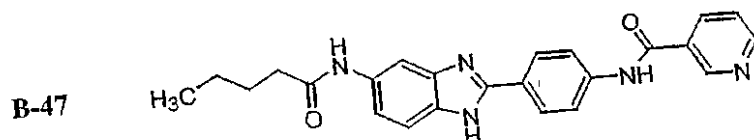
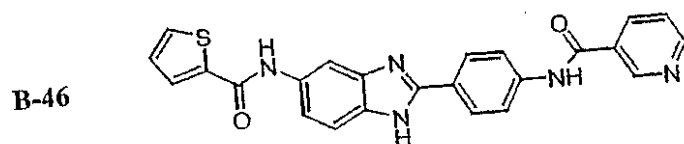
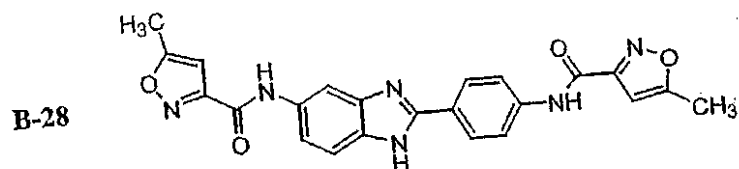
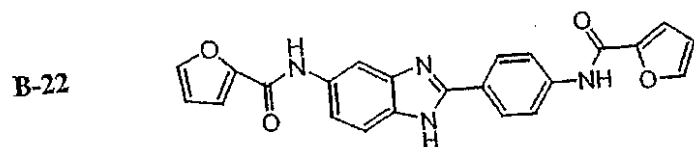
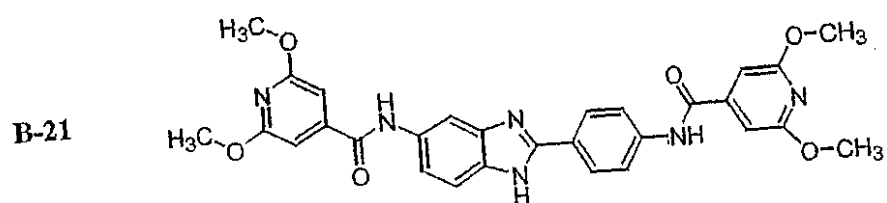
20

30

40

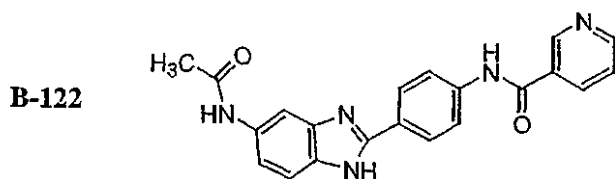
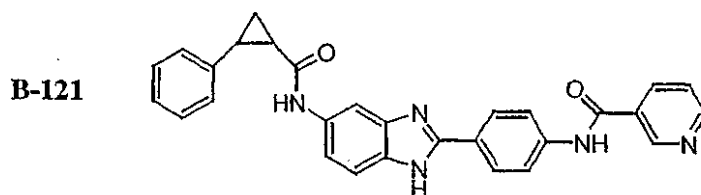
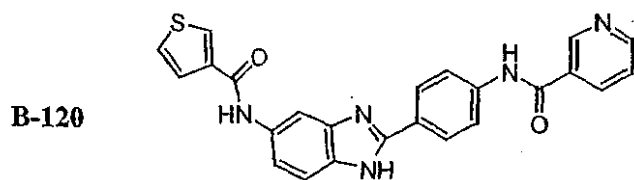
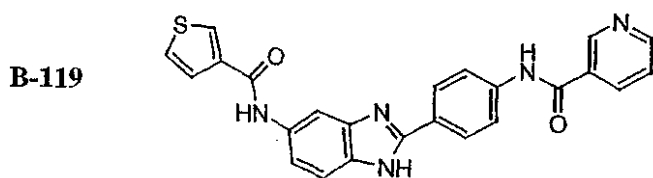
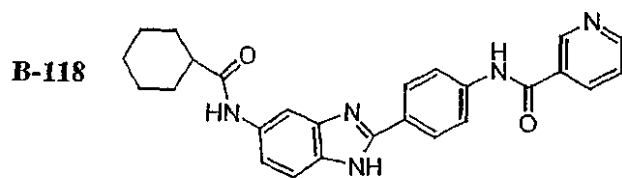
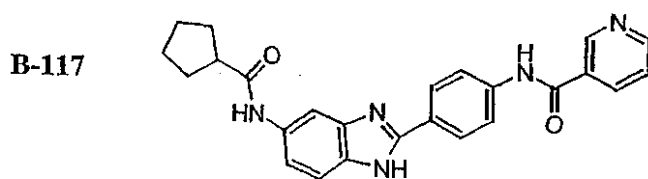
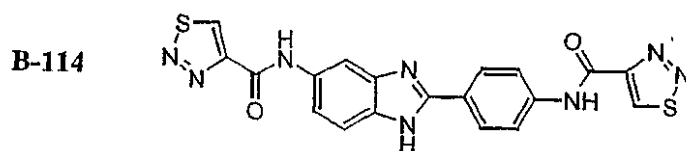
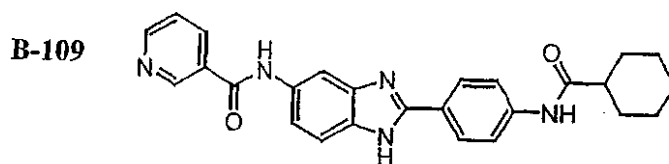
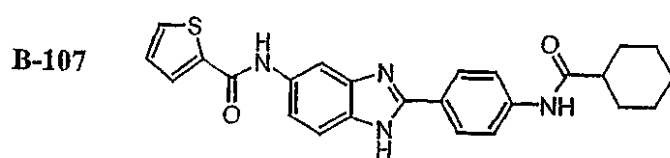
【 0 0 8 8 】

【化 2.5】



【0089】

【化 2 6】



10

20

30

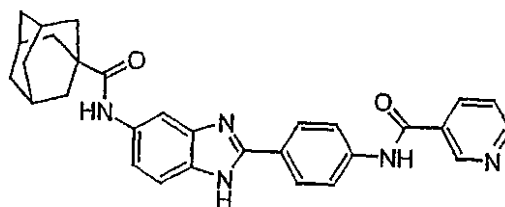
40

50

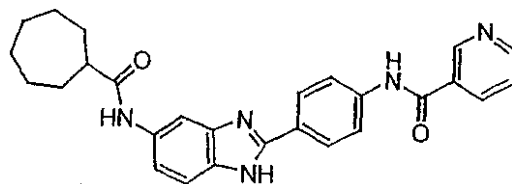
【 0 0 9 0 】

【化 27】

B-123

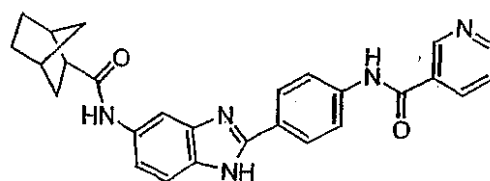


B-124



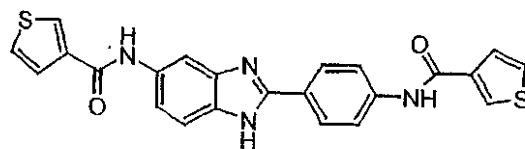
10

B-125

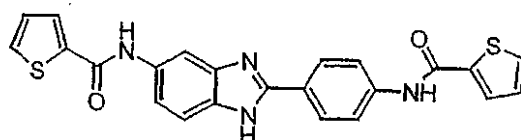


20

B-126

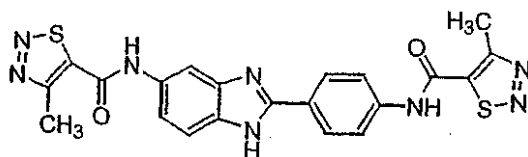


B-132

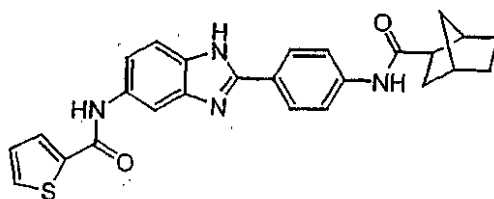


30

B-140

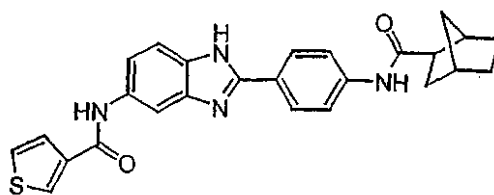


B-185



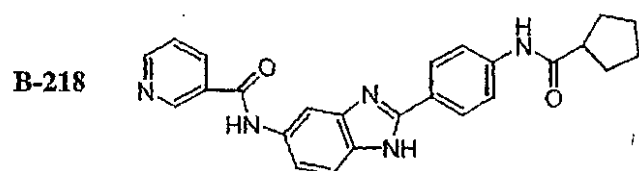
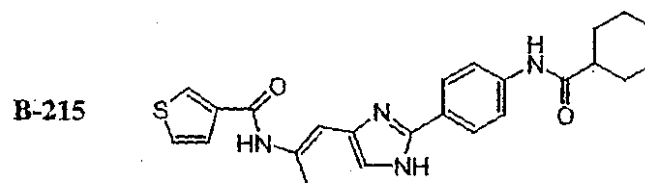
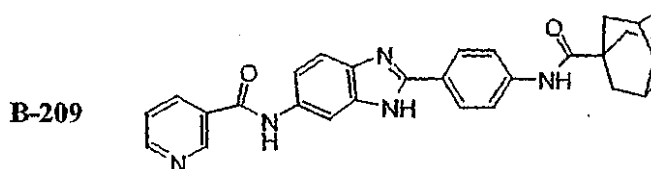
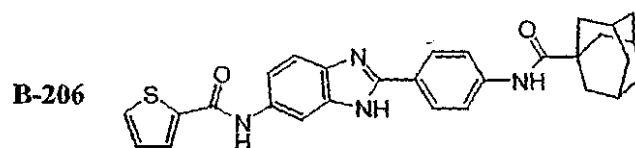
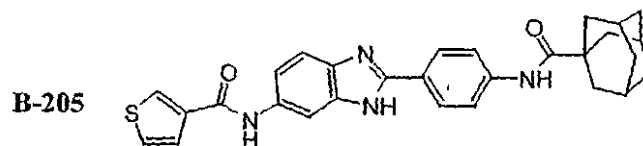
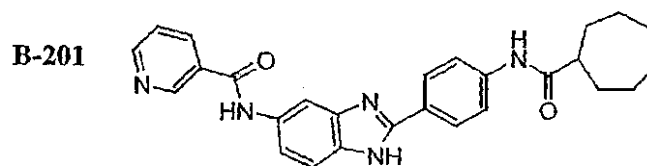
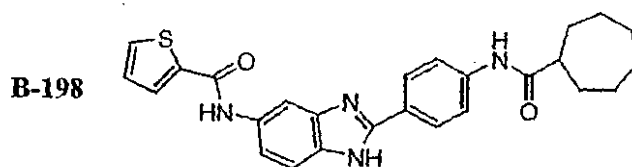
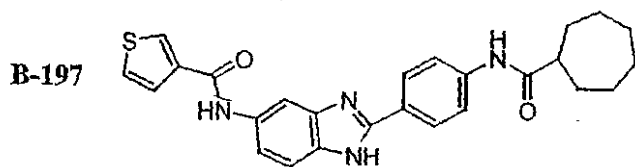
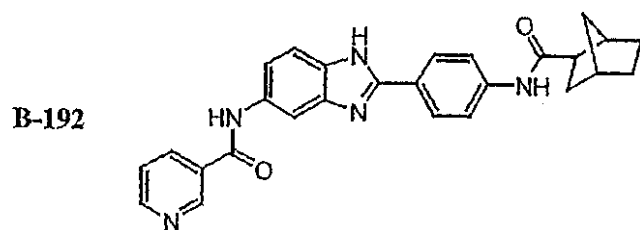
40

B-186



【0091】

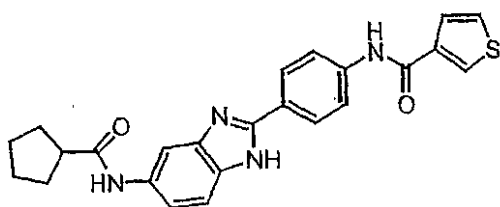
【化 28】



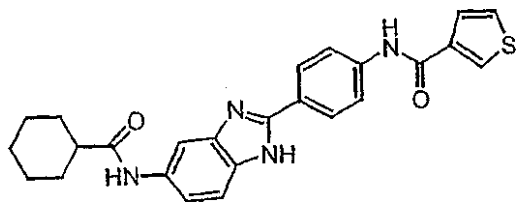
【0092】

【化 2 9】

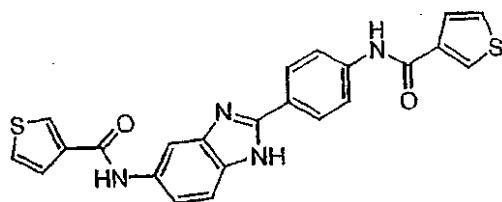
B-229



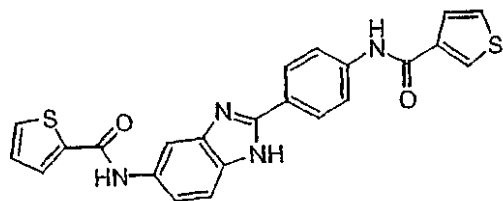
B-230



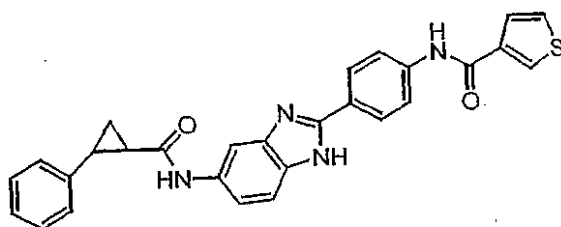
B-231



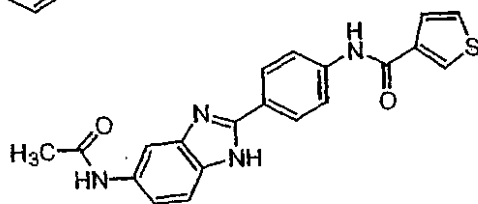
B-232



B-233



B-234



10

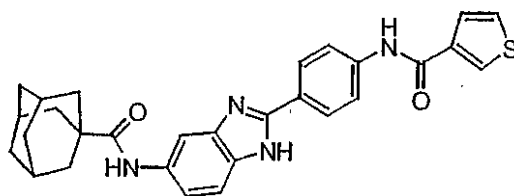
20

30

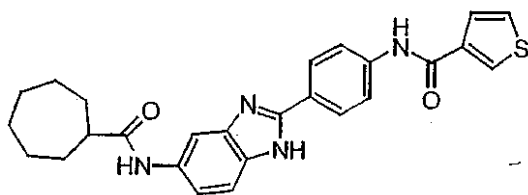
【 0 0 9 3 】

【化 3 0】

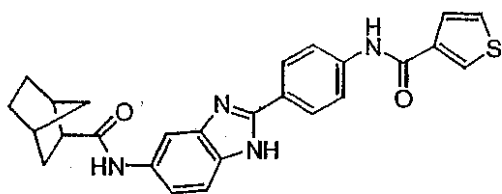
B-235



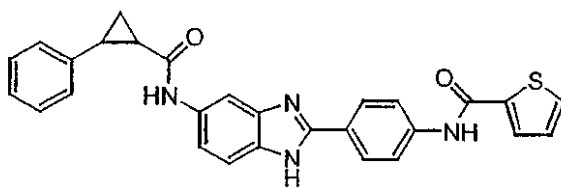
B-236



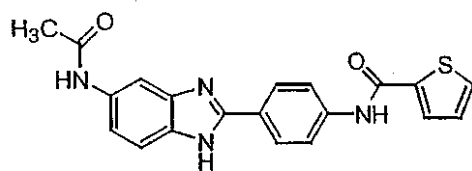
B-237



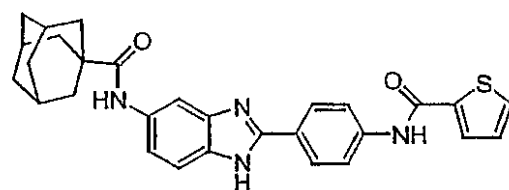
B-238



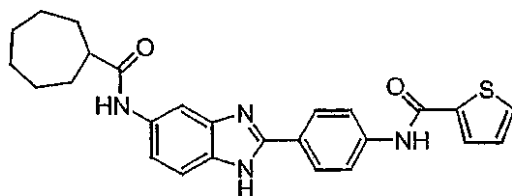
B-239



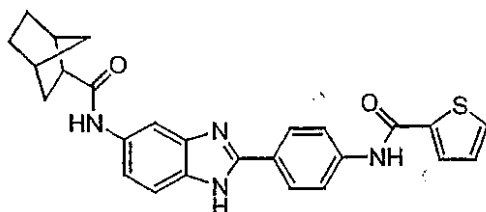
B-240



B-241



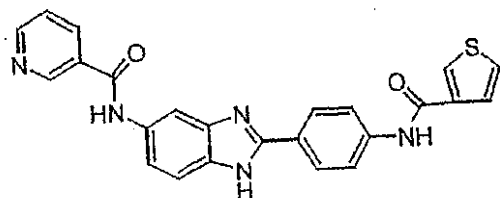
B-242



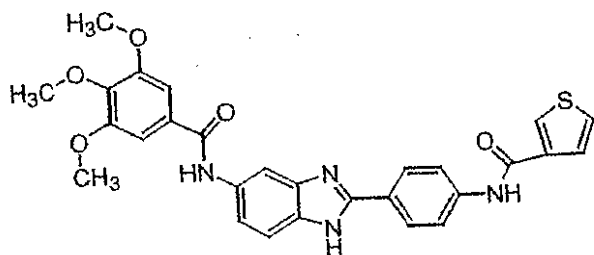
【 0 0 9 4】

【化 3 1】

B-246

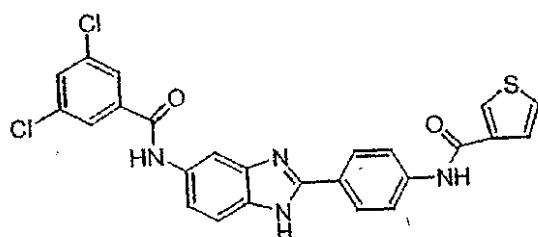


B-247



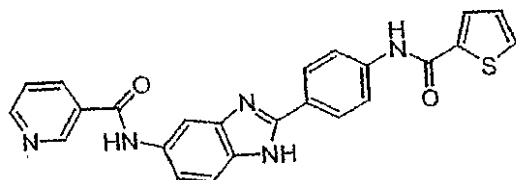
10

B-248

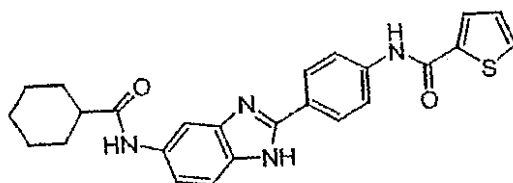


20

B-252

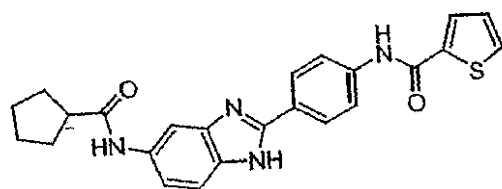


B-257

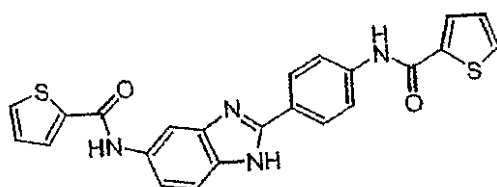


30

B-258

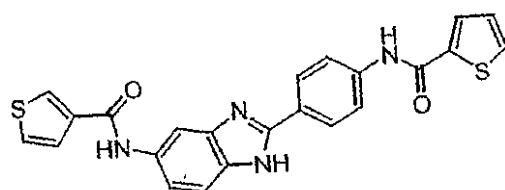


B-259



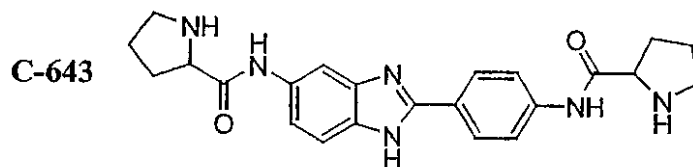
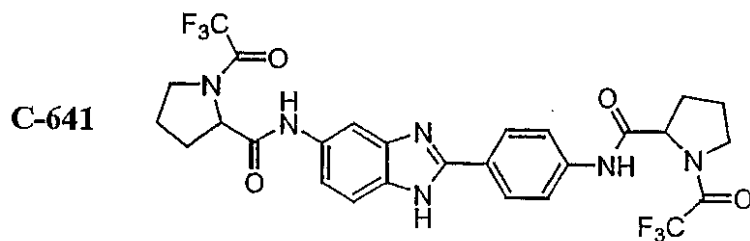
40

B-260

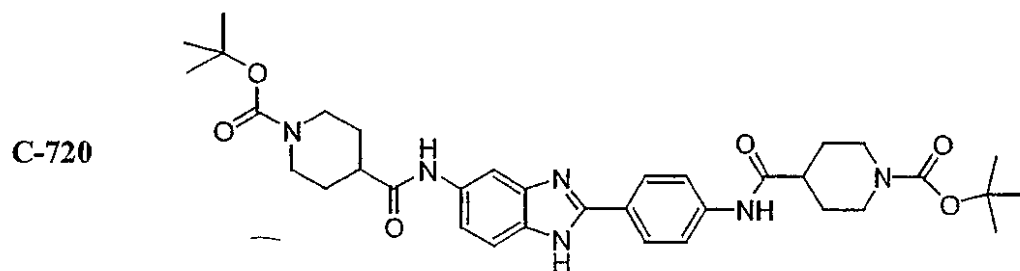


【 0 0 9 5 】

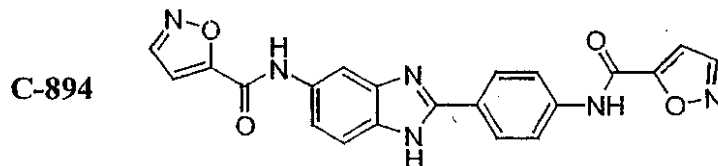
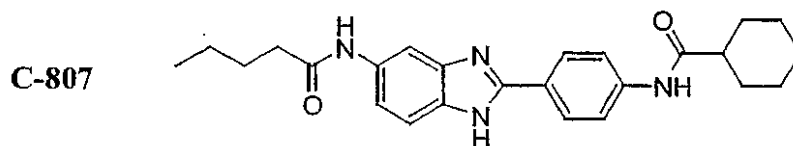
【化 3 2】



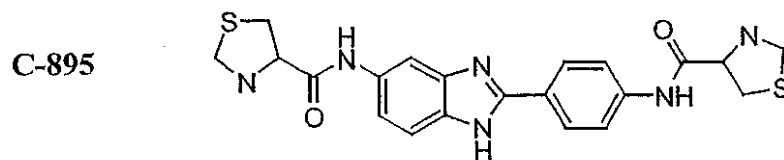
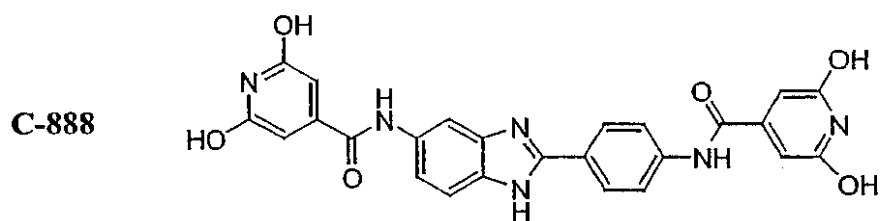
10



20



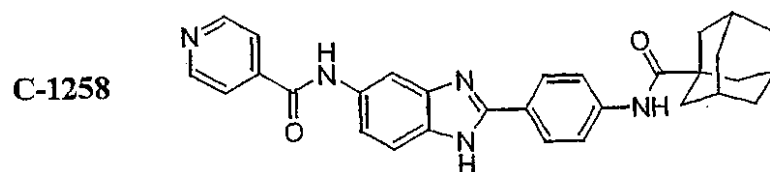
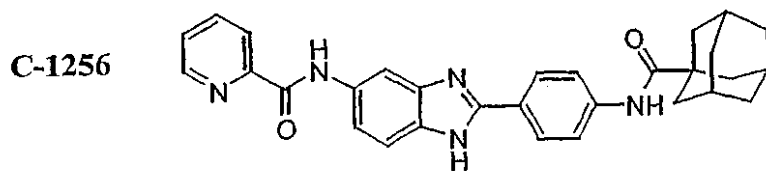
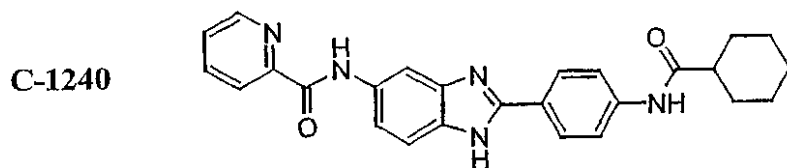
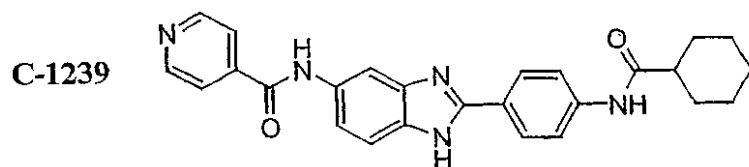
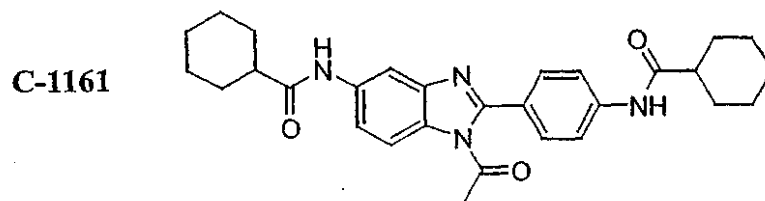
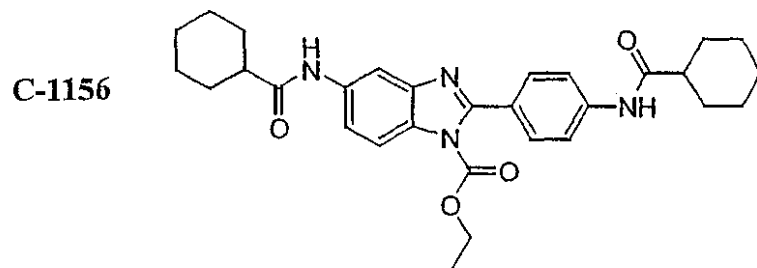
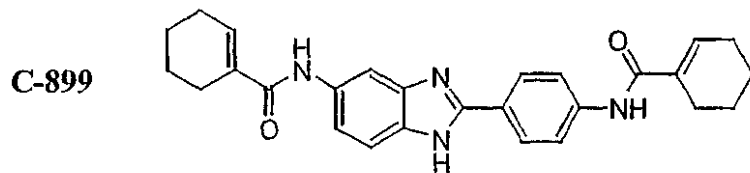
30



