

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第6412553号
(P6412553)

(45) 発行日 平成30年10月24日 (2018. 10. 24)

(24) 登録日 平成30年10月5日 (2018. 10. 5)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 D 217/16 (2006. 01)

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

C O 7 D 217/24 (2006. 01)

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

A 6 1 P 25/00 (2006. 01)

C O 7 D 217/16 C S P

A 6 1 K 31/496

C O 7 D 217/24

A 6 1 P 35/00

A 6 1 P 25/00

請求項の数 14 (全 36 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2016-504506 (P2016-504506)
 (86) (22) 出願日 平成26年2月24日 (2014. 2. 24)
 (65) 公表番号 特表2016-515550 (P2016-515550A)
 (43) 公表日 平成28年5月30日 (2016. 5. 30)
 (86) 国際出願番号 PCT/EP2014/000478
 (87) 国際公開番号 W02014/146747
 (87) 国際公開日 平成26年9月25日 (2014. 9. 25)
 審査請求日 平成29年2月23日 (2017. 2. 23)
 (31) 優先権主張番号 13001462. 4
 (32) 優先日 平成25年3月21日 (2013. 3. 21)
 (33) 優先権主張国 欧州特許庁 (EP)

前置審査

(73) 特許権者 591032596
 メルク パテント ゲゼルシャフト ミッ
 ト ベシュレンクテル ハフツング
 Merck Patent Gesell
 schaft mit beschräe
 nkter Haftung
 ドイツ連邦共和国 デー-64293 ダ
 ルムシュタット フランクフルター シュ
 トラーセ 250
 Frankfurter Str. 25
 O, D-64293 Darmstadt
 , Federal Republic o
 f Germany

(74) 代理人 100102842
 弁理士 葛和 清司

最終頁に続く

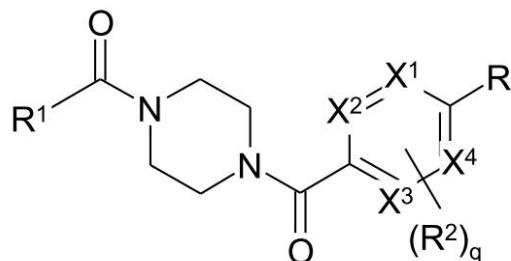
(54) 【発明の名称】 FASN阻害剤としてのピペラジン誘導体

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 I

【化 1】



I

式中、

R は、ナフチル、[1 , 8] ナフチリジニル、ベンゾキサゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンズイミダゾリル、ベンゾトリアゾリル、インドリル、ベンゾ - 1 , 3 - ジオキサリル、ベンゾジオキサニル、ベンゾチアジアゾリル、インダゾリル、ベンゾフラニル、キノリル、イソキノリル、オキサゾロ [5 , 4 - b] ピリジルまたはオキサゾロ [5 , 4 - c] ピリジルを示し、その各々は、非置換であるか、または H a 1、A および / もしくは [C (R ³) ₂] _n O A ' によって単置換もしくは二置換されており、ならびに / あるいはここで窒素原子は酸化されていてもよく、

R^1 は、A または $[C(R^3)_2]_n Cyc$ を示し、
 R^2 は、F、Cl、Br、OH、CN、NO₂、A'、OA'、SA'、SO₂Me、COA'、CONH₂、CONHA' または CONA'₂ を示し、
 X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 は、各々、互いに独立して CH または N を示し、
A は、1 ~ 10 個の C 原子を有する非分枝状または分枝状アルキルを示し、ここで 2 個の隣接する炭素原子は、二重結合を形成してもよく、ならびに / または 1 つもしくは 2 つの隣接していない CH および / もしくは CH₂ 基は、S 原子によって置き換えられていてもよく、ならびにここで 1 ~ 7 個の H 原子は、 R^5 によって置き換えられていてもよく、Cyc は、3 ~ 7 個の C 原子を有するシクロアルキルを示し、それは、非置換であるか、または Hal もしくは A によって単置換されており、
A' は、1 ~ 6 個の C 原子を有する非分枝状または分枝状アルキルを示し、ここで 1 ~ 5 個の H 原子は、F によって置き換えられていてもよく、
 R^3 は、H または 1 ~ 6 個の C 原子を有する非分枝状もしくは分枝状アルキルを示し、
 R^5 は、F または Cl を示し、
Hal は、F、Cl、Br または I を示し、
n は、0、1 または 2 を示し、
q は、0、1、2 または 3 を示し、
ただし、 X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 の 1 つまたは 2 つのみが N を示す、
で表される化合物であって、

(tert - ブチル 4 - [5 - (5 - アミノ - インドール - 1 - イル) - ピラジン - 2 - カルボニル] - ピペラジン - 1 - カルボキシレート、
エチル 4 - [4 - (1H - 1 , 3 - ベンズイミダゾール - 1 - イル) ベンゾイル] ピペラジン - 1 - カルボキシレート、
イソプロピル 4 - [4 - (1H - 1 , 3 - ベンズイミダゾール - 1 - イル) ベンゾイル] ピペラジン - 1 - カルボキシレート、および
tert - ブチル 4 - [4 - (1H - 1 , 3 - ベンズイミダゾール - 1 - イル) ベンゾイル] ピペラジン - 1 - カルボキシレートを除く化合物、またはその薬学的に許容し得る塩、互変異性体もしくは立体異性体、またはすべての比率でのそれらの混合物。

【請求項 2】

R がナフチル、[1 , 8] ナフチリジニル、ベンゾキサゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンズイミダゾリル、キノリルまたはイソキノリルを示し、その各々が非置換であるか、または Hal、A および / もしくは $[C(R^3)_2]_n OA'$ によって単置換もしくは二置換されており、ならびに / あるいはここで窒素原子は酸化されていてもよい、
請求項 1 に記載の化合物、またはその薬学的に許容し得る塩、互変異性体もしくは立体異性体、またはすべての比率でのそれらの混合物。

【請求項 3】

A が 1 ~ 10 個の C 原子を有する非分枝状または分枝状アルキルを示し、ここで 1 ~ 7 個の H 原子が R^5 によって置き換えられていてもよい、
請求項 1 または 2 に記載の化合物、またはその薬学的に許容し得る塩、互変異性体もしくは立体異性体、またはすべての比率でのそれらの混合物。

【請求項 4】

R^1 が A' または Cyc を示す、
請求項 1 ~ 3 のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容し得る塩、互変異性体もしくは立体異性体、またはすべての比率でのそれらの混合物。

【請求項 5】

X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 が CH を示す、
請求項 1 ~ 4 のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容し得る塩、互変異性体もしくは立体異性体、またはすべての比率でのそれらの混合物。

【請求項 6】

q が 0 を示す、

10

20

30

40

50

請求項 1 ~ 5 のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容し得る塩、互変異性体もしくは立体異性体、またはすべての比率でのそれらの混合物。

【請求項 7】

R がナフチル、[1 , 8] ナフチリジニル、ベンゾキサゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンズイミダゾリル、キノリルまたはイソキノリルを示し、その各々が非置換であるか、または Hal、A および / もしくは $[C(R^3)_2]_n O A'$ によって単置換もしくは二置換されており、ならびに / あるいはここで窒素原子は酸化されていてもよく、

R¹ が A' または Cyc を示し、

X¹、X²、X³、X⁴ が CH を示し、

A が 1 ~ 10 個の C 原子を有する非分枝状または分枝状アルキルを示し、ここで 1 ~ 7 個の H 原子は R⁵ によって置き換えられていてもよく、

Cyc が 3 ~ 7 個の C 原子を有するシクロアルキルを示し、それは非置換であるか、または Hal もしくは A によって単置換されており、

A' が 1 ~ 6 個の C 原子を有する非分枝状または分枝状アルキルを示し、ここで 1 ~ 5 個の H 原子は F によって置き換えられていてもよく、

R³ が H または 1 ~ 6 個の C 原子を有する非分枝状もしくは分枝状アルキルを示し、

R⁵ が F または Cl を示し、

Hal が F、Cl、Br または I を示し、

n が 0、1 または 2 を示し、

q が 0 を示す、

請求項 1 に記載の化合物、またはその薬学的に許容し得る塩、互変異性体もしくは立体異性体、またはすべての比率でのそれらの混合物。

【請求項 8】

以下の群

【表 1】

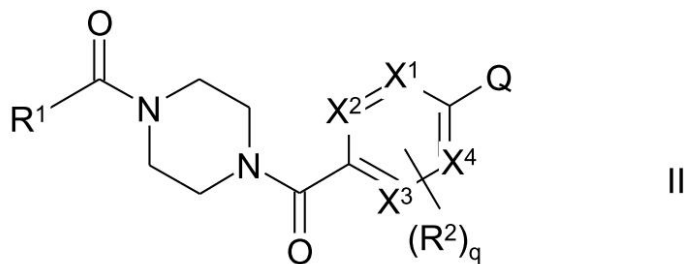
番号	名称
「A1」	1-[4-(4-イソキノリン-6-イル-ベンゾイル)-ピペラジン-1-イル]-プロパン-1-オン
「A2」	1-[4-(4-イソキノリン-6-イル-ベンゾイル)-ピペラジン-1-イル]エタノン
「A3」	(4-シクロプロパンカルボニル-ピペラジン-1-イル)-(4-イソキノリン-6-イル-フェニル)-メタノン
「A4」	1-{4-[4-(3-メトキシ-イソキノリン-6-イル)-ベンゾイル]-ピペラジン-1-イル}-ブタン-1-オン
「A5」	1-[4-(4-イソキノリン-6-イル-ベンゾイル)-ピペラジン-1-イル]-ペンタン-1-オン
「A6」	1-[4-(4-イソキノリン-6-イル-ベンゾイル)-ピペラジン-1-イル]-ブタン-1-オン
「A7」	1-{4-[4-(2-オキシ-イソキノリン-6-イル)-ベンゾイル]-ピペラジン-1-イル}-プロパン-1-オン

から選択される、請求項 1 に記載の化合物、またはその薬学的に許容し得る塩、互変異性体もしくは立体異性体、またはすべての比率でのそれらの混合物。

【請求項 9】

請求項 1 ~ 8 のいずれか一項に記載の式 I で表される化合物またはその薬学的に許容し得る塩、互変異性体もしくは立体異性体の製造方法であって、
式 I I

【化 2】



式中、 R^1 、 X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 、 R^2 および q は、請求項 1 において示した意味を有し、

ならびに Q は、 Cl 、 Br または I を示す、

で表される化合物を、

式 I I I

$R-L$ I I I

式中、 R は、請求項 1 において示した意味を有し、

および L は、ボロン酸またはボロン酸エステル基を示す、

で表される化合物と反応させ、

ならびに / あるいは

式 I で表される塩基または酸を、その塩の 1 種に変換する

ことを特徴とする、前記方法。

の別箇のパックからなるセット（キット）。

【請求項 10】

請求項 1 ~ 8 のいずれか一項に記載の式 I で表される化合物および / またはその薬学的に許容し得る塩、互変異性体もしくは立体異性体、あらゆる比率のそれらの混合物の少なくとも 1 種、ならびに任意に、薬学的に許容し得る担体、賦形剤またはビヒクルを含む医薬。

【請求項 11】

癌、多発性硬化症、心血管疾患、中枢神経系傷害および種々の形態の炎症の処置および / または予防のための使用のための、請求項 1 ~ 8 のいずれか一項に記載の式 I で表される化合物、またはその薬学的に許容し得る塩、互変異性体もしくは立体異性体、あるいはすべての比率でのそれらの混合物。

【請求項 12】

頭部、頸部、目、口、喉、食道、気管支、喉頭、咽頭、胸部、骨、肺、結腸、直腸、胃、前立腺、膀胱、子宮、子宮頸部、胸部、卵巣、精巣または他の生殖器、皮膚、甲状腺、血液、リンパ節、腎臓、肝臓、脾臓、脳、中枢神経系の癌、固形腫瘍および血液由来の腫瘍の群から選択される疾患の処置および / または予防のための使用のための、請求項 11 に記載の化合物。

【請求項 13】

請求項 1 ~ 8 のいずれか一項に記載の式 I で表される化合物および / またはその薬学的に許容し得る塩、互変異性体もしくは立体異性体、あらゆる比率のそれらの混合物、ならびに少なくとも 1 種のさらなる医薬活性材料を含む医薬。

【請求項 14】

(a) 有効量の請求項 1 ~ 8 のいずれか一項に記載の式 I で表される化合物および / またはそれらの薬学的に許容し得る塩、互変異性体もしくは立体異性体、あらゆる比率のそれらの混合物

ならびに

(b) 有効量のさらなる医薬活性成分
の別箇のパックからなるセット（キット）。

【発明の詳細な説明】

10

20

30

40

50

【技術分野】

【0001】

発明の技術分野

本発明は、脂肪酸シンターゼ（FASN；またFASと略す）の活性を阻害する新規なピペラジン誘導体、それらを含む医薬組成物、それらの製造方法、および癌の処置のための療法におけるそれらの使用に関する。

【背景技術】

【0002】

発明の背景

脂肪酸シンターゼ（FAS）は、内在的脂質生成のための重大な酵素であり、脂質および炭水化物の細胞代謝の重要な中間体の調節において重要な役割を果たす。FASは、高い代謝活性を有する組織（例えば肝臓、脂肪組織および脳）において高度に発現され、FAS阻害剤が末梢組織において有益な代謝的効果を引き起こすだろうと確信するための正当な理由がある。さらに、視床下部におけるFASの阻害によって、食物摂取量の低減がもたらされ得る。非特異的な不可逆的FAS阻害剤セルレニンおよびC-75は、文献において、食欲促進性ニューロペプチドの脳レベルを低下させることおよび食物摂取量を減少させることが報告されている。

【0003】

FASはまた、ヒト脂腺細胞、皮脂腺の脂質産生細胞において高度に発現される。にきびは、皮脂腺に関連する最も一般的な障害である。にきびの病因は、皮脂腺による脂質の（過剰）産生に関連し、哺乳動物FASの阻害剤が脂腺細胞における皮脂の産生を阻害することが報告されている（US 2005/0053631）。にきびは、皮脂脂質なしでは生じ得ない。皮脂産生を低減させる剤についての、にきびの処置における満たされていない医学的必要性がある。

【0004】

細菌における脂肪酸合成は、細胞生存にとって不可欠であるので、細菌性FAS（タイプIIシンターゼ）は、抗菌療法のための潜在的な標的として浮上してきた。ほとんどの他の原核生物においてと異なり、マイコバクテリアにおける脂肪酸シンターゼ活性は、哺乳動物FASに関する単一の高分子量であり多機能性ペプチド鎖（タイプIシンターゼ）によって行われる。マイコバクテリウムタイプIFASは、抗マイコバクテリウム療法、例えば結核の処置のための潜在的な標的として記載されている。世界の人口の3分の1が結核病原菌（tuberculosis bacillus）に感染しており、および結核菌の多剤耐性菌株が発生しているため、新規な結核療法についての高い医学的必要性がある。（Silvana C. Ngo, et al.: Inhibition of isolated Mycobacterium tuberculosis Fatty Acid Synthase I by Pyrazinamide Analogs; Antimicrobial agents and Chemotherapy 51,7 (2007) 2430-2435）。

