

【公報種別】特許法第 17 条の 2 の規定による補正の掲載

【部門区分】第 3 部門第 2 区分

【発行日】平成 27 年 1 月 29 日 (2015.1.29)

【公表番号】特表 2014-508720 (P2014-508720A)

【公表日】平成 26 年 4 月 10 日 (2014.4.10)

【年通号数】公開・登録公報 2014-018

【出願番号】特願 2013-543275 (P2013-543275)

【国際特許分類】

A 6 1 K 31/4985 (2006.01)

A 6 1 K 39/395 (2006.01)

A 6 1 K 31/7088 (2006.01)

A 6 1 K 31/7105 (2006.01)

A 6 1 K 45/00 (2006.01)

A 6 1 K 48/00 (2006.01)

A 6 1 K 31/451 (2006.01)

A 6 1 K 31/453 (2006.01)

A 6 1 P 35/04 (2006.01)

C 0 7 K 16/24 (2006.01)

【 F I 】

A 6 1 K 31/4985

A 6 1 K 39/395 D

A 6 1 K 39/395 N

A 6 1 K 31/7088

A 6 1 K 31/7105

A 6 1 K 45/00

A 6 1 K 48/00

A 6 1 K 31/451

A 6 1 K 31/453

A 6 1 P 35/04

C 0 7 K 16/24 Z N A

【手続補正書】

【提出日】平成 26 年 12 月 3 日 (2014.12.3)

【手続補正 1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

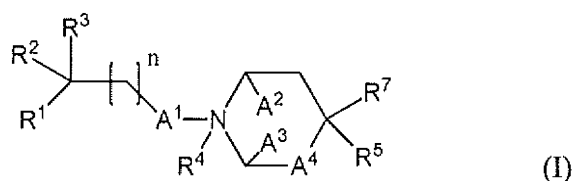
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

以下からなる群より選択される少なくとも 1 つの作用物質を含む組成物：

( i ) 式 ( I ) の化合物：



( I ) の式中：

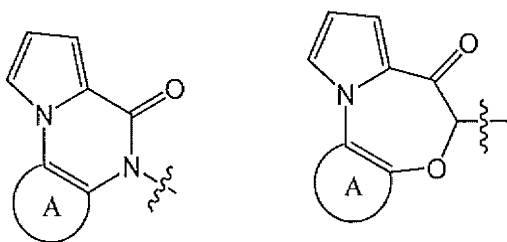
A<sup>1</sup> は C H<sub>2</sub> またはシクロペンタン - 1 , 3 - ジイルであり；

$n$  は、 $A$  が  $CH_2$  である場合、0、1、2、3、4 もしくは 5 であり、または  $n$  は、 $A$  がシクロペンタン - 1, 3 - ジイルである場合、0、1、もしくは 2 であり；

$A^2$  および  $A^3$  はいずれも H であるか、または  $A^2$  および  $A^3$  は一緒になってメタンジイル、エタン - 1, 2 - ジイル、もしくはプロパン - 1, 3 - ジイルからなる群より選択される二価の基を形成し；

$A^4$  は  $CH_2$ 、 $CH(CF_3)$ 、または  $CF_2$  であり；

$R^1$  および  $R^2$  はいずれも H であり、かつ  $R^3$  は以下からなる群より選択され：



式中、環  $A$  はフェニル、置換フェニル、ピリジニル、置換ピリジニル、チオフェニル、置換チオフェニル、1H - ピラゾール、および 1 - ( $C_1 \sim C_6$ ) アルキル - 1H - ピラゾールからなる群より選択され；

$R^4$  は無い、または ( $C_1 \sim C_6$ ) アルキルであり、ここで  $R^4$  が ( $C_1 \sim C_6$ ) アルキルである場合、式 (I) の化合物は 4 級アンモニウム塩であり；

$R^5$  は ( $C_1 \sim C_6$ ) アルキル、置換 ( $C_1 \sim C_6$ ) アルキル、フェニル、置換フェニル、ヘテロアリール、置換ヘテロアリールであり；

$R^6$  は H、( $C_1 \sim C_6$ ) アルキル、置換 ( $C_1 \sim C_6$ ) アルキル、アリールまたは置換アリールであり；かつ、

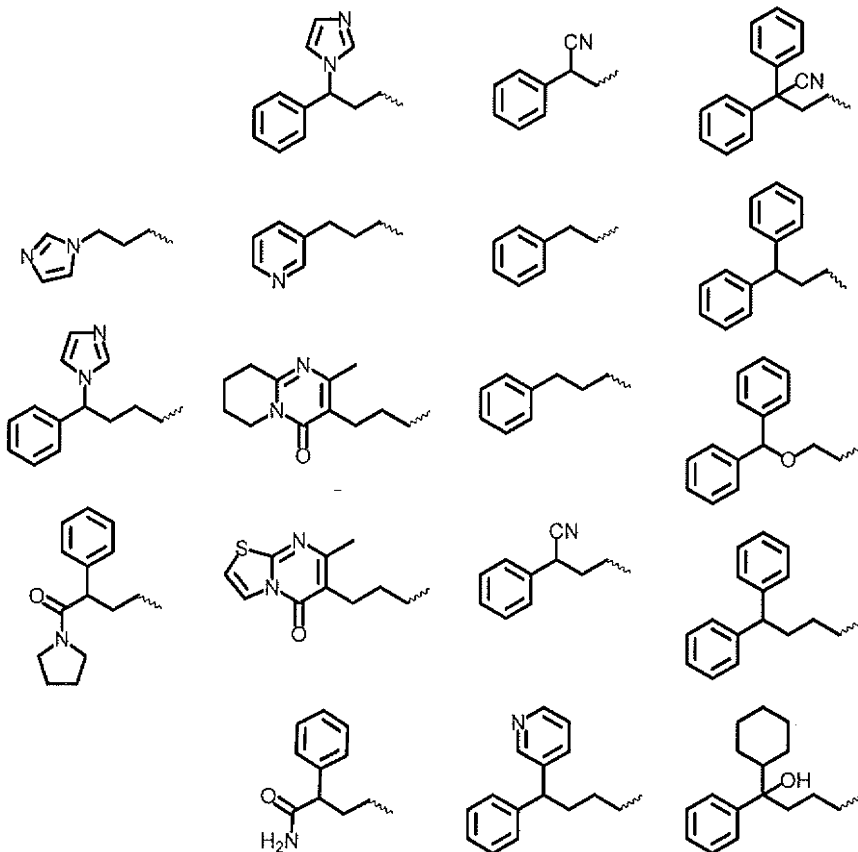
$R^7$  は OH、 $CH_2OH$ 、または  $C(=O)OR^6$  である；

(ii) 式 (IX) の化合物：

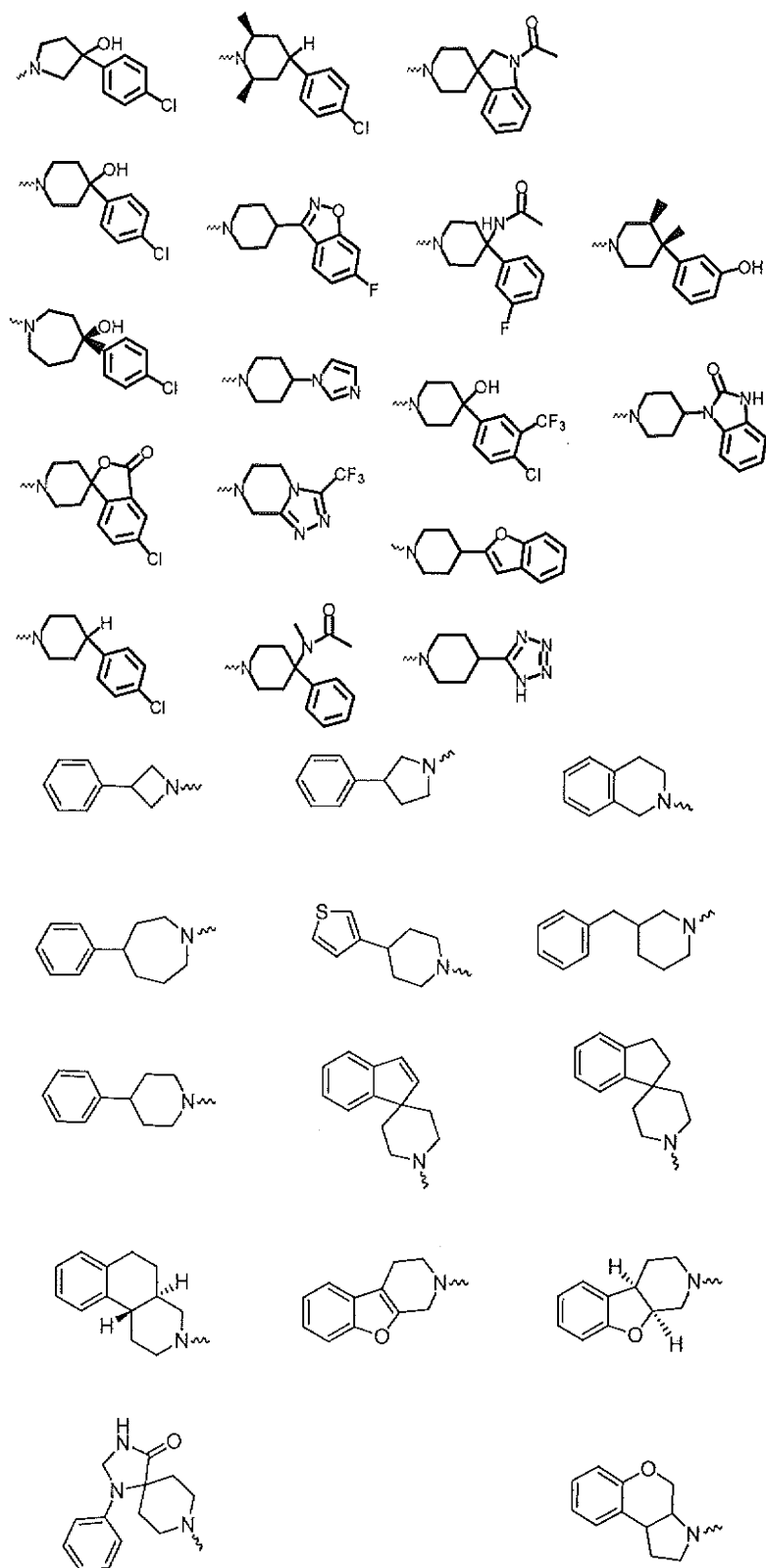
$R^A - R^B$  (IX)

式中、

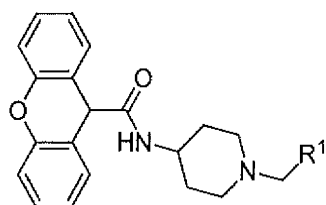
$R^A$  は以下：



からなる群より選択される基であり；かつ、  
 $R^B$  は以下：



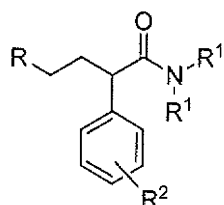
からなる群より選択される基である；  
 ( i i i ) 式 ( X ) の化合物：



(X)

式中、 $R^1$  は ( $C_1 \sim C_8$ ) アルキル、置換 ( $C_1 \sim C_8$ ) アルキル、フェニル、置換フェニル、( $C_1 \sim C_8$ ) シクロアルキルまたは置換 ( $C_1 \sim C_8$ ) シクロアルキルである；