40

【 0 0 9 6 】

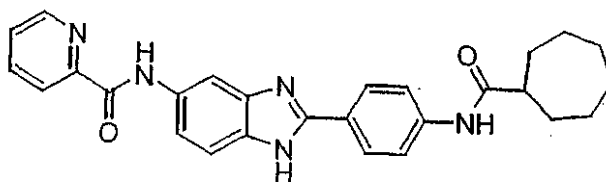
【化 3 3】



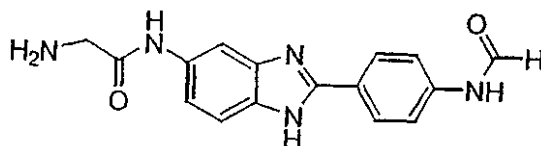
【 0 0 9 7 】

【化 3 4】

C-1259

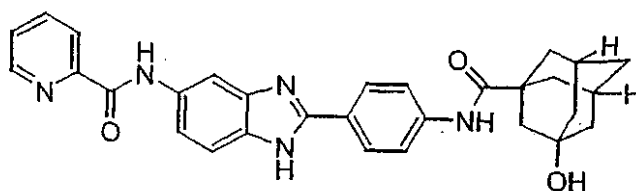


C-1300

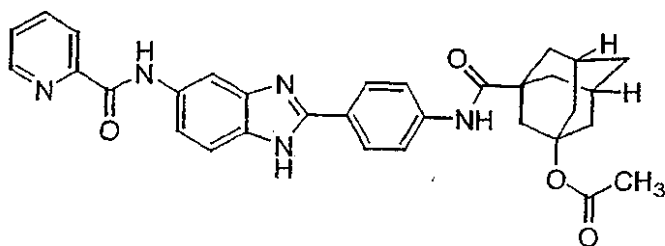


10

D-27

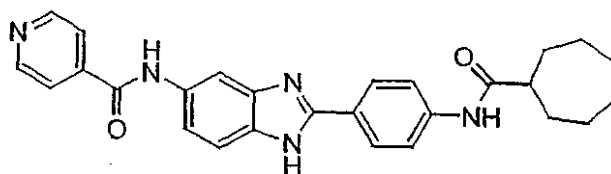


D-28

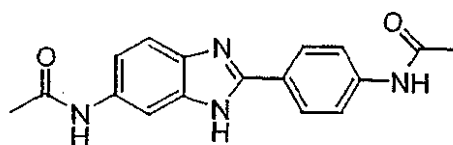


20

D-31

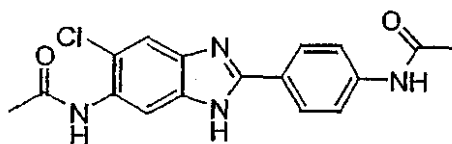


E-632

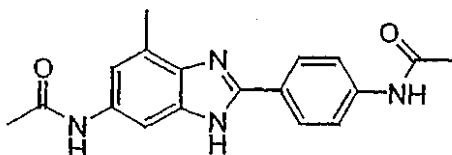


30

E-660

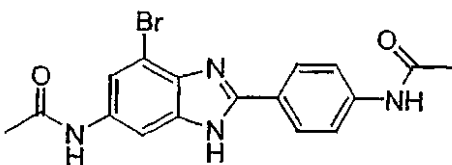


E-847



40

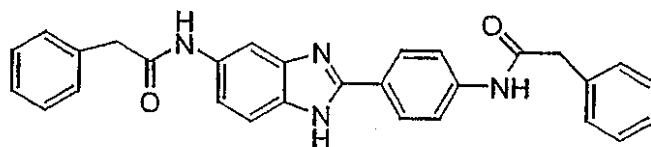
E-848



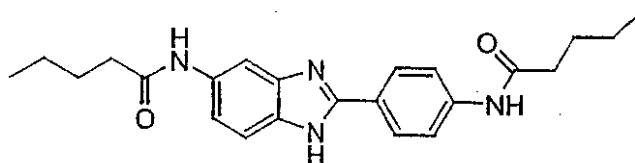
【 0 0 9 8 】

【化 3 5】

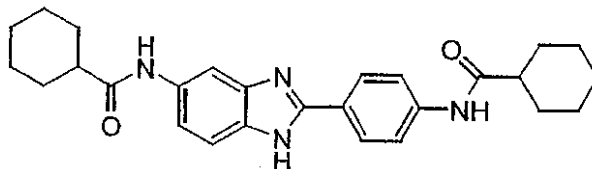
E-878



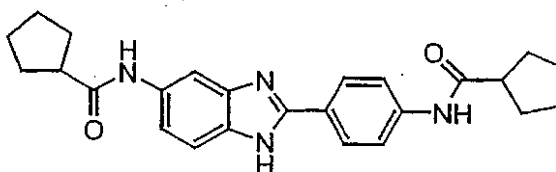
E-879



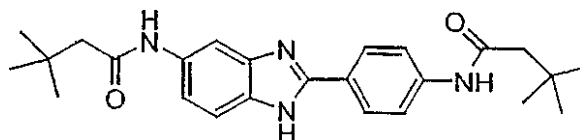
E-893



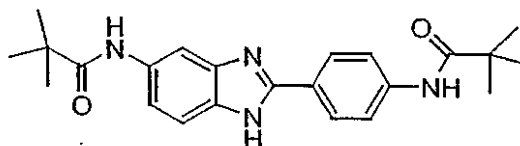
E-915



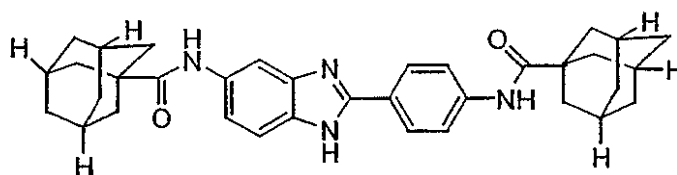
E-916



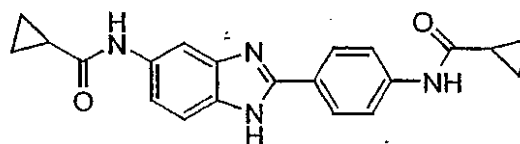
E-922



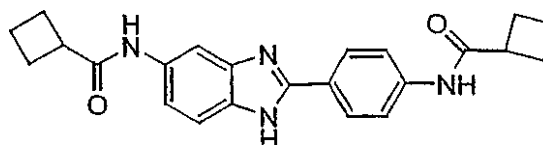
E-924



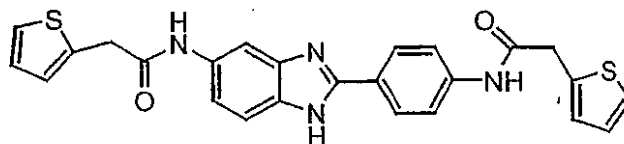
E-925



E-926



E-927



10

20

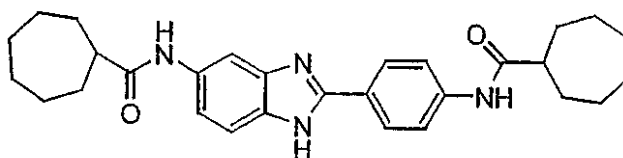
30

40

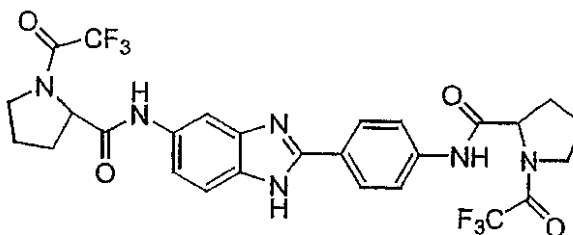
【 0 0 9 9 】

【化 3 6】

E-928

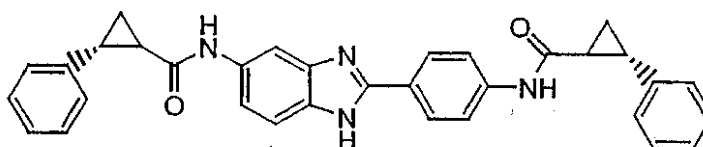


E-929

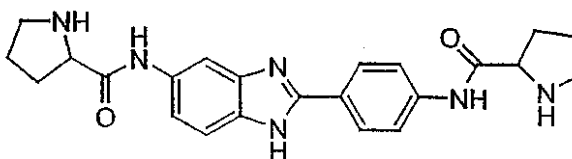


10

E-930

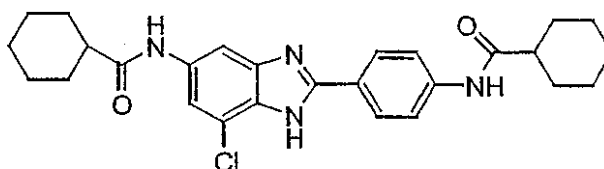


E-931

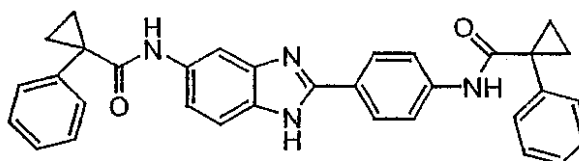


20

E-932

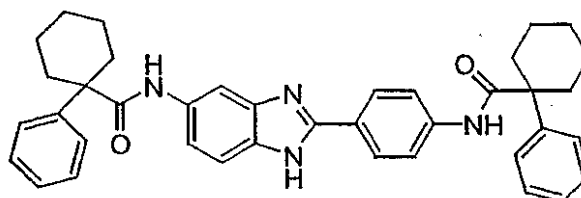


E-933

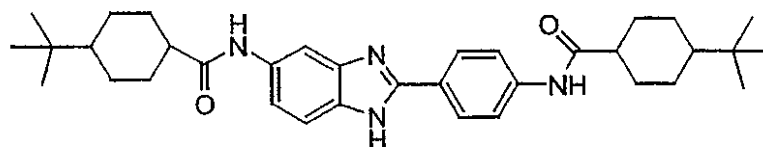


30

E-934

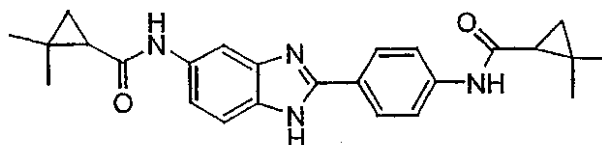


E-935



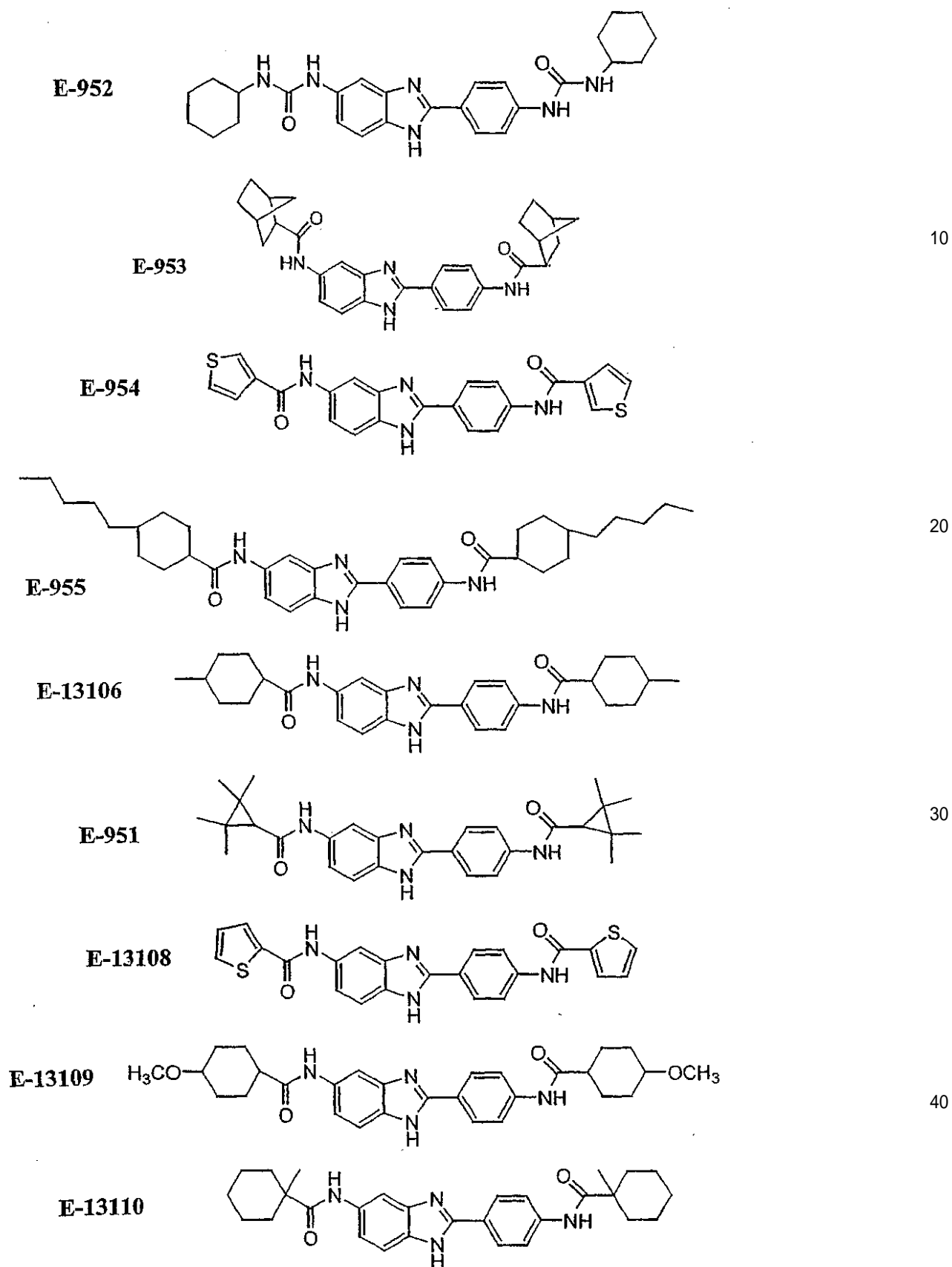
40

E-951



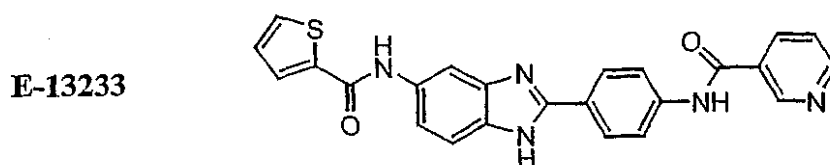
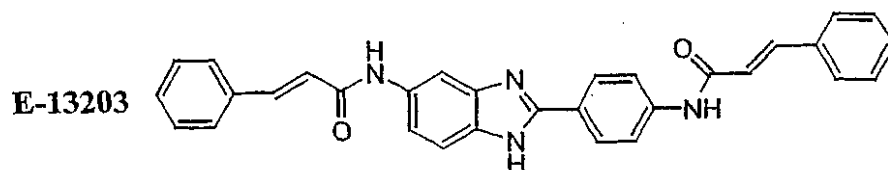
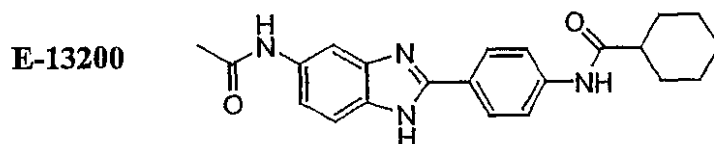
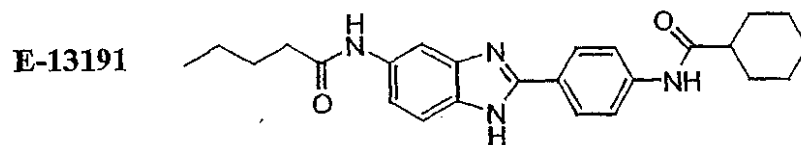
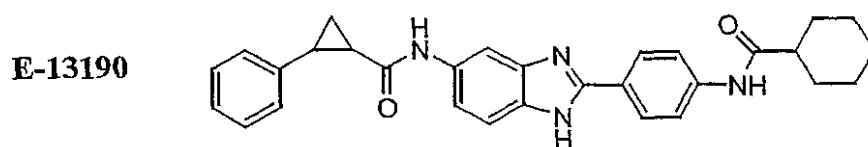
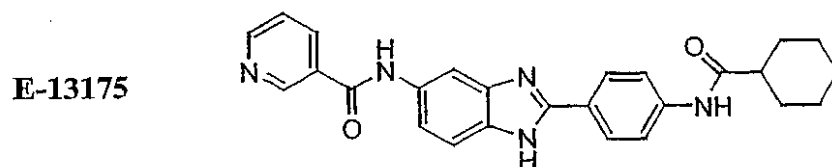
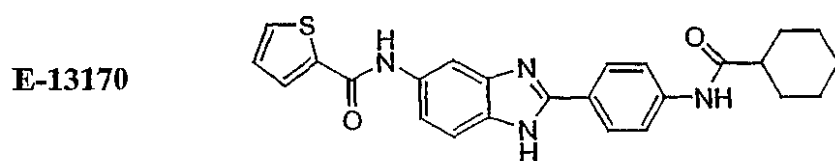
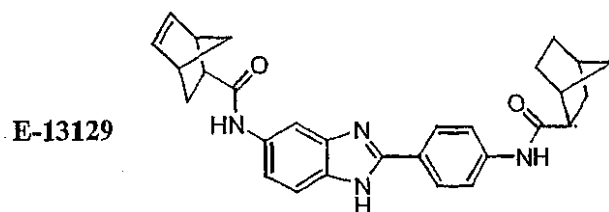
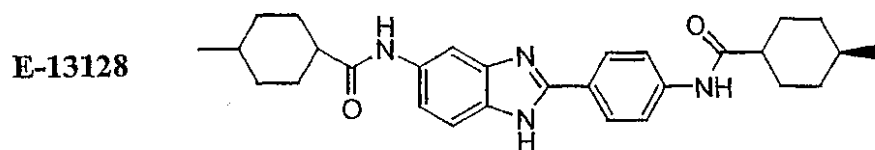
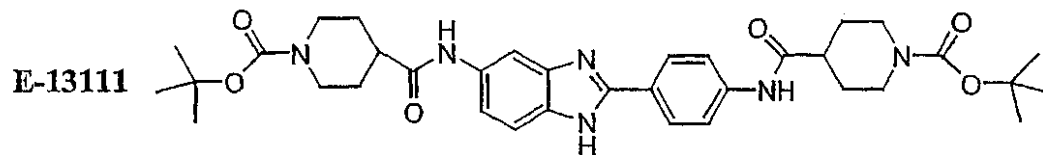
【 0 1 0 0 】

【化 3 7】



【 0 1 0 1 】

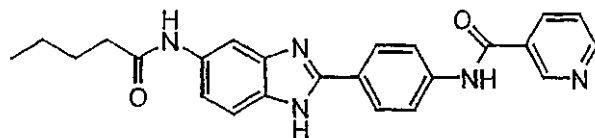
【化 3 8】



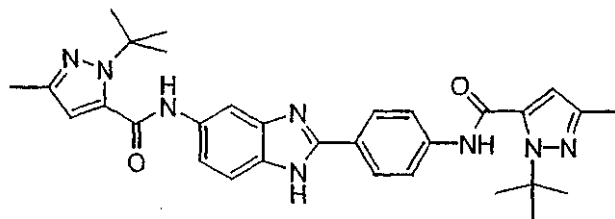
【 0 1 0 2 】

【化 3 9】

E-13234

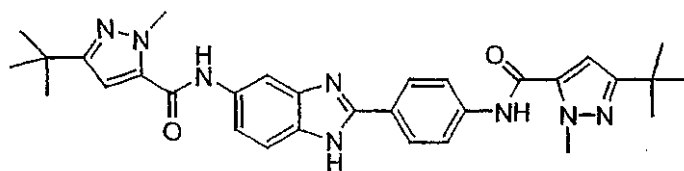


E-13238

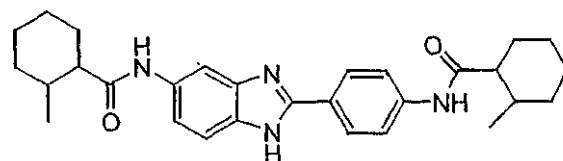


10

E-13239

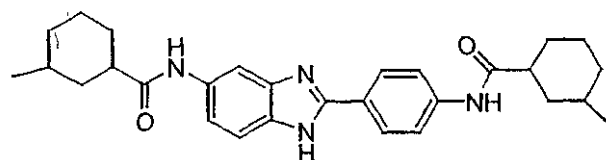


E-13240

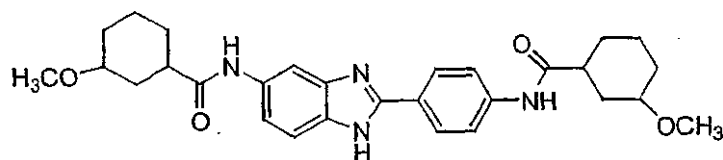


20

E-13241

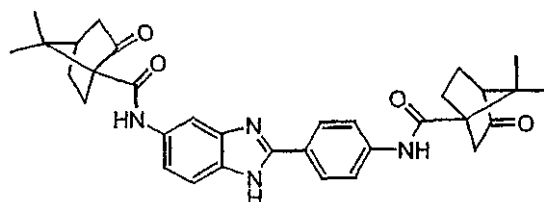


E-13242

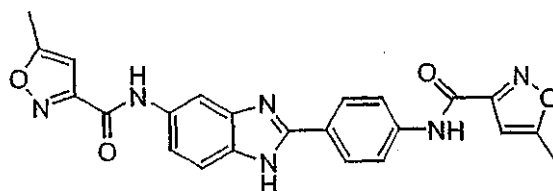


30

E-13243

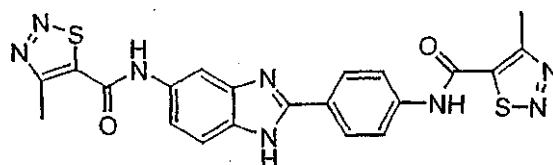


E-13248



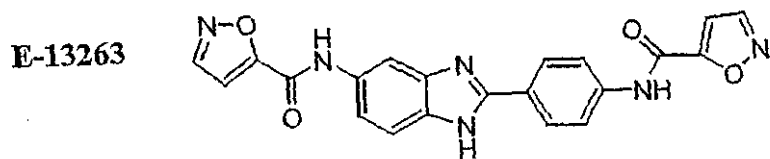
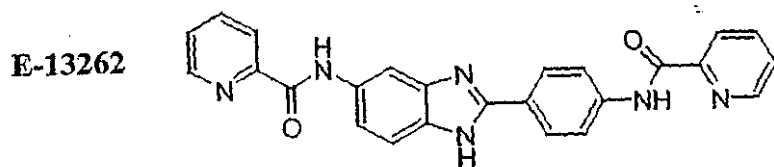
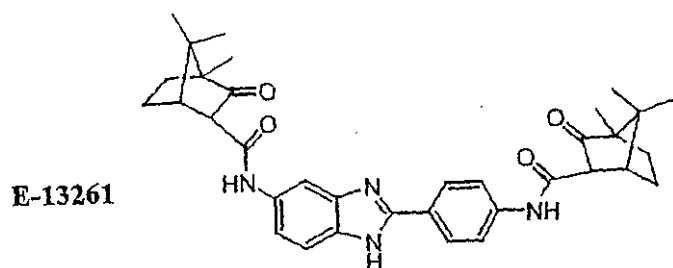
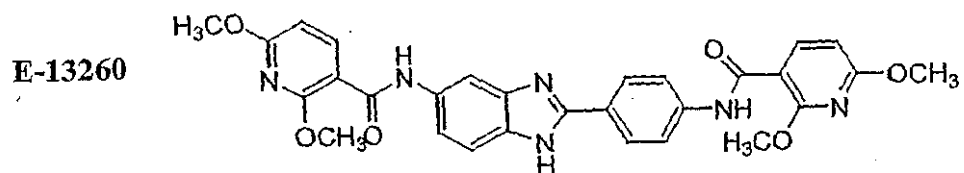
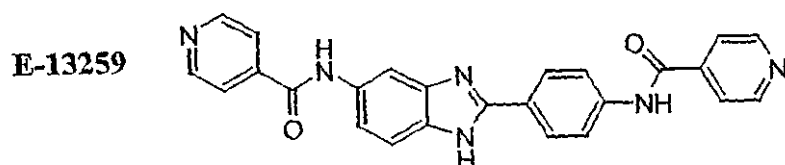
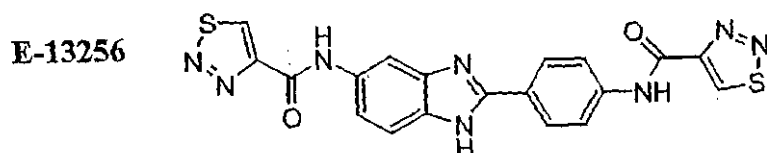
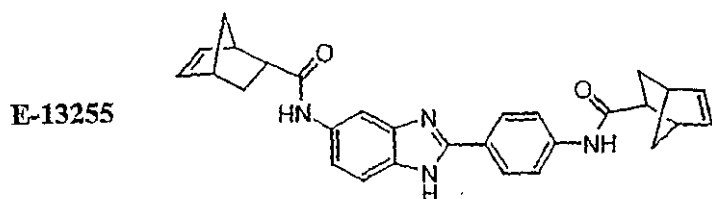
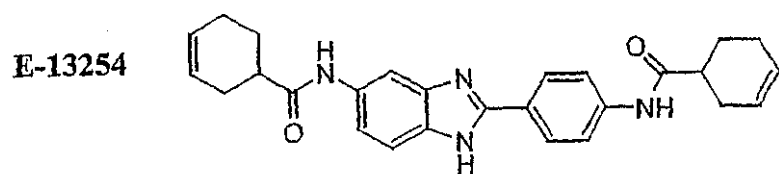
40

E-13249



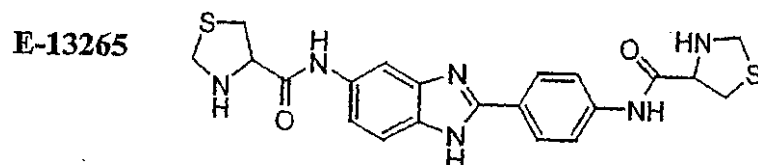
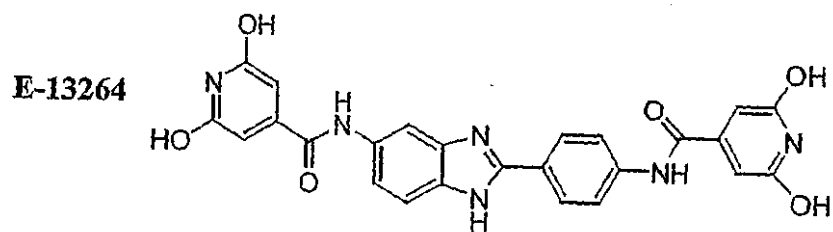
【 0 1 0 3 】

【化 4 0】

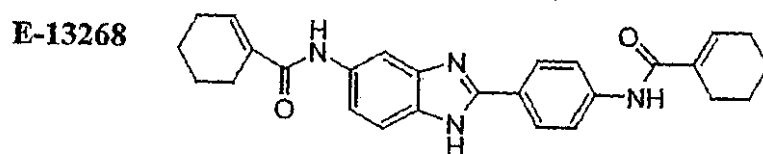
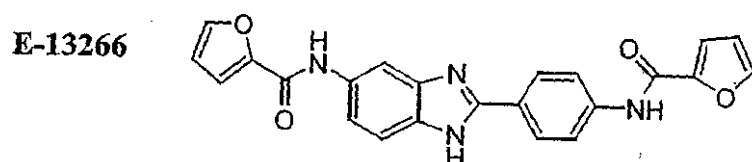


【 0 1 0 4】

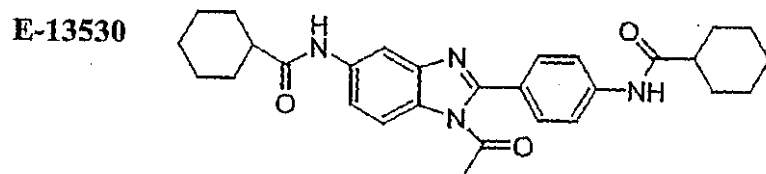
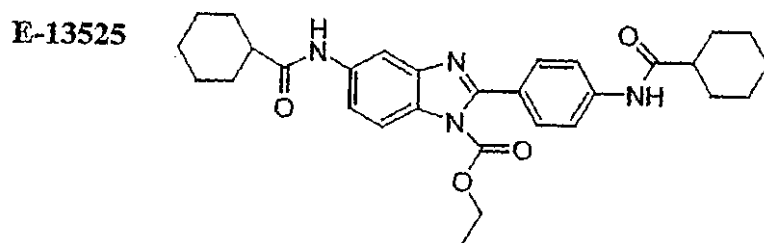
【化 4 1】



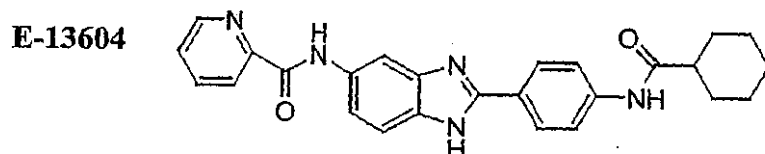
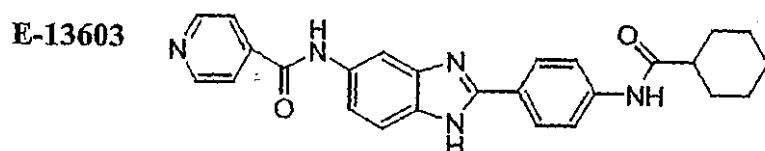
10



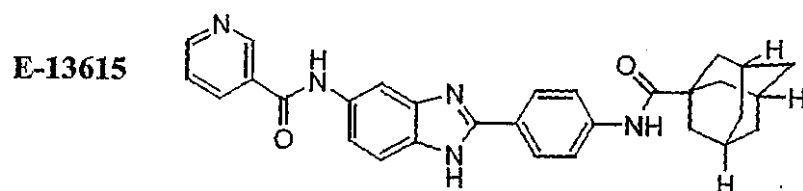
20



30

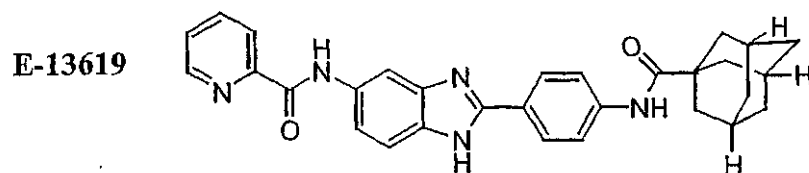
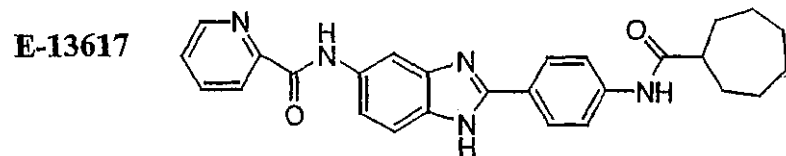


40

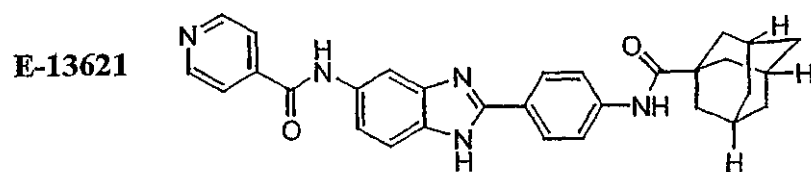
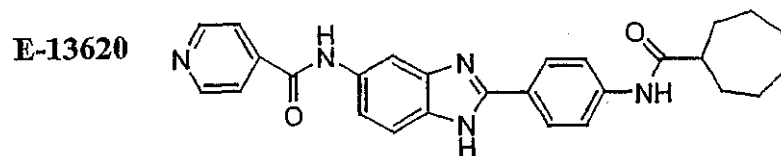


【 0 1 0 5 】

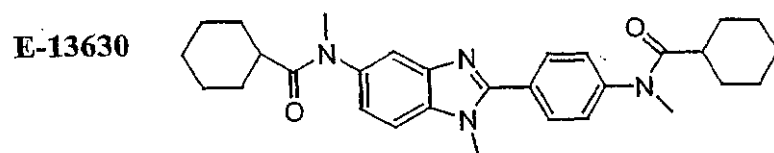
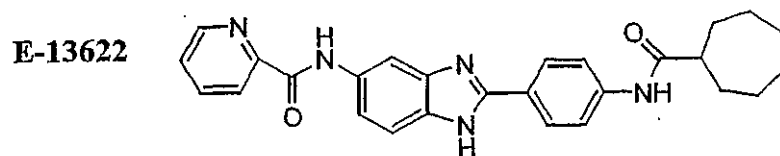
【化 4 2】



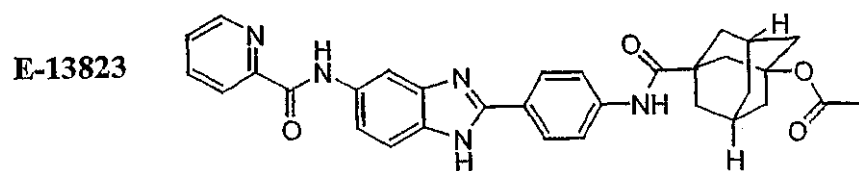
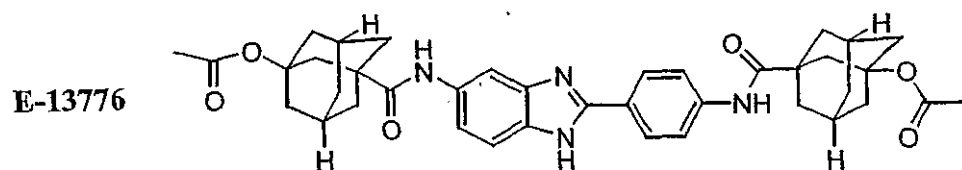
10



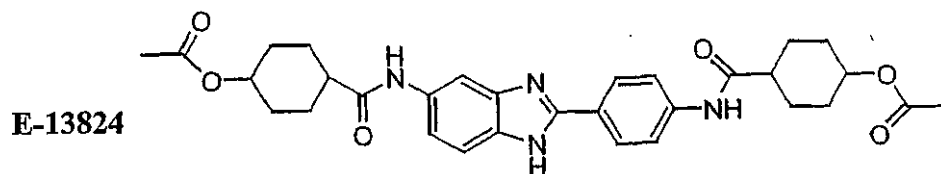
20



30

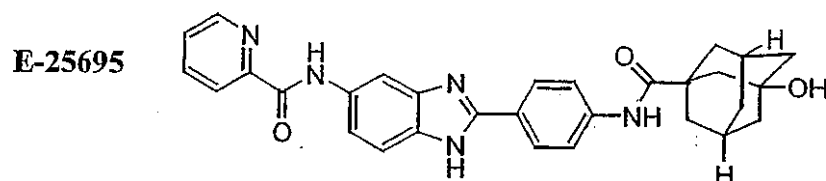
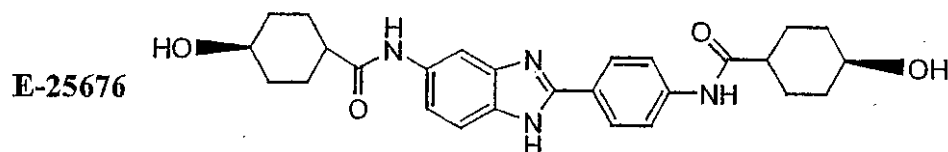
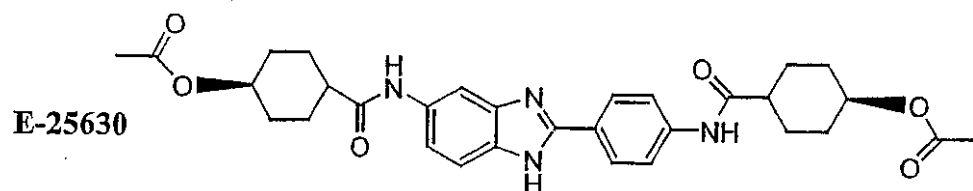


40



【 0 1 0 6 】

【化 4 3】



10

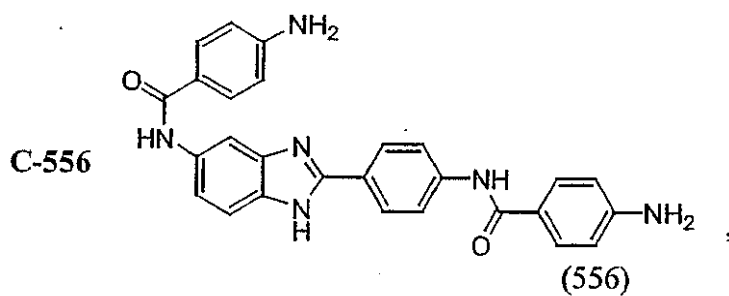
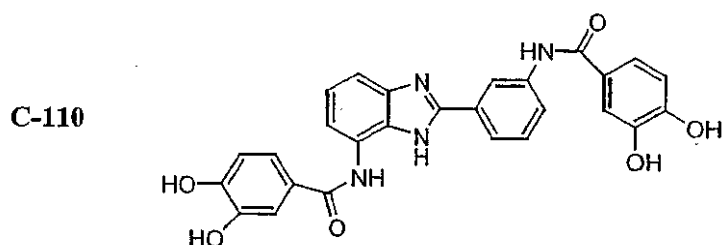
【 0 1 0 7 】

好適な、類 B の好ましい実施形態の特定の化合物は、以下の構造式、または医薬上許容され得る塩もしくは溶媒和化合物によって示される。

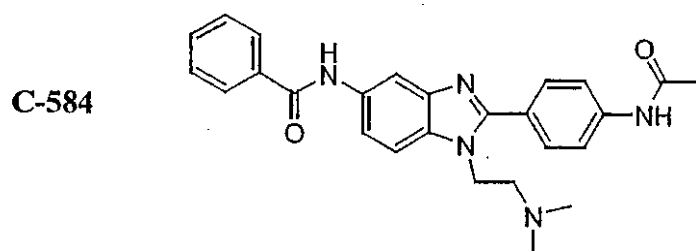
20

【 0 1 0 8 】

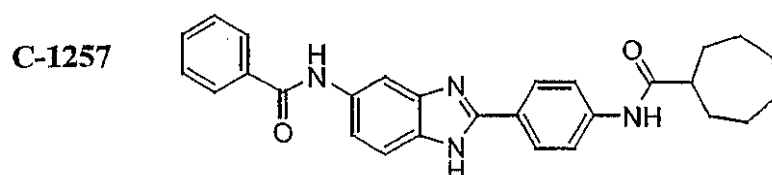
【化 4 4】



30



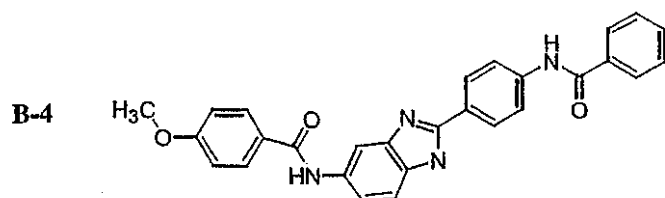
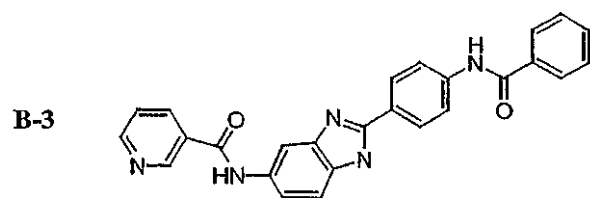
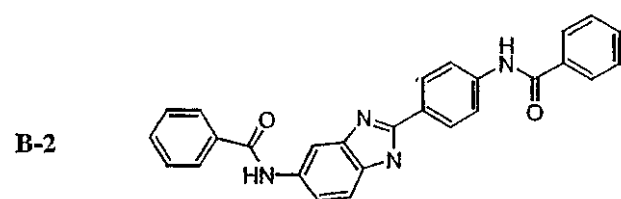
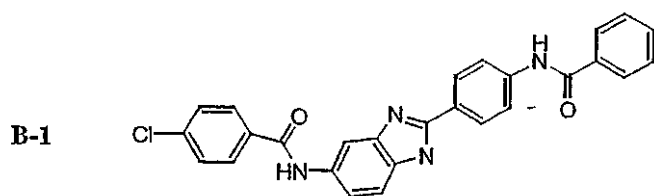
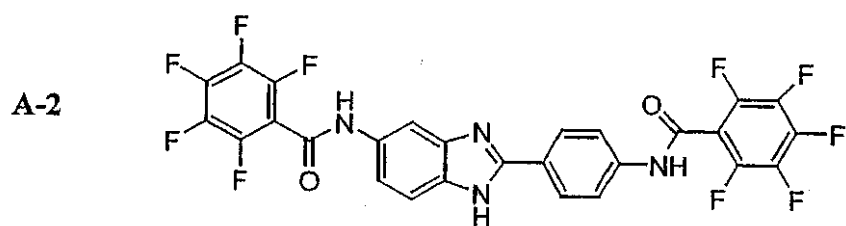
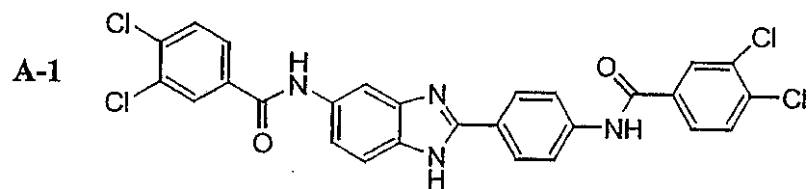
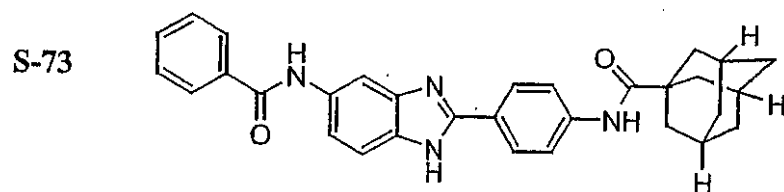
40