【0005】

最近、スフィンゴミエリンおよびコレステロールが豊富なオルガネラ膜の微小ドメイン（「脂質ラフト」と呼ばれる）が、C型肝炎ウイルス（HCV）複製複合体のための足場として作用すると考えられている（F. Amemiya, et al.: Targeting Lipid Metabolism in the Treatment of Hepatitis C Virus Infection. The Journal of Infectious Diseases 197 (2008) 361-70）。したがって、膜脂質組成および/または分布の変化は、ウイルス複製に影響を及ぼし得る。事実、多価不飽和脂肪酸またはHMG-CoA還元酵素阻害剤（スタチン）のような脂質代謝に関連する剤は、遺伝子型1 HCV（d to）の複製に影響することが示されている。

【0006】

これらの剤は、それらの薬理学的作用によって、脂質ラフトの破壊を通じてHCV複製を減じ得る。恐らくHCV複製の阻害の原因となる代替の分子機構は、脂質アンカリングの変化を通じて宿主タンパク質の局在性を変化させることによるものである（S. M. Sagan, et al.: The influence of cholesterol and lipid metabolism on host cell structu

10

20

30

40

50

re and hepatitis C virus replication. *Biochem. Cell Biol.* 84 (2006) 67-79)。多価不飽和脂肪酸と異なり、培養 S f i I 細胞への飽和脂肪酸またはオレイン酸の添加は、H C V R N A 複製を促進した(S. B. Kapadia, F. V. Chisari: Hepatitis C virus RNA replication is regulated by host geranylgeranylation and fatty acids. *PNAS* 102 (2005) 2561-66)。

【 0 0 0 7 】

これと合致して、H C V 感染に際し、脂肪酸シンターゼの発現がヒト肝細胞癌細胞系において増大したことが報告された(W. Yang, et al.: Fatty acid synthase is up-regulated during hepatitis C virus infection and regulates hepatitis C virus entry. *Hepatology* 48,5 (2008) 1396-1403)。さらに、T O F A (アセチル補酵素 A カルボキシラーゼの阻害剤)または脂肪酸シンターゼの阻害剤(セルレニン、C 7 5)による脂肪酸合成の阻害によって、低減された H C V 産生(d t o)がもたらされた。

【 0 0 0 8 】

脂肪酸シンターゼ(F A S)活性のウィルス複製または感染に対する影響は、H C V に限定されないと見られ、H I V(D. H. Nguyen, D. D. Taub: Targeting Lipids to Prevent HIV infection. *Molecular Interventions* 4,6 (2004) 318-320)、ポリオウイルス(R. Guinea, L. Carrasco: Effects of Fatty Acids on Lipid Synthesis and Viral RNA Replication in Poliovirus-Infected Cells. *Virology* 185 (1991) 473-476)、エプスタインバーウイルス(Y. Li., et al.: Fatty acid synthase expression is induced by the Epstein-Barr virus immediate-early protein BRLF1 and is required for lytic viral gene expression. *Journal of Virology* 78,8 (2004) 4197-4206)、ヒト乳頭腫ウイルス(L. Louw, et al.: HPV-induced recurrent laryngeal papillomatosis: fatty acid role-players. *Asia Pac J Clin Nutr* 17 (S1) (2008) 208-211)、コクサッキーウイルス B 3(A. Rassmann, et al.: The human fatty acid synthase: A new therapeutic target for coxsackievirus B3-induced diseases? *Antiviral Research* 76 (2007) 150-158)、ラウス肉腫ウイルス(H. Goldfine, et al.: Effects of inhibitors of lipid synthesis on the replication of Rous Sarcoma Virus. A specific effect of cerulenin on the processing of major non-glycosylated viral structural proteins. *Biochimica et Biophysica Acta* 512 (1978) 229-240)、ならびにヒトサイトメガロウイルス(H C M V)およびインフルエンザ A 型ウイルス(J. Munger, et al.: Systems-level metabolic flux profiling identifies fatty acid synthesis as a target for antiviral therapy. *Nature Biotechnology* 26 (2008) 1179-1186)についてもまた報告されている。

【 0 0 0 9 】

総合すれば、宿主の F A S の活性はウィルス感染およびウィルス複製において重要な役割を果たすという増大する証拠があり、F A S を抗ウィルス療法のための標的として示唆する。F A S の発現は多くの癌において強度に増大しており、効率的な脂肪酸合成が腫瘍細胞生存のために必要であるという証拠がある。F A S の阻害は、したがって腫瘍学の新たな方向として示唆されている(Expert Opin. Investig. Drugs 16,1 (2007)1817-1829)。

【 0 0 1 0 】

脂肪酸は、膜の構成成分、膜タンパク質を標的とするためのアンカー、脂質二次メッセンジャーの合成における前駆体、ならびにエネルギーを貯蔵する媒体として、などを含む様々な細胞プロセスにおける必須の役割を有する、Menendez JS and Lupu R, Fatty acid synthase and the lipogenic phenotype in cancer pathogenesis, *Nature Reviews Cancer*, 7: 763-777 (2007)。脂肪酸は、食事から得ることができるか、または炭水化物前駆体から新たに合成することができる。

【 0 0 1 1 】

後者の生合成は、多機能性ホモ二量体 F A S によって触媒される。F A S は、アセチル補酵素 A をプライマーとして、およびマロニル補酵素 A を 2 つの炭素の供与体として、および N A D P H を還元等価物として使用することにより長鎖脂肪酸を合成する(Wakil SJ,

10

20

30

40

50

Lipids, Structure and function of animal fatty acid synthase, 39: 1045-1053 (2004)、Asturias FJ et al., Structure and molecular organization of mammalian fatty acid synthase, Nature Struct. Mol. Biol. 12:225-232 (2005)、Maier T, et al., Architecture of Mammalian Fatty Acid Synthase at 4.5 Å Resolution, Science 311 : 1258-1262 (2006))。

【 0 0 1 2 】

デノボ脂肪酸合成は、胚形成中および、脂肪酸が肺表面活性物質の産生のために使用される胎児の肺において活発である。成体において、たいていの正常なヒト組織は、食事から脂肪酸を優先的に得る。したがって、新たな脂肪生成および脂肪生成酵素の発現のレベルは低い、Weiss L, et al, Fatty-acid biosynthesis in man, a pathway of minor importance. Purification, optimal assay conditions, and organ distribution of fatty-acid synthase. Biological Chemistry Hoppe-Seyler 367(9):905-912 (1986)。

10

【 0 0 1 3 】

対照的に、多くの腫瘍は、高い割合のデノボ脂肪酸合成を有する、Medes G, et al, Metabolism of Neoplastic Tissue. IV. A Study of Lipid Synthesis in Neoplastic Tissue Slices in Vitro, Can Res, 13:27-29, (1953)。現在、FASは前立腺、卵巣、結腸、子宮内膜癌、膀胱、胃および腎臓を含む多数の癌タイプにおいて過剰発現されていることが示された。Kuhajda FP, Fatty-acid synthase and human cancer: new perspectives on its role in tumor biology, Nutrition; 16:202-208 (2000)。腫瘍および正常な細胞におけるFASのこの示差的な発現および機能は、実質的な治療域の可能性を有する癌治療のためのアプローチを提供する。

20

【 0 0 1 4 】

FASの薬理的な、および低分子干渉RNAによって媒介された阻害は、癌細胞増殖の優先的阻害を実証した。さらに、これらの阻害剤は、in vitroでの癌細胞におけるアポトーシスを誘発し、in vivoでのマウス異種移植モデルにおけるヒト腫瘍での成長を遅延させる。Menendez JS and Lupu R, Nature Reviews Cancer, 7: 763-777 (2007)。これらの発見に基づいて、FASは、抗悪性腫瘍介入の主な潜在的な標的と考えられる。

【 0 0 1 5 】

本発明は、価値のある特性、特に、医薬の調製に使用することができる特性を有する新規化合物の発見を目的とした。

30

【 0 0 1 6 】

本発明による化合物およびそれらの塩が、良好な忍容性を示しつつも極めて価値のある薬理学的特性を有することを見出した。

本発明は、特に、FASNを阻害する式Iで表される化合物に、これら化合物を含む組成物に、ならびに、FASN誘発性疾患および愁訴の処置のためのそれらの使用方法に関する。

【 0 0 1 7 】

さらに、式Iで表される化合物は、FASNの単離および活性または発現の調査のために使用することができる。加えて、それらは、調節されないか、または妨害されたFASN活性に関連する疾患の診断方法において使用するのが特に好適である。

40

宿主または患者は、任意の哺乳動物種、例えば、霊長類種、特にヒト；マウス、ラットおよびハムスターを含む齧歯類；ウサギ；ウマ、ウシ、イヌ、ネコなどに属し得る。動物モデルは、実験的調査の対象とされ、ヒトの疾患の処置のためのモデルを提供する。

【 0 0 1 8 】

本発明による化合物での処置に対する特定の細胞の感受性は、in vitro試験で決定することができる。典型的には、細胞の培養物を、抗IgMなどの活性剤が、表面マーカーの発現などの細胞内応答を誘発できるようにするに十分な期間、通常約1時間～1週間、様々な濃度の本発明による化合物と組み合わせる。in vitroでの試験は、血液または生検試料からの培養細胞を使用して実行することができる。発現した表面マーカーの量は、該マーカーを認識する特異抗体を使用したフローサイトメトリーにより評価される。

50

【 0 0 1 9 】

用量は、使用する特定の化合物、特定の疾患、患者状態などに依存して変動する。治療量は、典型的には、標的組織における望ましくない細胞集団をかなり低減しつつも、患者の生存性を維持するのに十分なものである。処置は、一般に、かなりの低減、例えば負荷細胞における少なくとも約 50 % の低減が生じるまで継続され、本質的に所望でない細胞が体内で検出されなくなるまで継続してもよい。

【 0 0 2 0 】

従来技術

シクロペンタンカルボキサミド誘導体は、肥満および糖尿病の処置のための F A S 阻害剤として WO 2011/048018 A1 に記載されている。

10

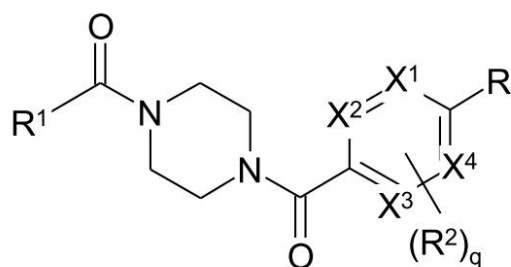
【 発明の概要 】

【 0 0 2 1 】

発明の概要

本発明は、式 I

【 化 1 】



20

式中、

R は、ナフチル、[1 , 8] ナフチリジニル、ベンゾキサゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンズイミダゾリル、ベンゾトリアゾリル、インドリル、ベンゾ - 1 , 3 - ジオキサゾリル、ベンゾジオキサニル、ベンゾチアジアゾリル、インダゾリル、ベンゾフラニル、キノリル、イソキノリル、オキサゾロ [5 , 4 - b] ピリジルまたはオキサゾロ [5 , 4 - c] ピリジルを示し、その各々は、非置換であるか、または H a l、A および / もしくは [C (R ³) ₂] _n O A ' によって単置換もしくは二置換されており、ならびに / あるいはここで窒素原子は酸化されていてもよく、

30

R ¹ は、A または [C (R ³) ₂] _n C y c を示し、

R ² は、F、C l、B r、O H、C N、N O ₂、A '、O A '、S A '、S O ₂ M e、C O A '、C O N H ₂、C O N H A ' または C O N A ' ₂ を示し、

【 0 0 2 2 】

X ¹、X ²、X ³、X ⁴ は、各々、互いに独立して C H または N を示し、

A は、1 ~ 10 個の C 原子を有する非分枝状または分枝状アルキルを示し、ここで 2 個の隣接する炭素原子は、二重結合を形成してもよく、ならびに / または 1 つもしくは 2 つの隣接していない C H および / もしくは C H ₂ 基は、N、O および / もしくは S 原子によって置き換えられていてもよく、ならびにここで 1 ~ 7 個の H 原子は、R ⁵ によって置き換えられていてもよく、

40

【 0 0 2 3 】

C y c は、3 ~ 7 個の C 原子を有するシクロアルキルを示し、それは、非置換であるか、または O H、H a l もしくは A によって単置換されており、

A ' は、1 ~ 6 個の C 原子を有する非分枝状または分枝状アルキルを示し、ここで 1 ~ 5 個の H 原子は、F によって置き換えられていてもよく、

R ³ は、H または 1 ~ 6 個の C 原子を有する非分枝状もしくは分枝状アルキルを示し、

R ⁵ は、F、C l または O H を示し、

H a l は、F、C l、B r または I を示し、

n は、0、1 または 2 を示し、

50

q は、0、1、2 または 3 を示し、

ただし、 X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 の 1 つまたは 2 つのみが N を示す、

で表される化合物、ならびにそれらの薬学的に許容し得る塩、互変異性体および立体異性体、ならびにすべての比率でのそれらの混合物に関する。

【0024】

本発明はまた、これら化合物の光学活性体（立体異性体）、エナンチオマー、ラセミ体、ジアステレオマー、ならびに、水和物および溶媒和物にも関する。

さらに、本発明は、式 I で表される化合物の薬学的に許容し得る誘導体に関する。

【0025】

用語、溶媒和物は、それらの相互引力により形成された、化合物上への不活性溶媒分子の付加物 (adduction) を意味するものとする。溶媒は、例えば、一もしくは二水和物またはアルコキシドである。

本発明はまた塩の溶媒和物に関することが理解される。

用語、薬学的に許容し得る誘導体は、例えば、本発明による化合物の塩、ならびにまたプロドラッグ化合物を意味するものとする。

【0026】

本明細書中において用いられ、および別段の指示がない限り、用語「プロドラッグ」は、生物学的条件 (in vitro または in vivo) 下で加水分解、酸化または別の反応がなされ、活性化化合物、特に式 I で表される化合物を提供する、式 I で表される化合物の誘導体を意味する。プロドラッグの例は、これらに限定されないが、生体加水分解性 (biohydrolyzable) 部分、例えば生体加水分解性アミド、生体加水分解性エステル、生体加水分解性カルバマート、生体加水分解性カルボナート、生体加水分解性ウレイドおよび生体加水分解性ホスファート類似物などを含む式 I で表される化合物の誘導体および代謝産物を含む。ある態様において、カルボキシル官能基を有するプロドラッグ化合物は、カルボン酸の低級アルキルエステルである。カルボキシラートエステルは、分子上に存在するカルボン酸部分のいずれかをエステル化することによって、簡便に形成される。プロドラッグは、典型的には、周知の方法、例えば Burger's Medicinal Chemistry and Drug Discovery 6th ed. (Donald J. Abraham ed., 2001, Wiley) および Design and Application of Prodrugs (H. Bundgaard ed., 1985, Harwood Academic Publishers GmH) に記載されるものなどを使用して製造することができる。

【0027】

表現「有効量」は、組織、系、動物またはヒトにおいて、例えば研究者もしくは医師に、探索されているか、または所望されている生物学的または医学的応答を引き起こさせる医薬のまたは薬学的に活性な成分の量を示す。

【0028】

加えて、表現「治療有効量」は、この量を施与されていない対応する対象と比較して、以下の転帰を有する量を表す：

疾患、症候群、状態、愁訴、障害もしくは副作用の、改善された処置、治癒、予防または排除、あるいはまた、疾患、愁訴または障害の進行の低減。

表現「治療有効量」はまた、正常な生理学的機能を増加させるのに有効である量も包含する。

【0029】

本発明はまた、式 I で表される化合物の混合物、例えば 2 種のジアステレオマーの、例えば 1 : 1、1 : 2、1 : 3、1 : 4、1 : 5、1 : 10、1 : 100 または 1 : 1000 の比率での混合物の使用に関する。

