

(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2021-530559

(P2021-530559A)

(43) 公表日 令和3年11月11日(2021.11.11)

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
C07D 215/52 (2006.01)	C07D 215/52 CSP	4C076
A61P 43/00 (2006.01)	A61P 43/00 111	4C084
A61P 35/00 (2006.01)	A61P 35/00	4C085
A61P 35/02 (2006.01)	A61P 35/02	4C086
A61P 37/06 (2006.01)	A61P 43/00 121	4C206
審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 160 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号 特願2021-520287 (P2021-520287)
 (86) (22) 出願日 令和1年6月22日 (2019.6.22)
 (85) 翻訳文提出日 令和3年2月15日 (2021.2.15)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2019/038622
 (87) 国際公開番号 WO2019/246603
 (87) 国際公開日 令和1年12月26日 (2019.12.26)
 (31) 優先権主張番号 62/688, 612
 (32) 優先日 平成30年6月22日 (2018.6.22)
 (33) 優先権主張国・地域又は機関 米国 (US)

(71) 出願人 516046846
 オハイオ ステート イノベーション フ
 アウンダーション
 アメリカ合衆国 オハイオ州 43201
 コロンブス ノース ハイ ストリート
 1524
 (71) 出願人 520500439
 ヘンドリックス カレッジ
 HENDRIX COLLEGE
 アメリカ合衆国 アーカンソー州 720
 32, コンウェー, ワシントンアベニュー
 1600
 (74) 代理人 110001302
 特許業務法人北青山インターナショナル

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 ジヒドロオロト酸デヒドロゲナーゼ阻害のための方法及び組成物

(57) 【要約】

本明細書では、薬物動態特性が改善されたジヒドロオロト酸デヒドロゲナーゼ (DHODH) の阻害剤である化合物 3, 4, 6, 8 - 置換 - 2 - ([1, 1' - ビフェニル] - 4 - イル) キノリンアナログが開示されている。開示化合物は、DHODHの阻害が臨床的に有用である様々な障害及び疾患の治療で使用することができ、このような障害及び疾患には、癌 (例えば、急性骨髄性白血病 (AML) を含めた血液癌)、移植片対宿主病、自己免疫障害、及びT細胞増殖に関連する障害が含まれる。開示化合物は、経口投与されたときにフリップフロップ動態、すなわち、排出速度ではなく吸収速度が薬物動態を支配する薬物動態を示し得る。開示化合物は、即時放出プロファイルではなく、持続的な薬物動態プロファイルを示すことができる。本要約は、特定の技術分野内で検索するためのスキニングツールとして意図されており、本開示を限定するようには意図されていない。

【選択図】 図 1

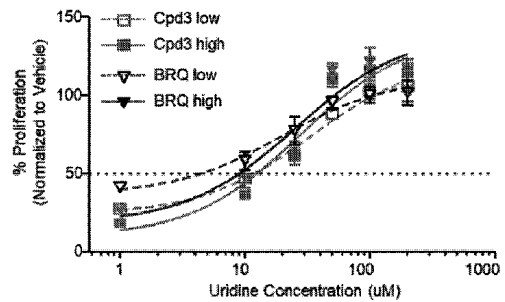
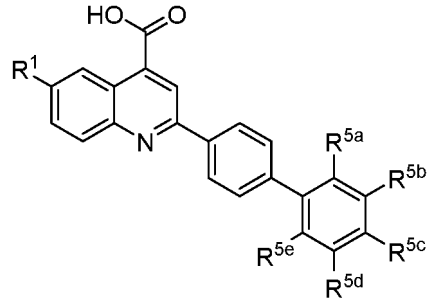


FIG. 1

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

下記構造によって表される式を有する化合物であって、



10

式中、 R^1 が、水素、ハロゲン、 $-SF_5$ 、 $-CN$ 、 $-N_3$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-CF_3$ 、及び $-CF_2CF_3$ から選択され、

R^{5a} 、 R^{5b} 、 R^{5c} 、 R^{5d} 、及び R^{5e} のうちの 1 つが、構造：

$-R^{20}$ 、 $-R^{30}-A^1-R^{40}$ 、 $-A^1-R^{40}$ 、 $-A^1-R^{30}-A^2-R^{40}$ 、
、もしくは $-A^1-R^{30}-A^2-R^{40}-A^3-R^{41}$

によって表される式を有する群から選択され、

(式中、 A^1 は、 $-O-$ 及び $-NR^{50}-$ から選択され

20

(式中、 R^{50} は、 $-C1-C10$ アミノアルキル、 $-C1-C10$ アルキルアミノ、
、及び $-C1-C10$ ヒドロキシアルキルから選択される)、

A^2 は、 $-O-$ 及び $-NR^{60}-$ から選択され

(式中、 R^{60} は、 $-C1-C10$ アミノアルキル、 $-C1-C10$ アルキルアミノ、
、及び $-C1-C10$ ヒドロキシアルキルから選択される)、

A^3 は、 $-O-$ 及び $-NR^{70}-$ から選択され

(式中、 R^{70} は、 $-C1-C10$ アミノアルキル、 $-C1-C10$ アルキルアミノ、
、及び $-C1-C10$ ヒドロキシアルキルから選択される)、

R^{20} は、ハロゲン、 $-C1-C10$ アルキルアミノ、及び $-C1-C10$ アルコキシ
から選択され、

30

R^{30} は、 $-C1-C10$ アルカンジイル、 $-C1-C10$ アミノアルカンジイル、及び
 $-C1-C10$ ヒドロキシアルカンジイルから選択され、

R^{40} 及び R^{41} の各々は、独立的に、 $-C1-C10$ アルキル、 $-C1-C10$ アミノアルキル、
 $-C1-C10$ ヒドロキシアルキル、及び $-(CH_2)_n Ar^1$ から選択され

(式中、 n は、1、2、及び 3 から選択される整数であり、

Ar^1 は、ハロゲン、 $-SF_5$ 、 $-CN$ 、 $-N_3$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-C1-C3$ アルキル、
 $-C1-C3$ アルコキシ、 $-C1-C3$ ハロアルキル、 $-C1-C3$ アミノアルキル、
 $-C1-C3$ アルキルアミノ、 $-C1-C3$ ハロアルキルアミノ、 $-C1-C3$ ヒドロキシアルキル、
 $-C1-C3$ ハロヒドロキシアルキル、シクロアルキル、及びヘテロシクロアルキルから
独立的に選択される 1、2、もしくは 3 つの基で置換されたフェニル基である)、

40

R^{5a} 、 R^{5b} 、 R^{5c} 、 R^{5d} 、及び R^{5e} のうちの 4 つが、水素、ハロゲン、 $-SF_5$ 、
 $-CN$ 、 $-N_3$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-CF_3$ 、及び $-CF_2CF_3$ から独立的に選択される、
化合物、またはその医薬的に許容される塩。

【請求項 2】

R^{5a} が、構造：

$-R^{20}$ 、 $-R^{30}-A^1-R^{40}$ 、 $-A^1-R^{40}$ 、 $-A^1-R^{30}-A^2-R^{40}$ 、
、または $-A^1-R^{30}-A^2-R^{40}-A^3-R^{41}$

によって表される式を有する群から選択され、

50

R^{5b} 、 R^{5c} 、 R^{5d} 、及び R^{5e} の各々が、水素、ハロゲン、 $-SF_5$ 、 $-CN$ 、 $-N_3$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-CF_3$ 、及び $-CF_2CF_3$ から独立的に選択される、請求項1に記載の化合物。

【請求項3】

R^{5a} が R^{20} である、請求項2に記載の化合物。

【請求項4】

R^{20} が $-C_2-C_7$ アルキルアミノ及び $-C_2-C_7$ アルコキシから選択される、請求項3に記載の化合物。

【請求項5】

R^{20} がハロゲンである、請求項3に記載の化合物。

10

【請求項6】

R^{5b} 、 R^{5c} 、 R^{5d} 、及び R^{5e} の各々が、ハロゲン及び水素から選択される、請求項2に記載の化合物。

【請求項7】

R^{5b} 、 R^{5c} 、 R^{5d} 、及び R^{5e} の各々が、水素である、請求項2に記載の化合物。

【請求項8】

R^1 がハロゲンである、請求項2に記載の化合物。

【請求項9】

R^1 がフルオロである、請求項7に記載の化合物。

20

【請求項10】

R^{5b} が、構造：

$-R^{20}$ 、 $-R^{30}-A^1-R^{40}$ 、 $-A^1-R^{40}$ 、 $-A^1-R^{30}-A^2-R^{40}$ 、
または $-A^1-R^{30}-A^2-R^{40}-A^3-R^{41}$

によって表される式を有する群から選択され、

R^{5a} 、 R^{5c} 、 R^{5d} 、及び R^{5e} の各々が、水素、ハロゲン、 $-SF_5$ 、 $-CN$ 、 $-N_3$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-CF_3$ 、及び $-CF_2CF_3$ から独立的に選択される、請求項1に記載の化合物。

【請求項11】

R^{5b} が R^{20} である、請求項10に記載の化合物。

30

【請求項12】

R^{20} が $-C_2-C_7$ アルキルアミノ及び $-C_2-C_7$ アルコキシから選択される、請求項10に記載の化合物。

【請求項13】

R^{20} がハロゲンである、請求項10に記載の化合物。

【請求項14】

R^{5a} 、 R^{5c} 、 R^{5d} 、及び R^{5e} の各々が、ハロゲン及び水素から選択される、請求項10に記載の化合物。

【請求項15】

R^{5a} 、 R^{5c} 、 R^{5d} 、及び R^{5e} の各々が、水素である、請求項10に記載の化合物。

40

【請求項16】

R^1 がハロゲンである、請求項10に記載の化合物。

【請求項17】

R^1 がフルオロである、請求項16に記載の化合物。

【請求項18】

R^{5c} が、構造：

$-R^{20}$ 、 $-R^{30}-A^1-R^{40}$ 、 $-A^1-R^{40}$ 、 $-A^1-R^{30}-A^2-R^{40}$ 、
または $-A^1-R^{30}-A^2-R^{40}-A^3-R^{41}$

によって表される式を有する群から選択され、

50

R^{5a}、R^{5b}、R^{5d}、及びR^{5e}の各々が、水素、ハロゲン、-SF₅、-CN、-N₃、-OH、-NH₂、-CF₃、及び-CF₂CF₃から独立的に選択される、請求項1に記載の化合物。

【請求項19】

R^{5c}がR²⁰である、請求項18に記載の化合物。

【請求項20】

R²⁰が-C₂-C₇アルキルアミノ及び-C₂-C₇アルコキシから選択される、請求項19に記載の化合物。

【請求項21】

R²⁰がハロゲンである、請求項19に記載の化合物。

10

【請求項22】

R^{5a}、R^{5b}、R^{5d}、及びR^{5e}の各々が、ハロゲン及び水素から選択される、請求項19に記載の化合物。

【請求項23】

R^{5a}、R^{5b}、R^{5d}、及びR^{5e}の各々が水素である、請求項19に記載の化合物。

【請求項24】

R¹がハロゲンである、請求項19に記載の化合物。

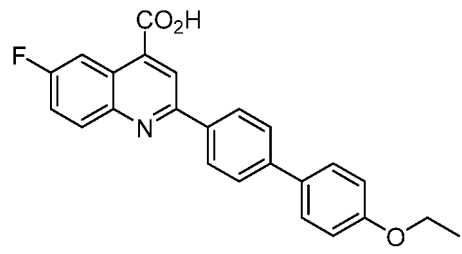
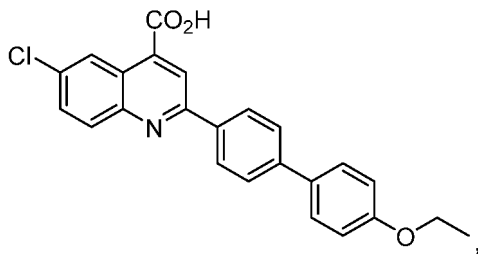
【請求項25】

R¹がフルオロである、請求項24に記載の化合物。

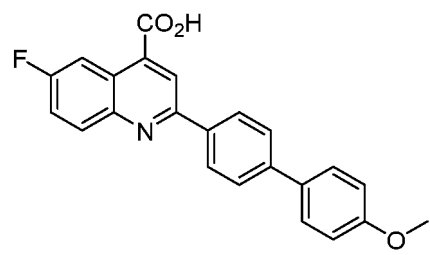
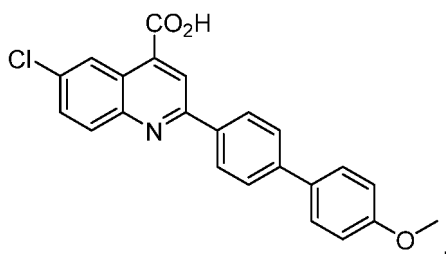
20

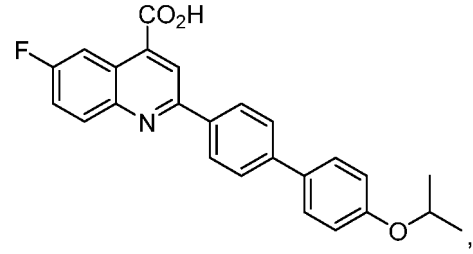
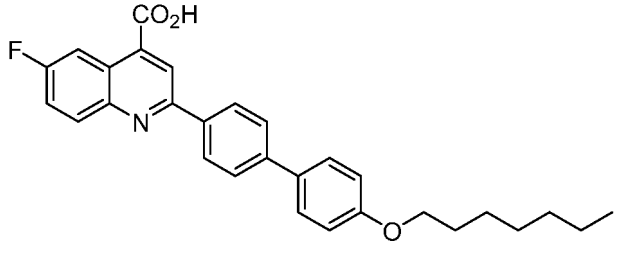
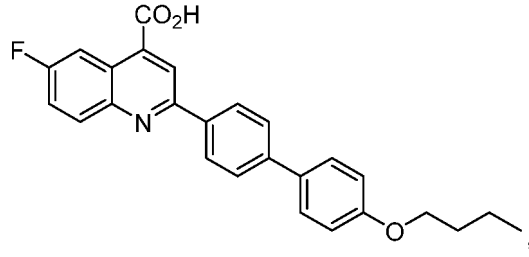
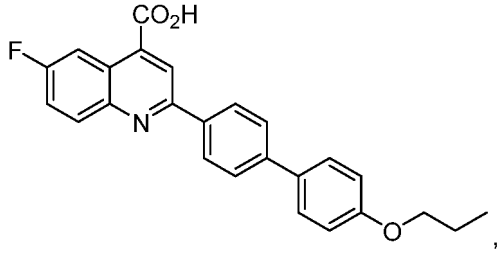
【請求項26】

以下：

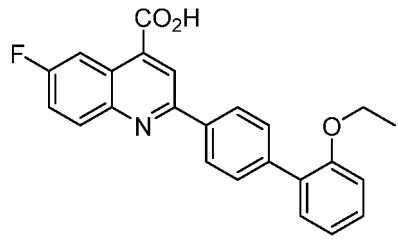
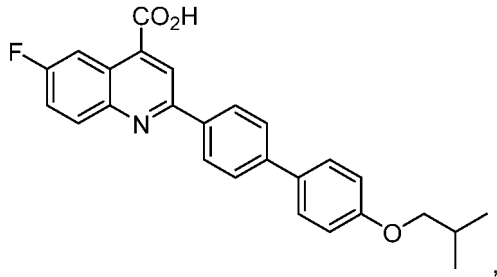


30

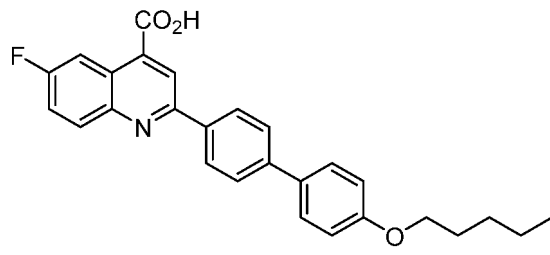
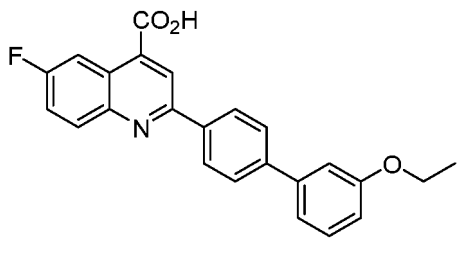




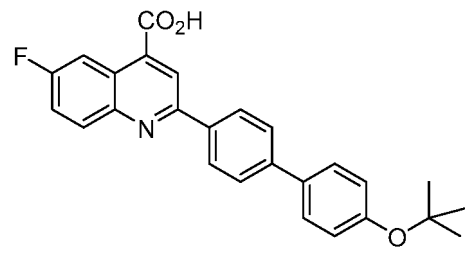
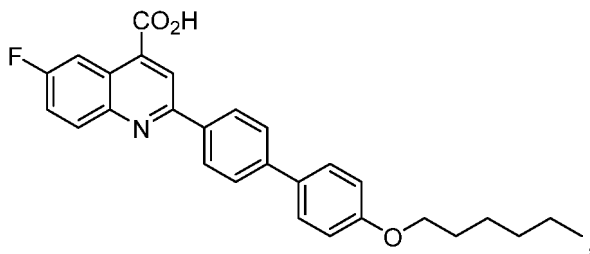
10



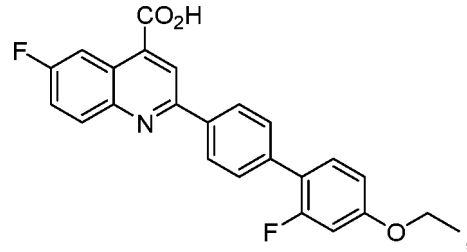
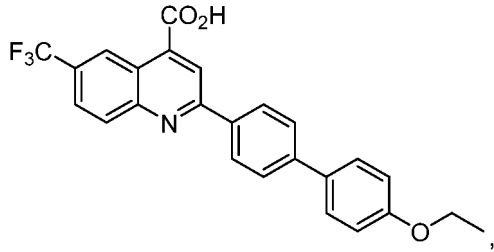
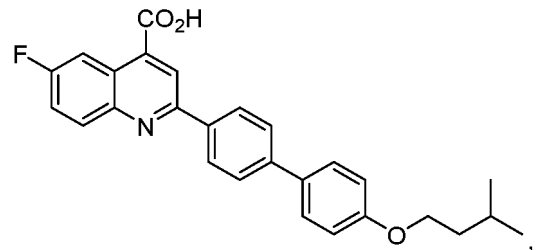
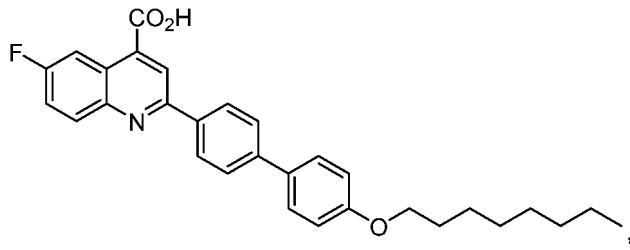
20



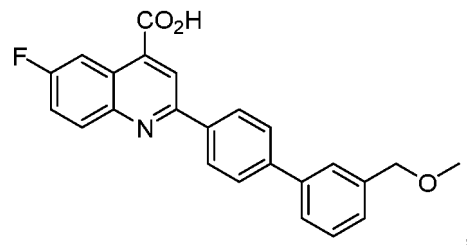
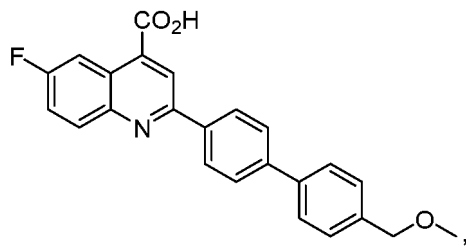
30



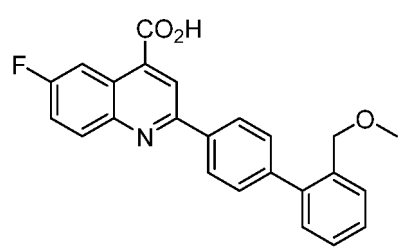
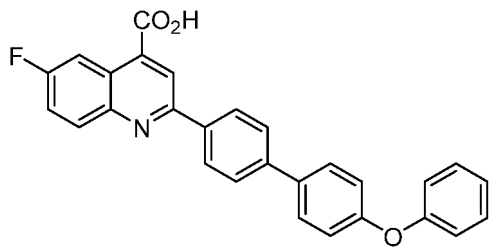
40



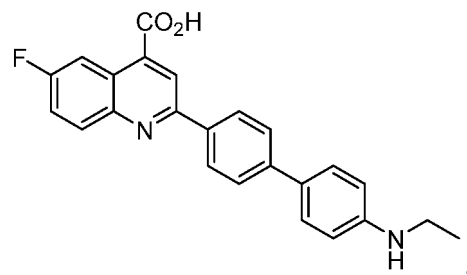
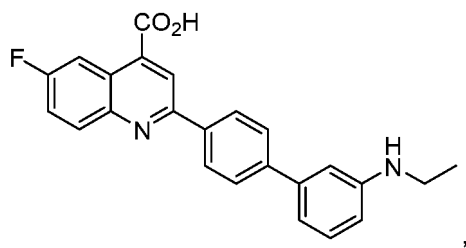
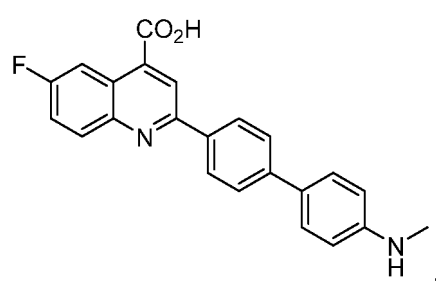
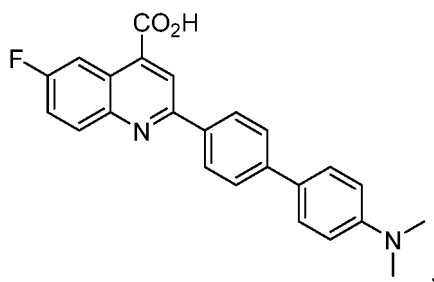
10



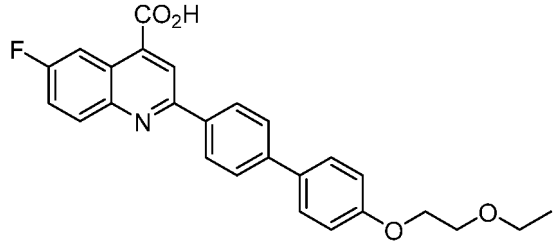
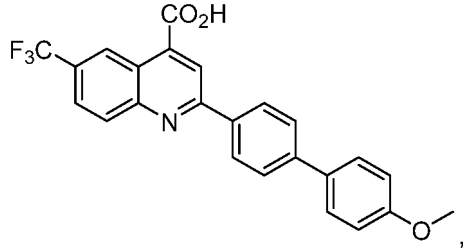
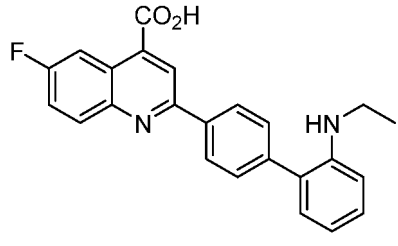
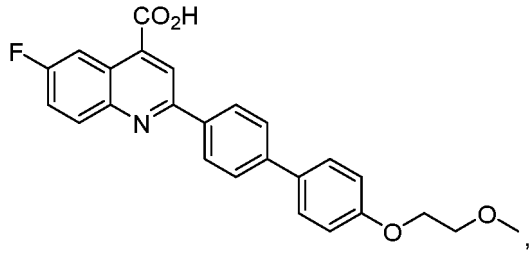
20



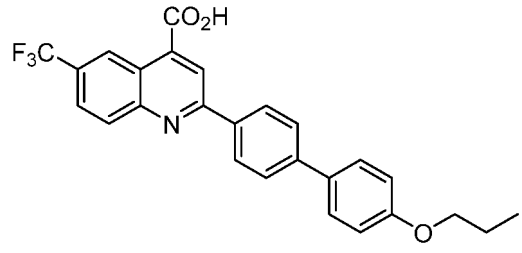
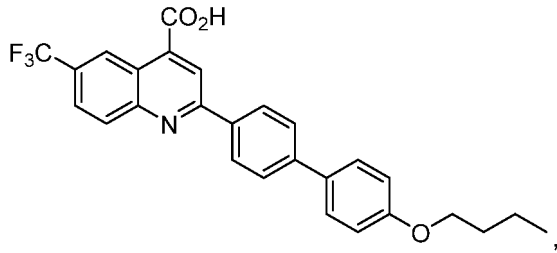
30



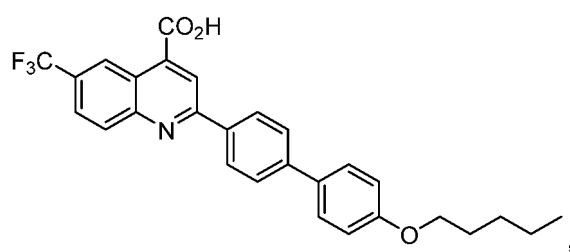
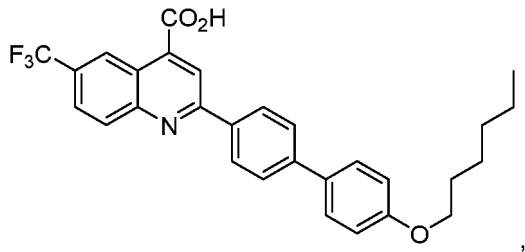
40



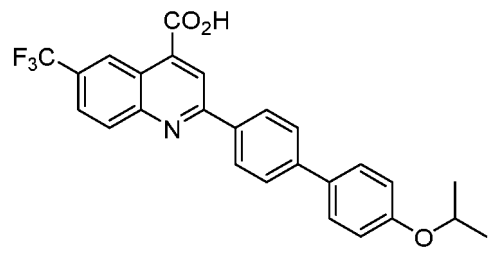
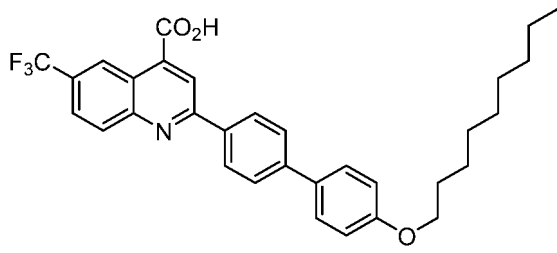
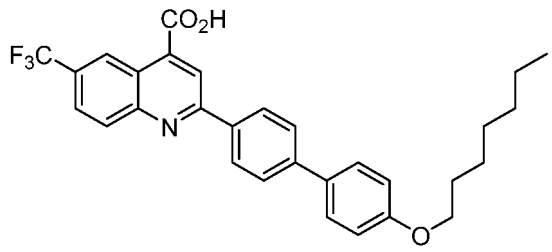
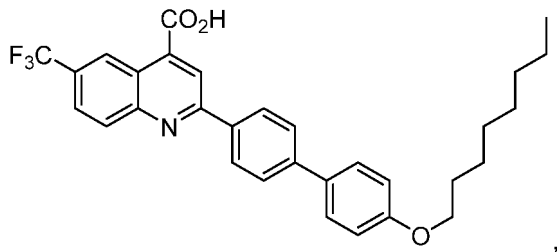
10



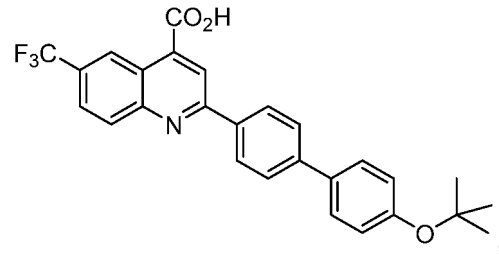
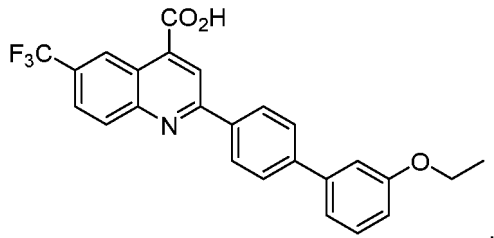
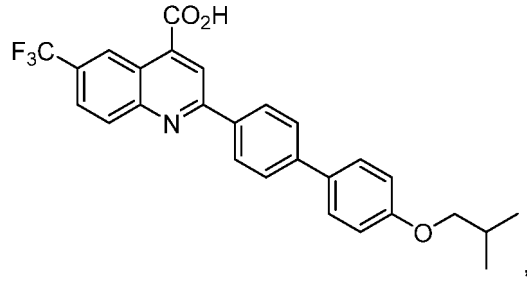
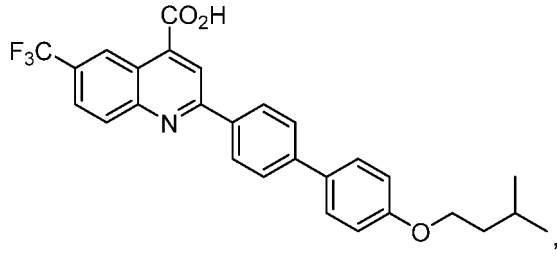
20



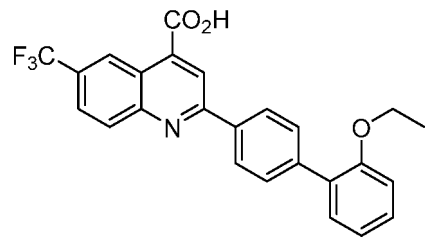
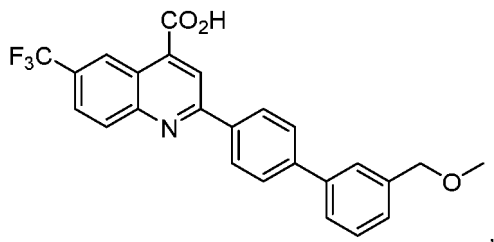
30



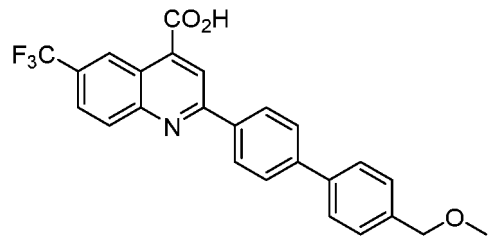
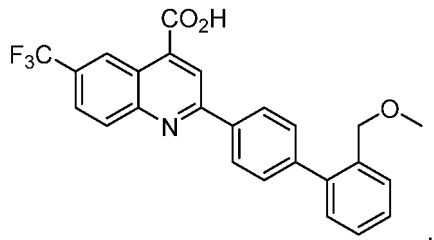
40



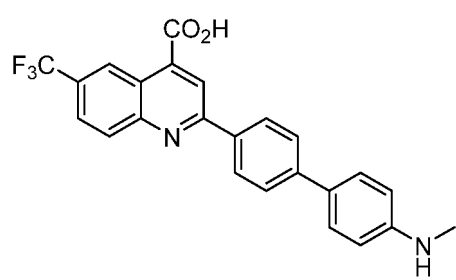
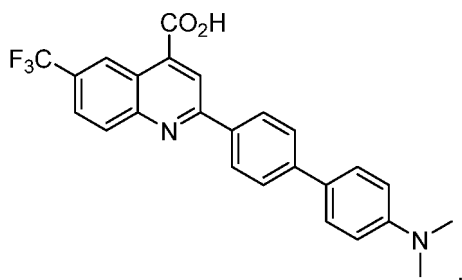
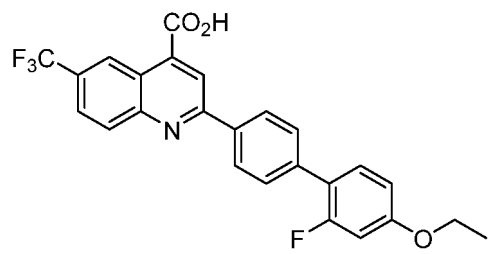
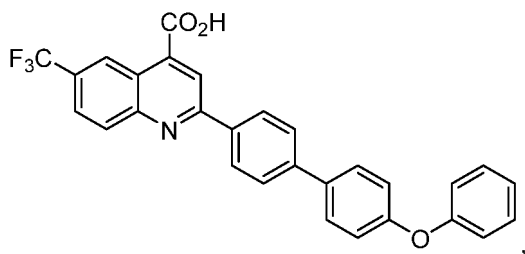
10



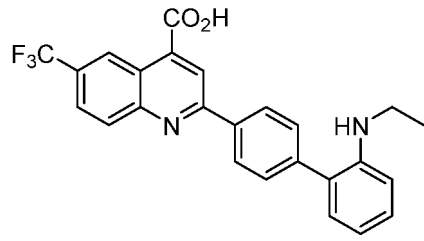
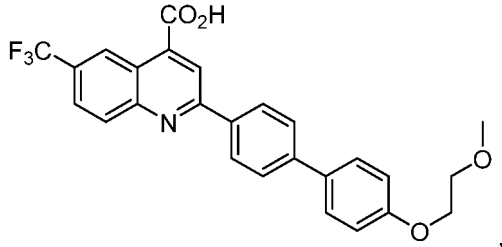
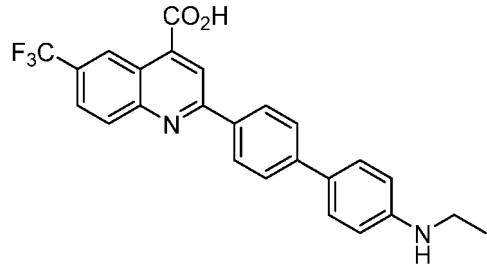
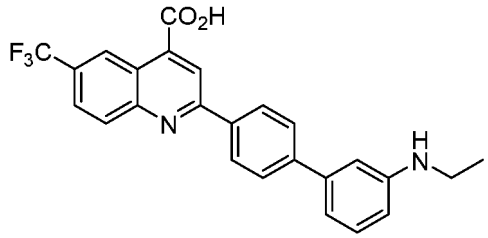
20



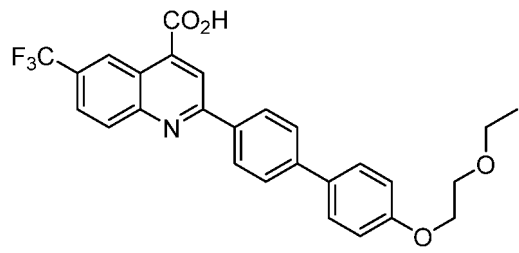
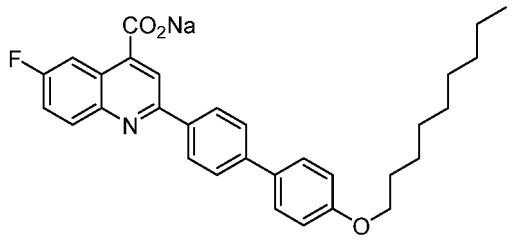
30



40



10

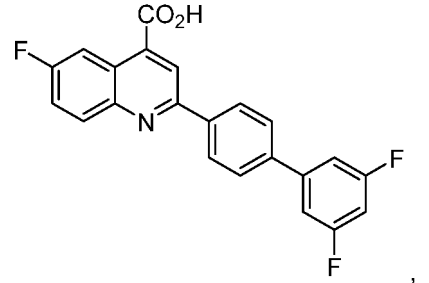
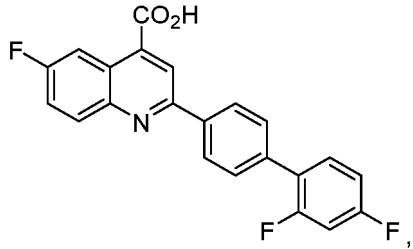
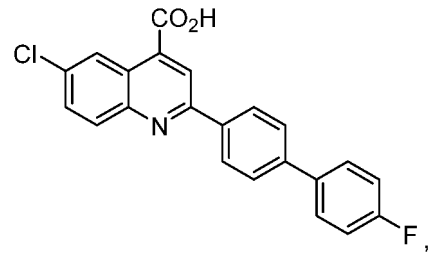
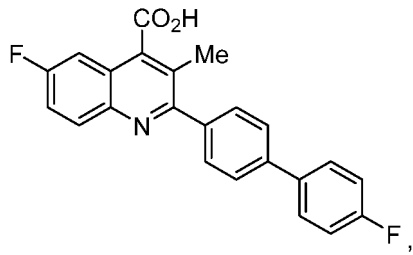


20

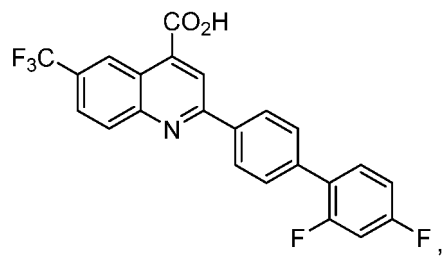
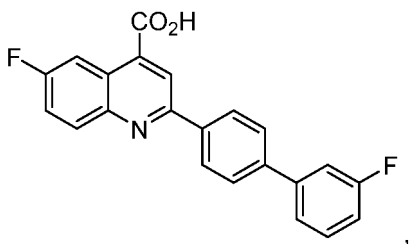
またはこれらのサブグループとして存在する、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 27】

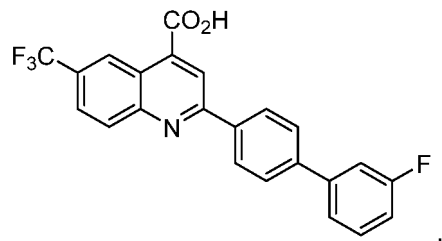
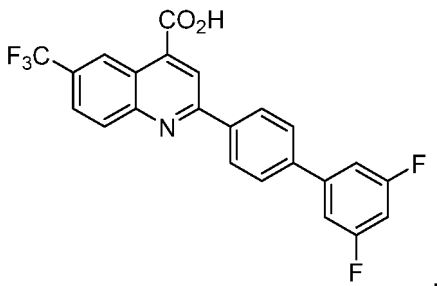
以下：



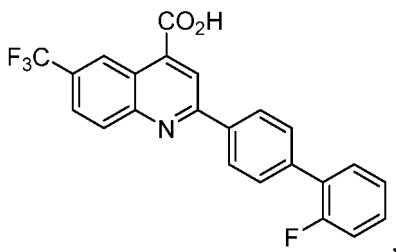
10



20



30



40

またはこれらの組合せとして存在する、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 28】

前記化合物が、前記化合物の共役塩基形態と、 Li^+ 、 K^+ 、 Na^+ 、アンモニウム、テトラメチルアンモニウム、テトラエチルアンモニウム、 Fe^{+2} 、 Cu^{+2} 、 Zn^{+2} 、 Mg^{+2} 、 Ca^{+2} 、 Al^{+3} 、 Fe^{+3} 、及びこれらの組合せから選択される対イオンを含む、前記化合物の医薬的に許容される塩である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 29】

前記対イオンが Na^+ である、請求項 28 に記載の化合物。

【請求項 30】

請求項 1 またはその医薬的に許容される塩の治療有効量と、医薬的に許容される担体と

50

を含む、医薬組成物。

【請求項 3 1】

哺乳類における疾患または障害の治療のための方法であって、請求項 1 に記載の少なくとも 1 つの化合物、もしくはその医薬的に許容される塩、または請求項 3 0 に記載の医薬組成物の治療有効量を前記哺乳類に投与するステップを含む、方法。

【請求項 3 2】

前記障害または疾患が、ジヒドロオロト酸デヒドロゲナーゼ (DHODH) 活性の阻害によって治療することができる、請求項 3 1 に記載の方法。

【請求項 3 3】

前記障害が癌である、請求項 3 1 に記載の方法。

10

【請求項 3 4】

前記癌が、乳癌、腎臓癌、胃癌、結腸直腸癌、卵巣癌、前立腺癌、膵臓癌、脳癌、尿生殖路癌、リンパ系癌、胃癌、咽頭癌、肺癌、膀胱癌、生殖細胞癌 (精巣及びその他のサブタイプ)、肉腫、メルケル細胞癌、肝臓癌、子宮頸癌、子宮内膜癌、原発不明癌、及び悪性黒色腫から選択される、請求項 3 3 に記載の方法。

【請求項 3 5】

前記癌が血液癌である、請求項 3 3 に記載の方法。

【請求項 3 6】

前記血液癌が、白血病、リンパ腫、骨髄腫、骨髄異形成症候群、骨髄増殖性新生物、または混合型骨髄異形成 / 骨髄増殖性症候群である、請求項 3 5 に記載の方法。

20

【請求項 3 7】

前記血液癌が、慢性骨髄性白血病 (CML)、急性骨髄性白血病 (AML)、慢性リンパ性白血病 (CLL)、急性リンパ性白血病 (ALL)、ヘアリー細胞白血病、慢性骨髄単球性白血病 (CMML)、若年性骨髄単球性白血病 (JMML)、大顆粒リンパ球性白血病 (LGL)、急性リンパ球性白血病、急性リンパ芽球性白血病、B細胞リンパ腫、T細胞リンパ腫、ホジキンリンパ腫、非ホジキンリンパ腫、ヘアリー細胞リンパ腫、パーキットリンパ腫、ホジキンリンパ腫、及び非ホジキンリンパ腫である、請求項 3 6 に記載の方法。