50

【 0 1 0 9 】

【 化 4 5 】



10

20

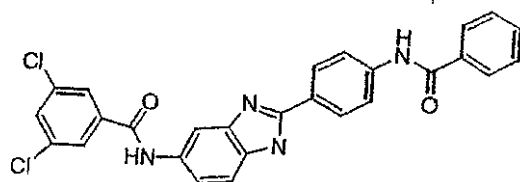
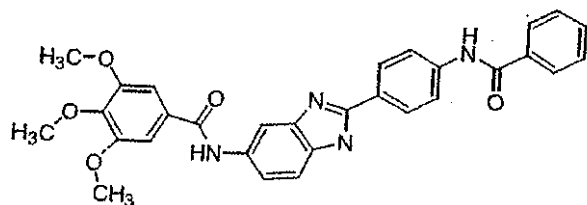
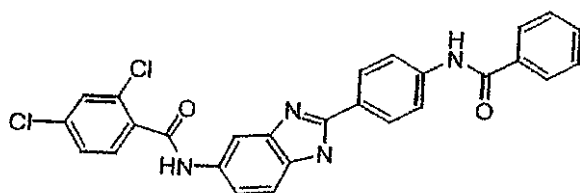
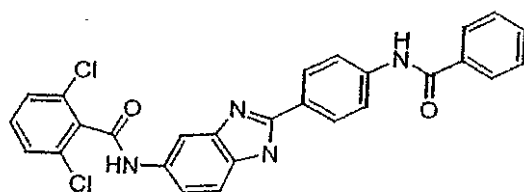
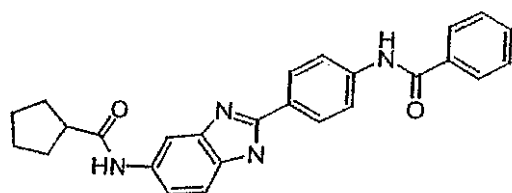
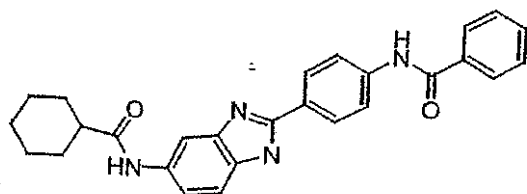
30

40

50

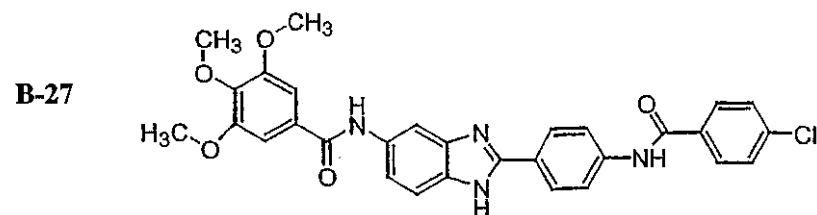
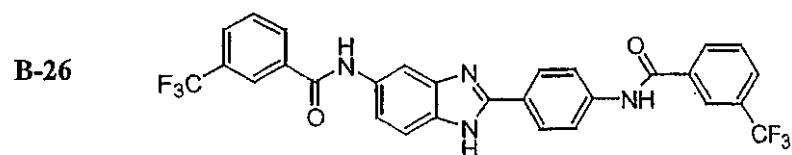
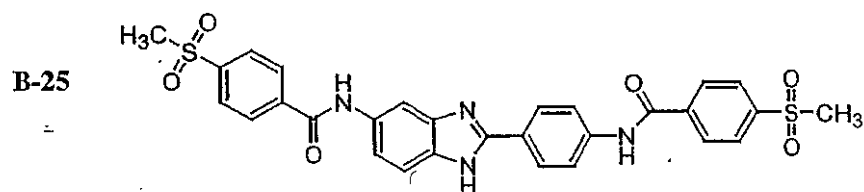
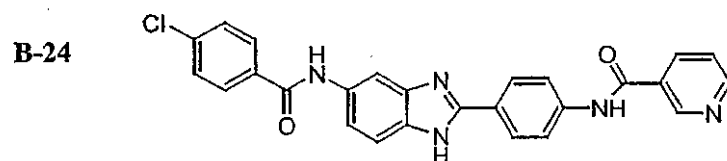
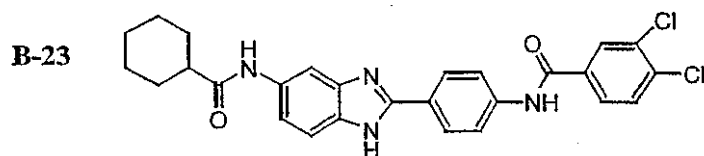
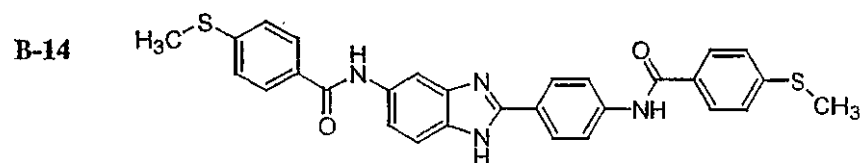
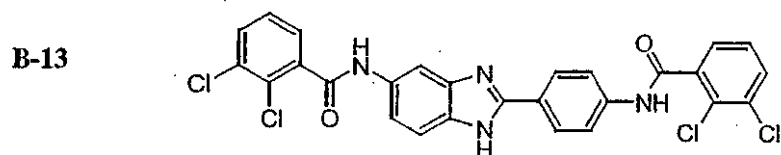
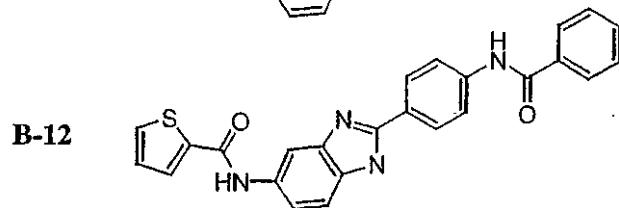
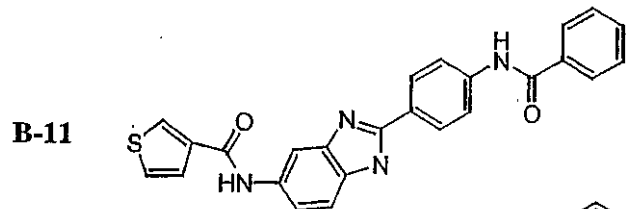
【 0 1 1 0 】

【 化 4 6 】

B-5**B-6****B-7****B-8****B-9****B-10**

【 0 1 1 1 】

【化 4 7】



10

20

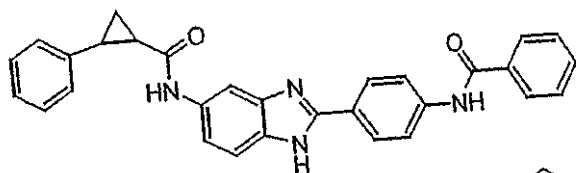
30

40

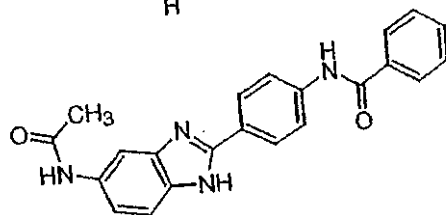
【 0 1 1 2 】

【化 4 8】

B-29

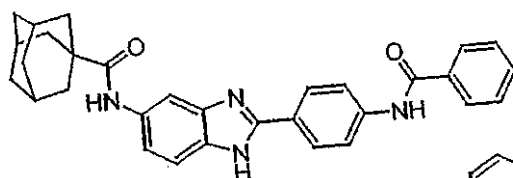


B-30

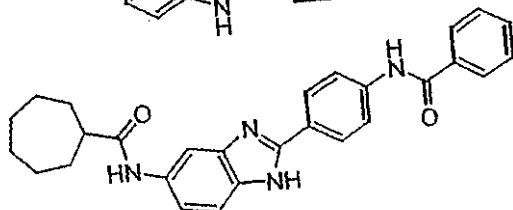


10

B-31

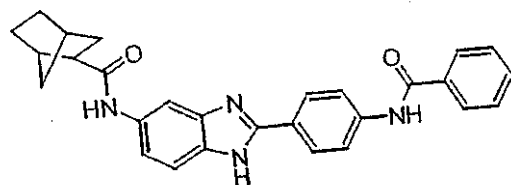


B-32

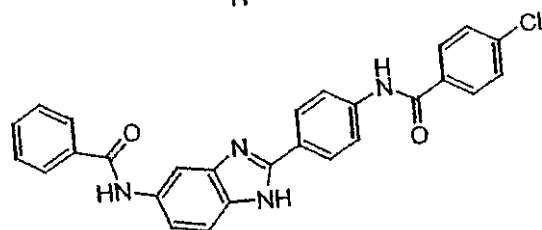


20

B-33

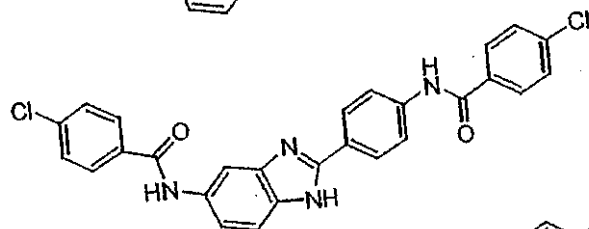


B-34

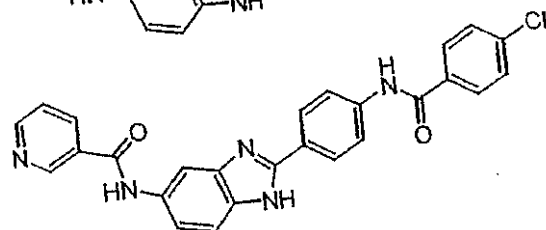


30

B-35



B-36

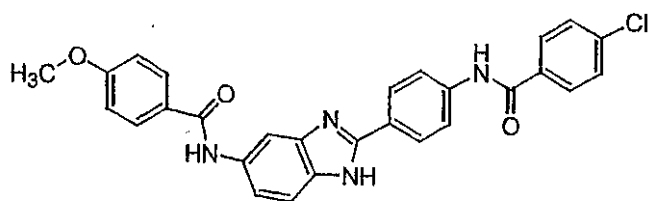


40

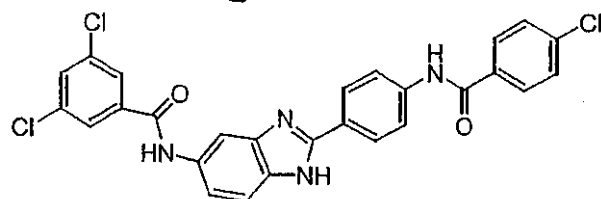
【 0 1 1 3 】

【化 4 9】

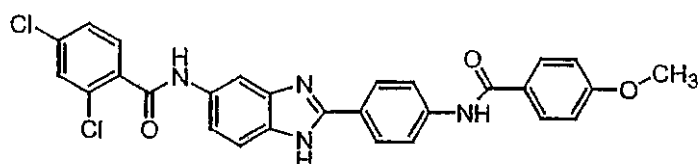
B-37



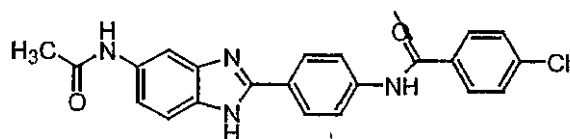
B-38



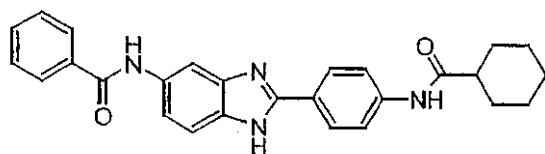
B-40



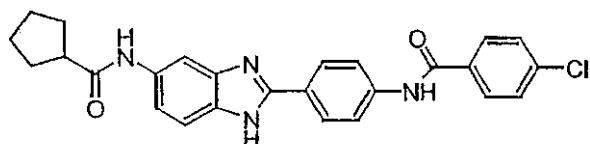
B-41



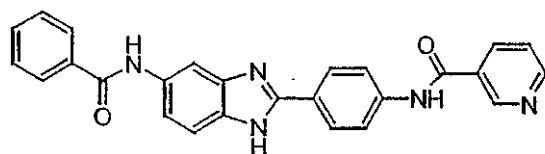
B-42



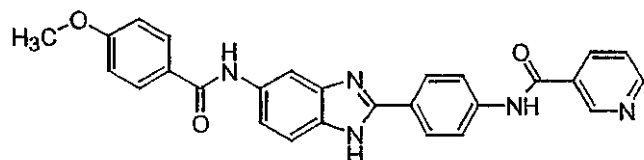
B-43



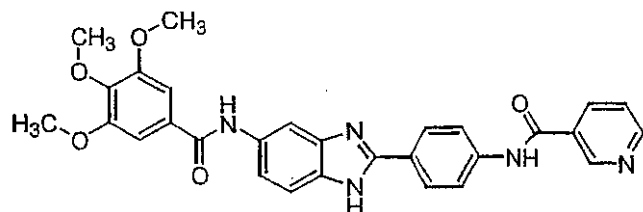
B-44



B-45

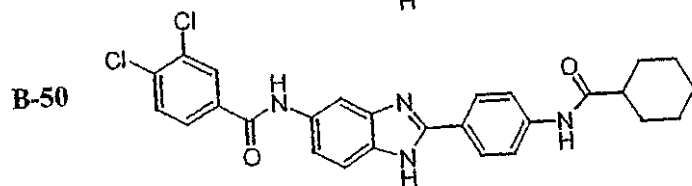
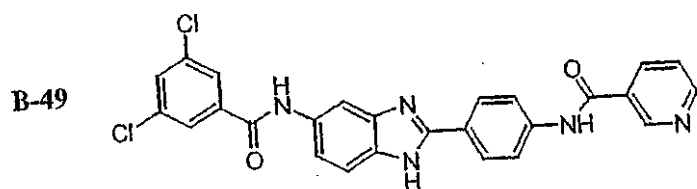


B-48

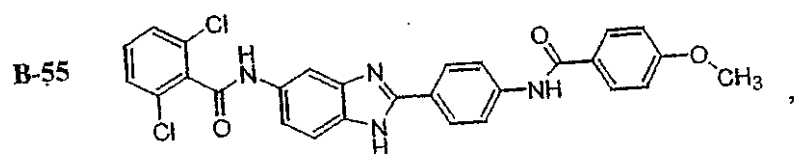
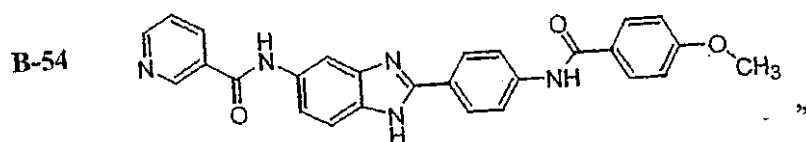


【 0 1 1 4 】

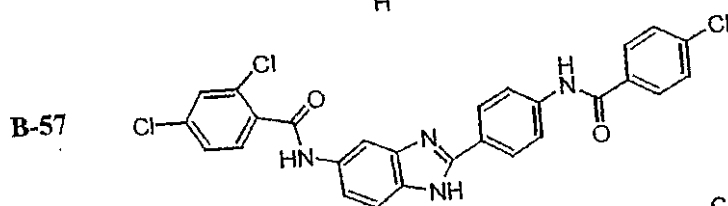
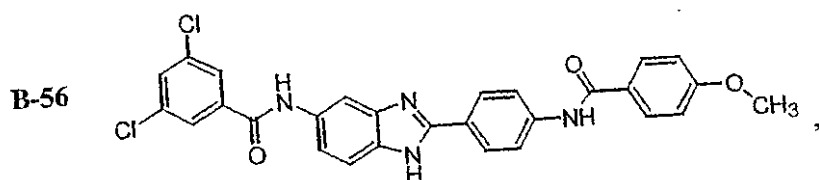
【化 5 0】



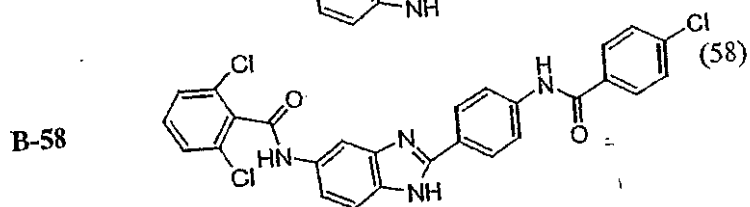
10



20



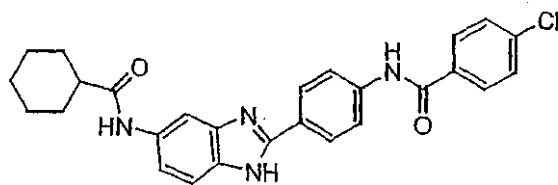
30



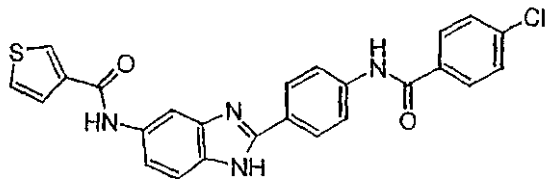
【 0 1 1 5 】

【化 5 1】

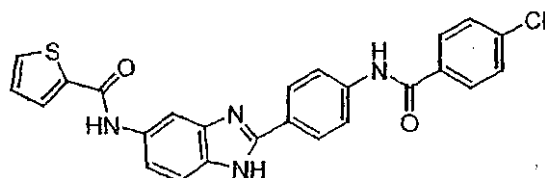
B-59



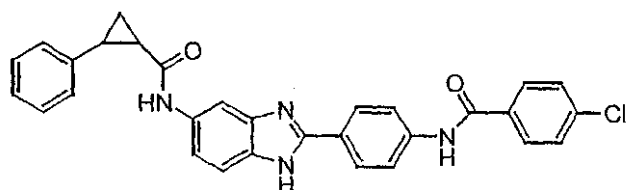
B-60



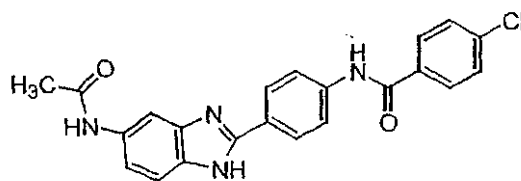
B-61



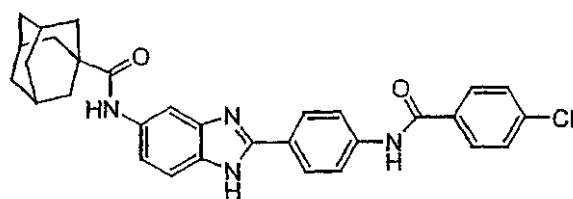
B-62



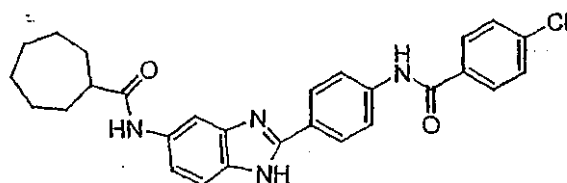
B-63



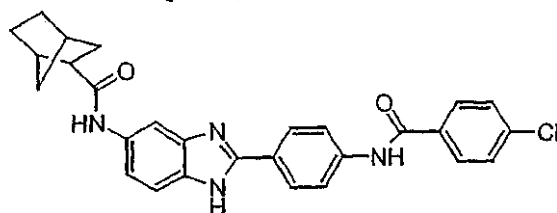
B-64



B-65

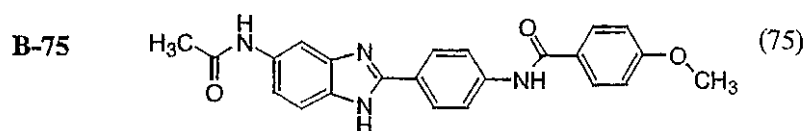
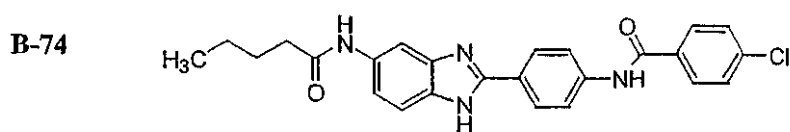
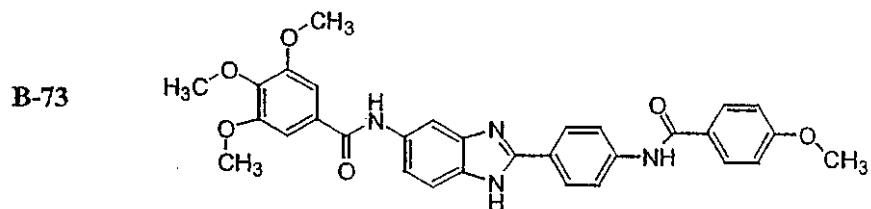
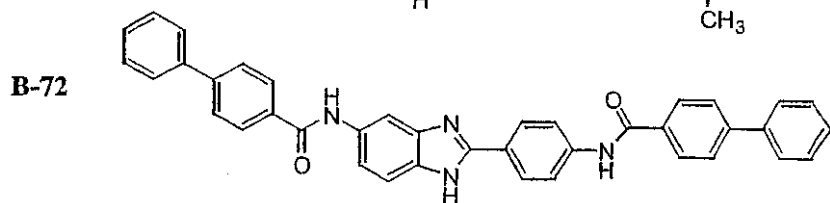
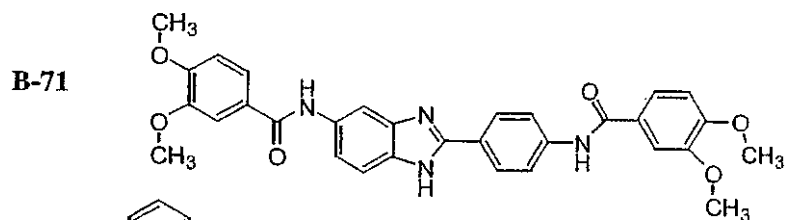
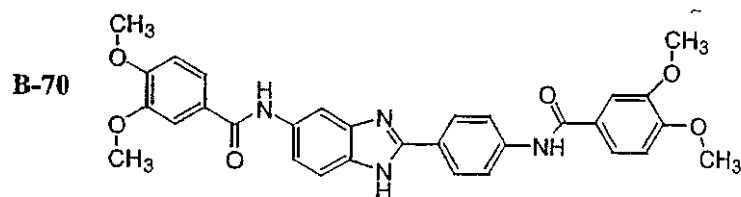
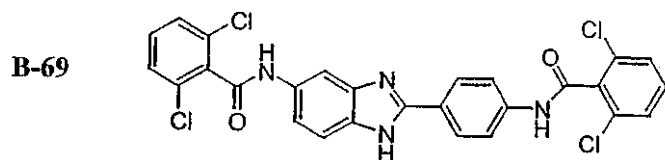
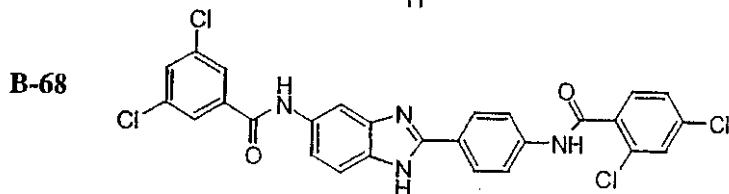
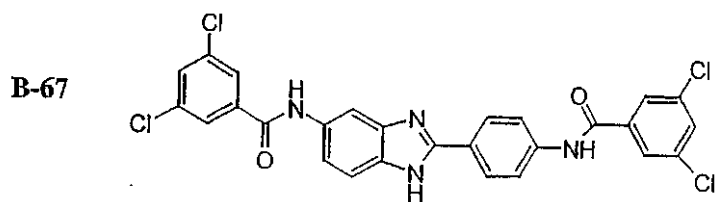


B-66



【 0 1 1 6 】

【化 5 2】



【 0 1 1 7 】

10

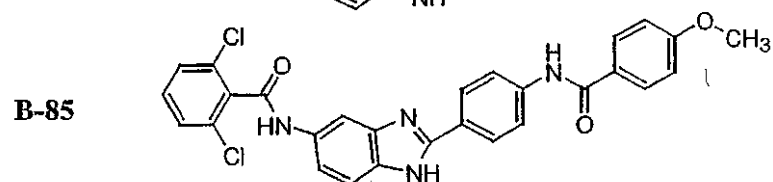
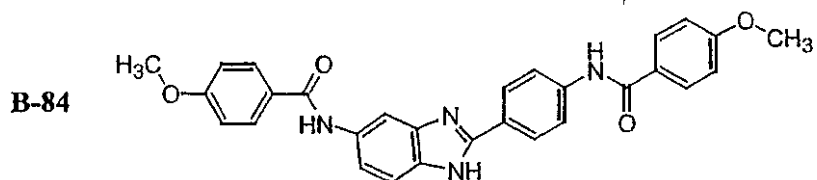
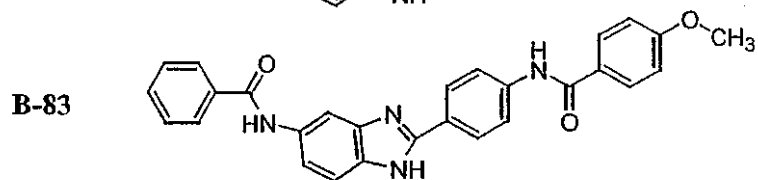
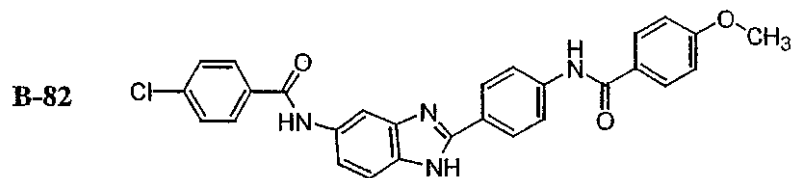
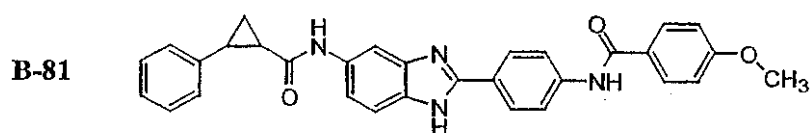
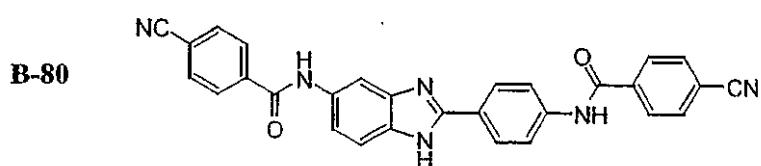
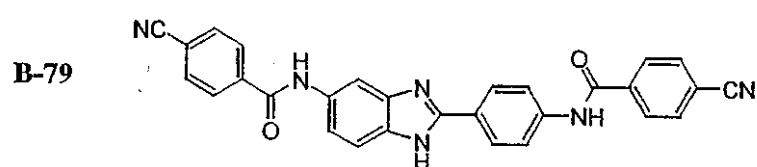
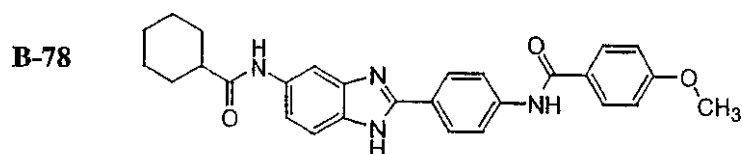
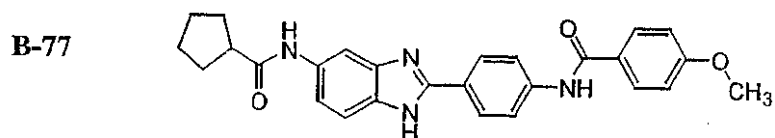
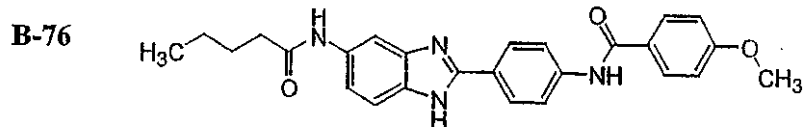
20

30

40

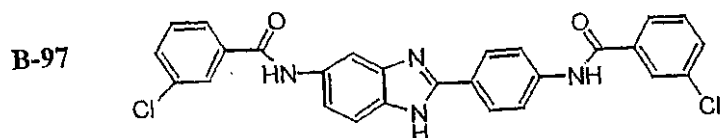
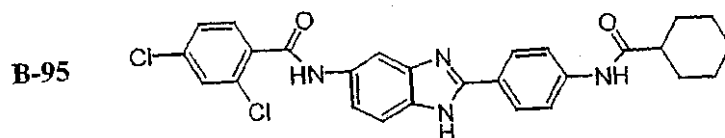
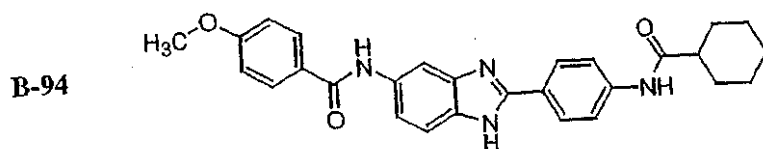
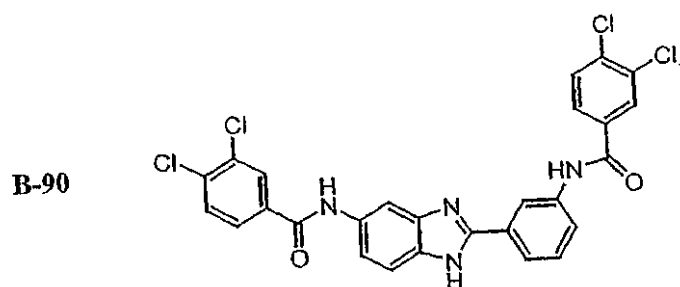
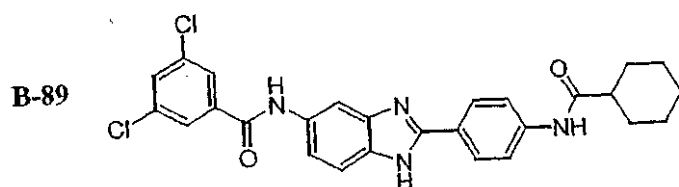
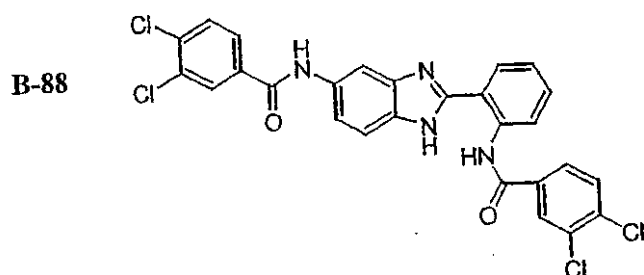
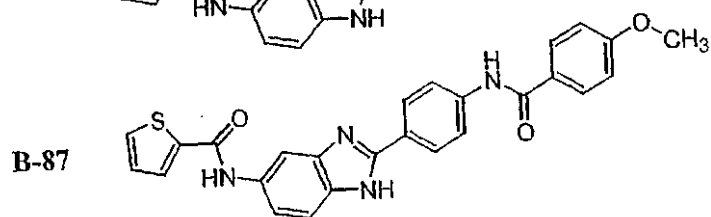
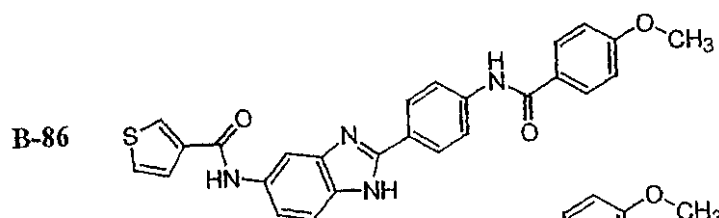
50