これらは、特に好ましくは立体異性化合物の混合物である。

【0030】

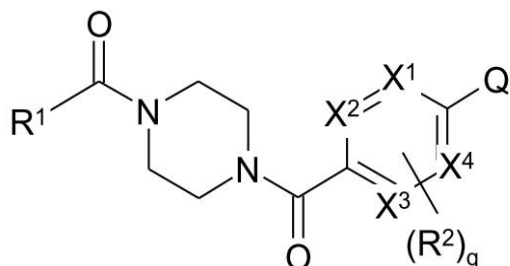
「互変異性体」は、互いに平衡状態にある化合物の異性体を言う。異性体の濃度は、化合物が見出される環境に依存し、例えば、化合物が固体であるか、または有機溶液もしくは水性溶液中にあるかによって異なり得る。

【 0 0 3 1 】

本発明は、式 I で表される化合物およびその塩、ならびに式 I で表される化合物ならびにそれらの薬学的に許容し得る塩、溶媒和物、互変異性体および立体異性体の製造方法であって、

式 I I

【 化 2 】



II

10

式中、 R^1 、 X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 、 R^2 および q は、請求項 1 において示した意味を有し、

ならびに Q は、 Cl 、 Br または I を示す、

で表される化合物を、

【 0 0 3 2 】

式 I I I

20

$R-L$ I I I

式中、 R は、請求項 1 において示した意味を有し、

および L は、ボロン酸またはボロン酸エステル基を示す、

で表される化合物と反応させ、

ならびに / あるいは

式 I で表される塩基または酸を、その塩の 1 種に変換する

ことを特徴とする、前記方法に関する。

【 0 0 3 3 】

本明細書中で、明示的に別段の定めをした場合を除き、ラジカル R^1 、 R^4 、 R 、 X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 および q は、式 I に示した意味を有する。

30

【 0 0 3 4 】

A は、アルキルを示し、これは非分岐（直鎖状）または分岐であり、1、2、3、4、5、6、7、8、9 または 10 個の C 原子を有する。 A は、好ましくはメチル、さらにはエチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、*sec*-ブチルまたは *tert*-ブチル、さらにはまたペンチル、1-、2- もしくは 3-メチルブチル、1, 1-、1, 2- もしくは 2, 2-ジメチルプロピル、1-エチルプロピル、ヘキシル、1-、2-、3- もしくは 4-メチルペンチル、1, 1-、1, 2-、1, 3-、2, 2-、2, 3- もしくは 3, 3-ジメチルブチル、1- もしくは 2-エチルブチル、1-エチル-1-メチルプロピル、1-エチル-2-メチルプロピル、1, 1, 2- もしくは 1, 2, 2-トリメチルプロピル、さらに好ましくは、例えばトリフルオロメチルを示す。

40

【 0 0 3 5 】

A は、極めて特に好ましくは、1、2、3、4、5 または 6 個の C 原子を有するアルキル、好ましくは、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、*sec*-ブチル、*tert*-ブチル、ペンチル、ヘキシル、トリフルオロメチル、ペンタフルオロエチルまたは 1, 1, 1-トリフルオロエチルを示す。

【 0 0 3 6 】

さらに、 A は、好ましくは CH_2OCH_3 、 CH_2CH_2OH または $CH_2CH_2OCH_3$ を示す。

Cyc は、好ましくは非置換であるか、または OH 、 Hal もしくは A によって単置換されているシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルまたはシク

50

ロヘプチルを示す。

【0037】

A' は、アルキルを示し、これは、非分枝状（直鎖状）また分枝状であり、1、2、3、4、5または6個のC原子を有する。Aは、好ましくはメチル、さらにエチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチルまたはtert-ブチル、さらにまたペンチル、1-、2-または3-メチルブチル、1,1-、1,2-または2,2-ジメチルプロピル、1-エチルプロピル、ヘキシル、1-、2-、3-または4-メチルペンチル、1,1-、1,2-、1,3-、2,2-、2,3-または3,3-ジメチルブチル、1-または2-エチルブチル、1-エチル-1-メチルプロピル、1-エチル-2-メチルプロピル、1,1,2-または1,2,2-トリメチルプロピル、さらに好ましくは、例えばトリフルオロメチルを示す。

10

【0038】

R¹ は、好ましくはA' またはCycを示す。

R² は、好ましくはH、F、ClまたはA' を示す。

R³ は、好ましくはH、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、ペンチルまたはヘキシル、特に好ましくはHまたはメチルを示す。

R⁵ は、好ましくはFまたはClを示す。

【0039】

Rは、好ましくはナフチル、[1,8]ナフチリジニル、ベンゾキサゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンズイミダゾリル、キノリルまたはイソキノリルを示し、その各々は、非置換であるか、またはHal、Aおよび/もしくは[C(R³)₂]_nOA' によって単置換もしくは二置換されており、ならびに/あるいはここで窒素原子は酸化されていてもよい。

20

Halは、好ましくはF、ClまたはBrならびにIを示し、特に好ましくはFまたはClを示す。

【0040】

本発明を通して、1回以上現れるすべてのラジカルは、同じであっても異なってもよい、すなわち、互いに独立している。

式Iで表される化合物は、1個または2個以上のキラル中心を有してもよく、よって、様々な立体異性体の形態で存在し得る。式Iはこれらすべての形態を包含する。

30

【0041】

したがって、本発明は特に、式Iで表され、式中前記ラジカルは少なくとも1つが上に示した好ましい意味の1つを有する化合物に関する。化合物のいくつかの好ましい群は、以下の従属式Ia~Ikによって表され得、それは式Iに適合し、ここでより詳細に指定しないラジカルは、式Iについて示した意味を有するが、ここで、

【0042】

Iaにおいて、Rは、ナフチル、[1,8]ナフチリジニル、ベンゾキサゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンズイミダゾリル、キノリルまたはイソキノリルを示し、その各々は、非置換であるか、またはHal、Aおよび/もしくは[C(R³)₂]_nOA' によって単置換もしくは二置換されており、ならびに/あるいはここで窒素原子は酸化されていてもよく；

40

【0043】

Ibにおいて、Aは、1~10個のC原子を有する非分枝状または分枝状アルキルを示し、ここで1つまたは2つの隣接していないCHおよび/またはCH₂基は、Nおよび/またはO原子によって置き換えられていてもよく、ならびに1~7個のH原子は、R⁵によって置き換えられていてもよく、

Icにおいて、R¹ は、A' またはCycを示し；

Idにおいて、X¹、X²、X³、X⁴ は、CHを示し；

【0044】

Ieにおいて、Rは、ナフチル、[1,8]ナフチリジニル、ベンゾキサゾリル、ベンゾ

50

チアゾリル、ベンズイミダゾリル、キノリルまたはイソキノリルを示し、その各々は、非置換であるか、またはH a l、Aおよび/もしくは $[C(R^3)_2]_n O A'$ によって単置換もしくは二置換されており、ならびに/あるいはここで窒素原子は酸化されていてもよく、

R^1 は、A'またはC y cを示し、

【0045】

X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 は、C Hを示し、

Aは、1～10個のC原子を有する非分枝状または分枝状アルキルを示し、ここで1つまたは2つの隣接していないC Hおよび/または $C H_2$ 基は、Nおよび/またはO原子によって置き換えられていてもよく、ならびに1～7個のH原子は、 R^5 によって置き換えられていてもよく、

10

C y cは、3～7個のC原子を有するシクロアルキルを示し、それは、非置換であるか、またはO H、H a lもしくはAによって単置換されており、

A'は、1～6個のC原子を有する非分枝状または分枝状アルキルを示し、ここで1～5個のH原子は、Fによって置き換えられていてもよく、

【0046】

R^3 は、Hまたは1～6個のC原子を有する非分枝状もしくは分枝状アルキルを示し、

R^5 は、F、C lまたはO Hを示し、

H a lは、F、C l、B rまたはIを示し、

nは、0、1または2を示し、

20

qは、0を示す、

ならびにそれらの薬学的に許容し得る塩、互変異性体および立体異性体であり、すべての比率でのそれらの混合物を含む。

【0047】

式Iで表される化合物およびまたそれらの製造のための出発物質を、さらに、文献（例えば標準的学術書、例えばHouben-Weyl, Methoden der organischen Chemie [Methods of Organic Chemistry], Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart）に記載されているように、それ自体知られている方法によって、正確には、前記反応において公知かつ好適な反応条件の下で製造する。ここでより詳細に述べないそれ自体知られている変法を、またここで使用することができる。

30

【0048】

式IIおよびIIIで表される出発化合物は、一般に知られている。しかし、それらが新規である場合、それらは、それ自体知られている方法で製造することができる。

【0049】

式Iで表される化合物を、好ましくは、式IIで表される化合物を式IIIで表される化合物と反応させることにより得ることができる。

【0050】

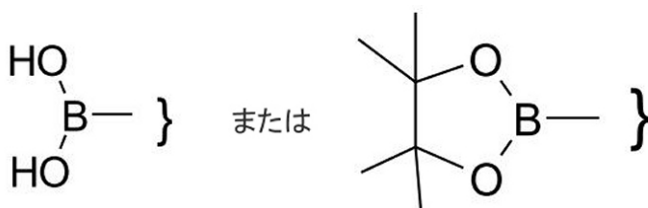
当該反応を、当業者に鈴木反応として知られている標準的な条件の下で行う。

式IIで表される化合物において、Qは、好ましくはB rを示す。

式IIIで表される化合物において、Lは、好ましくは

40

【化3】



を示す。

【0051】

使用される条件に依存して、反応時間は、数分～14日の間であり、反応温度は、約 -

50

30° ~ 140°、通常は0° ~ 110°、特に約60° ~ 約110°である。

【0052】

好適な不活性溶媒の例は、炭化水素類、ヘキサン、石油エーテル、ベンゼン、トルエンもしくはキシレンなど；塩素化炭化水素類、トリクロロエチレン、1,2-ジクロロエタン、四塩化炭素、クロロホルムもしくはジクロロメタンなど；アルコール類、メタノール、エタノール、イソプロパノール、n-プロパノール、n-ブタノールもしくはtert-ブタノールなど；エーテル類、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン（THF）もしくはジオキサンなど；グリコールエーテル類、エチレングリコールモノメチルもしくはモノエチルエーテル、エチレングリコールジメチルエーテル（ダイグライム）など；ケトン類、アセトンもしくはブタノンなど；アミド類、アセトアミド、ジメチルアセトアミドもしくはジメチルホルムアミド（DMF）など；ニトリル類、アセトニトリルなど；スルホキシド類、ジメチルスルホキシド（DMSO）など；二硫化炭素類；カルボン酸類、ギ酸もしくは酢酸など；ニトロ化合物類、ニトロメタンもしくはニトロベンゼンなど；エステル類、酢酸エチルなど、または、該溶媒の混合物である。

10

【0053】

特に好ましいのは、エタノール、トルエン、ジメトキシエタン、アセトニトリル、ジクロロメタン、DMF、ジオキサンおよび/または水である。

【0054】

薬学的な塩および他の形態

本発明による当該化合物は、それらの最終非塩形態で 사용할 ことができる。一方で、本発明はまた、当該技術分野において知られている手順によりさまざまな有機および無機の酸ならびに塩基から誘導され得る、それらの薬学的に許容し得る塩の形態でのこれらの化合物の使用も包含する。式Iで表される化合物の薬学的に許容し得る塩形態は、ほとんどの部分が、従来の方法により製造される。式Iで表される化合物がカルボキシル基を含む場合、その好適な塩の1つは、その化合物を好適な塩基と反応させて、対応する塩基付加塩を得ることにより、形成され得る。

20

【0055】

かかる塩基は、アルカリ金属水酸化物、例えば、水酸化カリウム、水酸化ナトリウムおよび水酸化リチウムなど；アルカリ土類金属水酸化物、例えば水酸化バリウムおよび水酸化カルシウムなど；アルカリ金属アルコキシド、例えばカリウム・エトキシドおよびナトリウム・プロポキシドなど；ならびに、さまざまな有機塩基類、例えばピペリジン、ジエタノールアミンおよびN-メチル-グルタミンなどである。式Iで表される化合物のアルミニウム塩も同様に含まれる。式Iで表されるある化合物の場合、酸付加塩は、これらの化合物を、薬学的に許容し得る有機酸および無機酸、例えばハロゲン化水素、例えば、塩化水素、臭化水素またはヨウ化水素のなど、他の鉱酸およびその対応する塩、硫酸塩、硝酸塩またはリン酸塩など、ならびにアルキルスルホン酸塩、例えばエタンスルホン酸塩、トルエンスルホン酸塩およびベンゼンスルホン酸塩およびモノアリアルスルホン酸塩、ならびに他の有機酸およびその対応する塩、例えば酢酸塩、トリフルオロ酢酸塩、酒石酸塩、マレイン酸塩、コハク酸塩、クエン酸塩、安息香酸塩、サリチル酸塩、アスコルビン酸塩など、と処置することによって形成され得る。

30

40

【0056】

したがって、式Iで表される化合物の薬学的に許容し得る酸付加塩には、以下：酢酸塩、アジピン酸塩、アルギン酸塩、アルギナート(arginate)、アスパラギン酸塩、安息香酸塩、ベンゼンスルホン酸塩（ベシル酸塩）、重硫酸塩、重亜硫酸塩、臭化物、酪酸塩、樟脳酸塩、樟脳スルホン酸塩、カプリル酸塩、塩化物、クロロ安息香酸塩、クエン酸塩、シクロペンタンプロピオン酸塩、ジグルコン酸塩、リン酸二水素化物、ジニトロ安息香酸塩、ドデシル硫酸塩、エタンスルホン酸塩、フマル酸塩、ギ酸塩、ガラクテル酸塩（粘液酸からのもの）、ガラクトロン酸塩、グルコヘプタン酸塩、グルコン酸塩、グルタミン酸塩、グリセロリン酸塩、ヘミコハク酸塩、ヘミ硫酸塩、ヘプタン酸塩、ヘキサン酸塩、馬尿酸塩、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、2-ヒドロキシエタンスルホン酸塩、ヨ

50

ウ化物、イセチオン酸塩、イソ酪酸塩、乳酸塩、ラクトビオン酸塩、リンゴ酸塩、マレイン酸塩、マロン酸塩、マンデル酸塩、メタリン酸塩、メタンスルホン酸塩、メチル安息香酸塩、リン酸一水素化物、2-ナフタレンスルホン酸塩、ナフタレンスルホン酸塩、ニコチン酸塩、硝酸塩、シュウ酸塩、オレイン酸塩、パルモ酸塩、ペクチン酸塩、過硫酸塩、フェニル酢酸塩、3-フェニルプロピオン酸塩、リン酸塩、ホスホン酸塩、フタル酸塩、しかしこれは限定を表さない。

【0057】

さらに、本発明による化合物の塩基性塩は、アルミニウム、アンモニウム、カルシウム、銅、鉄(III)、鉄(II)、リチウム、マグネシウム、マンガン(III)、マンガニ(II)、カリウム、ナトリウムおよび亜鉛の塩を含むが、これが限定を表すことは意図されない。前述した塩のうち、好ましいのは、アンモニウム；アルカリ金属塩類ナトリウムおよびカリウム、ならびにアルカリ土類金属類カルシウムおよびマグネシウムである。薬学的に許容し得る有機非毒性塩基に由来する式Iで表される化合物の塩は、第一級、第二級および第三級アミン、置換アミン、ならびに天然由来の置換アミン、環状アミン、および塩基性イオン交換樹脂、例えば、アルギニン、ベタイン、カフェイン、クロクロカイン、コリン、N,N'-ジベンジルエチレンジアミン(ベンザチン)、ジシクロヘキシルアミン、ジエタノールアミン、ジエチルアミン、2-ジエチルアミノエタノール、2-ジメチルアミノエタノール、エタノールアミン、エチレンジアミン、N-エチルモルホリン、N-エチルピペリジン、グルカミン、グルコサミン、ヒスチジン、ヒドラバミン、イソプロピルアミン、リドカイン、リシン、メグルミン、N-メチル-D-グルカミン、モルホリン、ピペラジン、ピペリジン、ポリアミン樹脂、プロカイン、プリン類、テオブロミン、トリエタノールアミン、トリエチルアミン、トリメチルアミン、トリプロピルアミンおよびトリス(ヒドロキシメチル)メチルアミン(トロメタミン)などを含むが、これが限定を表すことは意図されない。