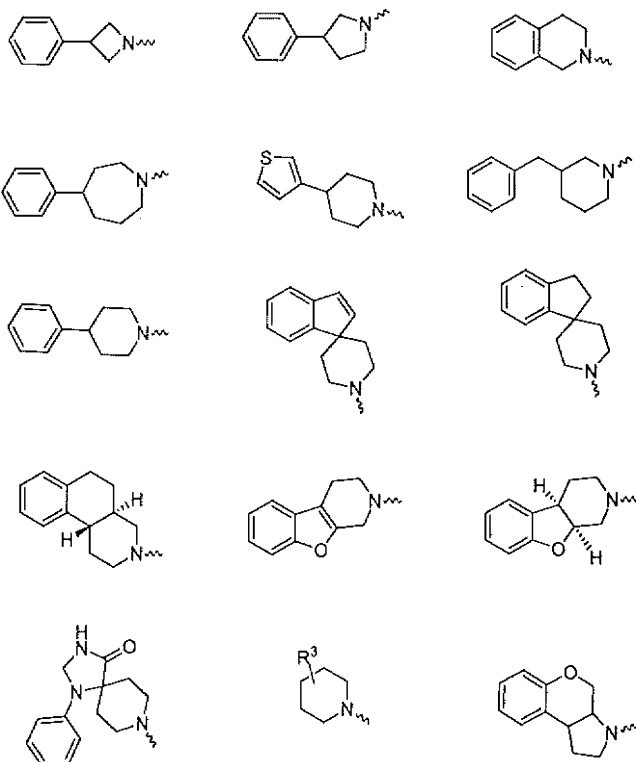
(iv) 式 (XI) の化合物：



(XI)

式中、

$R$  は以下からなる群より選択され：

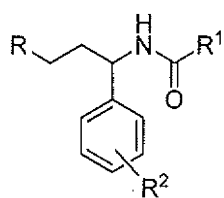


；

$R^1$  および  $R^4$  の各存在は独立に H、( $C_1 \sim C_6$ ) アルキル、置換 ( $C_1 \sim C_6$ ) アルキル、フェニル、置換フェニル、( $C_1 \sim C_6$ ) シクロアルキル、または置換 ( $C_1 \sim C_6$ ) シクロアルキルであり；かつ、

$R^2$  および  $R^3$  は独立に H、( $C_1 \sim C_6$ ) アルキル、置換 ( $C_1 \sim C_6$ ) アルキル、フェニル、置換フェニル、( $C_1 \sim C_6$ ) シクロアルキル、置換 ( $C_1 \sim C_6$ ) シクロアルキル、ハロ、 $OR^4$ 、 $N(R^4)(R^4)$ 、 $NO_2$ 、または  $NHAc$  である；

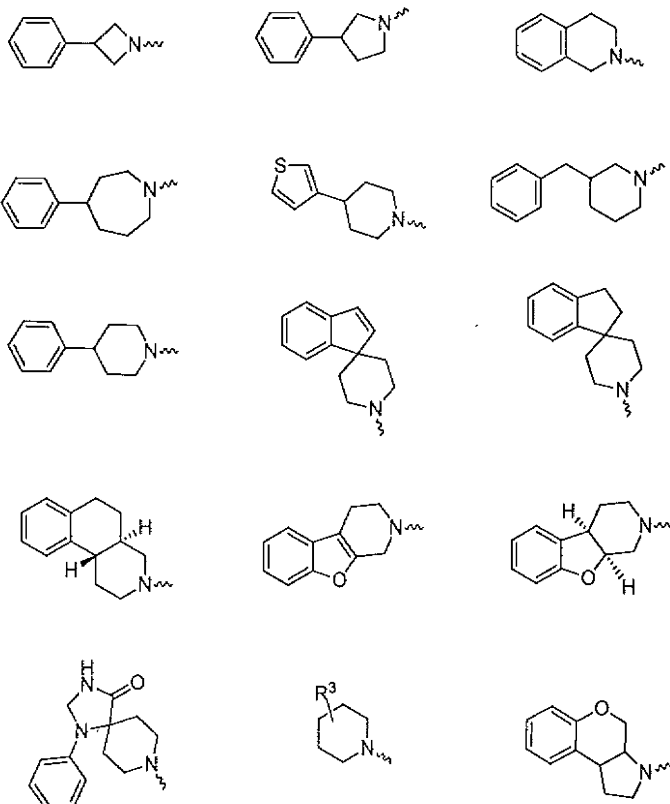
(v) 式 (XII) の化合物：



(XII)

式中、

R は以下からなる群より選択され：



；

R<sup>1</sup>、R<sup>4</sup> および R<sup>5</sup> の各存在は独立に H、(C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルキル、置換 (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルキル、フェニル、置換フェニル、(C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) シクロアルキル、または置換 (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) シクロアルキルであり；かつ、

R<sup>2</sup> および R<sup>3</sup> は独立に H、(C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルキル、置換 (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルキル、フェニル、置換フェニル、(C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) シクロアルキル、置換 (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) シクロアルキル、ハロ、OR<sup>4</sup>、N(R<sup>4</sup>)(R<sup>4</sup>)、NO<sub>2</sub>、または NHAc であり；

(vi) CX<sub>3</sub>CR<sup>1</sup> またはフラクタルカイン抗体；および

その組み合わせ、ならびにその薬学的に許容される塩。

#### 【請求項 2】

少なくとも 1 つの作用物質が以下からなる群より選択される、請求項 1 記載の組成物：

5 - (3 - (4 - (4 - クロロフェニル) - 4 - ヒドロキシピペリジン - 1 - イル) プロピル) ピロロ[1, 2 - a]キノキサリン - 4(5H) - オン；

5 - (3 - (4 - (4 - クロロフェニル) ピペリジン - 1 - イル) プロピル) ピロロ[1, 2 - a]キノキサリン - 4(5H) - オン；

その組み合わせ、およびその塩。

#### 【請求項 3】

少なくとも 1 つの薬学的に許容される担体をさらに含む、請求項 1 記載の組成物。

#### 【請求項 4】

抗体が、ポリクローナル抗体、モノクローナル抗体、ヒト化抗体、合成抗体、重鎖抗体、ヒト抗体、抗体の生物活性断片、およびその組み合わせから選択される抗体を含む、請

求項 1 記載の組成物。

【請求項 5】

癌と診断された対象において転移を防止または処置するための組成物であって、少なくとも 1 つの薬学的に許容される担体および少なくとも 1 つの  $CX_3CR1$  またはフラクタルカインアンタゴニストを含む薬学的製剤の有効量を含む組成物。

【請求項 6】

対象が癌に関連する初回手術を受ける、請求項 5 記載の組成物。

【請求項 7】

薬学的製剤が、初回手術前、手術中、または手術後に投与されるように用いられる、請求項 6 記載の組成物。

【請求項 8】

癌が固形癌を含む、請求項 5 記載の組成物。

【請求項 9】

固形癌が乳癌および前立腺癌からなる群より選択される、請求項 8 記載の組成物。

【請求項 10】

転移が骨転移を含む、請求項 5 記載の組成物。

【請求項 11】

投与を初回手術の少なくとも 6 ヶ月前に開始する、請求項 7 記載の組成物。

【請求項 12】

投与を初回手術の少なくとも 3 ヶ月前に開始する、請求項 11 記載の組成物。

【請求項 13】

投与を初回手術の少なくとも 1 ヶ月前に開始する、請求項 12 記載の組成物。

【請求項 14】

投与を手術後 1 週間以内に開始する、請求項 7 記載の組成物。

【請求項 15】

少なくとも 1 つの  $CX_3CR1$  またはフラクタルカイン阻害剤が、抗体、*siRNA*、リボザイム、アンチセンス、アプタマー、ペプチド模倣体、小分子、およびその組み合わせからなる群より選択される作用物質を含む、請求項 5 記載の組成物。

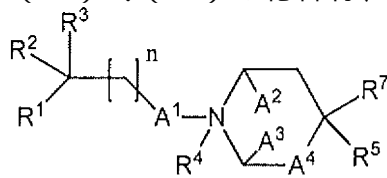
【請求項 16】

抗体が、ポリクローナル抗体、モノクローナル抗体、ヒト化抗体、合成抗体、重鎖抗体、ヒト抗体、抗体の生物活性断片、およびその組み合わせから選択される抗体を含む、請求項 15 記載の組成物。

【請求項 17】

小分子が以下からなる群より選択される、請求項 15 記載の組成物：

(i) 式 (I) の化合物、



(I)

(I) の式中：

$A^1$  は  $CH_2$  またはシクロペンタン - 1, 3 - ジイルであり；

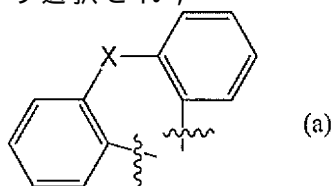
$n$  は、 $A$  が  $CH_2$  である場合、0、1、2、3、4 もしくは 5 であり、または  $n$  は、 $A$  がシクロペンタン - 1, 3 - ジイルである場合、0、1、もしくは 2 であり；

$A^2$  および  $A^3$  はいずれも H であるか、または  $A^2$  および  $A^3$  は一緒になってメタンジイル、エタン - 1, 2 - ジイル、もしくはプロパン - 1, 3 - ジイルからなる群より選択される二価の基を形成し；

$A^4$  は  $CH_2$ 、 $CH(CF_3)$ 、または  $CF_2$  であり；

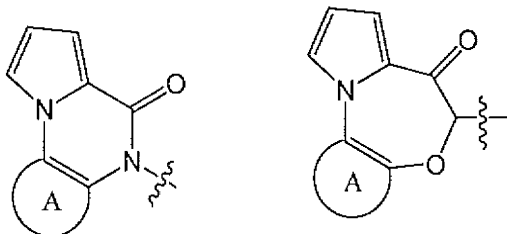
$R^1$  は H、 $CN$ 、 $CO_2R_6$ 、 $(C_1 \sim C_6)CH_2NH_2$ 、または  $(C_1 \sim C_6)CH_2NHC(=O)NH(4\text{-ピペリジニル})$  であり；

$R^2$  および  $R^3$  は独立にアリールもしくは置換アリールであるか；または  $R^2$  および  $R^3$  は一緒になって二価の断片 (a) を形成し、ここで X は - S - 、 - O - 、 - CH<sub>2</sub>S - 、 - CH<sub>2</sub>S(=O) - 、 - CH<sub>2</sub>S(=O)<sub>2</sub> - 、 - SCH<sub>2</sub> - 、 - S(=O)CH<sub>2</sub> - 、 - S(=O)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub> - 、 - CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub> - 、 - CH=CH - 、 - CH<sub>2</sub>O - 、 - OCH<sub>2</sub> - 、 - N(CH<sub>3</sub>)C(=O) - 、 および - C(=O)N(CH<sub>3</sub>) - からなる群より選択され；



；

あるいは  $R^1$  および  $R^2$  はいずれも H であり、かつ  $R^3$  は以下からなる群より選択され：



式中、環 A はフェニル、置換フェニル、ピリジニル、置換ピリジニル、チオフェニル、置換チオフェニル、1H-ピラゾール、および 1-(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)アルキル-1H-ピラゾールからなる群より選択され；

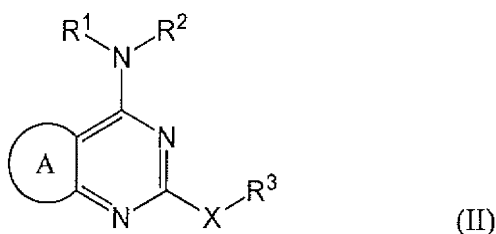
$R^4$  は無いか、または (C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)アルキルであり、ここで  $R^4$  が (C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)アルキルである場合、式 (I) の化合物は 4 級アンモニウム塩であり；

$R^5$  は (C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)アルキル、置換 (C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)アルキル、フェニル、置換フェニル、ヘテロアリール、置換ヘテロアリールであり；

$R^6$  は H、(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)アルキル、置換 (C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)アルキル、アリールまたは置換アリールであり；かつ、

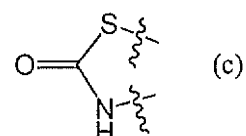
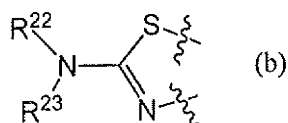
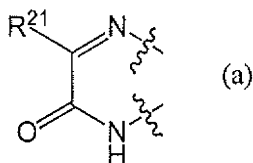
$R^7$  は OH、CH<sub>2</sub>OH、または C(=O)OR<sup>6</sup> である；