【請求項 3 8】

前記血液癌が、慢性骨髄性白血病 (CML) または急性骨髄性白血病 (AML) である、請求項 3 5 に記載の方法。

30

【請求項 3 9】

癌を治療することが知られている少なくとも 1 つの薬剤の治療有効量を投与するステップをさらに含む、請求項 3 1 に記載の方法。

【請求項 4 0】

前記少なくとも 1 つの薬剤が、ウラシルマスタード、クロルメチン、シクロホスファミド、イホスファミド、メルファラン、クロランブシル、ピボプロマン、トリエチレンメラミン、トリエチレンチオホスホルアミン、ブスルファン、カルムスチン、ロムスチン、ストレプトゾシン、ダカルバジン、テモゾロミド、チオテパ、アルトレタミン、メトトレキサート、5 - フルオロウラシル、フロクスウリジン、シタラビン、6 - メルカプトプリン、6 - チオグアニン、リン酸フルダラビン、ペントスタチン、ボルテゾミブ、ビンブラスチン、ピンクリスチン、ピノレルピン、ピンデシン、プレオマイシン、ダクチノマイシン、ダウノルピシン、ドキシソルピシン、エピルピシン、デキサメタゾン、クロファラビン、クラドリピン、ペメトレキセド、イダルピシン、パクリタキセル、ドセタキセル、イクサベピロン、ミトラマイシン、トポテカン、イリノテカン、デオキシコホルマイシン、ミトマイシン - C、L - アスパラギナーゼ、インターフェロン、エトボシド、テニボシド、17 - エチニルエストラジオール、ジエチルスチルベストロール、テストステロン、プレドニゾン、フルオキシメステロン、プロピオン酸ドロモスタノロン、テストラクトン、酢酸メゲストロール、タモキシフェン、メチルプレドニゾン、メチルテストステロン、プレドニゾン、トリアムシノロン、クロロトリアニセン、ヒドロキシプロゲステロン、ア

40

50

ミノグルテチミド、エストラムスチン、酢酸メドロキシプロゲステロン、ロイプロリド、フルタミド、トレミフェン、ゴセレリン、シスプラチン、カルボプラチン、ヒドロキシウレア、アムサクリン、プロカルバジン、ミトタン、ミトキサントロン、レバミソール、ナベルピン、アナストロゾール、レトラゾール、カペシタピン、レロキサフィン、ドロロキサフィン、ヘキサメチルメラミン、オキサリプラチン、ゲフィチニブ、エルロチニブ、アザシチジン、テモゾロミド、ゲムシタピン、バソスタチン、イデラリシブ、アカラブルチニブ、デュベリシブ、ベネトクラクス、トレチノイン、及びこれらの組合せから選択される、請求項 39 に記載の方法。

【請求項 41】

前記少なくとも 1 つの薬剤が、DNAメチルトランスフェラーゼ阻害剤、IDH1阻害剤、IDH2阻害剤、bc1-2阻害剤、MDM2及び/またはMDM4阻害剤、PI3-キナーゼ阻害剤、EZH2阻害剤、BTK阻害剤、FLT3阻害剤、BRD4阻害剤、HDAC阻害剤、グルココルチコイド、mTOR阻害剤、細胞傷害性薬剤、ならびにこれらの組合せから選択される、請求項 39 に記載の方法。

10

【請求項 42】

前記細胞傷害性薬剤が、アルキル化剤、代謝拮抗剤、抗腫瘍抗生剤、有糸分裂阻害性薬剤、またはその他の化学療法剤である、請求項 41 に記載の方法。

【請求項 43】

前記障害が乾癬である、請求項 30 に記載の方法。

【請求項 44】

前記障害が移植片対宿主病(GVHD)である、請求項 30 に記載の方法。

20

【請求項 45】

前記GVHDが、臓器移植、同種移植、異種移植、または造血幹細胞移植に関連する、請求項 44 に記載の方法。

【請求項 46】

前記GVHDが急性GVHDである、請求項 44 に記載の方法。

【請求項 47】

前記GVHDが慢性GVHDである、請求項 44 に記載の方法。

【請求項 48】

GVHDを治療することが知られている少なくとも 1 つの薬剤の治療有効量を投与するステップをさらに含む、請求項 44 に記載の方法。

30

【請求項 49】

前記GVHDを治療することが知られている少なくとも 1 つの薬剤が、ステロイド、mTOR阻害剤、チロシンキナーゼ阻害剤、またはGVHDを治療することが知られているその他の薬剤である、請求項 48 に記載の方法。

【請求項 50】

前記ステロイドが、デキサメタゾン、プレドニゾロン、メチルプレドニゾロン、ベタメタゾン、トリアムシノロン、フルドロコルチゾン、ベクロメタゾン、またはこれらの組合せである、請求項 49 に記載の方法。

【請求項 51】

チロシンキナーゼ阻害剤が、イマチニブ、ルキソリチニブ、またはこれらの組合せである、請求項 49 に記載の方法。

40

【請求項 52】

前記mTOR阻害剤が、エベロリムス、シロリムス、テムシロリムス、またはこれらの組合せである、請求項 49 に記載の方法。

【請求項 53】

前記GVHDを治療することが知られているその他の薬剤が、タクロリムス、クロファジミン、ソラレン、シクロスポリン、アレムツズマブ、インフリキシマブ、リツキシマブ、エタネルセプト、抗胸腺細胞グロブリン、サリドマイド、ミコフェノール酸モフェチル、ペントスタチン、メトトレキサート、ハロフジノン、ヒドロキシクロロキン、イブルチ

50

ニブ、またはこれらの組合せである、請求項 49 に記載の方法。

【請求項 54】

前記障害が T 細胞増殖に関連する、請求項 30 に記載の方法。

【請求項 55】

前記障害が自己免疫障害または疾患である、請求項 30 に記載の方法。

【請求項 56】

前記自己免疫障害または疾患が、ループス、リウマチ性関節炎、強直性脊椎炎、糸球体腎炎、微小変化群、潰瘍性大腸炎、クローン病、アジソン病、成人スチル病、円形脱毛症、自己免疫性肝炎、自己免疫性血管浮腫、ベーチェット病、類天疱瘡及びバリエーション、セリアック病、慢性炎症性脱髄性多発ニューロパチー、チャージ・ストラウス症候群、クレ
10
スト症候群、皮膚筋炎、視神経脊髄炎、円板状ループス、線維筋痛症、巨細胞動脈炎、巨細胞心筋炎、グッドパスチャー病、エバンス症候群、自己免疫性溶血性貧血、免疫性血小板減少症、ヘノッホ・シェンライン紫斑病、IgA 腎症、IgG4 関連硬化性疾患、若
年性関節炎、若年性糖尿病、川崎病、白血球破壊性血管炎、混合性結合組織病 (mixed connective disease)、多発性硬化症、多巣性運動ニューロパチー、重症筋無力症、自己免疫性好中球減少症、視神経炎、末梢ニューロパチー、POEMS 症候群、多発性筋炎、原発性胆汁性肝硬変、非アルコール性脂肪肝及び関連する肝硬変、乾癬、強皮症、サルコイドーシス、側頭性動脈炎、血管炎、ならびにぶどう膜炎から選
20
択される、請求項 55 に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連出願の相互参照

本出願は、2018年6月22日に出願された米国仮特許出願第62/688,612号による利益を主張し、当該仮出願は、その全体が参照により本明細書に援用される。

【背景技術】

【0002】

細胞を増殖させるには、DNAを複製したり遺伝子をRNAに転写したりするためのヌクレオチドの供給に加え、様々なその他の代謝プロセスが必要とされる。細胞は、de
30
novoヌクレオチド合成経路によってこのようなヌクレオチドを供給することができる。ピリミジンヌクレオチドのde novo合成経路における重要なステップは、オロト酸を形成するためのジヒドロオロト酸の酸化である。その反応は、ジヒドロオロト酸デヒドロゲナーゼ(DHODH)によって触媒され、そのステップは、ピリミジンヌクレオチド合成経路における律速ステップの1つである。DHODHは、ミトコンドリア膜内の細胞下に位置し、ジヒドロオロト酸を酸化してオロト酸にするための電子受容体として電子伝達系でシトクロムCを使用する。

【0003】

正常な状況下では、ピリミジンヌクレオチドの細胞内プールは、ピリミジンヌクレオチドが再利用されるサルベージ経路によって補充され得る。このDHODH非依存的機構は
40
休止リンパ球にとっては十分であるが、「活性化」及び増殖リンパ球は、利用可能なピリミジンを実質的に増加させる必要があり、そのため、de novoピリミジン合成に依存するようになる。オロト酸はピリミジンヌクレオチド合成に必要な中間体であり、ピリミジンヌクレオチドはDNA複製、遺伝子発現、及び炭水化物代謝に必要であることから、DHODH酵素の阻害は細胞増殖を阻害し得る。

【0004】

さらに、急速に増殖する細胞は、細胞成長のためだけでなく、タンパク質グリコシル化、膜脂質整合性、及び鎖切断修復にもピリミジンを必要とする(例えば、Fairbanks, et al., J. Biol. Chem. 270: 29682 - 29689 (1995))を参照)。このような条件下では、増加する要求を満たすため、急速に増殖する細胞内で相当量のピリミジンヌクレオチドが生成されなければならない。したがって、D
50

HODH阻害剤は、増殖性障害を治療するための魅力的な候補であり（例えば、Liu, S., et al., Structure 8: 25-31 (2000)を参照）、様々な研究からは、DHODH阻害剤は、いくつかの状況における腫瘍細胞の増殖を停止し得ることが示されている（例えば、Löffler, Eur. J. Biochem. 107: 207-215 (1980)を参照）。

【0005】

DHODH阻害剤が急速な細胞分割を臨床的に制御するための候補として同定されているその他の状況としては、活性化免疫細胞、病的な皮膚細胞、癌、及び感染病原体が挙げられる。増殖性障害に使用されているまたは開発されているDHODH阻害剤の例としては、プレキナル、レフルノミド、及びテリフルノミドが挙げられる。DHODHの阻害剤は、さらに、自己免疫疾患、免疫及び炎症疾患、血管形成関連障害、ウイルス、細菌、及び原虫の疾患の治療または防止に関して開示されている。

10

【0006】

DHODHは、癌を含めた様々な臨床的状態に対する治療介入の魅力的な標的であるが、現在説明されている化合物については重大な問題が残存している。例えば、プレキナルを含めて、これらの化合物の多くは、不十分なバイオアベイラビリティに関連する難点を有し、これは部分的には不十分な水溶性やGI摂取に起因する。したがって、現在説明されているDHODH阻害剤は、このようなバイオアベイラビリティの問題により、限定的な医薬的有効性を有し得る。

20

【0007】

有効で治療的に有用なDHODH阻害剤に対する研究が進んでいるにもかかわらず、有効でありかつ適切なバイオアベイラビリティ特性を有する化合物が依然として不足している。本開示によって、これら及びその他のニーズが満たされる。

【発明の概要】

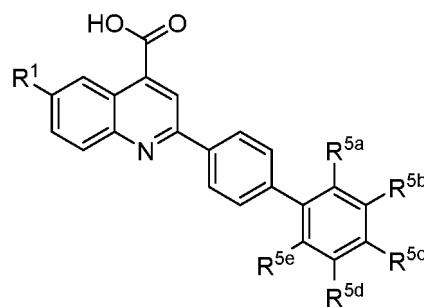
【0008】

本開示の目的によれば、本明細書で具体化され広く説明されるように、本開示は、1つの態様において、ジヒドロオロト酸デヒドロゲナーゼ（DHODH）の阻害剤である化合物に関し、開示化合物は、薬物動態が改善されたことで、DHODHの阻害が臨床的に有用であり得る様々な障害及び疾患（例えば、癌）の治療介入に極めて有用となっている。様々な態様において、開示化合物は、3, 4, 6, 8-置換-2-（[1, 1'-ピフェニル]-4-イル）キノリンアナログである。さらなる態様において、開示化合物は、癌、例えば、急性骨髄性白血病（AML）を含めた血液癌、移植片対宿主病、及びT細胞増殖に関連する障害を治療する方法で使用することができる。いくつかの態様において、開示化合物は、経口投与されたときにフリップフロップ動態、すなわち、排出速度ではなく吸収速度が薬物動態を支配する薬物動態を示し得る。さらに、開示化合物は、即時放出プロファイルではなく、持続的な薬物動態プロファイルを示すことができる。

30

【0009】

開示されるのは、下記構造によって表される式を有する化合物であって、



40

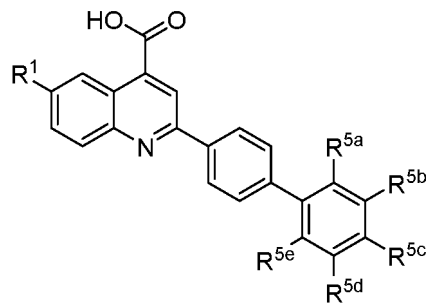
式中、R¹が、水素、ハロゲン、-SF₅、-CN、-N₃、-OH、-NH₂、-CF₃、及び-CF₂CF₃から選択され、R^{5a}、R^{5b}、R^{5c}、R^{5d}、及びR^{5e}の

50

うちの1つが、構造： $-R^{20}$ 、 $-R^{30}-A^1-R^{40}$ 、 $-A^1-R^{40}$ 、 $-A^1-R^{30}-A^2-R^{40}$ 、もしくは $-A^1-R^{30}-A^2-R^{40}-A^3-R^{41}$ によって表される式を有する群から選択され（式中、 A^1 は、 $-O-$ 及び $-NR^{50}$ から選択され（式中、 R^{50} は、 $-C1-C10$ アミノアルキル、 $-C1-C10$ アルキルアミノ、及び $-C1-C10$ ヒドロキシアルキルから選択される）、 A^2 は、 $-O-$ 及び $-NR^{60}$ から選択され（式中、 R^{60} は、 $-C1-C10$ アミノアルキル、 $-C1-C10$ アルキルアミノ、及び $-C1-C10$ ヒドロキシアルキルから選択される）、 A^3 は、 $-O-$ 及び $-NR^{70}$ から選択され（式中、 R^{70} は、 $-C1-C10$ アミノアルキル、 $-C1-C10$ アルキルアミノ、及び $-C1-C10$ ヒドロキシアルキルから選択される）、 R^{20} は、ハロゲン、 $-C1-C10$ アルキルアミノ、及び $-C1-C10$ アルコキシから選択され、 R^{30} は、 $-C1-C10$ アルカンジイル、 $-C1-C10$ アミノアルカンジイル、及び $-C1-C10$ ヒドロキシアルカンジイルから選択され、 R^{40} 及び R^{41} は、独立的に、 $-C1-C10$ アルキル、 $-C1-C10$ アミノアルキル、 $-C1-C10$ ヒドロキシアルキル、及び $-(CH_2)_n Ar^1$ から選択される（式中、 n は、1、2、及び3から選択される整数であり、 Ar^1 は、ハロゲン、 $-SF_5$ 、 $-CN$ 、 $-N_3$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-C1-C3$ アルキル、 $-C1-C3$ アルコキシ、 $-C1-C3$ ハロアルキル、 $-C1-C3$ アミノアルキル、 $-C1-C3$ アルキルアミノ、 $-C1-C3$ ハロアルキルアミノ、 $-C1-C3$ ヒドロキシアルキル、 $-C1-C3$ ハロヒドロキシアルキル、シクロアルキル、及びヘテロシクロアルキルから独立的に選択される1、2、または3つの基で置換されたフェニル基である）、 R^{5a} 、 R^{5b} 、 R^{5c} 、 R^{5d} 、及び R^{5e} のうち4つが、独立的に、水素、ハロゲン、 $-SF_5$ 、 $-CN$ 、 $-N_3$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-CF_3$ 、及び $-CF_2CF_3$ から選択される、化合物、またはその医薬的に許容される塩である。

【0010】

また、下記構造によって表される式を有する化合物であって、



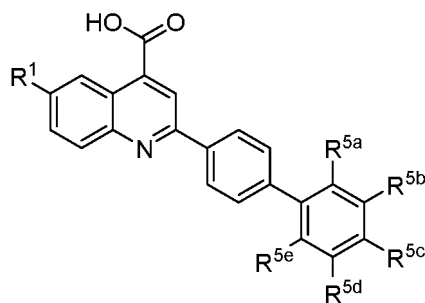
式中、 R^1 が、水素、ハロゲン、 $-SF_5$ 、 $-CN$ 、 $-N_3$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-CF_3$ 、及び $-CF_2CF_3$ から選択され、 R^{5a} が、構造： $-R^{20}$ 、 $-R^{30}-A^1-R^{40}$ 、 $-A^1-R^{40}$ 、 $-A^1-R^{30}-A^2-R^{40}$ 、もしくは $-A^1-R^{30}-A^2-R^{40}-A^3-R^{41}$ によって表される式を有する群から選択され（式中、 A^1 は、 $-O-$ 及び $-NR^{50}$ から選択され（式中、 R^{50} は、 $-C1-C10$ アミノアルキル、 $-C1-C10$ アルキルアミノ、及び $-C1-C10$ ヒドロキシアルキルから選択される）、 A^2 は、 $-O-$ 及び $-NR^{60}$ から選択され（式中、 R^{60} は、 $-C1-C10$ アミノアルキル、 $-C1-C10$ アルキルアミノ、及び $-C1-C10$ ヒドロキシアルキルから選択される）、 A^3 は、 $-O-$ 及び $-NR^{70}$ から選択され（式中、 R^{70} は、 $-C1-C10$ アミノアルキル、 $-C1-C10$ アルキルアミノ、及び $-C1-C10$ ヒドロキシアルキルから選択される）、 R^{20} は、ハロゲン、 $-C1-C10$ アルキルアミノ、及び $-C1-C10$ アルコキシから選択され、 R^{30} は、 $-C1-C10$ アルカンジイル、 $-C1-C10$ アミノアルカンジイル、及び $-C1-C10$ ヒドロキシアルカンジイルから選択され、 R^{40} 及び R^{41} の各々は、独立的に、 $-C1-C10$ アルキル、 $-C1-C10$ アミノアルキル、 $-C1-C10$ ヒドロキシアルキル、及び $-(CH_2)_n Ar^1$ から選択され（式中、 n は、1、2、及び3から選択される整数であり、 Ar^1 は、

ハロゲン、 $-SF_5$ 、 $-CN$ 、 $-N_3$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-C_1-C_3$ アルキル、 $-C_1-C_3$ アルコキシ、 $-C_1-C_3$ ハロアルキル、 $-C_1-C_3$ アミノアルキル、 $-C_1-C_3$ アルキルアミノ、 $-C_1-C_3$ ハロアルキルアミノ、 $-C_1-C_3$ ヒドロキシアルキル、 $-C_1-C_3$ ハロヒドロキシアルキル、シクロアルキル、及びヘテロシクロアルキルから独立的に選択される1、2、または3つの基で置換されたフェニル基である)、 R^{5b} 、 R^{5c} 、 R^{5d} 、及び R^{5e} の各々が、独立的に、水素、ハロゲン、 $-SF_5$ 、 $-CN$ 、 $-N_3$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-CF_3$ 、及び $-CF_2CF_3$ から選択される、化合物、またはその医薬的に許容される塩も開示される。

【0011】

また、下記構造によって表される式を有する化合物であって、

10



式中、 R^1 が、水素、ハロゲン、 $-SF_5$ 、 $-CN$ 、 $-N_3$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-CF_3$ 、及び $-CF_2CF_3$ から選択され、 R^{5b} が、構造： $-R^{20}$ 、 $-R^{30}-A^1-R^{40}$ 、 $-A^1-R^{40}$ 、 $-A^1-R^{30}-A^2-R^{40}$ 、もしくは $-A^1-R^{30}-A^2-R^{40}-A^3-R^{41}$ によって表される式を有する群から選択され(式中、 A^1 は、 $-O-$ 及び $-NR^{50}$ から選択され(式中、 R^{50} は、 $-C_1-C_{10}$ ヒドロキシアルキル、 $-C_1-C_{10}$ ヒドロキシアルキル、及び $-C_1-C_{10}$ ヒドロキシアルキルから選択される)、 A^2 は、 $-O-$ 及び $-NR^{60}$ から選択され(式中、 R^{60} は、 $-C_1-C_{10}$ ヒドロキシアルキル、 $-C_1-C_{10}$ ヒドロキシアルキル、及び $-C_1-C_{10}$ ヒドロキシアルキルから選択される)、 A^3 は、 $-O-$ 及び $-NR^{70}$ から選択され(式中、 R^{70} は、 $-C_1-C_{10}$ ヒドロキシアルキル、 $-C_1-C_{10}$ ヒドロキシアルキル、 $-C_1-C_{10}$ ヒドロキシアルキルから選択される)、 R^{20} は、ハロゲン、 $-C_1-C_{10}$ ヒドロキシアルキル、及び $-C_1-C_{10}$ アルコキシから選択され、 R^{30} は、 $-C_1-C_{10}$ アルカンジイル、 $-C_1-C_{10}$ アミノアルカンジイル、及び $-C_1-C_{10}$ ヒドロキシアルカンジイルから選択され、 R^{40} 及び R^{41} の各々は、独立的に、 $-C_1-C_{10}$ アルキル、 $-C_1-C_{10}$ ヒドロキシアルキル、 $-C_1-C_{10}$ ヒドロキシアルキル、及び $-(CH_2)_n Ar^1$ から選択され(式中、 n は、1、2、及び3から選択される整数であり、 Ar^1 は、ハロゲン、 $-SF_5$ 、 $-CN$ 、 $-N_3$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-C_1-C_3$ アルキル、 $-C_1-C_3$ アルコキシ、 $-C_1-C_3$ ハロアルキル、 $-C_1-C_3$ ヒドロキシアルキル、 $-C_1-C_3$ ヒドロキシアルキル、 $-C_1-C_3$ ハロアルキルアミノ、 $-C_1-C_3$ ヒドロキシアルキル、 $-C_1-C_3$ ハロヒドロキシアルキル、シクロアルキル、及びヘテロシクロアルキルから独立的に選択される1、2、または3つの基で置換されたフェニル基である)、 R^{5b} 、 R^{5c} 、 R^{5d} 、及び R^{5e} の各々が、独立的に、水素、ハロゲン、 $-SF_5$ 、 $-CN$ 、 $-N_3$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-CF_3$ 、及び $-CF_2CF_3$ から選択される、化合物、またはその医薬的に許容される塩も開示される。

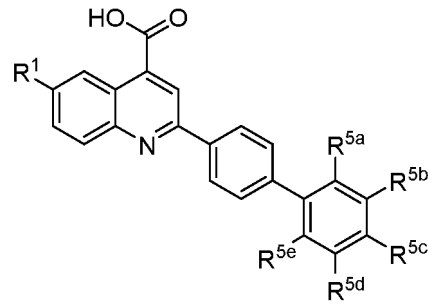
20

30

40

【0012】

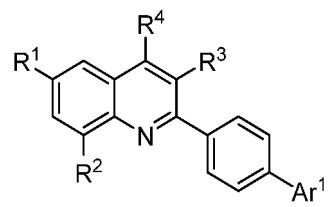
また、下記構造によって表される式を有する化合物であって、



式中、 R^1 が、水素、ハロゲン、 $-SF_5$ 、 $-CN$ 、 $-N_3$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-CF_3$ 、及び $-CF_2CF_3$ から選択され、 R^{5c} が、構造： $-R^{20}$ 、 $-R^{30}-A^1-R^{40}$ 、 $-A^1-R^{40}$ 、 $-A^1-R^{30}-A^2-R^{40}$ 、もしくは $-A^1-R^{30}-A^2-R^{40}-A^3-R^{41}$ によって表される式を有する群から選択され（式中、 A^1 は、 $-O-$ 及び $-NR^{50}-$ から選択され（式中、 R^{50} は、 $-C1-C10$ アミノアルキル、 $-C1-C10$ アルキルアミノ、及び $-C1-C10$ ヒドロキシアルキルから選択される）、 A^2 は、 $-O-$ 及び $-NR^{60}-$ から選択され（式中、 R^{60} は、 $-C1-C10$ アミノアルキル、 $-C1-C10$ アルキルアミノ、及び $-C1-C10$ ヒドロキシアルキルから選択される）、 A^3 は、 $-O-$ 及び $-NR^{70}-$ から選択され（式中、 R^{70} は、 $-C1-C10$ アミノアルキル、 $-C1-C10$ アルキルアミノ、及び $-C1-C10$ ヒドロキシアルキルから選択される）、 R^{20} は、ハロゲン、 $-C1-C10$ アルキルアミノ、及び $-C1-C10$ アルコキシから選択され、 R^{30} は、 $-C1-C10$ アルカンジイル、 $-C1-C10$ アミノアルカンジイル、及び $-C1-C10$ ヒドロキシアルカンジイルから選択され、 R^{40} 及び R^{41} の各々は、独立的に、 $-C1-C10$ アルキル、 $-C1-C10$ アミノアルキル、 $-C1-C10$ ヒドロキシアルキル、及び $-(CH_2)_n Ar^1$ から選択され（式中、 n は、1、2、及び3から選択される整数であり、 Ar^1 は、ハロゲン、 $-SF_5$ 、 $-CN$ 、 $-N_3$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-C1-C3$ アルキル、 $-C1-C3$ アルコキシ、 $-C1-C3$ ハロアルキル、 $-C1-C3$ アミノアルキル、 $-C1-C3$ アルキルアミノ、 $-C1-C3$ ハロアルキルアミノ、 $-C1-C3$ ヒドロキシアルキル、 $-C1-C3$ ハロヒドロキシアルキル、シクロアルキル、及びヘテロシクロアルキルから独立的に選択される1、2、または3つの基で置換されたフェニル基である）、 R^{5a} 、 R^{5b} 、 R^{5d} 、及び R^{5e} の各々が、独立的に、水素、ハロゲン、 $-SF_5$ 、 $-CN$ 、 $-N_3$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-CF_3$ 、及び $-CF_2CF_3$ から選択される、化合物、またはその医薬的に許容される塩も開示される。

【0013】

また、下記構造によって表される式を有する化合物であって、

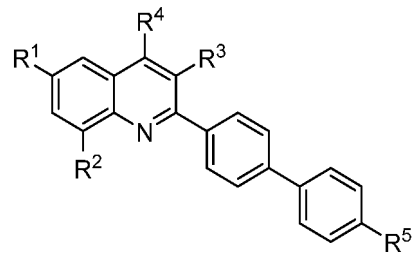


式中、 Ar^1 が、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-O(C1-C7$ アルキル)、 $-(C1-C7$ アルカンジイル) $-OH$ 、 $-O(C1-C7$ アルカンジイル) $-OH$ 、 $-CH_2O(C1-C7$ アルキル)、 $-(CH_2)_2O(C1-C7$ アルキル)、 $C1-C7$ ハロアルキル、 $-O(C1-C7$ ハロアルキル)、及び $C1-C7$ ヒドロキシアルキルから選択される1、2、または3つの基で独立的に置換されたフェニルであり、 R^1 及び R^2 の各々が、それぞれ独立的に、水素、ハロゲン、 $-SF_5$ 、 $-CN$ 、 $-N_3$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-CF_2CF_3$ 、及び Ar^2 から選択され（式中、 Ar^2 は、ハロゲン、 $-SF_5$ 、 $-CN$ 、 $-N_3$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-CF_3$ 、及び $-CF_2CF_3$ ；から独立的に選択

される1、2、または3つの基で置換されたフェニル基である)、 R^1 及び R^2 のうちの少なくとも1つが、水素ではなく、 R^3 が、水素及びC1-C7アルキルから選択され、 R^4 が、 $-S(O)_j R^{10}$ 、 $-(C=O)OR^{11}$ 、及び $-(C=O)NR^{12a}R^{12b}$ である(式中、 j は、0、1、及び2から選択される整数であり、 R^{10} は、水素、C1-C3アルキル、C1-C3ヒドロキシアルキル、及びC1-C3ハロアルキルから選択され、 R^{11} は、水素、C1-C3アルキル、C1-C3ヒドロキシアルキル、及びC1-C3ハロアルキルから選択され、 R^{12a} 及び R^{12b} の各々は、独立的に、水素、C1-C3アルキル、C1-C3ヒドロキシアルキル、及びC1-C3ハロアルキルから選択される)、化合物、またはその医薬的に許容される塩も開示される。

【0014】

また、下記構造によって表される式を有する化合物であって、



式中、 R^1 及び R^2 の各々が、それぞれ独立的に、水素、ハロゲン、 $-SF_5$ 、 $-CN$ 、 $-N_3$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-CF_2CF_3$ 、及び Ar^2 から選択され(式中、 Ar^2 は、ハロゲン、 $-SF_5$ 、 $-CN$ 、 $-N_3$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-CF_3$ 、及び $-CF_2CF_3$ から選択される1、2、または3つの基で置換されたフェニル基である)、 R^1 及び R^2 のうちの少なくとも1つが水素ではなく、 R^3 が、水素及びC1-C7アルキルから選択され、 R^4 が、 $-S(O)_j R^{10}$ 、 $-(C=O)OR^{11}$ 、及び $-(C=O)NR^{12a}R^{12b}$ であり(式中、 j は、0、1、及び2から選択される整数であり、 R^{10} は、水素、C1-C3アルキル、C1-C3ヒドロキシアルキル、及びC1-C3ハロアルキルから選択され、 R^{11} は、水素、C1-C3アルキル、C1-C3ヒドロキシアルキル、及びC1-C3ハロアルキルから選択され、 R^{12a} 及び R^{12b} の各々が、独立的に、水素、C1-C3アルキル、C1-C3ヒドロキシアルキル、及びC1-C3ハロアルキルから選択される)、 R^5 が、 $-OH$ 、 $-O(C1-C7アルキル)$ 、 $-(C1-C7アルカンジイル)-OH$ 、 $-CH_2O(C1-C7アルキル)$ 、 $-(CH_2)_2O(C1-C7アルキル)$ 、及びC1-C7ヒドロキシアルキルから選択される、化合物、またはその医薬的に許容される塩も開示される。

【0015】

また、開示化合物またはその医薬的に許容される塩の治療有効量と、医薬的に許容される担体とを含む、医薬組成物も開示される。

【0016】

また、哺乳類における疾患または障害の治療のための方法であって、少なくとも1つの開示化合物、もしくはその医薬的に許容される塩、または開示医薬組成物の治療有効量を哺乳類に投与するステップを含む、方法も開示される。

【0017】

また、哺乳類における癌の治療のための方法であって、少なくとも1つの開示化合物、もしくはその医薬的に許容される塩、または開示医薬組成物の治療有効量を哺乳類に投与するステップを含む、方法も開示される。

【0018】

また、哺乳類における移植片対宿主病の治療のための方法であって、少なくとも1つの開示化合物、もしくはその医薬的に許容される塩、または開示医薬組成物の治療有効量を哺乳類に投与するステップを含む、方法も開示される。

【0019】

10

20

30

40

50

また、哺乳類におけるT細胞増殖に関連する疾患または障害の治療のための方法であって、少なくとも1つの開示化合物、もしくはその医薬的に許容される塩、または開示医薬組成物の治療有効量を哺乳類に投与するステップを含む、方法も開示される。

【0020】

また、少なくとも1つの開示化合物、もしくはその医薬的に許容される塩、または開示医薬組成物の治療有効量と、(a)癌、宿主対移植片病、及び/またはT細胞増殖に関連する障害を治療することが知られている少なくとも1つの薬剤、ならびに(b)癌、宿主対移植片病、及び/またはT細胞増殖に関連する障害を治療するための説明書とを含む、キットも開示される。

【0021】

また、医薬品を製造するための方法であって、少なくとも1つの開示化合物または少なくとも1つの開示生成物を、医薬的に許容される担体または希釈剤と合わせることを含む、方法も開示される。

【0022】

また、哺乳類における疾患または障害、例えば、癌、T細胞増殖に関連する障害、または移植片対宿主病の治療のための医薬品の製造における、開示化合物または開示生成物の使用も開示される。

【0023】

本開示の態様は、特定の法令分類(例えば、システム法令分類)で説明され特許請求され得るが、これは便宜上に過ぎないものであり、当業者であれば、本開示の各態様が任意の法令分類で説明され特許請求され得ることを理解するであろう。別段の明記がない限り、本明細書に記載されたいかなる方法または態様も、そのステップが特定の順序で実施されることを要件として解釈されるようには決して意図されていない。したがって、方法の請求項は、請求項または説明で、ステップが特定の順序に限定されることを具体的に記載するものではなく、いかなる点においても順序が推論されることは決して意図されていない。このことは、ステップまたは操作フローの配置に関する論理的事項、文法的な構成もしくは句読法に由来する平易な意味、または明細書内で説明される態様の数もしくはタイプを含めた、解釈のための任意の考えられる非明示的な基盤についても当てはまる。

【0024】

添付の図面は、本明細書に組み込まれその一部を構成するものであり、いくつかの態様を例示し、説明と共に本開示の原理を説明する機能を果たす。

【図面の簡単な説明】

【0025】

【図1】図1は、代表的な開示化合物Cpd3の存在下でのMV4-11細胞の増殖を、様々な濃度のウリジンの存在下で参照化合物ブレキナルと比較した代表的なデータを示しており、増殖は、本明細書の後述の実施例で説明されるMTS細胞増殖アッセイを用いて定量している。

【図2】図2A~2Eは、代表的な開示化合物Cpd3の存在下での初代ヒトAML細胞の増殖を、参照化合物ブレキナルと比較した代表的なデータを示しており、本明細書の後述の実施例で説明される方法を用いて定量している。簡潔に述べると、図2A~2Bに示されたデータにおいて、初代AML細胞をヒト骨髄間質細胞の存在下で培養し、ビヒクル(DMSO)または様々な用量のCpd3もしくはブレキナルナトリウム(BQR)で96時間処理した。MTSアッセイを用いて、ビヒクル(DMSO)対照と比較した96時間時の細胞成長を定量した(N=6初代AML試料)。図2Aは、Cpd3による処理後の増殖データを示している。図2Bは、ブレキナルによる処理後の増殖データを示している。データは、参照化合物ブレキナルと比較して、Cpd3が初代AML細胞の成長を低下させることを示している。図2C~2Dに示されたデータにおいて、初代AML細胞をヒト骨髄間質細胞の存在下で培養し、ビヒクル(DMSO)または様々な用量のCpd3もしくはブレキナルナトリウム(BQR)で96時間処理した。次いでAML芽細胞をストローマから取り出して新規のプレートに入れ、MTSアッセイを用いてビヒクル(DM

10

20

30

40

50

S O) 対照と比較した残りのストローマにおける細胞成長を定量した (N = 6 初代 H S 5 ストローマ試料)。図 2 C は、C p d 3 による処理後の増殖データを示している。図 2 D は、プレキナルによる処理後の増殖データを示している。データは、参照化合物プレキナルと比較して、C p d 3 が初代 A M L 細胞の成長を低下させることを示している。図 2 E は、本明細書の後述の実施例 2 で説明される方法に従って、支持サイトカインの存在下コラーゲンコーティングプレート内で成長する増殖ヒト A M L 芽細胞に及ぼす C p d 3 の効果についてのデータを示している。3 つの異なる患者臨床試料を用いたデータが示されている。

【図 3】図 3 A ~ 3 B は、本明細書の後述の実施例で説明される方法を使用した代表的な開示化合物 C p d 3 の存在下での初代ヒト A M L 細胞のコロニー形成を、参照化合物プレキナルまたはビヒクル処置と比較した代表的なデータを示している。コア結合因子 (C B F) A M L 細胞を用いて得たデータ (N = 7) が図 3 A に示されている。非 C B F A M L 細胞を用いて得たデータ (N = 7) が図 3 B に示されている。特定の試料内の傾向を示すため、同じ患者試料からのデータをつなぐ線が示されている。データは、参照化合物と比較して、C p d 3 が初代 A M L 細胞の成長を低下させることを示している。

【図 4】図 4 A ~ 4 C は、本明細書の後述の実施例で説明される方法を使用して代表的な開示化合物 C p d 3 で処置した初代ヒト A M L 細胞の顕微鏡像を、参照化合物プレキナルまたはビヒクル処置と比較した代表的なデータを示している。画像は、ビヒクル (D M S O) 処置 (図 4 A)、C p d 3 処置 (図 4 B)、及びプレキナル (B R Q) 処置 (図 4 C) について示されている。初代ヒト A M L 細胞は、代表的な患者試料からのものである。データは、C p d 3 が初代ヒト A M L 細胞の分化を誘導することを示している。

【図 5】図 5 A ~ 5 E は、本明細書の後述の実施例で説明される方法を使用して、ビヒクル処置、代表的な開示化合物 C p d 3 による処置、または参照化合物プレキナル (図面では「B Q R」と示される) で処置した後の初代ヒト A M L 細胞における C D 1 1 b 及び C D 1 4 陽性細胞の誘導についての代表的なフローサイトメトリーデータを示している。図 5 A ~ 5 C は、代表的な「応答者」試料における生きている C D 3 3 / C D 3 4 陽性集団内の C D 1 1 b 及び C D 1 4 陽性細胞のパーセンテージを示している。図 5 E 及び 5 E は、8 つの初代 A M L 試料についての総合的なデータを示している。図 5 D は、C D 1 1 b / C D 1 4 の増加を示す 4 つの試料を示している。図 5 E は、C D 1 1 b / C D 1 4 の減少を示す 4 つの試料を示している。特定の試料内の傾向を示すため、同じ患者試料からのデータをつなぐ線が示されている。データは、C p d 3 が初代ヒト A M L 細胞において可変的に C D 1 1 b 及び C D 1 4 を誘導することを示している。

【図 6】図 6 A ~ 6 F は、代表的な開示化合物 C p d 3 が M D M 2 の阻害に及ぼす効果についての代表的なデータ及び解析を示している。図 6 A ~ 6 C は、ビヒクル処置、代表的な開示化合物 C p d 3 による処置、または参照化合物プレキナル (図面では「B Q R」と示される) による処置の後の細胞の代表的な免疫プロットを示しており、本明細書の上記で説明された方法を使用している。図 6 A は、M O L M 1 3 細胞株からの細胞ライセートで得られたイムノプロットデータを示しており、プロットは、示されるように M D M 2、p 5 3、p - H 2 A X、p 2 1、または G A P D H の抗体でプローブした。図 6 B は、M V 4 - 1 1 細胞ライセートで図 6 A のように得られたイムノプロットデータを示しており、図 6 C は、O C I - A M L 3 細胞ライセートで図 6 A のように得られたデータを示している。総合すると、これらのデータは、C p d 3 が p 5 3 シグナル伝達経路及び D N A 損傷を誘導することを示している。図 6 D ~ 6 F は、本明細書の後述の実施例で説明されるように行って、M D M 2 阻害剤 A M G - 2 3 2 (0 ~ 1 0 μ M) の存在下または非存在下で、(以下に示す) 異なる細胞株を代表的な開示化合物 C p d 3 (0 ~ 1 0 μ M) で処置した後の形式的相乗作用解析を示している。図 6 D は、M D M 2 阻害剤 A M G - 2 3 2 (0 ~ 1 0 μ M) の存在下または非存在下で、M O L M 1 3 A M L 細胞を C p d 3 (0 ~ 1 0 μ M) で処置した後の形式的相乗作用解析を示している。図 6 E は、M D M 2 阻害剤 A M G - 2 3 2 (0 ~ 1 0 μ M) の存在下または非存在下で、M V 4 - 1 1 A M L 細胞を C p d 3 (0 ~ 1 0 μ M) で処置した後の形式的相乗作用解析を示している。図 6 F

10

20

30

40

50

は、MDM2阻害剤AMG-232(0~10 μ M)の存在下または非存在下で、OCI-AML3 AML細胞をCpd3(0~10 μ M)で処置した後の形式的相乗作用解析を示している。図6D~6Fのデータは、MDM2の誘導により、MDM2阻害剤AMG-232による併用処置がAML細胞株の相乗的細胞殺滅をもたらすことを示している。

【図7】図7A~7Iは、本明細書で後に説明されるCSFE増殖フローサイトメトリーアッセイを使用して、CD3/CD28刺激の存在下または非存在下で、ビヒクルまたは代表的な開示化合物Cpd3で処置した後の正常なT細胞についての代表的な細胞増殖データを示している。図7A~7Hに示されるデータは、代表的な正常ドナー1例から得られたものである。図7Aは、共刺激もCpd3による処置もなしでCD4細胞に希釈した細胞の増殖データを示している。図7Bは、共刺激及びビヒクル処置ありでCD4細胞に希釈した細胞の増殖データを示している。図7Cは、共刺激及びCpd3処置(0.3 μ M)ありでCD4細胞に希釈した細胞の増殖データを示している。図7Dは、共刺激及びCpd3処置(1 μ M)ありでCD4細胞に希釈した細胞の増殖データを示している。図7Eは、共刺激もCpd3による処置もなしでCD8細胞に希釈した細胞の増殖データを示している。図7Fは、共刺激及びビヒクル処置ありでCD8細胞に希釈した細胞の増殖データを示している。図7Gは、共刺激及びCpd3処置(0.3 μ M)ありでCD8細胞に希釈した細胞の増殖データを示している。図7Hは、共刺激及びCpd3処置(1 μ M)ありでCD8細胞に希釈した細胞の増殖データを示している。データは、Cpd3がT細胞増殖を阻害することを示している。図7Iは、合計N=3正常ドナーに基づく図7A~7Hのデータのグラフ表現を示している。データは、Cpd3がT細胞増殖を阻害することを示している。