【0058】

塩基性窒素含有基を含む本発明の化合物は、薬剤、例えばハロゲン化($C_1 \sim C_4$)アルキル、例えば、塩化、臭化およびヨウ化メチル、エチル、イソプロピルおよびtert-ブチル；ジ($C_1 \sim C_4$)アルキル硫酸塩、例えば、硫酸ジメチル、ジエチルおよびジアミル；ハロゲン化($C_{10} \sim C_{18}$)アルキル、例えば塩化、臭化およびヨウ化デシル、ドデシル、ラウリル、ミリスチルおよびステアリル；ならびにハロゲン化アリール($C_1 \sim C_4$)アルキル、例えば、塩化ベンジルおよび臭化フェネチルなどを使用して四級化され得る。本発明による水溶性化合物と油溶性化合物の両方が、かかる塩を使用して製造され得る。

【0059】

好ましい前述の薬学的な塩は、酢酸塩、トリフルオロ酢酸塩、ベシル酸塩、クエン酸塩、フマル酸塩、グルコン酸塩、ヘミコハク酸塩、馬尿酸塩、塩酸塩、臭化水素酸塩、イセチオン酸塩、マンデル酸塩、メグルミン、硝酸塩、オレイン酸塩、ホスホン酸塩、ピバル酸塩、リン酸ナトリウム、ステアリン酸塩、硫酸塩、スルホサリチル酸塩、酒石酸塩、チオリンゴ酸塩、トシル酸塩およびトロメタミンを含むが、これが限定を表すことは意図されない。

特に好ましいのは、塩酸塩、二塩酸塩、臭化水素酸塩、マレイン酸塩、メシル酸塩、リン酸塩、硫酸塩およびコハク酸塩である。

【0060】

式Iで表される塩基性化合物の酸付加塩は、遊離塩基形態を十分量の所望の酸と接触させ、慣用の様式で塩を形成させることにより製造される。遊離塩基は、塩形態を塩基と接触させ、慣用の様式で遊離塩基を単離することにより、再生させることができる。遊離塩基形態は、特定の物性例えば極性溶媒中での溶解性などに関し、その対応する塩形態と、ある点において異なる；しかしながら、本発明の目的に対し、塩は、他の点においては、そのそれぞれの遊離塩基形態に対応する。

【0061】

前述のように、式 I で表される化合物の薬学的に許容し得る塩基付加塩は、金属類またはアミン類、例えばアルカリ金属およびアルカリ土類金属または有機アミンなどと形成される。好ましい金属類は、ナトリウム、カリウム、マグネシウムおよびカルシウムである。好ましい有機アミン類は、N, N' - ジベンジルエチレンジアミン、クロロプロカイン、コリン、ジエタノールアミン、エチレンジアミン、N - メチル - D - グルカミンおよびプロカインである。

【0062】

本発明による酸性化合物の塩基付加塩は、遊離酸形態を十分量の所望の塩基と接触させ、慣用の様式で塩を形成させることにより製造される。遊離酸は、塩形態を酸と接触させ、慣用の様式で遊離酸を単離することにより、再生され得る。遊離酸形態は、特定の物性、例えば極性溶媒中での溶解性などに関し、その対応する塩形態と、ある点において異なる；しかしながら、本発明の目的に対し、塩は、他の点においては、そのそれぞれの遊離の酸形態に対応する。

10

【0063】

本発明による化合物が、このタイプの薬学的に許容し得る塩を形成させることができる1個より多い基を含む場合、本発明はまた、多重塩をも包含する。典型的な多重塩形態は、例えば、重酒石酸塩、二酢酸塩、二フマル酸塩、二メグルミン塩、二リン酸塩、二ナトリウム塩および三塩酸塩を含むが、これが制限を表すことは意図されない。

【0064】

上で述べたことに関し、本関連における表現「薬学的に許容し得る塩」は、特にこの塩形態が、以前に使用されていた活性成分の遊離体または活性成分のその他の塩形態と比較して、活性成分に薬物速度論的特性を付与する場合に、式 I で表される化合物をその塩の1つの形態で含む活性材料を意味するものと解することができる。活性材料の薬学的に許容し得る塩形態はまた、従前有していなかった所望の薬物速度論的特性を有するこの活性成分を初めて提供することもでき、また体内での治療効果に関し、この活性材料の薬力学に対して正の影響すら有することができる。

20

【0065】

同位体

さらに、式 I で表される化合物がその同位体標識された形態を含むことが意図される。式 I で表される化合物の同位体標識された形態は、化合物の1個または2個以上の原子が通常天然に存在する原子の原子質量または質量数と異なる原子質量または質量数を有する原子（単数）または原子（複数）によって置き換えられているという事実以外は、この化合物と同一である。

30

【0066】

容易に商業的に入手でき、周知の方法によって式 I で表される化合物に包含させることができる同位体の例は、水素、炭素、窒素、酸素、リン、フッ素および塩素の同位体、例えば、それぞれ ^2H 、 ^3H 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{15}N 、 ^{18}O 、 ^{17}O 、 ^{31}P 、 ^{32}P 、 ^{35}S 、 ^{18}F および ^{36}Cl を含む。上述の同位体および/または他の原子の他の同位体の1種または2種以上を含む式 I で表される化合物、そのプロドラッグまたは薬学的に許容し得る塩が、本発明の一部であることが意図される。

40

【0067】

式 I で表される同位体標識した化合物を、多数の有益な方法において使用することができる。例えば、放射性同位体、例えば ^3H または ^{14}C などが包含された式 I で表される同位体標識化合物は、医薬および/または基質組織分布アッセイに適している。これらの放射性同位体、つまりトリチウム (^3H) および炭素 14 (^{14}C) は、単純な調製および優れた検出能のために特に好ましい。より重い同位体、例えば重水素 (^2H) の式 I で表される化合物中への組み込みは、この同位体標識化合物のより高い代謝安定性のために治療的利点を有する。

【0068】

より高い代謝安定性は、増加した *in vivo* での半減期またはより低い投与量へと直接的

50

に転換され、これは、ほとんどの状況下での本発明の好ましい態様を表す。式 I で表される同位体標識化合物は、本文中の合成スキームおよび関連する記載に、例の部に、ならびに製造の部に開示した手順を、容易に利用可能な同位体標識反応体により非同位体方式反応体を置き換えて実行することによって、製造することができる。

【0069】

重水素 (^2H) をまた、化合物の酸化的代謝を一次的な速度論的同位体効果によって操作するための目的で、式 I で表される化合物に組み込むことができる。一次的な速度論的同位体効果は、同位体核の交換に起因する化学反応についての速度の変化であり、それは次に、この同位体交換の後に共有結合形成に必要な基底状態エネルギーの変化によって引き起こされる。より重い同位体の交換の結果、通常化学結合のための基底状態エネルギーの低下がもたらされ、したがって律速的な結合破壊の速度の低下が生じる。

10

【0070】

多重生成物反応の協調に従って、鞍点領域においてまたはその近辺で結合破壊が生じる場合には、生成物分布比を、実質的に変化させることができる。説明のために：重水素が炭素原子に交換可能でない位置において結合する場合には、 $k_M / k_D = 2 \sim 7$ の速度差が典型的である。もしこの速度差が、酸化を受けやすい式 I で表される化合物に成功裏に適用されれば、*in vivo* でこの化合物のプロフィールを大幅に修正し、改善された薬物動態学的特性をもたらすことができる。

【0071】

治療薬を発見し、開発する場合には、当業者は、薬物動態学的パラメーターを最適化し、同時に所望の *in vitro* 特性を保持することを試みる。乏しい薬物動態学的プロフィールを有する多くの化合物が酸化的代謝を受けやすいことを推測することが合理的である。

20

【0072】

現在利用可能な *in vitro* での肝臓ミクロソームアッセイは、このタイプの酸化的代謝の経過についての有用な情報を提供し、それによって次に、かかる酸化的代謝に対する耐性によって改善された安定性を有する式 I で表される重水素化された化合物の合理的な設計が可能になる。

【0073】

式 I で表される化合物の薬物動態学的プロフィールにおける著しい改良がそれによって得られ、*in vivo* 半減期 ($t/2$)、最大の治療効果の濃度 (C_{max})、用量反応曲線下の面積 (AUC) および F の増加の点において；ならびに低下したクリアランス、用量および物質コストの点において定量的に表すことができる。

30

【0074】

以下は、上記のものを例示することを意図する：酸化的代謝のための攻撃の複数の潜在的な部位、例えばベンジル水素原子および窒素原子に結合した水素原子を有する式 I で表される化合物を、水素原子の様々な組み合わせが重水素原子によって置き換えられ、したがってこれらの水素原子のいくつか、ほとんどまたはすべてが重水素原子によって置き換えられている一連の類似体として製造する。半減期決定によって、酸化的代謝に対する耐性の改善が改善される程度の程度の、好ましく、かつ正確な決定が可能になる。このようにして、基本化合物の半減期を、このタイプの重水素 - 水素交換の結果 100% まで延長することができることが決定される。

40

【0075】

式 I で表される化合物における重水素 - 水素交換を使用して、所望されない有毒な代謝産物を減少させるかまたは消失させるための出発化合物の代謝産物範囲の好ましい修正もまた達成することができる。例えば、有毒な代謝産物が酸化的炭素 - 水素 (C-H) 結合切断によって生じる場合には、重水素化された類似体が、特に当該酸化が律速ステップでない場合であっても、所望されない代謝産物の産生を大幅に減少させるかまたは消失させるであろうことを合理的に推測することができる。重水素 - 水素交換に関しての最先端技術に関するさらなる情報は、例えば Hanzlik et al., J. Org. Chem. 55, 3992-3997, 1990、Reider et al., J. Org. Chem. 52, 3326-3334, 1987、Foster, Adv. Drug Res. 14,

50

1-40, 1985, Gillette et al, Biochemistry 33(10) 2927-2937, 1994およびJarman et al. Carcinogenesis 16(4), 683-688, 1993に見出され得る。

【0076】

さらに、本発明は、式Iで表される化合物および/またはその薬学的に許容され得る塩、互変異性体および立体異性体、あらゆる比率でのそれらの混合物の少なくとも1種、ならびに任意に、賦形剤および/またはアジュバントを含む医薬に関する。

【0077】

医薬処方物は、予め決定した量の投薬単位毎に活性成分を含む投与単位の形態で投与され得る。かかる単位は、例えば、0.5mg~1g、好ましくは1mg~700mg、特に好ましくは5mg~100mgの本発明による化合物を含み得、処置される疾患、投与方法および年齢、体重および患者の状態に応じるか、または、医薬処方物は、予め決定した量の投薬単位毎に活性成分を含む投薬単位の形態で投与され得る。好ましい投薬単位処方物は、先に示されるように、活性成分の1日用量または部分用量、あるいはその対応する画分を含むものである。さらに、このタイプの医薬処方物は、薬学の分野において一般的に知られている方法を使用して製造され得る。

【0078】

医薬処方物は、任意の所望する好適な方法を介する投与に適合され得、例えば、経口（口腔または舌下を含む）、経直腸、経鼻、局所（頬、舌下または経皮を含む）、経膈または非経口（皮下、筋肉内、静脈内または皮内を含む）の方法による。かかる製剤は、薬学の分野で知られているあらゆる方法を使用して、例えば、活性成分に賦形剤（単数または複数）またはアジュバント（単数または複数）を組み合わせることにより調製され得る。

【0079】

経口投与に適合させた医薬処方物を、例えば、カプセルまたは錠剤；粉末または顆粒；水性または非水性液体中の溶液または懸濁液；食用泡(edible foam)または泡食品(foam food)；あるいは、水中油滴型液体エマルジョンまたは油中水滴型液体エマルジョン、などの別個の単位として投与することができる。

【0080】

よって、例えば、錠剤またはカプセルの形態での経口投与の場合には、活性成分の成分を、例えば、エタノール、グリセリン、水などの経口用の、無毒性である、薬学的に許容し得る不活性賦形剤と組み合わせることができる。粉末を、化合物を好適な微細サイズの粉末状にし、それを類似の方法で粉末状にした、例えばデンプンまたはマンニトールなどの、例えば食用炭水化物などの薬学的賦形剤と混合することにより調製する。フレーバー剤、保存料、分散剤および色素が、同様に存在してもよい。

【0081】

カプセルは、前記のように粉末混合物を調製し、これでゼラチンの殻を充填することにより製造される。例えば固体形態の、高分散ケイ酸、タルク、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウムまたはポリエチレングリコールなどの流動促進剤および潤滑剤を、充填操作の前に粉末混合物に加えてもよい。例えば寒天、炭酸カルシウムまたは炭酸ナトリウムなどの崩壊剤または可溶化剤もまた、カプセルが摂取された後の医薬の利用率を高めるために、同様に加えてもよい。

【0082】

加えて、所望の場合または必要な場合、好適な結合剤、潤滑剤および崩壊剤ならびに色素も、同様に混合物中に組み入れてもよい。好適な結合剤は、デンプン、ゼラチン、天然糖、例えばグルコースまたはベータ-ラクトースなど、トウモロコシから作られる甘味料、天然および合成ゴム、例えばアカシア、トラガカントまたはアルギン酸ナトリウム、カルボキシメチルセルロース、ポリエチレングリコール、ワックスなどを含む。これらの剤形に使用される潤滑剤は、オレイン酸ナトリウム、ステアリン酸ナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、安息香酸ナトリウム、酢酸ナトリウム、塩化ナトリウムなどを含む。崩壊剤は、デンプン、メチルセルロース、寒天、ベントナイト、キサンタンガムなどを含むが、これらに限定されない。

【 0 0 8 3 】

錠剤は、例えば、粉末混合物を調製し、混合物を顆粒化するか、または乾式プレスし、潤滑剤および崩壊剤を添加し、混合物全体を圧縮して錠剤が得ることにより処方される。粉末混合物は、前記のように、好適な方法で粉末化された化合物を、希釈剤または基剤と、および任意に結合剤、例えばカルボキシメチルセルロース、アルギン酸塩、ゼラチンまたはポリビニルピロリドンなど、溶解遅延剤、例えばパラフィンなど、吸収促進剤、例えば第四級アンモニウム塩などおよび/または吸収剤、例えばベントナイト、カオリンまたはリン酸二カルシウムなどと混合することにより調製される。粉末混合物は、それを結合剤、例えばシロップ、デンプンペースト、アカシア粘液またはセルロースまたはポリマー材料の溶液などにより湿潤させ、ふるいを通してそれを圧縮することにより顆粒化することができる。顆粒化の代替として、粉末混合物は、打錠機に通され、砕かれて顆粒を形成する不均一な形状の塊が得られ得る。