(ii) 式 (II) の化合物：



式中：

A は式 (a)、(b) または (c)：



の環であり、

$R^1$  および  $R^2$  は独立に H、C<sub>1</sub>~C<sub>8</sub>アルキル、C<sub>2</sub>~C<sub>8</sub>アルケニル、C<sub>2</sub>~C<sub>8</sub>ア

ルキニルまたは  $C_3 \sim C_7$  飽和もしくは部分不飽和シクロアルキルを表し、  
 ここで  $R^1$  または  $R^2$  において、アルキル、アルケニル、アルキニルおよびシクロアルキル基は、OH、 $C_1 \sim C_6$  アルコキシ、 $CH_2OR^4$ 、 $NR^5R^6$ 、 $CO_2R^7$  および  $CONR^8R^9$  からなる群より独立に選択される 1 つまたは複数の置換基で独立にさらに置換されていてもよく；

$R^3$  は  $C_1 \sim C_6$  アルキル、 $C_2 \sim C_6$  アルケニル、 $C_2 \sim C_6$  アルキニルまたは  $C_3 \sim C_7$  飽和もしくは部分不飽和シクロアルキルであり；

ここで  $R^3$  において：

アルキル、アルケニルおよびアルキニル鎖は独立に、かつ任意に、鎖中に O、 $NR^{10}$  または S 原子を含み；

アルキル、アルケニル、アルキニルおよびシクロアルキル基は、フェニルまたは O、S および N からなる群より独立に選択される 1 から 3 個のヘテロ原子を含む 5 もしくは 6 員ヘテロ芳香環で独立にさらに置換されていてもよく；

フェニルまたはヘテロ芳香族基は、ハロゲン、 $C_1 \sim C_4$  アルキル、OH、 $C_1 \sim C_4$  アルコキシ、CN、 $CO_2R^{11}$ 、 $NR^{12}R^{13}$ 、 $C(=O)NR^{14}R^{15}$ 、 $SO_2R^{16}$ 、 $NR^{17}R^{18}$  および  $SO_2N^{19}R^{20}$  からなる群より選択される 1 つまたは複数の置換基で独立にさらに置換されていてもよく；

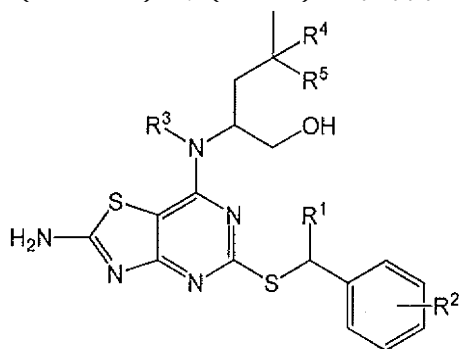
X は O、S または  $S(O)$  であり；

$R^{21}$  は H、 $CH_2OR^{24}$ 、 $CH_2NR^{24}R^{25}$ 、 $CO_2R^{24}$  または  $C(=O)NR^{24}R^{25}$  であり；

n は 0、1 または 2 であり；

$R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^8$ 、 $R^9$ 、 $R^{10}$ 、 $R^{11}$ 、 $R^{12}$ 、 $R^{13}$ 、 $R^{14}$ 、 $R^{15}$ 、 $R^{16}$ 、 $R^{17}$ 、 $R^{18}$ 、 $R^{19}$ 、 $R^{20}$ 、 $R^{24}$ 、 $R^{25}$  および  $R^{26}$  は独立に H または  $C_1 \sim C_6$  アルキルである；

(iii) 式 (VI) の化合物：



(VI)

式中：

$R^1$  は  $CH_3$  または  $CH_3CH_2$  であり；

$R^2$  は H、2-F、2-Cl、3-F、3- $OCH_3$ 、3-CN、3- $CF_3$ 、3- $CONH_2$  または 3- $SO_2CH_3$  であり；

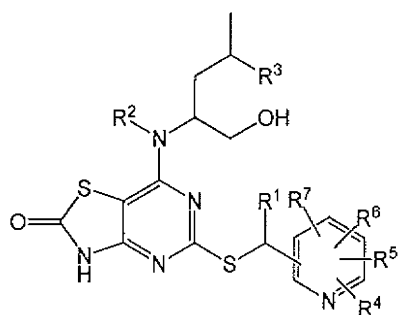
$R^3$  は H または  $CH_3$  であり；

$R^4$  は H または  $CH_3$  であり、かつ

$R^5$  は H であるか；または、 $R^4$  が  $CH_3$  であるとき、 $R^5$  は H もしくは F である；

(iv) 式 (VII) の化合物：





(VII)

式中：

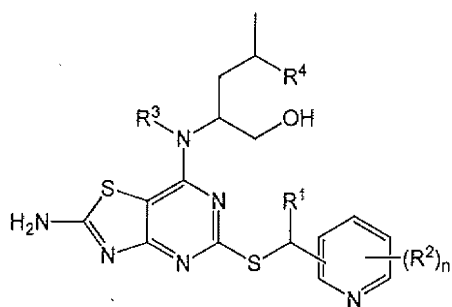
$R^1$  は  $CH_3$  または  $CH_3CH_2$  であり；

$R^2$  は  $H$  または  $CH_3$  であり；

$R^3$  は  $H$  または  $CH_3$  であり；

$R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$  および  $R^7$  は独立に  $H$ 、 $CH_3$  または  $CH_2CH_3$  である；

(v) 式 (VII) の化合物：



(VIII)

式中：

$R^1$  は  $CH_3$  または  $CF_3$  であり；

$R^2$  は  $H$ 、 $CN$  または  $C_1 \sim C_6$  アルキルであり；

$R^3$  および  $R^4$  は独立に  $H$  または  $CH_3$  であり；

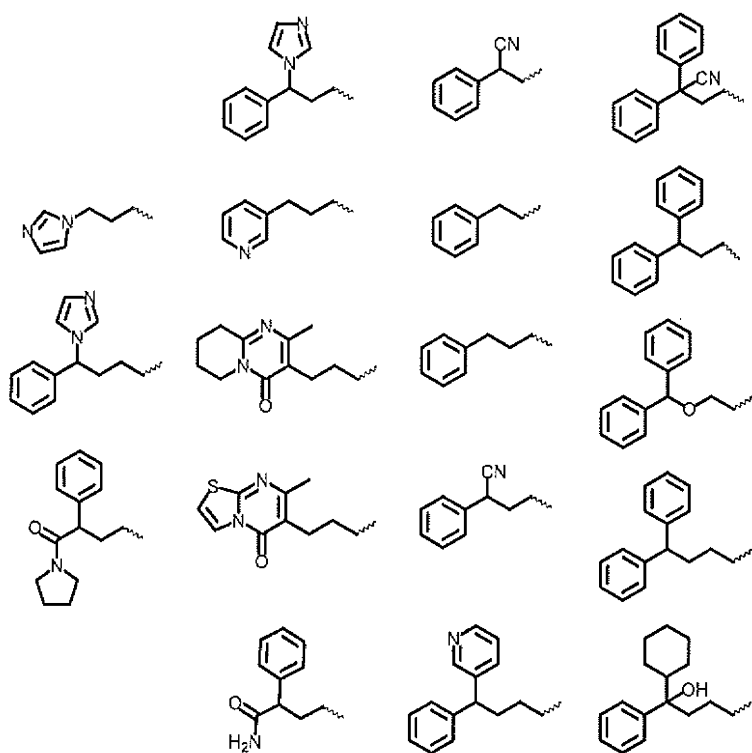
$n$  は 0、1 または 2 である；

(vi) 式 (IX) の化合物：

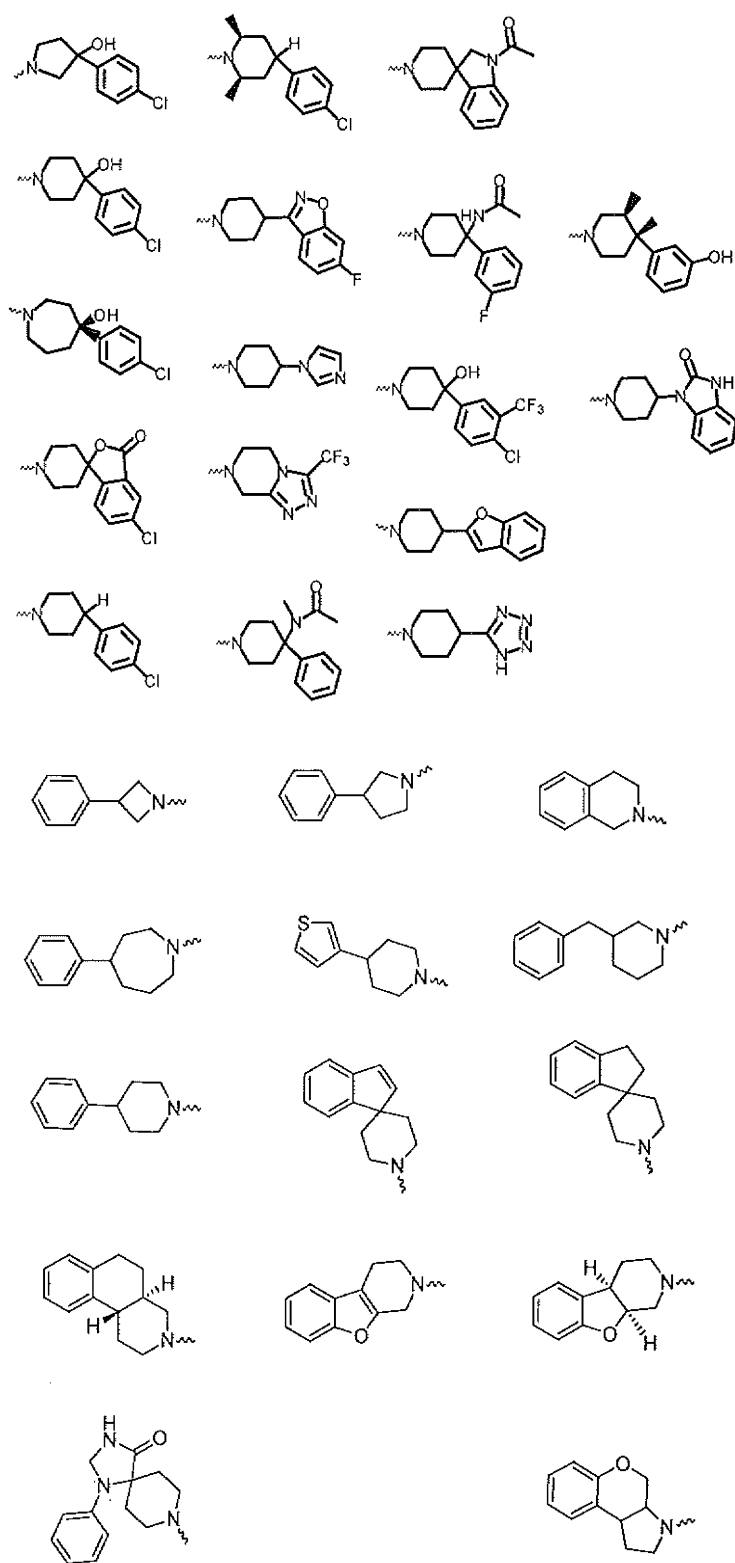
$R^A - R^B$  (IX)

式中、

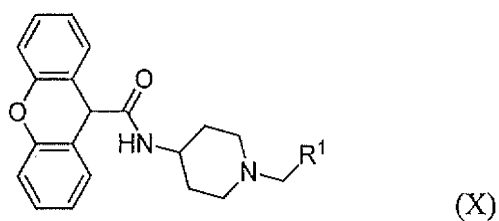
$R^A$  は以下：



からなる群より選択される基であり；かつ、  
R<sup>B</sup> は以下：



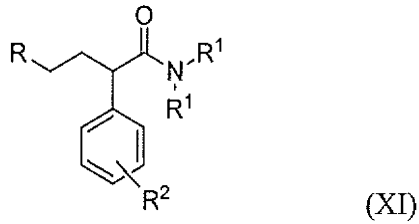
からなる群より選択される基である；  
 (vii) 式 (X) の化合物：



式中、 $R^1$  は (C<sub>1</sub> ~ C<sub>8</sub>) アルキル、置換 (C<sub>1</sub> ~ C<sub>8</sub>) アルキル、フェニル、置換フ