【図8】図8は、代表的な開示化合物Cpd3がNK細胞機能に及ぼす効果についての代表的データを示しており、これは、本明細書の後述の実施例で説明されるように、MV4-11細胞(標的)及び正常ドナーNK細胞(エフェクター; N=2)により行ったクロム(Cr⁵¹)放出抗体依存的細胞傷害性アッセイを用いて定量したものである。データは、代表的な開示化合物Cpd3が、NK細胞機能に影響を及ぼさないことを示している。

【図9】図9A~9Bは、代表的な開示化合物Cpd3の存在下でのマウスAML細胞の増殖を、参照化合物ブレキナル(図面では「BQR」と示される)と比較した代表的なデータを示している。簡潔に述べると、骨髓細胞を白血病Tet2-KO/Flt3-ITDマウス(図9A; N=7)または白血病IDH2-R140Q/Flt3-ITDマウス(図9B; N=3)から単離し、Cpd3またはBQRでex vivo処置した(用量範囲0~10 μ M)。本明細書で後に説明されるMTS細胞増殖アッセイを用いて、ビヒクル(DMSO)対照と比較した96時間時の細胞成長を定量した。データは、Cpd3が、参照化合物ブレキナルよりも強力なマウスAML細胞増殖の阻害剤であることを示している。

【図10】図10は、異なる投与経路によって代表的な開示化合物Cpd3を投与した後に得られた代表的な薬物動態データを示しており、これは、本明細書の後述の実施例で説明されるように行われたものである。データを使用して、適宜、投与経路に対するCpd3のC_{max}、C_{last}、T_{max}、T_{1/2}、AUC、及びバイオアベイラビリティを計算した。

【図11】図11A~11Cは、本明細書の後述の実施例で説明されるようにMOLM13-ルシフェラーゼを注射したNCGマウスを用いて行った、代表的な開示化合物Cpd3がin vivo腫瘍成長に及ぼす効果についての代表的なデータを示している。処置群は以下の通りであった:ビヒクル、10mg/kgのCpd3(「MWF」は、試験期間中の各月曜日、水曜日、及び金曜日に投与したことを示す)、または10mg/kgのCpd3(「MTWRF」は、試験期間中の各月曜日、水曜日、及び金曜日に投与したことを示す)。図11Aは、週1回(処置の0、7、及び14日目)ルシフェリンを注射し、腫瘍負荷を定量するためにIVIS画像装置で画像化した群ごとのマウスのサブセット(N=3)を用いて得られたデータを示している。カラースケールはラジアン(s/p/s

10

20

30

40

50

/ cm² / sr) を表し、ルシフェラーゼ発現の量に関係し、そのため疾患負荷に関係するものである。ルシフェラーゼ強度を各時点で定量化し、結果を7日目(図11B)及び14日目(図11C)の平均ラジアンズ(p / s / cm² / sr)として示している。

【図12】図12は、代表的な開示化合物Cpd3のナトリウム塩における代表的な¹³C NMRスペクトルを示している。

【図13】図13は、本明細書の後述の実施例で説明されるように、7日間サイトカイン補足媒体の存在下で、示されるように、ビヒクルまたはCpd3で処置した初代AML芽細胞における好中球分化の誘導に関する代表的なデータを示している。図面は、ビヒクルとCpd3処置AML芽細胞との間における様々な系列の相違が表されたSPADEツリーを示している。スポットの色は、そのクラスター内の事象の相対的回数を表し(すなわち、灰色が薄い=事象数が多い)、相対的大小は、個別の細胞当たりの相対的発現を表す(すなわち、サイズが大きい=細胞当たりの分子が多い)。

【図14】図14A~14Cは、異なる用量レベルで経口投与を介し代表的な開示化合物Cpd3を投与した後に得られた代表的な薬物動態データを示しており、これは、本明細書の後述の実施例で説明される方法を用いて行われたものである。図14Aは、示されるように異なる用量レベルを用いた24時間にわたるCpd3濃度のPK曲線を示している。図14Bは、示されるように異なる用量レベルを用いた6時間にわたるCpd3濃度のPK曲線の拡大ビューを示している。図14Cは、図14A~14Bのデータから定量したAUC₀₋₂₄のプロットを示している。データは、用量と曝露との間の線形関係を示している。

【図15】図15A~15Bは、本明細書の後述の実施例で説明されるようにMOLM13-ルシフェラーゼを注射したNCGマウスを用いて行った、代表的な開示化合物Cpd3がin vivo腫瘍成長に及ぼす効果についての代表的なデータを示している。処置群は、以下の通りであった: ビヒクル、25 mg / kgのCpd3(1日1回投与)、または50 mg / kgのCpd3(1日1回投与。) 図15Aは、週1回(処置の7、14、及び21日目)ルシフェリンを注射し、ビヒクル及び50 mg / kgの投与における腫瘍負荷を定量するためにIVIS画像装置で画像化した群ごとのマウスのサブセット(N=3)を用いて得られたデータを示している。カラースケールはラジアンズ(p / s / cm² / sr)を表し、ルシフェラーゼ発現の量に関係し、そのため疾患負荷に関係するものである。図15Bは、示されるような異なる用量群における全体的な生存率のデータを示している。生存率データは、Kapler Meyer解析を用いて計算した(ビヒクル対Cpd3の25 mg / kg投与またはビヒクル対Cpd3の50 mg / kg投与; それぞれp < 0.001)。矢印は処置開始を示す。

【図16】図16は、本明細書の後述の実施例で説明されるようなIDH2-R140Q / Flt3-ITD養子移入モデルを用いて、代表的な開示化合物Cpd3が生存期間に及ぼす影響についての代表的なデータを示している。簡潔に述べると、NCGマウスに、白血病ドナーマウスから得られた1 × 10⁵のIDH2-R140Q / Flt3-ITD脾臓細胞を注射した(群当たりN=10)。移植後7日目から、示されるように、マウスを1日1回、ビヒクル、50 mg / kgのCpd3、または100 mg / kgのエナジニブ(IDH2阻害剤)で処置した。Kapler Meyer解析を用いて全体的な生存率を計算した。矢印は処置開始を示す。データは、ビヒクル及びエナジニブ処置群の両方と比較して、Cpd3処置群の生存率の顕著な改善を示している。

【図17】図17A~図17Bは、本明細書の後述の実施例で説明されるように行ったアネキシン/P I細胞生存能アッセイを用いて試験した代表的な化合物の効果についての代表的なデータを示している。図17Aは、示されるように、50、100、及び500 nMの濃度の代表的な化合物で72時間処置した後に生きている(アネキシンV / P I陰性)か、またはアポトーシス性/死んでいる(アネキシンV / P I陽性)総細胞のパーセントを、示されるように、Cpd22~Cpd29(本明細書の後述の実施例で説明されるような化合物IDを使用)について示している。ビヒクル、プレキナル、及びCpd3処置による生存能が比較のために示されている。図17Bは、示されるように試験化合物が

10

20

30

40

50

C p d 3 0 ~ C p d 3 9 であること以外は、図 1 7 A と同様である。

【図 1 8】図 1 8 A ~ 図 1 8 B は、代表的な開示化合物で処置した後の O C I - A M L 3 細胞における代表的なイムノプロットを示している。簡潔に述べると、O C I - A M L 細胞株をビヒクル（図面では「D M S O」と示される）、1 μ M のプレキナル（図面では「B R Q」と示される）、または 5 0 n M の開示化合物（示されるように、本明細書の後述の実施例で説明される化合物 I D を使用）で処置した。示された処置を 2 4 時間行った。ライセートを調製し、イムノプロットを p 5 3 及び p - H 2 A X に対し実施し、G A P D H をローディング対照として使用した。図 1 8 A は、C p d 2 2 - C p d 2 9 による処置のために得られた細胞ライセートで得られたイムノプロットデータをプレキナルまたはビヒクル処置と比較して示している。図 1 8 B は、C p d 3 0 - C p d 3 9 による処置のために得られた細胞ライセートで得られたイムノプロットデータをプレキナルまたはビヒクル処置と比較して示している。総合すると、これらのデータは、代表的な開示化合物が p 5 3 シグナル伝達経路及び D N A 損傷を誘導することを示している。

10

【図 1 9】図 1 9 は、代表的な開示化合物で処置した後の O C I - A M L 3 細胞における代表的なイムノプロットを示している。簡潔に述べると、O C I - A M L 細胞株をビヒクル（図面では「D M S O」と示される）、1 μ M の A M G - 2 2 （M D M 2 阻害剤である対照化合物）、または 5 0 n M の開示化合物（示されるように、本明細書の後述の実施例で説明される化合物 I D を使用）で処置した。示された処置を 2 4 時間行った。ライセートを調製し、イムノプロットを p 5 3 及び p - H 2 A X に対し実施し、G A P D H をローディング対照として使用した。総合すると、これらのデータは、代表的な開示化合物が p 5 3 シグナル伝達経路及び D N A 損傷を誘導することを示している。

20

【0 0 2 6】

本開示のさらなる利点は、この後の発明を実施するための形態に記載され、一部は発明を実施するための形態から明らかになるが、あるいは本開示を実施することによっても知ることができる。本開示の利点は、特許請求の範囲で具体的に指摘する要素及び組み合わせによって、実現し獲得することができる。以上の概要及び以下の詳細な説明は、いずれも例示的かつ説明的なものに過ぎず、特許請求されるように、本開示を制限するものではないことを理解されたい。

【発明を実施するための形態】

【0 0 2 7】

本明細書で開示される多くの変更及びその他の実施形態が、上記の説明及び関連する図面で提示された教示内容を利用できる開示組成物及び方法が属する技術分野の当業者には想起されよう。そのため、本開示が、開示された特定の実施形態に限定されないこと、ならびに変更及びその他の実施形態が、添付の請求項の範囲内に含まれるように意図されていることを理解されたい。当業者は、本明細書で説明される態様の多くの変形形態及び適応形態を認識するであろう。これらの変形形態及び適応形態は、本開示の教示に含まれるように意図され、また本明細書の請求項に包含されるように意図されている。

30

【0 0 2 8】

本明細書では特定の用語が用いられているが、これらは一般的かつ説明的な意味で使用されているに過ぎず、限定の目的で使用されるものではない。

40

【0 0 2 9】

本開示を読めば当業者には明らかとなるように、本明細書で説明及び例示がなされている個々の実施形態は別々の要素及び特徴を有し、これらは、本開示の範囲及び趣旨から逸脱することなく、他のいくつかの実施形態のいずれかの特徴から分離することもそれらと組み合わせることも容易にできる。

【0 0 3 0】

任意の示された方法は、示された事象の順に実行することも、他の任意の論理的に可能な順に実行することもできる。すなわち、別段の明記がない限り、本明細書に記載されたいかなる方法も態様も、そのステップが特定の順序で実施されることを要件として解釈されるようには決して意図されていない。したがって、方法の請求項は、請求項または説明

50

で、ステップが特定の順序に限定されることを具体的に記載するものではなく、いかなる点においても順序が推論されることは決して意図されていない。このことは、ステップまたは操作フローの配置に関する論理的事項、文法的な構成もしくは句読法に由来する平易な意味、または明細書内で説明される態様の数もしくはタイプを含めた、解釈のための任意の考えられる非明示的な基盤についても当てはまる。

【0031】

本明細書で引用される全ての刊行物及び特許は、これらの刊行物の引用に関連した方法及び/または材料を開示及び説明するために引用される。全てのこのような刊行物及び特許は、個別の刊行物または特許が明確かつ個別に参照により援用されていることが示されているかのように、参照により本明細書に援用される。このような参照による援用は、引用された刊行物及び特許で説明された方法及び/または材料に明示的に限定され、引用された刊行物及び特許からの任意の辞書的定義にまで拡大されるものではない。本出願においても明示的に反復されていない、引用された刊行物及び特許内の任意の辞書的定義は、そのように扱われるべきではなく、また、添付の請求項で出現する任意の用語を定義するものとして解釈されるべきではない。任意の刊行物の引用は、出願日以前の開示に対するものであり、本開示が、事前の開示によってこのような刊行物に先行する権利がないことを認めるものとして解釈されるべきではない。さらに、示される公開日は実際の公開日と異なる可能性があり、実際の公開日は独立に確認する必要がある。

10

【0032】

本開示の態様は、特定の法令分類（例えば、システム法令分類）で説明され特許請求され得るが、これは便宜上に過ぎないものであり、当業者であれば、本開示の各態様が任意の法令分類で説明され特許請求され得ることを理解するであろう。

20

【0033】

また、本明細書で使用する用語は、特定の態様を説明するためのものに過ぎず、こうした用語が限定的であるようには意図されていないことも理解されたい。別途定義されない限り、本明細書で使用する全ての技術的用語及び科学的用語は、開示組成物及び方法が属する技術分野の当業者によって一般的に理解されている意味と同じ意味を有する。さらに、用語、例えば、一般的に使用されている辞書で定義されている用語は、本明細書及び関連技術の文脈での意味と矛盾しない意味を有するものとして解釈されるべきであり、本明細書で明示的に定義されない限り、理想化されたまたは過度に正式な意味で解釈されるべきではないことも理解されたい。

30

【0034】

本開示の態様は、別段の指示がない限り、当業者の技能範囲内の分子生物学、微生物学、有機化学、生化学、細胞生物学、血管生物学などの技法を用いる。このような技法は、文献で十分に説明されている。

【0035】

本開示の様々な態様を説明する前に、以下の定義を示す。別段の指示がない限り、これらの定義を使用するものとする。さらなる用語が、本開示の他の箇所でも定義される可能性がある。

【0036】

定義

40

本明細書で使用する場合、「～を含む (comprising)」は、述べられた特徴、整数、ステップ、または言及された構成要素の存在を明記するものとして解釈されるべきであるが、1つ以上の特徴、整数、ステップ、もしくは構成要素、またはこれらのグループの存在または追加を妨げるものではない。さらに、「～による」、「～を含む (comprising)」、「～を含む (comprises)」、「～から構成された」、「～を含む (including)」、「～を含む (includes)」、「含まれる (included)」、「～を伴う」、「伴われる」、及び「～などの」という用語の各々は、オープンで非限定的な意味で使用され、互換的に使用され得る。さらに、「～を含む」という用語は、「～から本質的になる」及び「～からなる」という用語に包含される

50

例及び態様を含むように意図されている。同様に、「～から本質的になる」という用語は、「～からなる」という用語に包含される例を含むように意図されている。

【0037】

本明細書及び付属の請求項で使用する単数形「a」、「an」、及び「the」は、文脈による別段の明確な定めがない限り、複数の指示対象を含む。したがって、例えば、「単分子ナノ粒子」、「ナノクラスター」、または「バイオミメティックベシクル」が言及された場合、限定されるものではないが、2つ以上のこのような単分子ナノ粒子、ナノクラスター、またはバイオミメティックベシクルが含まれ、また、単分子ナノ粒子、ナノクラスター、またはバイオミメティックベシクルの組合せなどが含まれる。

【0038】

比率、濃度、量、及びその他の数値データは、本明細書では範囲形式で表現され得ることに留意されたい。さらに、各範囲の終点は、他方の終点に対する場合も他方の終点とは無関係の場合も共に意味があることをさらに理解されたい。また、本明細書で開示される複数の値が存在し、各値が、本明細書では、値そのものに加えて「約」のその特定の値としても開示されることも理解されたい。例えば、「10」という値が開示される場合、「約10」も開示される。範囲は、本明細書では、「約」のある特定の値から、及び/または「約」の別の特定の値までとして表すことができる。同様に、前に「約」を使用することにより値が近似値として表現される場合、特定の値がさらなる態様を形成することを理解されたい。例えば、「約10」という値が開示される場合、「10」も開示される。

【0039】

範囲が表現される場合、さらなる態様は、一方の特定の値及び/または他方の特定の値を含む。値の範囲が示されている場合、その間に存在する各値（その範囲の上限と下限との間において、文脈による別段の明確な指示がない限り、下限の10分の1の単位まで）、及びその記述された値または間に存在する値は、本開示に含まれることを理解されたい。これらのより小さな範囲における上限及び下限は、独立的にその小さな範囲に含めることができ、これらも本開示に包含され、記載された範囲において任意の具体的に除外された制限に供される。記載された範囲が上限下限の一方または両方を含む場合、この含まれた上限下限の一方または両方を除外する範囲も、本開示に含まれる。例えば、記載された範囲が限界値の一方または両方を含む場合、含まれた限界値の一方または両方を除く範囲も本開示に含まれる。例えば、「x～y」という表現は、「x」から「y」までの範囲に加えて「x」より大きく「y」より小さい範囲を含む。また、範囲は、上限値、例えば「約x、y、z、またはそれ以下」として表現することもでき、そして、「約x」、「約y」、及び「約z」の特定の範囲ならびに「x未満」、「y未満」、及び「z未満」の範囲を含むように解釈されるべきである。同様に、「約x、y、z、またはそれ以上」という表現は、「約x」、「約y」、及び「約z」の特定の範囲に加えて「xより大きい」、「yより大きい」、及び「zより大きい」という範囲を含むように解釈されるべきである。加えて、「約『x』～『y』」（『x』及び『y』は数値である）という表現は、「約『x』～約『y』」を含む。

【0040】

比率、濃度、量、及びその他の数値データは、本明細書では範囲形式で表現され得ることに留意されたい。さらに、各範囲の終点は、他方の終点に対する場合も他方の終点とは無関係の場合も共に意味があることをさらに理解されたい。また、本明細書で開示される複数の値が存在し、各値が、本明細書では、値そのものに加えて「約」のその特定の値としても開示されることも理解されたい。例えば、「10」という値が開示される場合、「約10」も開示される。範囲は、本明細書では、「約」のある特定の値から、及び/または「約」の別の特定の値までとして表すことができる。同様に、前に「約」を使用することにより値が近似値として表現される場合、特定の値がさらなる態様を形成することを理解されたい。例えば、「約10」という値が開示される場合、「10」も開示される。

【0041】

このような範囲形式は、利便性及び簡潔性のために使用されており、そのため、範囲の

10

20

30

40

50

限界として明示的に挙げられた数値を含むだけでなく、全ての個々の数値またはその範囲内に包含される下位範囲についても、各数値及び下位範囲が明示的に挙げられているかのごとく含むように、柔軟な方式で解釈されるべきであることを理解されたい。例示すると、「約 0.1% ~ 5%」の数値範囲は、明示的に挙げられる約 0.1% ~ 約 5% の値だけでなく、示された範囲内の個別の値（例えば、約 1%、約 2%、約 3%、及び約 4%）ならびに部分範囲（例えば、約 0.5% ~ 約 1.1%、約 5% ~ 約 2.4%、約 0.5% ~ 約 3.2%、及び約 0.5% ~ 約 4.4%、ならびにその他の考えられる部分範囲）も含むように解釈されるべきである。

【0042】

本明細書で使用する場合、「約」、「およそ」、「実質的に」などは、数値変数と関連して使用される場合、概して、変数の値、及び実験誤差内（例えば、平均値の 95% 信頼区間内）または指示値の + / - 10% 内のいずれか大きい方の変数の全ての値を意味し得る。本明細書で使用する場合、「約」、「およそ」、「~前後 (at or about)」、及び「実質的に」という用語は、問題となる量または値が、正確な値、または請求項で挙げられるまたは本明細書で教示されるものと同等の結果または効果をもたらす値であり得ることを意味し得る。すなわち、量、サイズ、製剤、パラメーター、ならびにその他の量及び特性は、正確なものではなく、かつ正確である必要はないが、同等の結果または効果が得られるように、許容度、変換係数、丸め、測定誤差など、及び当業者に知られているその他の因子を反映して、所望に応じて近似させる場合もあれば、かつ/または大きくもしくは小さくする場合もあることを理解されたい。状況によっては、同等の結果または効果をもたらす値が合理的に決定されない場合がある。概して、量、サイズ、製剤、パラメーター、またはその他の量もしくは特性は、明示的に記載されているかどうかにかかわらず、「約」、「およそ」、または「~前後」である。「約」、「およそ」、または「~前後」が定量的値の前に使用される場合、別段の明記がない限り、パラメーターは特定の定量的値そのものも含むことを理解されたい。

【0043】

本明細書で使用する場合、「任意選択の」または「任意選択で」という用語は、その後に記載される事象または状況が生じても生じなくてもよいことを意味し、またその記載が、当該事象または状況が生じる場合と生じない場合とを含むことを意味する。

【0044】

本明細書で使用する場合、「ジヒドロオロト酸デヒドロゲナーゼ」及び「DHODH」は互換的に使用することができ、これらは、16q22.2 の細胞遺伝学的位置及び染色体 16 上の 72008744 ~ 72025417 の塩基対の分子的位置 (Homo sapiens Annotation Release 109, GRCh38.p12) を有するヒトの遺伝子によってコードされる酵素を意味する。ヒトの遺伝子構造は、9 個のエクソンを含む。DHODH は、EC 分類 1.3.1.1 であり、ミトコンドリア内の細胞内にあり、de novo ピリミジン生合成における第 4 の酵素段階を触媒する。また、DHODH は、DHODEHASE、ジヒドロオロト酸デヒドロゲナーゼ、ミトコンドリア、ジヒドロオロト酸デヒドロゲナーゼ、ミトコンドリア前駆体、ジヒドロオロト酸オキシダーゼ、酵母 URA1 のヒト補体、POADS、PYRD_HUMAN、URA1 と

【0045】

本明細書で使用する場合、DHODH を「阻害する」「阻害すること」、または DHODH の「阻害剤」という用語は、別段の指定がない限り、酵素 DHODH の阻害を意味する。

【0046】

本明細書で使用する場合、「IC₅₀」とは、生物学的プロセス、酵素反応、または生物学的もしくは酵素的プロセスの構成要素の 50% 阻害に必要とされる物質（例えば、化合物または薬物）の濃度を意味するように意図されている。例えば、IC₅₀ とは、好適なアッセイで定量されるある物質の半数 (50%) 阻害濃度を意味する。例えば、DHO

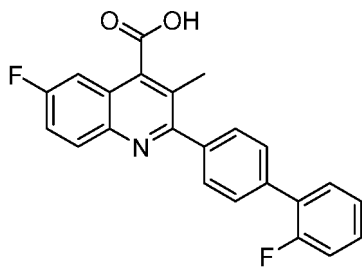
DH活性に対するIC₅₀は、本明細書で説明される方法を用いた*in vitro*酵素アッセイで定量することができる。代替的に、活性は、細胞ベースアッセイ（標的プロセスまたは酵素の阻害に関連する活性または機能の測定を含む）で定量することができる。すなわち、DHODH活性は、細胞増殖の細胞ベースのアッセイにおいて間接的に定量することができる。DHODH阻害は、好適な細胞タイプで成長抑止または阻害をもたらし得ると考えられている。DHODH活性は、好適な細胞（例えば、初代AML細胞またはAML細胞株）において、細胞増殖アッセイ（例えば、本明細書で説明されるMTSアッセイ、または本明細書で説明される細胞コロニー形成アッセイ）を用いて定量することができる。好適な細胞株については本明細書で後述する。

【0047】

本明細書で使用する場合、「免疫」という用語は、免疫系の細胞及び免疫応答における機能または活性を実行する細胞（例えば、限定されるものではないが、T細胞、B細胞、リンパ球、マクロファージ、樹状細胞、好中球、好酸球、好塩基球、肥満細胞、プラズマ細胞、白血球、抗原提示細胞、及びナチュラルキラー細胞）を含む。

【0048】

本明細書で使用する場合、「ブレキナル」及び「BQR」は、互換的に使用することができ、以下の式で表される構造を有する化合物を意味する。



また、ブレキナルは、IUPAC化学名で、すなわち6-フルオロ-2-(2'-フルオロ-1,1'-ピフェニル-4-イル)-3-メチル-4-キノリンカルボン酸と称されることもある。一般的な塩形態は、ブレキナルカリウム及びブレキナルナトリウム（本明細書ではBQR Naとも称される）であり、これらはカルボン酸の共役塩基のアルカリ金属塩である。ブレキナルは、DuP-785またはNSC-368390と称されることがある。

【0049】

本明細書で使用する場合、「移植片対宿主病（graft-versus-host-disease）」、「移植片対宿主病（graft versus host disease）」、及びGVHDは互換的に使用することができ、同種組織移植後の臨床的合併症を意味する。当該疾患は一般的に幹細胞または骨髄移植と関連するが、この用語は、その他の形態の組織移植にも適用される。組織（移植片）中の免疫細胞（白血球）は、レシピエント（宿主）を「異物」と認識する。移植された免疫細胞は、宿主の体細胞を攻撃する。また、GVHDは、使用された血液製剤が放射線照射されていない場合、または承認された病原体低減システムで処理されていない場合、輸血後にも生じ得る。

【0050】

本明細書で使用する場合、「投与する」とは、経口、局所、静脈内、皮下、経皮（transcutaneous）、経皮（transdermal）、筋肉内、関節内、非経口、動脈内、皮内、脳室内、骨内、眼内、頭蓋内、腹腔内、病巣内、鼻腔内、心臓内、関節内、海綿体内、髄腔内、硝子体内、脳内、脳室内、鼓室内、蝸牛内、経直腸、経膈である投与や、吸入による、カテーテル、ステントによる、または能動的もしくは受動的に（例えば拡散により）組成物を血管周囲空間及び外膜に投与する埋込みリザーバーもしくは他のデバイスを介した投与を意味し得る。例えば、ステントなどの医療デバイスは、その表面に配置された組成物または製剤を含有することができ、このような組成物または製剤は、次に溶解するか、または別の方法で周囲の組織及び細胞に分配することができる。「

10

20

30

40

50

非経口的」という用語は、皮下、静脈内、筋肉内、関節内、滑液内、胸骨内、髄腔内、肝臓内、病巣内、及び頭蓋内の注射、または点滴技法を含むことができる。投与は、連続的であっても断続的であってもよい。様々な態様において、調製物は、治療用に投与することができる。すなわち、既存の疾患または状態を治療するために投与することができる。さらなる様々な態様において、調製物は、予防用に投与することができる。すなわち、疾患または状態を防止するために投与することができる。

【0051】

本明細書で使用する場合、「治療薬剤」とは、生物学的に活性であり得るか、またはそうでなければ、局所及び/または全身作用によって投与される対象に薬理的、免疫原性、生物学的、及び/または生理学的効果を誘導し得る任意の物質、化合物、分子などを意味し得る。「治療薬剤」は、一次活性薬剤とすることができ、または言い換えると、組成物の効果の全部または一部に寄与する組成物の構成成分（単数または複数）とすることができる。治療薬剤は、二次治療薬剤とすることができ、または言い換えると、組成物の追加部分及び/またはその他の効果に寄与する組成物の構成成分（単数または複数）とすることができる。そのため、この用語は、従来的に薬物、ワクチン、及びバイオ医薬品（タンパク質、ペプチド、ホルモン、核酸、遺伝子コンストラクトなどの分子を含む）としてみなされている化合物または化学物質を包含する。治療薬剤の例は、周知の参考文献、例えば、Merck Index (14th edition)、the Physicians' Desk Reference (64th edition)、及びThe Pharmacological Basis of Therapeutics (12th edition)で説明されており、このような例としては、限定されるものではないが、医薬品、ビタミン、ミネラルサプリメント、疾患もしくは病気の治療、防止、診断、治癒、もしくは軽減に使用される物質、身体構造もしくは機能に影響を及ぼす物質、またはプロドラッグが挙げられ、これらは、生理学的環境に置かれた後に、生物学的に活性またはさらに活性になる。例えば、「治療薬剤」という用語は、全ての主要な治療領域で使用される化合物または組成物を含み、このような化合物または組成物としては、限定されるものではないが、アジュバント、抗感染症薬（例えば、抗生物質及び抗ウイルス剤）；鎮痛薬及び鎮痛薬の組合せ、食欲抑制薬、抗炎症剤、抗てんかん薬、局所及び全身麻酔薬、睡眠薬、鎮静薬、抗精神病剤、神経弛緩剤、抗うつ薬、抗不安薬、アンタゴニスト、神経遮断剤、抗コリン剤及びコリン様作用剤、抗ムスカリン剤及びムスカリン剤、抗アドレナリン薬、抗不整脈薬、降圧薬、ホルモン、ならびに栄養素、抗関節炎薬、抗喘息剤、抗痙攣薬、抗ヒスタミン薬、制吐薬、抗腫瘍薬、鎮痒薬、解熱剤；鎮痙薬、心血管調製物（カルシウムチャンネルブロッカー、ベータブロッカー、ベータアゴニスト、及び抗不整脈薬を含む）、降圧薬、利尿薬、血管拡張薬、中枢神経系刺激薬；咳及び風邪の調製物；うっ血除去薬；診断法；ホルモン；骨成長刺激薬及び骨吸収阻害剤；免疫抑制薬；筋弛緩薬；精神刺激薬；鎮静薬；精神安定薬；タンパク質、ペプチド、及びその断片（天然、化学合成、組換え産生を問わない）；ならびに核酸分子（2つ以上のヌクレオチドの多量体形態、リボヌクレオチド（RNA）またはデオキシリボヌクレオチド（DNA）（2本鎖及び1本鎖分子の両方、遺伝子コンストラクト、発現ベクター、アンチセンス分子などを含む）、小分子（例えば、ドキシソルピシン）、及びその他の生物学的に活性の巨大分子（例えば、タンパク質及び酵素）が挙げられる。薬剤は、医学（獣医学を含む）用途及び農業（例えば、植物）、ならびにその他の分野で使用される生物学的活性薬剤とすることができる。また、治療薬剤という用語は、限定されるものではないが、医薬品、ビタミン、ミネラルサプリメント；疾患または病気の治療、防止、診断、治癒、もしくは軽減のために使用される物質；または身体構造もしくは機能に影響を及ぼす物質；または所定の生理学的環境に置かれた後に生物学的に活性またはさらに活性になるプロドラッグが挙げられる。

【0052】

本明細書で使用する場合、「キット」とは、キットを構成する少なくとも2つの構成要素の集合を意味する。これらの構成要素は一緒になって、所与の目的のための機能的単位

10

20

30

40

50

を構成する。個別のメンバー構成要素は、物理的に一緒にパッケージングされる場合もあれば、別々にパッケージングされる場合もある。例えば、キットを使用するための説明書を含むキットは、指示書を他の個別のメンバー構成要素と共に物理的に含む場合も含まない場合もある。その代わりに、説明書は、紙形態で、またはコンピュータ可読メモリデバイス上で供給されるか、インターネットウェブサイトからダウンロードされるか、もしくは記録された提示として供給され得る電子形態のいずれかで、別々のメンバー構成要素として供給されてもよい。

【0053】

本明細書で使用する場合、「説明書（単数または複数）」とは、キットに関連する重要な物質または方法論について説明する文書を意味する。これらの資料は、以下：背景情報、構成要素のリスト及びその入手情報（購入情報など）、キットを使用するための簡単なまたは詳細なプロトコル、トラブルシューティング、参考資料、技術サポート、ならびにその他の関連文書の任意の組合せを含むことができる。説明書は、キットと共に供給されてもよく、あるいは紙形態で、またはコンピュータ可読メモリデバイス上で供給されるか、インターネットウェブサイトからダウンロードされるか、もしくは記録された提示として供給され得る電子形態のいずれかで、別々のメンバー構成要素として供給されてもよい。説明書は、1つまたは複数の文書を含むことができ、将来の改訂を含むように意図されている。

10

【0054】

本明細書で使用する場合、「結合している」とは、2つ以上の分子間の共有結合または非共有結合の相互作用を意味し得る。非共有結合相互作用としては、イオン結合、静電的相互作用、ファンデルワールス力、双極子間相互作用、双極子誘導双極子相互作用、ロンドン分散力、水素結合、ハロゲン結合、電磁相互作用、 π - π 相互作用、カチオン- π 相互作用、アニオン- π 相互作用、極性相互作用、及び疎水効果を挙げることができる。

20

【0055】

本明細書で互換的に使用する場合、「対象」、「個体」、または「患者」は、哺乳類（例えば、ヒト）などの脊椎動物を意味し得る。また、「対象」は、細胞、細胞集団、組織、器官、または生体、好ましくはヒト及びその構成要素も意味し得る。脊椎動物は、哺乳類、魚、鳥、爬虫類、または両生類であり得ることを理解されたい。したがって、本明細書で開示される方法の対象は、ヒト、非ヒト霊長類、ウマ、ブタ、ウサギ、イヌ、ヒツジ、ヤギ、ウシ、ネコ、モルモット、またはげっ歯類であり得る。この用語は、特定の年齢や性別を示すものではない。さらに、成体及び新生仔の対象ならびに胎仔は、オスかメスかにかかわらず網羅されるように意図されている。患者とは、臨床的状態、疾患、または障害に罹患する対象を意味する。「患者」という用語は、ヒト及び獣医学的对象を含む。

30

【0056】

本明細書で使用する場合、「処置する」及び「処置する」という用語は、所望の薬理的及び/または生理学的効果を得ることを広く意味し得る。効果は、疾患、症状、またはその状態（例えば、癌、T細胞増殖に関連する障害もしくは疾患、または移植片対宿主病）を防止または部分的に防止するという観点からは予防的であり得るが、必ずしもそうである必要はない。効果は、疾患、状態、症状、または疾患、障害、もしくは状態に起因する有害作用の部分的または完全な治癒の観点からは治療的であり得る。本明細書で使用する場合、「治療」という用語は、対象、特にヒトにおける癌、T細胞増殖に関連する障害もしくは疾患、または移植片対宿主病のいずれかの治療を含むことができ、以下：（a）疾患の素因があるが、まだそれを有すると診断されていない対象における疾患の発生を防止すること；（b）疾患を阻害すること、すなわち疾患の発症を阻止すること；及び（c）疾患を緩和すること、すなわち疾患及び/またはその症状もしくは状態を軽減または改善することのうちの任意の1つ以上を含むことができる。本明細書で使用する場合、「治療」という用語は、療法的治療のみ、予防的治療のみ、または療法的治療及び予防的治療の両方を意味し得る。治療を必要とする者（それを必要とする対象）には、障害を既に有

40

50

する者及び/または障害が防止されるべき者が含まれ得る。本明細書で使用する場合、「治療する」という用語は、疾患、障害、または状態を阻害すること（例えば、その進行を妨げる）と、疾患、障害、または状態を緩和すること（例えば、疾患、障害、及び/または状態の軽減をもたらすこと）とを含み得る。疾患、障害、または状態の治療は、例えば、鎮痛剤が疼痛の原因を治療するわけではないが、鎮痛剤の投与によって対象の疼痛を治療する場合のように、根底にある病態生理が影響を受けない場合であっても、特定の疾患、障害、または状態の少なくとも1つの症状を改善することを含むことができる。

【0057】

本明細書で使用する場合、「用量」、「単位用量」、または「薬用量」とは、対象における使用に適した物理的に別個の単位を意味し得、各単位は、その投与に伴って所望の応答を生じるように計算された開示化合物及び/またはその医薬組成物の所定量を含有する。

10

【0058】

本明細書で使用する場合、「療法的」とは、疾患、障害、状態、もしくは副作用を治療、治癒、及び/もしくは改善すること、または疾患、障害、状態、もしくは副作用の進行速度を低下させることを意味し得る。

【0059】

本明細書で使用する場合、「有効量」とは、細胞、組織、システム、動物、またはヒトの有益なまたは所望の生物学的、感情的、医学的、または臨床的応答をもたらすのに十分な、本明細書で提供される開示化合物または医薬組成物の量を意味し得る。有効量は、1回以上の投与、適用、または薬用量で投与することができる。また、この用語は、その範囲内において、実質的に正常な生理学的機能の強化または回復に有効な量を含むことができる。

20

【0060】

本明細書で使用する場合、「治療有効量」という用語は、所望の治療結果を達成するまたは所望されない症状に対する効果を有するのに十分であり、ただし概して有害な副作用を引き起こすには不十分である量を意味する。任意の個別の患者に対する特定の治療有効量レベルは、治療する障害、その障害の重症度、用いられる特定の組成物、患者の年齢、体重、全体的健康状態、性別及び食事、投与時間、投与経路、用いられる特定の化合物の排泄率、治療持続期間、用いられる特定の化合物と組み合わせるまたは同時に使用される薬物、ならびに健康分野の専門家の知識及び技術の範囲内であり医学分野で周知され得る類似の因子を含めた、様々な因子に依存するであろう。特定の疾患または状態を治療する場合において、いくつかの場合では、所望の応答は、疾患または状態の進行を阻害することであり得る。これは、単に疾患の進行を一時的に遅くすることを含み得る。ただし、他の場合には、疾患の進行を恒久的に停止することが望ましいこともある。これは、任意の特定の疾患について、当業者に知られている通例の診断方法によってモニターすることができる。疾患または状態の治療に対する所望の応答は、疾患または状態の発症を遅らせることの場合もあれば、その発症を防止することの場合もある。

30

【0061】

例えば、所望の治療効果を達成するのに必要なレベルよりも低いレベルで化合物の用量を開始すること、及び所望の効果が達成されるまで薬用量を徐々に増加させることは、十分に当業者の技能範囲である。所望の場合、有効な1日用量は、投与の目的において複数の用量に分割してもよい。したがって、単回用量の組成物は、1日用量を構成するようにこのような量または約量を含み得る。薬用量は、任意の禁忌が生じた場合、個別の医師によって調整することができる。概して好ましいのは、本開示の薬理学的薬剤（単体または他の治療薬剤との組合せ）の最大用量、すなわち、妥当な医学的判断に従う最大の安全な用量が使用されることである。ただし、患者が医学的な理由、心理学的理由、または他のほぼ全ての理由によって、より低い用量または許容できる用量を要求する場合があることは当業者に理解されよう。

40

【0062】

50

開示化合物及び/または医薬組成物の治療有効用量に対する応答は、例えば、治療または投薬の生理学的効果、例えば、治療または薬理的薬剤の投与後における疾患の症状の減少または欠如を定量することにより、測定することができる。その他のアッセイも当業者に知られており、応答のレベルを測定するために用いられ得る。治療の量は、例えば、開示化合物及び/または医薬組成物の量の増加または減少、投与される開示化合物及び/または医薬組成物の変更、投与経路の変更、投薬タイミングの変更などにより、変化させることができる。薬用量は変動する可能性があり、1日1回以上の用量の投与で、1日または数日間投与することができる。所与のクラスの医薬製品における適切な薬用量についての指針は、文献で見出すことができる。

【0063】

本開示において、場合によっては、開示化合物の有効量または有効用量は、DHODHを阻害し、DHODH阻害の結果として、疾患の徴候、症状、もしくは原因における臨床的に意味のある減少、または他の任意の所望される生物学的システムの変更をもたらすことが可能な組成物の量であることを理解されたい。例えば、治療使用にとっての「有効量」。いくつかの態様において、任意の個別の場合における適切な「有効」量は、は、用量漸増試験などの技法を用いて定量される。

10

【0064】

本明細書で使用する場合、「予防有効量」という用語は、疾患または状態の発症または開始を防止するのに有効な量を意味する。

【0065】

本明細書で使用する場合、「防止する」または「防止すること」という用語は、特に事前の行動により、あることが発生するのを防ぐ、避ける、回避する、未然に防ぐ、阻止する、または妨害することを意味する。本明細書で低減する、阻害する、または妨害するが使用される場合、別の内容が明確に示されない限り、他の2つの語の使用も明示的に開示されていると理解されたい。

20

【0066】

「医薬的に許容される」という用語は、生物学的にまたは他の形で望ましくないわけではない、すなわち、許容されないレベルの望ましくない生物学的影響を引き起こさない、または有害な方式で相互作用しない材料を説明する。