10

【 0 0 8 4 】

顆粒は、錠剤の型に付着することを防ぐために、ステアリン酸、ステアリン酸塩、タルクまたは鉱油の添加により潤滑化され得る。潤滑化された混合物は、次に圧縮され、錠剤が得られる。本発明による化合物はまた、自由に流動する(free-flowing)不活性賦形剤と組み合わされて、次に直接圧縮され、顆粒化または乾式プレスを行わずに錠剤が得られ得る。セラックシーリング層、糖またはポリマー材料の層およびワックスの光沢層からなる、透明なまたは不透明な保護層が存在してもよい。色素は、異なる投薬単位を差別化することを可能にするために、これらの被膜に添加され得る。

20

【 0 0 8 5 】

例えば、溶液、シロップおよびエリキシルなどの経口液体は、所定の量が予め特定された量の化合物を含むような、投与単位の形態で調製され得る。シロップは、水溶液中で好適なフレーバー剤とともに化合物を溶解させることにより調製することができ、一方、エリキシルは、無毒性アルコールビヒクルを使用して調製される。懸濁液は、無毒性ビヒクル中の化合物の分散により処方され得る。例えばエトキシ化されたイソステアリルアルコールおよびポリオキシエチレンソルビトールエーテルなどの可溶化剤および乳化剤、保存料、例えばペパーミント油または天然甘味料またはサッカリンなどのフレーバー添加剤あるいは他の人工甘味料なども、同様に添加され得る。

【 0 0 8 6 】

経口投与のための用量単位製剤を、所望の場合には、マイクロカプセルにカプセル化することができる。製剤をまた、放出が延長または遅延されるように、例えば、ポリマー、ワックスなどの中に粒子状材料を被覆することまたは包埋することなどにより調製することができる。

30

【 0 0 8 7 】

式 I で表される化合物、および、それらの薬学的に許容し得る塩、互変異性体および立体異性体はまた、例えば小型単層ベシクル、大型単層ベシクルおよび多層ベシクルなどのリポソーム送達系の形態でも投与され得る。リポソームは、例えばコレステロール、ステアリルアミンまたはホスファチジルコリンなどのさまざまなリン脂質から形成され得る。

【 0 0 8 8 】

式 I で表される化合物、および、それらの薬学的に許容し得る塩、互変異性体および生理学的官能性誘導体はまた、化合物分子が結合している個々の担体としてのモノクローナル抗体を使用しても送達され得る。化合物はまた、標的医薬担体として可溶性ポリマーに結合され得る。かかるポリマーは、パルミトイルラジカルで置換された、ポリビニルピロリドン、ピランコポリマー、ポリヒドロキシプロピルメタクリルアミドフェノール、ポリヒドロキシエチルアスパルトアミドフェノールまたはポリエチレンオキシドポリリジンを包含してもよい。化合物は、さらに、医薬の制御放出を達成するのに好適な生分解性ポリマーのクラス、例えばポリ乳酸、ポリ-イブシロン-カプロラクトン、ポリヒドロキシ酪酸、ポリオルトエステル、ポリアセタール、ポリジヒドロキシピラン、ポリシアノアクリレートおよび架橋または両親媒性の、ヒドロゲルのブロックコポリマーなどと結合されて

40

50

いてもよい。

【0089】

経皮投与に適合された医薬処方物を、独立した膏薬として、レシピエントの表皮との広範かつ密接な接触のために、投与することができる。よって、例えば、活性成分を、一般論としてPharmaceutical Research, 3(6), 318 (1986)に記載されるように、膏薬からイオン泳動により、送達することができる。

局所投与に適合された薬学的化合物を、軟膏、クリーム、懸濁液、ローション、粉末、溶液、ペースト、ジェル、スプレー、エアロゾルまたはオイルとして処方することができる。

【0090】

10

眼または他の外部組織、例えば口および皮膚の処置のために、製剤を、好ましくは、局所的軟膏またはクリームとして適用する。軟膏を得るための製剤の場合において、活性成分を、パラフィン性または水混和性のクリーム基剤のいずれかとともに用いることができる。代替的に、活性成分を処方し、水中油滴型クリーム基剤または油中水滴型基剤を有するクリームとして得ることができる。

【0091】

眼への局所適用に適合された医薬処方物には、活性成分が、好適な担体に、特に水性溶媒に溶解されるか、または懸濁された点眼剤が含まれる。

口腔中の局所適用に適合された医薬処方物には、薬用キャンディー、トローチおよびマウスウォッシュが包含される。

20

直腸投与に適合された医薬処方物を、坐薬または浣腸の形態で投与することができる。

【0092】

担体物質が固体である、経鼻投与に適合された医薬処方物には、例えば20～500ミクロンの範囲の粒径を有し、鼻から吸い込んで摂取される方法で、すなわち鼻の近傍に保持され、粉末を含有する容器から鼻腔を経由した急速な吸入により投与される粗粉末を含む。担体物質として液体を伴う鼻腔用スプレーまたは点鼻剤に好適な処方物には、水または油中の活性成分溶液が包含される。

【0093】

吸入による投与に適合された医薬処方物には、エアロゾル、噴霧器または吸入器を備えた種々の加圧ディスペンサーにより発生させることができる、微粒子ダストまたはミストが包含される。

30

腔内投与に適合された医薬処方物を、ペッサリー、タンポン、クリーム、ジェル、ペースト、泡またはスプレー処方物として投与することができる。

【0094】

非経口投与に適合された医薬処方物は、抗酸化剤、緩衝液、静菌物質(bacteriostatics)および溶質を含み、それにより処方物は処置されるべきレシピエントの血液と等張とされる水性および非水性の滅菌注射溶液；ならびに、懸濁媒体および増粘剤を含んでもよい水性および非水性の滅菌懸濁液を含む。処方物は、例えば密封アンプルおよびバイアルなどの単回用量または複数回投与容器で投与されることができ、フリーズドライ（凍結乾燥）状態で貯蔵されることができ、使用直前の、例えば注射用の水などの滅菌担体溶液の添加のみが必要とされるようにできる。レシピに従って調製された注射溶液および懸濁液は、滅菌粉末、顆粒および錠剤から調製され得る。

40

【0095】

特に前述した構成成分に加え、特定のタイプの製剤に関し、該製剤にはまた、当該技術分野において通常の他の剤も含まれていてもよいことは言うまでもなく；よって、例えば、経口投与に好適な製剤には、フレーバー剤が含まれていてもよい。

【0096】

式Iで表される化合物の治療有効量は、複数の因子に応じて、例えば、動物の年齢および体重、処置が求められる正確な疾患、その重症度、処方物の性質および投与の方法が含まれ、最終的には処置する医師または獣医により決定される。しかしながら、本発明によ

50

る化合物の有効量は、一般的に、1日当たりレシピエント（哺乳動物）の体重の0.1～100mg/kgの範囲であり、特に典型的には、1日当たり体重の1～10mg/kgの範囲である。よって、70kgの体重である成体の哺乳動物について、1日当たりの実際の量は、通常70～700mgであり、ここで、この量を、1日当たり単回用量でまたは通常1日あたり一連の部分用量（例えば2、3、4、5または6など）で投与することができ、これにより1日の全体用量が同一となる。それらの塩もしくは溶媒和物、または、それらの生理学的に機能的な誘導体の有効量は、本発明による化合物自体の有効量の割合として決定され得る。類似の用量も前述の他の疾患の処置に好適であると想定され得る。

【0097】

10

このタイプの併用処置は、処置の個々の成分の同時の、連続の、または別個の施与により、達成され得る。このタイプの併用製品は、本発明による化合物を用いる。

本発明は、さらに、式Iで表される少なくとも1種の化合物、ならびに/または、それらの薬学的に許容し得る塩、互変異性体および立体異性体、ならびに、あらゆる比率でのそれらの混合物と、少なくとも1種のさらなる医薬活性材料とを含む医薬に関する。

【0098】

本発明はまた、

(a) 有効量の式Iで表される化合物、ならびに/または、それらの薬学的に許容し得る塩、互変異性体および立体異性体、ならびに、あらゆる比率でのそれらの混合物、

20

(b) 有効量のさらなる医薬活性材料
の個別のパックからなるセット（キット）にも関する。

【0099】

セットは、好適な容器、例えば箱、個別の瓶、袋またはアンプルなどを含む。セットは、例えば、それぞれが、有効量の式Iで表される化合物、ならびに/または、それらの薬学的に許容し得る塩、溶媒和物および立体異性体、ならびにあらゆる比率でのそれらの混合物、ならびに、溶解されたか、または凍結乾燥された形態での有効量のさらなる医薬活性材料を含む、小分けされたアンプルを含む。

【0100】

本明細書で使用される「処置する」は、障害もしくは疾患に関連する症状の全体でまたは一部の緩和、あるいは、それらの症状のさらなる進行もしくは悪化の遅延または停止、あるいは、疾患もしくは障害を発症するリスクがある対象における該疾患もしくは該障害の阻止(prevention)または予防(prophylaxis)を意味する。

30

【0101】

式(I)で表される化合物に関する用語「有効量」は、障害もしくは疾患に関連する症状の全部または一部を緩和すること、あるいは、それらの症状のさらなる進行もしくは悪化を遅らせることまたは止めること、あるいは、本明細書に開示される疾患、例えば炎症状態、免疫学的状態、癌またはメタボリック状態、を有するかまたはそれを発症するリスクがある対象において、疾患または障害を阻止するかまたは予防を提供することを可能にする量を意味し得る。

40

【0102】

一態様において、式Iで表される化合物の有効量は、例えばin vitroまたはin vivoで、細胞中のタンキラーゼを阻害する量である。いくつかの態様において、有効量の式(I)で表される化合物は、細胞中のタンキラーゼを、未処置の細胞中のタンキラーゼの活性と比較して、10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%または99%阻害する。例えば医薬組成物中の、式(I)で表される化合物の有効量は、所望の効果を発揮するであろうレベルであってもよい；例えば、経口投与および非経口投与の両方のための単位投薬において、約0.005mg/対象の体重のkg～約10mg/対象の体重のkg。

【0103】

50

使用

式 I で表される本化合物は、心血管障害および / または状態を処置するかまたは防止するのに有用である。本化合物での処置は、それらの抗脂質異常症および抗炎症性特性により、アテローム性動脈硬化症と関連する心血管の罹患率および死亡率を低下させると予測される。心血管疾患状態は、心筋梗塞、うっ血性心不全、脳血管疾患および下肢の末梢の動脈不全を引き起こす様々な内臓の大血管障害を含む。それらのインスリン感作効果のために、式 I で表される化合物はまた、妊娠の状態のメタボリックシンドロームおよび糖尿病からの 2 型糖尿病の発生を防止するかまたは遅延させると予測される。したがって、真性糖尿病における慢性高血糖と関連する長期の合併症、例えば腎疾患、網膜の損傷および下肢の末梢の血管疾患を引き起こす細小血管症の発生が遅延されると予測される。

10

【 0 1 0 4 】

さらに、式 I で表される本化合物は、炎症性および / または神経変性障害および / または状態を処置または防止するのに有用である。かかる障害または状態の例は、多嚢胞性卵巣症候群および炎症性疾患の状態であり、神経変性障害、例えば軽度認知障害、アルツハイマー病、パーキンソン病および多発性硬化症を含む。

【 0 1 0 5 】

本発明の化合物はまた、全身的な、または局所的な適用に続く皮膚の皮脂腺における皮脂産生を低減させるのに有用であり得る。皮脂腺の疾患は、にきび、脂漏、セバセオーマ (sebaceoma) および脂腺癌である。にきびの病態形成は、皮脂腺による脂質 (過剰) 産生を伴い、したがって本発明の化合物は、にきびの処置において特に有用であり得る。さらに、式 I で表される化合物は、マイコバクテリア感染症、例えば結核、の処置における抗マイコバクテリア剤として有用であり得る。本発明の化合物は、ウイルス感染と関連した状態、例えば C 型肝炎、A I D S、ポリオ、インフルエンザ、いぼを処置するのに有用であり得る。

20

【 0 1 0 6 】

炎症性疾患の例は、関節リウマチ、乾癬、接触性皮膚炎、遅延型過敏反応などを含む。

【 0 1 0 7 】

式 I で表される化合物ならびに / またはそれらの薬学的に許容し得る塩、互変異性体および立体異性体の、哺乳動物における F A S N 誘発疾患または F A S N 誘発状態の処置または防止のための医薬の製造のための使用もまた包含され、ここでこの方法に対して、治療的に有効な量の本発明の化合物を、かかる処置を必要としている罹患した哺乳動物に投与する。治療量は特定の疾患によって変化し、過度の努力を伴わずに当業者によって決定することができる。

30

【 0 1 0 8 】

表現「F A S N 誘発疾患または状態」は、F A S N の活性に依存する病理学的状態を指す。F A S N 活性と関連する疾患は、癌、多発性硬化症、心血管疾患、中枢神経系傷害および炎症の種々の形態を含む。

【 0 1 0 9 】

本発明は特に、F A S N の阻害、制御および / または調節阻害が役割を果たす疾患の処置のための使用のための、

40

式 I で表される化合物ならびにそれらの薬学的に許容し得る塩、互変異性体および立体異性体、ならびにすべての比率でのそれらの混合物に関する。

【 0 1 1 0 】

本発明は特に、F A S N の阻害のための使用のための、式 I で表される化合物ならびにそれらの薬学的に許容し得る塩、互変異性体および立体異性体、ならびにすべての比率でのそれらの混合物に関する。

【 0 1 1 1 】

本発明は特に、癌、多発性硬化症、心血管疾患、中枢神経系傷害および炎症の種々の形態の処置のための使用のための、式 I で表される化合物ならびにそれらの薬学的に許容し得る塩、互変異性体および立体異性体、ならびにすべての比率でのそれらの混合物に関する

50

る。

【0112】

本発明は特定の、癌、多発性硬化症、心血管疾患、中枢神経系傷害および炎症の種々の形態を処置するかまたは防止する方法であって、その必要のある対象に、有効量の式Iで表される化合物またはそれらの薬学的に許容し得る塩、互変異性体、立体異性体もしくは溶媒和物を投与することを含む、前記方法に関する。

【0113】

式Iで表される化合物が処置するかまたは防止するのに有用である代表的な癌は、頭部、頸部、目、口、喉、食道、気管支、喉頭(larynx)、咽頭(pharynx)、胸部(chest)、骨、肺、結腸、直腸、胃、前立腺、膀胱、子宮、子宮頸部、乳房(breast)、卵巣、精巣または他の生殖器、皮膚、甲状腺、血液、リンパ節、腎臓、肝臓、脾臓、脳、中枢神経系の癌、固形腫瘍および血液由来の腫瘍を含むが、それらには限定されない。

10

【0114】

さらに、式Iで表される化合物が処置するかまたは防止するのに有用である代表的な癌は、脳の癌(神経膠腫)、神経膠芽腫、白血病、Bannayan-Zonana症候群、カウデン病、レルミット・デュークロ病、乳房、炎症性乳癌、ウィルムス腫瘍、ユーイング肉腫、横紋筋肉腫、上衣腫、髄芽腫、結腸、頭頸部、腎臓、肺、肝臓、黒色腫、卵巣、脾臓、前立腺、肉腫、骨肉腫、骨の巨細胞腫および甲状腺を含む。

【0115】

式Iで表される化合物が処置するかまたは防止するのに有用である代表的な心血管疾患は、再狭窄、アテローム性動脈硬化症およびその帰結、例えば脳卒中、心筋梗塞、心臓、肺、腸、腎臓、肝臓、脾臓、脾臓または脳に対する虚血性損傷を含むが、それらには限定されない。