【化 5 3】



【 0 1 1 8 】

【化 5 4】



10

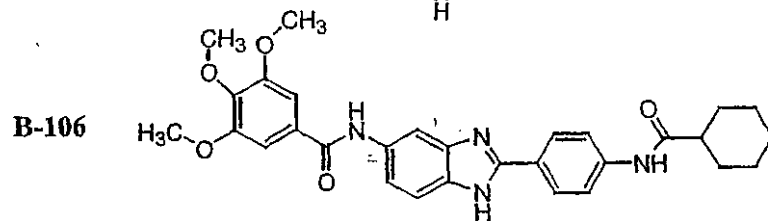
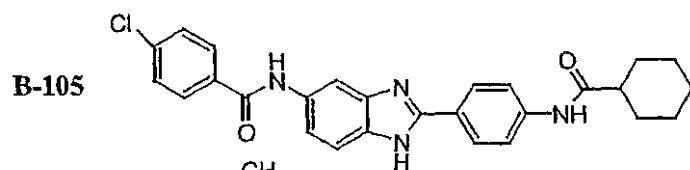
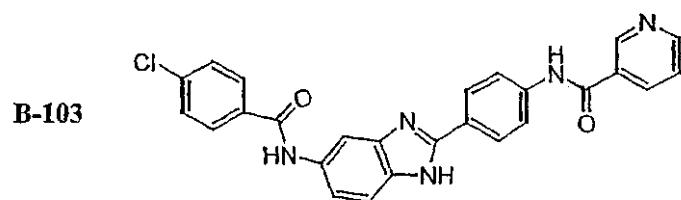
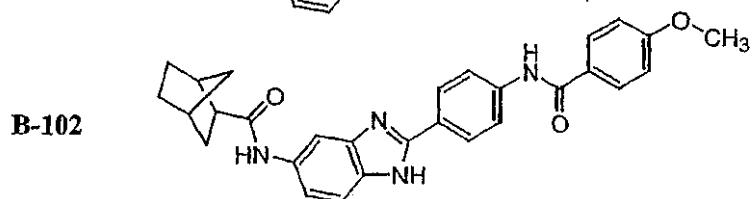
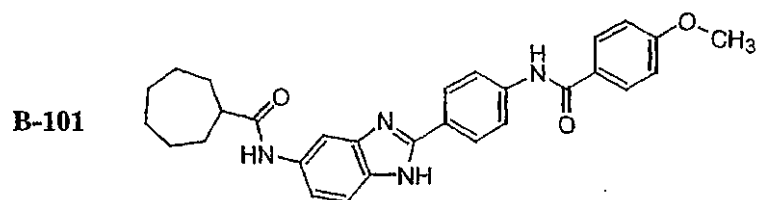
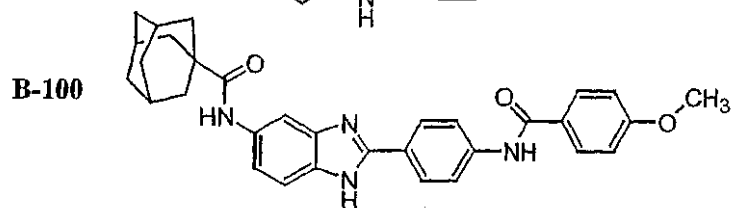
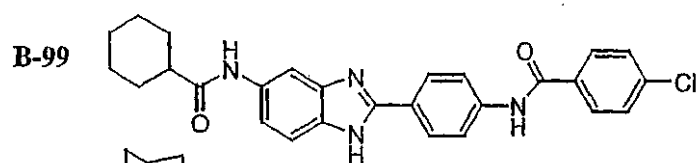
20

30

40

【 0 1 1 9 】

【化 5 5】



10

20

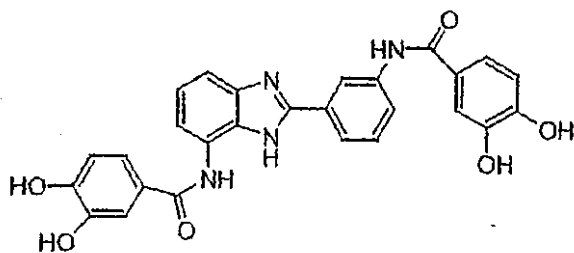
30

40

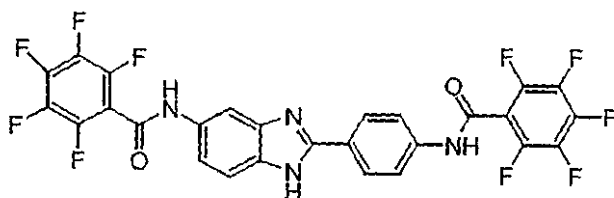
【 0 1 2 0 】

【化 5 6】

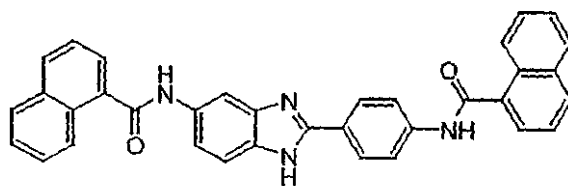
B-110



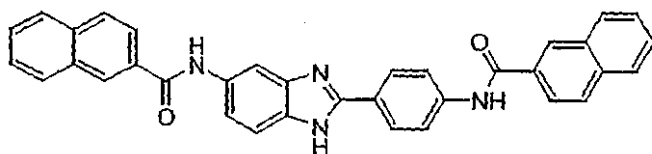
B-111



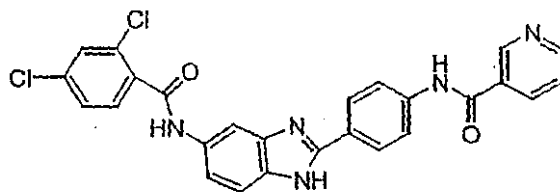
B-112



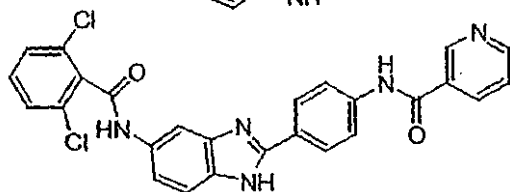
B-113



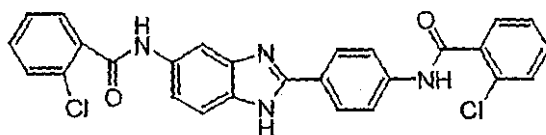
B-115



B-116



B-141



10

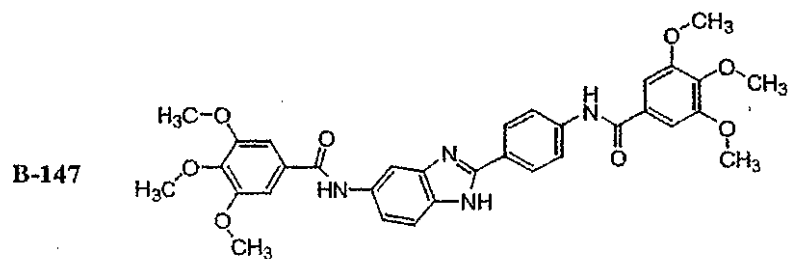
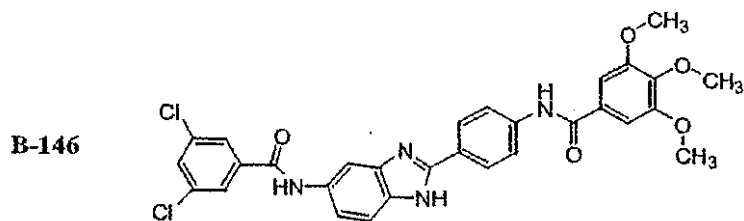
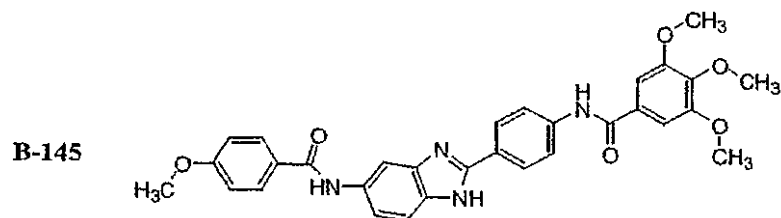
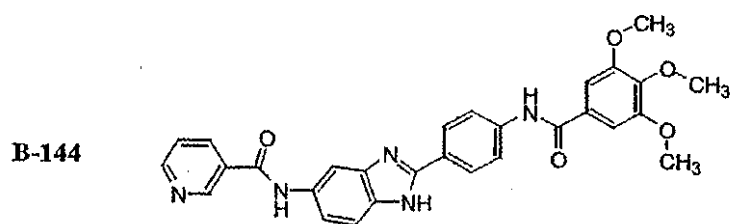
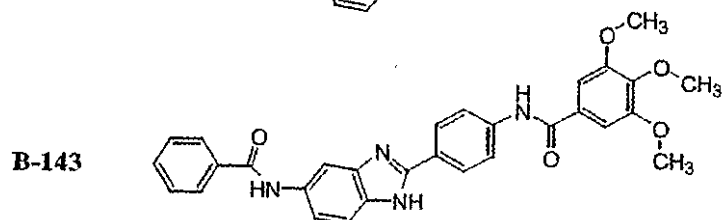
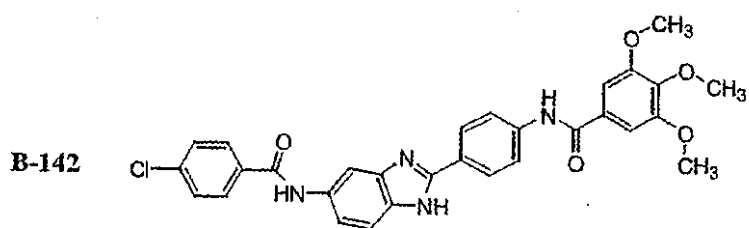
20

30

40

【 0 1 2 1 】

【化 5 7】



10

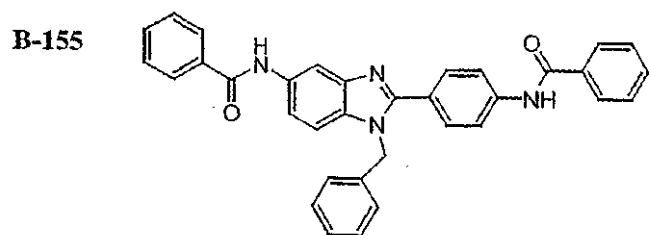
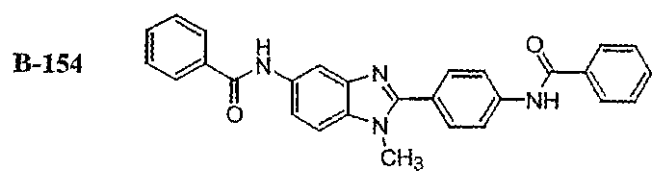
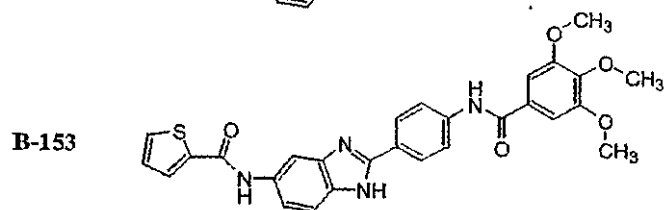
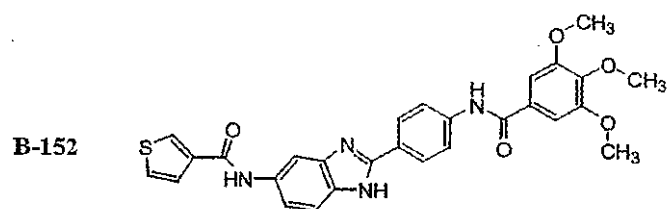
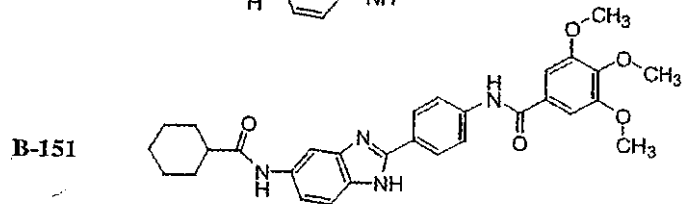
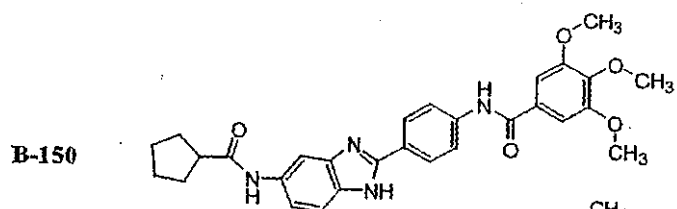
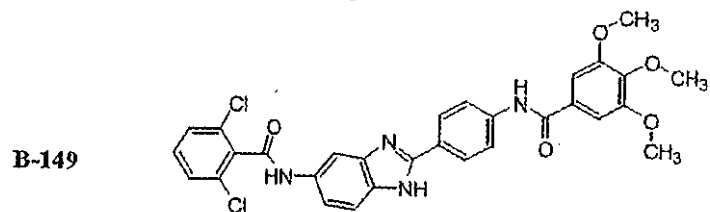
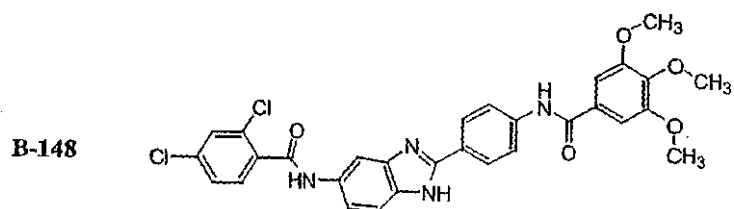
20

30

40

【 0 1 2 2 】

【化 5 8】



10

20

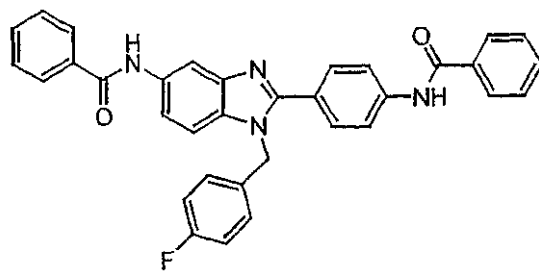
30

40

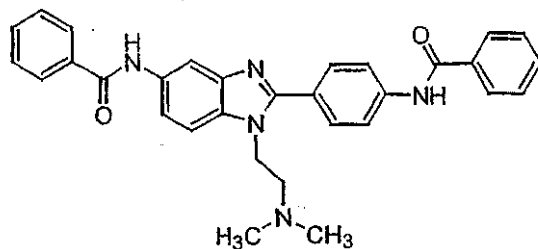
【 0 1 2 3 】

【化 5 9】

B-156

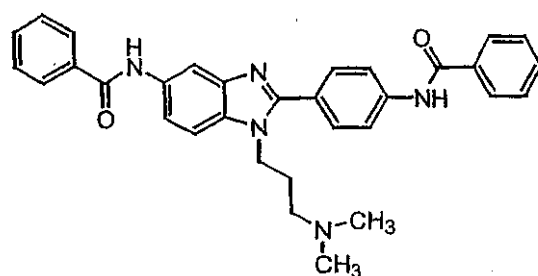


B-157



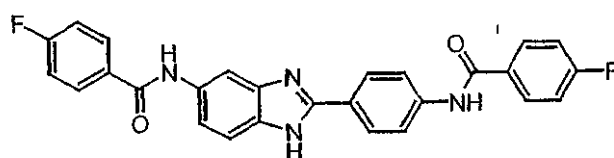
10

B-158



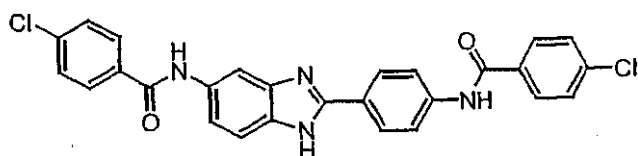
20

B-159

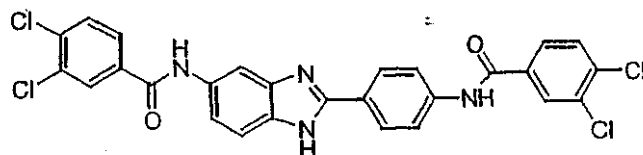


30

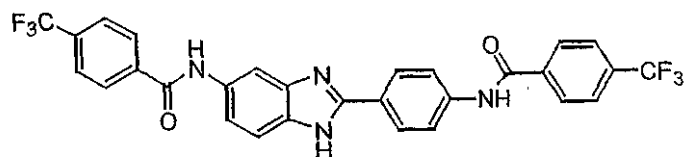
B-160



B-161



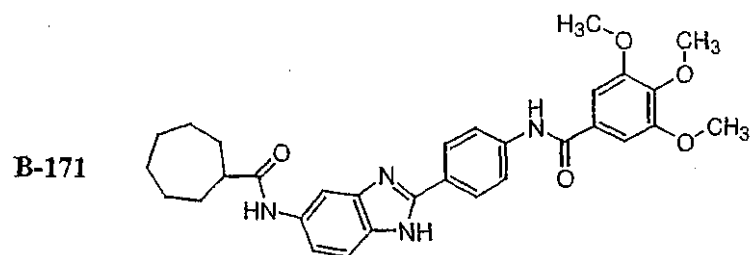
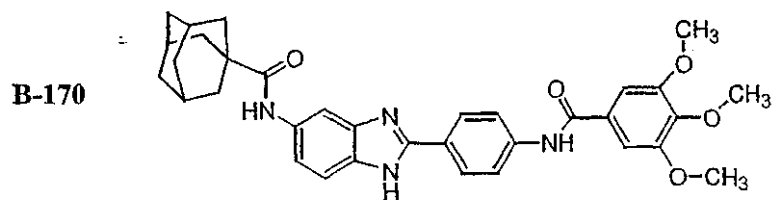
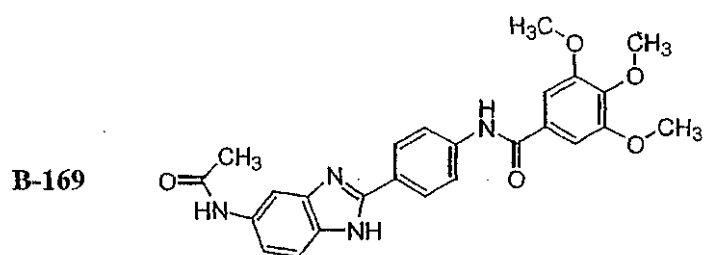
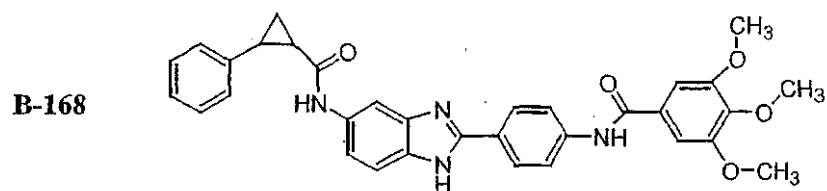
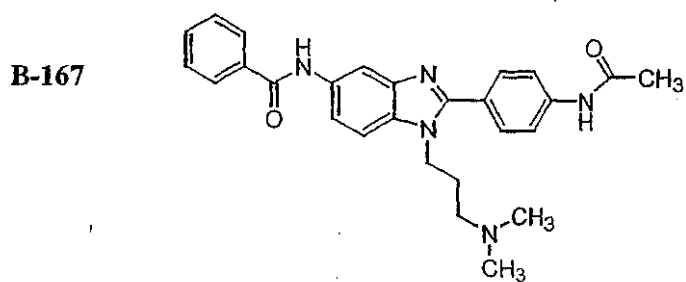
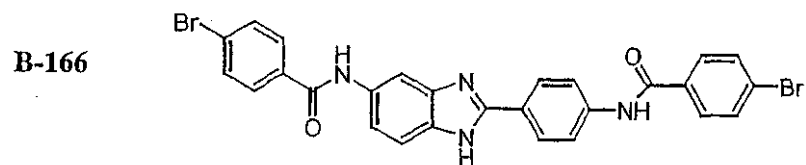
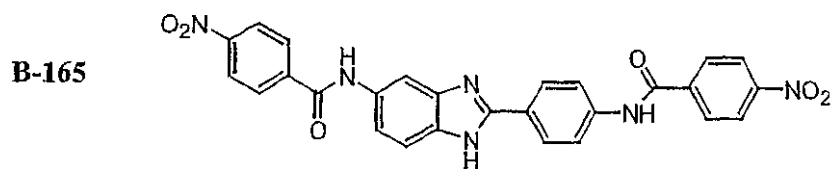
B-162



40

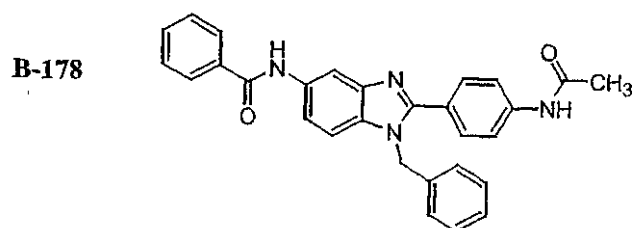
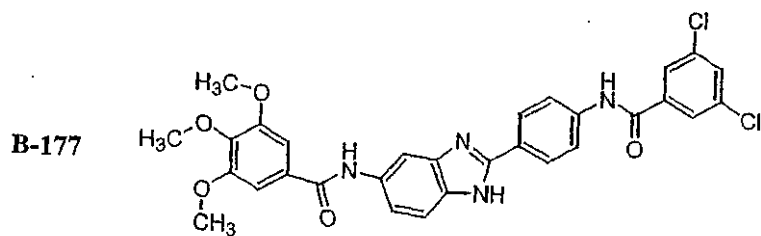
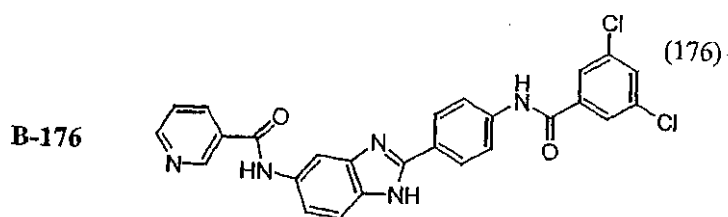
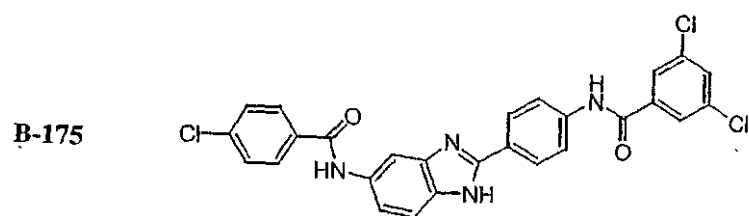
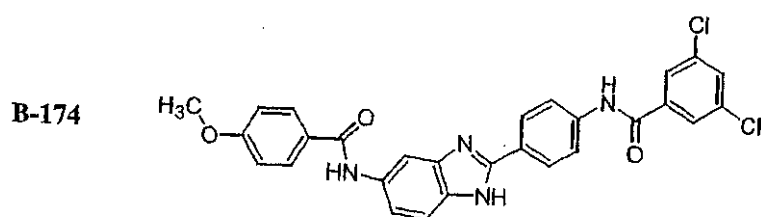
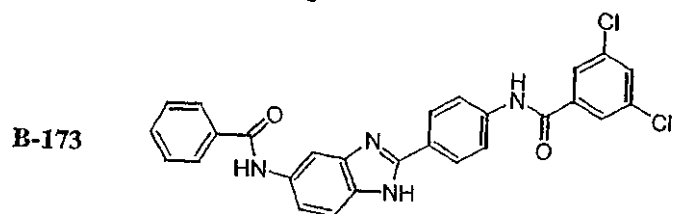
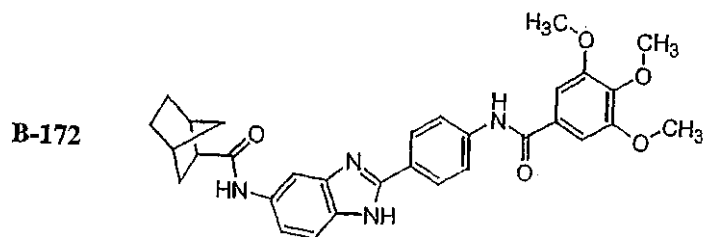
【 0 1 2 4】