【0067】

本明細書で使用する場合、「医薬的に許容される塩」という用語は、治療有効量で投与されたときに生物学的システムに忍容される、または対象に忍容される、または生物学的システムに忍容される、及び対象に忍容される、酸または塩基で調整される活性の主要薬剤の塩を意味する。本開示の化合物が比較的酸性の官能基を含有する場合、このような化合物の中性形態を十分な量の所望の塩基と、そのまま、または好適な不活性溶媒中で接触させることにより、塩基付加塩を得ることができる。医薬的に許容される塩基付加塩の例としては、限定されるものではないが、ナトリウム塩、カリウム塩、カルシウム塩、アンモニウム塩、有機アミノ塩、マグネシウム塩、リチウム塩、ストロンチウム塩、または同様の塩が挙げられる。本開示の化合物が比較的塩基性の官能基を含有する場合、このような化合物の中性形態を十分な量の所望の酸と、そのまま、または好適な不活性溶媒中で接触させることにより、酸付加塩を得ることができる。医薬的に許容される酸付加塩の例としては、限定されるものではないが、塩酸、臭化水素酸、硝酸、炭酸、一水素炭酸、リン酸、一水素リン酸、二水素リン酸、硫酸、一水素硫酸、ヨウ化水素酸、または亜リン酸などのような無機酸に由来するもの、及び酢酸、プロピオン酸、イソ酪酸、マレイン酸、マロン酸、安息香酸、コハク酸、スベリン酸、フマル酸、乳酸、マンデル酸、フタル酸、ベンゼンスルホン酸、p-トリルスルホン酸、クエン酸、酒石酸、メタンスルホン酸などのような比較的無毒の有機酸に由来するものが挙げられる。さらに、アルギナートなどのアミノ酸の塩や、グルクロン酸またはガラクトン酸などのような有機酸の塩も含まれる。

30

40

【0068】

「医薬的に許容されるエステル」という用語は、*in vivo*で加水分解する本開示

50

の化合物のエステルを意味し、ヒトの体内で容易に分解して親化合物またはその塩を残すものがこれに含まれる。本開示の医薬的に許容される無毒性のエステルの例としては、C1 - C6アルキルエステル及びC5 - C7シクロアルキルエステルが挙げられるが、C1 - C4アルキルエステルが好ましい。開示化合物のエステルは、従来の方法に従って調製することができる。医薬的に許容されるエステルは、ヒドロキシ基を含有する化合物を酸及びアルキルカルボン酸（例えば、酢酸）、または酸及びアリールカルボン酸（例えば、安息香酸）と反応させることによりヒドロキシ基に付加することができる。カルボン酸基を含有する化合物の場合、医薬的に許容されるエステルは、カルボン酸基を含有する化合物から、化合物を、塩基、例えば、トリエチルアミン及びアルキルハロゲン化物、例えば、ヨウ化メチル、ヨウ化ベンジル、ヨウ化シクロペンチル、またはアルキルトリフレートと反応させることにより、調製される。また、これらは、化合物を、酸（例えば、塩酸）及びアルコール（例えば、エタノールまたはメタノール）と反応させることにより調製することもできる。

10

【0069】

「医薬的に許容されるアミド」という用語は、アンモニア、1級C1 - C6アルキルアミン、及び2級C1 - C6ジアルキルアミンに由来する本開示の無毒性のアミドを意味する。2級アミンの場合、アミンは、1つの窒素原子を含有する5または6員の複素環の形態をとることもできる。アンモニアに由来するアミド、C1 - C3アルキル1級アミド、及びC1 - C2ジアルキル2級アミドが好ましい。開示化合物のアミドは、従来の方法に従って調製することができる。医薬的に許容されるアミドは、1級または2級アミン基を含有する化合物から、アミノ基を含有する化合物をアルキル無水物、アリール無水物、アシルハロゲン化物、またはアロイルハロゲン化物と反応させることにより、調製することができる。カルボン酸基を含有する化合物の場合、医薬的に許容されるアミドは、カルボン酸基を含有する化合物から、化合物を、塩基（例えば、トリエチルアミン）、脱水剤（例えば、ジシクロヘキシルカルボジイミドまたはカルボニルジイミダゾール）、及びアルキルアミン、ジアルキルアミン、例えば、メチルアミン、ジエチルアミン、及びピペリジンと反応させることにより、調製される。また、これらは、化合物を、脱水条件（例えば、モレキュラーシーブの添加）下で、酸（例えば、硫酸）、及びアルキルカルボン酸（例えば、酢酸）、または酸及びアリールカルボン酸（例えば、安息香酸）と反応させることによっても調製することができる。組成物は、医薬的に許容されるプロドラッグの形態で本開示の化合物を含有することができる。

20

30

【0070】

「医薬的に許容されるプロドラッグ」または「プロドラッグ」という用語は、妥当な医学的判断の範囲内で、過度の毒性、刺激、アレルギー応答などを伴わずに、ヒトやより下等の動物の組織と接触させての使用に適しており、合理的なベネフィット/リスク比に見合い、意図された使用に有効な本開示の化合物のプロドラッグに相当する。本開示のプロドラッグは、例えば、血中での加水分解により、*in vivo*で急速に、開示化合物の構造を有する親化合物に変換することができる。T. Higuchi and V. Stella, *Pro-drugs as Novel Delivery Systems*, V. 14 of the A.C.S. Symposium Series, 及びEdward B. Roche, ed., *Bioreversible Carriers in Drug Design*, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press (1987)で徹底的な考察が示されている。

40

【0071】

本明細書で使用する場合、「接触する」という用語は、開示化合物または医薬組成物を細胞、標的タンパク質、またはその他の生物学的実体に、直接的に、すなわち、細胞、標的タンパク質、もしくはその他の生物学的実体自体と相互作用することにより、または間接的に、すなわち、細胞、標的タンパク質、もしくはその他の生物学的実体自体の活性が依存する別の分子、補因子、もしくはタンパク質もしくはタンパク質と相互作用すること

50

により、開示化合物または医薬組成物が細胞、標的タンパク質、またはその他の生物学的実体の活性に影響を及ぼし得る方式で、近づけることを意味する。

【0072】

別段の指定がない限り、本明細書で言及される温度は、大気圧（すなわち、1気圧）に基づくものと理解されたい。

【0073】

本明細書で使用する場合、有機化合物を含めた化合物の命名は、一般名、命名に関するIUPAC、IUBMB、またはCAS勧告を用いて示され得る。1つ以上の立体化学的特徴が存在する場合、立体化学に対するCahn-Ingold-Prelog規則を用いて立体化学の優先順位、E/Z指定などを示すことができる。当業者は、名称が示されている場合、命名の慣習を用いた化合物構造の体系的分解により、または市販のソフトウェア（例えば、CHEMDRAW（商標）（Cambridge Software Corporation, U.S.A.））により、容易に化合物の構造を確認することができる。

10

【0074】

本明細書で使用する場合、「置換された」という用語は、有機化合物の全ての許容的な置換基を含むように企図されている。広い見地において、許容的な置換基には、有機化合物の非環式及び環式、分枝状及び非分枝状、炭素環式及び複素環式、ならびに芳香族及び非芳香族の置換基が含まれる。例示的な置換基としては、例えば、以下で説明されるものが挙げられる。許容的な置換基は、適切な有機化合物に対し、1つ以上であり得、かつ同じ場合も異なる場合もある。本開示の目的において、窒素などのヘテロ原子は、水素置換基及び/または、ヘテロ原子の原子価を満たす、本明細書で説明される任意の許容的な有機化合物の置換基を有し得る。本開示は、いかなる形においても、有機化合物の許容的な置換基によって限定されることを意図されていない。また、「置換」または「~で置換された」という用語は、このような置換が、置換された原子及び置換基の許容された原子価に従い、かつその置換が、安定な化合物、例えば、転位、環化、脱離などによって自発的に変換を受けない化合物をもたらすという暗黙の条件を含む。特定の態様において、反対の内容が明示的に示されない限り、個別の置換基はさらに任意選択で置換されてもよい（すなわち、さらに置換されても置換されなくてもよい）。

20

【0075】

様々な用語を定義する上で、「A¹」、「A²」、「A³」、及び「A⁴」は、本明細書では一般的な記号として様々な特定の置換基を表すために使用される。同様に、「Ar¹」、「Ar²」、「Ar³」、及び「Ar⁴」は、本明細書では一般的な記号として様々な特定のアリール置換基を表すために使用される。これらの記号は、本明細書で開示されるものに限定されず、任意の置換基とすることができ、ある場合にこれらがある特定の置換基であるように定義されているときに、別の場合には何らかの別の置換基として定義されてもよい。

30

【0076】

本明細書で使用する場合、「脂肪族」または「脂肪族基」という用語は、直鎖（すなわち、非分枝状）、分枝状、または環式（縮合、架橋、及びスピロ縮合多環式を含む）であり得る炭化水素部分を示し、完全に飽和している場合もあれば、1つ以上の不飽和の（ただし、芳香族ではない）単位を含有する場合もある。別段の指定がない限り、脂肪族基は、1~20個の炭素原子を含有する。脂肪族基としては、限定されるものではないが、直鎖状または分枝状のアルキル、アルケニル、及びアルキニル基、ならびにこれらのハイブリッド、例えば、（シクロアルキル）アルキル、（シクロアルケニル）アルキル、または（シクロアルキル）アルケニルが挙げられる。

40

【0077】

本明細書で使用する場合、「アルキル」という用語は、1~24個の炭素原子を有する分枝状または非分枝状の飽和炭化水素基、例えば、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、s-ブチル、t-ブチル、n-ペンチル、イソペンチル、s-ペンチル、ネオペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、ノニル、デシル、

50

ドデシル、テトラデシル、ヘキサデシル、エイコシル、テトラノシルである。アルキル基は、環状であっても非環状であってもよい。アルキル基は、分枝状であっても非分枝状であってもよい。また、アルキル基は、置換されていても置換されていなくてもよい。例えば、アルキル基は、本明細書で説明されるように、限定されるものではないが、アルキル、シクロアルキル、アルコキシ、アミノ、エーテル、ハロゲン化物、ヒドロキシ、ニトロ、シリル、スルホ - オキソ、またはチオールを含めた1つ以上の基で置換されてもよい。「低級アルキル」基は、1～6個（例えば、1～4個）の炭素原子を含有するアルキル基である。また、アルキル基という用語は、C1アルキル、C1 - C2アルキル、C1 - C3アルキル、C1 - C4アルキル、C1 - C5アルキル、C1 - C6アルキル、C1 - C7アルキル、C1 - C8アルキル、C1 - C9アルキル、C1 - C10アルキルなどの、

10

【0078】

本明細書全体において、「アルキル」は概して、非置換アルキル基及び置換アルキル基の両方を意味するために使用されるが、置換アルキル基は、アルキル基上の特定の置換基（単数または複数）を同定することによって本明細書で具体的に言及もされる。例えば、「ハロゲン化アルキル」または「ハロアルキル」という用語は、具体的には、1つ以上のハロゲン化物、例えばフッ素、塩素、臭素、またはヨウ素で置換されたアルキル基を意味する。代替的に、「モノハロアルキル」という用語は、具体的には、単一のハロゲン化物、例えばフッ素、塩素、臭素、またはヨウ素で置換されたアルキル基を意味する。「ポリハロアルキル」という用語は、具体的には、2つ以上のハロゲン化物で独立して置換されているアルキル基を意味し、すなわち、各ハロゲン化物置換基は、別のハロゲン化物置換基と同じハロゲン化物である必要はなく、また、ハロゲン化物置換基の複数の事例が同じ炭素上にある必要もない。「アルコキシアルキル」という用語は、具体的には、以下で説明されるように、1つ以上のアルコキシ基で置換されたアルキル基を意味する。「アミノアルキル」という用語は、具体的には、1つ以上のアミノ基で置換されたアルキル基を意味する。「ヒドロキシアルキル」という用語は、具体的には、1つ以上のヒドロキシ基で置換されたアルキル基を意味する。「アルキル」がある場合に使用され、「ヒドロキシアルキル」などの特定の用語が別の場合に使用される場合、「アルキル」という用語がさらに「ヒドロキシアルキル」などの特定の用語も意味するわけではないことを含意するようには意図されていない。

20

30

【0079】

本明細書で使用する場合、「アミノアルキル」とは、少なくとも1個の水素がアミノ基、一般には1～3つのアミノ基で置き換えられた直鎖または分枝状鎖のアルキル基を意味する。アミノアルキル基の非限定的な例としては、 $-CH_2NH_2$ 、 $-(CH_2)_2NH_2$ 、 $-CHCH_3NH_2$ 、 $-(CH_2)_2CHCH_3NH_2$ 、 $-(CH_2)_2CHNH_2$ 、 CH_2CH_3 、 $-CHCH_3(CH_2)_2NH_2$ などが挙げられる。

【0080】

本明細書で使用する場合、「アルキルアミノ」とは、アルキル基で置き換えられた少なくとも1個の水素を有するアミノ基を意味する。したがって、アルキルアミノとは $-NR^aR^b$ 基を意味する（式中、 R^a 及び R^b は、独立的にH及びアルキルから選択され、ただし、 R^a または R^b のうちの少なくとも1つがアルキルであることを条件とする）。アルキルアミノ基の非限定的な例としては、 $-NHCH_3$ 、 $-NHCH_2CH_3$ 、 $-NH(CH_2)_2CH_3$ 、 $-N(CH_3)_2$ 、 $-N(CH_3)CH_2CH_3$ 、 $-N(CH_3)(CH_2)_2CH_3$ などが挙げられる。

40

【0081】

本明細書で使用する場合、「ヒドロキシアルキル」とは、少なくとも1個の水素がヒドロキシ基、一般には1～3つのヒドロキシ基で置き換えられた直鎖または分枝状鎖のアルキル基を意味する。ヒドロキシアルキル基の非限定的な例としては、 $-CH_2OH$ 、 $-(CH_2)_2OH$ 、 $-CHCH_3OH$ 、 $-(CH_2)_2CHCH_3OH$ 、 $-(CH_2)_2CHOHCH_2CH_3$ 、 $-CHCH_3(CH_2)_2OH$ などが挙げられる。

50

【0082】

本明細書で使用する場合、「アルカンジイル」という用語は、別段の指示がない限り、炭素原子を有する2価の直鎖及び分枝状鎖の飽和炭化水素基を意味する。例えば、「C1～C6アルカンジイル」は、1～6個の炭素原子を有する2価の直鎖及び分枝状鎖の飽和炭化水素基、例えば、メチレン、1,2-エタンジイル(-CH₂CH₂-)、プロパンジイルまたは1,3-プロパンジイル(-(CH₂)₃-)、ブタンジイルまたは1,4-ブタンジイル(-(CH₂)₄-)、ペンタンジイルまたは1,5-ペンタンジイル(-(CH₂)₅-)、ヘキサジイルまたは1,6-ヘキサジイル(-(CH₂)₆-)、及びこれらの分枝状異性体(例えば、イソプロパンジイル(-CHCH₃CH₂-))を意味すると考えられる。アルカンジイル基はさらに置換されてもよく、例えば、アミノアルカンジイルまたはヒドロキシアルカンジイルとすることができる。

10

【0083】

本明細書で使用する場合、「アミノアルカンジイル」とは、少なくとも1個の水素がアミノ基、一般には1～3つのアミノ基で置き換えられた直鎖または分枝状鎖のアルカンジイル基を意味する。アミノアルカンジイル基の非限定的な例としては、-CH₂NH-、-(CH₂)₂NH-、-CHCH₃NH-、-(CH₂)₂CHCH₃NH-、-(CH₂)₂CHNH₂(CH₂)₂-、-CH₂CHNH₂(CH₂)₂-、-CH₂NH(CH₂)₂-、-(CH₂)₂NH(CH₂)₂-、-CHCH₃(CH₂)₂NH-などが挙げられる。

20

【0084】

本明細書で使用する場合、「ヒドロキシアルカンジイル」とは、少なくとも1個の水素がヒドロキシ基、一般には1～3つのヒドロキシ基で置き換えられた直鎖または分枝状鎖のアルカンジイル基を意味する。ヒドロキシアルカンジイル基の非限定的な例としては、-CHOH-、-CH₂CHOH-、-CCH₃OH-、-(CH₂)₂CCH₃OH-、-(CH₂)₂CHOH(CH₂)₂-、-CH₂CHOH(CH₂)₂-、-CHOH(CH₂)₂-、-CH₂CHOH(CH₂)₂-、-CHCH₃CH₂CHOH-などが挙げられる。

【0085】

本明細書で使用する場合、「アルコキシ」及び「アルコキシル」という用語は、エーテル結合を介して結合したアルキルまたはシクロアルキル基を意味する。すなわち、「アルコキシ」基は-OA¹として定義することができる(式中、A¹は、上記で定義されたアルキルまたはシクロアルキルである)。また、「アルコキシ」は、今説明したアルコキシ基のポリマーも含み;すなわち、アルコキシは、-OA¹-OA²または-OA¹-(OA²)_aOA³などのポリエーテルであってもよい(式中、「a」は1～200の整数であり、A¹、A²、及びA³は、アルキル及び/またはシクロアルキル基である)。

30

【0086】

本明細書で使用する場合、「芳香族基」という用語は、分子の平面の上下に非局在化した電子の環状雲を有する環構造を指し、このとき、雲は(4n+2)個の電子を含有する。芳香性についてのさらなる解説は、Morrisson and Boyd, Organic Chemistry (5th Ed., 1987)の477～497ページのChapter 13(「Aromaticity」という表題)で見出され、当該文献は参照により本明細書に援用される。「芳香族基」という用語は、アリール基及びヘテロアリール基の両方を含む。

40

【0087】

本明細書で使用する場合、「アリール」という用語は、限定されるものではないが、ベンゼン、ナフタレン、フェニル、ピフェニル、アントラセンなどを含めた任意の炭素ベースの芳香族基を含有する基である。また、アリール基は、置換されていても置換されていなくてもよい。アリール基は、限定されるものではないが、本明細書で説明されるようなアルキル、シクロアルキル、アルコキシ、アルケニル、シクロアルケニル、アルキニル、シクロアルキニル、アリール、ヘテロアリール、アルデヒド、-NH₂、カルボン酸、エ

50

ステル、エーテル、ハロゲン化物、ヒドロキシ、ケトン、アジド、ニトロ、シリル、スルホ - オキソ、またはチオールを含めた1つ以上の基で置換することができる。「ビアリアル」という用語は、アリアル基の特定のタイプであり、「アリアル」の定義に含まれる。加えて、アリアル基は、単一の環構造の場合もあれば、縮合環構造であるもしくは炭素間結合のような1つ以上の架橋基を介して結合している複数の環構造を含む場合もある。例えば、2つのアリアル基に対するビアリアルは、ナフタレンの場合のように縮合環構造を介して一緒に結合しているか、またはビフェニルの場合のように1つ以上の炭素間結合を介して結合している。

【0088】

本明細書で使用する場合、「アミン」または「アミノ」という用語は、式 - $\text{N A}^1 \text{A}^2$ によって表される（式中、 A^1 及び A^2 は独立的に、水素、または本明細書で説明されるようなアルキル、シクロアルキル、アルケニル、シクロアルケニル、アルキニル、シクロアルキニル、アリアル、またはヘテロアリアル基とすることができる）。アミノの具体的な例は、 $-\text{NH}_2$ である。

10

【0089】

本明細書で使用する場合、「カルボン酸」という用語は、式 - $\text{C}(\text{O})\text{OH}$ によって表される。

【0090】

本明細書で使用する場合、「ハロ」、「ハロゲン」、または「ハロゲン化物」という用語は互換的に使用することができ、F、Cl、Br、またはIを意味する。

20

【0091】

本明細書で使用する場合、「ヒドロキシル」または「ヒドロキシ」という用語は、式 - OH によって表される。

【0092】

本明細書で使用する場合、「ニトロ」という用語は、式 - NO_2 によって表される。

【0093】

本明細書で使用する場合、「ニトリル」または「シアノ」という用語は、式 - CN によって表される。

【0094】

「 R^1 」、「 R^2 」、「 R^3 」、...、「 R^n 」（式中、 n は整数である）は、本明細書で使用する場合、独立的に、上で挙げられた基のうちの1つ以上を有することができる。例えば、 R^1 が直鎖アルキル基である場合、アルキル基の水素原子のうちの1つは、任意選択で、ヒドロキシル基、アルコキシ基、アルキル基、ハロゲン化物で置換されてもよい。選択される基に応じて、第1の基が第2の基内に組み込まれる場合もあれば、代替的に、第1の基が第2の基に対しぶら下がっている（すなわち、結合している）場合もある。例えば、「アミノ基を含むアルキル基」という表現の場合、アミノ基はアルキル基の骨格内に組み込まれ得る。代替的に、アミノ基は、アルキル基の骨格に結合していてもよい。選択される基の性質により、第1の基が第2の基に埋め込まれるか結合するかが決定する。

30

【0095】

本明細書で説明する場合、本開示の化合物は、「任意選択で置換された」部分を含有してもよい。概して、「置換された」という用語は、「任意選択で」という用語が先行するかわりにかかわらず、指示された部分における1つ以上の水素が好適な置換基で置き換えられていることを意味する。別段の指示がない限り、「任意選択で置換された」基は、当該基のそれぞれの置換可能な位置に好適な置換基を有することができ、任意の所与の構造内の2つ以上の位置が、指定された基から選択される2つ以上の置換基で置換され得る場合、置換基は、あらゆる位置において同じであっても異なってもよい。本開示で想定される置換基の組合せは、好ましくは、安定性のまたは化学的に実現可能な化合物の形成をもたらす組合せである。また、ある特定の態様においては、反対の内容が明示的に示されない限り、個別の置換基はさらに任意選択で置換されてもよい（すなわち、さらに

40

50

置換されても置換されなくてもよい) ことも企図される。

【0096】

本明細書で使用する場合、「安定性の」という用語は、化合物であって、その生成、検出、及びある特定の態様においてはその回収、精製、ならびに本明細書で開示されている目的のうちの一つ以上のための使用を可能にする条件に供された場合に、実質的に改変されない化合物を指す。

【0097】

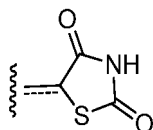
「有機残基」という用語は、炭素含有残基、すなわち、少なくとも1個の炭素原子を含む残基を定義し、限定されるものではないが、上記で定義された炭素含有基、残基、またはラジカルが含まれる。有機残基は、種々のヘテロ原子を含有する場合もあれば、酸素、窒素、硫黄、リンなどを含めたヘテロ原子を介して別の分子に結合する場合もある。有機残基の例としては、限定されるものではないが、アルキルまたは置換アルキル、アルコキシまたは置換アルコキシ、モノまたはジ置換アミノ、アミド基などが挙げられる。有機残基は、好ましくは1～18個の炭素原子、1～15個の炭素原子、1～12個の炭素原子、1～8個の炭素原子、1～6個の炭素原子、または1～4個の炭素原子を含むことができる。さらなる態様において、有機残基は、2～18個の炭素原子、2～15個の炭素原子、2～12個の炭素原子、2～8個の炭素原子、2～4個の炭素原子、または2～4個の炭素原子を含むことができる。

10

【0098】

「残基」という用語に非常に近い同義語は、「ラジカル」という用語であり、これは、明細書及び最後の請求項で使用される場合、本明細書で説明される分子の断片、基、またはサブ構造を意味し、分子がどのように調製されるかは問われない。たとえば、特定の化合物の2, 4-チアゾリジンジオンラジカルは、構造：

20



を有し、化合物の調製にチアゾリジンジオンが使用されるか否かは問われない。いくつかの実施形態において、ラジカル(例えば、アルキル)は、1つ以上の「置換基ラジカル」と結合することにより、さらに修飾することができる(すなわち、置換アルキル)。所与のラジカル内の原子の数は、本明細書の他の箇所では反対の内容が示されない限り、本開示にとって決定的なものではない。

30

【0099】

本明細書で定義及び使用する場合、「有機ラジカル」という用語は、1個以上の炭素原子を含有する。有機ラジカルは、例えば、1～26個の炭素原子、1～18個の炭素原子、1～12個の炭素原子、1～8個の炭素原子、1～6個の炭素原子、または1～4個の炭素原子を有することができる。さらなる態様において、有機ラジカルは、2～26個の炭素原子、2～18個の炭素原子、2～12個の炭素原子、2～8個の炭素原子、2～6個の炭素原子、または2～4個の炭素原子を有することができる。有機ラジカルはしばしば、有機ラジカルの炭素原子の少なくとも一部に結合した水素を有する。無機原子を含まない有機ラジカルの一例は、5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-2-ナフチルラジカルである。いくつかの実施形態において、有機ラジカルは、それに結合しているかまたはその中で結合している1～10個の無機ヘテロ原子(ハロゲン、酸素、硫黄、窒素、リンなどを含む)を含有することができる。有機ラジカルの例としては、限定されるものではないが、アルキル、置換アルキル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、一置換アミノ、二置換アミノ、アシルオキシ、シアノ、カルボキシ、カルボアルコキシ、アルキルカルボキサミド、置換アルキルカルボキサミド、ジアルキルカルボキサミド、置換ジアルキルカルボキサミド、アルキルスルホニル、アルキルスルホニル、チオアルキル、チオハロアルキル、アルコキシ、置換アルコキシ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、アリール、置換アリー

40

50

ル、ヘテロアリアル、複素環、または置換複素環ラジカルが挙げられ、これらの用語は本明細書の他の箇所で定義されている。ヘテロ原子を含む有機ラジカルのいくつかの非限定的な例としては、アルコキシラジカル、トリフルオロメトキシラジカル、アセトキシラジカル、ジメチルアミノラジカルなどが挙げられる。

【0100】

本明細書で定義及び使用する場合、「無機ラジカル」は、炭素原子を含有せず、そのため炭素以外の原子のみを含む。無機ラジカルは、水素、窒素、酸素、ケイ素、リン、硫黄、セレン、及びハロゲン（例えば、フッ素、塩素、臭素、及びヨウ素）から選択される原子の結合した組合せを含み、これらは、個別に存在する場合もあれば、化学的に安定した組合せで一緒に結合する場合もある。無機ラジカルは、一緒に結合した10個以下、または好ましくは1～6個もしくは1～4個の上記に挙げた無機原子を有する。無機ラジカルの例としては、限定されるものではないが、アミノ、ヒドロキシ、ハロゲン、ニトロ、チオール、硫酸、リン酸、及び一般的に知られている無機ラジカルが挙げられる。無機ラジカルは、周期表の金属元素（例えば、アルカリ金属、アルカリ土類金属、遷移金属、ランタニド金属、またはアクチニド金属）と結合していないが、このような金属イオンは、場合によって、硫酸塩、リン酸塩、または類似のアニオン性無機ラジカルなどのアニオン性無機ラジカルに対する医薬的に許容されるカチオンとして機能することができる。無機ラジカルは、本明細書の他の箇所で具体的に別の内容が示されない限り、メタロイド元素（例えば、ボロン、アルミニウム、ガリウム、ゲルマニウム、ヒ素、スズ、鉛、もしくはテルル）または希ガス元素を含まない。

10

20

【0101】

本明細書で使用する場合、「誘導体」という用語は、親化合物（例えば、本明細書で開示化合物）の構造に由来する構造を有し、その構造が本明細書で開示される構造に十分に類似し、特許請求対象の化合物と同じもしくは類似の活性及び有用性を示す、または前駆体として、特許請求対象の化合物と同じもしくは類似の活性及び有用性を誘導することが当業者に予測される化合物を意味する。例示的な誘導体としては、親化合物の塩、エステル、アミド、エステルまたはアミドの塩、及びN-オキシドが挙げられる。

【0102】

本明細書で説明される化合物は、1つ以上の二重結合を含有することができ、したがって、潜在的にシス/トランス（E/Z）異性体及びその他の立体構造異性体を生じることがある。反対の内容が記載されない限り、本開示は、全てのこのような考えられる異性体、及びこのような異性体の混合物を含む。

30

【0103】

反対の内容が記載されない限り、実線のみで示され楔または破線で示されない化学結合を有する式は、各々の考えられる同位体（例えば、各々のエナンチオマー及びジアステレオマー）や、同位体の混合物（例えば、ラセミまたはスケールミック混合物）を企図している。本明細書で説明される化合物は、1つ以上の不斉中心を含有することができ、したがって、潜在的にジアステレオマー及び光学異性体を生じることがある。反対の内容が記載されない限り、本開示は、全てのこのような考えられるジアステレオマーに加えてそのラセミ混合物、その実質的に純粋な分解エナンチオマー、全ての考えられる幾何異性体、及びその医薬的に許容される塩を含む。立体異性体の混合物及び単離された特定の立体異性体も含まれる。このような化合物を調製するのに使用される合成手順の途中で、または当業者に知られているラセミ化及びエピマー化手順を使用する際に、このような手順の生成物が立体異性体の混合物である場合がある。

40

【0104】

多くの有機化合物が、平面偏光の面を回転する能力を有する光学活性形態で存在する。光学活性化合物を説明する際、そのキラル中心（単数または複数）の周りの分子の絶対配置を示すために接頭語D及びLまたはR及びSが使用される。接頭語d及びlまたは（+）及び（-）は、化合物の平面偏光の回転のサインを示すために用いられ、（-）またはlは化合物が左旋性であることを意味する。（+）またはdが接頭に来る化合物は右旋性

50

である。所与の化学構造において、立体異性体と呼ばれるこれらの化合物は、互いに重ね合わせることができない鏡像であること以外は同一である。特定の立体異性体はエナンチオマーとも称され、このような異性体の混合物はしばしばエナンチオマー混合物と呼ばれる。エナンチオマーの50:50混合物は、ラセミ混合物と呼ばれる。本明細書で説明される化合物の多くは、1つ以上のキラル中心を有することができ、そのため異なるエナンチオマー形態で存在し得る。所望の場合、キラル炭素はアスタリスク(*)で示され得る。開示式でキラル炭素への結合が直線で示されている場合、キラル炭素の(R)及び(S)両方の配置が、したがって両方のエナンチオマー及びその混合物が式に包含される。当技術分野で使用する場合、キラル炭素の周囲の絶対配置を特定することが所望される場合、キラル炭素への結合の一方はくさび形(平面より上にある原子との結合)で示すことができ、他方は一連またはくさび形の短い平行線(平面より下にある原子との結合)で示すことができる。Cahn-Ingold-Prelogシステムを使用して、(R)または(S)配置をキラル炭素に割り当てることができる。

10

【0105】

本明細書で説明される化合物は、その天然同位体存在量の原子及び非天然存在量の原子両方を含む。開示化合物は、その同位体標識または同位体置換化合物と同一だが、1つ以上の原子が、自然界で典型的に見られる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によって置き換えられているという事実による化合物であり得る。本開示の化合物に組み込むことができる同位体の例としては、水素、炭素、窒素、酸素、硫黄、フッ素、及び塩素の同位体、例えば、それぞれ、 ^2H 、 ^3H 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{15}N 、 ^{18}O 、 ^{17}O 、 ^{35}S 、 ^{18}F 、及び ^{36}Cl が挙げられる。化合物はさらにそのプロドラッグを含み、前述の同位体及び/または他の原子の他の同位体を含有する当該化合物または当該プロドラッグの医薬的に許容される塩は、本開示の範囲内にある。ある特定の本開示の同位体標識化合物、例えば、 ^3H 及び ^{14}C などの放射性同位体が組み込まれた化合物は、薬物及び/または基質組織分布アッセイで有用である。トリチウム標識(すなわち ^3H)同位体及び炭素14(すなわち ^{14}C)同位体は、調製の容易さ及び検出可能性から特に好ましい。さらに、より重い同位体(例えば、重水素、すなわち ^2H)による置換は、より大きい代謝安定性(例えば、*in vivo*の半減期増加または投薬要件の低減)に起因するある特定の治療的利点をもたらし得るため、一部の状況では好まれ得る。本開示の同位体標識化合物及びそのプロドラッグは、概して、下記の手順を行うことにより、非同位体標識試薬の代わりに容易に入手可能な同位体標識試薬を用いることにより、調製することができる。

20

30

【0106】

本開示で説明される化合物は、溶媒和物として存在することができる。場合によっては、溶媒和物を調製するのに使用される溶媒は水溶液であり、その場合の溶媒和物はしばしば水和物と称される。化合物は、水和物として存在することができ、これは例えば、溶媒または水溶液からの結晶化によって得ることができる。これに関連して、1、2、3、または任意の数の溶媒または水分子は、本開示に従う化合物と合わせて溶媒和物及び水和物を形成することができる。反対の内容が記載されない限り、本開示は、全てのこのような考えられる溶媒和物を含む。

40

【0107】

「共結晶」という用語は、非共有結合的相互作用を通じて安定性を得る2つ以上の分子の物理的会合を意味する。この分子複合体の1つ以上の構成要素が、結晶格子の枠組みを安定させる。ある特定の事例では、ゲスト分子が無水物または溶媒和物として結晶格子に組み込まれる(例えば、“Crystal Engineering of the Composition of Pharmaceutical Phases. Do Pharmaceutical Co-crystals Represent a New Path to Improved Medicines?” Almarasson, O., et al., The Royal Society of Chemistry, 1889-1896, 2004を参照)。共結晶の例としては、p-トルエンシルホ

50

ン酸及びベンゼンスルホン酸が挙げられる。

【0108】

化学物質は、多形形態または修飾物と称される異なる秩序状態で存在する固体を形成することが知られている。多形物質の異なる修飾物は、その物理的特性が大きく異なり得る。本開示に従う化合物は、異なる多形形態で存在することができ、特定の修飾物が準安定であることが可能である。反対の内容が記載されない限り、本開示は、全てのこのような考えられる多形形態を含む。

【0109】

ある特定の材料、化合物、組成物、及び構成要素は、商業的に入手するか、または当業者に広く知られている技法を用いて容易に合成することができる。例えば、開示化合物及び組成物を調製する際に使用される出発材料及び試薬は、Aldrich Chemical Co., (Milwaukee, Wis.), Acros Organics (Morris Plains, N.J.), Fisher Scientific (Pittsburgh, Pa.), もしくはSigma (St. Louis, Mo.)などの商業的供給業者から入手可能であり、または当業者に知られている方法により、Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis, Volumes 1-17 (John Wiley and Sons, 1991); Rodd's Chemistry of Carbon Compounds, Volumes 1-5 and Supplementals (Elsevier Science Publishers, 1989); Organic Reactions, Volumes 1-40 (John Wiley and Sons, 1991); March's Advanced Organic Chemistry, (John Wiley and Sons, 4th Edition); 及び Larock's Comprehensive Organic Transformations (VCH Publishers Inc., 1989)などの文献に記載された手順に従って調製することができる。

【0110】

別段の明記がない限り、本明細書に記載されたいかなる方法も、そのステップが特定の順序で実施されることを要件として解釈されるようには決して意図されていない。したがって、方法の請求項は、実際には、そのステップによって従うべき順序を挙げているのではなく、また、請求項または説明で、ステップが特定の順序に限定されることを別の形で具体的に記載するものでもなく、いかなる点においても順序が推論されることは決して意図されていない。このことは、ステップまたは操作フローの配置に関する論理的事項、文法的な構成もしくは句読法に由来する平易な意味、及び明細書内で説明される実施形態の数またはタイプを含めた、解釈のための任意の考えられる非明示的な基盤についても当てはまる。

【0111】

本開示の組成物を調製するのに使用される構成要素が開示され、さらに、本明細書で開示される方法内で使用される組成物自体も開示される。これら及びその他の材料が本明細書で開示されており、これらの材料の組合せ、サブセット、相互作用、群などが開示されている場合、これらの化合物の各々の様々な個別的及び集合的な組合せの具体的な言及は明示的に開示することができないが、各々が本明細書で具体的に企図され説明されることを理解されたい。例えば、特定の化合物が開示及び論じられ、化合物を含めた複数の分子に対しなされ得る複数の変更が論じられる場合、具体的に企図されるのは、反対の内容が記載されない限り、化合物のあらゆる組合せ及び並べ替えならびに可能な変更である。したがって、分子A、B、及びCのクラスが分子D、E、及びFのクラスに加えて開示され、組合せ分子の例A~Dが開示される場合、各々が個別に挙げられない場合も、各々は個別のかつ集合的に企図された意味の組合せであり、A~E、A~F、B~D、B~E、B~F、C~D、C~E、及びC~Fが開示されると見なされる。同様に、これらの任意のサブセットまたは組合せも開示される。したがって、例えば、A~E、B~F、及びC~

10

20

30

40

50

Eのサブグループが開示されると見なされる。この概念は、本出願の全ての態様（限定されるものではないが、本開示の組成物を作製及び使用方法におけるステップを含む）に適用される。したがって、実施することができる様々な追加のステップが存在する場合、これらの追加のステップの各々が、本開示の方法の任意の特定の実施形態または実施形態の組合せと共に実施することができるものと理解されたい。

【0112】

本明細書で開示される組成物がある特定の機能を有することを理解されたい。本明細書では、開示機能を実施するためのある特定の構造的要件が開示されており、開示される構造に関連する同じ機能を実施することができる様々な構造が存在することや、これらの構造が典型的には同じ結果を達成することを理解されたい。

10

【0113】

本明細書では、ジヒドロオロト酸デヒドロゲナーゼ（DHODH）を阻害することができる、DHODHの阻害によって治療することができる疾患または障害に対し治療的または臨床的有用性を有する化合物が説明される。また、本明細書では、開示化合物を合成する方法も説明される。また、本明細書では、開示化合物をそれを必要とする対象に投与方法も説明される。いくつかの態様において、対象は、DHODH活性に関連する疾患または障害、例えば、癌、T細胞増殖に関連する障害もしくは疾患、または移植片対宿主病を有し得る。本開示のその他の組成物、化合物、方法、特徴、及び利点は、以下の図面及び詳細な説明、及び実施例を検討すれば、当業者には明らかであるか、または明らかになるであろう。全てのこのような追加的な組成物、化合物、特徴、及び利点は、本記載内に含まれ、本開示の範囲内であり、添付の特許請求の範囲であるように意図されている。

20

【0114】

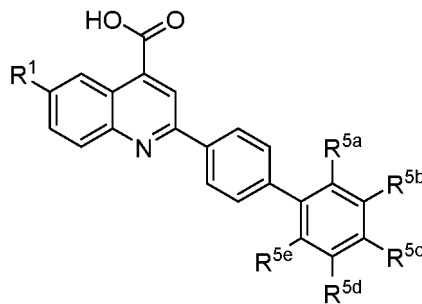
化合物。

様々な態様において、開示化合物は、ジヒドロオロト酸デヒドロゲナーゼの阻害剤として有用な3,4,6,8-置換-2-([1,1'-ビフェニル]-4-イル)キノリンアナログであり、これは、様々な臨床的状態（例えば、癌、移植片対宿主病、及びT細胞増殖に関連する障害）における治療薬剤として使用される。

【0115】

開示されるのは、下記構造によって表される式を有する化合物であって、

30



式中、 R^1 が、水素、ハロゲン、 $-SF_5$ 、 $-CN$ 、 $-N_3$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-CF_3$ 、及び $-CF_2CF_3$ から選択され、 R^{5a} 、 R^{5b} 、 R^{5c} 、 R^{5d} 、及び R^{5e} のうちの一つが、構造： $-R^{20}$ 、 $-R^{30}-A^1-R^{40}$ 、 $-A^1-R^{40}$ 、 $-A^1-R^{30}-A^2-R^{40}$ 、もしくは $-A^1-R^{30}-A^2-R^{40}-A^3-R^{41}$ によって表される式を有する群から選択され（式中、 A^1 は、 $-O-$ 及び $-NR^{50}-$ から選択され（式中、 R^{50} は、 $-C_1-C_{10}$ アミノアルキル、 $-C_1-C_{10}$ アルキルアミノ、及び $-C_1-C_{10}$ ヒドロキシアルキルから選択される）、 A^2 は、 $-O-$ 及び $-NR^{60}-$ から選択され（式中、 R^{60} は、 $-C_1-C_{10}$ アミノアルキル、 $-C_1-C_{10}$ アルキルアミノ、及び $-C_1-C_{10}$ ヒドロキシアルキルから選択される）、 A^3 は、 $-O-$ 及び $-NR^{70}-$ から選択され（式中、 R^{70} は、 $-C_1-C_{10}$ アミノアルキル、 $-C_1-C_{10}$ アルキルアミノ、及び $-C_1-C_{10}$ ヒドロキシアルキルから選択される）、

40

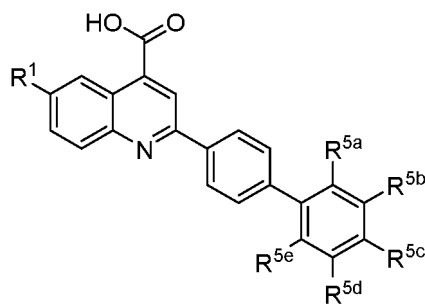
50

R^{20} は、ハロゲン、 $-C1-C10$ アルキルアミノ、及び $-C1-C10$ アルコキシから選択され、 R^{30} は、 $-C1-C10$ アルカンジイル、 $-C1-C10$ アミノアルカンジイル、及び $-C1-C10$ ヒドロキシアルカンジイルから選択され、 R^{40} 及び R^{41} は、独立的に、 $-C1-C10$ アルキル、 $-C1-C10$ アミノアルキル、 $-C1-C10$ ヒドロキシアルキル、及び $-(CH_2)_n Ar^1$ から選択される（式中、 n は、1、2、及び3から選択される整数であり、 Ar^1 は、ハロゲン、 $-SF_5$ 、 $-CN$ 、 $-N_3$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-C1-C3$ アルキル、 $-C1-C3$ アルコキシ、 $-C1-C3$ ハロアルキル、 $-C1-C3$ アミノアルキル、 $-C1-C3$ アルキルアミノ、 $-C1-C3$ ハロアルキルアミノ、 $-C1-C3$ ヒドロキシアルキル、 $-C1-C3$ ハロヒドロキシアルキル、シクロアルキル、及びヘテロシクロアルキルから独立的に選択される1、2、または3つの基で置換されたフェニル基である）、 R^{5a} 、 R^{5b} 、 R^{5c} 、 R^{5d} 、及び R^{5e} のうちの4つが、独立的に、水素、ハロゲン、 $-SF_5$ 、 $-CN$ 、 $-N_3$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-CF_3$ 、及び $-CF_2CF_3$ から選択される、化合物、またはその医薬的に許容される塩である。