20

【0116】

本発明は、増殖性、自己免疫、抗炎症性または感染性疾患障害を処置する方法であって、その必要のある対象に、治療的有效量の式Iで表される化合物を投与することを含む、前記方法に関する。

【0117】

好ましくは、本発明は、疾患ががんである方法に関する。

特に好ましくは、本発明は、疾患ががんであり、投与が少なくとも1種の他の活性薬剤の投与と同時、連続的または交互においてである方法に関する。

30

【0118】

式Iで表される開示した化合物を、抗がん剤を含む他の既知の治療薬と組み合わせて投与することができる。本明細書中で使用する用語「抗がん剤」は、がんを処置する目的のためにがんを有する患者に投与されるあらゆる剤に関する。

【0119】

本明細書中で定義する抗がん処置を、単独の療法として適用してもよく、または本発明の化合物に加えて、慣用の手術または放射線療法または化学療法を含んでもよい。かかる化学療法は、以下のカテゴリーの抗腫瘍剤の1種または2種以上を含んでもよい：

【0120】

40

(i) 医学的腫瘍学において使用する抗増殖/抗悪性腫瘍/DNA損傷剤およびそれらの組み合わせ、例えばアルキル化剤(例えばシスプラチン、カルボプラチン、シクロホスファミド、ナイトロジェンマスタード、メルファラン、クロラムブシル、ブスルファンおよびニトロソ尿素)；代謝拮抗薬(例えば葉酸代謝拮抗薬、例えばフルオロピリミジン、例えば5-フルオロウラシルおよびテガフル、ラルチトレキセド、メトトレキサート、シトシンアラビノシド、ヒドロキシ尿素およびゲムシタピン)；抗腫瘍抗生物質(例えばアントラサイクリン、例えばアドリアマイシン、ブレオマイシン、ドキソルピシン、ダウノマイシン、エピルピシン、イダルピシン、マイトマイシンC、ダクチノマイシンおよびミトラマイシン)；有糸分裂阻害薬(例えばビンカルカロイド、例えばピンクリスチン、ビンブラスチン、ビンデシンおよびビノレリン、ならびにタキソイド、例えばタキシ

50

ールおよびタキソテール) ; トポイソメラーゼ阻害剤 (例えばエピドフィロトキシン、例えばエトポシドおよびテニポシド、アムサクリン、トポテカン、イリノテカンおよびカンプトテシン) ならびに細胞分化剤 (例えば全トランス型レチノイン酸、13-シスレチノイン酸およびフェンレチニド) ;

【0121】

(ii) 細胞分裂阻害剤、例えば抗エストロゲン(antioestrogen) (例えばタモキシフェン、トレミフェン、ラロキシフェン、ドロロキシフェン(droloxifene)およびヨードキシフェン(iodoxyfene))、エストロゲン受容体下方調節剤(downregulator) (例えばフルベストラント)、抗アンドロゲン (例えばピカルタミド、フルタミド、ニルタミドおよび酢酸シプロテロン)、LHRHアンタゴニストまたはLHRHアゴニスト (例えばゴセレリン、リュープロレリンおよびブセレリン)、プロゲステロン (例えば酢酸メゲストロール)、アロマターゼ阻害薬 (例えばアナストロゾール、レトロゾール、ボロゾールおよびエキセメスタン) ならびに5-還元酵素の阻害剤、例えばフィナステリド ;

【0122】

(iii) 癌細胞侵入を抑制する剤 (例えばメタロプロテイナーゼ阻害剤、例えばマリマスタットおよびウロキナーゼ型プラスミノゲン活性化因子受容体機能の阻害剤) ;

【0123】

(iv) 成長因子機能の阻害剤、例えばかかる阻害剤は、成長因子抗体、成長因子レセプター抗体 (例えば抗erbB2抗体トラスツズマブ[Herceptin(登録商標)]および抗erbB1抗体セツキシマブ[C225])、ファルネシルトランスフェラーゼ阻害剤、チロシンキナーゼ阻害剤およびセリン/トレオニンキナーゼ阻害剤、例えば上皮成長因子ファミリーの阻害剤 (例えばEGFRファミリーチロシンキナーゼ阻害剤、例えばN-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-7-メトキシ-6-(3-モルホリノプロポキシ)キナゾリン-4-アミン(ゲフィチニブ、AZD1839)、N-(3-エチニルフェニル)-6,7-ビス(2-メトキシエトキシ)キナゾリン-4-アミン(エルロチニブ、OSI-774)および6-アクリルアミド-N-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-7-(3-モルホリノプロポキシ)キナゾリン-4-アミン(CI 1033))、例えば血小板由来成長因子ファミリーの阻害剤および例えば肝細胞成長因子ファミリーの阻害剤を含む。

【0124】

(v) 抗血管新生薬、例えば血管内皮成長因子の効果を抑制するもの (例えば抗血管内皮細胞成長因子抗体ババシズマブ[Avastin(登録商標)]、化合物、例えば公表された国際特許出願WO 97/22596、WO 97/30035、WO 97/32856およびWO 98/13354に開示されているもの) および他の機構によって作動する化合物 (例えばリノミド(linomide)、インテグリン $\alpha_v\beta_3$ 機能およびアンジオスタチンの阻害剤)、

【0125】

(vi) 血管損傷剤、例えばコンブレタスタチンA4ならびに国際特許出願WO 99/02166、WO 00/40529、WO 00/41669、WO 01/92224、WO 02/04434およびWO 02/08213に開示されている化合物) ;

【0126】

(vii) アンチセンス療法、例えば上に列挙した標的に向けられるもの、例えばISS 2503、抗Rasアンチセンス ;

【0127】

(viii) 例えば異常な遺伝子、例えば異常なp53または異常なBRCA1もしくはBRCA2の置換のためのアプローチ、GDEPT(遺伝子に向けられた酵素プロドラッグ療法)アプローチ、例えばシトシンデアミナーゼ、チミジンキナーゼまたは細菌性ニトロ還元酵素を使用するもの、および化学療法または放射線療法に対する患者耐性を増加させるためのアプローチ、例えば多剤耐性遺伝子療法を含む、遺伝子療法アプローチ ; ならびに

【0128】

10

20

30

40

50

(i x) 例えば患者腫瘍細胞の免疫原性を増加させるためのex-vivoおよびin vivoアプローチ、例えばサイトカイン、例えばインターロイキン 2、インターロイキン 4 または顆粒球マクロファージコロニー刺激因子でのトランスフェクション、T 細胞アネルギーを減少させるためのアプローチ、トランスフェクトした免疫細胞、例えばサイトカインでトランスフェクトした樹状細胞を使用するアプローチ、サイトカインでトランスフェクトした腫瘍細胞系を使用するアプローチ、および抗イディオタイプ抗体を使用するアプローチを含む、免疫療法アプローチ。

【 0 1 2 9 】

以下の表 1 からの医薬を、好ましくは、しかし排他的でなく式 I で表される化合物と組み合わせる。

【 0 1 3 0 】

【表 1】

表1		
アルキル化剤	シクロホスファミド ブスルファン イホスファミド メルファラン ヘキサメチルメラミン チオテパ クロラムブシル ダカルバジン カルムスチン	ロムスチン プロカルバジン アルトレタミン リン酸エストラムスチン メクロレタミン ストレプトゾシン テモゾロミド セムスチン
白金剤	シスプラチン オキサリプラチン スピロプラチン 白金カルボキシフタレート テトラプラチン オルミプラチン(Ormiplatin) イプロプラチン	カルボプラチン ZD-0473(AnorMED) ロバプラチン(Aeterna) サトラプラチン(Johnson Matthey) BBR-3464(Hoffmann-La Roche) SM-11355(Sumitomo) AP-5280(Access)
代謝拮抗薬	アザシチジン ゲムシタビン カペシタビン 5-フルオロウラシル フロクスウリジン 2-クロロデオキシシアデノシン 6-メルカプトプリン 6-チオグアニン シタラビン 2-フルオロデオキシシチジン メトトレキセート イダトレキセート(Idatrexate)	トムデックス(Tomudex) トリメトレキセート デオキシコホルマイシン フルダラビン ペントスタチン ラルチトレキセド ヒドロキシ尿素 デシタビン(SuperGen) クロファラビン(Bioenvision) イロフルベン(Irofulven) (MGI Pharma) DMDC(Hoffmann-La Roche) エチニルシチジン(Ethynylcytidine) (Taiho)
トポイソメラーゼ 阻害薬	アムサクリン エピルビシン エトポシド テニポシドまたはミトキサントロン イリノテカン(CPT-11) 7-エチル-10-ヒドロキシカンプトテ シン トポテカン デクスラゾキサン(TopoTarget) ピクサントロン(Novuspharma) レベッカマイシン類縁体(Exelixis) BBR-3576(Novuspharma)	ルビテカン(SuperGen) エキサテカンメシレート (Exatecan mesylate) (Daiichi) キナメド(Quinamed) (ChemGenex) ギマテカン(Gimatecan) (Sigma- Tau) ジフロモテカン (Diflomotecan) (Beaufour-Ipsen) TAS-103(Taiho) エルサミトルシン(Elsamitrucin) (Spectrum) J-107088 (Merck & Co) BNP-1350 (BioNumerik) CKD-602 (Chong Kun Dang) KW-2170 (Kyowa Hakko)

【表 2】

抗腫瘍抗生物質	ダクチノマイシン(アクチノマイシンD) ドキソルビシン(アドリアマイシン) デオキシルビシン バルルビシン ダウノルビシン(ダウノマイシン) エピルビシン テラルビシン(Therarubicin) イダルビシン ルビダゾン(Rubidazon) プリカマイシン ポルフィロマイシン シアノモルホリノドキソルビシン (Cyanomorpholinodoxorubicin) ミトキサントロン(Novantron)	アモナフィド(Amonafide) アゾナフィド(Azonafide) アントラピラゾール(Anthrapyrazole) オキサントラゾール(Oxantrazole) ロソキサントロン(Losoxantrone) 硫酸ブレオマイシン(Blenoxan) ブレオマイシン酸 ブレオマイシンA ブレオマイシンB マイトマイシンC MEN-10755 (Menarini) GPX-100 (Gem Pharmaceuticals)
有糸分裂阻害薬	パクリタキセル ドセタキセル コルヒチン ビンブラスチン ビンクリスチン ビノレルビン ビンデシン ドラスタチン 10 (NCI) リゾキシシン(Rhizoxin) (Fujisawa) ミボブリン(Mivobulin) (Warner-Lambert) セマドチン(Cemadotin) (BASF) RPR 109881A (Aventis) TXD 258 (Aventis) エポシロンB(Novartis) T 900607 (Tularik) T 138067(Tularik) クリプトフィシン 52(Eli Lilly) ビンフルニン(Vinflunine) (Fabre) アウリスタチン(Auristatin) PE (Teikoku Hormone) BMS 247550 (BMS) BMS 184476 (BMS) BMS 188797 (BMS) タキソプレキシシン(Protarga)	SB 408075 (GlaxoSmithKline) E7010 (Abbott) PG-TXL (Cell Therapeutics) IDN 5109 (Bayer) A 105972 (Abbott) A 204197 (Abbott) LU 223651 (BASF) D 24851 (ASTA Medica) ER-86526 (Eisai) コンプレタスタチンA4(BMS) イソホモハリコンドリ (Isohomohalichondrin)ーB(PharmaMar) ZD 6126 (AstraZeneca) PEG-パクリタキセル(Enzon) AZ10992 (Asahi) IDN-5109 (Indena) AVL B(Prescient NeuroPharma) アザエポチロン(Azaepothilon) B (BMS) BNP-7787 (BioNumerik) CA-4-プロドラッグ (OXiGENE) ドラスタチン-10 (NrH) CA-4 (OXiGENE)
アロマターゼ阻害剤	アミノグルテチミド レトロゾール アナストラゾール ホルメスタン	エキセメスタン アタメスタン(Atamestan) (BioMedicines) YM-511 (Yamanouchi)

10

20

30

40

【表 3】

チミジル酸シンターゼ阻害剤	ペムトレキセド(Eli Lilly) ZD-9331(BTG)	ノラトレキセド(Nolatrexed)(Eximias) CoFactor(登録商標)(BioKeys)
DNAアンタゴニスト	トラベクテジン(PharmaMar) グルホスファミド (Baxter International) アルブミン+32P Isotope Solutions) チメクタシン (Thymectacin) (NewBiotics) エドトレオチド(Edotreotid) (Novartis)	マホスファミド(Mafosfamide) (Baxter International) アパジコン(Apaziquone) (Spectrum Pharmaceuticals) O6-ベンジルグアニン(Paligent)
ファルネシルトランスフェラーゼ阻害剤	アルグラビン(Arglabin) (NuOncology Labs) イオナファルニブ(Ionafarnib) (Schering-Plough) BAY-43-9006 (Bayer)	チピファルニブ(Tipifarnib) (Johnson & Johnson) ペリリルアルコール (Perillyl alcohol) (DOR BioPharma)
ポンプ阻害剤	CBT-1 (CBA Pharma) タリキダール(Tarividar)(Xenova) MS-209 (Schering AG)	ゾスキダール(Zosuquidar)三塩酸塩(Eli Lilly) ビリコダール(Biricodar)ニクエン酸塩 (Vertex)
ヒストンアセチルトランスフェラーゼ阻害剤	タセジナリン(Tacedinaline)(Pfizer) SAHA (Aton Pharma) MS-275 (Schering AG)	酪酸ピバロイルオキシメチル(Titan) デプシペプチド(Fujisawa)
メタロプロテイナーゼ阻害剤 リボヌクレオシドレダクターゼ阻害剤	ネオバスタット(Neovastat) (Aeterna Laboratories) マリマスタット (British Biotech) ガリウムマルトレート (Titan) トリアピン (Vion)	CMT-3 (CollaGenex) BMS-275291 (Celltech) テザシタビン(Tezacitabine) (Aventis) ディドックス(Didox) (Molecules for Health)
TNF-アルファアゴニスト ／アンタゴニスト	ビルリジン(Virulizin) (Lorus Therapeutics) CDC-394 (Celgene)	レビミド(Revimid)(Celgene)
エンドセリン-A受容体アンタゴニスト	アトラセンタン(Atrasentan) (Abbot) ZD-4054 (AstraZeneca)	YM-598 (Yamanouchi)
レチノイン酸受容体アゴニスト	フェンレチニド(Fenretinide) (Johnson & Johnson) LGD-1550 (Ligand)	アリトレチノイン (Ligand)