【化 6 0】



【 0 1 2 5】

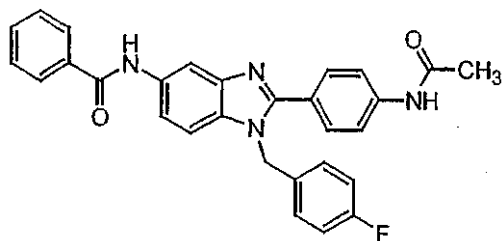
【化 6 1】



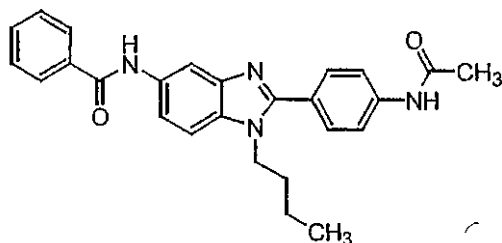
【 0 1 2 6 】

【化 6 2】

B-179

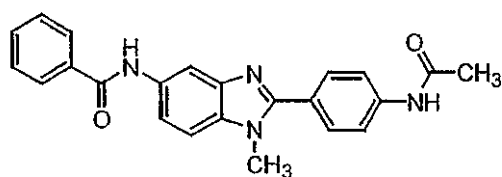


B-180



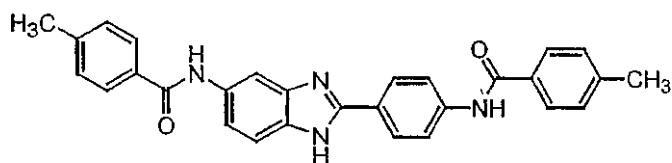
10

B-181

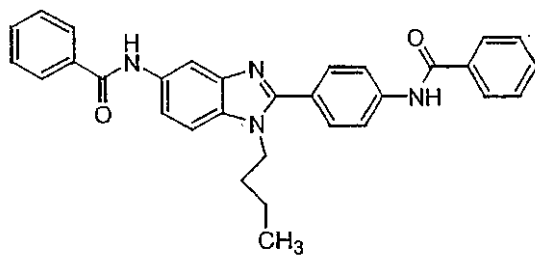


20

B-182

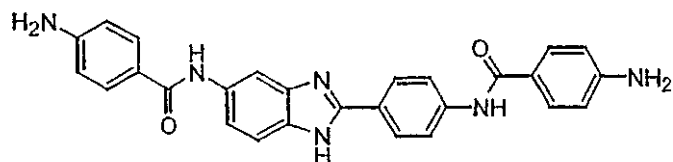


B-183



30

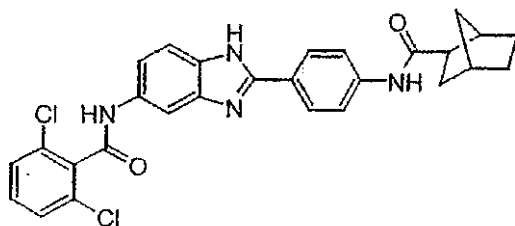
B-184



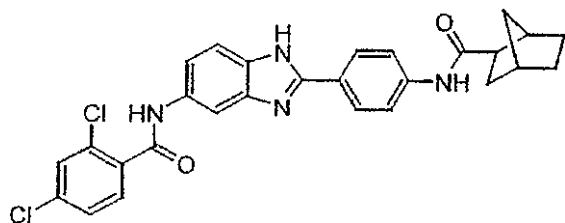
【 0 1 2 7 】

【化 6 3】

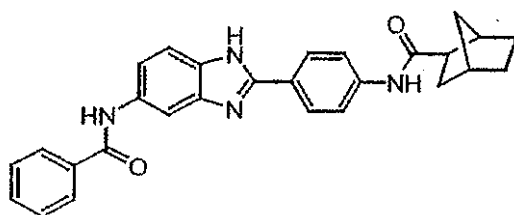
B-187



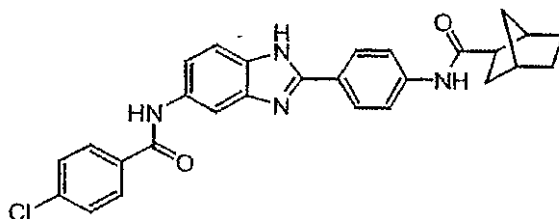
B-188



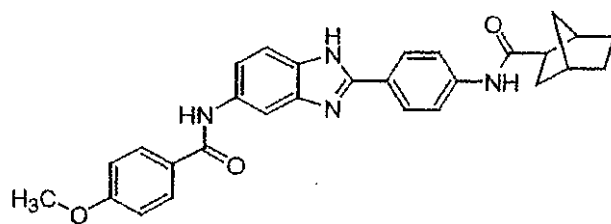
B-189



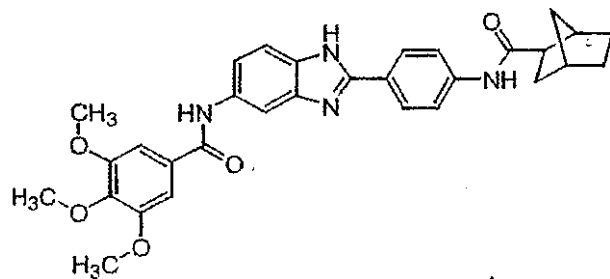
B-190



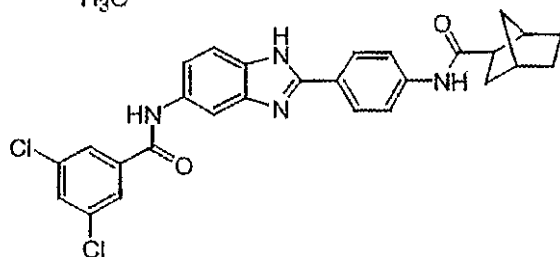
B-191



B-193



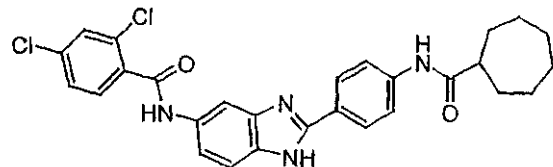
B-194



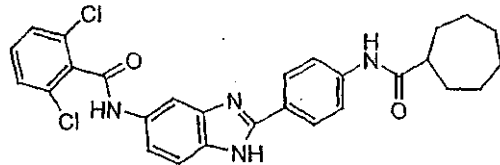
【 0 1 2 8 】

【化 6 4】

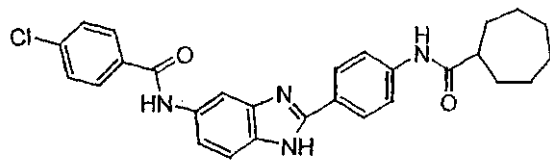
B-195



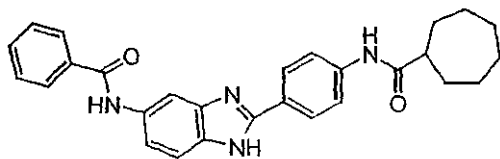
B-196



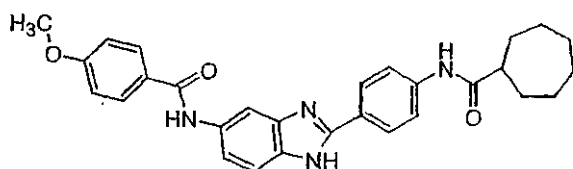
B-199



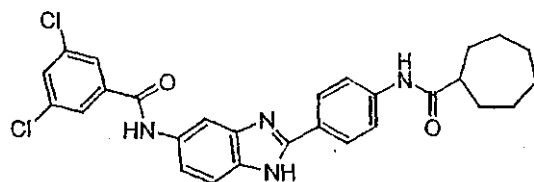
B-200



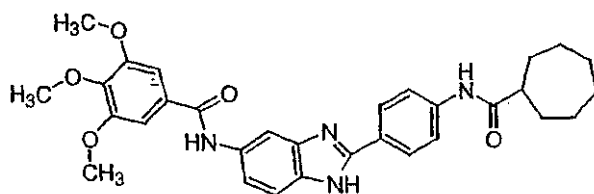
B-202



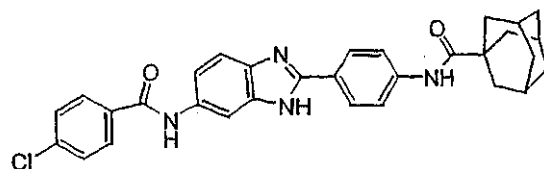
B-203



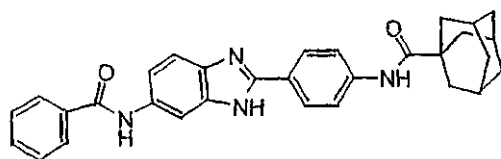
B-204



B-207



B-208



10

20

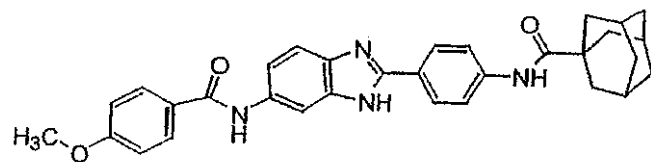
30

40

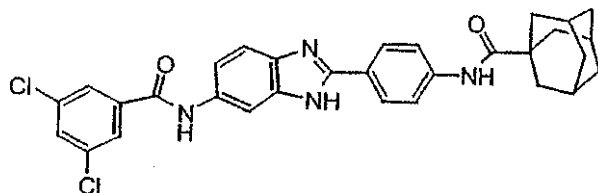
【 0 1 2 9 】

【化 6 5】

B-210

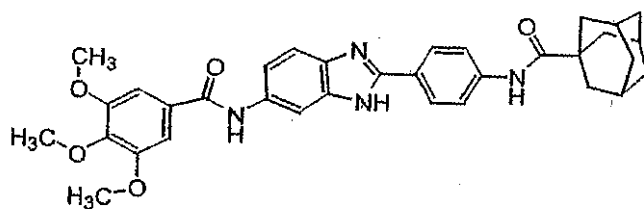


B-211

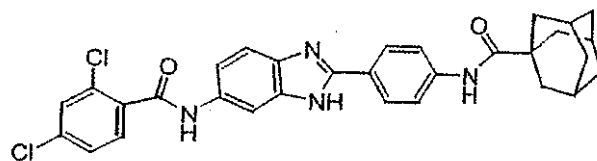


10

B-212

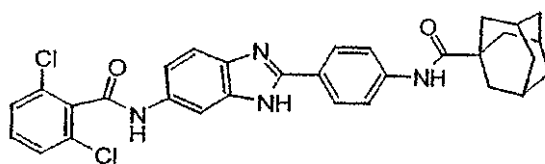


B-213

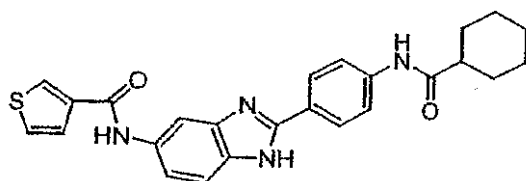


20

B-214

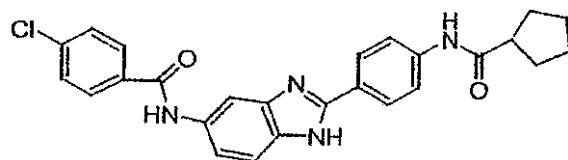


B-215

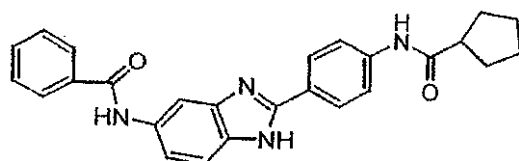


30

B-216



B-217

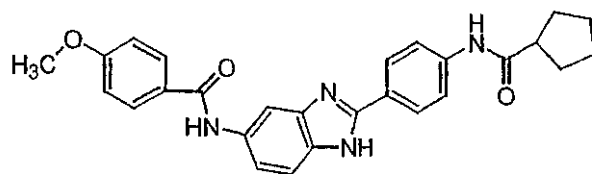


40

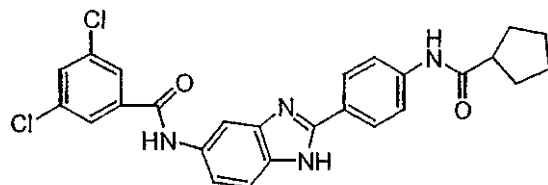
【 0 1 3 0 】

【化 6 6】

B-219

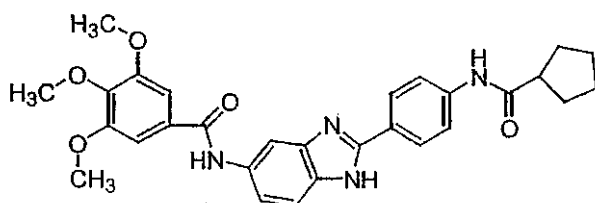


B-220



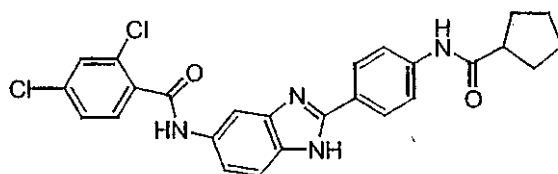
10

B-221

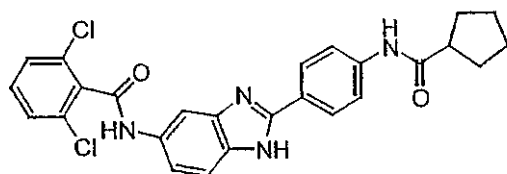


20

B-222

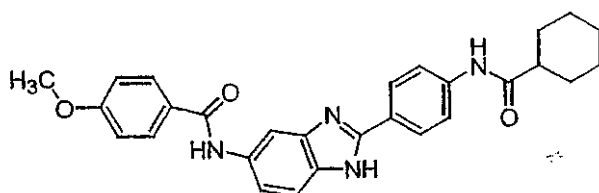


B-223

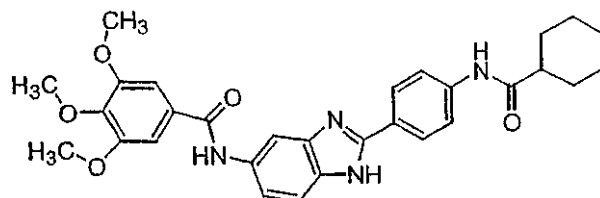


30

B-224

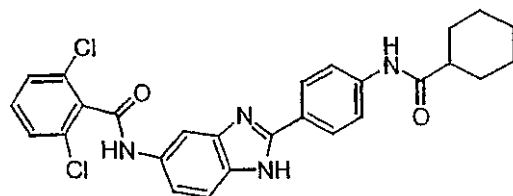


B-225



40

B-226

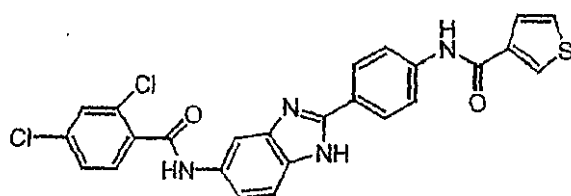


【 0 1 3 1】

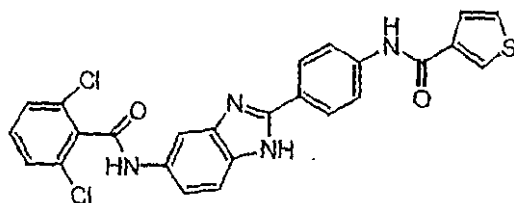
50

【化 6 7】

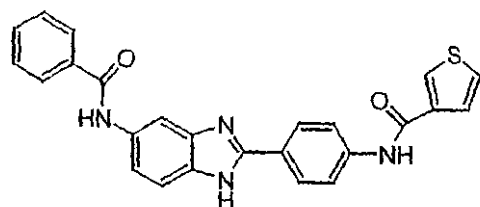
B-227



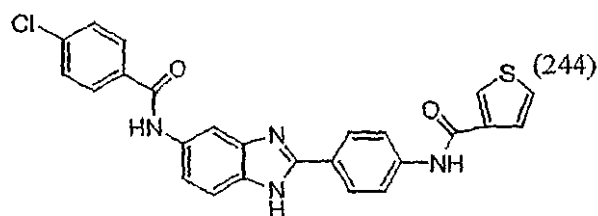
B-228



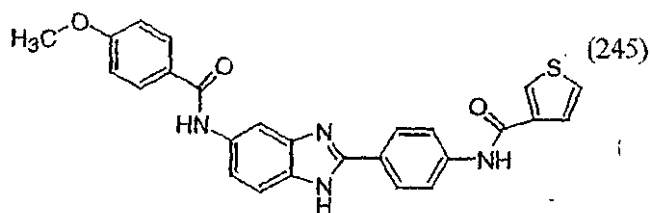
B-243



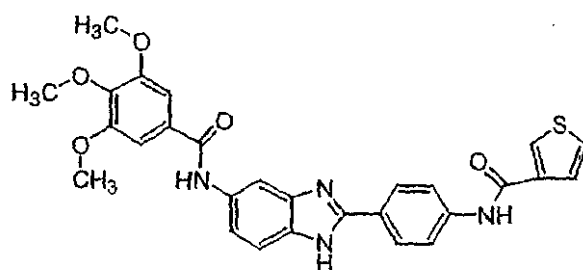
B-244



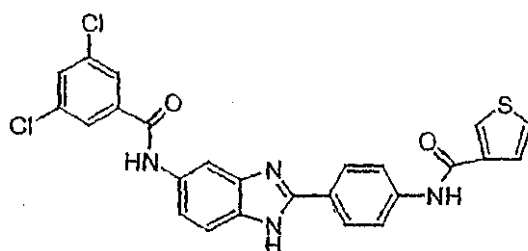
B-245



B-247



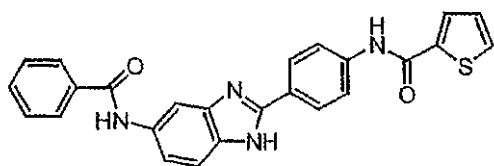
B-248



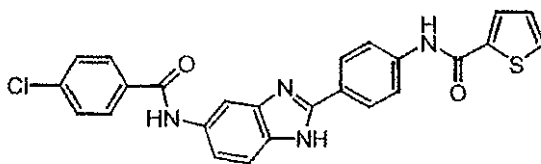
【 0 1 3 2 】

【化 6 8】

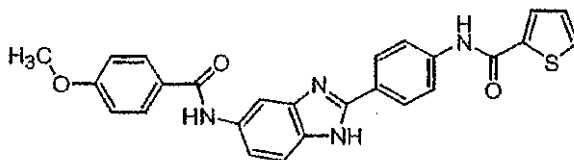
B-249



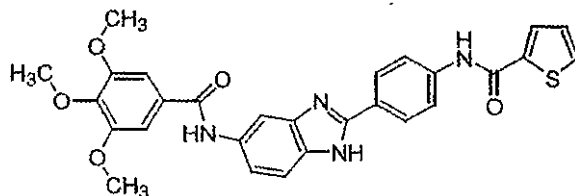
B-250



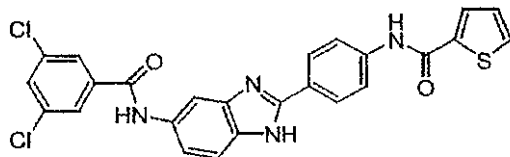
B-251



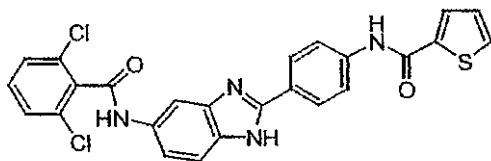
B-253



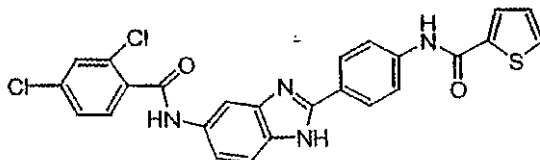
B-254



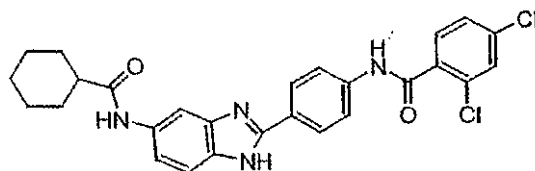
B-255



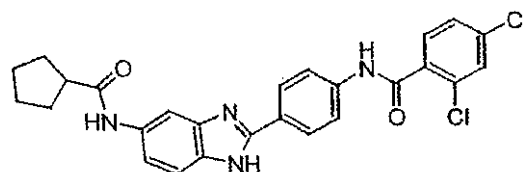
B-256



B-263



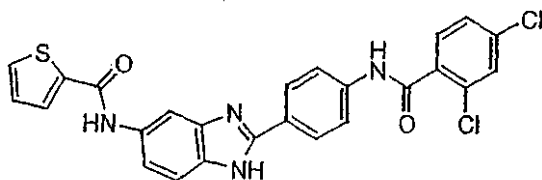
B-264



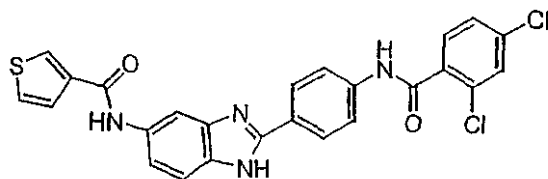
【 0 1 3 3 】

【化 6 9】

B-265

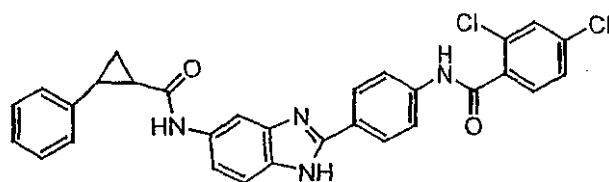


B-266

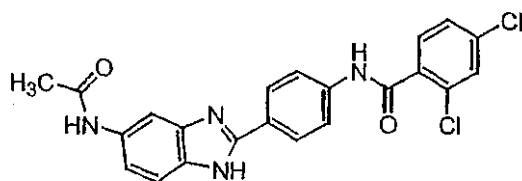


10

B-267

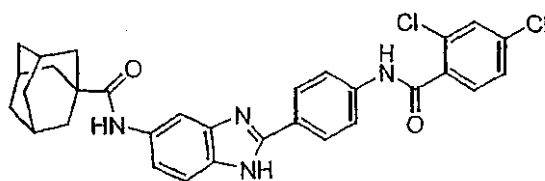


B-268

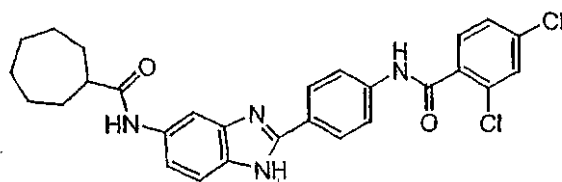


20

B-269

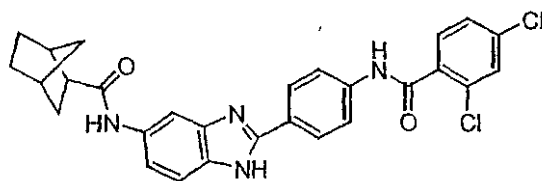


B-270



30

B-271

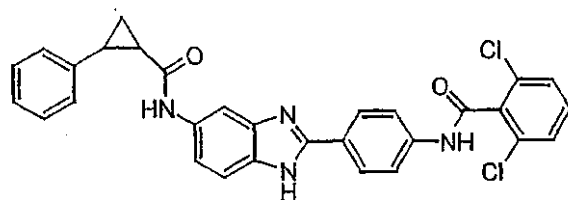


40

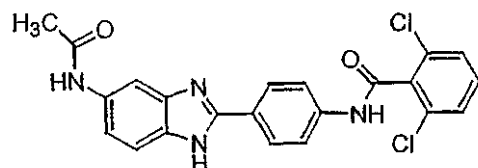
【 0 1 3 4】

【化 7 0】

B-272

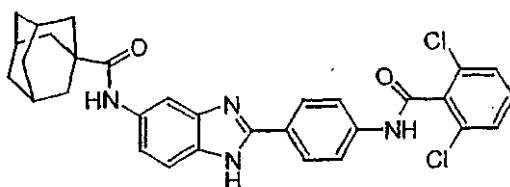


B-273

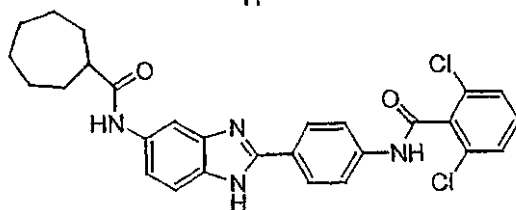


10

B-274

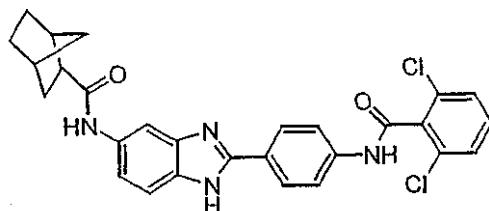


B-275



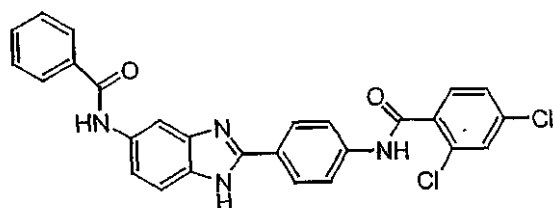
20

B-276

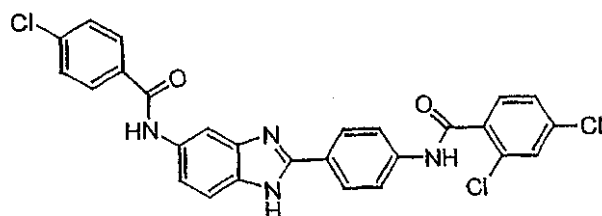


30

B-277

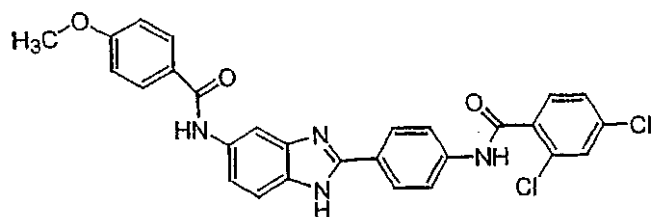


B-278



40

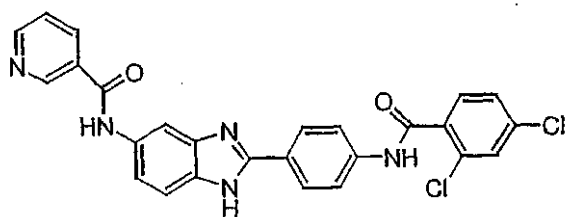
B-279



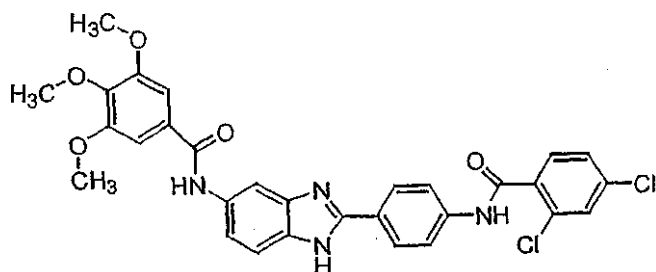
【 0 1 3 5】

【化 7 1】

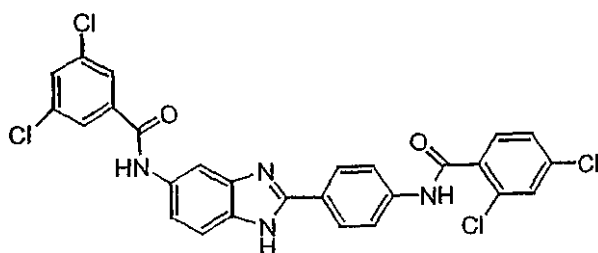
B-280



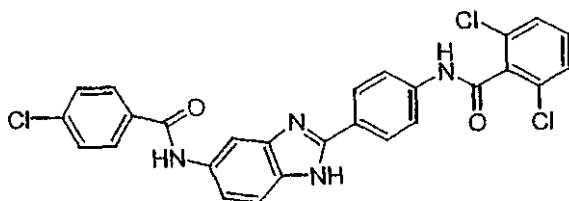
B-281



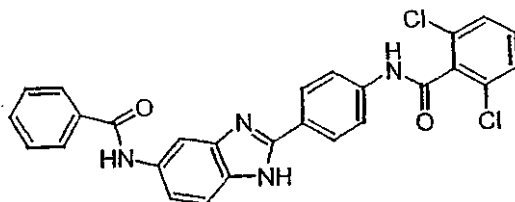
B-282



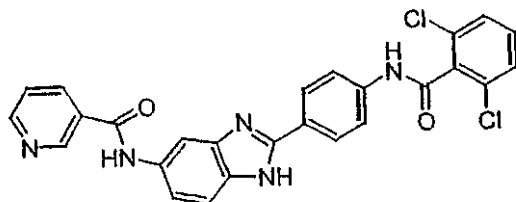
B-283



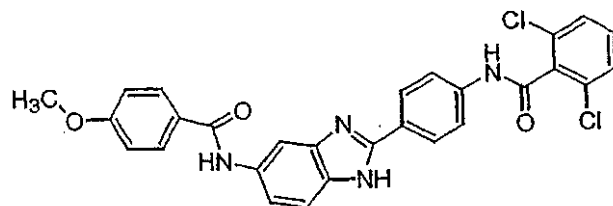
B-284



B-285



B-286



10

20

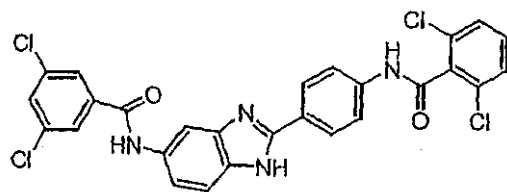
30

40

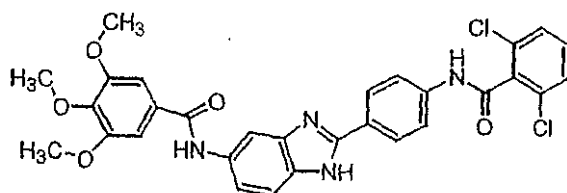
【 0 1 3 6 】

【化 7 2】

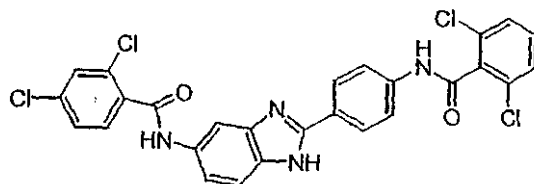
B-287



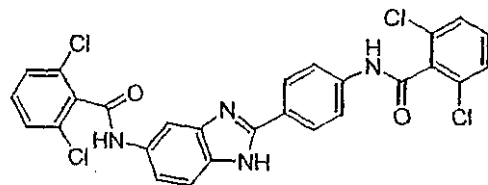
B-288



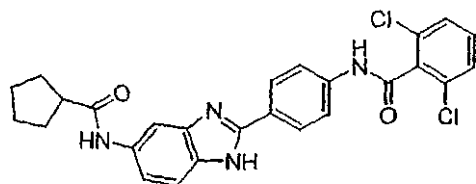
B-289



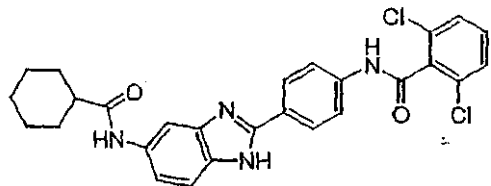
B-290



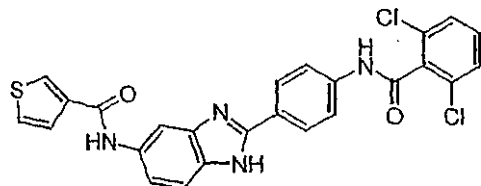
B-291



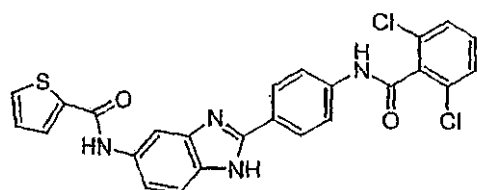
B-292



B-293



B-294



10

20

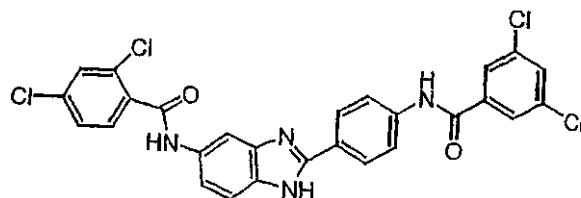
30

40

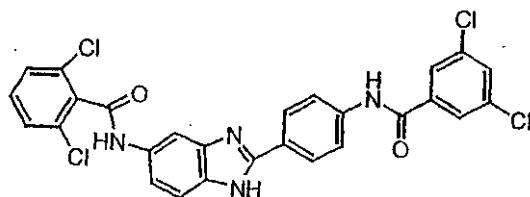
【 0 1 3 7 】

【化 7 3】

B-295

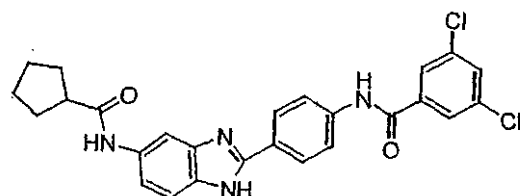


B-296

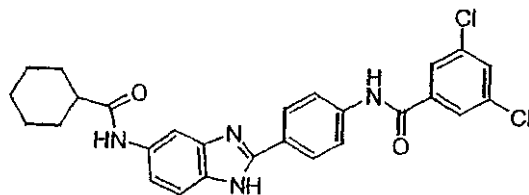


10

B-297

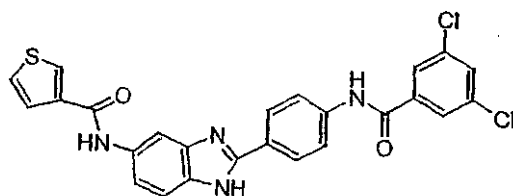


B-298

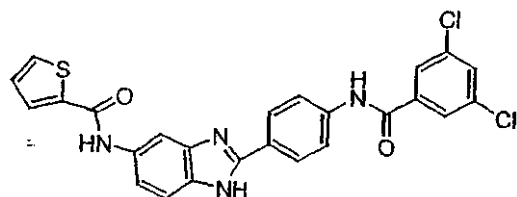


20

B-299

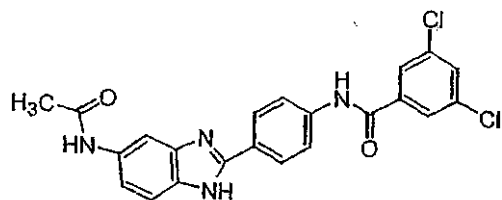


B-300



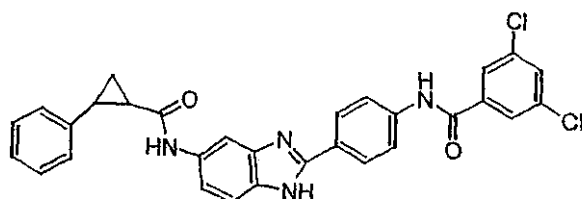
30

B-301



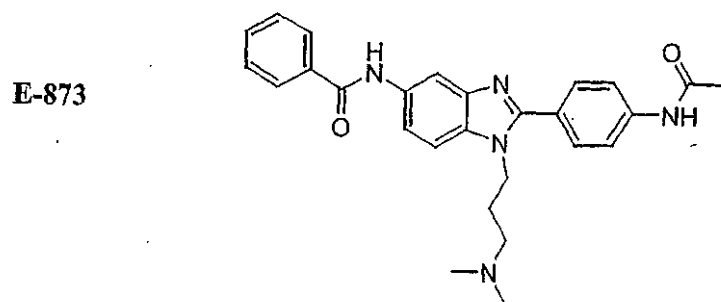
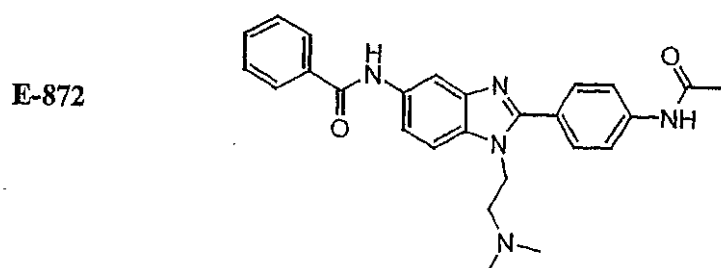
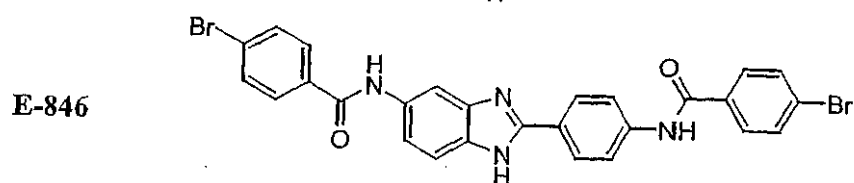
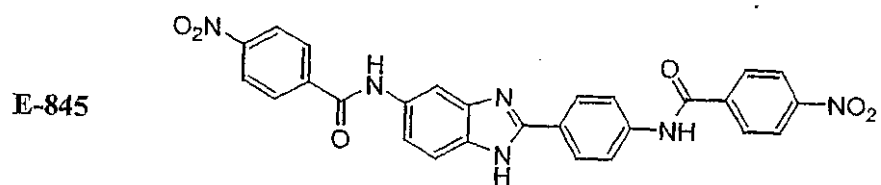
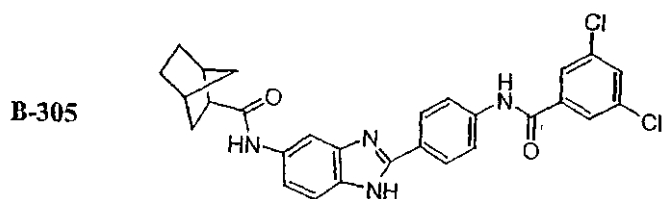
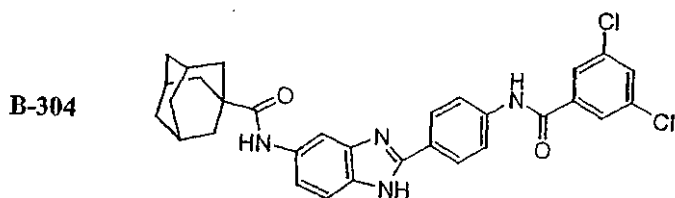
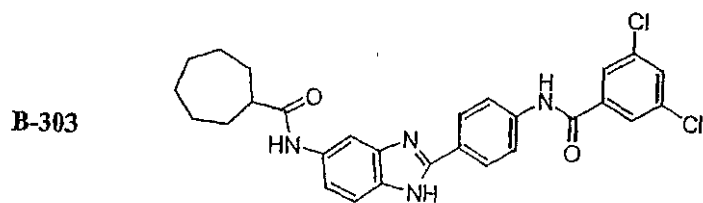
40