10

【0116】

また、下記構造によって表される式を有する化合物であって、



20

式中、 R^1 が、水素、ハロゲン、 $-SF_5$ 、 $-CN$ 、 $-N_3$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-CF_3$ 、及び $-CF_2CF_3$ から選択され、 R^{5a} が、構造： $-R^{20}$ 、 $-R^{30}-A^1-R^{40}$ 、 $-A^1-R^{40}$ 、 $-A^1-R^{30}-A^2-R^{40}$ 、もしくは $-A^1-R^{30}-A^2-R^{40}-A^3-R^{41}$ によって表される式を有する群から選択され（式中、 A^1 は、 $-O-$ 及び $-NR^{50}$ から選択され（式中、 R^{50} は、 $-C1-C10$ アミノアルキル、 $-C1-C10$ アルキルアミノ、及び $-C1-C10$ ヒドロキシアルキルから選択される）、 A^2 は、 $-O-$ 及び $-NR^{60}$ から選択され（式中、 R^{60} は、 $-C1-C10$ アミノアルキル、 $-C1-C10$ アルキルアミノ、及び $-C1-C10$ ヒドロキシアルキルから選択される）、 A^3 は、 $-O-$ 及び $-NR^{70}$ から選択され（式中、 R^{70} は、 $-C1-C10$ アミノアルキル、 $-C1-C10$ アルキルアミノ、及び $-C1-C10$ ヒドロキシアルキルから選択される）、 R^{20} は、ハロゲン、 $-C1-C10$ アルキルアミノ、及び $-C1-C10$ アルコキシから選択され、 R^{30} は、 $-C1-C10$ アルカンジイル、 $-C1-C10$ アミノアルカンジイル、及び $-C1-C10$ ヒドロキシアルカンジイルから選択され、 R^{40} 及び R^{41} の各々は、独立的に、 $-C1-C10$ アルキル、 $-C1-C10$ アミノアルキル、 $-C1-C10$ ヒドロキシアルキル、及び $-(CH_2)_n Ar^1$ から選択され（式中、 n は、1、2、及び3から選択される整数であり、 Ar^1 は、ハロゲン、 $-SF_5$ 、 $-CN$ 、 $-N_3$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-C1-C3$ アルキル、 $-C1-C3$ アルコキシ、 $-C1-C3$ ハロアルキル、 $-C1-C3$ アミノアルキル、 $-C1-C3$ アルキルアミノ、 $-C1-C3$ ハロアルキルアミノ、 $-C1-C3$ ヒドロキシアルキル、 $-C1-C3$ ハロヒドロキシアルキル、シクロアルキル、及びヘテロシクロアルキルから独立的に選択される1、2、または3つの基で置換されたフェニル基である）、 R^{5b} 、 R^{5c} 、 R^{5d} 、及び R^{5e} の各々が、独立的に、水素、ハロゲン、 $-SF_5$ 、 $-CN$ 、 $-N_3$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-CF_3$ 、及び $-CF_2CF_3$ から選択される、化合物、またはその医薬的に許容される塩も開示される。

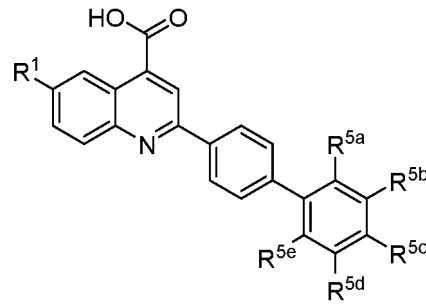
30

40

【0117】

50

また、下記構造によって表される式を有する化合物であって、



10

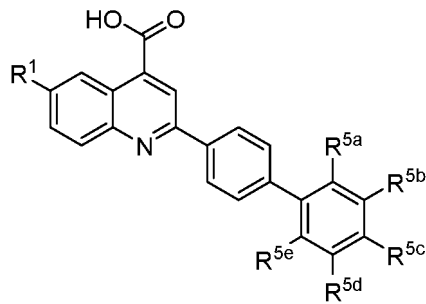
式中、 R^1 が、水素、ハロゲン、 $-SF_5$ 、 $-CN$ 、 $-N_3$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-CF_3$ 、及び $-CF_2CF_3$ から選択され、 R^{5b} が、構造： $-R^{20}$ 、 $-R^{30}-A^1-R^{40}$ 、 $-A^1-R^{40}$ 、 $-A^1-R^{30}-A^2-R^{40}$ 、もしくは $-A^1-R^{30}-A^2-R^{40}-A^3-R^{41}$ によって表される式を有する群から選択され（式中、 A^1 は、 $-O-$ 及び $-NR^{50}-$ から選択され（式中、 R^{50} は、 $-C1-C10$ ヒドロキシアルキル、 $-C1-C10$ ヒドロキシアルキル、及び $-C1-C10$ ヒドロキシアルキルから選択される）、 A^2 は、 $-O-$ 及び $-NR^{60}-$ から選択され（式中、 R^{60} は、 $-C1-C10$ ヒドロキシアルキル、 $-C1-C10$ ヒドロキシアルキル、及び $-C1-C10$ ヒドロキシアルキルから選択される）、 A^3 は、 $-O-$ 及び $-NR^{70}-$ から選択され（式中、 R^{70} は、 $-C1-C10$ ヒドロキシアルキル、 $-C1-C10$ ヒドロキシアルキル、 $-C1-C10$ ヒドロキシアルキルから選択される）、 R^{20} は、ハロゲン、 $-C1-C10$ ヒドロキシアルキル、及び $-C1-C10$ アルコキシから選択され、 R^{30} は、 $-C1-C10$ アルカンジイル、 $-C1-C10$ アミノアルカンジイル、及び $-C1-C10$ ヒドロキシアルカンジイルから選択され、 R^{40} 及び R^{41} の各々は、独立的に、 $-C1-C10$ アルキル、 $-C1-C10$ ヒドロキシアルキル、 $-C1-C10$ ヒドロキシアルキル、及び $-(CH_2)_n Ar^1$ から選択され（式中、 n は、1、2、及び3から選択される整数であり、 Ar^1 は、ハロゲン、 $-SF_5$ 、 $-CN$ 、 $-N_3$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-C1-C3$ アルキル、 $-C1-C3$ アルコキシ、 $-C1-C3$ ハロアルキル、 $-C1-C3$ ヒドロキシアルキル、 $-C1-C3$ ヒドロキシアルキル、 $-C1-C3$ ハロアルキルアミノ、 $-C1-C3$ ヒドロキシアルキル、 $-C1-C3$ ハロヒドロキシアルキル、シクロアルキル、及びヘテロシクロアルキルから独立的に選択される1、2、または3つの基で置換されたフェニル基である）、 R^{5b} 、 R^{5c} 、 R^{5d} 、及び R^{5e} の各々が、独立的に、水素、ハロゲン、 $-SF_5$ 、 $-CN$ 、 $-N_3$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-CF_3$ 、及び $-CF_2CF_3$ から選択される、化合物、またはその医薬的に許容される塩も開示される。

20

30

【0118】

また、下記構造によって表される式を有する化合物であって、



40

式中、 R^1 が、水素、ハロゲン、 $-SF_5$ 、 $-CN$ 、 $-N_3$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-CF_3$ 、及び $-CF_2CF_3$ から選択され、 R^{5c} が、構造： $-R^{20}$ 、 $-R^{30}-A^1-R^{40}$ 、 $-A^1-R^{40}$ 、 $-A^1-R^{30}-A^2-R^{40}$ 、もしくは $-A^1-R^{30}-A^2-R^{40}-A^3-R^{41}$ によって表される式を有する群から選択され（式中、 A^1 は、 $-$

50

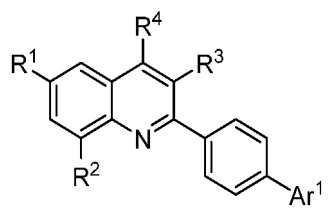
O - 及び - NR^{5 0} - から選択され (式中、R^{5 0} は、- C 1 - C 1 0 アミノアルキル、
 - C 1 - C 1 0 アルキルアミノ、及び - C 1 - C 1 0 ヒドロキシアルキルから選択される
)、A² は、- O - 及び - NR^{6 0} - から選択され (式中、R^{6 0} は、- C 1 - C 1 0 ア
 ミノアルキル、- C 1 - C 1 0 アルキルアミノ、及び - C 1 - C 1 0 ヒドロキシアルキル
 から選択される)、A³ は、- O - 及び - NR^{7 0} - から選択され (式中、R^{7 0} は、-
 C 1 - C 1 0 アミノアルキル、- C 1 - C 1 0 アルキルアミノ、及び - C 1 - C 1 0 ヒド
 ロキシアルキルから選択される)、R^{2 0} は、ハロゲン、- C 1 - C 1 0 アルキルアミノ
 、及び - C 1 - C 1 0 アルコキシから選択され、R^{3 0} は、- C 1 - C 1 0 アルカンジ
 イル、- C 1 - C 1 0 アミノアルカンジイル、及び - C 1 - C 1 0 ヒドロキシアルカンジ
 イルから選択され、R^{4 0} 及び R^{4 1} の各々は、独立的に、- C 1 - C 1 0 アルキル、- C
 1 - C 1 0 アミノアルキル、- C 1 - C 1 0 ヒドロキシアルキル、及び - (CH₂)_n A
 r¹ から選択され (式中、n は、1、2、及び 3 から選択される整数であり、Ar¹ は、
 ハロゲン、- SF₅、- CN、- N₃、- OH、- NH₂、- C 1 - C 3 アルキル、- C
 1 - C 3 アルコキシ、- C 1 - C 3 ハロアルキル、- C 1 - C 3 アミノアルキル、- C 1
 - C 3 アルキルアミノ、- C 1 - C 3 ハロアルキルアミノ、- C 1 - C 3 ヒドロキシア
 ルキル、- C 1 - C 3 ハロヒドロキシアルキル、シクロアルキル、及びヘテロシクロアル
 キルから独立的に選択される 1、2、または 3 つの基で置換されたフェニル基である)、
 R^{5 a}、R^{5 b}、R^{5 d}、及び R^{5 e} の各々が、独立的に、水素、ハロゲン、- SF₅、
 - CN、- N₃、- OH、- NH₂、- CF₃、及び - CF₂CF₃ から選択される、化
 合物、またはその医薬的に許容される塩も開示される。

10

20

【0119】

また、下記構造によって表される式を有する化合物であって、



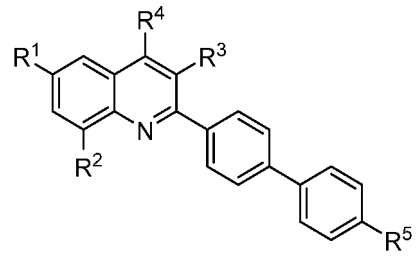
式中、Ar¹ が、ハロゲン、- OH、- O (C 1 - C 7 アルキル)、- (C 1 - C 7 アル
 カンジイル) - OH、- O (C 1 - C 7 アルカンジイル) - OH、- CH₂O (C 1 - C
 7 アルキル)、- (CH₂)₂O (C 1 - C 7 アルキル)、C 1 - C 7 ハロアルキル、-
 O (C 1 - C 7 ハロアルキル)、及び C 1 - C 7 ヒドロキシアルキルから選択される 1、
 2、または 3 つの基で独立的に置換されたフェニルであり、R¹ 及び R² の各々が、それ
 ぞれ独立的に、水素、ハロゲン、- SF₅、- CN、- N₃、- OH、- NH₂、- CF
 3、- CF₂CF₃、及び Ar² から選択され (式中、Ar² は、ハロゲン、- SF₅、
 - CN、- N₃、- OH、- NH₂、- CF₃、及び - CF₂CF₃ ; から独立的に選択
 される 1、2、または 3 つの基で置換されたフェニル基である)、R¹ 及び R² のうちの
 少なくとも 1 つが、水素ではなく、R³ が、水素及び C 1 - C 7 アルキルから選択され、
 R⁴ が、- S (O)_j R^{1 0}、- (C = O) OR^{1 1}、及び - (C = O) NR^{1 2 a} R<sup>1
 2 b</sup> である (式中、j は、0、1、及び 2 から選択される整数であり、R^{1 0} は、水素、
 C 1 - C 3 アルキル、C 1 - C 3 ヒドロキシアルキル、及び C 1 - C 3 ハロアルキルから
 選択され、R^{1 1} は、水素、C 1 - C 3 アルキル、C 1 - C 3 ヒドロキシアルキル、及び
 C 1 - C 3 ハロアルキルから選択され、R^{1 2 a} 及び R^{1 2 b} の各々は、独立的に、水素
 、C 1 - C 3 アルキル、C 1 - C 3 ヒドロキシアルキル、及び C 1 - C 3 ハロアルキルか
 ら選択される)、化合物、またはその医薬的に許容される塩も開示される。

30

40

【0120】

また、下記構造によって表される式を有する化合物であって、



式中、 R^1 及び R^2 の各々が、それぞれ独立的に、水素、ハロゲン、 $-SF_5$ 、 $-CN$ 、 $-N_3$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-CF_2CF_3$ 、及び Ar^2 から選択され（式中、 Ar^2 は、ハロゲン、 $-SF_5$ 、 $-CN$ 、 $-N_3$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-CF_3$ 、及び $-CF_2CF_3$ から選択される 1、2、または 3 つの基で置換されたフェニル基である）、 R^1 及び R^2 のうちの少なくとも 1 つが水素ではなく、 R^3 が、水素及び C1 - C7 アルキルから選択され、 R^4 が、 $-S(O)_j R^{10}$ 、 $-(C=O)OR^{11}$ 、及び $-(C=O)NR^{12a}R^{12b}$ であり（式中、 j は、0、1、及び 2 から選択される整数であり、 R^{10} は、水素、C1 - C3 アルキル、C1 - C3 ヒドロキシアルキル、及び C1 - C3 ハロアルキルから選択され、 R^{11} は、水素、C1 - C3 アルキル、C1 - C3 ヒドロキシアルキル、及び C1 - C3 ハロアルキルから選択され、 R^{12a} 及び R^{12b} の各々が、独立的に、水素、C1 - C3 アルキル、C1 - C3 ヒドロキシアルキル、及び C1 - C3 ハロアルキルから選択される）、 R^5 が、 $-OH$ 、 $-O(C1 - C7 \text{アルキル})$ 、 $-(C1 - C7 \text{アルカンジール}) - OH$ 、 $-CH_2O(C1 - C7 \text{アルキル})$ 、 $-(CH_2)_2O(C1 - C7 \text{アルキル})$ 、及び C1 - C7 ヒドロキシアルキルから選択される、化合物、またはその医薬的に許容される塩も開示される。

【0121】

様々な態様において、本明細書では、開示化合物が、さらにその生物学的等価物を含むことが企図されている。「生物学的等価物」という用語は、ほぼ等しい分子の形状及びボリュウム、ほぼ同じ電子の分布を有し、類似の物理的及び生物学的特性を示す化合物または基を意味する。このような等価物の例には、(i) フッ素及び水素、(ii) オキソ及びチア、(iii) ヒドロキシル及びアミド、(iv) カルボニル及びオキシム、(v) カルボキシレート及びテトラゾールがある。このような生物学的等価物の置換えの例は文献に見出すことができ、このような文献の例には、(i) Burger A, *Relation of chemical structure and biological activity* (Medicinal Chemistry Third ed., Burger A, ed.; Wiley-Interscience; New York, 1970, 64 - 80); (ii) Burger, A.; "Isosterism and bioisosterism in drug design"; *Prog. Drug Res.* 1991, 37, 287 - 371; (iii) Burger A, "Isosterism and bioanalogy in drug design", *Med. Chem. Res.* 1994, 4, 89 - 92; (iv) Clark R D, Ferguson A M, Cramer R D, "Bioisosterism and molecular diversity", *Perspect. Drug Discovery Des.* 1998, 9/10/11, 213 - 224; (v) Koyanagi T, Haga T, "Bioisosterism in agrochemicals", *ACS Symp. Ser.* 1995, 584, 15 - 24; (vi) Kubinyi H, "Molecular similarities. Part 1. Chemical structure and biological activity", *Pharm. Unserer Zeit* 1998, 27, 92 - 106; (vii) Lipinski C A.; "Bioisosterism in drug design"; *Annu. Rep. Med. Chem.* 1986, 21, 283 - 91; (viii) Patani G A, LaVoie E J, "Biois

osterism: A rational approach in drug design", Chem. Rev. (Washington, D. C.) 1996, 96, 3147-3176; (ix) Soskic V, Joksimovic J, "Bioisosteric approach in the design of new dopaminergic/serotonergic ligands", Curr. Med. Chem. 1998, 5, 493-512 (x) Thornber C W, "Isosterism and molecular modification in drug design", Chem. Soc. Rev. 1979, 8, 563-80がある。

【0122】

さらなる態様において、生物学的等価体は、電子の周辺層が実質的に同一とみなされ得る原子、イオン、または分子である。生物学的等価体という用語は、通常、全体の分子自体に対し、全体の分子の一部を意味するように使用される。生物学的等価性の置換えは、第1の生物学的等価体の生物学的活性を維持するまたはわずかに修飾することを期待して、ある生物学的等価体を使用して別のものを置き換えることを伴う。したがって、この場合の生物学的等価体は、類似のサイズ、形状、及び電子密度を有する原子または原子の群である。エステル、アミド、またはカルボン酸の好ましい生物学的等価体は、水素結合許容性のための2つの部位を含有する化合物である。1つの実施形態において、エステル、アミド、またはカルボン酸の生物学的等価体は、5員単環式ヘテロアリアル環であり、例えば、任意選択で置換された1H-イミダゾリル、任意選択で置換されたオキサゾリル、1H-テトラゾリル、[1, 2, 4]トリアゾリル、または任意選択で置換された[1, 2, 4]オキサジアゾリルである。

【0123】

様々な態様において、開示化合物はさらに、その同位体標識または同位体置換されたバリエーション、すなわち、説明されている化合物と同一だが、1つ以上の原子が、自然界で典型的に見られる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によって置換えられているという事実による化合物を含むことが企図されている。本開示の化合物に組み込むことができる同位体の例としては、水素、炭素、窒素、酸素、リン (phosphorous)、フッ素、及び塩素の同位体、例えば、それぞれ、 ^2H 、 ^3H 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{15}N 、 ^{18}O 、 ^{17}O 、 ^{35}S 、 ^{18}F 、及び ^{36}Cl が挙げられる。化合物はさらにそのプロドラッグを含み、前述の同位体及び/または他の原子の他の同位体を含有する当該化合物または当該プロドラッグの医薬的に許容される塩は、本開示の範囲内にある。ある特定の本開示の同位体標識化合物、例えば、 ^3H 及び ^{14}C などの放射性同位体が組み込まれた化合物は、薬物及び/または基質組織分布アッセイで有用である。トリチウム標識 (すなわち ^3H) 同位体及び炭素 14 (すなわち ^{14}C) 同位体は、調製の容易さ及び検出可能性から特に好ましい。さらに、より重い同位体 (例えば、重水素、すなわち ^2H) による置換は、より大きい代謝安定性 (例えば、*in vivo*の半減期増加または投薬要件の低減) に起因するある特定の治療的利点をもたらし得るため、一部の状況では好まれ得る。本開示の同位体標識化合物及びそのプロドラッグは、概して、下記の手順を行うことにより、非同位体標識試薬の代わりに容易に入手可能な同位体標識試薬を用いることにより、調製することができる。

【0124】

様々な態様において、開示化合物は、少なくとも1つの不斉中心を有することができ、また、ラセミ体の形態、純粋なエナンチオマー及び/もしくはジアステレオマーの形態で、またはこのようなエナンチオマー及び/もしくはジアステレオマーの混合物の形態で存在することができる。立体異性体は、任意の割合の混合物で存在することができる。いくつかの態様において、これが可能であることを条件として、開示化合物は互変異性体の形態で存在することができる。

【0125】

したがって、それ自体知られている方法を使用して、例えば、1つ以上のキラル中心を

10

20

30

40

50

有しラセミ体として生じる開示化合物を分離して、光学異性体、すなわちエナンチオマーまたはジアステレオマーとすることができる。この分離は、キラル相のカラム分離によって、または光学活性溶媒からの再結晶によって、または光学活性の酸または塩基を用いて、または光学活性試薬（例えば、光学活性アルコール）を用いて誘導体化し、次に残基を切断することによって、もたらすことができる。

【0126】

様々な態様において、開示化合物は、共結晶の形態をとることができる。「共結晶」という用語は、非共有結合的相互作用を通じて安定性を得る2つ以上の分子の物理的会合を意味する。この分子複合体の1つ以上の構成要素が、結晶格子の枠組みを安定させる。ある特定の事例では、ゲスト分子が無水物または溶媒和物として結晶格子に組み込まれる（例えば、“Crystal Engineering of the Composition of Pharmaceutical Phases. Do Pharmaceutical Co-crystals Represent a New Path to Improved Medicines?” Almarasson, O., et al., The Royal Society of Chemistry, 1889-1896, 2004を参照）。好ましい共結晶としては、p-トルエンスルホン酸及びベンゼンスルホン酸が挙げられる。

10

【0127】

「医薬的に許容される共結晶」という用語は、製剤の他の成分に適合し製剤のレシピエントに有害ではない共結晶を意味する。

20

【0128】

さらなる態様において、開示化合物は、溶媒和物として、詳細には開示化合物の水和物として単離することができ、これは例えば、溶媒または水溶液からの結晶化によって得ることができる。これに関連して、1、2、3、または任意の数の溶媒和物または水分子は、本開示に従う化合物と合わせて溶媒和物及び水和物を形成することができる。

【0129】

開示化合物は、無機または有機酸に由来する塩の形態で使用することができる。医薬的に許容される塩としては、開示化合物中に存在する酸性基または塩基性基の塩が挙げられる。好適な医薬的に許容される塩としては、塩基付加塩が挙げられ、これにはアルカリ金属塩（例えば、ナトリウムまたはカリウム塩）、アルカリ土類金属塩（例えば、カルシウムまたはマグネシウム塩）、及び好適な有機リガンドで形成された塩（例えば、4級アンモニウム塩）が含まれる。これらは、薬物化合物を好適な医薬的に許容される塩基と反応させることによって同様に調製することができる。塩は、本開示の化合物の最終単離及び精製の間 *in situ* で、または最終単離の後に、開示化合物の遊離塩基機能（例えば、2級もしくは3級アミン）を好適な無機もしくは有機酸と反応させることによって、または開示化合物の遊離酸機能（例えば、カルボン酸）を好適な無機もしくは有機塩基と反応させることによって、調製することができる。

30

【0130】

酸付加塩は、開示化合物の最終単離及び精製の間 *in situ* で、または1つ以上の窒素基を含む部分を好適な酸と反応させることによって、調製することができる。様々な態様において、医薬的に許容される酸付加塩を形成するのに用いることができる酸としては、塩酸、硫酸、及びリン酸などの無機酸、ならびにシュウ酸、マレイン酸、コハク酸、及びクエン酸などの有機酸が挙げられる。さらなる態様において、塩としては、限定されるものではないが、さらに以下のものが挙げられる：塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、硝酸塩、硫酸塩、重硫酸塩、リン酸塩、酸性リン酸塩、イソニコチン酸塩、酢酸塩、乳酸塩、サリチル酸塩、クエン酸塩、酒石酸塩、パントテン酸塩、重酒石酸塩、アスコルビン酸塩、コハク酸塩、マレイン酸塩、ゲンチシン酸塩、フマル酸塩、グルコン酸塩、グルクロン酸塩 (*glucuronate*)、サッカリン酸塩、ギ酸塩、安息香酸塩、グルタミン酸塩、メタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩、酪酸塩、ショウノウ酸塩、ショウノウスルホン酸塩、ジグルコ

40

50

ン酸塩、グリセロリン酸塩、ヘミ硫酸塩、ヘプタン酸塩、ヘキサン酸塩、フマル酸塩、塩酸塩、2-ヒドロキシエタンスルホン酸塩（イセチオン酸塩）、ニコチン酸塩、2-ナフトレンスルホン酸塩、シュウ酸塩、ペクチン酸塩、過硫酸塩、3-フェニルプロピオン酸塩、ピクリン酸塩、ピバル酸塩、プロピオン酸塩、コハク酸塩、酒石酸塩、チオシアン酸塩、リン酸塩、グルタミン酸塩、重炭酸塩、ウンデカン酸塩、及びバモ酸塩（すなわち、1,1'-メチレン-ビス-(2-ヒドロキシ-3-ナフトエート)）。また、塩基性窒素含有基は、例えば、ハロゲン化低級アルキル（例えば、塩化、臭化、及びヨウ化メチル、エチル、プロピル、及びブチル）、硫化ジアルキル（例えば、硫化ジメチル、ジエチル、ジブチル、及びジアミル）、長鎖ハロゲン化物（例えば、塩化、臭化、及びヨウ化デシル、ラウリル、ミリスチル、及びステアリル）、ハロゲン化アラキル（例えば、臭化ベンジル及びフェネチル）ならびにその他の薬剤を用いて4級化することができる。

10

【0131】

塩基付加塩は、本開示の化合物を最終的に単離及び精製する間に *in situ* で、あるいは別々に、カルボン酸部分を、医薬的に許容される金属カチオンの好適な塩基（例えば、水酸化物、炭酸塩、もしくは重炭酸塩）と、または有機1級、2級、もしくは3級アミンと反応させることによって、調製することができる。医薬的に許容される塩としては、限定されるものではないが、アルカリ及びアルカリ土類金属に基づくカチオン、例えば、ナトリウム、リチウム、カリウム、カルシウム、マグネシウム、アルミニウム塩など、ならびに無毒性アンモニウム、4級アンモニウム、及びアミンカチオン（限定されるものではないが、アンモニウム、テトラメチルアンモニウム、テトラエチルアンモニウム、メチルアミン、ジメチルアミン、トリメチルアミン、トリエチルアミン、エチルアミンなどを含む）が挙げられる。塩基付加塩の形成に有用なその他の代表的な有機アミンとしては、ジエチルアミン、エチレンジアミン、エタノールアミン、ジエタノールアミン、ピペラジンなどが挙げられる。さらなる態様において、医薬的に許容される塩の調製で使用する塩基としては、以下のものが挙げられる：アンモニア、L-アルギニン、ベネタミン、ベンザチン、水酸化カルシウム、コリン、デアノール、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、エタノールアミン、エチレンジアミン、N-メチル-グルカミン、ヒドラバミン、1H-イミダゾール、L-リジン、水酸化マグネシウム、4-(2-ヒドロキシエチル)-モルホリン、ピペラジン、水酸化カリウム、1-(2-ヒドロキシエチル)-ピロリジン、2級アミン、水酸化ナトリウム、トリエタノールアミン、トロメタミン、及び水酸化亜鉛。

20

30

【0132】

開示化合物は、分解分子の構成要素として好都合に利用することができる。したがって、様々な態様において、開示化合物は、タンパク質分解標的化複合体または標的化されたタンパク質分解複体内のリガンド、リンカー、または隣接する化学構造として使用することができる。例えば、タンパク質分解標的化キメラ（PROTAC: Proteolysis Targeting Chimera）技術は、現代の薬物開発プログラムで現状直面する課題の多くに対処する潜在可能性を備えた急速に台頭しつつある代替的な療法戦略である。PROTAC技術は、プロテアソームによるユビキチン化及び除去のために標的タンパク質を動員する小分子を採用する（例えば、Bondeson and Crews, *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. 2017 Jan 6; 57: 107-123; Lai et al. *Angew Chem Int Ed Engl*. 2016 Jan 11; 55(2): 807-810; 及びPCT出願第PCT/US2018/061573号を参照）。

40

【0133】

さらなる態様において、開示化合物はさらに、タンパク質分解標的化キメラ（PROTAC）との結合を含むことができ、これにより、細胞内ユビキチン-プロテアソームシステムとの相互作用をもたらして標的タンパク質を選択的に分解することができる。例えば、いくつかの事例では、任意の1つ以上の化合物が、タンパク質分解機能を有する組成物、キメラ、融合物、または複合体を形成するように利用され得る。いくつかの例示的な複

50

合体としては、タンパク質標的化キメラ (PROTAC) またはデグロニミドを挙げることができる。当業者が理解するように、このような複合体は、タンパク質分解に関する細胞プロセスを合体してまたは合わせて特定の標的タンパク質にすることができ、このとき、細胞機構及び標的タンパク質は、リガンド、リンカー、または隣接する化学構造によって複合体化される。

【0134】

化合物を作製する方法。

1つの態様において、本開示は、ジヒドロオロト酸デヒドロゲナーゼ (DHODH) の阻害剤として有用な化合物を作製する方法に関し、この化合物は、DHODH機能不全に関連する臨床的状態、疾患、及び障害ならびにDHODHが関与するその他の疾患の治療で有用であり得る。1つの態様において、本開示は、開示合成操作に関する。さらなる態様において、開示化合物は、本明細書で説明される合成方法の生成物を含む。さらなる態様において、開示化合物は、本明細書で説明される合成方法によって生成された化合物を含む。またさらなる態様において、本開示は、開示方法の生成物の治療有効量と、医薬的に許容される担体とを含む、医薬組成物を含む。またさらなる態様において、本開示は、医薬を製造するための方法であって、開示化合物のいずれかの少なくとも1つの化合物または開示方法の少なくとも1つの生成物を医薬的に許容される単体または希釈剤と合わせることを含む、方法を含む。

10

【0135】

本開示の化合物は、文献で知られているか、実験セクションで例示されているか、または当業者には明らかである他の標準的な操作に加えて、開示スキームに示された反応を用いることによって調製することができる。以下の実施例は、本開示がより十分に理解されるように示されるものであり、例示的なものに過ぎず、限定的なものとして解釈されるべきではない。明快性のため、複数の置換基が本明細書で開示される定義下で許容される場合、置換基がより少ない例が示され得る。

20

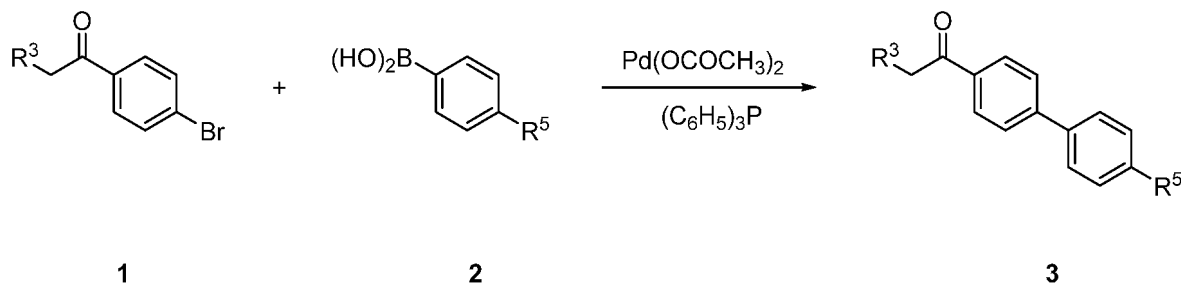
【0136】

各々の開示方法がさらに、追加のステップ、操作、及び/または構成要素を含み得ることが企図されている。また、任意の1つ以上のステップ、操作、及び/または構成要素が、任意選択で本開示から省略され得ることも企図されている。開示方法が開示化合物をもたらすために使用することができることを理解されたい。また、開示方法の生成物が開示組成物、キット、及び使用で用いることができることも理解されたい。

30

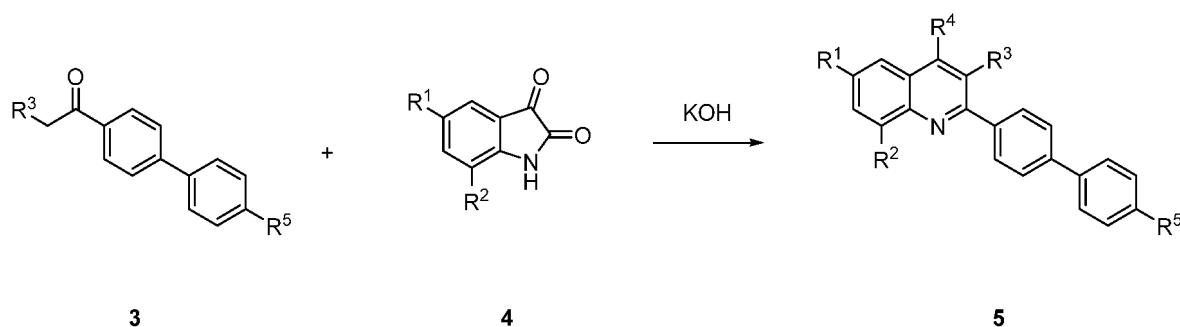
【0137】

1つの態様において、本開示の3, 4, 6, 8-置換-2-([1, 1'-ビフェニル] -4-イル)キノリンアナログは、一般的に、以下に示す合成スキームによって調製することができる。



40

ステップ1 (Suzuki-Miyaura反応)。

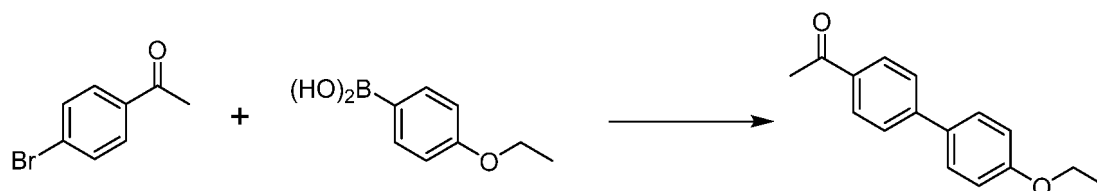


ステップ 2 (P f i t z i n g e r 反 応) 。

10

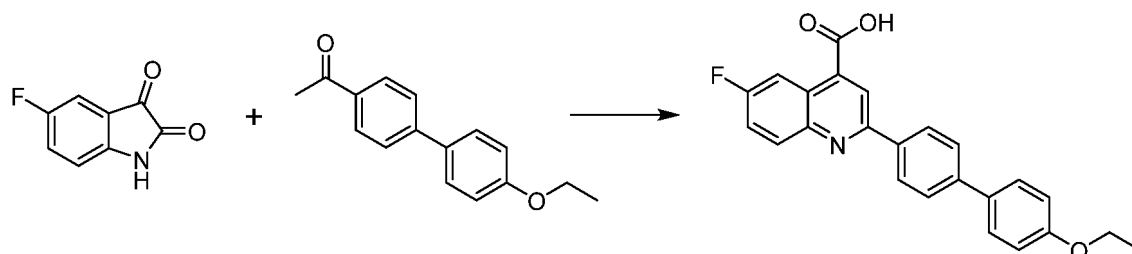
【 0 1 3 8 】

化合物は、一般的な形態で表され、置換基は本明細書の他の箇所での化合物の説明で記されている。より具体的な例を以下に示す。



ステップ 1 (S u z u k i - M i y a u r a 反 応) 。

20



ステップ 2 (P f i t z i n g e r 反 応) 。

30

【 0 1 3 9 】

1つの態様において、本開示の化合物、例えば、式 5 の化合物は、上記のような 2 ステップの反応で調製することができる。簡潔に述べると、式 5 の化合物の合成は、式 1 及び 2 の化合物の反応を伴うステップ 1 で開始して、式 3 の化合物が得られる。式 1 の化合物、すなわち、4 - ハロ置換フェノンアナログ、例えば、4 - プロモアセトフェノン、及び式 2 の化合物、すなわち、適切に置換されたフェニルボロン酸、例えば、4 - エトキシフェニルボロン酸は、商業的な供給元から得ることができ、または文献で説明されている方法に従って当業者が容易に調製することができる。例えば、4 - プロモフェノンも 4 - エトキシフェニルボロン酸も共に市販されている。式 1 及び 2 の化合物の反応は、典型的には、好適な溶媒（例えば、1 - プロパノール）中式 1 の化合物：式 2 の化合物のモル比約 5 ~ 25 : 1 で、酢酸パラジウム及びトリフェニルホスフィンの存在下、好適な温度（例えば、約 75 ~ 約 200）で、好適な時間の間（例えば、約 10 分 ~ 約 2 時間）、反応が完了することを確実にするために行う。次いで、反応物を好適な温度（例えば、室温）まで冷却して（次いでさらに（例えば、約 0 まで）冷却してもよい）、好適な結晶（濾過によって収集することができる）を得る。その他の好適な生成物を単離する方法は、当業者には明らかであろう。

40

【 0 1 4 0 】

ステップ 2 で、ステップ 1 から単離した式 3 の化合物を式 4 の化合物と反応させて、上に示されるように所望の式 5 の開示化合物を得る。簡潔に述べると、適切なイサチンの混合物、すなわち、式 4 の化合物（例えば、5 - フルオロイサチン（5 - フルオロインドリン - 2 , 3 - ジオン））及び好適な塩基（例えば、水酸化カリウム水溶液（33%））を

50

穏やかに攪拌及び加熱する。この溶液に、式4の化合物に対しおよそ等モルの量の式3の化合物（例えば、1-(4'-エトキシ-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)エタン-1-オン）及び好適な溶媒のスラリーを使用してスラリー（例えば、エタノール）を調製する。次いで、反応混合物を好適な温度（例えば、還流または約70～約200）まで好適な時間の間（例えば、約10分～約3時間）、反応が完了することを確実にするために加熱する。次いで、反応物を好適な温度（例えば、室温）まで冷却して（次いでさらに（例えば、約0まで）冷却してもよい）、好適な結晶（濾過によって収集することができる）を得る。その他の好適な生成物を単離する方法は、当業者には明らかであろう。生成物は、例えば、以下のCpd3で説明されるように、残留溶媒が存在する場合はさらに精製してもよい。

10

【0141】

医薬組成物。

様々な態様において、本開示は、少なくとも1つの開示化合物、開示方法の少なくとも1つの生成物、またはこれらの医薬的に許容される塩の治療有効量を含む医薬組成物に関する。本明細書で使用する場合、「医薬的に許容される担体」とは、医薬的に許容される希釈剤、防腐剤、抗酸化剤、可溶化剤、乳化剤、着色剤、放出剤、コーティング剤、甘味料、香味及び芳香剤、ならびにアジュバントのうちの1つ以上を意味する。開示医薬組成物は、単位剤形で好都合に提示することができ、薬学及び製薬学の分野で周知されている任意の方法によって調製することができる。

20

【0142】

さらなる態様において、開示医薬組成物は、活性成分としての少なくとも1つの開示化合物、開示方法の少なくとも1つの生成物、またはこれらの医薬的に許容される塩の治療有効量と、医薬的に許容される担体と、任意選択で1つ以上のその他の治療薬剤と、任意選択で1つ以上のアジュバントとを含む。開示医薬組成物には、経口、経直腸、局所、経肺、経鼻、及び非経口投与に適したものが含まれるが、任意の所与の場合における最も好適な経路は、特定の宿主や、活性成分が投与される状態の性質及び重症度に依存する。さらなる態様において、開示医薬組成物は、経口、経鼻、経吸入、非経口、癌近傍（*paracancerally*）、経粘膜、経皮、筋肉内、静脈内、皮内、皮下、腹腔内、心室内、頭蓋内、及び腫瘍内投与できるように製剤化することができる。

30

【0143】

本明細書で使用する場合、「非経口投与」は、ボラス注射または注入、ならびに静脈内、筋肉内、動脈内、髄腔内、嚢内、眼窩内、心臓内、皮内、腹腔内、経気管、皮下、表皮下、関節内、被膜下、くも膜下、脊髄内、硬膜外、及び胸骨内の注射及び注入による投与を含む。

【0144】

様々な態様において、本開示はさらに、医薬的に許容される担体または希釈剤と、活性薬剤としての開示化合物、開示作製方法の生成物、医薬的に許容される塩、その水和物、その溶媒和物、その多形体、またはその立体化学異性体形態の治療有効量とを含む、医薬組成物にも関する。さらなる態様において、開示化合物、開示作製方法の生成物、医薬的に許容される塩、その水和物、その溶媒和物、その多形体、もしくはその立体化学異性体形態、またはこれらの任意の下位群もしくは組合せは、投与目的のために様々な医薬形態に製剤化することができる。