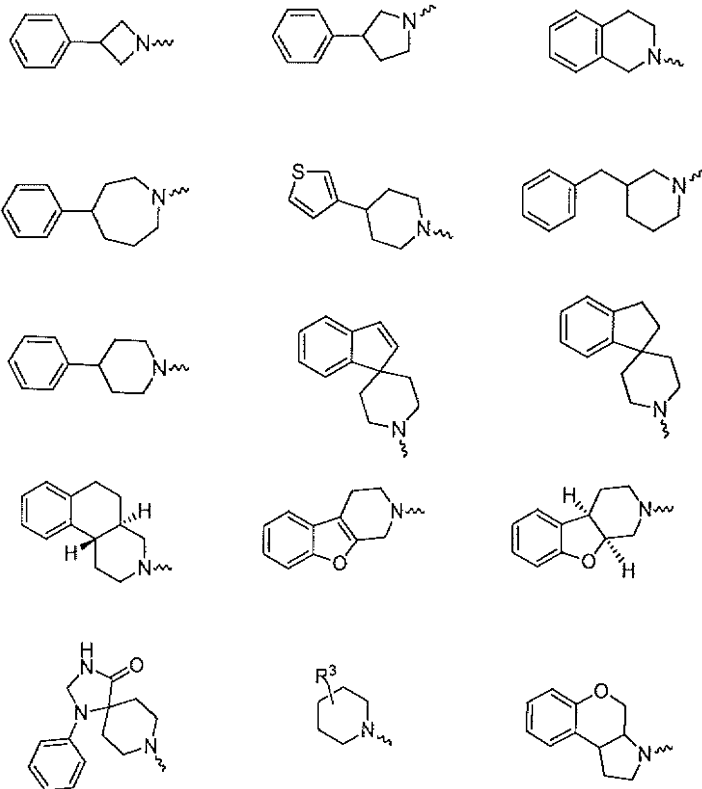
エニル、(C<sub>1</sub> ~ C<sub>8</sub>)シクロアルキルまたは置換(C<sub>1</sub> ~ C<sub>8</sub>)シクロアルキルである；

(viii)式(XI)の化合物：



式中、

Rは以下からなる群より選択され：

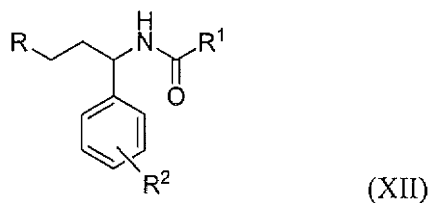


；

R<sup>1</sup>およびR<sup>4</sup>の各存在は独立にH、(C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>)アルキル、置換(C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>)アルキル、フェニル、置換フェニル、(C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>)シクロアルキル、または置換(C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>)シクロアルキルであり；かつ、

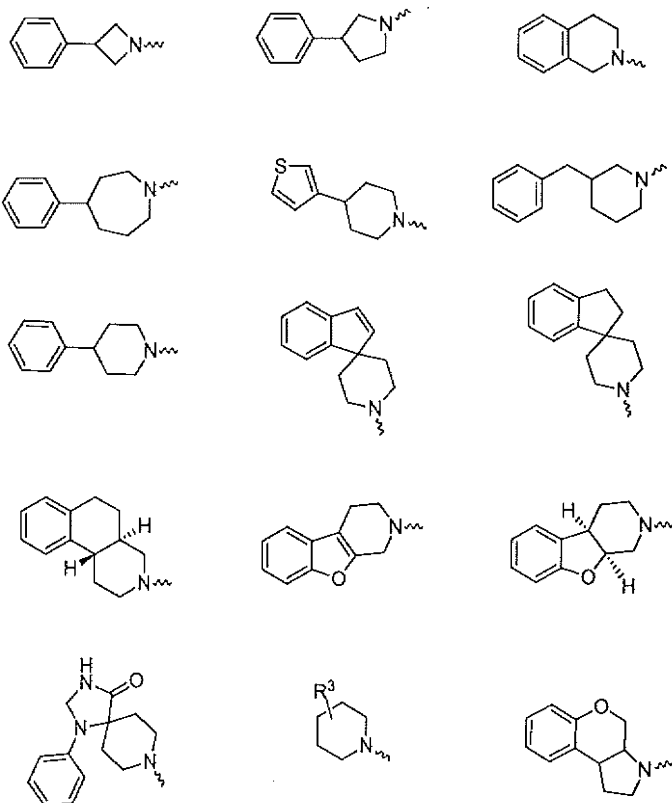
R<sup>2</sup>およびR<sup>3</sup>は独立にH、(C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>)アルキル、置換(C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>)アルキル、フェニル、置換フェニル、(C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>)シクロアルキル、置換(C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>)シクロアルキル、ハロ、OR<sup>4</sup>、N(R<sup>4</sup>)(R<sup>4</sup>)、NO<sub>2</sub>、またはNHAcである；

(ix)式(XII)の化合物：



式中、

Rは以下からなる群より選択され：

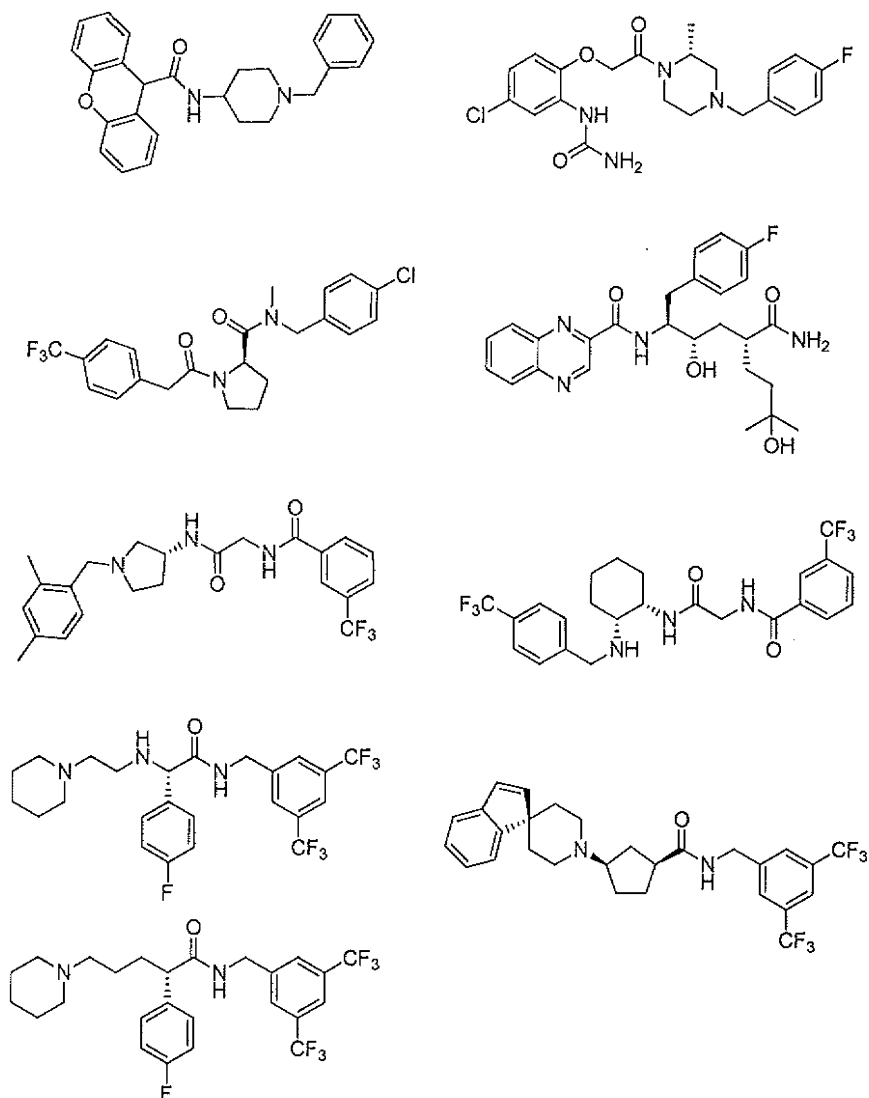


;

$R^1$  および  $R^4$  および  $R^5$  の各存在は独立に H、(C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルキル、置換 (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルキル、フェニル、置換フェニル、(C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) シクロアルキル、または置換 (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) シクロアルキルであり；かつ、

$R^2$  および  $R^3$  は独立に H、(C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルキル、置換 (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルキル、フェニル、置換フェニル、(C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) シクロアルキル、置換 (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) シクロアルキル、ハロ、OR<sup>4</sup>、N(R<sup>4</sup>)(R<sup>4</sup>)、NO<sub>2</sub>、または NHAc であり；

(x) 以下の群より選択される化合物：

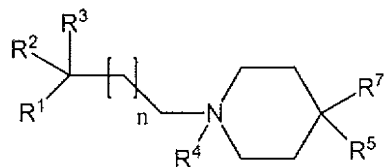


;

またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 18】

式 (I) の化合物が式 (Ia) の化合物である、請求項 17 記載の組成物：



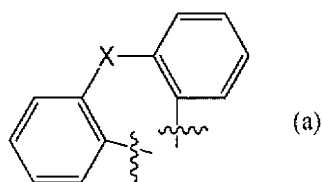
(Ia)

(Ia) の式中：

$n$  は 0、1、2、3、4 または 5 であり；

$R^1$  は H、CN、 $CO_2R^6$ 、 $(C_1 \sim C_6)CH_2NH_2$ 、または  $(C_1 \sim C_6)CH_2NHC(=O)NH(4\text{-ピペリジニル})$  であり；

$R^2$  および  $R^3$  は独立にアリールもしくは置換アリールであるか；または  $R^2$  および  $R^3$  は一緒になって二価の断片 (a) を形成し、ここで X は S、O、 $CH_2S$ 、 $CH_2S(=O)$ 、 $CH_2S(=O)_2$ 、 $SCH_2$ 、 $S(=O)CH_2$ 、 $S(=O)_2CH_2$ 、 $CH_2CH_2$ 、 $CH=CH$ 、 $CH_2O$ 、 $OCH_2$ 、 $N(CH_3)C(=O)$ 、および  $C(=O)N(CH_3)$  からなる群より選択され；



;

$R^4$  は原子が無い、または ( $C_1 \sim C_6$ ) アルキルであり、ここで  $R^4$  が ( $C_1 \sim C_6$ ) アルキルである場合、化合物 (I) は 4 級アンモニウム塩であり；

$R^5$  は ( $C_1 \sim C_6$ ) アルキル、置換 ( $C_1 \sim C_6$ ) アルキル、フェニル、置換フェニル、ヘテロアリール、置換ヘテロアリールであり；

$R^6$  は H、( $C_1 \sim C_6$ ) アルキル、置換 ( $C_1 \sim C_6$ ) アルキル、アリールまたは置換アリールであり；かつ、

$R^7$  は OH、 $CH_2OH$ 、または  $C(=O)OR^6$  である。

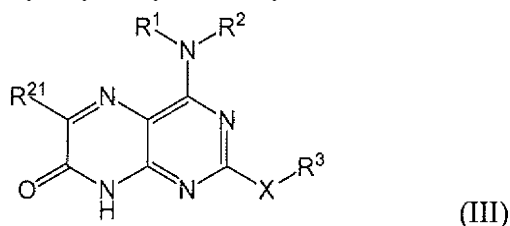
【請求項 19】

式 (I) 中、 $R^2$  および  $R^3$  が独立にフェニル、置換フェニル、ナフトリルまたは置換ナフトリルである、請求項 17 記載の組成物。

【請求項 20】

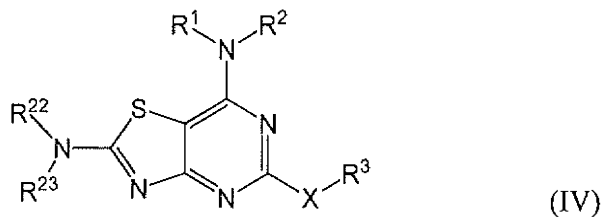
式 (II) の化合物が以下である、請求項 17 記載の組成物：

(i) 式 (III) の化合物：



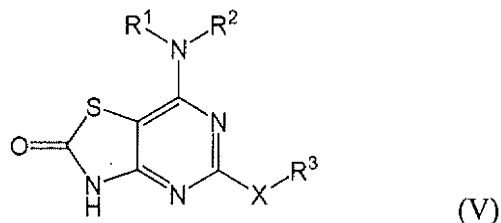
;