B-302



【 0 1 3 8 】

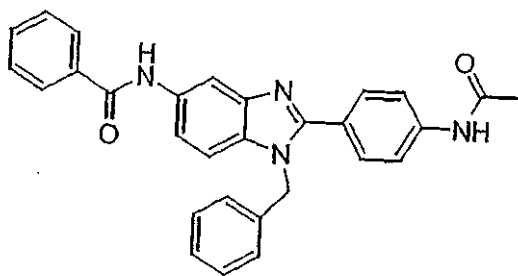
【化 7 4】



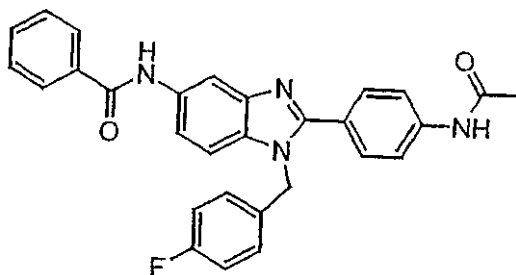
【 0 1 3 9 】

【化 7 5】

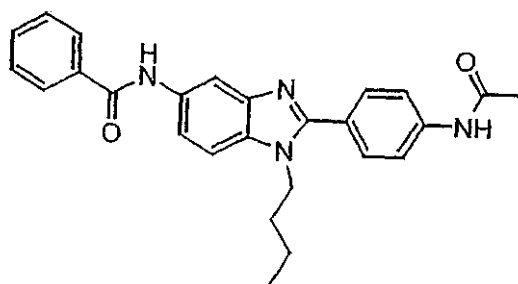
E-874



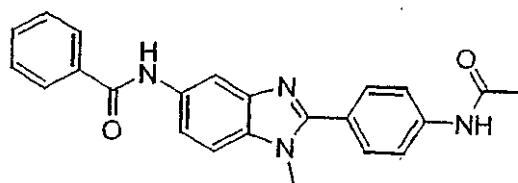
E-875



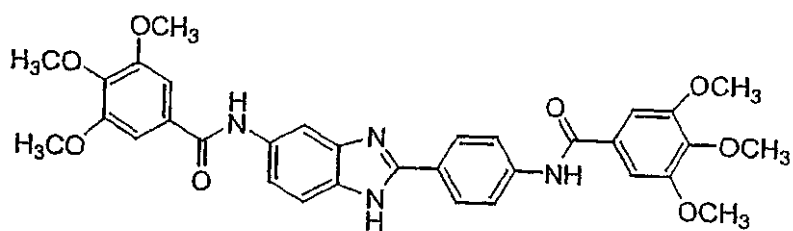
E-876



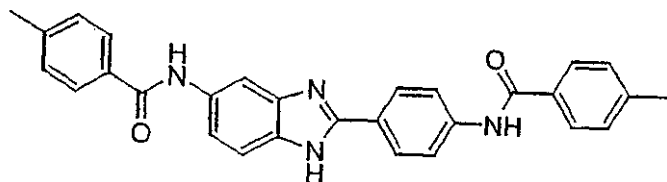
E-877



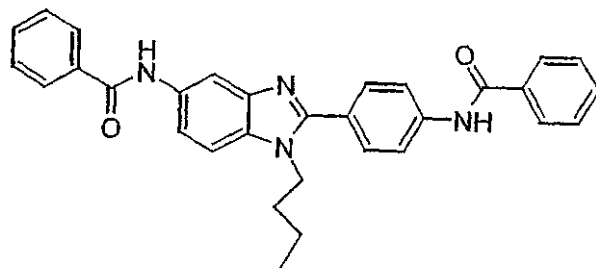
E-880



E-881



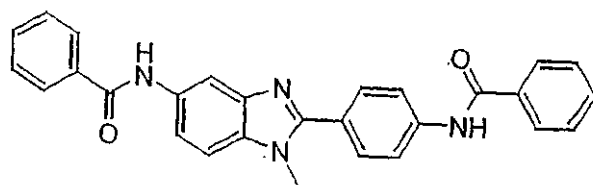
E-882



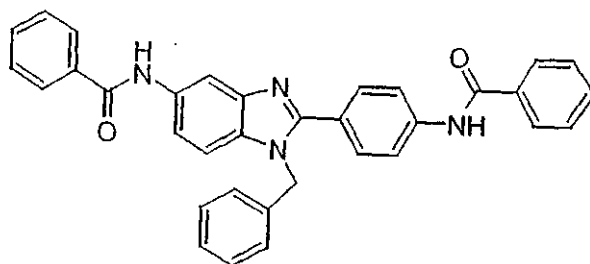
【 0 1 4 0 】

【化 7 6】

E-883

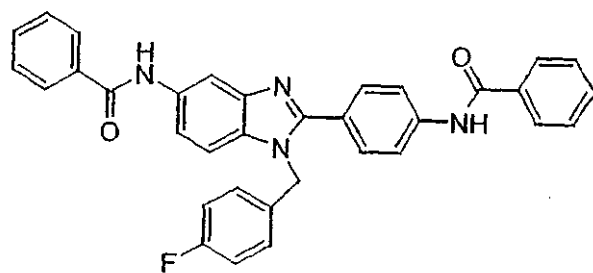


E-884



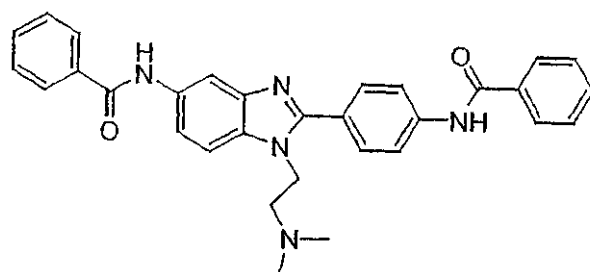
10

E-885



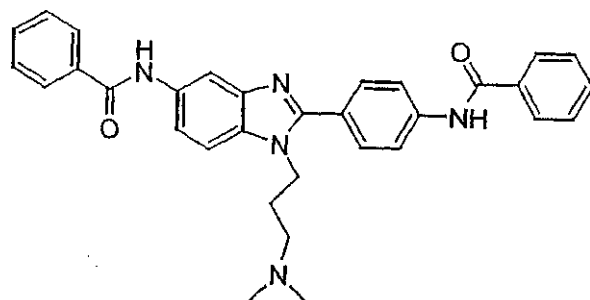
20

E-886

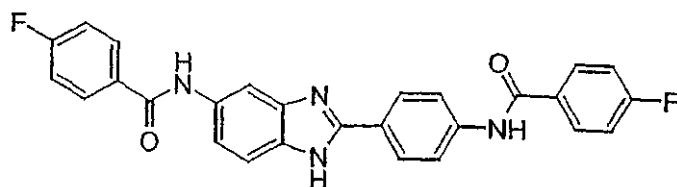


30

E-887

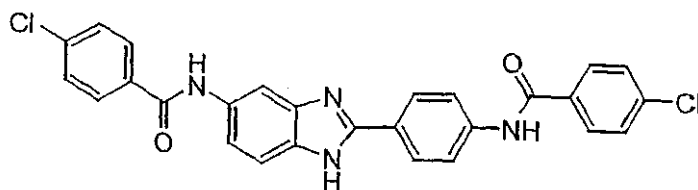


E-888



40

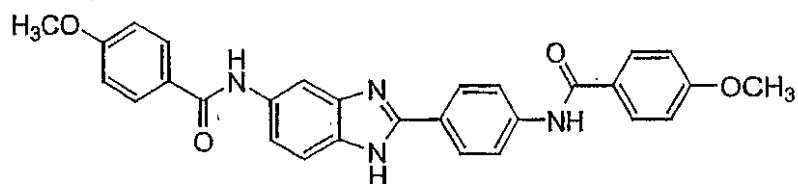
E-889



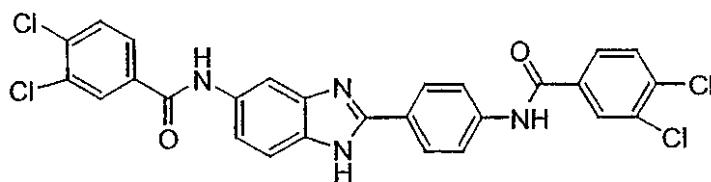
【 0 1 4 1】

【化 7 7】

E-890

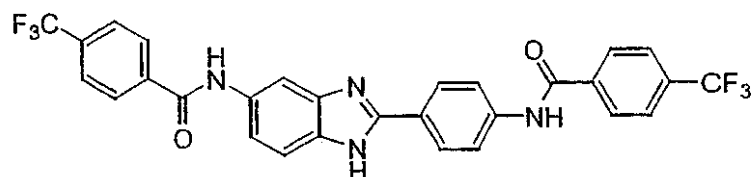


E-892

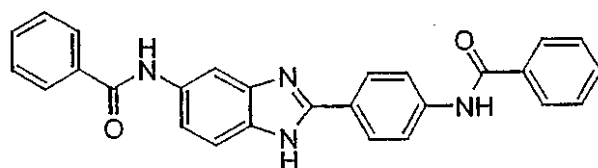


10

E-889

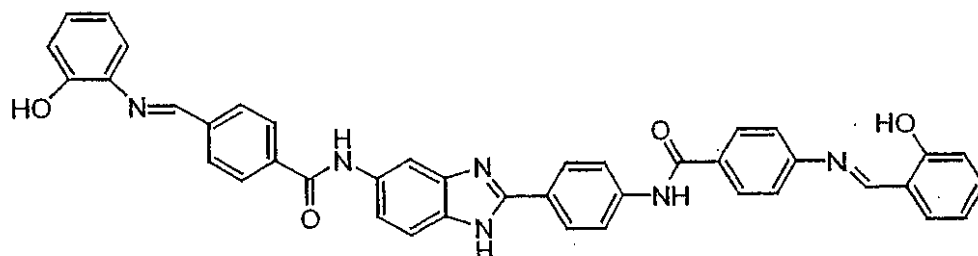


E-6357



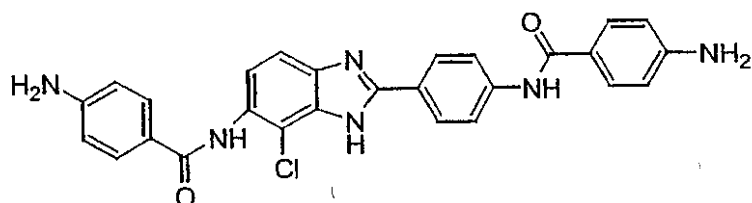
20

E-7514

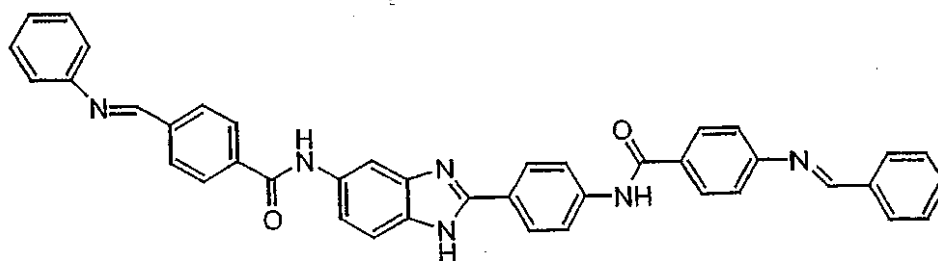


30

E-7787

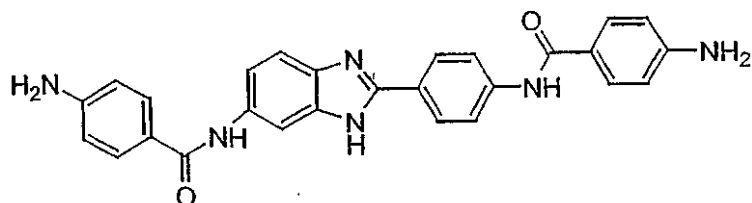


E-7931



40

E-8416

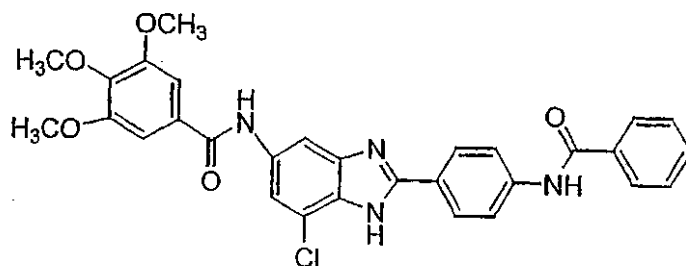


【 0 1 4 2 】

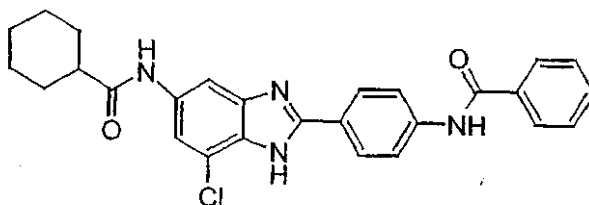
50

【化 7 8】

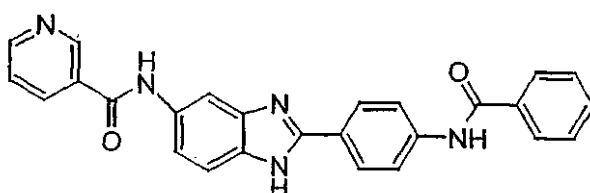
E-13139



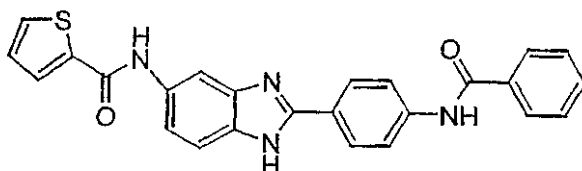
E-13140



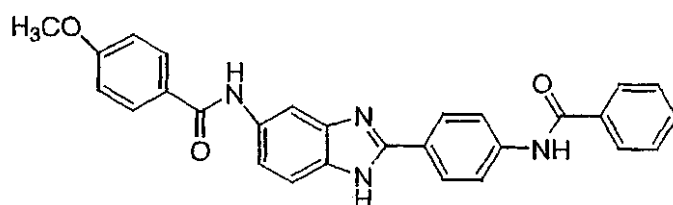
E-13141



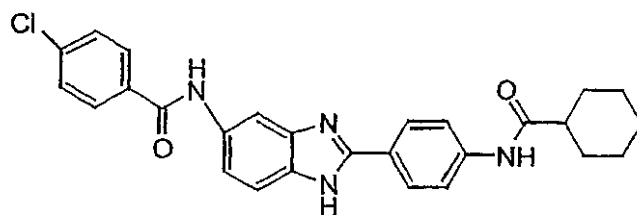
E-13142



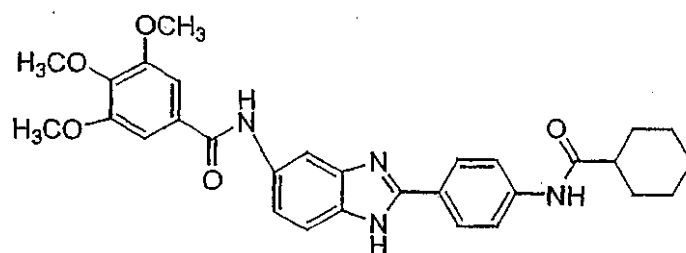
E-13143



E-13168



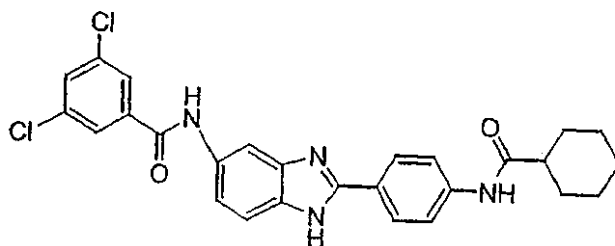
E-13169



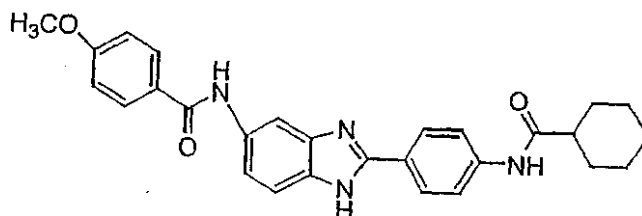
【 0 1 4 3】

【化 7 9】

E-13192

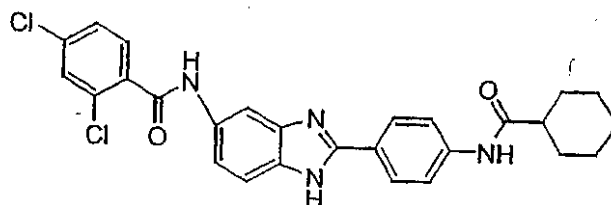


E-13199



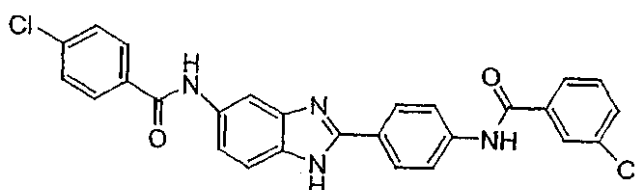
10

E-13201

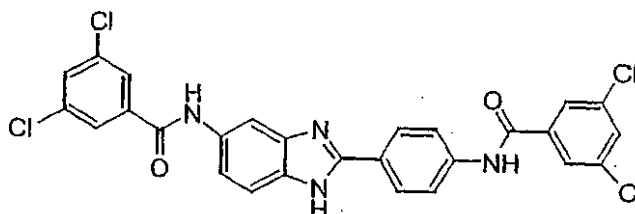


20

E-13204

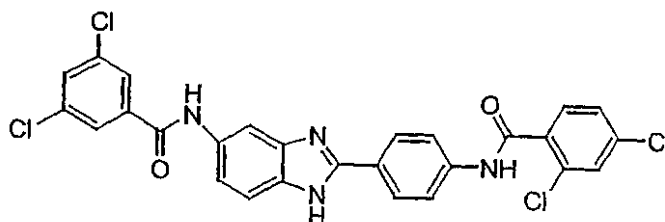


E-13205

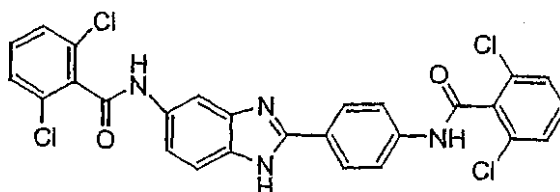


30

E-13206

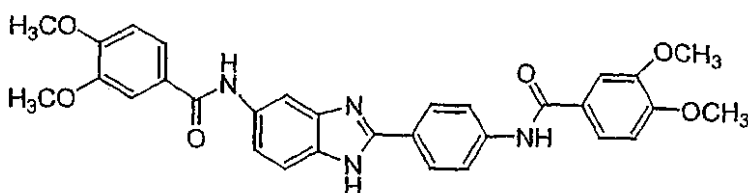


E-13207



40

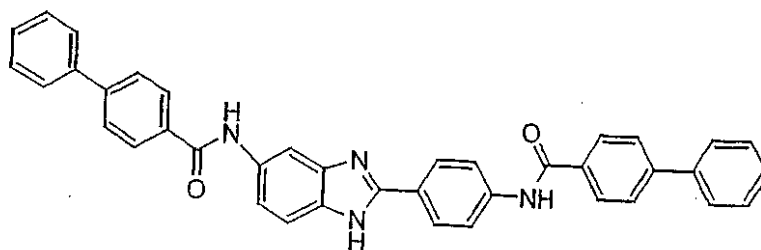
E-13208



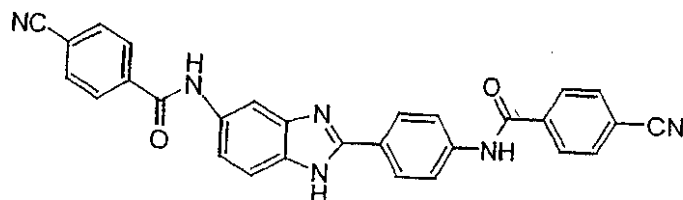
【 0 1 4 4 】

【化 8 0】

E-13209

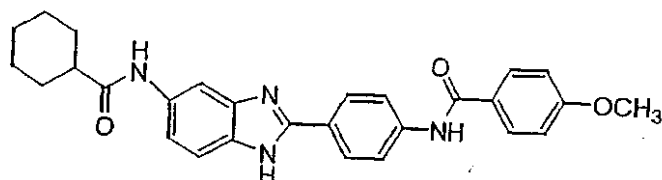


E-13210

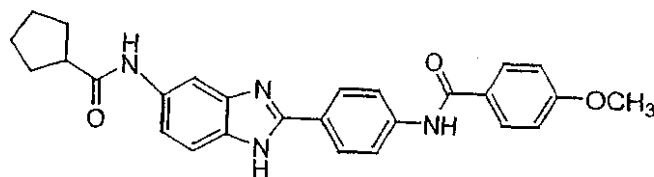


10

E-13211

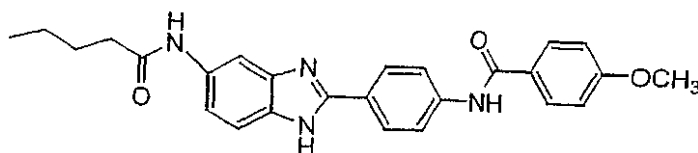


E-13212

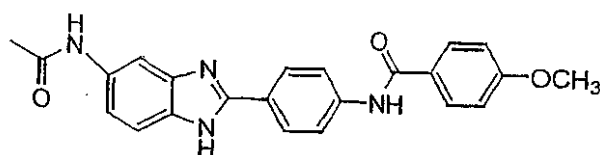


20

E-13213

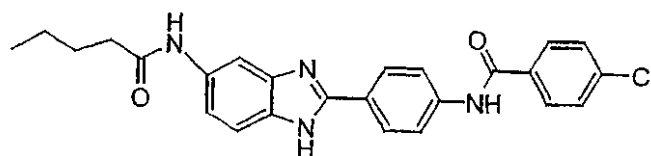


E-13214

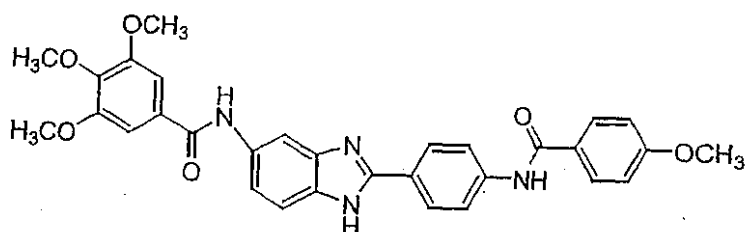


30

E-13215

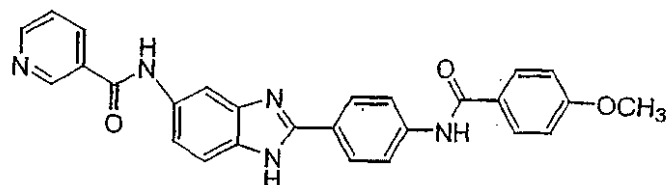


E-13216



40

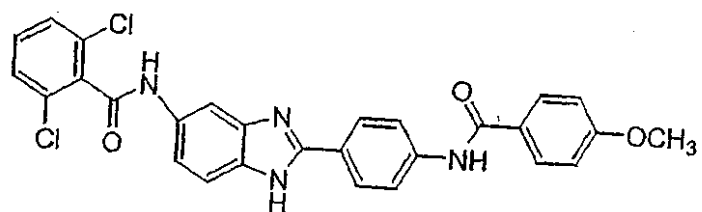
E-13217



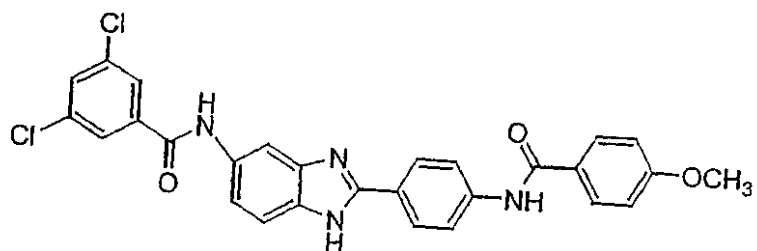
【 0 1 4 5 】

【化 8 1】

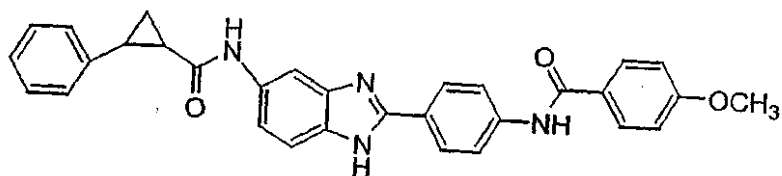
E-13218



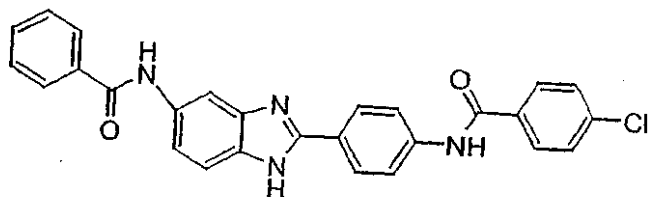
E-13219



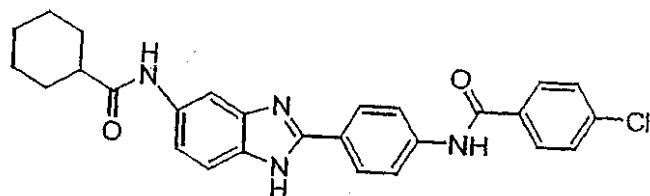
E-13220



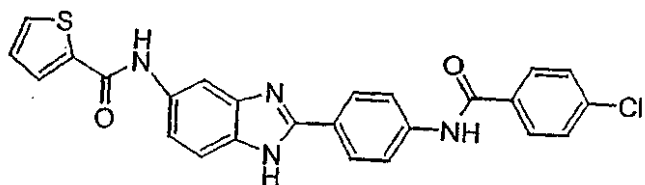
E-13221



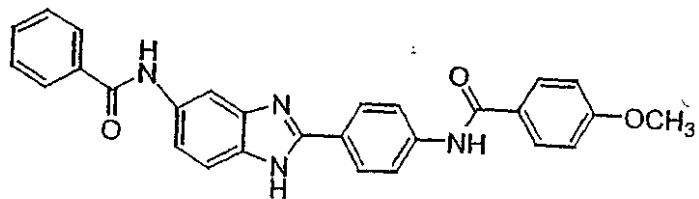
E-13222



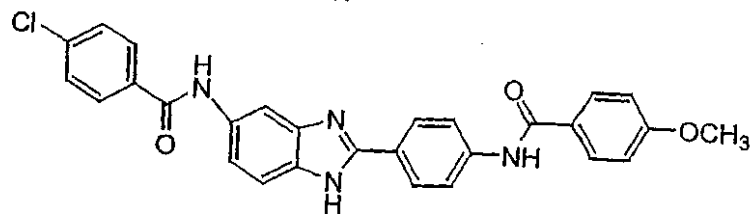
E-13223



E-13224



E-13225



10

20

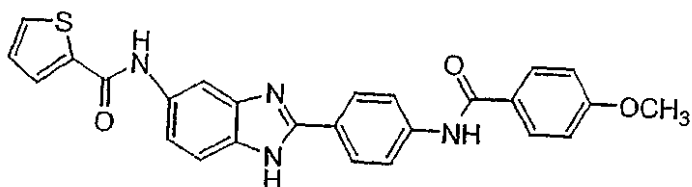
30

40

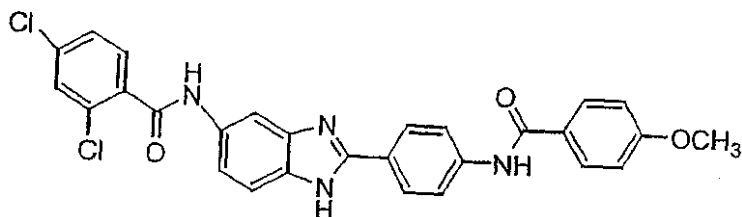
【 0 1 4 6 】

【化 8 2】

E-13226

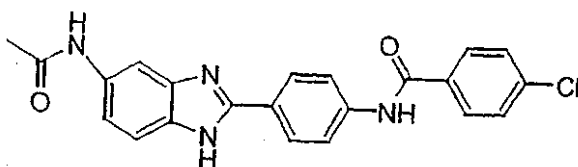


E-13227

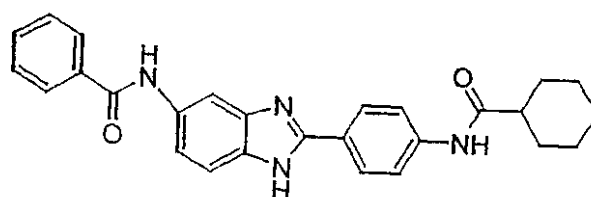


10

E-13228

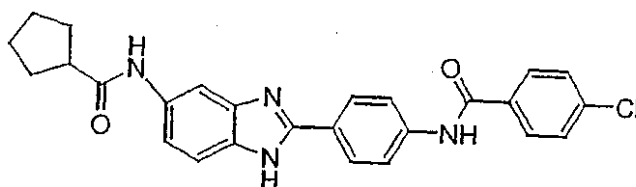


E-13229

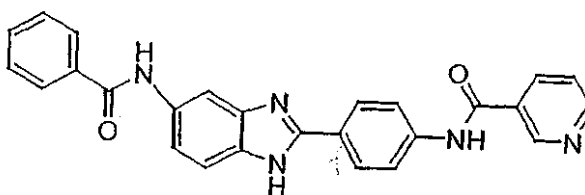


20

E-13230

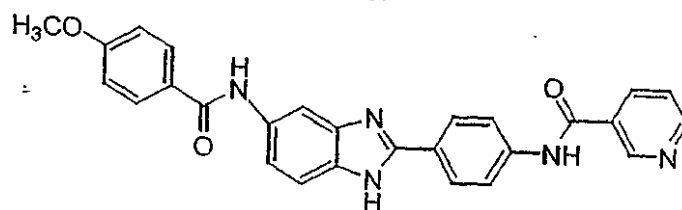


E-13231

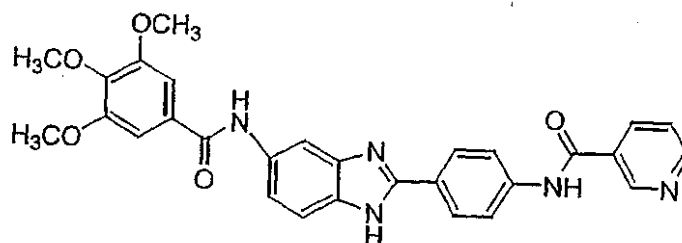


30

E-13232



E-13235

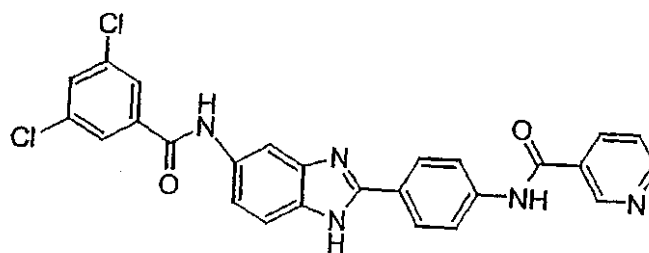


40

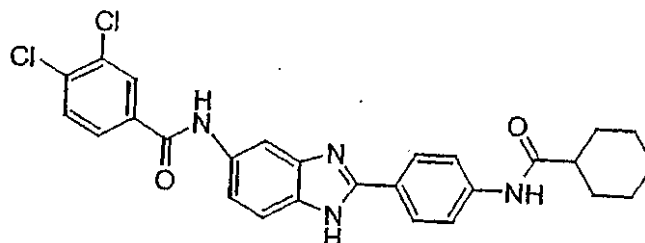
【 0 1 4 7 】

【化 8 3】

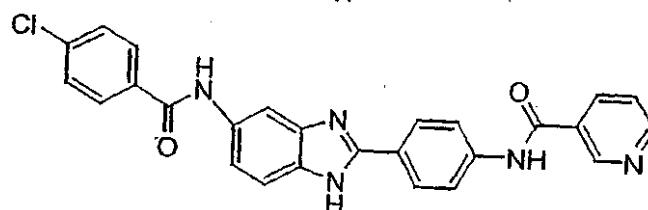
E-13236



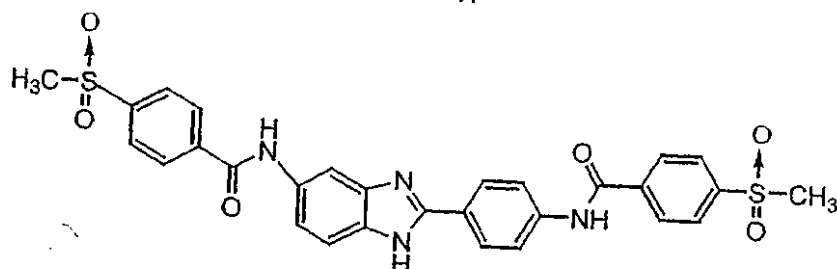
E-13237



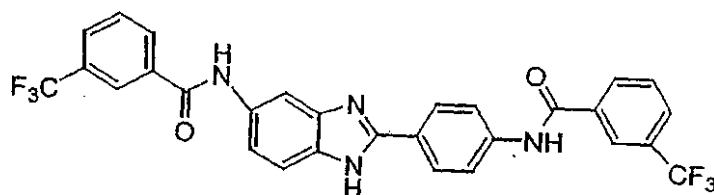
E-13244



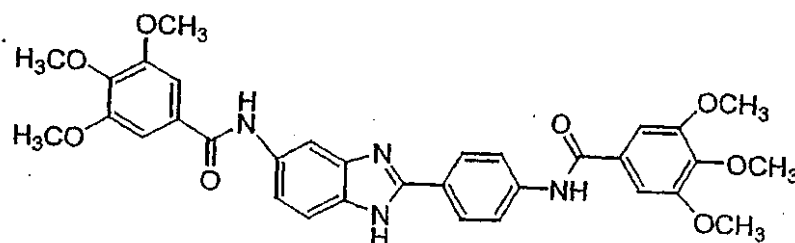
E-13245



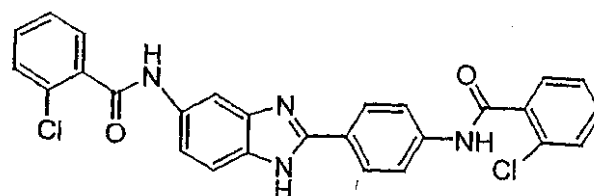
E-13246



E-13247



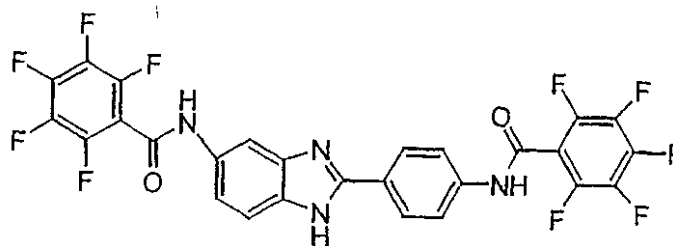
E-13250



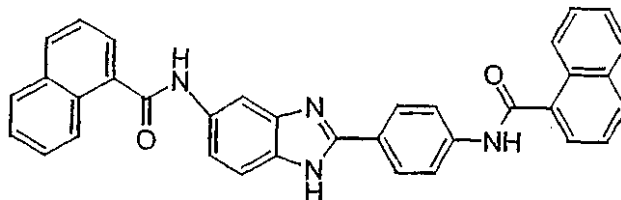
【 0 1 4 8 】

【化 8 4】

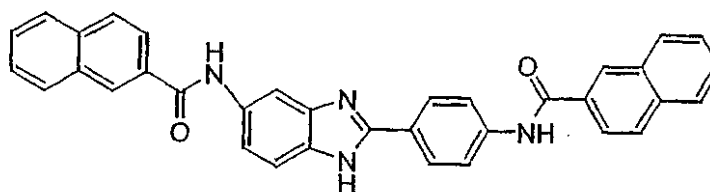
E-13251



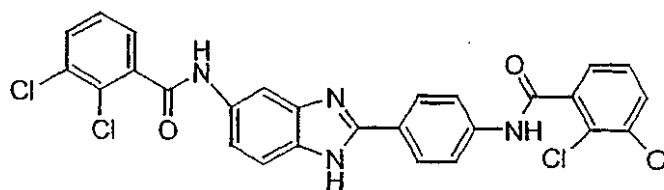
E-13252



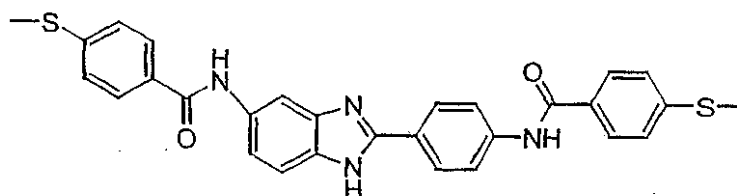
E-13253



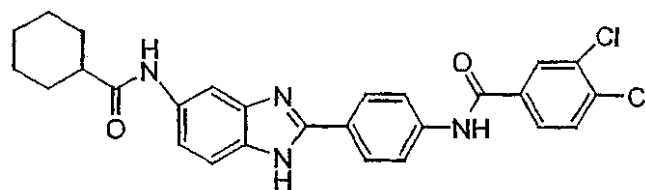
E-13257



E-13258



E-13267



10

20

30

40

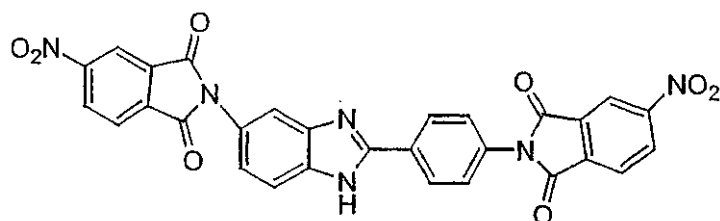
【 0 1 4 9 】

好適な、類Cの好ましい実施形態の特定の化合物は、以下の構造式、または医薬上許容され得る塩もしくはその溶媒和化合物によって示される。

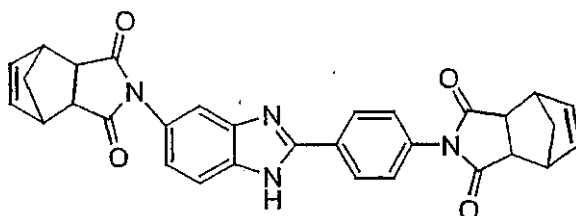
【 0 1 5 0 】

【化 8 5】

E-6977

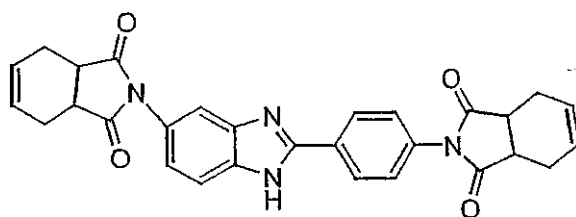


E-7305



10

E-15791



20

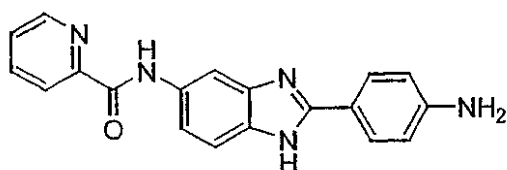
【 0 1 5 1】

好適な、類 D の好ましい実施形態の特定の化合物は、以下の構造式、または医薬上許容され得る塩もしくはその溶媒和化合物によって示される。

【 0 1 5 2】

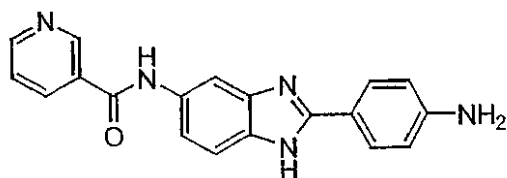
【化 8 6】

C-1301

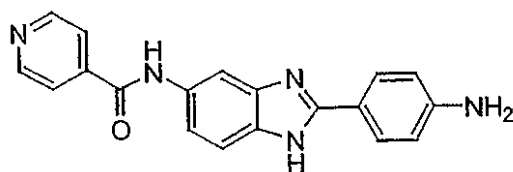


30

C-1302



C-1303



40

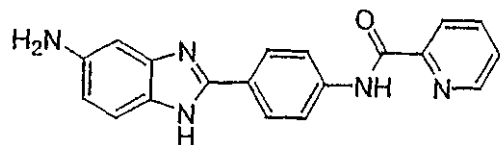
【 0 1 5 3】

好適な、類 E の好ましい実施形態の特定の化合物は、以下の構造式、または医薬上許容され得る塩もしくはその溶媒和化合物によって示される。

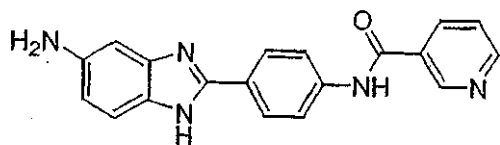
【 0 1 5 4】

【化 8 7】

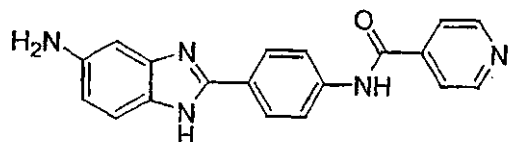
C-1304



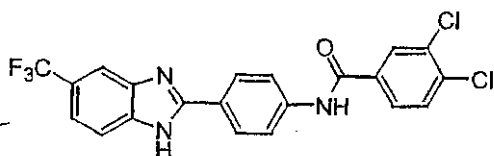
C-1305



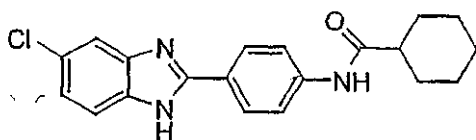
C-1306



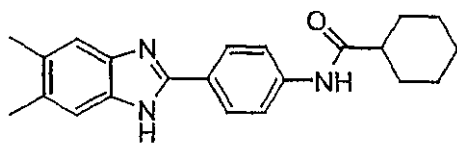
C-138



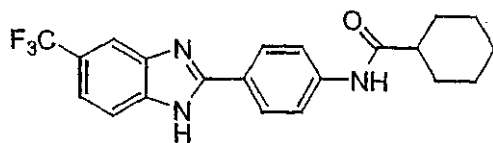
S-26



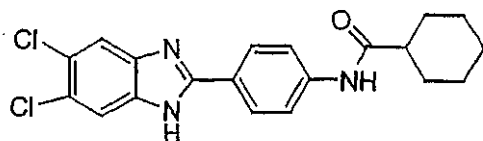
S-60



S-61



S-62



10

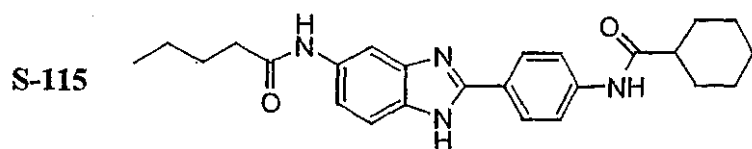
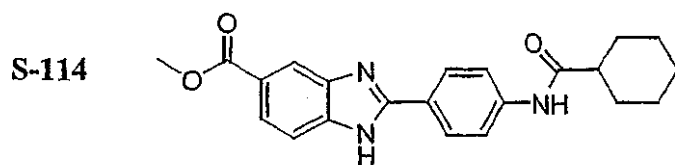
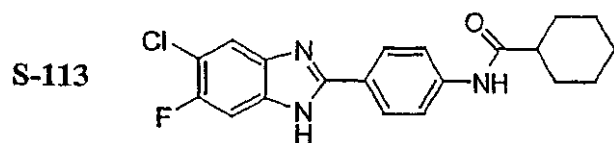
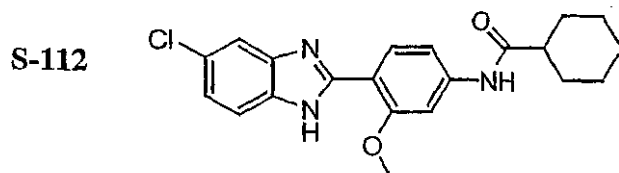
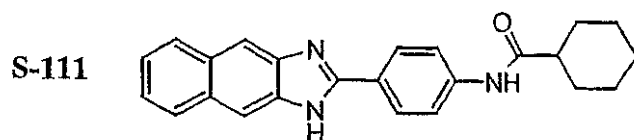
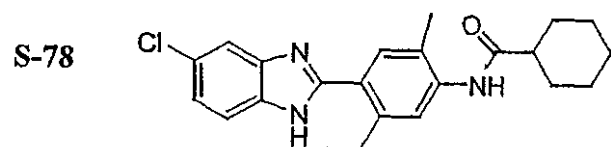
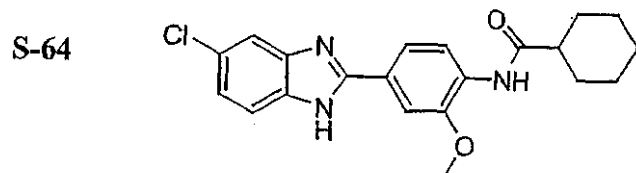
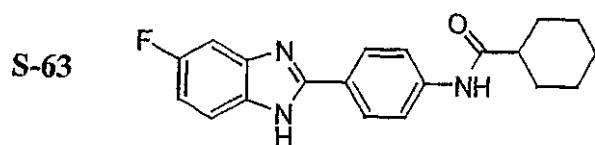
20

30

40

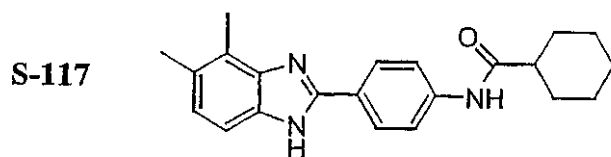
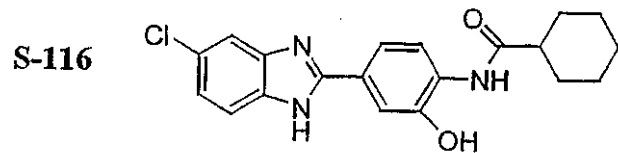
【 0 1 5 5 】

【化 8 8】

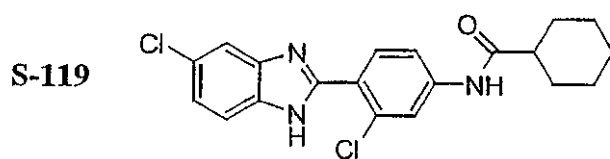
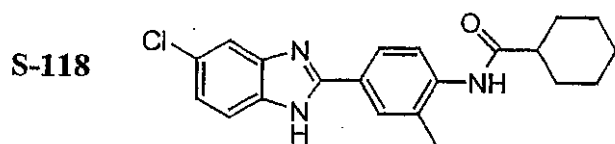


【 0 1 5 6】

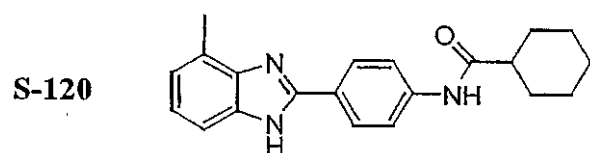
【化 8 9】



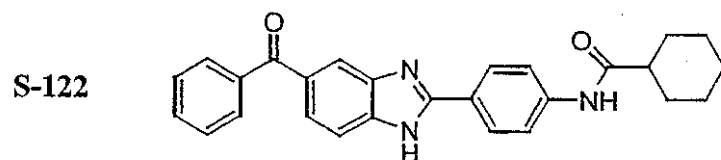
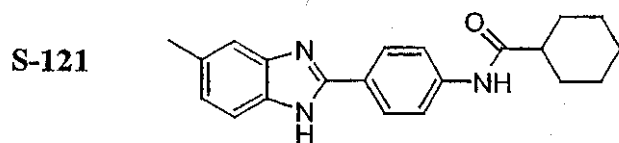
10



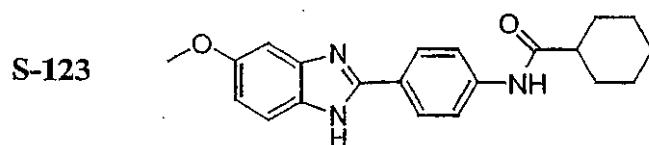
20



30

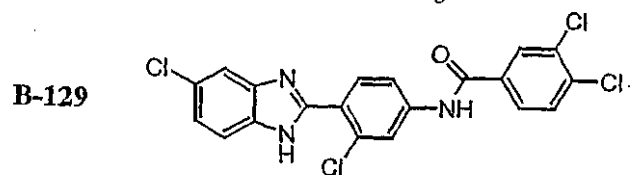
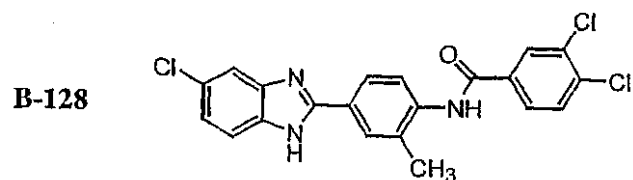
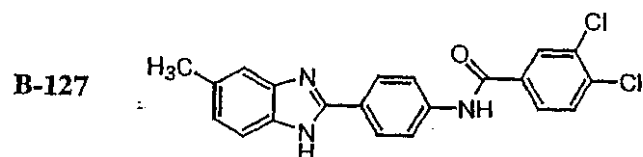
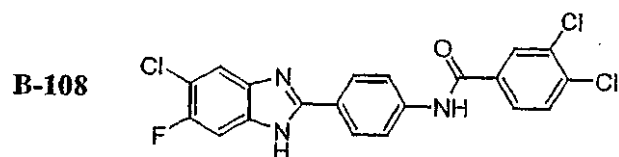
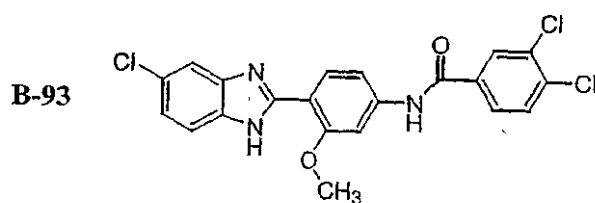
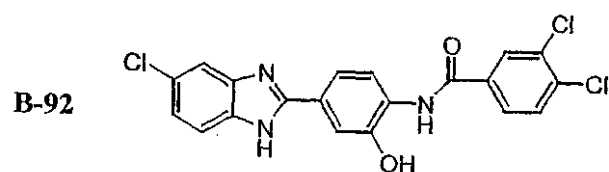
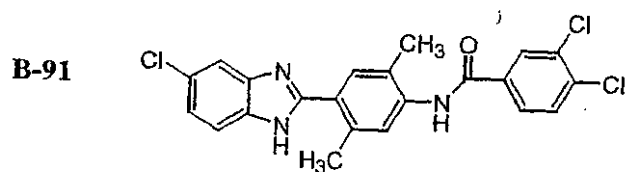
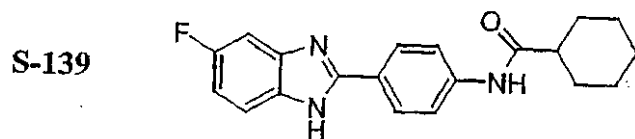
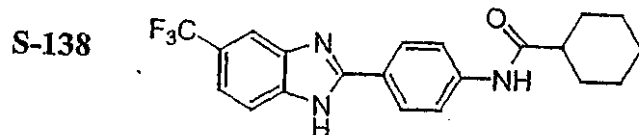


40



【 0 1 5 7 】

【化 9 0】



10

20

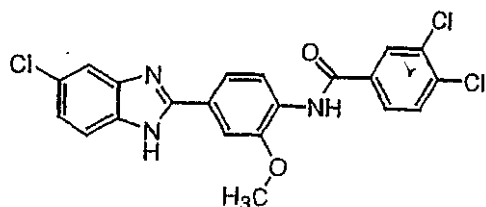
30

40