40

【0145】

医薬的に許容される塩は、医薬的に許容される無毒性の塩基または酸から調製することができる。治療使用向けには、開示化合物の塩は、対イオンが医薬的に許容される塩である。しかし、医薬的に許容されない酸及び塩基の塩も、例えば医薬的に許容される化合物の調製または精製では有用となる場合がある。医薬的に許容されるかされないかにかかわらず、全ての塩が本開示により企図されている。医薬的に許容される酸及び塩基付加塩は、開示化合物が形成可能な治療活性無毒性の酸及び塩基付加塩形態を含むように意図されている。

50

【0146】

様々な態様において、酸性の基または部分（例えば、カルボン酸基）を含む開示化合物は、医薬的に許容される塩を調製するのに使用することができる。例えば、このような開示化合物は、好適な無機または有機塩基を用いた処理を含む単離ステップを含むことができる。場合によっては、最初に医薬的に許容されない塩として反応混合物から化合物を単離し、次いで酸性試薬を用いた処理によって後者を単純に遊離酸化合物に戻す変換を行い、次に遊離酸を医薬的に許容される塩基付加塩に変換することが実際的には望ましいことがある。このような塩基付加塩は、従来の技法を用いて、例えば、対応する酸性化合物を所望の薬理的に許容されるカチオンを含有する水溶液で処理し、次いで得られた溶液を好ましくは減圧下で蒸発乾固させることにより、容易に調製することができる。代替的に、酸性化合物の低級アルカノール溶液及び所望のアルカリ金属アルコキッドと一緒に混合し、次いで得られた溶液を前述と同じ方法で蒸発乾固させることにより、このような塩基付加塩を調製することもできる。

10

【0147】

塩基化合物の医薬的に許容される塩基付加塩を調製するのに使用することができる塩基は、無毒性の塩基付加塩、すなわち、薬理的に許容されるカチオン（例えば、アルカリ金属カチオン（例えば、リチウム、カリウム、及びナトリウム）、アルカリ土類金属カチオン（例えば、カルシウム及びマグネシウム））を含有する塩、アンモニウム、またはその他の水溶性アミン付加塩、例えば、N-メチルグルカミン-（メグルミン）、低級アルカノールアンモニウム、及びその他のこのような有機アミンの塩基を形成することができる塩基である。さらなる態様において、医薬的に許容される無毒性の有機塩基に由来するものとしては、1級、2級、及び3級アミン、ならびに環式アミン及び置換アミン（例えば、天然及び合成の置換アミン）が挙げられる。様々な態様において、このような医薬的に許容される無毒性の有機塩基としては、限定されるものではないが、アンモニア、メチルアミン、エチルアミン、プロピルアミン、イソプロピルアミン、4つのブチルアミン異性体のいずれか、ベタイン、カフェイン、コリン、ジメチルアミン、ジエチルアミン、ジエタノールアミン、ジプロピルアミン、ジイソプロピルアミン、ジ-n-ブチルアミン、N,N'-ジベンジルエチレンジアミン、ピロリジン、ペペリジン、モルホリン、トリメチルアミン、トリエチルアミン、トリプロピルアミン、トロメタミン、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、キヌクリジン、ピリジン、キノリン及びイソキノリン、ベンザチン、N-メチル-D-グルカミン、エチレンジアミン、N-エチルモルホリン、N-エチルペペリジン、グルカミン、グルコサミン、メチルグルカミン、モルホリン、ペペラジン、ペペリジン、ポリアミン樹脂、プロカイン、プリン、テオプロミン、ヒドラバミン塩、ならびにアミノ酸を含む塩、例えば、ヒスチジン、アルギニン、リジンなどが挙げられる。前述の塩形態は、酸を用いた処理により、変換して遊離酸形態に戻すことができる。

20

30

【0148】

様々な態様において、プロトン化可能な基または部分（例えば、アミノ基）を含む開示化合物は、医薬的に許容される塩を調製するのに使用することができる。例えば、このような開示化合物は、好適な無機または有機酸を用いた処理を含む単離ステップを含むことができる。場合によっては、最初に医薬的に許容されない塩として反応混合物から化合物を単離し、次いで塩基性試薬を用いた処理によって後者を単純に遊離塩基化合物に戻す変換を行い、次に遊離塩基を医薬的に許容される酸付加塩に変換することが実際的には望ましいことがある。このような酸付加塩は、従来の技法を用いて、例えば、対応する塩基性化合物を所望の薬理的に許容されるアニオンを含有する水溶液で処理し、次いで得られた溶液を好ましくは減圧下で蒸発乾固させることにより、容易に調製することができる。代替的に、開示化合物の遊離塩基形態を好適な医薬的に許容される無毒性の無機または有機酸で処理することにより、このような酸付加塩を調製することもできる。

40

【0149】

医薬的に許容される酸付加塩を調製するのに使用することができる酸は、無毒性の酸付

50

加塩、すなわち、対応する無機及び有機酸から形成された薬理的に許容されるアニオンを含有する塩を形成することができる酸である。例示的な、ただし非限定的な無機酸としては、塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸などが挙げられる。例示的な、ただし非限定的な有機酸としては、酢酸、ベンゼンスルホン酸、安息香酸、ショウノウスルホン酸、クエン酸、エタンスルホン酸、フマル酸、グルコン酸、グルタミン酸、イセチオン酸、乳酸、マレイン酸、リンゴ酸、マンデル酸、メタンスルホン酸、ムチン酸、パモ酸、パントテン酸、コハク酸、酒石酸、p-トルエンスルホン酸などが挙げられる。さらなる態様において、酸付加塩は、臭化水素酸、塩酸、マレイン酸、リン酸、硫酸、及び酒石酸から形成されたアニオンを含む。

【0150】

実際的には、本開示の化合物またはその医薬的に許容される塩は、活性成分として、従来の医薬配合技法に従って医薬担体と密接に混和して合わせることができる。担体は、投与（例えば、経口または非経口（静脈内を含む））に所望される調製形態に応じて幅広い種類の形態をとることができる。したがって、本開示の医薬組成物は、経口投与に適した別々の単位（例えば、カプセル、カシェ剤、または錠剤）として提示することができ、各単位は所定量の活性成分を含有する。さらに、組成物は、粉末、顆粒、または溶液、水性液体中の懸濁液、非水性液体、水中油型乳剤もしくは油中水型乳剤として提示することができる。上記で挙げた一般的な剤形に加えて、本開示の化合物及び/またはその医薬的に許容される塩（単数または複数）は、制御放出手段及び/または送達デバイスによって投与することもできる。組成物は、任意の薬学の方法によって調製することができる。概して、このような方法としては、活性成分を1つ以上の必要な成分を構成する担体と会合させるステップを含む。概して、組成物は、活性成分を液体担体もしくは微粉固体担体またはこの両方と一様にまたは密接に混合することによって調製される。次いで、生成物は、好都合に整形して所望の体裁にすることができる。

【0151】

前述の医薬組成物を単位剤形で製剤化することは、投与を容易にし薬用量を均一にするために特に有利である。本明細書で使用する場合、「単位剤形」という用語は、単位薬用量として好適な物理的に別々の単位を意味し、各単位は、必要とされる医薬担体と共に所望の効果をもたらすように計算された活性成分の所定量を含む。すなわち、「単位剤形」は、全ての活性及び不活性の成分が好適なシステム内で合わせられており、患者または患者に薬物を投与する者が、単一の容器またはパッケージを開封でき、2つ以上の容器またはパッケージからのいかなる構成要素も一緒に混合する必要がないようにする単一用量を意味するように解釈される。単位剤形の典型例は、経口投与用の錠剤（分割錠またはコーティング錠を含む）、カプセル、または丸薬；注射用溶液または懸濁液のための単回用量バイアル；経腸投与用の坐薬；粉末パッケージ；ウェハース；及びこれらの複数の分離物（*segregated multiples*）である。この単位剤形リストは、いかなる形においても限定的であるようには意図されておらず、単に単位剤形の典型例を表すように意図されている。

【0152】

本明細書で開示される医薬組成物は、活性成分としての本開示の化合物（またはその医薬的に許容される塩）と、医薬的に許容される担体と、任意選択で1つ以上の追加の治療薬剤とを含む。様々な態様において、開示医薬組成物は、医薬的に許容される担体と、開示化合物またはその医薬的に許容される塩とを含むことができる。さらなる態様において、開示化合物またはその医薬的に許容される塩は、1つ以上のその他の治療活性化合物と組み合わせた医薬組成物にも含めることができる。本発明の組成物には、経口、経直腸、局所、及び非経口（皮下、筋肉内、及び静脈内を含む）投与に適したものが含まれるが、任意の所与の場合における最も好適な経路は、特定の宿主や、活性成分が投与される状態の性質及び重症度に依存する。医薬組成物は、単位剤形で好都合に提示することができ、薬学の分野で周知されている任意の方法によって調製することができる。

【0153】

本明細書で説明される材料及び方法に有用な剤形を作製するための技法及び組成物は、例えば以下の文献で説明されている：Modern Pharmaceuticals, Chapters 9 and 10 (Banker & Rhodes, Editors, 1979); Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets (Lieberman et al., 1981); Ansel, Introduction to Pharmaceutical Dosage Forms 2nd Edition (1976); Remington's Pharmaceutical Sciences, 17th ed. (Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1985); Advances in Pharmaceutical Sciences (David Ganderton, Trevor Jones, Eds., 1992); Advances in Pharmaceutical Sciences Vol 7. (David Ganderton, Trevor Jones, James McGinity, Eds., 1995); Aqueous Polymeric Coatings for Pharmaceutical Dosage Forms (Drugs and the Pharmaceutical Sciences, Series 36 (James McGinity, Ed., 1989); Pharmaceutical Particulate Carriers: Therapeutic Applications: Drugs and the Pharmaceutical Sciences, Vol 61 (Alain Rolland, Ed., 1993); Drug Delivery to the Gastrointestinal Tract (Ellis Horwood Books in the Biological Sciences. Series in Pharmaceutical Technology; J. G. Hardy, S. S. Davis, Clive G. Wilson, Eds.); Modern Pharmaceuticals Drugs and the Pharmaceutical Sciences, Vol 40 (Gilbert S. Banker, Christopher T. Rhodes, Eds.).

【0154】

本明細書で説明される化合物は、典型的には、意図される投与形態において、及び従来の医薬の慣例と整合して好適に選択される好適な医薬用の希釈剤、賦形剤、増量剤、または担体（本明細書では医薬的に許容される担体、または担体と称される）と混合して投与される。送達可能な化合物は、経口、経直腸、局所、静脈内注射、または非経口投与に適した形態をとる。担体には固体または液体が含まれ、担体のタイプは、使用される投与タイプに基づいて選択される。化合物は、化合物の既知の量を有する薬用量として投与することができる。

【0155】

投与を容易にするため、経口投与は好ましい剤形とすることができ、錠剤及びカプセルは、固体の医薬用担体が明らかに用いられる場合には最も有利な経口用剤形に相当する。ただし、臨床的集団（例えば、年齢及び臨床的状态の重症度）や使用する特定の開示化合物の溶解性特性などによっては、その他の剤形が好適となる場合もある。したがって、開示化合物は、丸薬、粉末、顆粒、エリキシル、チンキ、懸濁液、シロップ、及び乳剤などの経口用剤形で使用することができる。経口用剤形用の組成物を調製する際は、任意の好都合な医薬媒体を用いることができる。例えば、水、グリコール、油、アルコール、香味剤、防腐剤、着色剤などを使用して経口用液体調製物（例えば、懸濁液、エリキシル、及び溶液）を形成することができ、一方、担体（例えば、デンプン、糖、微結晶性セルロース、希釈剤、造粒剤、滑沢剤、結合剤、崩壊剤など）を使用して、経口用固体調製物（例えば、粉末、カプセル、及び錠剤）を形成することができる。投与を容易にするため、固体の医薬用担体が用いられる場合は、錠剤及びカプセルが好ましい経口用薬用量単位となる。任意選択で、錠剤は、標準的な水性または非水性の技法によってコーティングされてもよい。

【 0 1 5 6 】

経口用剤形の開示医薬組成物は、1つ以上の医薬用賦形剤及び/または添加物を含むことができる。好適な賦形剤及び添加剤の非限定的な例としては、ゼラチン、天然糖（例えば、粗糖または乳糖）、レシチン、ペクチン、デンプン（例えば、トウモロコシデンプンまたはアミロース）、デキストラン、ポリビニルピロリドン、ポリビニルアセテート、アラビアゴム、アルギン酸、チロース、タルカム、ヒカゲノカズラ、シリカゲル（例えば、コロイド性）、セルロース誘導体（例えば、セルロースヒドロキシ基が低級飽和アルコール及び/または低級飽和脂肪族オキシアルコールで部分的にエーテル化したセルロースエーテル、例えば、メチルオキシプロピルセルロース、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート）、脂肪酸及び12～22個の炭素原子を有する脂肪酸のマグネシウム、カルシウム、またはアルミニウム塩、特に飽和状態（例えば、ステアリン酸塩）、乳化剤、油及び脂肪、特に植物性（例えば、ピーナツ油、ヒマシ油、オリーブ油、ゴマ油、綿実油、トウモロコシ油、麦芽油、ヒマワリ種油、タラ肝油、各々の場合において任意選択で水和されてもよい）；飽和脂肪酸 $C_{12}H_{24}O_2 \sim C_{18}H_{36}O_2$ のグリセロールエステル及びポリグリセロールエステルならびにこれらの混合物（グリセロールヒドロキシ基が全体または部分的でもエステル化が可能（例えば、モノ -、ジ -、及びトリグリセリド））；医薬的に許容される1価または多価のアルコール及びポリグリコール、例えば、ポリエチレングリコール及びその誘導体、脂肪族の飽和または不飽和脂肪酸（2～22個の炭素原子、特に10～18個の炭素原子）と1価の脂肪酸アルコール（1～20個の炭素原子）または多価アルコール（例えば、グリコール、グリセロール、ジエチレングリコール、ペンタエリスリトール（pentacrythritol）、ソルビトール、マンニトールなど）とのエステル（任意選択でエーテル化されてもよい）、クエン酸と1級アルコールとのエステル、酢酸、尿素、安息香酸ベンジル、ジオキソラン、グリセロホルマル（glyceroformal）、テトラヒドロフルフリルアルコール、C1-C12アルコールとのポリグリコールエーテル、ジメチルアセトアミド、ラクトアミド、ラクテート、エチルカーボネート、シリコーン（特に中粘度のポリジメチルシロキサン）、炭酸カルシウム、炭酸ナトリウム、リン酸カルシウム、リン酸ナトリウム、炭酸マグネシウムなどが挙げられる。

10

20

【 0 1 5 7 】

経口用剤形を調製する際に有用なその他の補助物質は、崩壊を引き起こす補助物質（いわゆる崩壊剤）、例えば、架橋ポリビニルピロリドン、カルボキシメチルデンプンナトリウム、カルボキシメチルセルロースナトリウム、または微結晶性セルロースである。従来のコーティング物質も経口用剤形を生成するのに使用することができる。例として考えられ得るコーティング物質は、アクリル酸及び/もしくはメタクリル酸ならびに/またはこれらのエステルの重合体及び共重合体；アンモニウム基含量の低いアクリル酸及びメタクリル酸エステルの共重合体（例えば、Eudragit R RS）、アクリル酸及びメタクリル酸エステルならびにトリメチルアンモニウムメタクリレートの共重合体（例えば、Eudragit R RL）；ポリビニルアセテート；脂肪、油、ワックス、脂肪アルコール；ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレートまたはアセテートスクシネート；セルロースアセテートフタレート；デンプンアセテートフタレート及びポリビニルアセテートフタレート、カルボキシメチルセルロース；メチルセルロースフタレート、-フタレートスクシネート及びメチルセルロースフタル酸半エステル；ゼイン；エチルセルロース及びエチルセルローススクシネート；セラック、グルテン；エチルカルボキシエチルセルロース；エタクリレート-マレイン酸無水物コポリマー；マレイン酸無水物-ビニルメチルエーテルコポリマー；スチロール-マレイン酸共重合体；2-エチル-ヘキシル-アクリレートマレイン酸無水物；クロトン酸-ビニルアセテートコポリマー；グルタミン酸/グルタミン酸エステルコポリマー；カルボキシメチルエチルセルロースグリセロールモノオクタノエート；セルロースアセテートスクシネート；ポリアルギニンなどである。

30

40

【 0 1 5 8 】

開示経口用剤形でのコーティング物質として考えられ得る可塑化剤は、クエン酸及び酒

50

石酸エステル（アセチル - トリエチルシトレート、アセチルトリブチル - 、トリブチル - 、トリエチル - シトレート）；グリセロール及びグリセロールエステル（グリセロールジアセテート、 - トリアセテート、アセチル化モノグリセリド、ヒマシ油）；フタル酸エステル（ジブチル - 、ジアミル - 、ジエチル - 、ジメチル - 、ジプロピル - フタレート）、ジ - （2 - メトキシ - または2 - エトキシエチル） - フタレート、エチルフタリルグリコレート、ブチルフタリルエチルグリコレート、及びブチルグリコレート；アルコール（プロピレングリコール、様々な鎖長のポリエチレングリコール）、アジピン酸エステル（アジピン酸ジエチル、ジ - （2 - メトキシ - または2 - エトキシエチル） - アジピン酸エステル；ベンゾフェノン；ジエチル - 及びジブチルセバシン酸エステル、コハク酸ジブチル、酒石酸ジブチル；ジエチレングリコールジプロピオネート；エチレングリコールジアセテート、ジブチレート、ジプロピオネート；リン酸トリブチル、トリブチリン、ポリエチレングリコールソルビタンモノオレエート（ポリソルベート50などのポリソルベート）；ソルビタンモノオレエートなどである。

10

20

30

40

50

【0159】

さらに、好適な結合剤、滑沢剤、崩壊剤、着色剤、香味剤、流れ誘導剤（flow-inducing agent）、及び融解剤も担体として含めることができる。用いられる医薬用担体は、例えば、固体、液体、または気体である。固体担体の例としては、限定されるものではないが、乳糖、白土、スクロース、グルコース、メチルセルロース、リン酸二カルシウム、硫酸カルシウム、マンニトール、ソルビトールタルク、デンプン、ゼラチン、寒天、ペクチン、アラビアゴム、ステアリン酸マグネシウム、及びステアリン酸が挙げられる。液体担体の例には、糖シロップ、ピーナツ油、オリーブ油、及び水がある。気体担体の例としては、二酸化炭素及び窒素が挙げられる。

【0160】

様々な態様において、結合剤としては、例えば、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乳糖、トウモロコシ甘味料、天然及び合成ゴム、例えば、アラビアゴム、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、ワックスなどを挙げるができる。これらの剤形で使用される滑沢剤としては、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が挙げられる。さらなる態様において、崩壊剤としては、例えば、デンプン、メチルセルロース、寒天、ベントナイト、キサントガムなどを挙げるができる。

【0161】

様々な態様において、経口用剤形（例えば、固体剤形）は、標的化可能な薬物担体またはプロドラッグとしてのポリマーに結合した開示化合物を含むことができる。薬物の制御放出を達成する際に有用である好適な生分解性ポリマーとしては、例えば、ポリ乳酸、ポリグリコール酸、ポリ乳酸とポリグリコール酸とのコポリマー、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、ポリジヒドロピラン、ポリシアノアシレート、及びヒドロゲル、好ましくは共有結合的架橋したヒドロゲルが挙げられる。

【0162】

錠剤は、活性成分を、錠剤製造に好適な無毒性の医薬的に許容される賦形剤と混和した状態で含有することができる。このような賦形剤は、例えば、不活性希釈剤、例えば、炭酸カルシウム、炭酸ナトリウム、ラクトース、リン酸カルシウム、またはリン酸ナトリウム；造粒剤及び崩壊剤、例えば、トウモロコシデンプンまたはアルギン酸；結合剤、例えば、デンプン、ゼラチン、またはアラビアゴム、ならびに滑沢剤、例えば、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸、またはタルクであり得る。錠剤は、コーティングされない場合もあれば、消化管内の分解及び吸収を遅延させて長期間にわたる持続作用を提供するために既知の技法によってコーティングされる場合もある。

【0163】

開示化合物を含有する錠剤は、任意選択で1つ以上の補助成分またはアジュバントを用いて、圧縮または成形によって調製することができる。圧縮錠剤は、好適な機械で、流動

性形態（例えば、粉末または顆粒）の、任意選択で結合剤、滑沢剤、不活性希釈剤、表面活性または分散剤と混合した活性成分を圧縮することにより、調製することができる。成形錠剤は、不活性希釈液で湿らせた粉末化合物の混合物を好適な機械で成形することによって作製することができる。

【0164】

様々な態様において、固体の経口用剤形（例えば、錠剤）は、胃で容易に分解するのを防止するために腸溶コーティングでコーティングされてもよい。様々な態様において、腸溶コーティング剤としては、限定されるものではないが、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、メタクリル酸 - メタクリル酸エステルコポリマー、ポリビニルアセテート - フタレート、及びセルロースアセテートフタレートが挙げられる。Akihiko Hasegawa "Application of solid dispersions of Nifedipine with enteric coating agent to prepare a sustained-release dosage form" Chem. Pharm. Bull. 33: 1615 - 1619 (1985)。様々な腸溶コーティング材料は、好ましい組合せの溶解時間、コーティング厚さ、及び直径破砕強さを有するように一から設計された腸溶コーティング剤形を達成するために、試験に基づいて選択することができる (S. C. Porter et al. "The Properties of Enteric Tablet Coatings Made From Polyvinyl Acetate-phthalate and Cellulose acetate Phthalate", J. Pharm. Pharmacol. 22: 42 p (1970))。さらなる態様において、腸溶コーティングは、ヒドロキシプロピル - メチルセルロースフタレート、メタクリル酸 - メタクリル酸エステルコポリマー、ポリビニルアセテート - フタレート、及びセルロースアセテートフタレートを含むことができる。

10

20

【0165】

様々な態様において、経口用剤形は、水溶性または水不溶性の担体を含む固体分散体とすることができる。水溶性または水不溶性の担体の例としては、限定されるものではないが、ポリエチレングリコール、ポリビニルピロリドン、ヒドロキシプロピルメチル - セルロース、ホスファチジルコリン、ポリオキシエチレン水素化ヒマシ油、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、カルボキシメチルセルロース、またはヒドロキシプロピルメチルセルロース、エチルセルロース、またはステアリン酸が挙げられる。

30

【0166】

様々な態様において、経口用剤形は液体剤形とすることができ、これには経口摂取されるもの、または代替的に洗口剤もしくは含嗽剤として投与されるものが含まれる。例えば、液体剤形には、水性懸濁液の製造に適した賦形剤と混合した活性材料を含有する水性懸濁液が含まれ得る。加えて、油性懸濁液は、植物油（例えば、落花生油、オリーブ油、ゴマ油、もしくはココナツ油）に、または鉱油（例えば、流動パラフィン）に活性成分を懸濁させることにより製剤化することができる。油性懸濁液は、様々な賦形剤を含有することもできる。また、本開示の医薬組成物は水中油型乳剤の形態をとってもよく、これは甘味剤及び香味剤などの賦形剤を含有してもよい。

40

【0167】

溶液または懸濁液の調製のために、例えば、水、特に無菌水、または生理学的に許容される有機溶媒、例えば、アルコール（エタノール、プロパノール、イソプロパノール、1, 2 - プロピレングリコール、ポリグリコール、及びこれらの誘導体、脂肪アルコール、グリセロールの部分エステル）、油（例えば、ピーナツ油、オリーブ油、ゴマ油、アーモンド油、ヒマワリ油、ダイズ油、ヒマシ油、ウシ蹄油）、パラフィン、ジメチルスルホキシド、トリグリセリドなどを使用することが可能である。

【0168】

飲用溶液などの液体剤形の場合、以下の物質を安定剤または可溶化剤として使用することができる：低級脂肪族の2～4個の炭素原子を有する1価または多価アルコール、例え

50

ば、エタノール、*n*-プロパノール、グリセロール、分子量200～600のポリエチレングリコール（例えば、1～40%水溶液）、ジエチレングリコールモノエチルエーテル、1,2-プロピレングリコール、有機アミド、例えば、アンモニアまたは1級、2級、もしくは3級C1-C4アミンもしくはC1-C4ヒドロキシアミンを有する脂肪族C1-C6カルボン酸のアミド、例えば、尿素、ウレタン、アセトアミド、*N*-メチルアセトアミド、*N,N*-ジエチルアセトアミド、*N,N*-ジメチルアセトアミド、2～6個の炭素原子を有する低級脂肪族アミン及びジアミン、例えば、エチレンジアミン、ヒドロキシエチルテオフィリン、トロメタミン（例えば、0.1～20%水溶液として）、脂肪族アミノ酸。

【0169】

調製の際、開示液体剤形は、可溶化剤及び乳化剤を含むことができ、例えば、以下の非限定的な例を使用することができる：ポリビニルピロリドン、ソルビタン脂肪酸エステル、例えば、ソルビタントリオレート、ホスファチド、例えば、レシチン、アラビアゴム、トラガカント、ポリオキシエチル化ソルビタンモノオレート及びその他のソルビタンのエトキシ化脂肪酸エステル、ポリオキシエチル化脂肪、ポリオキシエチル化オレトリグリセリド、リノール化（*linolized*）オレトリグリセリド、脂肪アルコール、アルキルフェノール、もしくは脂肪酸のポリエチレンオキシド凝縮生成物、またはさらに1-メチル-3-(2-ヒドロキシエチル)イミダゾリドン-(2)。この文脈において、ポリオキシエチル化とは、問題の物質がポリオキシエチレン鎖を含有することを意味し、その重合化の程度は2～40、特に10～20となる。この種類のポリオキシエチル化物質は、例えば、ヒドロキシル基含有化合物（例えば、モノ-もしくはジグリセリドまたは不飽和化合物、例えば、オレイン酸ラジカルを含有する化合物）のエチレンオキシドとの反応（例えば、グリセリド1モル当たりエチレンオキシド40モル）によって得ることができる。オレトリグリセリドの例には、オリーブ油、ピーナツ油、ヒマシ油、ゴマ油、綿実油、トウモロコシ油がある。また、Dr. H. P. Fiedler "Lexikon der Hilfsstoffe für Pharmazie, Kosmetik und angrenzende Gebiete" 1971, pages 191-195も参照。

【0170】

様々な態様において、液体剤形はさらに、防腐剤、安定化剤、緩衝物質、食味補正剤、甘味料、着色料、抗酸化剤、及び複合体形成剤などを含むことができる。例として考えられ得る複合体形成剤は、キレート形成剤、例えば、エチレンジアミン四酢酸、ニトリロ三酢酸、ジエチレントリアミン五酢酸、及びこれらの塩である。

【0171】

任意選択で、液体剤形を生理学的に許容される塩基または緩衝剤でおよそ6～9のpH範囲に安定化させることが必要であり得る。可能な限り中性またはわずかに塩基性のpH値（最大pH8）であることが好ましいと考えられる。

【0172】

開示液体剤形、非経口用注射形態、または静脈内注射用形態における開示化合物の可溶性及び/または安定性を強化するため、 β -、 γ -、または δ -シクロデキストリンまたはその誘導体、特にヒドロキシル置換シクロデキストリン、例えば、2-ヒドロキシプロピル- β -シクロデキストリンまたはスルホブチル- β -シクロデキストリンを用いることは有利であり得る。また、アルコールなどの共溶媒は、医薬組成物中の本開示に従う化合物の可溶性及び/または安定性を改善し得る。

【0173】

様々な態様において、開示液体剤形、非経口用注射形態、または静脈内注射用形態はさらに、リポソーム送達システム、例えば、小型単層ベシクル、大型単層ベシクル、及び多層ベシクルを含むことができる。リポソームは、様々なリン脂質、例えば、コレステロール、ステアシルアミン、またはホスファチジルコリンから形成することができる。

【0174】

10

20

30

40

50

本開示の医薬組成物は、注射、例えば、非経口投与、例えば、静脈内、筋肉内、または皮下投与に適している。注射用の医薬組成物は、水中の活性化合物の溶液または懸濁液として調製することができる。好適な界面活性剤、例えば、ヒドロキシプロピルセルロースを含めてもよい。また、分散液は、グリセロール中、液体ポリエチレングリコール中、及び油中のこれらの混合物中でも調製することができる。さらに、微生物の有害な成長を防止するために防腐剤を含めてもよい。

【0175】

非経口投与に適した本開示の医薬組成物としては、無菌水性または油性溶液、懸濁液、または分散液を挙げることができる。さらに、組成物は、このような無菌注射用溶液または分散液の即時調製のために無菌粉末の形態をとることができる。いくつかの態様において、最終的な注射用形態は無菌であり、シリンジで使用するために有効に流動性でなければならない。医薬組成物は、製造条件及び貯蔵条件下で安定性であるべきであり、したがって、好ましくは細菌及び真菌などの微生物の汚染作用から守られるべきである。担体は、例えば、水、エタノール、ポリオール（例えば、グリセロール、プロピレングリコール、及び液体ポリエチレングリコール）、植物油、ならびにこれらの好適な混合物を含有する溶媒または分散媒とすることができる。

10

【0176】

例えば、担体が食塩溶液、グルコース溶液、または食塩水及びグルコース溶液の混合物を含む注射用溶液を調製することができる。注射用懸濁液も調製することができ、この場合、適切な液体担体、懸濁化剤などが用いられ得る。いくつかの態様において、開示非経口用製剤は、約0.01~0.1M、例えば、約0.05Mのリン酸緩衝液を含むことができる。さらなる態様において、開示非経口用製剤は、約0.9%の食塩水を含むことができる。

20

【0177】

様々な態様において、開示非経口用医薬組成物は、医薬的に許容される担体、例えば、水性または非水性の溶液、懸濁液、及び乳剤を含むことができる。非水性溶媒の例には、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、オリーブ油などの植物油、及びオレイン酸エチルなどの注射可能な有機エステルがある。水性担体としては、限定されるものではないが、水、アルコール/水性溶液、乳剤、または懸濁液（食塩水及び緩衝媒体を含む）が挙げられる。非経口用ビヒクルとしては、マンニトール、正常血清アルブミン、塩化ナトリウム溶液、リンゲルデキストロース、デキストロース及び塩化ナトリウム、乳酸リンゲル、ならびに固定油を挙げることができる。静注用ビヒクルとしては、液体及び栄養補充液、電解質補充液、例えば、リンゲルデキストロースに基づくものなどを挙げることができる。防腐剤及びその他の添加物、例えば、抗微生物薬、抗酸化剤、照合剤（collating agent）、不活性ガスなども存在することができる。さらなる態様において、開示非経口用医薬組成物は、微量の添加物、例えば、等張性及び化学的安定性を強化する物質、例えば、緩衝剤及び防腐剤を含むことができる。また、使用直前に液体形態調製物に変換されることが意図されている固体形態の調製物の注射用医薬組成物も企図されている。さらに、製剤を対象または患者の血液と等張にするために他のアジュバントを含めてもよい。

30

40

【0178】

本明細書で上述されている医薬組成物に加えて、開示化合物はデポー調製物として製剤化することもできる。このような長期作用型製剤は、植え込み（例えば、皮下または筋肉内）または筋肉内注射によって投与することができる。したがって、例えば、化合物は、好適なポリマー材料もしくは疎水性材料（例えば、許容される油中の乳剤として）またはイオン交換樹脂を用いて調製することができ、あるいはやや難溶の誘導体として、例えば、やや難溶の塩として調製することができる。

【0179】

本開示の医薬組成物は、局所投与に適した形態をとることができる。本明細書で使用する場合、「局所適用」という表現は、生物学的表面への投与を意味し、生物学的表面とし

50

ては、例えば、皮膚領域（例えば、手、前腕、肘、脚、顔、爪、肛門、及び生殖器領域）または粘膜が挙げられる。適切な担体及び、本明細書で後に詳述されるように任意選択で組成物に含めることができるその他の成分を選択することにより、本開示の組成物は、典型的には局所適用に用いられる任意の形態に製剤化することができる。局所用医薬組成物は、クリーム、軟膏、ペースト、ゲル、ローション、ミルク、懸濁液、エアロゾル、スプレー、泡沫、散布粉剤、パッド、及びパッチの形態をとることができる。さらに、組成物は、経皮デバイスでの使用に適した形態をとることができる。このような製剤は、従来の処理方法を介し、本開示の化合物またはその医薬的に許容される塩を利用して調製することができる。一例として、クリームまたは軟膏は、化合物の約5wt%～約10wt%の親水性材料及び水を一緒に混合して、所望の軟度を有するクリームまたは軟膏を生成することができる。

10

【0180】

経皮投与に適した組成物において、担体は、任意選択で浸透促進剤及び/または好適な湿潤剤を含み、これらは任意選択で、皮膚に顕著に有害な影響を導入しないわずかな比率の任意の性質を有する好適な添加物と合わせる。当該添加物は、皮膚への投与を容易にすることができる、及び/または所望の組成物の調製に有用であり得る。これらの組成物は、様々な方法で、例えば、経皮パッチ、スポットオン（spot-on）、軟膏として投与することができる。

【0181】

軟膏は、典型的にはワセリンまたは石油誘導体に基づいた、半固体調製物である。使用される特定の軟膏基剤は、所与の製剤用に選択された活性薬剤にとって最適な送達をもたらし、好ましくは他の所望の特徴（例えば、軟化）ももたらす基剤である。他の担体またはビヒクルと同様に、軟膏基剤は、不活性、安定性、非刺激性、及び非感作性であるべきである。Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 19th Ed., Easton, Pa.: Mack Publishing Co. (1995), pp. 1399-1404で説明されているように、軟膏基剤は、4つのクラス：油性基剤、乳化性基剤、乳剤基剤、及び水溶性基剤に分類することができる。油性軟膏基剤としては、例えば、植物油、動物から得られる脂肪、及び石油から得られる半固体炭化水素が挙げられる。乳化性軟膏基剤は、吸収性軟膏基剤としても知られており、水をほとんどまたは全く含有せず、例えば、ヒドロキシステアリンサルフェート、無水ラノリン、及び親水性ワセリンがこれに含まれる。乳剤軟膏基剤は、油中水型（W/O）乳剤または水中油型（O/W）乳剤であり、例えば、セチルアルコール、モノステアリン酸グリセリル、ラノリン、及びステアリン酸がこれに含まれる。好ましい水溶性軟膏基剤は、様々な分子量のポリエチレングリコールから調製される。

20

30

【0182】

ローションは、摩擦なしで皮膚表面に適用される調製物である。ローションは典型的には液体または半液体の調製物であり、活性薬剤を含めた固体粒子は、水またはアルコールの基剤中に存在する。ローションは、より流動性の組成物を適用するのが容易であるため、典型的には、広い身体領域を治療するために好ましい。ローションは、典型的には固体の懸濁液であり、しばしば水中油型の液体の油性乳剤を含む。概して、ローション中の不溶性物質は細かく分割されることが必要である。ローションは、典型的には、より良好な分散液をもたらすための懸濁化剤に加えて、皮膚と接触して活性薬剤を局在化し保持するのに有用な化合物（例えば、メチルセルロース、ナトリウムカルボキシメチル-セルロースなど）を含有する。

40

【0183】

クリームは、水中油型または油中水型の粘性の液体または半固体の乳剤である。クリーム基剤は、典型的には水で洗浄可能であり、油相、乳化剤、及び水相を含有する。油相は、「内部」相とも呼ばれ、概してワセリン及び/または脂肪アルコール（例えば、セチルもしくはステアリルアルコール）から構成される。水相は、典型的には、必ずしも必要ではないが、体積が油相を上回り、概して保水剤を含有する。クリーム製剤中の乳化剤は、

50

概して非イオン性、アニオン性、カチオン性、または両性の界面活性剤である。さらなる情報については Remington: The Science and Practice of Pharmacy (前掲) を参照することができる。

【0184】

ペーストは、生体活性薬剤が好適な基剤中に懸濁している半固体剤形である。基剤の性質に応じて、ペーストは脂肪ペーストまたは単相水性ゲルから作製されたものに分かれる。脂肪ペースト中の基剤は、概して、ワセリン、親水性ワセリンなどである。単相水性ゲルから作製されたペーストは、概してカルボキシメチルセルロースなどを基剤として組み込む。さらなる情報については Remington: The Science and Practice of Pharmacy をさらに参照することができる。

10

【0185】

ゲル製剤は半固体の懸濁液タイプのシステムである。単相ゲルは、担体液体全体にわたって実質的に均一に分布した有機高分子を含有し、これは典型的には水性であるが、好ましくはアルコール及び任意選択で油も含有する。好ましい有機高分子、すなわちゲル化剤は、架橋アクリル酸ポリマー、例えば、カルボマーポリマーのファミリー、例えば、商品名 Carbopol (商標) で商業的に入手され得るカルボキシポリアルキレンであるこの文脈における他のタイプの好ましいポリマーは、親水性ポリマー、例えば、ポリエチレンオキシド、ポリオキシエチレン-ポリオキシプロピレンコポリマー、及びポリビニルアルコール；修飾セルロース、例えば、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、及びメチルセルロース；ゴム、例えば、トラガカント及びキサンタンガム；アルギン酸ナトリウム；ならびにゼラチンである。均一なゲルを調製するため、アルコールまたはグリセリンなどの分散剤を添加することができ、あるいはゲル化剤を粉碎、機械的混合、もしくは攪拌、またはこれらの組合せによって分散させることができる。

20

【0186】

スプレーは、概して、送達のために皮膚に噴霧することができる水性及び/またはアルコール溶液中の活性薬剤を提供する。このようなスプレーには、送達後に投与部位における活性薬剤溶液を濃縮するように製剤化されたものが含まれ、例えば、スプレー溶液は、活性薬剤を溶解することができるアルコールまたは他の類似の揮発性液体から主に構成され得る。皮膚に送達されると、担体は蒸発し、濃縮された活性薬剤が投与部位に残る。

30

【0187】

泡沫組成物は、典型的には単相または多相の液体形態に製剤化され、好適な容器内で、任意選択で容器からの組成物の圧出を容易にする噴霧体と共に収容され、よって適用時に泡沫に変換される。その他の泡沫形成技法としては、例えば、「bag-in-a-can」製剤化技法が挙げられる。このようにして製剤化された組成物は、典型的には低沸点の炭化水素、例えば、イソプロパンを含有する。このような組成物を体温で適用及び攪拌すると、加圧エアロゾル発泡システムと同様の方式でイソプロパンが蒸発し泡沫を生成する。泡沫は、水ベースまたは水性アルカノールであり得るが、典型的には、使用者の皮膚に適用されると迅速に蒸発し、活性成分が治療部位の上方の皮膚層を通るように推進する高いアルコール内容物と共に製剤化される。

40

【0188】

皮膚パッチは、典型的には、活性薬剤を含有するリザーバーが付着したバックグを含む。リザーバーは、例えば、活性薬剤または組成物が分散または浸漬されるパッド、または液体リザーバーであり得る。パッチは、典型的には、デバイスを処理領域に接着して固定する前面の水透過性接着剤をさらに含む。自己接着性を有するシリコンゴムを代替的に使用してもよい。いずれの場合も、保護的透過層を使用して、パッチの使用前にその接着面を保護することができる。皮膚パッチはさらに、取り外し可能なカバーを含むことができ、これは保管時に保護する機能を果たす。

【0189】

本開示と共に利用され得るパッチ構成の例としては、皮膚接触接着剤内に直接薬物を含

50

めることを特徴とする単層または多層の接着剤内薬物システムが挙げられる。このような経皮パッチ設計において、接着剤は、パッチを皮膚に付着させるように機能するだけでなく、単一のバックフィルムの下に薬物及び全ての賦形剤を含有する製剤基盤としても機能する。多層接着剤内薬物パッチでは、2つの別々の接着剤内薬物層の間に膜が配置されるか、または単一のバックフィルムの下に複数の接着剤内薬物層が組み込まれる。

【0190】

局所適用向けの医薬組成物に適している医薬的に許容される担体の例としては、組成物の最終形態に応じて、例えば、エマルジョン、クリーム、水溶液、油、軟膏、ペースト、ゲル、ローション、ミルク、泡沫、懸濁液、エアロゾルなどの基剤として化粧品及び医学分野で使用することが周知されている担体材料が挙げられる。そのため、本開示に従う好適な担体の代表的な例としては、限定されるものではないが、水、液体アルコール、液体グリコール、液体ポリアルキレングリコール、液体エステル、液体アミド、液体タンパク質加水分解物、液体アルキル化タンパク質加水分解物、液体ラノリン及びラノリン誘導体、ならびに化粧品及び医薬組成物で一般的に用いられる同様の材料が挙げられる。本開示に従うその他の好適な担体としては、限定されるものではないが、アルコール、例えば、1価及び多価アルコール、例えば、エタノール、イソプロパノール、グリセロール、ソルビトール、2-メトキシエタノール、ジエチレングリコール、エチレングリコール、ヘキシレングリコール、マンニトール、及びプロピレングリコール；エーテル、例えば、ジエチルエーテルまたはジブピルエーテル；ポリエチレングリコール及びメトキシポリオキシエチレン（分子量が200～20,000の範囲のカーボワックス）；ポリオキシエチレングリセロール、ポリオキシエチレンソルビトール、ステアロイルジアセチンなどが挙げられる。