(b) 式 (IV) の化合物：



;

(c) 式 (V) の化合物：



;

またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 21】

式 (X) 中、 $R^1$  が n - ヘキシル、フェニルまたはシクロペンチルである、請求項 17 記載の組成物。

【請求項 22】

小分子が以下からなる群より選択される、請求項 17 記載の組成物：

5 - (4 - (4 - クロロフェニル) - 4 - ヒドロキシピペリジン - 1 - イル) - 2, 2 - ジフェニルペンタンニトリル、

N - ( 1 - ベンジルピペリジン - 4 - イル ) - 9 H - キサンテン - 9 - カルボキサミド、  
 5 - ( 3 - ( 4 - ( 4 - クロロフェニル ) - 4 - ヒドロキシピペリジン - 1 - イル ) プロ  
 ピル ) ピロロ [ 1 , 2 - a ] キノキサリン - 4 ( 5 H ) - オン、  
 5 - ( 3 - ( 4 - ( 4 - クロロフェニル ) ピペリジン - 1 - イル ) プロピル ) ピロロ [ 1  
 , 2 - a ] キノキサリン - 4 ( 5 H ) - オン、  
 その組み合わせ、およびその薬学的に許容される塩。

【請求項 2 3】

対象が哺乳動物である、請求項 5 記載の組成物。

【請求項 2 4】

哺乳動物がヒトである、請求項 2 3 記載の組成物。

【請求項 2 5】

吸入、経口、直腸、膺、非経口、局所、経皮、肺、鼻内、口腔、眼、クモ膜下、および  
 その組み合わせからなる群より選択される投与経路によって投与されるように用いられる  
 、請求項 5 記載の組成物。

【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0 0 2 2

【補正方法】変更

【補正の内容】

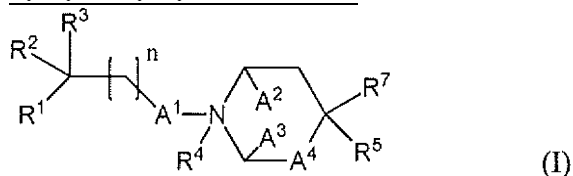
【0 0 2 2】

1つの態様において、式 (X) 中、 $R^1$  は n-ヘキシル、フェニルまたはシクロペンチルであ  
 る。別の態様において、小分子は以下からなる群より選択される：5-(4-(4-クロロフェニ  
 ル)-4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)-2,2-ジフェニルペンタンニトリル、N-(1-ベンジル  
 ピペリジン-4-イル)-9H-キサンテン-9-カルボキサミド、5-(3-(4-(4-クロロフェニル)-4-  
 ヒドロキシピペリジン-1-イル)プロピル)ピロロ[1,2-a]キノキサリン-4(5H)-オン、5-(3-  
 (4-(4-クロロフェニル)ピペリジン-1-イル)プロピル)ピロロ[1,2-a]キノキサリン-4(5H)-  
 オン、その組み合わせ、およびその薬学的に許容される塩。別の態様において、対象は哺  
 乳動物である。さらに別の態様において、哺乳動物はヒトである。さらに別の態様におい  
 て、組成物を、吸入、経口、直腸、膺、非経口、局所、経皮、肺、鼻内、口腔、眼、クモ  
 膜下、およびその組み合わせからなる群より選択される投与経路によって投与する。

[本発明1001]

以下からなる群より選択される少なくとも1つの作用物質を含む組成物：

(i) 式 (I) の化合物：



(I) の式中：

$A^1$  は  $CH_2$  またはシクロペンタン-1,3-ジイルであり；

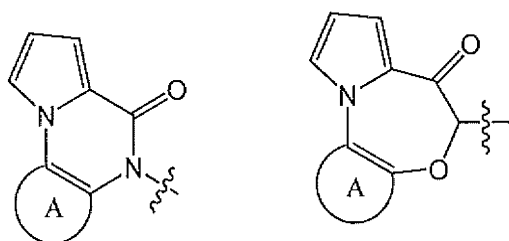
$n$  は、 $A$  が  $CH_2$  である場合、0、1、2、3、4 もしくは 5 であり、または  $n$  は、 $A$  がシクロペン  
 タン-1,3-ジイルである場合、0、1、もしくは 2 であり；

$A^2$  および  $A^3$  はいずれも H であるか、または  $A^2$  および  $A^3$  は一緒になってメタンジイル、エタ  
 ン-1,2-ジイル、もしくはプロパン-1,3-ジイルからなる群より選択される二価の基を形成  
 し；

$A^4$  は  $CH_2$ 、 $CH(CF_3)$ 、または  $CF_2$  であり；

$R^1$  および  $R^2$  はいずれも H であり、かつ  $R^3$  は以下からなる群より選択され：





式中、環Aはフェニル、置換フェニル、ピリジニル、置換ピリジニル、チオフェニル、置換チオフェニル、1H-ピラゾール、および1-(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)アルキル-1H-ピラゾールからなる群より選択され；

R<sup>4</sup>は無いが、または(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)アルキルであり、ここでR<sup>4</sup>が(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)アルキルである場合、式(1)の化合物は4級アンモニウム塩であり；

R<sup>5</sup>は(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)アルキル、置換(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)アルキル、フェニル、置換フェニル、ヘテロアリール、置換ヘテロアリールであり；

R<sup>6</sup>はH、(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)アルキル、置換(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)アルキル、アリールまたは置換アリールであり；かつ、

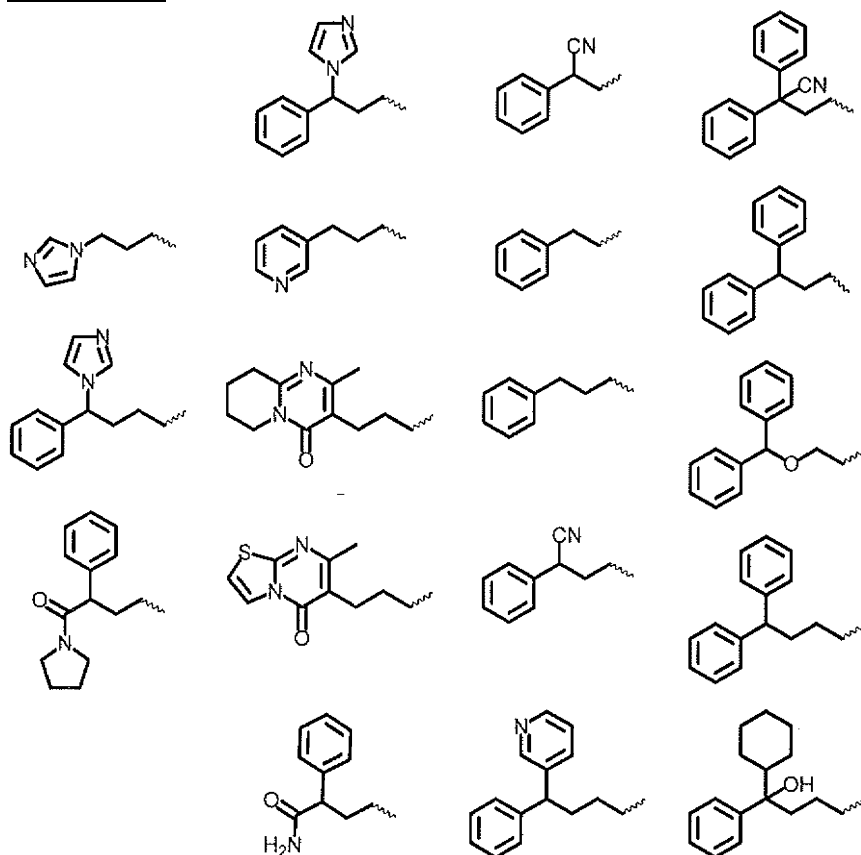
R<sup>7</sup>はOH、CH<sub>2</sub>OH、またはC(=O)OR<sup>6</sup>である；

(ii) 式(IX)の化合物：

R<sup>A</sup>-R<sup>B</sup> (IX)

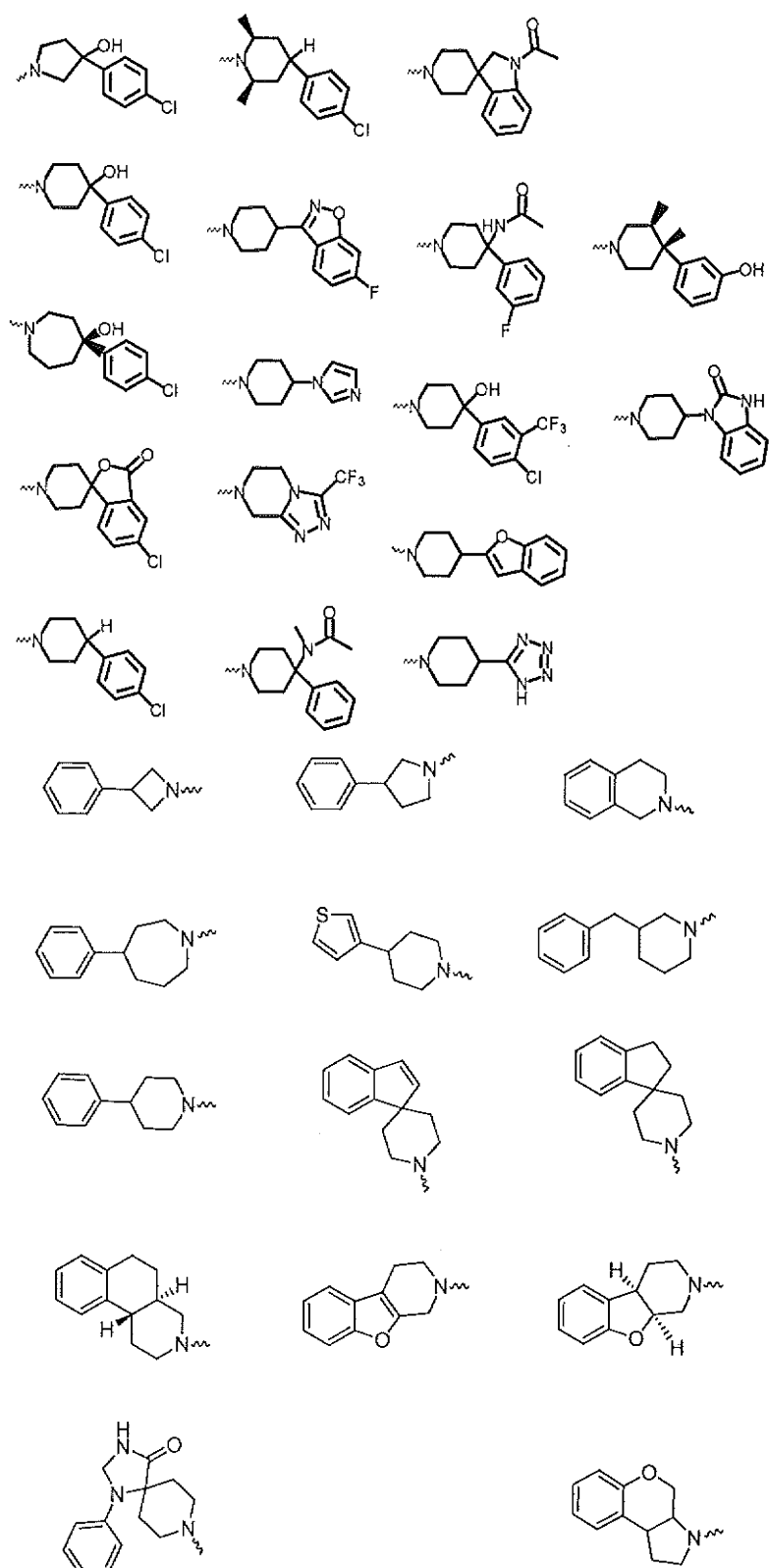
式中、

R<sup>A</sup>は以下：



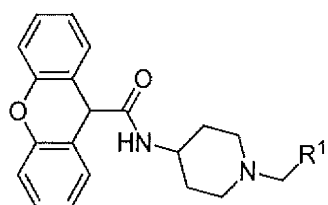
からなる群より選択される基であり；かつ、

R<sup>B</sup>は以下：



からなる群より選択される基である；

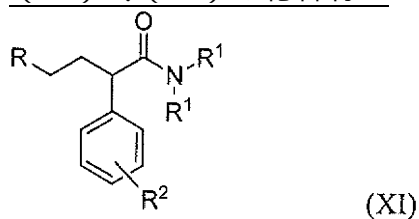
(iii) 式 (X) の化合物：



(X)