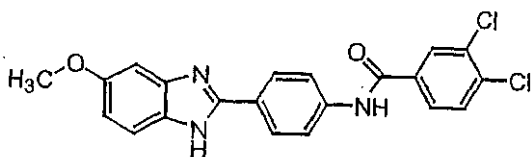
【 0 1 5 8】

【化 9 1】

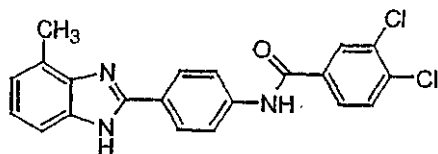
B-130



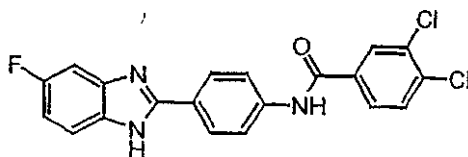
B-131



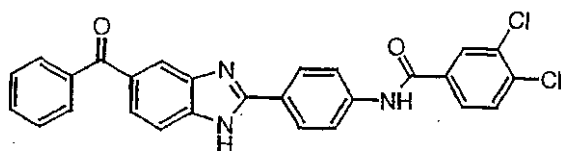
B-133



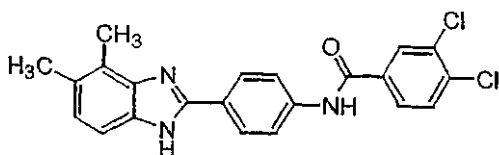
B-134



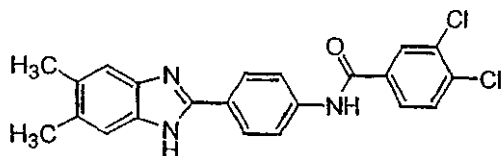
B-135



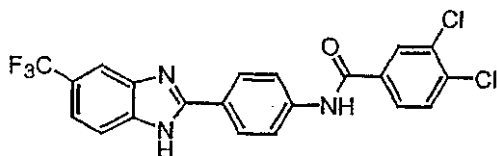
B-136



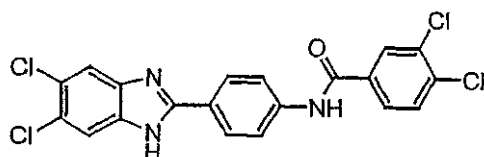
B-137



B-138



B-139



【0159】

好ましい実施形態の化合物は、少なくとも1つの塩基性の官能性置換基を有し得るため、塩を形成することができる。医薬上許容され得る塩の定義には、好ましい実施形態の化合物のうち、相対的に非毒性の、無機塩基付加塩および有機塩基付加塩または無機酸付加塩および有機酸付加塩が含まれる。代表的な塩には、酢酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、安

10

20

30

40

50

息香酸塩、重炭酸塩、重硫酸塩、重酒石酸塩、ホウ酸塩、カルシン酸塩、炭酸塩、塩化物、クラブラン酸塩、二塩酸塩、エデト酸塩、エディシレート、エストレート、エシレート、フマル酸塩、グルセプテート、グルコン酸塩、グルタミン酸塩、グリコイルアルサンレート、ヘキシルレゾルシン酸塩、ヒドラバミン、臭化水素酸塩、塩酸塩、ヒドロキシナフトエ酸塩、ヨウ化物、イソチオネート、乳酸塩、ラクトピオン酸塩、ラウリン酸塩、リンゴ酸塩、マルシエート、マンデル酸塩、メシレート、臭化メチル、硝酸メチル、硫酸メチル、粘液酸塩、ナブシル酸塩、硝酸塩、オレイン酸塩、シュウ酸塩、パルミチン酸塩、パントテン酸塩、リン酸塩、ポリガラクトロン酸塩、サリチル酸塩、ステアリン酸塩、塩酸性酢酸塩、コハク酸塩、タンニン酸塩、酒石酸塩、トシル酸塩、トリフルオロ酢酸塩、トリフルオロメタンスルホン酸塩、および吉草酸塩を含む群から選択されたものを含む。 10

【0160】

この発明の或る化合物は、1つ以上のキラル中心を有するため、光学活性な形態で存在し得る。同様に、化合物がアルケニル基またはアルケニレン基を含む場合、この化合物のシス異性体およびトランス異性体の形態の可能性が生じる。シス異性体およびトランス異性体の混合物に加えてラセミ混合物も含む、R異性体およびS異性体ならびにそれらの組合せが考えられる。置換基、たとえばアルキル基には、さらに別の不斉炭素原子が存在し得る。これらの異性体のすべておよびその混合物は、好ましい実施形態に含まれることが意図される。特定の立体異性体が所望される場合、非対称中心を含んで既に分割された出発材料との立体特異性反応を用いることによる当該技術で周知の方法により、または代替的に、公知の方法によって立体異性体の混合物と、その後の分割とを生じる方法により、 20 特定の立体異性体を調製することができる。

【0161】

好ましい実施形態の化合物を形成する方法

一般的な有機的方法

ギルソン (Gilson) 170 ダイオードアレイ (Diode Array) UV 検出器と、P E サイエックス (Sciex) A P I 100 LC MS ベース検出器とを備えたギルソン・セミプレップ H P L C を使用して、H P L C / M S データを得た。H P L C データを記録するために、ウォーターズ (Waters) 490 E UV 検出器を備えたウォーターズ 600 E も使用した。或る勾配の CH_3CN (0.0035% の T F A を含む) および H_2O (0.01% の T F A を含む) を用いて化合物を溶出した。H P L C 計器はいずれも、トムソン・インストルメント・カンパニー (Thomson Instrument Company) によるアドバンテージ (Advantage) C 18 60 A 5 μ 50 mm \times 4.6 mm カラムを使用した。P E サイエックス A P I 100 LC MS ベース検出器への直接噴射および電子スプレーイオン化により、質量スペクトルを得た。メルク (Merck) 60 F - 254 のアルミニウム背面のプリコート板を使用して、薄層クロマトグラフィーを実施した。E M サイエントフィック (Scientific) から購入したメルク・シリカゲル 60 (230 ~ 400 メッシュ) にフラッシュクロマトグラフィーを実施した。 30

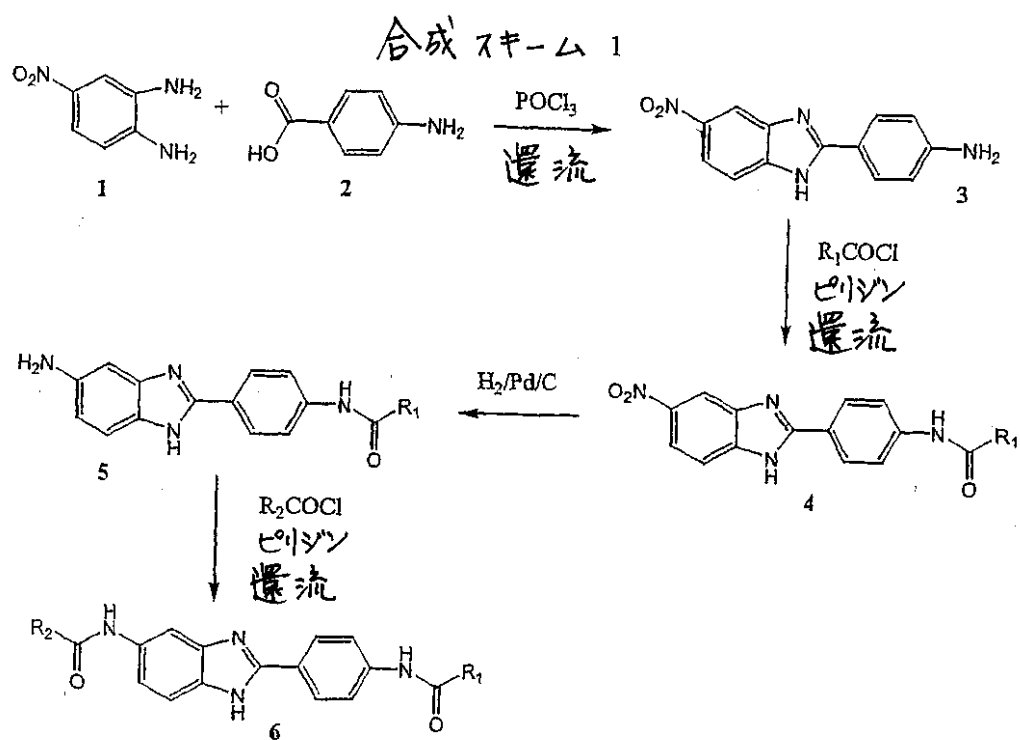
【0162】

コンビナトリアルライブラリの合成

合成スキーム 1 に示す以下の合成反応を用いて、好ましい実施形態の化合物を調製した 40 。所望の酸塩化物は、表 1 に提示された R_1 および R_2 の基から選択した。以下のテキストで化合物を指す番号は、図の番号に対応する。化合物 1 および 2 は適切な置換基を有して、対応する置換基を有する所望の生成物 6 を最終的に生じ得る。同様に、所望の生成物 6 におけるフェニルベンズイミダゾール環上のアミドの位置を、出発材料の環上の窒素の位置に応じて変化させることができる。表 1 は代表的な酸塩化物を開示しており、使用可能な考え得るすべての酸塩化物を必ずしも示しているわけではない。

【0163】

【化 9 2】



10

20

【 0 1 6 4 】

【表 1】

表 1-1

| | I. <u>R1</u> | | II. <u>R2</u> |
|---|--------------|---|---------------|
| A | | A | |
| B | | B | |
| C | | C | |
| D | | D | |
| E | | E | |

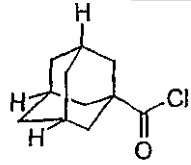
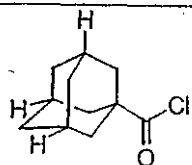
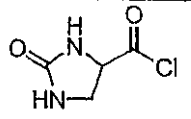
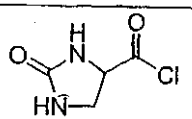
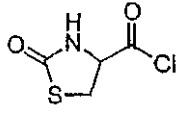
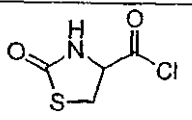
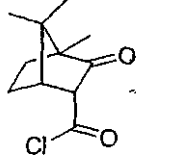
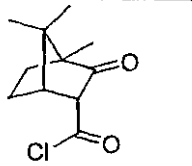
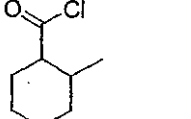
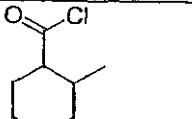
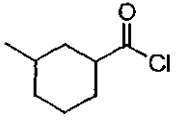
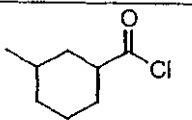
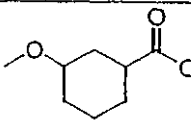
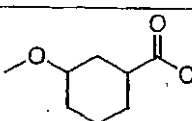
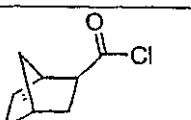
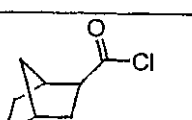
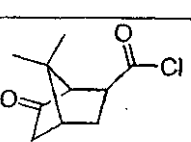
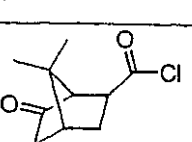
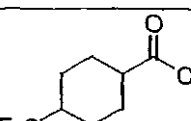
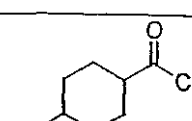
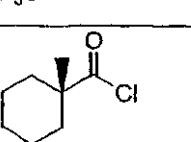
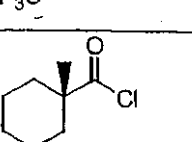
30

40

【 0 1 6 5 】

【表 2】

表 1 - 2

| | | | |
|----------|---|----------|--|
| F |  | F |  |
| H |  | H |  |
| I |  | I |  |
| J |  | J |  |
| K |  | K |  |
| L |  | L |  |
| M |  | M |  |
| N |  | N |  |
| O |  | O |  |
| P |  | P |  |
| Q |  | Q |  |

10

20

30

40

【表 3】

表 1 - 3

| | | | |
|---|--|---|--|
| R | | R | |
| S | | S | |
| T | | T | |
| U | | U | |

10

【0167】

3の合成

丸底フラスコに4-ニトロ-1,2-フェニレンジアミン(10g, 65.3mmol)および4-アミノ安息香酸(8.95g, 65.3mmol)を入れ、オキシ塩化リン(95ml)をゆっくりと加えた。還流状態で反応混合物を攪拌した。18時間後に反応物を冷却してから、エルレンマイヤー(Erlenmeyer)フラスコの氷水混合物内にゆっくりと注入して激しく攪拌した。緑黄色の沈殿物が生じ、これを次に濾過して大量の水で洗浄した。次に、この残渣を乾燥させて粗製の所望生成物16.9gを得た。質量スペクトル分析(陽イオン)は、フェニルベンズイミダゾール3が存在することを示した。

20

【0168】

4の合成

シンチレーションバイアル内の乾燥ピリジン(5ml)にフェニルベンズイミダゾール3(800mg, 3.14mmol)を溶解し、所望の酸塩化物(1.1eq)をゆっくりと加えた。60のオープン内で反応が生じた。16時間後に、反応物をRT(室温)まで冷却してDI水を加えた。沈殿が生じ、これを濾過して水で洗浄し、風乾した。EtOAc(6x50ml)で水層を抽出して無水Na₂SO₄上で乾燥させ、溶媒を真空内で除去して有色の固体を生じた。陽イオンMSにより、最初の沈殿物だけでなく有機層にも、所望のモノアミド生成物が存在することが分かった。したがって、このようにして得られた固形の残渣を組合わせて、還元工程に使用した。

30

【0169】

5の合成

粗製モノアミド-ニトロベンズイミダゾール4(1.22g, 3.40mmol)をMeOH(20ml)に溶解し、最小量のTHFを加えて完全に溶解するようにした。Cに10%Pdの触媒量を加え、この溶液を脱気して、H₂の雰囲気下で4時間、3.4atm圧において攪拌した。TLCを介して観察される反応が完了すると、セライトを通して反応混合物を濾過し、溶媒を減圧下で除去して粗製残渣979mgを得た。

40

【0170】

6の合成

シンチレーションバイアル内の乾燥ピリジンにフェニルベンズイミダゾール5を溶解し、所望の酸塩化物(1.1eq)をゆっくりと加えた。60のオープン内で反応が生じた。16時間後に、反応物をRTまで冷却してDI水を加えた。沈殿が生じ、これを濾過

50

して水で洗浄し、風乾した。EtOAcで水層を抽出して無水Na₂SO₄上で乾燥させ、溶媒を真空内で除去してジアミド生成物6を生じた。

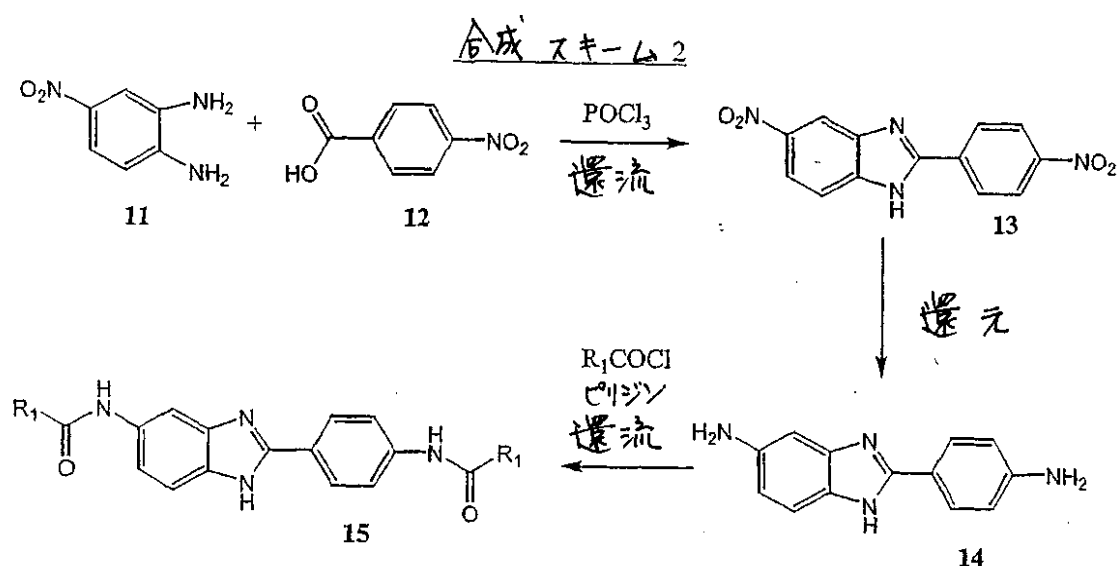
【0171】

代替的に、好ましい実施形態のジアミド・フェニルベンズイミダゾール化合物は、合成スキーム2に示す以下の合成反応を用いて調製することもでき、所望の酸塩化物が表1に提示されたR₁の基から選択される。以下のテキストで化合物を指す番号は、図の番号に対応する。化合物11および12は適切な置換基を有して、対応する置換基を有する所望の生成物15を最終的に生じ得る。同様に、所望の生成物15におけるフェニルベンズイミダゾール環上のアミドの位置を、出発材料の環上の窒素の位置に応じて変化させることができる。表1は代表的な酸塩化物を開示しており、使用可能な考え得る酸塩化物のすべてを必ずしも示しているわけではない。合成スキーム2では、14の両方のアミン上にアミドを形成するために、1種類の酸塩化物が使用される。

10

【0172】

【化93】



20

30

【0173】

好ましい実施形態の化合物は、一般に、2-(4-ニトロフェニル)-5-ニトロベンズイミダゾールを還元することによって得られる、2-(4-アミノフェニル)-5-アミノベンズイミダゾールから調製した。

【0174】

ジニトロフェニルベンズイミダゾール13を以下のように調製した。4-ニトロフェニレンジアミン(6.4g、41.83mmol)と4-ニトロ安息香酸(7.86g、47mmol)との混合物をPOCl₃(250ml)に溶解して加熱し、2時間還流した。反応混合物を冷却して氷上に注ぎ、30分間攪拌した。得られた固体を濾過し、メタノールおよび炭酸水素ナトリウムで洗浄して未反応の酸を除去し、一晩乾燥させて、褐色の固体として所望の生成物(5.8g)を生じた。電子スプレー質量スペクトロスコーピー(m/z > 300)によってこの生成物を特徴づけた。

40

【0175】

THF(75ml)に上述の固体(7.5g)を懸濁することによって2-(4-アミノフェニル)-5-アミノベンズイミダゾール14を調製し、これにPd-C(10重量% Pd)を加えた。フラスコを水素パージして、一晩水素バルーン下で攪拌した。TLCおよびMSは、出発材料が依然として存在していることを示し、したがって反応は1週間を超えて続いた。TLCは反応の完了を示し、反応物をセライトを通して濾過し、メタノールで洗浄した。溶媒を減圧下で除去して濃い褐色の固体(0.37g)を生じ、これをさらに精製せずに使用した。

50

【0176】

代替的に、2-(4-アミノフェニル)-5-アミノベンズイミダゾール14を、以下の還元によって調製した。2-(4-ニトロフェニル)-6-ニトロベンズイミダゾール(8.9g、31mmol)を濃縮HCl(100ml)に懸濁し、これに塩化第一スズ(42.3g、180mmol)を加えた。反応混合物を加熱して5時間還流した。混合物をRTまで冷却し、エタノールを加えることによって所望生成物のHCl塩を沈殿させた。得られた固体を濾過し、水に再び溶解し、濃縮水酸化アンモニウムを加えることによって溶液を塩基性にした。得られた沈殿物を濾過して真空下で一晩乾燥させ、灰色の固体として所望生成物を生じた(6.023g、26.9mmol、87%)。電子スプレー質量スペクトロスコーピーおよびHPLC(mp. 222~227)によってこの生成物を特徴づけた。