10

20

【0191】

本開示の局所用組成物は、所望の場合、活性成分を含有する1つ以上の単位剤形を含有することができるパックまたはディスペンサーデバイス（例えば、FDA承認済みキット）で提示することができる。ディスペンサーデバイスは、例えば、チューブを含むことができる。パックまたはディスペンサーデバイスは、投与用の説明書が付随してもよい。パックまたはディスペンサーデバイスには、医薬品の製造、使用、または販売を規制する政府機関が規定する形式で注意書きが付属してもよく、この注意書きはヒトまたは獣医学的投与向けの組成物の形態について当該機関の承認を反映するものである。このような注意書きは、例えば、処方薬に対する米国食品医薬品局によって承認されたラベル、または承認済み製品のインサートを含むことができる。医薬的に許容される担体で製剤化された本開示の局所用組成物を含む組成物も、調製し、適切な容器に入れ、示された状態の治療についてラベル表示することができる。

30

【0192】

本開示によって使用することができる別のパッチシステム構成は、半透過性膜及び接着剤によって剥離ライナーから分離された薬物溶液または懸濁液を含有する液体コンパートメントを含むことを特徴とするリザーバー経皮システム設計である。このパッチシステムの接着剤構成要素は、膜と剥離ライナーとの間の連続層として、または膜の周囲の同心構成として組み込むことができる。本開示によって利用することができるまた別のパッチシステム構成は、剥離ライナーと直接接触する薬物溶液または懸濁液を含有する半固体マトリックスを含むことを特徴とするマトリックスシステム設計である。皮膚接着を担う構成要素は、オーバーレイに組み込まれ、半固体マトリックスの周りに同心構成を形成する。

40

【0193】

本開示の医薬組成物は、担体が固体である経直腸投与に適した形態をとることができる。混合物が単位用量坐薬を形成することが好ましい。好適な担体としては、ココアバター及び当技術分野で一般的に使用されるその他の材料が挙げられる。坐薬は、最初に組成物を軟化または融解した担体（単数または複数）と混合し、次に冷却し鑄型で整形することにより、好都合に形成することができる。

【0194】

50

本開示の化合物及び/またはその医薬的に許容される塩を含有する医薬組成物は、粉末または液体濃縮物形態をとることもできる。

【0195】

医薬組成物(または製剤)は、様々な方法でパッケージングすることができる。概して、流通のための物品は、適切な形態で医薬組成物を収容する容器を含む。好適な容器は当業者に周知されており、ボトル(プラスチック及びガラス)、サシェ、ホイルブリスターパックなどの材料がこれに含まれる。また、容器は、パッケージの内容物への不用意なアクセスを防止するために、改ざん防止集合体を含んでもよい。加えて、容器は、典型的には、容器の内容物及び任意の適切な警告または指示を説明するラベルが貼付されている。

【0196】

開示医薬組成物は、所望の場合、活性成分を含有する1つ以上の単位剤形を含有することができるパックまたはディスペンサーデバイスで提示することができる。例えば、パックは、金属またはプラスチックのホイル、例えばブリスターパックを含むことができる。パックまたはディスペンサーデバイスは、投与用の説明書が付随してもよい。パックまたはディスペンサーには、医薬品の製造、使用、または販売を規制する政府機関が規定する形式で容器と共に注意書きが付属してもよく、この注意書きはヒトまたは獣医学的投与向けの薬物の形態について当該機関の承認を反映するものである。このような注意書きは、例えば、処方薬に対する米国食品医薬品局によって承認されたラベル、または承認済み製品のインサートであり得る。適合性の医薬用担体で製剤化された開示化合物を含む医薬組成物も、調製し、適切な容器に入れ、示された状態の治療についてラベル表示することができる。

【0197】

正確な薬用量及び投与頻度は、当業者に周知されているように、特定の開示化合物、開示作製方法の生成物、医薬的に許容される塩、溶媒和物、もしくはその多形体、その水和物、その溶媒和物、その多形体、またはその立体化学異性体形態;治療される特定の状態及び治療される状態の重症度;薬用量が投与される対象の病歴に特異的な様々な因子、例えば、年齢;特定の対象の体重、性別、障害の程度、及び全身的健康状態、ならびに個体が服用し得るその他の医薬品に依存する。さらに、前述の有効な1日量は、治療される対象の応答に応じて、及び/または本開示の化合物を処方する医師の評価に応じて減らすことも増やすこともできる。

【0198】

投与様式に応じて、医薬組成物は、0.05~99重量%、好ましくは0.1~70重量%、より好ましくは0.1~50重量%の活性成分と、1~99.95重量%、好ましくは30~99.9重量%、より好ましくは50~99.9重量%の医薬的に許容される担体とを含む(全てのパーセンテージは組成物の総重量に基づく)。

【0199】

ジヒドロオロト酸デヒドロゲナーゼ活性の阻害を必要とする治療条件において、適切な薬用量レベルは、概して、1日当たり患者体重kg当たり約0.01~1000mgとなり、これは単回用量または複数回用量で投与することができる。様々な態様において、薬用量レベルは、1日当たり約0.1~約500mg/kg、1日当たり約0.1~250mg/kg、または1日当たり約0.5~100mg/kgである。好適な薬用量レベルは、1日当たり約0.01~1000mg/kg、1日当たり約0.01~500mg/kg、1日当たり約0.01~250mg/kg、1日当たり約0.05~100mg/kg、または1日当たり約0.1~50mg/kgとすることができる。この範囲内において、薬用量は1日当たり0.05~0.5、0.5~5.0、または5.0~50mg/kgとすることができる。経口投与については、組成物は、治療される患者の薬用量の症候的調整のために、好ましくは、1.0~1000mgの活性成分、特に1.0、5.0、10、15、20、25、50、75、100、150、200、250、300、400、500、600、750、800、900、及び1000mgの活性成分を含む錠剤の形態で提供される。化合物は、1日当たり1~4回、好ましくは1日当たり1回ま

10

20

30

40

50

たは2回のレジメンで投与することができる。この投薬レジメンは、最適な治療応答をもたらすように調整することができる。

【0200】

本明細書の上記及び以下で説明されるこのような単位用量は、1日に2回以上、例えば、1日に2、3、4、5、または6回投与することができる。様々な態様において、このような単位用量は、1日当たり1または2回投与ことができ、これにより、70kgの成人の総薬用量は、投与1回当たり対象のkg体重当たり0.001~約15mgの範囲となる。さらなる態様において、薬用量は、投与1回当たり対象のkg体重当たり0.01~約1.5mgであり、このような療法は、数週間または数ヵ月、場合によっては数年間に及ぶ可能性がある。ただし、任意の特定の患者に対する特定の用量レベルは、当業者には十分理解されるように、使用される特定の化合物の活性；治療される個体の年齢、体重、全体的健康状態、性別、及び食事；投与の時間及び経路；排泄速度；過去に投与された他の薬物；治療を受けている特定の疾患の重症度を含めた様々な因子に依存することが理解されるであろう。

10

【0201】

典型的な薬用量は、1つの1mg~約100mgの錠剤、または1mg~約300mgを1日1回もしくは1日に複数回、あるいは1日に1回服用し活性成分の含有量が比例的に高い時間放出カプセルまたは錠剤であり得る。時間放出効果は、異なるpH値で溶解するカプセル材料によって、浸透圧によってゆっくり放出するカプセルによって、または他の任意の知られている制御放出手段によって、得ることができる。

20

【0202】

当業者には明らかであろうように、場合によってはこれらの範囲外の薬用量を使用することが必要になることがある。さらに、臨床医または治療する医師は、個別の患者の応答と連動して、療法をどのようにいつ開始し、中断し、調整し、または終了するかが分かることに留意されたい。

【0203】

本開示はさらに、哺乳類（例えば、ヒト）におけるジヒドロオロト酸デヒドロゲナーゼ活性を調節するための医薬品（例えば、ジヒドロオロト酸デヒドロゲナーゼ機能不全活性の阻害を介して治療することができる1つ以上の障害、例えば、癌または移植片対宿主病の治療）の製造のための方法であって、1つ以上の開示化合物、生成物、または組成物を医薬的に許容される担体または希釈剤と合わせることを含む、方法を対象とする。したがって、1つの態様において、本開示はさらに、医薬品を製造するための方法であって、少なくとも1つの開示化合物または少なくとも1つの開示生成物を医薬的に許容される担体または希釈剤と合わせることを含む、方法に関する。

30

【0204】

開示医薬組成物はさらに、上述の病的または臨床的状态の治療で通常適用されるその他の治療活性化合物を含むことができる。

【0205】

開示化合物から開示組成物を調製することができることを理解されたい。また、開示使用方法で開示組成物を用いることができることも理解されたい。

40

【0206】

既に言及されているように、本開示は、開示化合物、開示作製方法の生成物、医薬的に許容される塩、その水和物、その溶媒和物、その多形体の治療有効量と、医薬的に許容される担体とを含む、医薬組成物に関する。加えて、本開示は、このような医薬組成物を調製するための方法であって、医薬的に許容される担体が、本開示に従う化合物の治療有効量と密接に混合されることを特徴とする、方法に関する。

【0207】

既に言及されているように、本開示は、開示化合物、開示作製方法の生成物、医薬的に許容される塩、その水和物、その溶媒和物、その多形体の治療有効量と、開示化合物または他の薬物が有用性を有し得る疾患または状態の治療、防止、制御、改善、または低減に

50

おける1つ以上の他の薬物とを含む、医薬組成物にも関し、さらに医薬の製造のためのこのような組成物の使用にも関する。また、本開示は、開示化合物、開示作製方法の生成物、医薬的に許容される塩、その水和物、その溶媒和物、その多形体、ならびに自己疾患、免疫及び炎症疾患、破壊性骨障害、悪性新生物疾患、血管新生関連障害、ウイルス疾患、及び感染性疾患を治療するのに使用することができる治療薬剤の組合せにも関する。本開示は、医薬として使用するためのこのような組合せにも関する。また、本開示は、開示化合物及び追加の治療薬剤の調節効果によって影響を受けまたは促進される、ヒトを含めた哺乳類における状態の治療または防止において、同時、別々、または順次使用するための組み合わせられた調製物としての、(a)開示化合物、開示作製方法の生成物、医薬的に許容される塩、その水和物、その溶媒和物、その多形体と、(b)追加の治療薬剤とを含む生成物にも関する。このような組合せの異なる薬物または生成物は、医薬的に許容される担体または希釈剤と共に合わせて単一の調製物にしてしてもよく、これらが各々、医薬的に許容される担体または希釈剤と共に別々の調製物で存在してもよい。

10

20

30

40

50

【0208】

化合物を使用する方法。

さらなる態様において、本開示は、本明細書の上方で開示される開示化合物または医薬組成物の治療有効量を、それを必要とする対象に投与することを含む、治療方法を提供する。詳細には、開示化合物及び開示医薬組成物は、細胞、組織、または生体内のジヒドロオロト酸デヒドロゲナーゼ(DHODH)活性のレベルの増加、異常、または機能不全に関連する疾患または障害を治療する方法で使用することができる。すなわち、開示化合物及び開示医薬組成物は、細胞、組織、または生体内のDHODHを阻害して、ジヒドロオロト酸デヒドロゲナーゼ(DHODH)活性のレベルの増加、異常、または機能不全を有すると判定または診断されている対象に臨床的または治療的利益をもたらすために使用することができる。

【0209】

開示方法のいくつかの態様において、対象は、投与するステップの前に、治療の必要があると診断されている。開示方法のいくつかの態様において、対象は、投与するステップの前に、DHODHの阻害により治療可能な障害がある、及び/またはDHODHの阻害の必要があると診断されている。開示方法のいくつかの態様において、対象は、投与するステップの前に、癌、T細胞増殖に関連する障害と診断されている、または移植後の移植片対宿主病または臓器拒絶反応のリスクがあり得ると診断されている。開示方法のいくつかの態様において、対象は、投与するステップの前に、治療の必要があると同定されている。

【0210】

開示化合物は、式Iの化合物または他の薬物が有用となる前述の疾患、障害、及び状態の治療、防止、制御、改善、またはリスク低減において、薬物を一緒に組み合わせることがいずれかの薬物単体よりも安全または有効である場合、単一薬剤として、または1つ以上の他の薬物と組み合わせ使用することができる。他の薬物(単数または複数)は、一般的に使用される経路及び量で、そのため開示化合物と同時または順次投与することができる。開示化合物が1つ以上の他の薬物と同時に使用される場合、このような薬物及び開示化合物を含有する単位剤形の医薬組成物が好ましい。しかし、併用療法が重複するスケジュールで投与されてもよい。また、1つ以上の活性成分と開示化合物との組合せが、単一薬剤としてのいずれかよりも効果的であることも想定されている。

【0211】

DHODHは、ピリミジンのde novo生合成における第4のステップを触媒する酵素である。DHODHは、ジヒドロオロト酸(DHO)をオロト酸(ORO)に変換する。ヒトDHODHは、遍在するフラビンモノヌクレオチド(FMN)部分フラボタンパク質である。哺乳類細胞では、DHODHは、内部ミトコンドリアリーフレットで繫留され、DHOからOROへの変換を触媒し、これがde novoピリミジン生合成における律速ステップに相当する。動態学的研究からは、DHOからOROへの変換についての

連続的なピンポン機構が示されている（例えば、Knecht et al., Chem. Biol. Interact., 2000, 124, 61-76を参照）。第1の半反応は、DHOからOROへの還元を含む。電子がFMNに移動し、FMNは酸化されてジヒドロフラビンモノヌクレオチド(FMNH₂)となる。OROが酵素から解離した後、FMNH₂は、ミトコンドリア内膜から動員されるユビキノン分子によって再生される。動態学的及び構造的な研究からは、DHO/ORO及びユビキノンにそれぞれ2つの独特の結合部位があることが明らかになっている。

【0212】

ヒトDHODHは、2つのドメイン、大きなC末端ドメイン(Met78-Arg396)及び小さなN末端ドメイン(Met30-Leu68)から構成され、これらは拡張ループによって接続している。大きなC末端ドメインは、 β / α バレルフォールドとして説明するのが最良と考えられ、中央の8つの平行鎖のパレルが8つのヘリックスに囲まれている。基質結合ポケット及び補因子FMNに結合する部位によって形成されたレッドックス部位は、この大きなC末端ドメインにある。一方、小さなN末端ドメインは、2つのヘリックス(1及び2と表示)からなり、いずれも短いループによって接続している。この小さなN末端ドメインは、補因子ユビキノンの結合部位を有する。ヘリックス1及び2は、いわゆる疎水パッチ内の約10×20Å²のスロットに広がり、短い1-2ループがそのスロットの狭い末端にある。スロットは、1-2ループの近くのFMNキャビティで終わるトンネルへの入口を形成する。このトンネルは、近位の酸化還元部位に向かって狭くなり、数個の荷電または極性側鎖(Gln47、Tyr356、Thr360、及びArg136)で終わる。上で論じたような構造的な手がかり及び動態学的な研究からは、ミトコンドリア内膜内に容易に拡散することができるユビキノンが、このトンネルを使用して酸化還元反応のためにFMN補因子に接近することが示唆される（例えば、Baumgartner et al., J. Med. Chem., 2006, 49, 1239-1247を参照）。

【0213】

生体内で、DHODHは細胞成長に必要なピリミジンの合成を触媒する。DHODHの阻害は、(病的に)急速に増殖する細胞の成長を阻害し、一方で正常な速度で成長する細胞は、必要なピリミジン塩基を正常な代謝サイクルから得ることができる。免疫応答にとって最も重要な細胞タイプであるリンパ球は、その成長のためにピリミジンの合成を独占的に使用しており、DHODH阻害に対しては特に敏感に反応する。

【0214】

DHODH阻害は、リボヌクレオチドウリジン酸(rUMP)の細胞レベル低下をもたらし、よって細胞周期のG1期の増殖細胞を抑制する。de novoピリミジンヌクレオチド合成の阻害は、リンパ球がこの経路が遮断されたときにクローン増殖を経ることができないようであるという観察に鑑みれば、大きな関心対象である。リンパ球の成長を阻害する物質は、自己免疫疾患の治療にとって重要な医薬品となる。

【0215】

恒常的増殖の間、DHODHに非依存的なサルベージ経路は、細胞のピリミジン塩基補充には十分と思われる。もっぱらターンオーバーが激しい細胞、特にT及びBリンパ球が、増殖にde novo経路を必要とする。これらの細胞においては、DHODH阻害は細胞周期進行を停止し、DNA合成を抑制し、結果的に細胞増殖を抑制する。

【0216】

そのため、DHODHの阻害剤は、慢性炎症及び組織破壊を引き起こす異常かつ制御不能な細胞増殖を特徴とするヒト疾患において有益な免疫抑制効果及び抗増殖効果を示す。ヒト酵素ジヒドロオロト酸デヒドロゲナーゼ(DHODH)は、低分子量の疾患修飾性抗リウマチ薬(DMARDs)の十分に特徴づけられた標的に相当する。

【0217】

したがって、様々な態様において、本開示は、限定されるものではないが、自己免疫疾患、免疫及び炎症疾患、破壊性骨障害、癌及び悪性新生物疾患、血管新生関連障害、ウイ

10

20

30

40

50

ルス疾患、ならびに感染性疾患を含めた様々な疾患または障害を治療する方法に関する。

【0218】

さらなる態様において、本開示は、免疫学的障害、炎症性障害、癌またはその他の増殖性疾患を治療するための方法であって、このような治療を必要とする対象に、少なくとも1つの開示化合物または少なくとも1つの開示医薬組成物の治療有効量を投与することによってDHODHの阻害を介し治療する、方法に関する。

【0219】

さらなる態様において、本開示は、免疫学的障害、炎症性障害、癌またはその他の増殖性疾患を治療するための方法であって、このような治療を必要とする患者に、少なくとも1つの開示化合物または少なくとも1つの開示医薬組成物の治療有効量を、少なくとも1つの他の抗炎症薬、免疫調節薬、または抗癌剤と（同時にまたは順次）組み合わせて投与することによってDHODHの阻害を介し治療する、方法に関する。

10

【0220】

様々な態様において、開示化合物または開示医薬組成物によって治療することができる自己免疫障害または疾患としては、限定されるものではないが、ループス、リウマチ性関節炎、強直性脊椎炎、糸球体腎炎、微少変化群、潰瘍性大腸炎、クローン病、アジソン病、成人スチル病、円形脱毛症、自己免疫性肝炎、自己免疫性血管浮腫、ベーチェット病、類天疱瘡及びパリアント、セリアック病、慢性炎症性脱髄性多発ニューロパチー、チャージ・ストラウス症候群、クレスト症候群、皮膚筋炎、視神経脊髄炎、円板状ループス、線維筋痛症、巨細胞動脈炎、巨細胞心筋炎、グッドパスチャー病、エバンス症候群、自己免疫性溶血性貧血、免疫性血小板減少症、ヘノッホ・シェンライン紫斑病、IgA腎症、IgG4関連硬化性疾患、若年性関節炎、若年性糖尿病、川崎病、白血球破壊性血管炎、混合性結合組織病、多発性硬化症、多巣性運動ニューロパチー、重症筋無力症、自己免疫性好中球減少症、視神経炎、末梢ニューロパチー、POEMS症候群、多発性筋炎、原発性胆汁性肝硬変、非アルコール性脂肪肝及び関連する肝硬変、乾癬、強皮症、サルコイドーシス、側頭性動脈炎、血管炎、ならびにぶどう膜炎から選択されるものが挙げられる。

20

【0221】

さらなる態様において、開示化合物または開示医薬組成物によって治療することができる自己免疫疾患としては、限定されるものではないが、リウマチ性関節炎、乾癬性関節炎、全身性エリテマトーデス、多発性硬化症、乾癬、強直性脊椎炎、ウェゲナー肉芽腫症、多関節型若年性関節リウマチ、炎症性腸疾患、例えば、潰瘍性大腸炎及びクローン病、ライター症候群、線維筋痛症、ならびにI型糖尿病が挙げられる。

30

【0222】

開示化合物または開示医薬組成物によって治療することができる免疫及び炎症性疾患としては、限定されるものではないが、喘息、COPD、呼吸窮迫症候群、急性または慢性膵炎、移植片対宿主病、慢性サルコイドーシス、移植拒絶反応、接触皮膚炎、アトピー性皮膚炎、アレルギー性鼻炎、アレルギー性結膜炎、ベーチェット症候群、目の炎症状態、例えば、結膜炎及びぶどう膜炎が挙げられる。

【0223】

様々な態様において、本開示は、臓器拒絶反応の素因がある患者における臓器拒絶反応疾患を治療するまたは臓器拒絶反応を改善及び/もしくは防止するための方法であって、このような治療を必要とする患者に、少なくとも1つの開示化合物または開示医薬組成物の治療有効量を投与することによってDHODHの阻害を介し治療する、方法に関する。さらなる態様において、患者は、臓器移植を受けたか、または臓器移植の必要があると診断されている。またさらなる態様において、臓器移植には、限定されるものではないが、腎臓、肝臓、皮膚、心臓、膵臓、肺、またはこれらの組合せが含まれ得る。

40

【0224】

様々な態様において、本開示は、腫瘍免疫抑制の状況におけるEBVウイルスリンパ球増殖を治療するための方法に関する。さらなる態様において、EBVウイルスリンパ球増殖を治療する方法は、継続的な臓器移植維持と、さらに、根底にあるEBVリンパ球増殖

50

の治療との両方をもたらすためであり得る。

【0225】

開示化合物または開示医薬組成物によって治療することができる破壊性骨障害としては、限定されるものではないが、骨粗鬆症、変形性関節炎、及び多発性骨髄腫関連の骨障害が挙げられる。

【0226】

開示化合物または開示医薬組成物によって治療することができる癌及び悪性新生物としては、限定されるものではないが、前立腺癌、卵巣癌、及び脳癌が挙げられる。癌腫（膀胱、乳房、結腸、腎臓、肝臓、肺（小細胞肺癌を含む）、食道、胆嚢、卵巣、膵臓、子宮頸部、甲状腺、前立腺、及び皮膚の癌（扁平細胞癌を含む）を含む）；リンパ系統の造血器腫瘍（白血病、急性リンパ性白血病、急性リンパ芽球性白血病、B細胞リンパ腫、T細胞リンパ腫、ホジキンリンパ腫、非ホジキンリンパ腫、ヘアリー細胞リンパ腫、及びパーキットリンパ腫を含む）；骨髄系統の造血器腫瘍（急性及び慢性骨髄性白血病、骨髄異形成症候群、及び前骨髄球性白血病を含む）；間葉系起源の腫瘍（線維肉腫及び横紋筋肉腫を含む）；中枢及び末梢神経系の腫瘍（星細胞腫、神経芽腫、神経膠腫、及び神経鞘腫を含む）；ならびにその他の腫瘍（黒色腫、精上皮腫、奇形癌、骨肉腫、色素性乾皮症（*xenoderoma pigmentosum*）、ケラトアカントーマ（*keratocanthoma*）、甲状腺濾胞癌、及びカポジ肉腫を含む）。

【0227】

開示化合物または開示医薬組成物によって治療することができる血管新生関連障害としては、限定されるものではないが、血管腫、眼球血管新生、黄斑変性、または糖尿病性網膜症が挙げられる。

【0228】

開示化合物または開示医薬組成物によって治療することができるウイルス疾患としては、限定されるものではないが、HIV感染症、肝炎、及びサイトメガロウイルス感染症が挙げられる。

【0229】

開示化合物または開示医薬組成物によって治療することができる感染性疾患としては、限定されるものではないが、敗血症、敗血性ショック、内毒素ショック、グラム陰性敗血症、毒素ショック症候群、細菌性赤痢、及びその他の原虫寄生（例えば、マラリア）が挙げられる。

【0230】

さらなる態様において、開示化合物または開示医薬組成物は、アポトーシスのモジュレーターとして作用することができ、したがって、癌（限定されるものではないが、本明細書で上述されたタイプの癌が含まれる）、ウイルス感染症（限定されるものではないが、ヘルペスウイルス、ポックスウイルス、エプスタイン・バーウイルス、シンドビスウイルス、及びアデノウイルスが含まれる）、HIV感染個体のAIDS発症防止、自己免疫疾患（限定されるものではないが、全身性エリテマトーデス、自己免疫媒介性糸球体腎炎、リウマチ性関節炎、乾癬、炎症性腸疾患、及び自己免疫糖尿病が含まれる）、神経変性障害（限定されるものではないが、アルツハイマー、AIDS関連認知症、パーキンソン病、筋萎縮性側索硬化症、網膜色素変性、脊髄性筋萎縮症、及び小脳変性症が含まれる）、骨髄異形成症候群、再生不良性貧血、心筋梗塞に関連する虚血傷害、卒中及び再灌流性傷害、不整脈、粥状動脈硬化、毒素誘導性またはアルコール関連性肝疾患、血液疾患（限定されるものではないが、慢性貧血及び再生不良性貧血が含まれる）、筋骨格系の変性疾患（限定されるものではないが、骨粗鬆症及び関節炎が含まれる）、アスピリン感受性副鼻腔炎、嚢胞性線維症、多発性硬化症、腎疾患、ならびに癌疼痛の治療に有用であり得る。

【0231】

さらなる態様において、開示化合物または開示医薬組成物は、細胞のRNA及びDNA合成のレベルを調節するように作用することができる。したがって、開示化合物及び開示医薬組成物は、ウイルス感染症（限定されるものではないが、HIV、ヒトパピローマウ

10

20

30

40

50

イルス、ヘルペスウイルス、ポックスウイルス、エプスタイン・バーウイルス、シンドビスウイルス、及びアデノウイルスが含まれる)の治療で使用することができる。

【0232】

さらなる態様において、開示化合物または開示医薬組成物は、癌の化学防御で使用することができる。化学防御は、変異原性事象の開始を遮断することによる、または既に傷害を受けた前悪性細胞の進行を遮断するもしくは腫瘍再発を阻害することによる、浸潤癌の発生を阻害するための臨床的介入と理解されている。したがって、開示化合物及び開示医薬組成物は、腫瘍の血管新生及び転移を阻害するのに使用することができる。

【0233】

さらなる態様において、開示化合物及び開示医薬組成物は、DHODHの阻害が有益な効果を示すことが知られている疾患の治療で、他の活性化化合物と合わせてもよい。

10

【0234】

様々な態様において、DHODHの阻害から利益を得ることができる疾患、状態、または障害としては、限定されるものではないが、免疫系関連疾患(例えば、自己免疫疾患)、炎症を伴う疾患または障害(例えば、喘息、慢性閉塞性肺疾患、リウマチ性関節炎、炎症性腸疾患、糸球体腎炎、神経炎症性疾患、多発性硬化症、ぶどう膜炎、及び免疫系の障害)、癌またはその他の増殖性疾患、肝臓疾患及び障害、腎臓疾患及び障害が挙げられる。

【0235】

さらなる態様において、開示化合物及び開示医薬組成物は、移植移植片拒絶反応、同種または異種移植拒絶反応(臓器、骨髄、幹細胞、その他の細胞及び組織)、及び移植片対宿主病を防止するための免疫抑制薬として使用することができる。その他の実施形態において、移植移植片拒絶反応は、組織または臓器移植から生じる。さらなる実施形態において、移植片対宿主病は、骨髄または幹細胞移植から生じる。

20

【0236】

さらなる態様において、開示化合物及び開示医薬組成物は、限定されるものではないが、炎症、糸球体腎炎、ぶどう膜炎、肝臓疾患または障害、腎臓疾患または障害、慢性閉塞性肺疾患、リウマチ性関節炎、炎症性腸疾患、血管炎、皮膚炎、変形性関節炎、炎症性筋疾患、アレルギー性鼻炎、膣炎、間質性膀胱炎、強皮症、骨粗鬆症、湿疹、同種または異種移植、移植拒絶反応、移植片対宿主病、角膜移植拒絶反応、エリテマトーデス、全身性エリテマトーデス、増殖性ループス腎炎、I型糖尿病、肺線維症、皮膚筋炎、甲状腺炎、重症筋無力症、自己免疫性溶血性貧血、嚢胞性線維症、慢性再発性肝炎、原発性胆汁性肝硬変、アレルギー性結膜炎、肝炎及びアトピー性皮膚炎、喘息、ならびにシェーグレン症候群を含めた様々な炎症性疾患の治療で使用することができる。

30

【0237】

さらなる態様において、開示化合物及び開示医薬組成物は、フェルティー症候群、ウェゲナー肉芽腫症、クローン病、サルコイドーシス、スチル病、類天疱瘡、高安動脈炎、全身性硬化症、再発性多発軟骨炎、難治性IgA腎症、SAPHO2症候群(SAS)、鼻炎または嚢胞を含めたサイトメガロウイルス感染症、乾癬、IGG4疾患、及び多発性骨髄腫を含めた様々な疾患の治療で使用することができる。

40

【0238】

さらなる態様において、開示化合物及び開示医薬組成物は、既知の抗癌治療(例えば、放射線療法)または細胞分裂抑制性薬剤もしくは細胞傷害性薬剤もしくは抗癌剤、例えば、限定されるものではないが、DNA相互作用薬剤、例えば、シスプラチンまたはドキシソルピシン;トポイソメラーゼII阻害剤、例えば、エトポシド、トポイソメラーゼI阻害剤、例えば、CPT-11またはトポテカン;チュープリン相互作用薬剤、例えば、天然または合成のパクリタキセル、ドセタキセル、またはエポチロン(例えば、イクサベピロン);ホルモン剤、例えば、タモキシフェン;チミジル酸シンターゼ阻害剤、例えば、5-フルオロウラシル;及び代謝拮抗薬、例えば、メトトレキサート、その他のチロシンキナーゼ阻害剤、例えば、イレッサ及びOSI-774血管新生阻害剤;BTk阻害剤、S

50

Y K 阻害剤、I T K 阻害剤、P I 3 - キナーゼ阻害剤、F L T 3 阻害剤、E G F 阻害剤；P A K 阻害剤、V E G F 阻害剤；C D K 阻害剤；S R C 阻害剤；c - K i t 阻害剤；H e r 1 / 2 阻害剤及び成長因子受容体を対象とするモノクローナル抗体、例えば、アービタックス（E G F）及びハーセプチンハーセプチン（H e r 2）、ならびにその他のプロテインキナーゼモジュレーターと組み合わせて使用する（一緒にまたは順次投与すること）ができる。これらの薬剤は、A T R A、E Z H 2 阻害剤、D N M T 阻害剤、コルチコステロイド、I D H 1 阻害剤、I D H 2 阻害剤、及びビタミンCなどの分化薬剤と組み合わせて使用することができる。これらの薬剤は、癌細胞のD N A 損傷殺滅を強化する小分子（P A R P 阻害剤、M D M 2 阻害剤、N A M P T 阻害剤、及びH S P 9 0 阻害剤を含む）と組み合わせて使用することができる。これらの薬剤は、免疫または癌細胞の細胞表面分子（限定されるものではないが、C D 3 3、C D 3 7、C D 1 9、C D 2 0、C D 3、C D 1 2 3、C D 7 0、B A F F R、C D 4、C D 8、C D 5 6、及びC D 3 8が含まれる）を標的化する抗体と組み合わせて使用することができる。これらの薬剤は、サイトカイン（限定されるものではないが、I L 1 ベータ、I L 6、I L 1 0、I L 2 1、T N F A、T N F B、及びI F Nが含まれる）を中和する抗体またはペプチドと組み合わせて使用することができる。これらの薬剤は、顕著なサイトカイン放出症候群及び神経毒性の状況における細胞増殖を減弱するために細胞C A R - T細胞と組み合わせて使用することができる。これらの薬剤は、二重方式でT細胞及び免疫/腫瘍細胞抗原（例えば、限定されるものではないが、C D 1 9、C D 2 0、C D 3 3、C D 1 2 3、C D 3 8、及びC D 3 7）を標的化する二重特異性抗体またはペプチド分子と組み合わせてT細胞増殖、サイトカイン産生、及び神経毒性を減弱するために使用することができる。これらの薬剤は、標的（例えば、限定されるものではないが、P D 1、P D L 1、C T L A 4、及びL A G 3）に対する免疫チェックポイント阻害剤抗体によって引き起こされるT細胞増殖及び組織損傷を減弱するために使用することができる。

10

20

30

40

50

【0239】

さらなる態様において、開示化合物及び開示医薬組成物を用いて治療または防止することができる疾患、障害、または状態は、D H O D Hを阻害可能であり、したがって、炎症を伴う及び/または免疫系に関する疾患、状態、または障害の治療に有用である。このような疾患としては、限定されるものではないが、喘息、慢性閉塞性肺疾患、リウマチ性関節炎、炎症性腸疾患、糸球体腎炎、神経炎症性疾患（例えば、多発性硬化症）、及び免疫系の障害が挙げられる。

【0240】

さらなる態様において、開示化合物及び開示医薬組成物は、免疫及び免疫関連障害（例えば、慢性免疫疾患/障害、急性免疫疾患/障害、自己免疫及び免疫不全疾患/傷害、炎症を伴う疾患/障害、臓器移植移植片拒絶反応及び移植片対宿主病、ならびに免疫応答変化（例えば、活性過剰）を含む）を治療するために使用することができる。またさらなる態様において、開示化合物及び開示医薬組成物を用いて治療することができるその他の例示的な免疫障害としては、乾癬、リウマチ性関節炎、血管炎、炎症性腸疾患、皮膚炎、変形性関節炎、喘息、炎症性筋疾患、アレルギー性鼻炎、膣炎、間質性膀胱炎、強皮症、骨粗鬆症、湿疹、同種または異種移植（臓器、骨髄、肝細胞、ならびにその他の細胞及び組織）移植拒絶反応、移植片対宿主病、エリテマトーデス、炎症性疾患、I型糖尿病、肺線維症、皮膚筋炎、シェーグレン症候群、甲状腺炎（例えば、橋本甲状腺炎及び自己免疫甲状腺炎）重症筋無力症、自己免疫性溶血性貧血、多発性硬化症、嚢胞性線維症、慢性再発性肝炎、原発性胆汁性肝硬変、アレルギー性結膜炎、及びアトピー性皮膚炎が挙げられる。

【0241】

慢性移植片対宿主病（c G V H D）は、同種造血幹細胞移植（H S C T）後の非再発死亡の主原因である（Baird K, Pavletic SZ. Curr Opin Hematol. 2006; 13(6): 426-435; Lee SJ, Vogelesang G, Flowers ME. Biol Blood Marrow Tra

nsplant. 2003; 9(4): 215-233; Pidalá J, et al. Blood. 2011; 117(17): 4651-4657; 及び Arai S, et al. Blood. 2011; 118(15): 4242-4249)。cGVHDの薬物療法は、主にステロイド及びカルシニューリン阻害剤に限定されてきた。これは有効性が不十分であり、かつ感染症及び毒性の長期的リスクを伴う(Holler, E. Best Pract Res Clin Haematol. 2007; 20(2): 281-294)。開示化合物は、cGVHDの治療に使用することができる。

【0242】

キット。

様々な態様において、本開示は、少なくとも1つの開示化合物、開示化合物を作製する方法の開示された生成物、もしくはその医薬的に許容される塩、または開示医薬組成物の治療有効量と、癌、宿主対移植片病、及び/またはT細胞増殖に関連する障害を治療することが知られている少なくとも1つの薬剤、ならびに癌、宿主対移植片病、及び/またはT細胞増殖に関連する障害を治療するための説明書とを含む、キットに関する。

【0243】

開示化合物及び/または開示化合物を含む医薬組成物は、好都合にキットとして提示することができる。これにより、活性または不活性の成分、担体、希釈剤などであり得る2つ以上の構成要素が、患者または患者に薬物を投与する者が実際の剤形を調製するための説明書と共に提供される。このようなキットは、キットに含まれる全ての必要な材料及び成分と共に提供されてもよく、または患者もしくは患者に薬物を投与する者が独立的に得なければならない材料もしくは構成要素を使用もしくは作製するための説明書を含んでもよい。さらなる態様において、キットは、患者に単位用量を投与する一助となる任意選択の構成要素、例えば、粉末形態を再構成するためのバイアル、注射用シリンジ、カスタマイズされたIV送達システム、吸入器などを含むことができる。加えて、キットは、組成物を調製及び投与するための説明書を含むことができる。キットは、1人の患者のための単回使用単位用量、特定の患者のための複数回使用向けに(一定の用量で、または療法の進行に伴って個別の化合物の効力が変化するように)製造することができる、またはキットは、複数の患者への投与に適した複数回用量を含むことができる(「バルクパッケージング」)。キットの構成要素は、カートン、プリスターパック、ビン、チューブなどに集合させることができる。

【0244】

さらなる態様において、開示キットは、1日ごとの投与レジメンでパッケージングすることができる(例えば、カードでのパッケージング、投薬カード(dosing card)によるパッケージング、プリスターもしくはブロー成形プラスチックでのパッケージングなど)。このようなパッケージングによって、製品が推進され、患者の薬物レジメン遵守率が高まる。このようなパッケージングによって、患者の混乱も減らすことができる。本開示は、使用説明書をさらに含むこのようなキットも特徴とする。

【0245】

さらなる態様において、本開示は、本開示の医薬組成物の成分のうちの1つ以上で満たされた1つ以上の容器を含む、医薬パックまたはキットも提供する。このような容器(単数または複数)に付随し得るのは、医薬品または生物学的製剤の製造、使用、または販売を規制する政府機関が規定する形式の通知書である。この通知書は、機関によってヒト投与用の製造、使用、または販売が承認されたことを反映するものである。

【0246】

様々な態様において、開示キットは、他の構成要素と共にパッケージング、製剤化、及び/または送達される化合物及び/または生成物も含むことができる。例えば、薬物製造業者、薬物再販売業者、医師、調剤薬局、または薬剤師は、患者に送達するために開示化合物及び/または生成物と別の構成要素とを含むキットを提供することができる。

【0247】

開示キットは、開示作製方法、開示使用もしくは治療方法、及び/または開示組成物と

10

20

30

40

50

共に使用することができる。

【0248】

研究ツール。

開示化合物及び医薬組成物は、DHODH活性の阻害剤または細胞増殖の阻害剤としての活性を有する。そのため、開示化合物は研究ツールとしても有用である。したがって、本開示の1つの態様は、本開示の化合物を研究ツールとして使用する方法であって、本開示の化合物を用いた生物学的アッセイを行うことを含む、方法に関する。本開示の化合物は、新規の化学化合物を評価するのに使用することもできる。したがって、本開示の別の態様は、生物学的アッセイにおける試験化合物を評価する方法であって、(a)試験化合物を用いた生物学的アッセイを行って第1のアッセイ値をもたらすことと、(b)本開示の化合物を用いた生物学的アッセイを行って第2のアッセイ値をもたらすことと、(c)ステップ(a)からの第1のアッセイ値をステップ(b)からの第2のアッセイ値と比較することとを含み、ステップ(a)がステップ(b)の前、後、またはそれと同時に進行される、方法に関する。例示的な生物学的アッセイとしては、*in vitro* DHODH酵素アッセイまたは細胞培養ベースアッセイにおける細胞増殖の測定が挙げられる。このようなアッセイを行うのに適した方法は、本明細書で説明されている。本開示のさらに別の態様は、臨床的狀態のために生物学的システム(例えば、モデル動物)、またはDHODHタンパク質を含む生物学的試料を試験する方法であって、(a)当該生物学的システムまたは試料を本開示の化合物に接触させることと、(b)当該化合物が当該生物学的システムまたは試料にもたらす効果を定量することとを含む方法に関する。

10

20

【0249】

実施例に進む前に、本開示が説明された特定の態様に限定されず、当然ながらそれ自体が変動し得ることを理解されたい。泡沫(foam)組成物及びその構成要素のその他のシステム、方法、特徴、及び利点は、以下の図面及び詳細な説明の検討により、当業者には明らかであるか、または明らかになるであろう。全てのこのような追加的なシステム、特徴、及び利点は、この説明内に含まれ、本開示の範囲内であり、添付の特許請求の範囲によって保護されるように意図されている。また、本明細書で使用する用語は、特定の態様を説明するためのものに過ぎず、こうした用語が限定的であるようには意図されていないことも理解されたい。当業者は、本明細書で説明される態様の多くの変形形態及び適応形態を認識するであろう。これらの変形形態及び適応形態は、本開示の教示に含まれるように意図され、また本明細書の請求項に包含されるように意図されている。