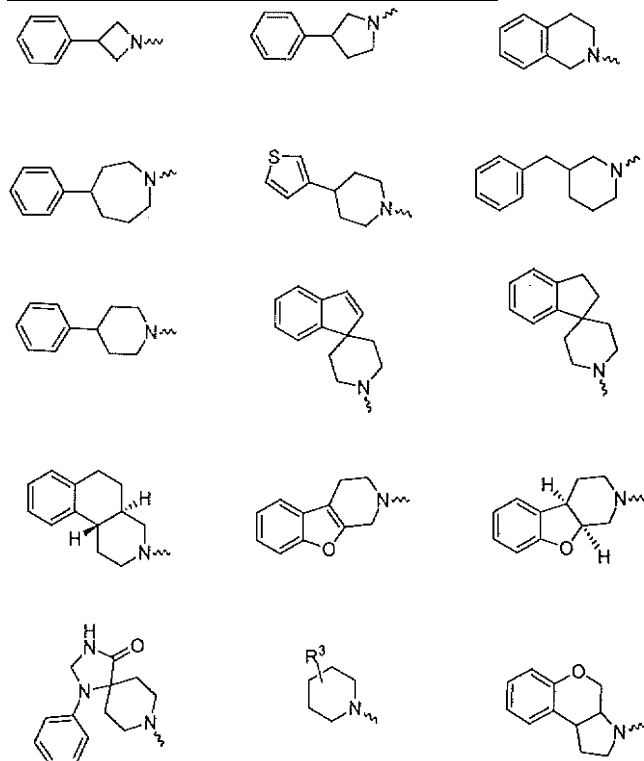
式中、 $R^1$ は $(C_1 \sim C_8)$ アルキル、置換 $(C_1 \sim C_8)$ アルキル、フェニル、置換フェニル、 $(C_1 \sim C_8)$ シクロアルキルまたは置換 $(C_1 \sim C_8)$ シクロアルキルである；

(iv) 式 (XI) の化合物：



式中、

Rは以下からなる群より選択され：

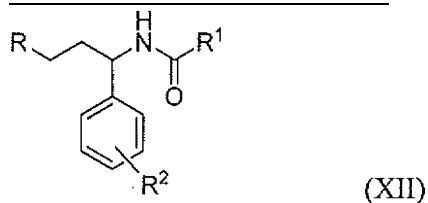


；

$R^1$ および $R^4$ の各存在は独立にH、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、置換 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、フェニル、置換フェニル、 $(C_1 \sim C_6)$ シクロアルキル、または置換 $(C_1 \sim C_6)$ シクロアルキルであり；かつ、

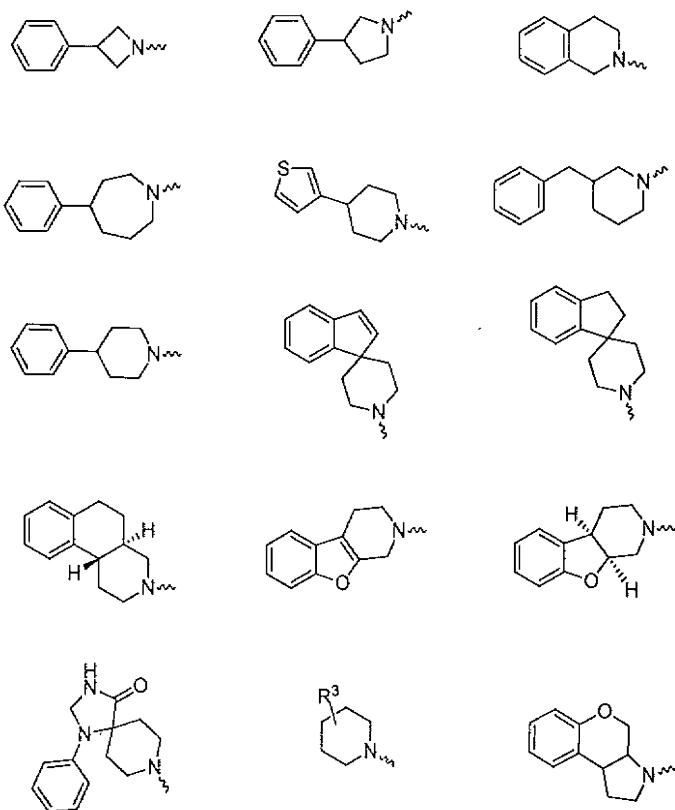
$R^2$ および $R^3$ は独立にH、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、置換 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、フェニル、置換フェニル、 $(C_1 \sim C_6)$ シクロアルキル、置換 $(C_1 \sim C_6)$ シクロアルキル、ハロ、 $OR^4$ 、 $N(R^4)(R^4)$ 、 $NO_2$ 、またはNHAcである；

(v) 式 (XII) の化合物：



式中、

Rは以下からなる群より選択され：



対象が癌に関連する初回手術を受ける、本発明1005の方法。

[本発明1007]

薬学的製剤を投与する工程が、初回手術前、手術中、または手術後に行われる、本発明1006の方法。

[本発明1008]

癌が固形癌を含む、本発明1005の方法。

[本発明1009]

固形癌が乳癌および前立腺癌からなる群より選択される、本発明1008の方法。

[本発明1010]

転移が骨転移を含む、本発明1005の方法。

[本発明1011]

投与する工程を初回手術の少なくとも6ヶ月前に開始する、本発明1007の方法。

[本発明1012]

投与する工程を初回手術の少なくとも3ヶ月前に開始する、本発明1011の方法。

[本発明1013]

投与する工程を初回手術の少なくとも1ヶ月前に開始する、本発明1012の方法。

[本発明1014]

投与する工程を手術後1週間以内に開始する、本発明1007の方法。

[本発明1015]

少なくとも1つのCX<sub>3</sub>CR1またはフラクタルカイン阻害剤が、抗体、siRNA、リボザイム、アンチセンス、アプタマー、ペプチド模倣体、小分子、およびその組み合わせからなる群より選択される作用物質を含む、本発明1005の方法。

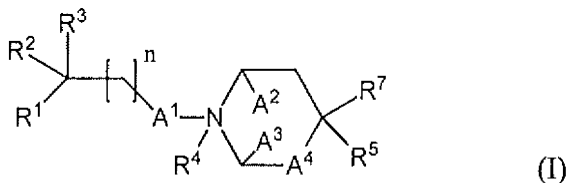
[本発明1016]

抗体が、ポリクローナル抗体、モノクローナル抗体、ヒト化抗体、合成抗体、重鎖抗体、ヒト抗体、抗体の生物活性断片、およびその組み合わせから選択される抗体を含む、本発明1015の方法。

[本発明1017]

小分子が以下からなる群より選択される、本発明1015の方法：

(i) 式(I)の化合物、



(I)の式中：

A<sup>1</sup>はCH<sub>2</sub>またはシクロペンタン-1,3-ジイルであり；

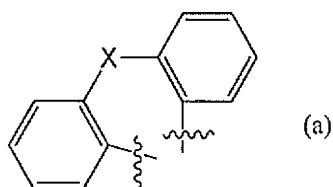
nは、AがCH<sub>2</sub>である場合、0、1、2、3、4もしくは5であり、またはnは、Aがシクロペンタン-1,3-ジイルである場合、0、1、もしくは2であり；

A<sup>2</sup>およびA<sup>3</sup>はいずれもHであるか、またはA<sup>2</sup>およびA<sup>3</sup>は一緒になってメタンジイル、エタン-1,2-ジイル、もしくはプロパン-1,3-ジイルからなる群より選択される二価の基を形成し；

A<sup>4</sup>はCH<sub>2</sub>、CH(CF<sub>3</sub>)、またはCF<sub>2</sub>であり；

R<sup>1</sup>はH、CN、CO<sub>2</sub>R<sub>6</sub>、(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、または(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)CH<sub>2</sub>NHC(=O)NH(4-ピペリジニル)であり；

R<sup>2</sup>およびR<sup>3</sup>は独立にアリールもしくは置換アリールであるか；またはR<sup>2</sup>およびR<sup>3</sup>は一緒になって二価の断片(a)を形成し、ここでXは-S-、-O-、-CH<sub>2</sub>S-、-CH<sub>2</sub>S(=O)-、-CH<sub>2</sub>S(=O)<sub>2</sub>-、-SCH<sub>2</sub>-、-S(=O)CH<sub>2</sub>-、-S(=O)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-、-CH=CH-、-CH<sub>2</sub>O-、-OCH<sub>2</sub>-、-N(CH<sub>3</sub>)C(=O)-、および-C(=O)N(CH<sub>3</sub>)-からなる群より選択され；

;

あるいは $R^1$ および $R^2$ はいずれもHであり、かつ $R^3$ は以下からなる群より選択され：

式中、環Aはフェニル、置換フェニル、ピリジニル、置換ピリジニル、チオフェニル、置換チオフェニル、1H-ピラゾール、および1-( $C_1 \sim C_6$ )アルキル-1H-ピラゾールからなる群より選択され；

$R^4$ は無い、または( $C_1 \sim C_6$ )アルキルであり、ここで $R^4$ が( $C_1 \sim C_6$ )アルキルである場合、式(I)の化合物は4級アンモニウム塩であり；

$R^5$ は( $C_1 \sim C_6$ )アルキル、置換( $C_1 \sim C_6$ )アルキル、フェニル、置換フェニル、ヘテロアリー、置換ヘテロアリーであり；

$R^6$ はH、( $C_1 \sim C_6$ )アルキル、置換( $C_1 \sim C_6$ )アルキル、アリーまたは置換アリーであり；かつ、

$R^7$ はOH、 $CH_2OH$ 、または $C(=O)OR^6$ である；

(ii) 式(II)の化合物：

(II)

式中：

Aは式(a)、(b)または(c)：

(a) (b)

(c)

の環であり、

$R^1$ および $R^2$ は独立にH、 $C_1 \sim C_8$ アルキル、 $C_2 \sim C_8$ アルケニル、 $C_2 \sim C_8$ アルキニルまたは $C_3 \sim C_7$ 飽和もしくは部分不飽和シクロアルキルを表し、

ここで $R^1$ または $R^2$ において、アルキル、アルケニル、アルキニルおよびシクロアルキル基は、OH、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $CH_2OR^4$ 、 $NR^5R^6$ 、 $CO_2R^7$ および $CONR^8R^9$ からなる群より独立に選択される1つまたは複数の置換基で独立にさらに置換されていてもよく；

$R^3$ は $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニルまたは $C_3 \sim C_7$ 飽和もしくは部分不飽和シクロアルキルであり；

ここで $R^3$ において：

アルキル、アルケニルおよびアルキニル鎖は独立に、かつ任意に、鎖中にO、 $NR^{10}$ またはS原子を含み；

アルキル、アルケニル、アルキニルおよびシクロアルキル基は、フェニルまたはO、SおよびNからなる群より独立に選択される1から3個のヘテロ原子を含む5もしくは6員ヘテロ芳香環で独立にさらに置換されていてもよく；