10

【0177】

生成物15を得るために、合成スキーム1に従った上述の手順により、中間体14をジアシル化してジアミド-フェニルベンズイミダゾールを形成した。

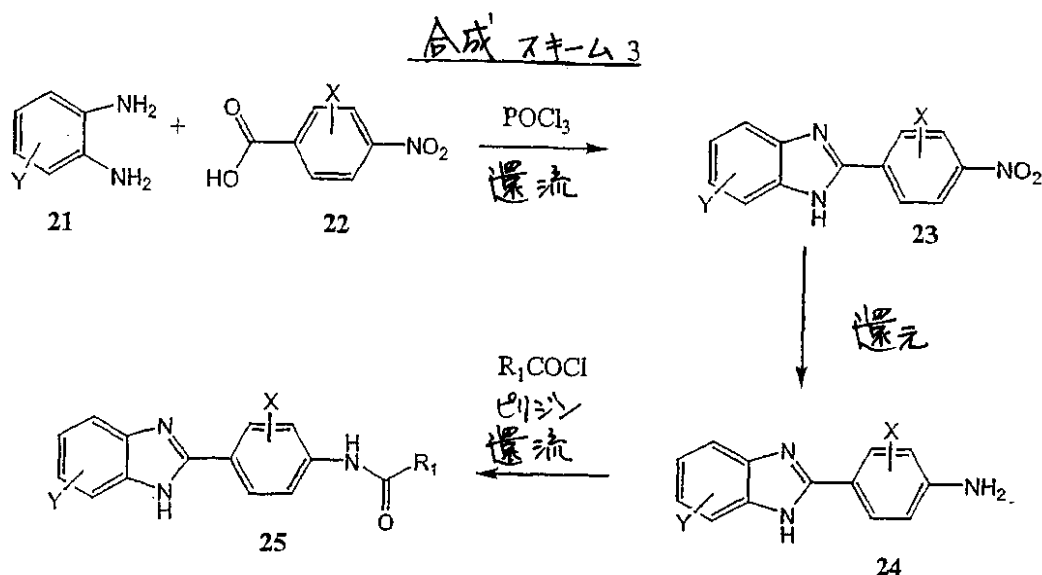
【0178】

合成スキーム3に示す以下の合成反応を用いて、好ましい実施形態のモノアミド-フェニルベンズイミダゾール化合物を調製することができ、所望の酸塩化物は、表1に提示されたR₁基から選択される。以下のテキストで化合物を指す番号は、図の番号に対応する。化合物21および22は、適切な置換基を有して、対応する置換基を有する所望の生成物25を最終的に生じ得る。同様に、所望の生成物25におけるフェニルベンズイミダゾール環上のアミドの位置を、出発材料の環上の窒素の位置に応じて変化させることができる。表1は、代表的な酸塩化物を開示しており、使用可能な考え得る酸塩化物のすべてを示しているわけではない。代替的に、フェニレンジアミンおよび4-アミノ安息香酸の縮合物から中間体24を生成することができる。

20

【0179】

【化94】



30

40

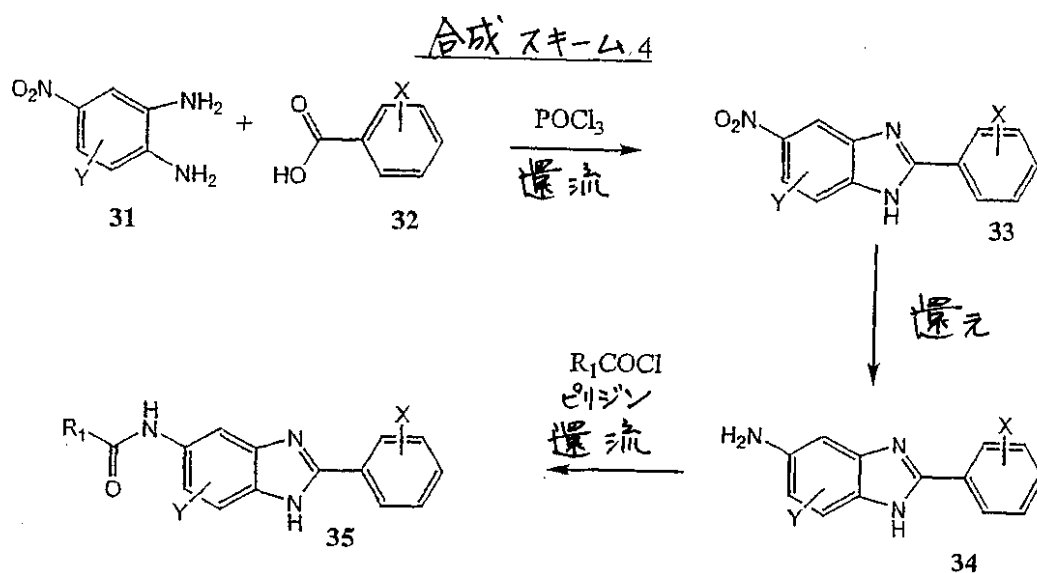
【0180】

合成スキーム4に示す以下の合成反応を用いて、好ましい実施形態のモノアミド-フェニルベンズイミダゾール化合物を調製することもでき、所望の酸塩化物は、表1に示したR₁基から選択される。以下のテキストで化合物を指す番号は、図の番号に対応する。化合物31および32は適切な置換基を有して、対応する置換基を有する所望の生成物35を最終的に生じ得る。表1は、代表的な酸塩化物を開示しており、使用可能な考え得る酸塩化物のすべてを示しているわけではない。代替的に、ニトロ-フェニレンジアミンおよび安息香酸の縮合物から中間体34を形成することができる。

50

【 0 1 8 1 】

【 化 9 5 】



10

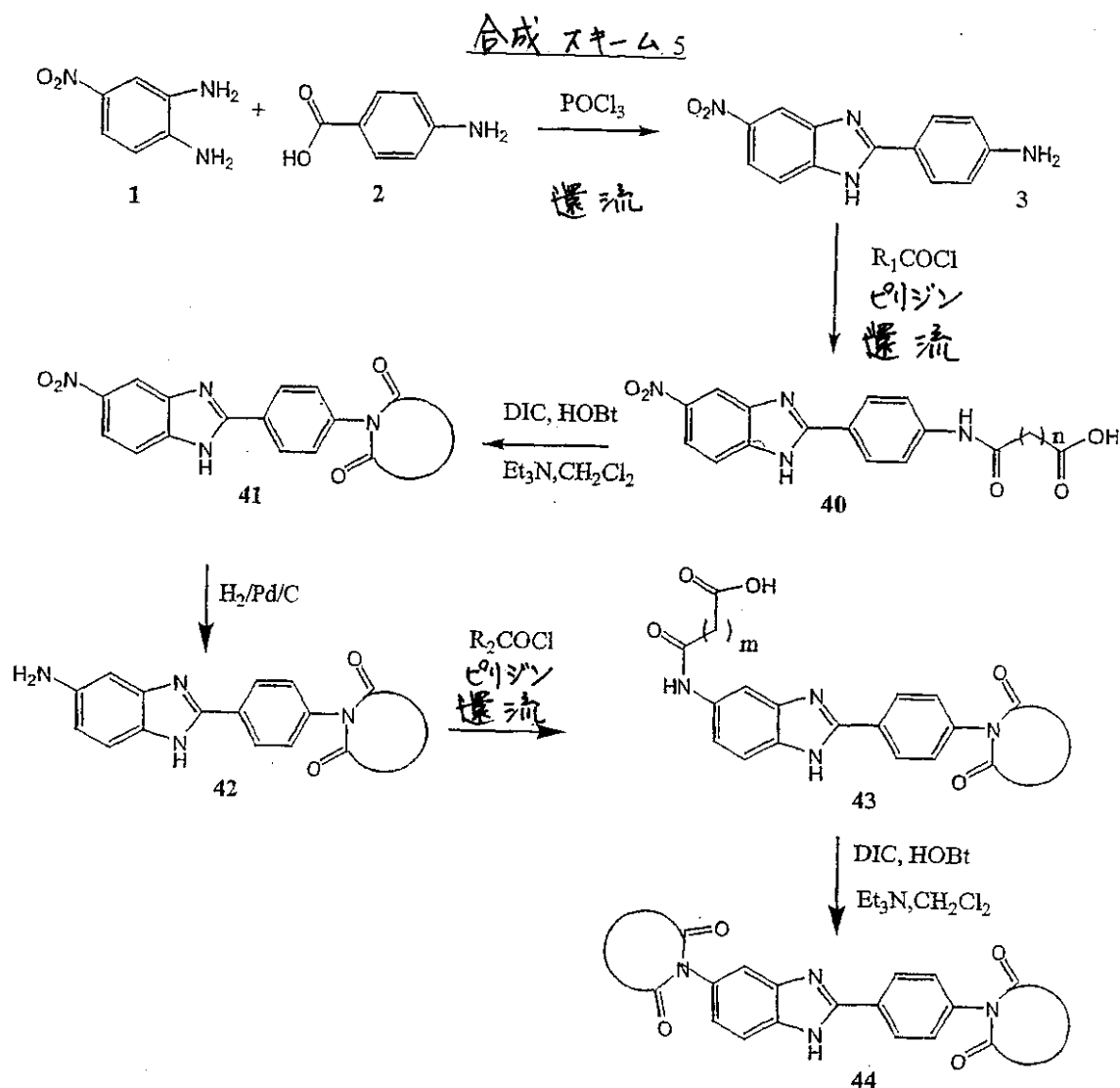
【 0 1 8 2 】

合成スキーム 5 に示す以下の合成反応を用いて、好ましい実施形態の類 C の化合物を調製することができる。この合成スキームにおいて、化合物 3 または 42 のアミノ置換基は、他方端に潜在的なカルボン酸を有する塩化アシルと反応する。このカルボン酸は、2 - 塩化ジメチルアミノイソプロピル塩酸塩 (DIC)、1 - 抱水ヒドロキシベンゾトリアゾール (HOBT)、トリエチルアミンおよびメチレン塩化物の存在下で出現してアミドと結合する。このスキームにおいて、 n および m は、非置換メチレン基または置換メチレン基の数を示す。

20

【 0 1 8 3 】

【化 9 6】



10

20

30

【0184】

医薬組成物

好ましい実施形態の化合物は、単独で、または医薬組成物の一部として患者に投与することができる。これらの化合物は、口腔内、直腸内、非経口（静脈内、筋肉内、もしくは皮下）、槽内、腔内、腹膜内、膀胱内、局所（粉末、軟膏、もしくは滴剤）、または口内噴霧または鼻内噴霧のいずれかの態様で患者に投与することができる。

【0185】

非経口注射に適した組成物は、注射可能な無菌の溶液または分散物に再構築するために、生理学上許容され得る水性または非水性でかつ無菌の溶液、分散物、懸濁液、またはエマルションと、無菌粉末とを含み得る。適切な水性および非水性の担体、希釈剤、溶媒、またはビヒクルの例には、水、エタノール、ポリオール（プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、グリセロール等）、それらの適切な組合せ、植物油（オリーブ油等）、および、オレイン酸エチル等の注射可能な有機エステルが含まれるが、これらに限定されない。たとえば、レシチン等のコーティングの使用と、分散物の場合には必要な粒度を維持することと、表面活性剤の使用とにより、適切な流動性を維持することができる。

40

【0186】

これらの化合物は、保存剤、湿潤剤、乳化剤、および調剤用剤等の補助剤も含み得る。さまざまな抗菌剤および抗真菌剤、たとえばパラベン、クロロブタノール、フェノール、ソルビン酸等により、微生物の活動を確実に防止することができる。等張化剤、たとえば

50

糖、塩化ナトリウム等を含むことが望ましいこともあり得る。吸収を遅らせる薬剤、たとえばアルミニウムモノステアリン酸塩およびゼラチンを使用することにより、注射可能な薬剤形態の持続性の吸収をもたらすことができる。

【0187】

口腔投与のための固体の投与形態には、カプセル、錠剤、丸剤、粉末、および顆粒が含まれる。このような固体の投与形態において、活性化合物は、少なくとも1つの不活性の一般的な医薬品添加物（または担体）、たとえばクエン酸ナトリウムもしくはリン酸二カルシウム、または（a）充填剤もしくは増量剤、たとえばデンプン、ラクトース、スクロース、グルコース、マンニトール、およびケイ酸、（b）結合剤、たとえばカルボキシメチルセルロース、アルギン酸塩、ゼラチン、ポリビニルピロリドン、スクロース、およびアカシア、（c）湿潤剤、たとえばグリセロール、（d）崩壊剤、たとえば寒天、炭酸カルシウム、芋もしくはタピオカのデンプン、アルギン酸、或る特定の複合ケイ酸塩、および炭酸ナトリウム、（e）溶解遅延剤、たとえばパラフィン、（f）吸収促進剤、たとえば第4級アンモニウム化合物、（g）湿潤剤、たとえばセチルアルコールおよびグリセロールモノステアリン酸塩、（h）吸着剤、たとえばカオリンおよびベントナイト、ならびに（i）潤滑剤、たとえばタルク、カルシウムステアリン酸塩、マグネシウムステアリン酸塩、固体のポリエチレングリコール、ラウリル硫酸ナトリウム、またはそれらの混合物と混加される。カプセル、錠剤および丸剤の場合、投与形態は緩衝剤も含み得る。

10

【0188】

同様の種類の固体組成物は、高分子ポリエチレングリコールだけでなくラクトースまたは乳糖などの医薬品添加物を用いる充填済みソフトゼラチンカプセルおよびハードゼラチンカプセルにおける充填剤として使用することもできる。

20

【0189】

錠剤、糖衣錠、カプセル、丸剤、および顆粒等の固体の投与形態は、コーティングおよび外皮、たとえば当該技術で周知の腸溶コーティング等によって調製することができる。これらの形態は乳白剤を含むことができ、腸管の或る特定の部分において単数または複数の活性化合物を遅れて放出するような組成も有することが可能である。使用され得る包埋組成物の例が、高分子物質および蠟である。これらの活性化合物は、1つ以上の上述の医薬品添加物を適宜有する、マイクロカプセル化された形態もととり得る。

【0190】

口腔投与のための液体の投与形態には、医薬上許容され得るエマルション、溶液、懸濁液、シロップ剤、およびエリキシル剤が含まれる。この液体の投与形態は、活性化合物に加え、当該技術で一般に用いられる不活性な希釈剤、たとえば水または他の溶媒、可溶化剤および乳化剤、たとえばエチルアルコール、イソプロピルアルコール、炭酸エチル、酢酸エチル、ベンジルアルコール、安息香酸ベンジル、プロピレングリコール、1,3-ブチレングリコール、ジメチルホルムアミド、油、特に綿実油、落花生油、コーン胚芽油、オリーブ油、ひまし油、およびゴマ油、グリセロール、テトラヒドロフルフリルアルコール、ポリエチレングリコール、ソルビタンの脂肪酸エステル、またはこれらの物質の混合物等を含み得る。

30

【0191】

この組成物は、このような不活性な希釈剤に加え、補助剤、たとえば湿潤剤、乳化剤、懸濁剤、甘味剤、着香剤、および芳香剤も含み得る。

40

【0192】

懸濁液は、活性化合物に加え、懸濁剤、たとえばエトキシレート化されたイソステアリンアルコール、ポリオキシエチレンソルビトールエステルおよびソルビタンエステル、微晶性セルロース、アルミニウムメタ水酸化物、ベントナイト、寒天、トラガカント、またはこれらの物質の組合せ等を含み得る。

【0193】

直腸内投与のための組成物は、好ましくは坐剤であり、これは、この発明の化合物と、適切な非刺激性医薬品添加物または担体、たとえばカカオ脂、ポリエチレングリコール、

50

または坐剤用蠟とを混合することによって調製することができる。これらの非刺激性医薬品添加物または担体は、常温では固体であるが、体温では液体となるため、直腸または腔内で溶解して活性化合物を放出する。

【0194】

この発明の化合物の局所投与のための投与形態には、軟膏、粉末、スプレー、および吸入剤が含まれる。活性化合物は、生理的に許容され得る担体および任意の保存剤、緩衝剤、または噴射剤と、必要な場合に依りて無菌状態で混加される。眼科用製剤、眼科用軟膏、粉末、および溶液もまた、この範囲内にあるものと考えられる。

【0195】

加えて、好ましい実施形態の化合物は、医薬上許容され得る溶媒、たとえば水、エタノール等との溶媒和の形態だけでなく、非溶媒和の形態で存在することができる。

10

【0196】

好ましい実施形態の化合物は、化合物に不斉中心が存在することにより、様々な立体異性体の形態で存在し得る。化合物の立体異性体の形態のすべてに加え、ラセミ混合物を含むそれらの混合物が好ましい実施形態の一部をなすことが考えられる。

【0197】

加えて、好ましい実施形態は、コンビナトリアル化学を含む標準的な有機合成技術を用いるか、または代謝を介して等の生物学的方法によって形成された化合物も包含することが意図される。

【0198】

治療方法の変形例に従い、小分子の抗細胞増殖化合物は、細胞増殖に関連する症候を減ずる活性のある、少なくとも1つの追加薬剤とともに投与され得る。一実施例では、小分子阻害剤と少なくとも1つの追加の活性成分とを混合して医薬組成物を形成することができる。代替的に、小分子阻害剤は、少なくとも1つの追加の活性化剤とともに、同時にまたは異なる投薬計画に従い、併用投与され得る。

20

【0199】

別の実施形態において、ベンズイミダゾール化合物は、少なくとも1つの追加の活性化剤とともに投与され得る。これらの活性化剤には、抗真菌剤、抗ウィルス剤、抗生物質、抗炎症剤、および抗癌剤が含まれる。抗癌剤には、アルキル化剤（ロムスチン、カルムスチン、ストレプトゾシン、メクロレタミン、メルファラン、ウラシル・ナイトロジェン・マスタード、クロラムブシル、シクロフォスファミド、イフォスファミド、シスプラチン、カルボプラチン、マイトマイシン、チオテパ、ダカルバジン、プロカルバジン、ヘキサメチルメラミン、トリエチレンメラミン、ブスルファン、ピポプロマン、およびミトタン）と、代謝拮抗物質（メトトレキセート、トリメトトレキセート、ペントスタチン、シタラビン、アラ-CMP、リン酸フルダラビン、ヒドロキシウレア、フルオロウラシル、フロクスウリジン、クロロデオキシアデノシン、ゲムシタビン、チオグアニン、および6-メルカプトプリン）と、DNAカッター（プレオマイシン）と、トポイソメラーゼI型阻害剤（トポテカン、イリノテカン、およびカンプトテシン）と、トポイソメラーゼII型阻害剤（ダウノルビシン、ドキソルビシン、イダルビシン、ミトキサントロン、テニポシド、およびエトポシド）と、DNAバイнда（ダクチノマイシンおよびミトラマイシン）と、紡錘体阻害剤（ビンブラスチン、ビンクリスチン、ナベルピン、パクリタセル、およびドセタキセル）とが含まれるが、これらに限定されない。

30

40

【0200】

他の実施形態では、好ましい実施形態のベンズイミダゾール化合物を、1つ以上の他の療法と組合わせて投与する。これらの療法には、放射線療法、免疫療法、遺伝子療法、および手術が含まれるが、これらに限定されない。これらの併用療法は、同時または順次実施できる。たとえば、ベンズイミダゾール化合物の投与とともに放射線療法を実施することができる、または、ベンズイミダゾール化合物の投与前または投与後の任意の時点で放射線療法を実施することができる。

【0201】

50

治療方法

好ましい実施形態に従い、化合物および医薬組成物は、ヒトを含む哺乳動物の過増殖異常の治療に使用することができる。これらの異常には、これらに限定されないが、腫瘍形成および他の増殖性疾患が含まれ、他の増殖性疾患には、これらに限定されないが、癌、炎症性疾患、および循環疾患が含まれる。たとえば細胞の過増殖は、乾癬、血栓症、アテローム動脈硬化症、虚血性心疾患、心筋梗塞、脳卒中、平滑筋腫瘍、子宮頸線維腫または子宮線維腫、ならびに代用血管および移植臓器の閉塞性疾患を生じ得る。異常な細胞増殖は、通常、腫瘍形成および癌に関連する。ここに開示した特定の化合物は、異常な細胞増殖の抑制能により同定された。その使用方法は、治療上効果的な量の活性成分を、必要時に哺乳動物に投与するステップを含む。

10

【0202】

好適には、好ましい実施形態の化合物は、医薬製剤の形態で投与される。したがって、化合物は、必要に応じて適切な投与単位で口腔、非経口、局所、直腸内投与等の態様での投与が可能である。

【0203】

医薬組成物における活性成分の実際の投与レベルを変化させて、特定の患者に対して所望の治療応答を得るのに効果的な量の活性化合物を投与することができる。

【0204】

好ましい実施形態の化合物は、1日につき約0.1～約1000mgの範囲の投与レベルで患者に投与することができる。体重が約70キログラムの通常のヒト成人には、1日につき体重1キログラム当たり約0.01～約100mgの範囲の投与量が好ましい。選択される投与レベルは、特定の化合物の作用、投与経路、治療中の状態の重篤度、および治療中の患者の状態およびこれまでの既往に依存する。所望であれば、効果的な1日当たりの投与量を、投与のため複数の投与量に、たとえば1日につき2～4の別個の投与量に分割することができる。しかしながら、特定の患者に対する特定の投与レベルが、体重、全身の健康状態、食餌、投与時間および投与経路、他の薬物との併用、治療中の特定の疾患の重篤度を含む、さまざまな要因に依存することを理解されたい。特定の患者に対する最適投与量の決定は、当業者に周知である。

20

【0205】

当業者に明らかであるように、この範囲から逸脱することなく、ここで説明した実施形態の多くの変更例および変形例を作成することができる。ここで説明した特定の実施形態は、例示のために提供されているにすぎない。

30

【図面の簡単な説明】

【0206】

【図1】AVP XXXによる、脾臓細胞の増殖応答の抑制についてのグラフを示す図である。ナীব B ALB / c マウスから脾臓細胞の培養株を生成し、刺激および活性化合物の存在下で約4日間インキュベートした。培養株に³H - チミジンで約4時間パルス標識して採取した。

【図2】AVP YYYによる、脾臓細胞の増殖応答の抑制についてのグラフを示す図である。ナীব B ALB / c マウスから脾臓細胞の培養株を生成し、刺激および活性化合物の存在下で約4日間インキュベートした。培養株に³H - チミジンで約4時間パルス標識して採取した。

40

【図3】インビトロでの、M12.4.1細胞の増殖に対するAVP YYYの作用についてのグラフを示す図である。活性化合物および刺激の存在下および非存在下で、M12.4.1細胞を約2日間、約3000,000/mlで培養した。最終の約6時間にわたって培養液に³H - チミジンを加えた後に採取した。

【図4】IL-4 / 抗CD40抗体の存在下において、M12.4.1細胞の増殖に対するAVP XXXおよびAVP YYYの作用についてのグラフを示す図である。最終の約6時間にわたって培養株に³H - チミジンを加えた後に採取した。

【図5】細胞増殖実験で使用した細胞株の表を示す図である。

50

【図6】インビトロでの、A V P X X XおよびA V P Y Y Yに対する細胞株の増殖についてのグラフを示す図である。活性化化合物の存在下で細胞を一晩培養し、約4～約12時間にわたって ^3H -チミジンでパルス標識した後に採取した。800 nMの IC_{50} sは、800 nM以上を示す。

【図7】A V P X X XおよびA V P Y Y Yに対する、ヒト乳癌の細胞株の増殖応答についてのグラフを示す図である。活性化化合物の存在下で細胞を一晩培養し、約4～約12時間にわたって ^3H -チミジンでパルス標識した後に採取した。800 nMの IC_{50} sは、800 nM以上を示す。

【図1】

AVPXXXによる脾臓細胞増殖応答の抑制

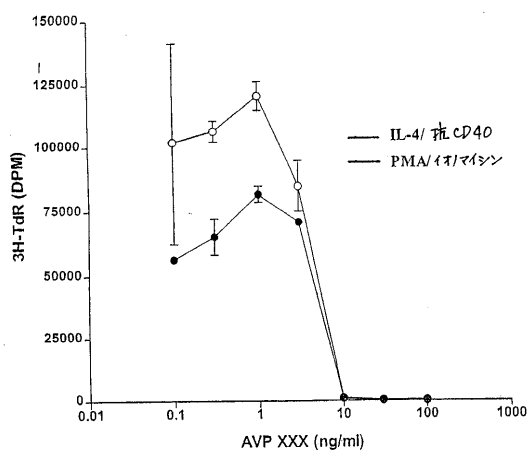


Figure 1

【図2】

AVP YYYによる脾臓細胞増殖の抑制

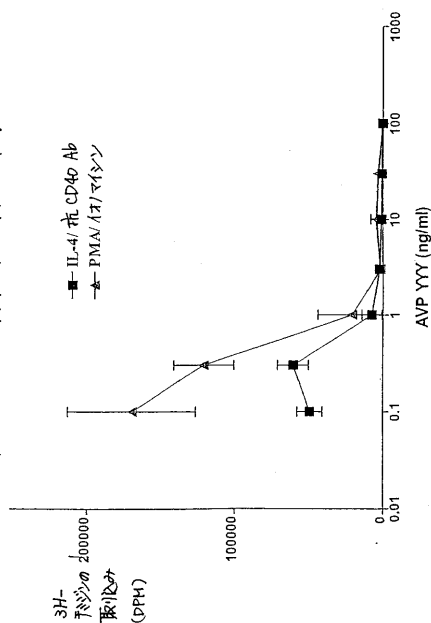


Figure 2

【図 3】

レチロンの、ANP YYYの、M12.4.1細胞の増殖に対する作用

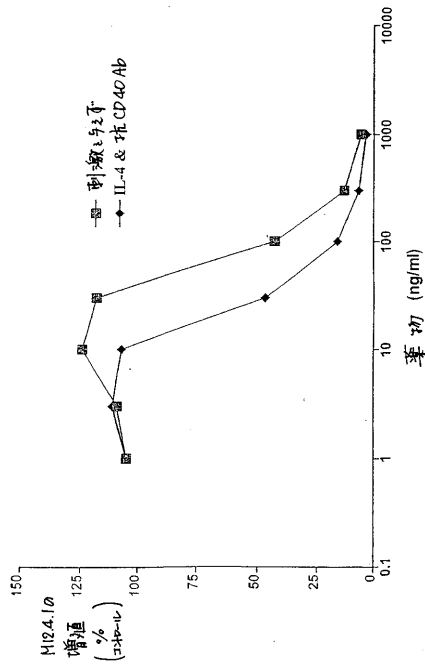


Figure 3

【図 4】

IL-4/抗CD40 Abの存在下におけるM12.4.1の増殖

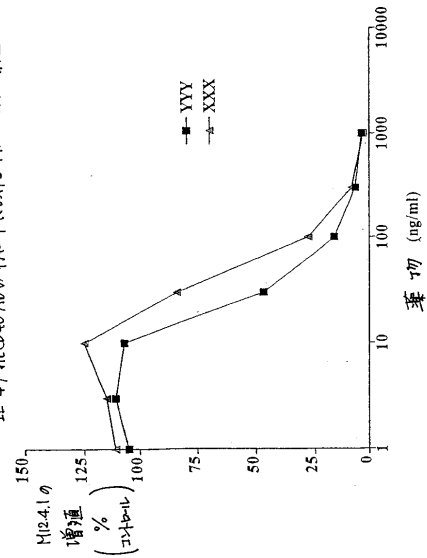


Figure 4

【図 5】

| 表1 細胞株の説明 | |
|-----------|------------------|
| 細胞株 | 由来 |
| Raji | バキッリン腫瘍、B細胞 |
| C32 | X線感受性黒色腫 |
| MCF-7 | 乳癌 |
| T-27D | 乳癌 |
| DLD-1 | 直腸結腸腺癌 |
| HT-29 | 直腸結腸腺癌 |
| A-498 | 腎臓癌 |
| ACHN | 腎臓癌 |
| HL-60 | 急性前骨髄球性白血病 |
| K562 | CML、骨髄 |
| HepG2 | 肝細胞癌 |
| Vero | ヒト腎臓癌 |
| Raw264 | マウスマクロファージ |
| A549 | 癌、肺 |
| U937 | 組織球性リンパ腫 |
| SK-MEL-5 | 悪性黒色腫 |
| PANC-1 | 膵臓癌、膵臓 |
| KATO III | 胃癌 |
| RBL | ラット好塩基性細胞 |
| Jurkat | リンパ腫、T細胞 |
| HUT-78 | リンパ腫、T細胞 |
| EL-4 | マウスT細胞リンパ腫 |
| Daudi | バキッリン腫瘍 |
| P815 | マウス細胞肥満細胞腫瘍(マウス) |
| U266 | B細胞-前駆細胞腫瘍 |
| SH-SY5Y | 神経芽腫 |
| SK-N-MC | 神経上皮腫 |
| IMR-32 | 神経芽腫 |
| Y79 | 神経芽腫 |
| W12 | 球形細胞腫瘍、B細胞(マウス) |
| A20 | 球形細胞腫瘍、B細胞(マウス) |

Figure 5

【図 6】

レチロンの、薬物に対する細胞増殖への作用

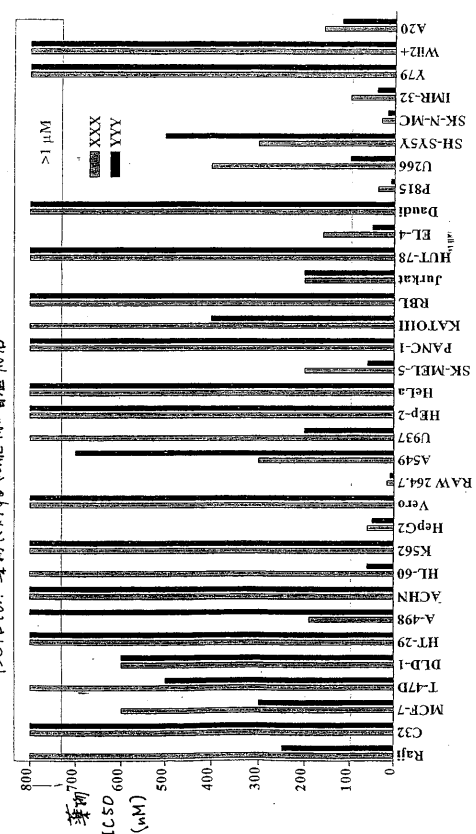


Figure 6

【 図 7 】

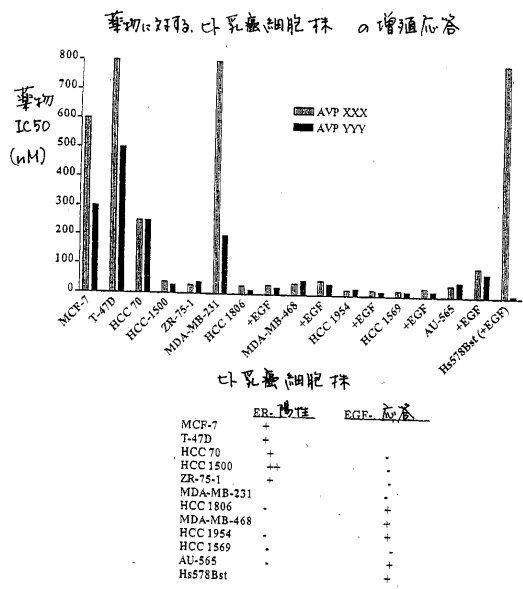


Figure 7

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US03/06981

| | | |
|--|--|--|
| A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER | | |
| IPC(7) : A61K 31/4184 US CL : 514/394, 548/309.7 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) U.S. : 514/394, 548/309.7 | | |
| 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) Reglstry, East | | |
| C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT | | |
| Category * | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
| A | US 6,271,390 (SIRCAR et al.) 7 August 2001, whole document, particularly claim 1col. 6, lines 37-61. | 1-30 |
| A | US 6,303,645 (SIRCAR et al.) 16 October, 2001, whole document, | 1-30 |
| <input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> See patent family annex. | | |
| * Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent 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 08 September 2003 (08.09.2003) | | Date of mailing of the international search report 28 OCT 2003 |
| Name and mailing address of the ISA/US Mail Stop PCT, Attn: ISA/US Commissioner for Patents P.O. Box 1450 Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. (703)305-3230 | | Authorized officer Vedene Bell-Harris for Srinivas Padmanabhan, Ph.D., Telephone No. (703) 308-1235 |

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 1998)

フロントページの続き

| (51)Int.Cl. ⁷ | F I | テーマコード(参考) |
|--------------------------|-----------------|------------|
| A 6 1 K 31/4545 | A 6 1 K 31/4545 | |
| A 6 1 K 45/00 | A 6 1 K 45/00 | |
| A 6 1 P 35/00 | A 6 1 P 35/00 | |
| C 0 7 D 235/18 | C 0 7 D 235/18 | |
| // C 0 7 D 401/12 | C 0 7 D 401/12 | |
| C 0 7 D 401/14 | C 0 7 D 401/14 | |
| C 0 7 D 403/14 | C 0 7 D 403/14 | |
| C 0 7 D 405/14 | C 0 7 D 405/14 | |
| C 0 7 D 409/12 | C 0 7 D 409/12 | |
| C 0 7 D 409/14 | C 0 7 D 409/14 | |
| C 0 7 D 413/14 | C 0 7 D 413/14 | |
| C 0 7 D 417/14 | C 0 7 D 417/14 | |

(81)指定国 AP(GH,GM,KE,LS,MW,MZ,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,MD,RU,TJ,TM),EP(AT, BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HU,IE,IT,LU,MC,NL,PT,RO,SE,SI,SK,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA, GN,GQ,GW,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BR,BY,BZ,CA,CH,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,DZ, EC,EE,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,HR,HU,ID,IL,IN,IS,JP,KE,KG,KP,KR,KZ,LC,LK,LR,LS,LT,LU,LV,MA,MD,MG,MK,MN,M W,MX,MZ,NI,NO,NZ,OM,PH,PL,PT,RO,RU,SC,SD,SE,SG,SK,SL,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,YU,ZA,ZM,ZW

(74)代理人 100109162

弁理士 酒井 将行

(72)発明者 サーカー, ジャガディッシュ・シ

アメリカ合衆国、9 2 1 3 0 カリフォルニア州、サン・ディエゴ、ライディング・リッジ・ロード、4 8 3 2

(72)発明者 リチャーズ, マーク・エル

アメリカ合衆国、9 2 0 3 7 カリフォルニア州、ラ・ホーヤ、ピア・マレルカ、8 5 3 2・ビ

F ターム(参考) 4C063 AA01 AA03 BB09 CC26 CC51 CC62 CC67 CC92 DD03 DD07

DD08 DD10 DD12 DD22 DD26 EE01

4C084 AA19 NA05 NA14 ZB112 ZB261 ZB262 ZB332 ZB352 ZC202

4C086 AA01 AA02 BC39 BC67 BC82 BC85 GA02 GA04 GA07 GA08

GA09 GA10 GA12 MA01 MA04 ZB26