10

20

30

40

【表 4】

免疫調節物質	インターフェロン オンコファージ(Oncophage) (Antigenics) GMK (Progenics) 腺癌ワクチン(Biomira) CTP-37 (AVI BioPharma) JRX-2 (Immuno-Rx) PEP-005 (Peplin Biotech) シンクロバックス(Synchrovax) ワクチン (CTL Immuno) メラノーマワクチン(CTL Immuno) p21-RAS ワクチン(GemVax)	デキソソーム(Dexosome)療法(Anosys) ペントリックス(Pentrix) (Australian Cancer Technology) JSF-154(Tragen) 癌ワクチン(Intercell) ノレリン(Norelin) (Biostar) BLP-25 (Biomira) MGX (Progenics) β -アレチン(Alethin) (Dovetail) CLL-テラ(Thera) (Vasogen)
ホルモン剤および 抗ホルモン剤	エストロゲン 共役エストロゲン エチニルエストラジオール クロロトリアニセン イデネストロール(idenestrol) カプロン酸ヒドロキシプロゲステロン メドロキシプロゲステロン テストステロン プロピオン酸テストステロン フルオキシメステロン メチルテストステロン ジエチルスチルベストロール メゲストロール タモキシフェン トレモフィン(Toremofin) デキサメタゾン	プレドニゾン メチルプレドニゾン プレドニゾン アミノグルテチミド リュープロリド ゴセレリン リュープロレリン ピカルタミド フルタミド オクトレオチド ニルタミド ミタン P-04(Novogen) 2-メトキシエストラジオール(EntreMed) アルゾキシフェン(Arzoifen) (Eli Lilly)
光力学性剤	タラポルフィン(Light Sciences) セラルックス(Theralux) (Theratechnologies) モテキサフィン(Motexafin)-ガドリニ ウム(Pharmacyclics)	Pd-バクテリオフェオホルビド (bacteriopheophorbide) (Yeda) ルテチウムテキサフィリン (Lutetium -texaphyrin) (Pharmacyclics) ヒペリチン(Hypericin)
チロシンキナーゼ阻害剤	イマチニブ(Novartis) レフルノミド(Sugen/Pharmacia) ZD1839 (AstraZeneca) エルロチニブ(Oncogene Science) カネルトジニブ(Canertjib)(Pfizer) スクアラミン(Genaera) SU5416 (Pharmacia) SU6668 (Pharmacia) ZD4190 (AstraZeneca) ZD6474 (AstraZeneca) バタラニブ(Vatalanib)(Novartis) PKI166 (Novartis) GW2016 (GlaxoSmithKline) EKB-509 (Wyeth) EKB-569 (Wyeth)	カハリド(Kahalide)F(PharmaMar) CEP-701 (Cephalon) CEP-751 (Cephalon) MLN518 (Millenium) PKC412 (Novartis) フェノキシジオール(Phenoxodiol) O トラスツズマブ(Genentech) C225 (ImClone) rhu-Mab (Genentech) MDX-H210 (Medarex) 2C4 (Genentech) MDX-447 (Medarex) ABX-EGF (Abgenix) IMC-1C11 (ImClone)

【表 5】

<p>種々の剤</p>	<p>SR-27897 (CCK-A 阻害剤、Sanofi-Synthelabo) トクラデシン(Tocladesine) (サイクリック AMP アゴニスト、Ribapharm) アルボシジブ(Alvocidib)(CDK阻害剤、Aventis) CV-247(COX-2 阻害剤、Ivy Medical) P54 (COX-2 阻害剤、Phytopharm) CapCell(登録商標) (CYP450 刺激剤、Bavarian Nordic) GCS-100 (gal3 アンタゴニスト、GlycoGenesys) G17DT 免疫原(ガストリン阻害剤、Aphton) エファプロキシラル (酸素添加剤、Allos Therapeutics) PI-88(ヘパラーゼ阻害剤、Progen) テスミリフェン(Tesmilifen) (ヒスタミンアンタゴニスト、YM BioSciences) ヒスタミン (ヒスタミンH2受容体アゴニスト、Maxim) チアゾフリン (IMPDH 阻害剤、Ribapharm) シレンギチド(Cilengitide) (インテグリンアンタゴニスト、Merck KGaA) SR-31747 (IL-1アンタゴニスト、Sanofi-Synthelabo) CCI-779 (mTOR キナーゼ阻害剤、Wyeth) エクシスリンド (Exisulind)(PDE-V 阻害剤、Cell Pathways) CP-461 (PDE-V 阻害剤、Cell Pathways) AG-2037 (GART 阻害剤、Pfizer) WX-UK1 (プラスミノーゲンアクチベーター阻害剤、Willex) PBI-1402 (PMN 刺激剤、ProMetic LifeSciences) ボルテゾミブ (プロテアソーム阻害剤、Millennium) SRL-172 (T細胞刺激剤、SR Pharma) TLK-286(グルタチオンS-トランスフェラーゼ阻害剤、Telik) PT-100(成長因子アゴニスト、Point Therapeutics) ミドスタウリン(Midostaurin)(PKC阻害剤、Novartis) プリオスタチン-1 (PKC 刺激剤、GPC Biotech) CDA-II(アポトーシスプロモーター、Everlife) SDX-101 (アポトーシスプロモーター、Salmedix) セフラトニン(Ceflatonin) (アポトーシスプロモーター、ChemGenex)</p>	<p>BCX-1777 (PNP 阻害剤、BioCryst) ランピルナーゼ(Ranpirnase) (リボヌクレアーゼ刺激剤、Alfacell) ガラルビシン(Galarubicin) (RNA合成阻害剤、Dong-A) チラパザミン (還元剤、SRI International) N-アセチルシステイン (還元剤、Zambon) R-フルルビプロフェン (NF-κB阻害剤、Encore) 3CPA (NF-κB阻害剤、Active Biotech) セオカルシトール(Seocalcitol) (ビタミンD受容体アゴニスト、Leo) 131-I-TM-601 (DNAアンタゴニスト、TransMolecular) エフロールニチン(ODC阻害剤、ILEX Oncology) ミノドロニック酸(Minodronic acid) (破骨細胞阻害剤、Yamanouchi) インジスラム(p53 刺激剤、Eisai) アブリジン(Aplidin) (PPT 阻害剤、PharmaMar) リツキシマブ(CD20 抗体、Genentech) ゲムツズマブ(CD33 抗体、Wyeth Ayerst) PG2(造血プロモーター、Pharmagenesis) Immunol(登録商標) (トリクロサン口腔洗浄、Endo) トリアセチルウリジン (ウリジンプロドラッグ、Wellstat) SN-4071 (肉腫剤、Signature BioScience) TransMID-107(登録商標) (免疫毒素、KS Biomedix) PCK-3145 (アポトーシスプロモーター、Procyon) ドラニダゾール (アポトーシスプロモーター、Pola) CHS-828(細胞傷害性薬物、Leo) トランスレチノイン酸(分化剤 (differentiator)、NIH) MX6 (アポトーシスプロモーター、MAXIA) アボミン(Apomin) (アポトーシスプロモーター、ILEX Oncology) ウロシジン(Urocidine) (アポトーシスプロモーター、Bioniche) Ro-31-7453 (アポトーシスプロモーター、La Roche) ブロスタリシン(Brostallicin) (アポトーシスプロモーター、Pharmacia)</p>
-------------	--	---

【 0 1 3 5 】

以下の略語は、それぞれ下記の定義を参照する：

a q (水性)、h (時間)、g (グラム)、L (リットル)、mg (ミリグラム)、MH

10

20

30

40

50

z (メガヘルツ)、min. (分)、mm (ミリメートル)、mmol (ミリモル)、mM (ミリモラー)、m.p. (融点)、eq (定量的)、ml (ミリリットル)、 μ l (マイクロリットル)、ACN (アセトニトリル)、AcOH (酢酸)、 $CDCl_3$ (重水素化クロロホルム)、 CD_3OD (重水素化メタノール)、 CH_3CN (アセトニトリル)、c-hex (シクロヘキサン)、DCC (ジシクロヘキシルカルボジイミド)、DCM (ジクロロメタン)、DIC (ジイソプロピルカルボジイミド)、DIEA (ジイソプロピルエチル - アミン)、DMF (ジメチルホルムアミド)、DMSO (ジメチルスルホキシ)、 $DMSO-d_6$ (重水素化ジメチルスルホキシド)、EDC (1 - (3 - ジメチルアミノプロピル) - 3 - エチルカルボジイミド)、ESI (エレクトロスプレーイオン化)、EtOAc (酢酸エチル)、 Et_2O (ジエチルエーテル)、EtOH (エタノール)、HATU (ジメチルアミノ ([1, 2, 3] トリアゾロ [4, 5 - b] ピリジン - 3 - イルオキシ) - メチレン] - ジメチル - アンモニウムヘキサフルオロホスファート)、HPLC (高速液体クロマトグラフィ)、i-PrOH (2 - プロパノール)、 K_2CO_3 (炭酸カリウム)、LC (液体クロマトグラフィ)、MeOH (メタノール)、 $MgSO_4$ (硫酸マグネシウム)、MS (質量分析)、MTBE (メチルtert - ブチルエーテル)、 $NaHCO_3$ (重炭酸ナトリウム)、 $NaBH_4$ (水素化ホウ素ナトリウム)、NMM (N - メチルモルホリン)、NMR (核磁気共鳴)、PyBOP (ベンゾトリアゾール - 1 - イル - オキシ - トリス - ピロリジノ - ホスホニウムヘキサフルオロホスファート)、RT (室温)、Rt (保持時間)、SPE (固相抽出)、TBUT (2 - (1 - H - ベンゾトリアゾール - 1 - イル) - 1, 1, 3, 3 - テトラメチルウロニウムテトラフルオロボラート)、TEA (トリエチルアミン)、TFA (トリフルオロ酢酸)、THF (テトラヒドロフラン)、TLC (薄層クロマトグラフィ)、UV (紫外)。

【0136】

in vitroアッセイの説明

略語：

GST = グルタチオン - S - 転移酵素

FRET = 蛍光共鳴エネルギー移動

HTRF (登録商標) = (均一時間分解蛍光)

HEPES = 4 - (2 - ヒドロキシエチル) - 1 - ピペラジニエタンスルホン酸緩衝液

DTT = ジチオトレイトール

BSA = ウシ血清アルブミン

CHAPS = デタージェント；

CHAP = 3 - [(3 - クロロアミドプロピル)ジメチルアンモニオ] - 1 - プロパンスルホネート

【0137】

ヒト脂肪酸シンターゼFASNの生化学的活性試験

脂肪酸シンターゼFASNは、7種の触媒活性を有し、それによって長鎖脂肪酸、特にパルミトイル補酵素Aを補助因子NADPHの存在下で、基質アセチル補酵素Aおよびマロニル補酵素Aから出発して合成する多機能酵素である。還元的合成を、NADPHのNADPへの酸化によって実現する。NADPHは340nmの励起および460nmでの発光を有し、NADPと比較して高い蛍光強度量子収率を有するので、反応を、蛍光強度の低下によってモニタリングすることができる。

【0138】

生化学的FASN活性試験を、8 μ lの合計アッセイ容積において、Greiner低容積媒体結合384ウェル黒色マイクロタイタープレートで、384ウェルのツータイムポイント(two-time-point)動的蛍光強度アッセイ様式として行い、ハイスループットスクリーニングのために使用した。各ウェルにおいて、3 μ lの40nM ヒト組換え全長脂肪酸シンターゼ(SF9細胞で自社生産された)を、以降のアッセイ緩衝液中に調合した：50mMのリン酸カリウム緩衝液、pH7.0、0.005% (w/v)のBSA、2mMのグルタチオン、0.02%のTween-20。次に、アッセイ緩衝液中の200 μ MのNADP

H₂μlを加え、続いて30μM（最終濃度）で開始する10種の希釈濃度における試験化合物を加えて、1%（v/v）の最終的なDMSO含量を得る。混合物を、室温で少なくとも15分間インキュベートした。プレインキュベーションの後、酵素反応を、2μlの基質溶液（80μMのアセチル補酵素A、240μMのマロニル補酵素A）の添加によって開始した。

【0139】

第1の蛍光強度測定（タイムポイント1）を、Envision multimode reader (Perkin Elmer LAS Germany GmbH)で、340nmの励起波長（ランプモード）および460nmの放出波長にて行った。室温で30分間インキュベートし、反応させた。この後、蛍光強度を、Envisionにおいて、上に記載したのと同じのパラメーターを使用して再び測定した（第2のタイムポイント測定）。データを、第1のタイムポイント測定値を第2のタイムポイント測定値（酵素反応の後）から減ずることにより分析した。放出シグナルの差異を決定した。これらは、NADPHの変換速度を直接反映する。最大値（full value）として、阻害剤なしの反応を使用した。GSK837149A (Sigma-Aldrich)などを5～10μMの最終濃度において使用ものを薬学的ゼロ値とした。阻害値（IC₅₀）を、GeneDataからのプログラムSymyx Assay Explorer（登録商標）またはCondosseo（登録商標）のいずれかを使用して決定した。

10

【0140】

本明細書中で、温度はすべて °C で示す。以下の例において、「慣用のワークアップ」は、次を意味する：必要ならば水を加え、必要ならばpHを2と10との間の値に調整し、最終生成物の構成によるが、混合物を酢酸エチルまたはジクロロメタンで抽出し、相を分離し、有機相を硫酸ナトリウムで乾燥し、蒸発させ、残渣をシリカゲル上のクロマトグラフィで、または再結晶化で精製する。シリカゲルでのR_f値；溶離液：酢酸エチル/メタノール 9：1。

20

【0141】

¹H NMRを、重水素化溶媒の残留シグナルを内部基準として使用して、Bruker DPX-300、DRX-400またはAVII-400分光計上に記録した。化学シフト（ δ ）を、残留溶媒シグナル（DMSO-d₆における¹H NMRについて δ = 2.49 ppm）に相対させて、ppmにおいて報告する。¹H NMRデータを、以下のように報告する：化学シフト（水素の多重度、結合定数および数）。多重度を、以下のように略す：s（一重線）、d（二重線）、t（三重線）、q（四重線）、m（多重線）、br（ブロード）。

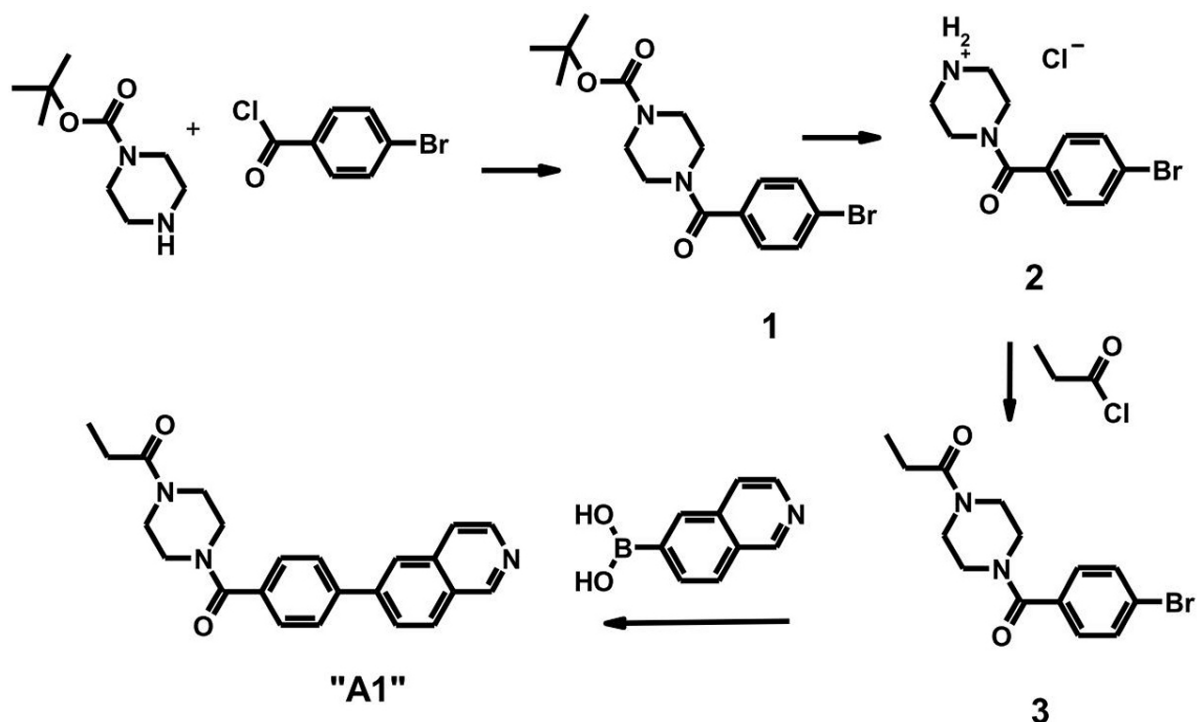
30

【0142】

例 1

1 - [4 - (4 - イソキノリン - 6 - イル - ベンゾイル) - ピペラジン - 1 - イル] - プロパン - 1 - オン（「A1」）

【化 4】



1. 1 tert - ブチル 1 - ピペラジンカルボキシレート (0.5 g ; 2.69 mmol) を、10 ml のジクロロメタン (DCM) に溶解した。合成のための N - エチルジイソプロピルアミン (1.37 ml ; 8.06 mmol) を加え、混合物を 0 に冷却した。ここで、合成のための 4 - ブロモベンゾイルクロリド (0.66 g ; 2.95 mmol) を 10 ml の DCM に溶解し、反応物に滴加し、続いて RT で一晩撹拌した。LC - MS に関して、反応は完了していた。反応混合物を、50 mL の水で抽出した。有機層を MgSO₄ で乾燥し、濾別し、次に真空下で減少させて乾燥して、1.0 g (100%) の 4 - (4 - ブロモ - ベンゾイル) - ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル 1 をベージュ色固体として得た。