フェニルまたはヘテロ芳香族基は、ハロゲン、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、OH、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシ、CN、 $CO_2R^{11}$ 、 $NR^{12}R^{13}$ 、 $C(=O)NR^{14}R^{15}$ 、 $SO_2R^{16}$ 、 $NR^{17}R^{18}$ および $SO_2N^{19}R^{20}$ からなる群より選択される1つまたは複数の置換基で独立にさらに置換されていてもよく；

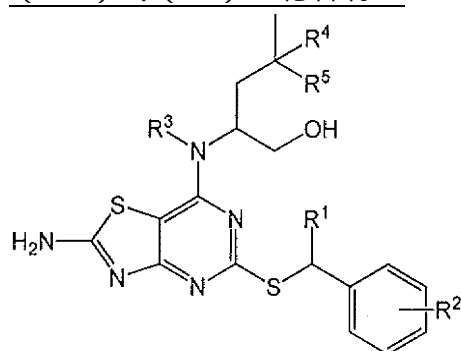
XはO、SまたはS(O)であり；

$R^{21}$ はH、 $CH_2OR^{24}$ 、 $CH_2NR^{24}R^{25}$ 、 $CO_2R^{24}$ または $C(=O)NR^{24}R^{25}$ であり；

nは0、1または2であり；

$R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^8$ 、 $R^9$ 、 $R^{10}$ 、 $R^{11}$ 、 $R^{12}$ 、 $R^{13}$ 、 $R^{14}$ 、 $R^{15}$ 、 $R^{16}$ 、 $R^{17}$ 、 $R^{18}$ 、 $R^{19}$ 、 $R^{20}$ 、 $R^{24}$ 、 $R^{25}$ および $R^{26}$ は独立にHまたは $C_1 \sim C_6$ アルキルである；

(iii) 式(VI)の化合物：



(VI)

式中：

$R^1$ は $CH_3$ または $CH_3CH_2$ であり；

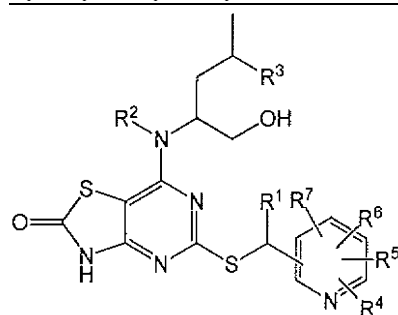
$R^2$ はH、2-F、2-Cl、3-F、3- $OCH_3$ 、3-CN、3- $CF_3$ 、3- $CONH_2$ または3- $SO_2CH_3$ であり；

$R^3$ はHまたは $CH_3$ であり；

$R^4$ はHまたは $CH_3$ であり、かつ

$R^5$ はHであるか；または、 $R^4$ が $CH_3$ であるとき、 $R^5$ はHもしくはFである；

(iv) 式(VII)の化合物：



(VII)

式中：

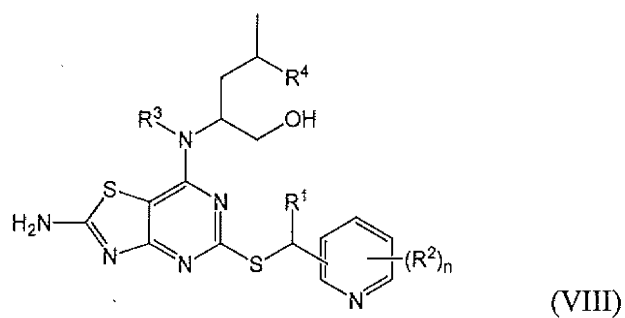
$R^1$ は $CH_3$ または $CH_3CH_2$ であり；

$R^2$ はHまたは $CH_3$ であり；

$R^3$ はHまたは $CH_3$ であり；

$R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ および $R^7$ は独立にH、 $CH^3$ または $CH_2CH_3$ である；

(v) 式(VIII)の化合物：



式中：

$R^1$ は $CH_3$ または $CF_3$ であり；

$R^2$ はハロ、CNまたは $C_1 \sim C_6$ アルキルであり；

$R^3$ および $R^4$ は独立にHまたは $CH_3$ であり；

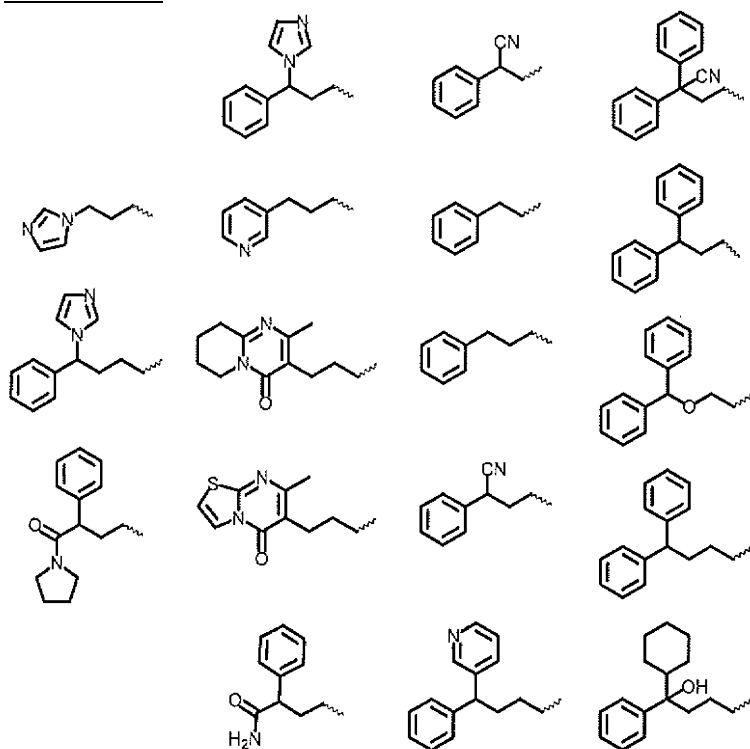
$n$ は0、1または2である；

(vi) 式 (IX) の化合物：

$R^A - R^B$  (IX)

式中、

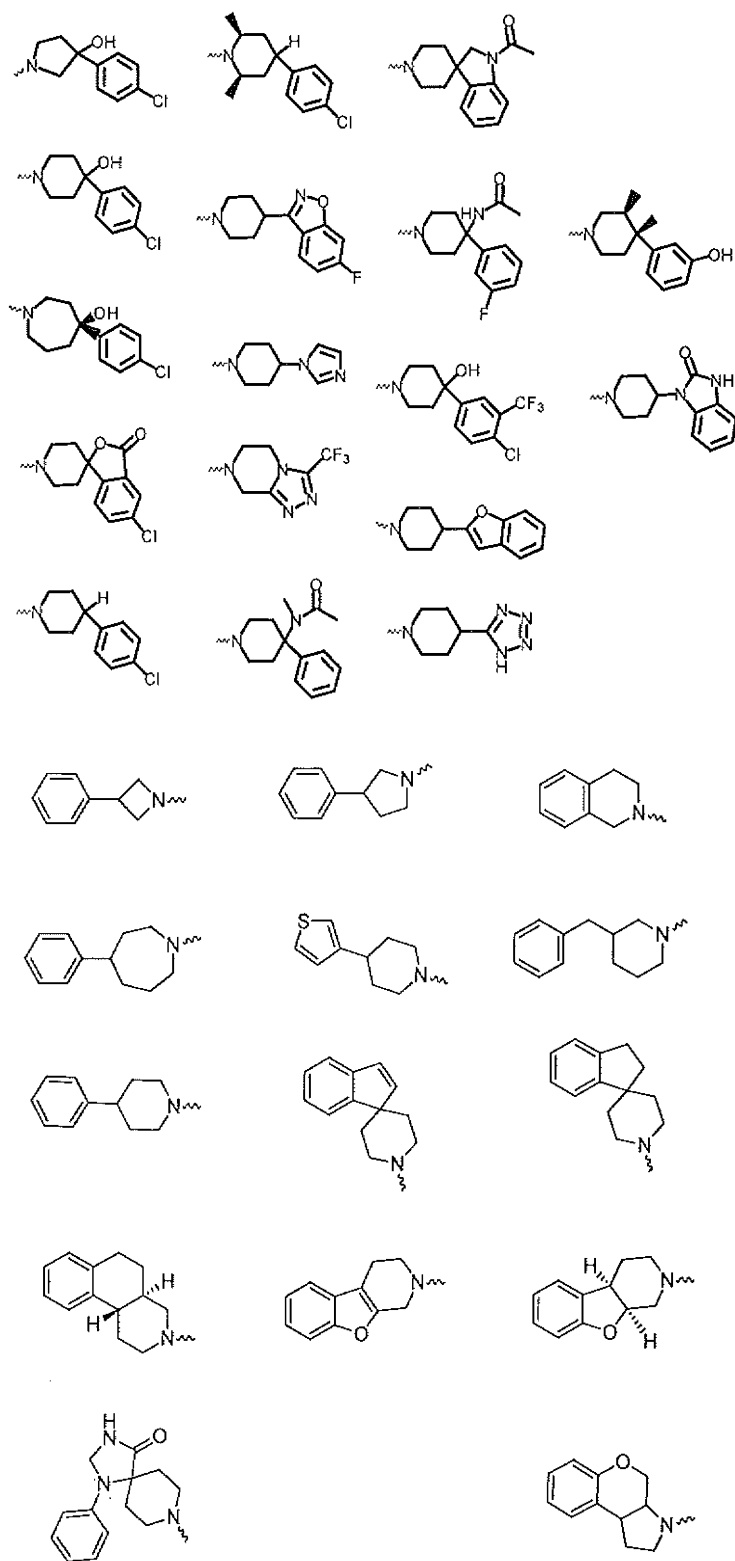
$R^A$ は以下：



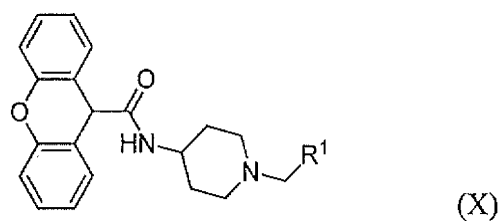
からなる群より選択される基であり；かつ、

$R^B$ は以下：





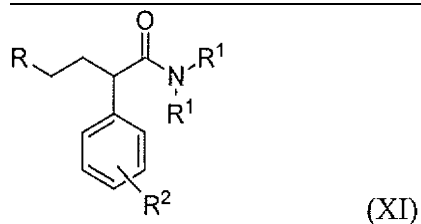
からなる群より選択される基である；  
 (vii) 式 (X) の化合物：



式中、 $R^1$  は  $(C_1 \sim C_8)$  アルキル、置換  $(C_1 \sim C_8)$  アルキル、フェニル、置換フェニル、 $(C_1 \sim C$

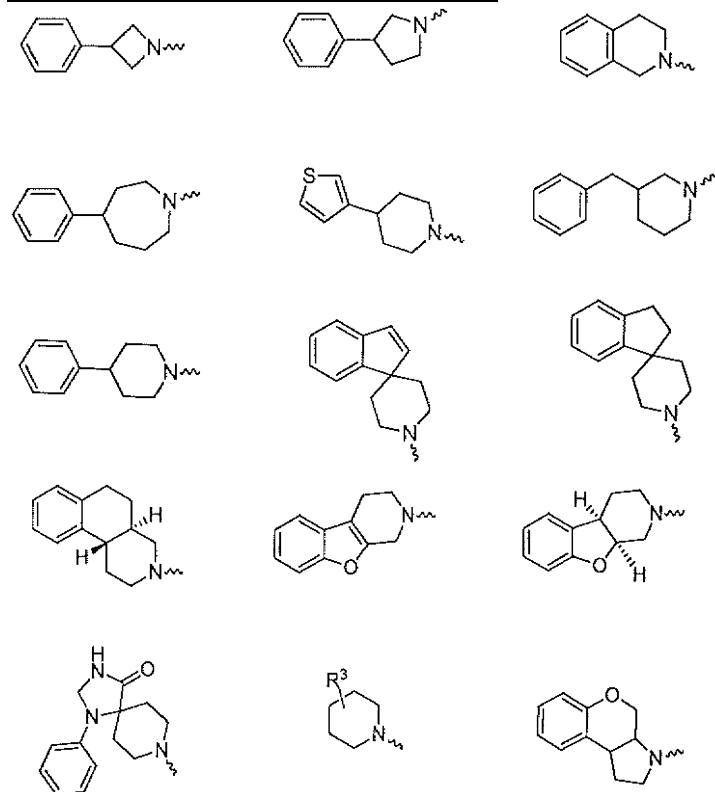
8)シクロアルキルまたは置換(C<sub>1</sub>~C<sub>8</sub>)シクロアルキルである；

(viii)式(XI)の化合物：



式中、

Rは以下からなる群より選択され：

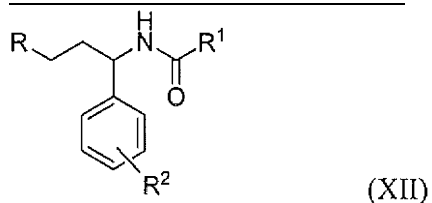


；

R¹およびR⁴の各存在は独立にH、(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)アルキル、置換(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)アルキル、フェニル、置換フェニル、(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)シクロアルキル、または置換(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)シクロアルキルであり；かつ、

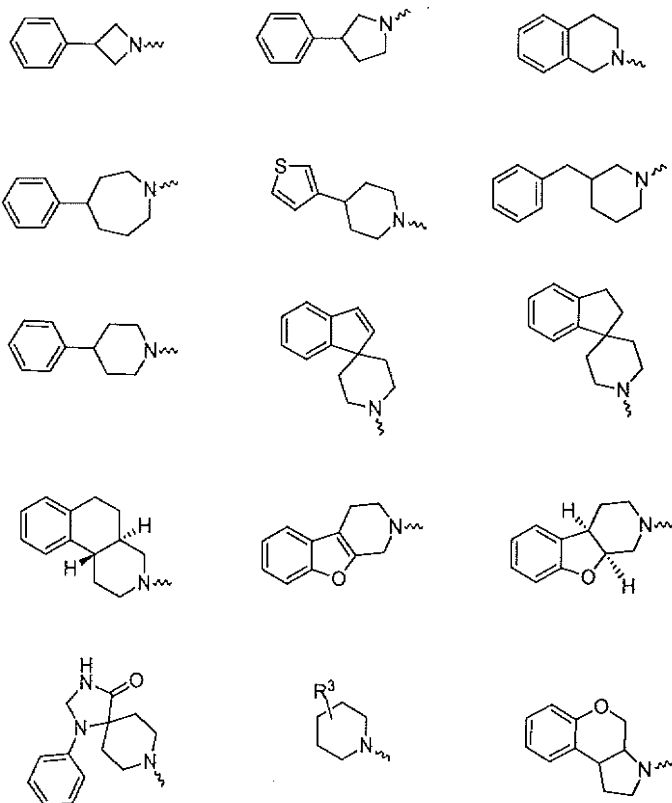
R²およびR³は独立にH、(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)アルキル、置換(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)アルキル、フェニル、置換フェニル、(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)シクロアルキル、置換(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)シクロアルキル、ハロ、OR⁴、N(R⁴)(R⁴)、NO₂、またはNHAcである；

(ix)式(XII)の化合物：



式中、

Rは以下からなる群より選択され：

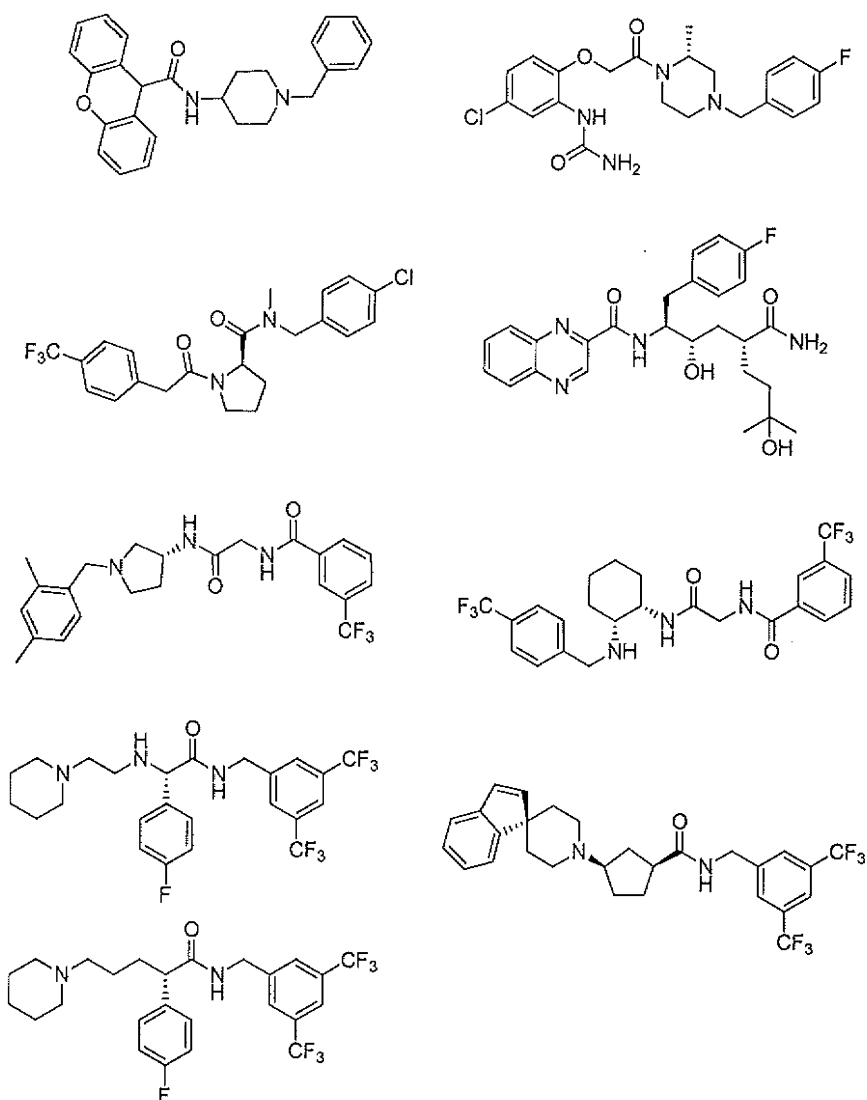


;

$R^1$ および $R^4$ および $R^5$ の各存在は独立にH、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、置換 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、フェニル、置換フェニル、 $(C_1 \sim C_6)$ シクロアルキル、または置換 $(C_1 \sim C_6)$ シクロアルキルであり；かつ、

$R^2$ および $R^3$ は独立にH、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、置換 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、フェニル、置換フェニル、 $(C_1 \sim C_6)$ シクロアルキル、置換 $(C_1 \sim C_6)$ シクロアルキル、ハロ、 $OR^4$ 、 $N(R^4)(R^4)$ 、 $NO_2$ 、またはNHAcであり；

(x) 以下の群より選択される化合物：

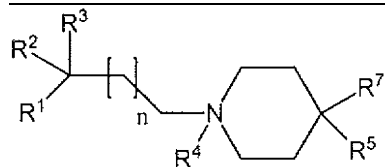


;

またはその薬学的に許容される塩。

[本発明1018]

式(1)の化合物が式(1a)の化合物である、本発明1017の方法：



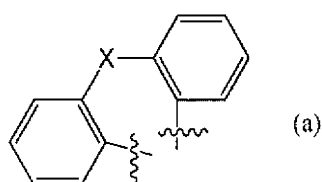
(1a)

(1a)の式中：

$n$ は0、1、2、3、4または5であり；

$R^1$ はH、CN、 $\text{CO}_2R_6$ 、 $(C_1 \sim C_6)\text{CH}_2\text{NH}_2$ 、または $(C_1 \sim C_6)\text{CH}_2\text{NHC}(=\text{O})\text{NH}(4\text{-ピペリジニル})$ であり；

$R^2$ および $R^3$ は独立にアリールもしくは置換アリールであるか；または $R^2$ および $R^3$ は一緒になって二価の断片(a)を形成し、ここでXはS、O、 $\text{CH}_2\text{S}$ 、 $\text{CH}_2\text{S}(=\text{O})$ 、 $\text{CH}_2\text{S}(=\text{O})_2$ 、 $\text{SCH}_2$ 、 $\text{S}(=\text{O})\text{CH}_2$ 、 $\text{S}(=\text{O})_2\text{CH}_2$ 、 $\text{CH}_2\text{CH}_2$ 、 $\text{CH}=\text{CH}$ 、 $\text{CH}_2\text{O}$ 、 $\text{OCH}_2$ 、 $\text{N}(\text{CH}_3)\text{C}(=\text{O})$ 、および $\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)$ からなる群より選択され；



i  
 $R^4$ は原子が無い、または $(C_1 \sim C_6)$ アルキルであり、ここで $R^4$ が $(C_1 \sim C_6)$ アルキルである場合、化合物(Ⅰ)は4級アンモニウム塩であり；

$R^5$ は $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、置換 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、フェニル、置換フェニル、ヘテロアリール、置換ヘテロアリールであり；

$R^6$ はH、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、置換 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、アリールまたは置換アリールであり；かつ、

$R^7$ はOH、 $CH_2OH$ 、または $C(=O)OR^6$ である。

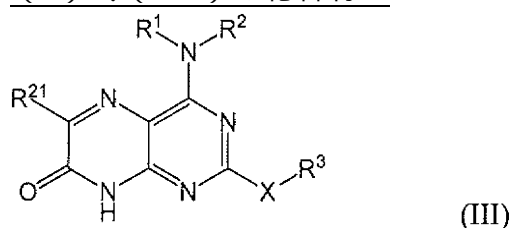
[本発明1019]

式(Ⅰ)中、 $R^2$ および $R^3$ が独立にフェニル、置換フェニル、ナフトリルまたは置換ナフトリルである、本発明1017の方法。

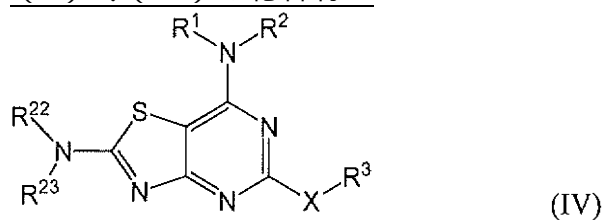
[本発明1020]

式(Ⅱ)の化合物が以下である、本発明1017の方法：

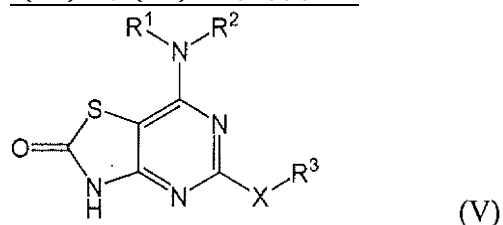
(i) 式(Ⅲ)の化合物：



i  
 (b) 式(Ⅳ)の化合物：



i  
 (c) 式(Ⅴ)の化合物：



i  
 またはその薬学的に許容される塩。

[本発明1021]

式(X)中、 $R^1$ がn-ヘキシル、フェニルまたはシクロペンチルである、本発明1017の方法。

[本発明1022]

小分子が以下からなる群より選択される、本発明1017の方法：

5-(4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)-2,2-ジフェニルペンタニトリル、

N-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)-9H-キサンテン-9-カルボキサミド、  
5-(3-(4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)プロピル)ピロロ[1,2-a]  
キノキサリン-4(5H)-オン、  
5-(3-(4-(4-クロロフェニル)ピペリジン-1-イル)プロピル)ピロロ[1,2-a]キノキサリン-4  
(5H)-オン、  
その組み合わせ、およびその薬学的に許容される塩。

[本発明1023]

対象が哺乳動物である、本発明1005の方法。

[本発明1024]

哺乳動物がヒトである、本発明1023の方法。

[本発明1025]

組成物を、吸入、経口、直腸、膣、非経口、局所、経皮、肺、鼻内、口腔、眼、クモ膜  
下、およびその組み合わせからなる群より選択される投与経路によって投与する、本発明  
1005の方法。