【0143】

1. 2 4 - (4 - ブロモ - ベンゾイル) - ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル 1 (0.5 g ; 1.35 mmol) を 15 ml の HCl / イソプロパノール (5 ~ 6 N) に溶解し、次に 55 で 2 時間撹拌した。反応混合物を真空下で減少させて乾燥して、(4 - ブロモ - フェニル) - ピペラジン - 1 - イル - メタノン塩酸塩 2 をベージュ色固体として定量的に得た。

【0144】

1. 3 (4 - ブロモ - フェニル) - ピペラジン - 1 - イル - メタノン塩酸塩 2 (200 mg ; 0.66 mmol) を、5 ml の DCM に溶解し、合成のための N - エチルジイソプロピルアミン (0.34 ml ; 2.0 mmol) を加え、次に 0 に冷却した。合成のための塩化プロピオニル (0.063 ml ; 0.73 mmol) を滴加し、続いて RT で 14 h 撹拌した。反応混合物を、DCM と水との間で分離した。有機層を分離し、MgSO₄ で乾燥し、濾別し、次に真空下で減少させて乾燥して、213 mg (99.3%) の 1 - [4 - (4 - ブロモ - ベンゾイル) - ピペラジン - 1 - イル] - プロパン - 1 - オン 3 を茶色油として得た。

【0145】

1. 4 1 - [4 - (4 - ブロモ - ベンゾイル) - ピペラジン - 1 - イル] - プロパン - 1 - オン 3 (213 mg ; 0.65 mmol) およびイソキノリン - 6 - イルボロン酸 (123 mg ; 0.72 mmol) を、1, 4 - ジオキサンで乾燥させた (最大 0.005 % の H₂O) SeccoSolv (登録商標) (5.0 ml ; 0.058 mol) に溶解し、混合物を窒素で 5 分間パージした。無水炭酸セシウム (422 mg、1.30 mmol) およ

びビス(トリシクロヘキシルホスフィン) - パラジウム(II)ジクロリド、99%(6.4mg、8.7μM)を加え、反応物をマイクロ波の下で90分間150℃に加熱した。反応を完了させ、酢酸エチル/水で抽出した。有機層をMgSO₄で乾燥し、濾別し、真空中で蒸発させた。生成物を分取HPLCで精製して、91mg(37%)の1-[4-(4-イソキノリン-6-イル-ベンゾイル)-ピペラジン-1-イル]-プロパン-1-オン(「A1」)をベージュ色固体として得た；

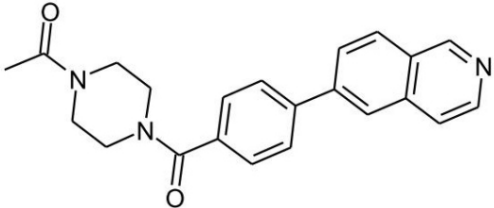
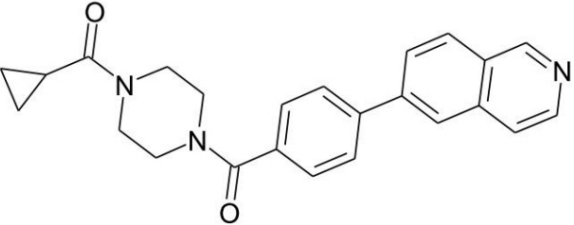
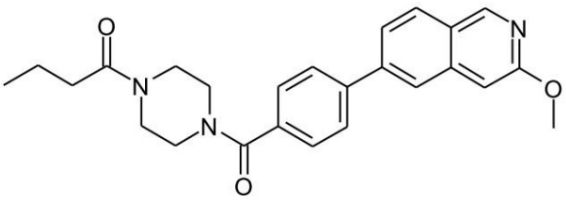
【0146】

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) [ppm] 9.36 (s, 1H), 8.55 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.24 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.06 (dd, J = 8.6, 1.8 Hz, 1H), 7.98 - 7.92 (m, 2H), 7.90 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 7.65 - 7.55 (m, 2H), 3.75 - 3.35 (m, 8H), 2.44 - 2.25 (m, 2H), 1.00 (t, J = 7.4 Hz, 3H).

【0147】

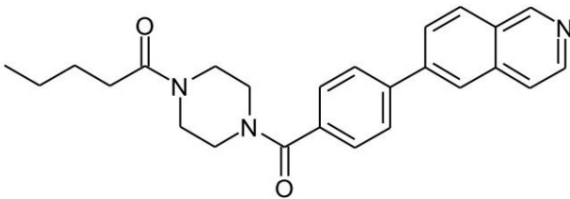
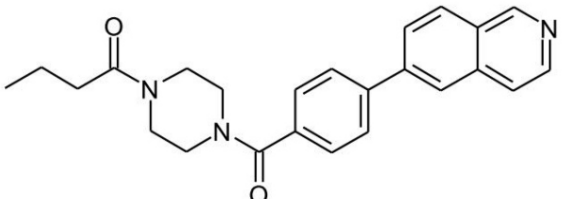
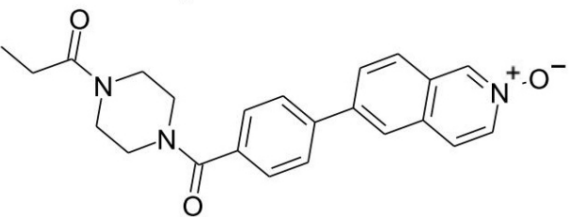
以下の化合物を、同様にして製造する。

【表6】

番号	名称および/または構造	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ [ppm] * 500 Mhz ** + TFA-d ₁
「A2」	1-[4-(4-イソキノリン-6-イル-ベンゾイル)-ピペラジン-1-イル]エタノン 	9.94 (s, 1H), 8.72 - 8.65 (m, 3H), 8.55 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 8.41 (dd, J = 8.8, 1.6 Hz, 1H), 8.04 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.68 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 3.90 - 3.30 (m, 8H), 2.09 (s, 3H)
「A3」	(4-シクロプロパンカルボニル-ピペラジン-1-イル)-(4-イソキノリン-6-イル-フェニル)-メタノン 	* 9.36 (s, 1H), 8.55 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.24 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.06 (dd, J = 8.6, 1.7 Hz, 1H), 7.95 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.90 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 3.94 - 3.32 (m, 8H), 2.10 - 1.76 (m, 1H), 0.87 - 0.67 (m, 4H)
「A4」	1-[4-[4-(3-メトキシイソキノリン-6-イル)-ベンゾイル]-ピペラジン-1-イル]-ブタン-1-オン 	** 9.48 - 9.40 (m, 1H), 8.40 - 8.32 (m, 2H), 8.06 - 8.01 (m, 1H), 7.99 - 7.95 (m, 2H), 7.73 (s, 1H), 7.69 - 7.63 (m, 2H), 4.17 (s, 3H), 3.85 - 3.30 (m, 8H), 1.73 - 1.45 (m, 2H), 2.39 - 2.28 (m, 2H), 1.65 - 1.51 (m, 2H), 0.94 (t, J = 7.5 Hz, 3H)

【0148】

【表 7】

「A5」	1-[4-(4-イソキノリン-6-イル-ベンゾイル)-ピペラジン-1-イル]-ペンタン-1-オン 	* 9.37 (s, 1H), 8.55 (d, $J=5.7$ Hz, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.30 – 8.19 (m, 1H), 8.07 (dd, $J=8.5, 1.8$ Hz, 1H), 8.01 – 7.90 (m, 3H), 7.70 – 7.59 (m, 2H), 3.77 – 3.45 (m, 8H), 2.40 – 2.28 (m, 2H), 1.50 (p, $J=7.5$ Hz, 2H), 1.31 (h, $J=7.1$ Hz, 2H), 0.89 (t, $J=7.3$ Hz, 3H)
「A6」	1-[4-(4-イソキノリン-6-イル-ベンゾイル)-ピペラジン-1-イル]-ブタン-1-オン 	* 9.38 (s, 1H), 8.55 (d, $J=5.7$ Hz, 1H), 8.37 – 8.32 (m, 1H), 8.26 (d, $J=8.6$ Hz, 1H), 8.08 (dd, $J=8.6, 1.7$ Hz, 1H), 8.00 – 7.87 (m, 3H), 7.63 – 7.56 (m, 2H), 3.89 – 3.12 (m, 8H), 2.41 – 2.29 (m, 2H), 1.53 (d, $J=7.4$ Hz, 2H), 0.90 (t, $J=7.4$ Hz, 3H)
「A7」	1-[4-[4-(2-オキシ-イソキノリン-6-イル)-ベンゾイル]-ピペラジン-1-イル]-プロパン-1-オン 	* 8.98 (q, $J=0.8$ Hz, 1H), 8.36 – 8.29 (m, 1H), 8.18 (dd, $J=7.0, 1.8$ Hz, 1H), 8.05 (dd, $J=8.7, 1.8$ Hz, 1H), 7.99 (d, $J=7.7$ Hz, 2H), 7.95 – 7.83 (m, 2H), 7.66 – 7.49 (m, 2H), 3.81 – 3.31 (m, 8H), 2.40 – 2.23 (m, 2H), 1.00 (t, $J=7.4$ Hz, 3H).

【 0 1 4 9 】

薬理学的データ

【表 8】

表2. 式Iで表される数種の代表的な化合物のFASNの阻害

化合物番号	IC ₅₀ FASN (酵素アッセイ)	
「A1」	A	
「A2」	B	
「A3」	A	
「A4」	B	
「A5」	A	
「A6」	A	
「A7」	A	

IC₅₀ : < 0.3 μM = A、0.3 ~ 3 μM = B、3 ~ 50 μM = C

【 0 1 5 0 】

表 2 に示した化合物は、本発明の特に好ましい化合物である。

【 0 1 5 1 】

以下の例は医薬に関する：

例 A：注射バイアル

1 0 0 g の式 I で表される活性材料および 5 g のリン酸水素二ナトリウムを 3 l の 2 回蒸留水に溶解した溶液を、2 N の塩酸を使用して pH 6 . 5 に調整し、滅菌ろ過し、注射バイアル中に移し、滅菌条件下で凍結乾燥し、滅菌条件下で封をする。各々の注射バイアルは、5 m g の活性材料を含む。

【 0 1 5 2 】

例 B：座剤

2 0 g の式 I で表される活性材料と 1 0 0 g の大豆レシチンおよび 1 4 0 0 g のココアバターとの混合物を、溶融し、型中に注ぎ入れ、放冷する。各々の座剤は、2 0 m g の活性材料を含む。

【 0 1 5 3 】

例 C：溶液

1 g の式 I で表される活性材料、9 . 3 8 g の $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ 、2 8 . 4 8 g の $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$ および 0 . 1 g の塩化ベンザルコニウムから、2 回蒸留した 9 4 0 m l の水中に、溶液を調製する。pH を 6 . 8 に調整し、溶液を 1 l にし、放射線により滅菌する。この溶液は、点眼剤の形態で用いることができる。

【 0 1 5 4 】

例 D：軟膏

5 0 0 m g の式 I で表される活性材料を、無菌条件下で、9 9 . 5 g のワセリンと混合する。

【 0 1 5 5 】

例 E：錠剤

式 I で表される 1 k g の活性材料、4 k g のラクトース、1 . 2 k g のジャガイモデンプン、0 . 2 k g のタルクおよび 0 . 1 k g のステアリン酸マグネシウムの混合物を、慣用の様式で圧縮して、錠剤を得、各錠剤が 1 0 m g の活性材料を含むようにする。

【 0 1 5 6 】

例 F：糖衣錠

錠剤を、例 E に類似させて圧縮し、続いて、慣用の様式で、スクロース、ジャガイモデンプン、タルク、トラガカントおよび染料の被膜で被覆する。

【 0 1 5 7 】

例 G：カプセル

式 I で表される 2 k g の活性材料を、慣用の様式で、硬質ゼラチンカプセル中に導入し、各々のカプセルが 2 0 m g の活性材料を含むようにする。

【 0 1 5 8 】

例 H：アンプル

1 k g の式 I で表される活性材料を 6 0 l の 2 回蒸留水に溶解した溶液を滅菌ろ過し、アンプル中に移し、滅菌条件下で凍結乾燥し、滅菌条件下で封をする。各アンプルは、1 0 m g の活性材料を含む。

10

20

30

40

フロントページの続き

(51)Int.Cl.

F I

A 6 1 P	9/00	(2006.01)	A 6 1 P	9/00
A 6 1 P	25/28	(2006.01)	A 6 1 P	25/28
A 6 1 P	29/00	(2006.01)	A 6 1 P	29/00
A 6 1 P	35/02	(2006.01)	A 6 1 P	35/02
A 6 1 K	45/00	(2006.01)	A 6 1 K	45/00

(72)発明者 シュテーレ, ヴォルフガング

ドイツ連邦共和国 5 5 2 1 8 インゲルハイム、ノイヴェーク 1 4 シー

(72)発明者 ツァクラキディス, クリストス

ドイツ連邦共和国 6 9 4 6 9 ヴァインハイム、イム ランクゲヴァン 5 4

(72)発明者 フリーゼ - ハミム, マンヤ

ドイツ連邦共和国 6 4 5 4 6 メルフェルデン - ヴアルドルフ、ストックハウゼンシュトラッセ
1

(72)発明者 ロイトナー, ブリギッタ

ドイツ連邦共和国 6 4 2 8 7 ダルムシュタット、ロスデルファー シュトラッセ 7 0

(72)発明者 ヴィエンケ, デイルク

ドイツ連邦共和国 6 4 2 9 7 ダルムシュタット、ゴールドパーメーネンヴェーク 2

審査官 伊佐地 公美

(56)参考文献 特表 2 0 1 0 - 5 1 8 1 4 9 (J P , A)

国際公開第 2 0 1 4 / 1 6 4 7 4 9 (W O , A 1)

特表 2 0 1 3 - 5 0 8 3 2 7 (J P , A)

中国特許出願公開第 1 0 2 6 2 7 6 1 0 (C N , A)

韓国公開特許第 1 0 - 2 0 1 2 - 0 0 8 0 2 9 9 (K R , A)

(58)調査した分野(Int.Cl., D B 名)

C 0 7 D

A 6 1 K

A 6 1 P

C A p l u s / R E G I S T R Y (S T N)