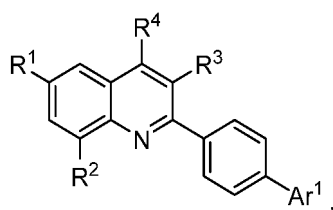
30

【0250】

態様。

以下の例示的な態様の一覧は、本明細書で提供される開示内容を支持し、また当該開示内容によって支持されるものである。

態様1. 下記構造によって表される式を有する化合物であって、



40

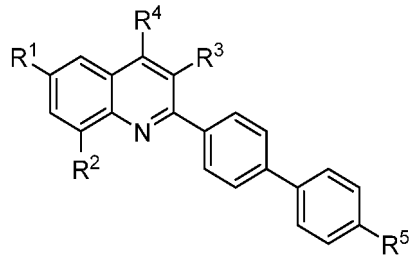
式中、Ar¹が、ハロゲン、-OH、-O(C₁-C₇アルキル)、-(C₁-C₇アルカンジイル)-OH、-O(C₁-C₇アルカンジイル)-OH、-CH₂O(C₁-C₇アルキル)、-(CH₂)₂O(C₁-C₇アルキル)、-C₁-C₇ハロアルキル、-O(C₁-C₇ハロアルキル)、及び-C₁-C₇ヒドロキシアルキルから選択される1、2、または3つの基で独立的に置換されたフェニル基であり、R¹及びR²の各々が、それぞれ独立的に、水素、ハロゲン、-SF₅、-CN、-N₃、-OH、-NH₂、-CF₃、-CF₂CF₃、及びAr²から選択され(式中、Ar²は、ハロゲン、-S

50

F₅、-CN、-N₃、-OH、-NH₂、-CF₃、及び-CF₂CF₃から選択される1、2、または3つの基で置換されたフェニル基である)、R¹及びR²のうち少なくとも1つが水素ではなく、R³が、水素及びC1-C7アルキルから選択され、R⁴が、-S(O)_jR¹⁰、-(C=O)OR¹¹、及び-(C=O)NR^{12a}R^{12b}である(式中、jは、0、1、及び2から選択される整数であり、R¹⁰は、水素、C1-C3アルキル、C1-C3ヒドロキシアルキル、及びC1-C3ハロアルキルから選択され、R¹¹は、水素、C1-C3アルキル、C1-C3ヒドロキシアルキル、及びC1-C3ハロアルキルから選択され、R^{12a}及びR^{12b}の各々は、独立的に、水素、C1-C3アルキル、C1-C3ヒドロキシアルキル、及びC1-C3ハロアルキルから選択される)、化合物、またはその医薬的に許容される塩。

10

態様2. 下記構造によって表される式を有する態様1に記載の化合物であって、



式中、R⁵が、ハロゲン、-OH、-O(C1-C7アルキル)、-(C1-C7アルカンジイル)-OH、-O(C1-C7アルカンジイル)-OH、-CH₂O(C1-C7アルキル)、-(CH₂)₂O(C1-C7アルキル)、C1-C7ハロアルキル、-O(C1-C7ハロアルキル)、及びC1-C7ヒドロキシアルキルから選択される、化合物、またはその医薬的に許容される塩。

20

態様3. R⁵が、ハロゲン、C1-C7ハロアルキル、または-O(C1-C7ハロアルキル)である、態様2に記載の化合物。

態様4. R⁵がハロゲンである、態様3に記載の化合物。

態様5. R⁵がFである、態様4に記載の化合物。

態様6. R⁵が-OCF₃、-OCH₂CF₃、または-OCF₂CF₃である、態様3に記載の化合物。

30

態様7. R⁵が、-OH、-O(C1-C7アルキル)、-(C1-C7アルカンジイル)-OH、-O(C1-C7アルカンジイル)-OH、-CH₂O(C1-C7アルキル)、-(CH₂)₂O(C1-C7アルキル)、またはC1-C7ヒドロキシアルキルである、態様2に記載の化合物。

態様8. R⁵が、-O(C1-C7アルキル)、-(C1-C7アルカンジイル)-OH、-O(C1-C7アルカンジイル)-OH、-CH₂O(C1-C7アルキル)、または-(CH₂)₂O(C1-C7アルキル)である、態様7に記載の化合物。

態様9. R⁵が、-OCH₃、-OCH₂CH₃、-O(CH₂)₂CH₃、-OCH(CH₃)₂、-O(CH₂)₃CH₃、-OCH₂CH(CH₃)₂、-OCH(CH₂CH₃)(CH₃)、-CH₂OH、-(CH₂)₂OH、-(CH₂)₃OH、-(CH₂)₄OH、-CH₂OCH₃、-CH₂OCH₂CH₃、-CH₂O(CH₂)₂CH₃、-CH₂OCH(CH₃)₂、-CH₂OCH(CH₂CH₃)₂(CH₃)、-(CH₂)₂OCH₃、-(CH₂)₂OCH₂CH₃、-(CH₂)₂O(CH₂)₂CH₃、-(CH₂)₂OCH(CH₃)₂、または-(CH₂)₂OCH(CH₂CH₃)₂(CH₃)である、態様8に記載の化合物。

40

態様10. R⁵が、-OCH₃、-OCH₂CH₃、-O(CH₂)₂CH₃、-OCH(CH₃)₂、-CH₂OH、-(CH₂)₂OH、-(CH₂)₃OH、-CH₂OCH₃、-CH₂OCH₂CH₃、-CH₂O(CH₂)₂CH₃、-CH₂OCH(CH₃)₂、-CH₂OCH(CH₂CH₃)₂(CH₃)、-(CH₂)₂OCH₃、-(CH₂)₂OCH₂CH₃、-(CH₂)₂O(CH₂)₂CH₃、-(CH₂)₂OCH(CH₃)₂、

50

H(CH₃)₂、または-(CH₂)₂OCH(CH₂CH₃)₂(CH₃)である、態様8に記載の化合物。

態様11．R⁵が、-OCH₃、-OCH₂CH₃、-O(CH₂)₂CH₃、-OCH(CH₃)₂、-CH₂OH、-(CH₂)₂OH、-(CH₂)₃OH、-CH₂OCH₃、-CH₂OCH₂CH₃、-(CH₂)₂OCH₃、または-(CH₂)₂OCH₂CH₃である、態様8に記載の化合物。

態様12．R⁵が、-OCH₃、-OCH₂CH₃、-CH₂OH、-(CH₂)₂OH、-CH₂OCH₃、または-CH₂OCH₂CH₃である、態様8に記載の化合物。

態様13．R⁵が-OCH₃または-OCH₂CH₃である、態様8に記載の化合物。

態様14．R¹が、ハロゲン、-SF₅、-CF₃、及び-CF₂CF₃から選択される、1～態様13のいずれか1つに記載の化合物。

態様15．R¹がハロゲンである、態様14に記載の化合物。

態様16．R¹がFまたはClである、態様15に記載の化合物。

態様17．R¹がFである、態様15に記載の化合物。

態様18．R¹が、-SF₅、-CF₃、及び-CF₂CF₃から選択される、態様14に記載の化合物。

態様19．R¹が-SF₅である、態様14に記載の化合物。

態様20．R²が、ハロゲン、-SF₅、-CF₃、及び-CF₂CF₃から選択される、1～態様19のいずれか1つに記載の化合物。

態様21．R²がハロゲンである、態様20に記載の化合物。

態様22．R²がFまたはClである、態様21に記載の化合物。

態様23．R²がFである、態様21に記載の化合物。

態様24．R²が、-SF₅、-CF₃、及び-CF₂CF₃から選択される、態様20に記載の化合物。

態様25．R²が-SF₅である、態様20に記載の化合物。

態様26．R³が、水素及びC₁-C₃アルキルから選択される、1～態様25のいずれか1つに記載の化合物。

態様27．R³が水素またはメチルである、態様26に記載の化合物。

態様28．R³が水素である、態様26に記載の化合物。

態様29．R³がメチルである、態様26に記載の化合物。

態様30．R⁴が-S(O)_jR¹⁰である、1～態様29のいずれか1つに記載の化合物。

態様31．jが1または2である、態様30に記載の化合物。

態様32．R¹⁰が水素またはC₁-C₃アルキルである、態様30または態様31に記載の化合物。

態様33．R¹⁰が水素である、態様30または態様31に記載の化合物。

態様34．R¹⁰がC₁-C₃アルキルである、態様30または態様31に記載の化合物。

態様35．R¹⁰がメチルまたはエチルである、態様34に記載の化合物。

態様36．R¹⁰がメチルである、態様34に記載の化合物。

態様37．R⁴が-SO₂Hまたは-SO₂CH₃である、態様30に記載の化合物。

態様38．R¹⁰が、C₁-C₃アルキル、C₁-C₃ヒドロキシアルキル、及びC₁-C₃ハロアルキルである、態様30または態様31に記載の化合物。

態様39．R⁴が-(C=O)OR¹¹である、1～態様25のいずれか1つに記載の化合物。

態様40．R¹¹が、水素、メチル、及びエチルから選択される、態様39に記載の化合物。

態様41．R¹¹が水素である、態様39に記載の化合物。

態様42．当該化合物が、R⁴の医薬的に許容される塩である、態様41に記載の化合物。

。

10

20

30

40

50

態様 43 . R^4 の医薬的に許容される塩が、そのリチウム塩、ナトリウム塩、またはカリウム塩である、態様 42 に記載の化合物。

態様 44 . R^4 の医薬的に許容される塩がそのナトリウム塩である、態様 42 に記載の化合物。

態様 45 . R^{11} が、C1 - C3 アルキル、C1 - C3 ヒドロキシアルキル、及び C1 - C3 ハロアルキルから選択される、態様 39 に記載の化合物。

態様 46 . R^{11} が、メチル、エチル、 $-CHF_2$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CF_3$ 、 $-CHCl_2$ 、 $-CH_2Cl$ 、 $-CCl_3$ 、 $-CH_2CH_2F$ 、 $-CH_2CHF_2$ 、 $-CH_2CF_3$ 、 $-CH_2CH_2Cl$ 、 $-CH_2CHCl_2$ 、 $-CH_2CCl_3$ 、 $-CH_2OH$ 、及び $-(CH_2)_2OH$ から選択される、態様 45 に記載の化合物。

態様 47 . R^{11} が、メチル、エチル、 $-CHF_2$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CF_3$ 、 $-CHCl_2$ 、 $-CH_2Cl$ 、 $-CCl_3$ 、 $-CH_2CH_2F$ 、 $-CH_2CHF_2$ 、 $-CH_2CF_3$ 、 $-CH_2CH_2Cl$ 、 $-CH_2CHCl_2$ 、及び $-CH_2CCl_3$ から選択される、態様 45 に記載の化合物。

態様 48 . R^{11} が、メチル、エチル、 $-CHF_2$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CF_3$ 、 $-CH_2CH_2F$ 、 $-CH_2CHF_2$ 、及び $-CH_2CF_3$ から選択される、態様 45 に記載の化合物。

態様 49 . R^{11} が、メチル及びエチルから選択される、態様 45 に記載の化合物。

態様 50 . R^{11} が、メチル、 $-CHF_2$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CF_3$ 、 $-CHCl_2$ 、 $-CH_2Cl$ 、 $-CCl_3$ 及び $-CH_2OH$ から選択される、態様 45 に記載の化合物。

態様 51 . R^4 が $-(C=O)NR^{12a}R^{12b}$ である、1 ~ 態様 25 のいずれか 1 つに記載の化合物。

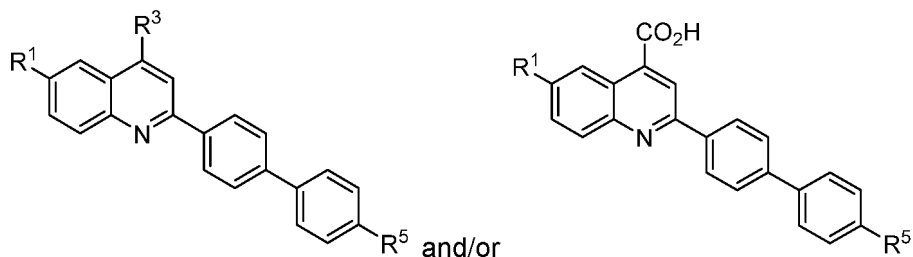
態様 52 . R^{12a} 及び R^{12b} の各々が、独立的に、水素及び C1 - C3 アルキルから選択される、態様 51 に記載の化合物。

態様 53 . R^{12a} 及び R^{12b} の各々が水素である、態様 51 に記載の化合物。

態様 54 . R^{12a} が水素であり、 R^{12b} が水素または C1 - C3 アルキルである、態様 51 に記載の化合物。

態様 55 . R^{12a} が水素であり、 R^{12b} が C1 - C3 アルキルである、態様 51 に記載の化合物。

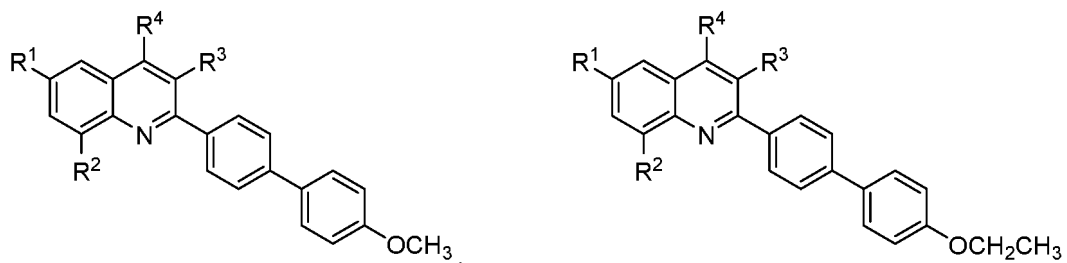
態様 56 . 下記式によって表される構造を有する、態様 1 に記載の化合物：



態様 57 . 当該化合物が、その医薬的に許容される塩である、態様 56 に記載の化合物。

態様 58 . 当該医薬的に許容される塩が、ナトリウム塩、カリウム塩、またはリチウム塩である、態様 57 に記載の化合物。

態様 59 . 下記式によって表される構造を有する、態様 1 に記載の化合物：



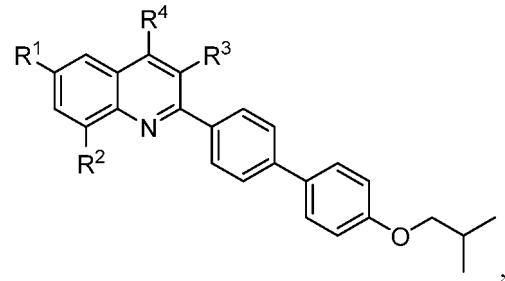
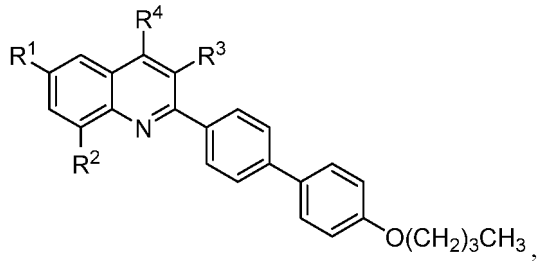
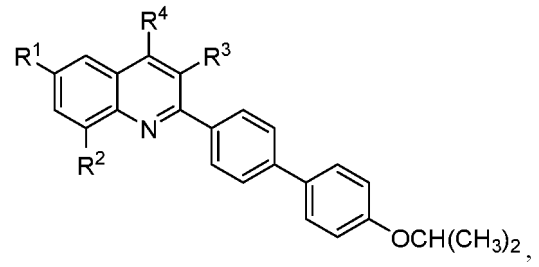
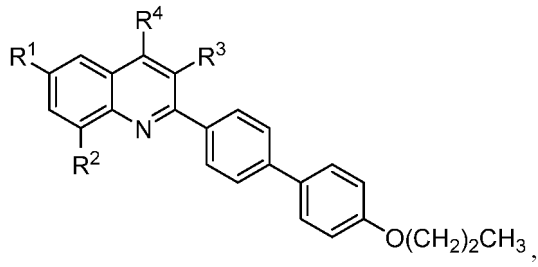
10

20

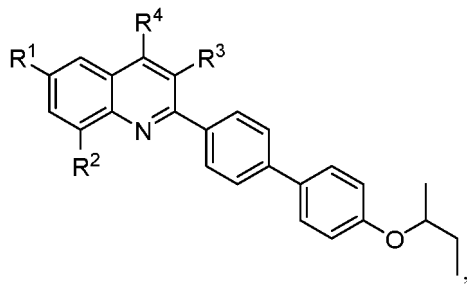
30

40

50



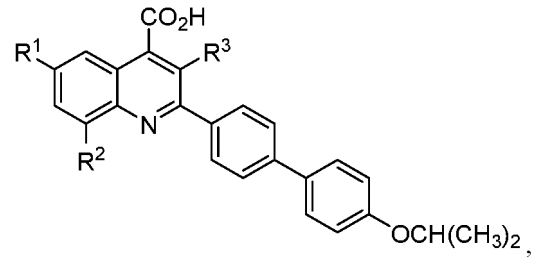
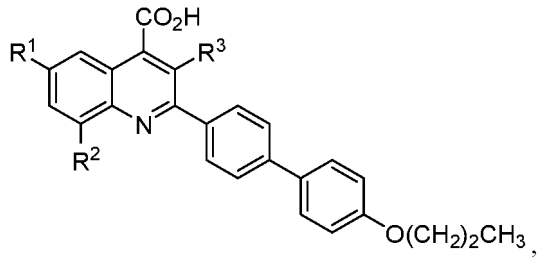
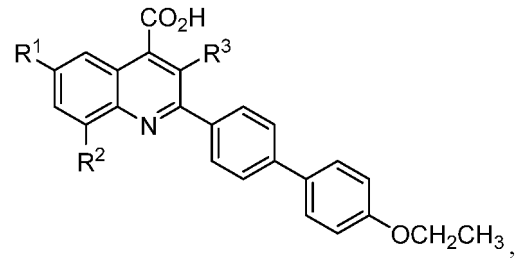
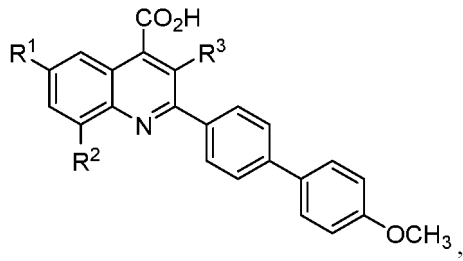
10



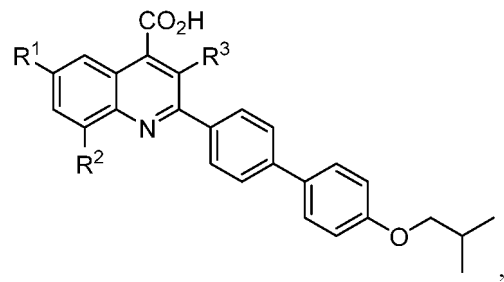
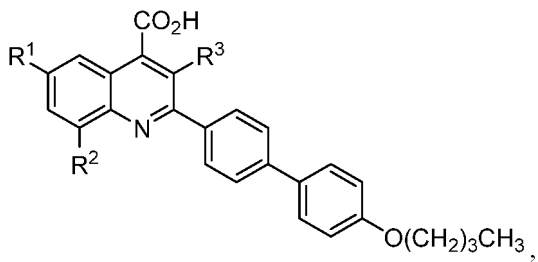
20

またはこれらの組合せ。

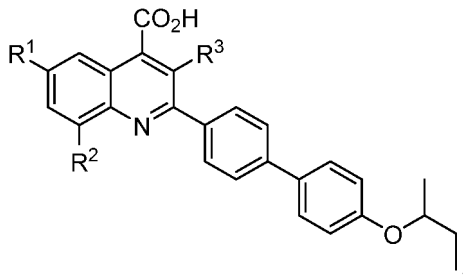
態様 60 . 下記式によって表される構造を有する、態様 1 に記載の化合物 :



10



20



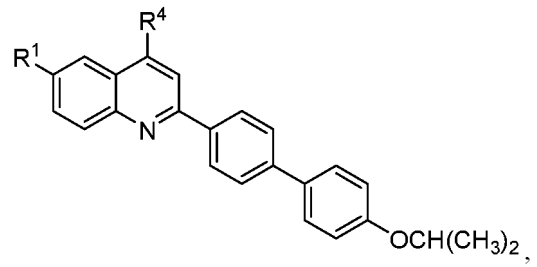
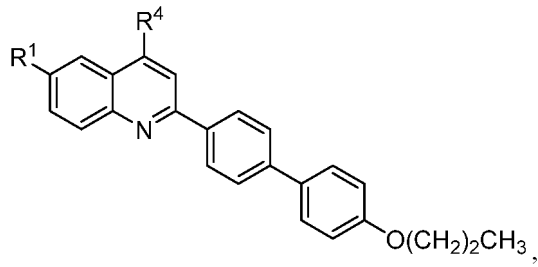
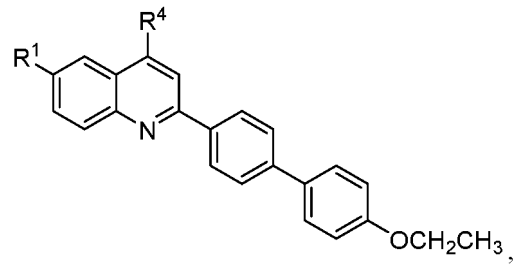
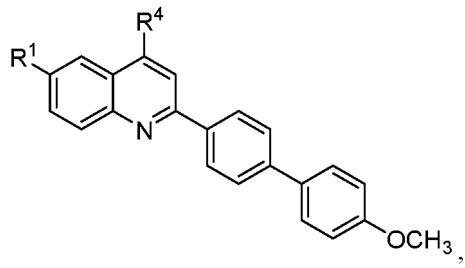
30

またはこれらの組合せ。

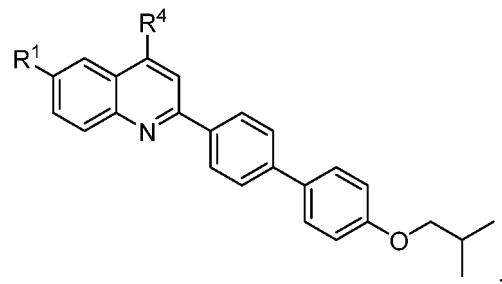
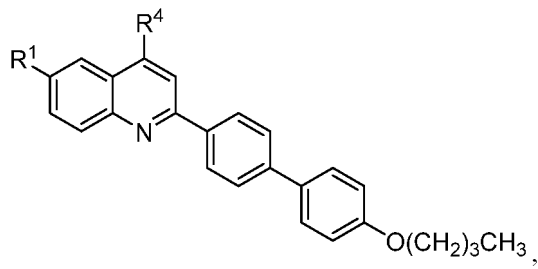
態様 61 . 当該化合物が、その医薬的に許容される塩である、態様 59 または態様 60 に記載の化合物。

態様 62 . 当該医薬的に許容される塩が、ナトリウム塩、カリウム塩、またはリチウム塩である、態様 61 に記載の化合物。

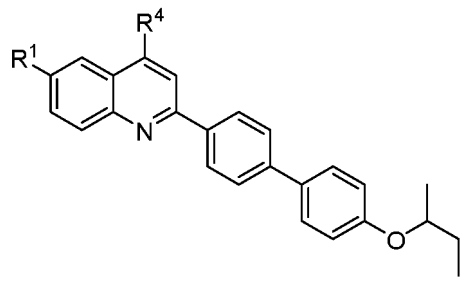
態様 63 . 下記式によって表される構造を有する、態様 1 に記載の化合物：



10



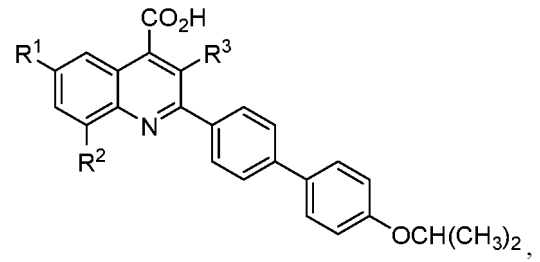
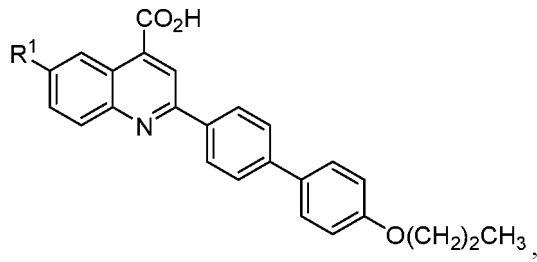
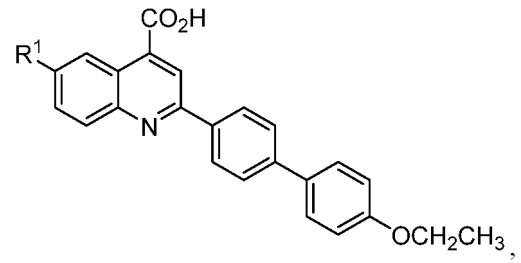
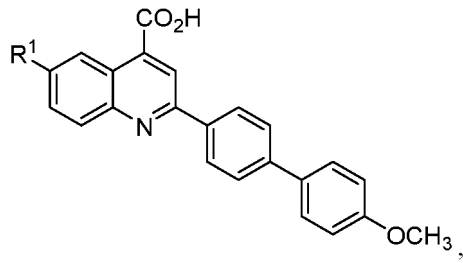
20



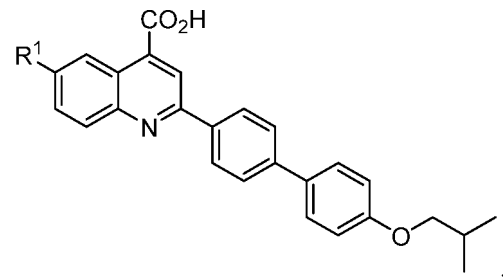
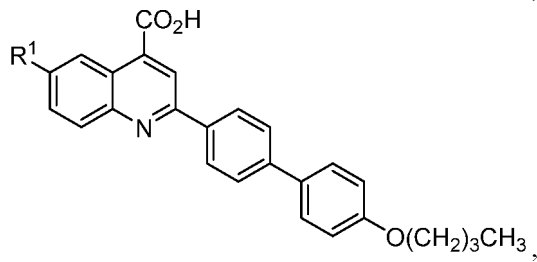
30

またはこれらの組合せ。

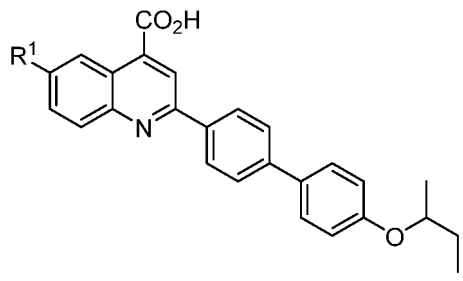
態様 6 4 . 下記式によって表される構造を有する、態様 1 に記載の化合物：



10



20



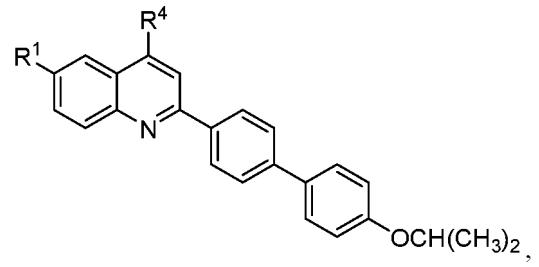
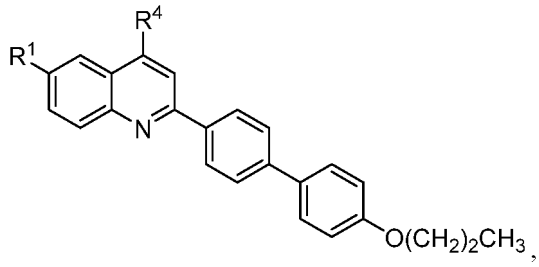
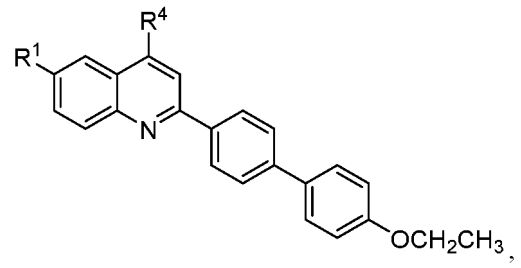
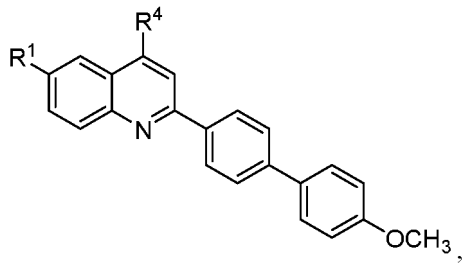
またはこれらの組合せ。

態様 6 5 . 当該化合物が、その医薬的に許容される塩である、態様 6 3 または態様 6 4 に記載の化合物。

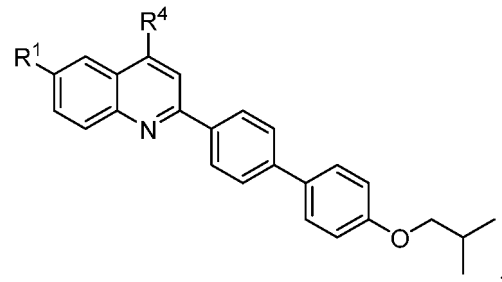
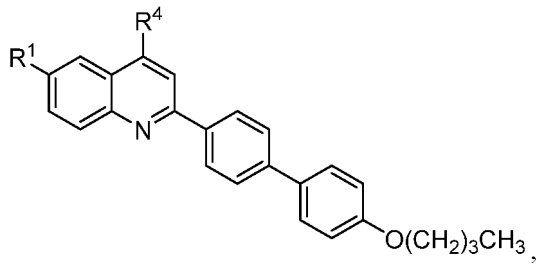
態様 6 6 . 当該医薬的に許容される塩が、ナトリウム塩、カリウム塩、またはリチウム塩である、態様 6 5 に記載の化合物。

態様 6 7 . 下記式によって表される構造を有する、態様 1 に記載の化合物：

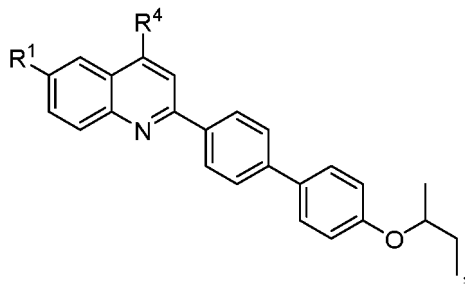
30



10



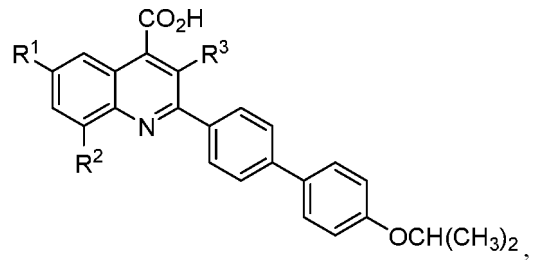
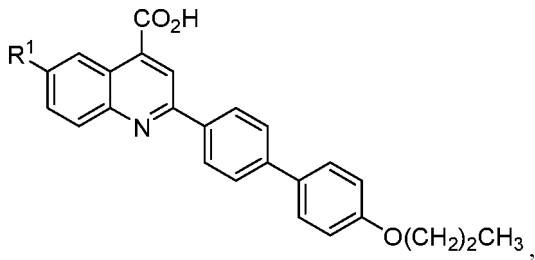
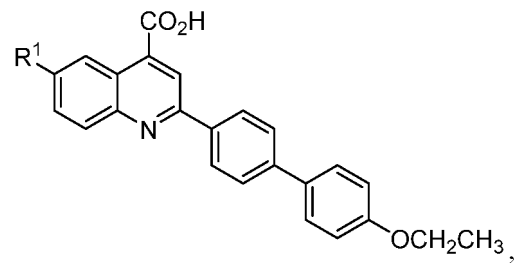
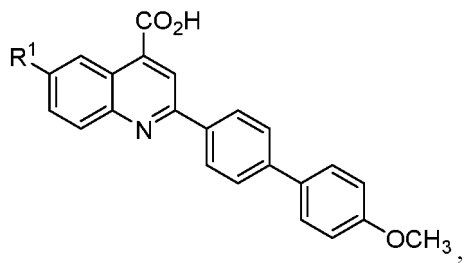
20



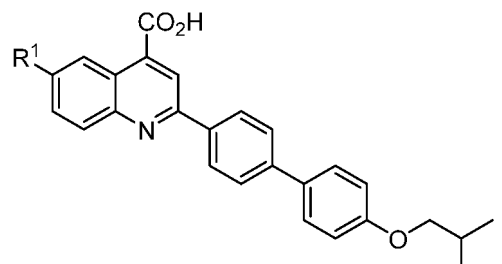
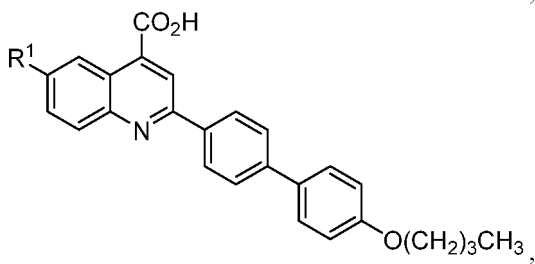
30

またはこれらの組合せ。

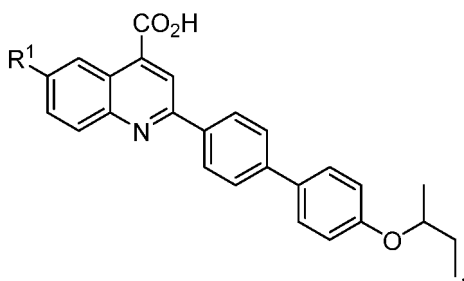
態様 6 8 . 下記式によって表される構造を有する、態様 1 に記載の化合物 :



10



20



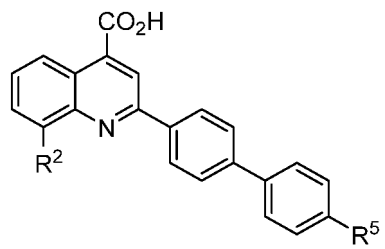
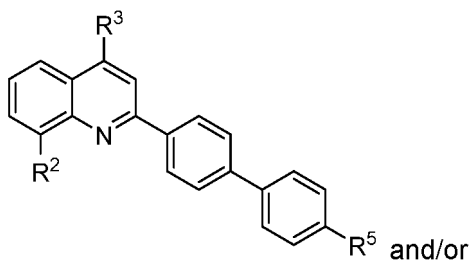
30

またはこれらの組合せ。

態様 69 . 当該化合物が、その医薬的に許容される塩である、態様 67 または態様 68 に記載の化合物。

態様 70 . 当該医薬的に許容される塩が、ナトリウム塩、カリウム塩、またはリチウム塩である、態様 69 に記載の化合物。

態様 71 . 下記式によって表される構造を有する、態様 1 に記載の化合物：

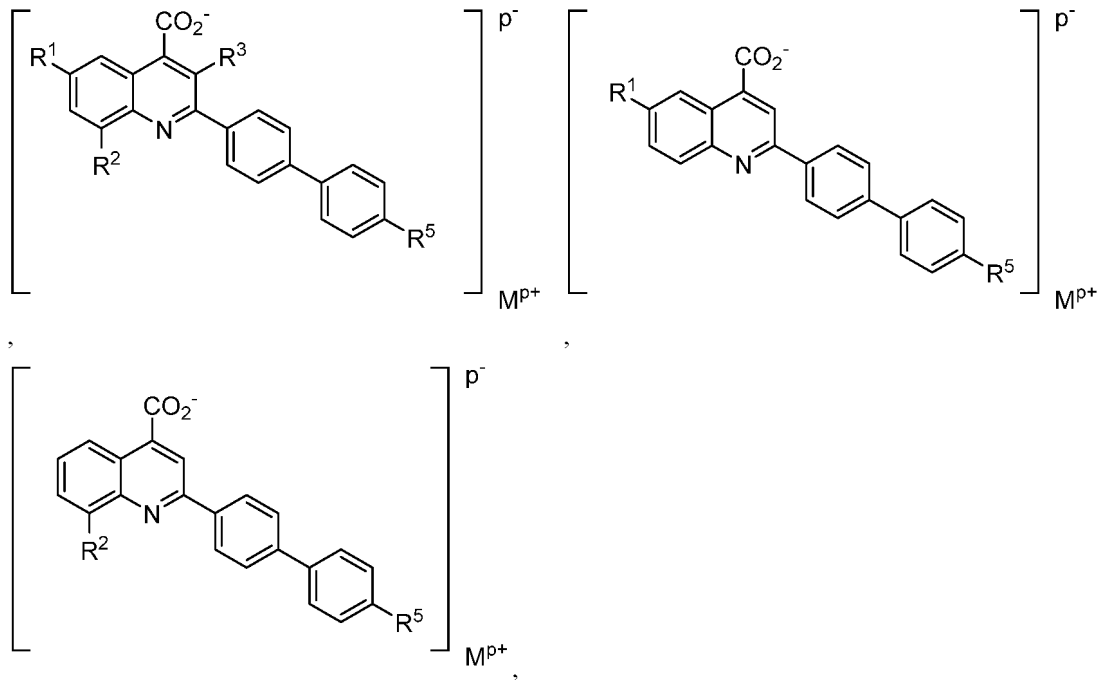


40

態様 72 . 当該化合物が、その医薬的に許容される塩である、態様 71 に記載の化合物。

態様 73 . 当該医薬的に許容される塩が、ナトリウム塩、カリウム塩、またはリチウム塩である、態様 72 に記載の化合物。

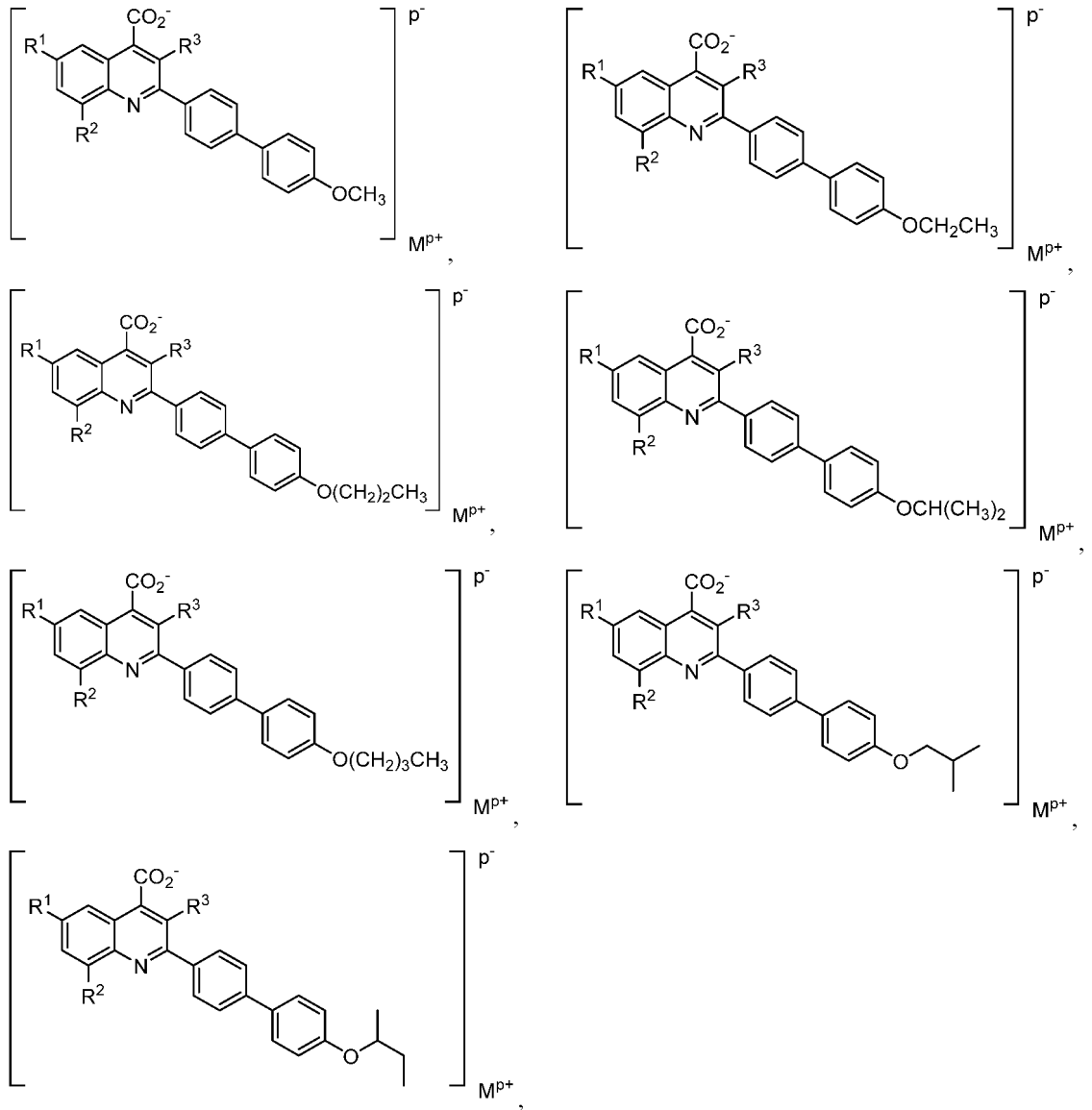
態様 74 . 下記式によって表される構造を有する、態様 1 に記載の化合物：



10

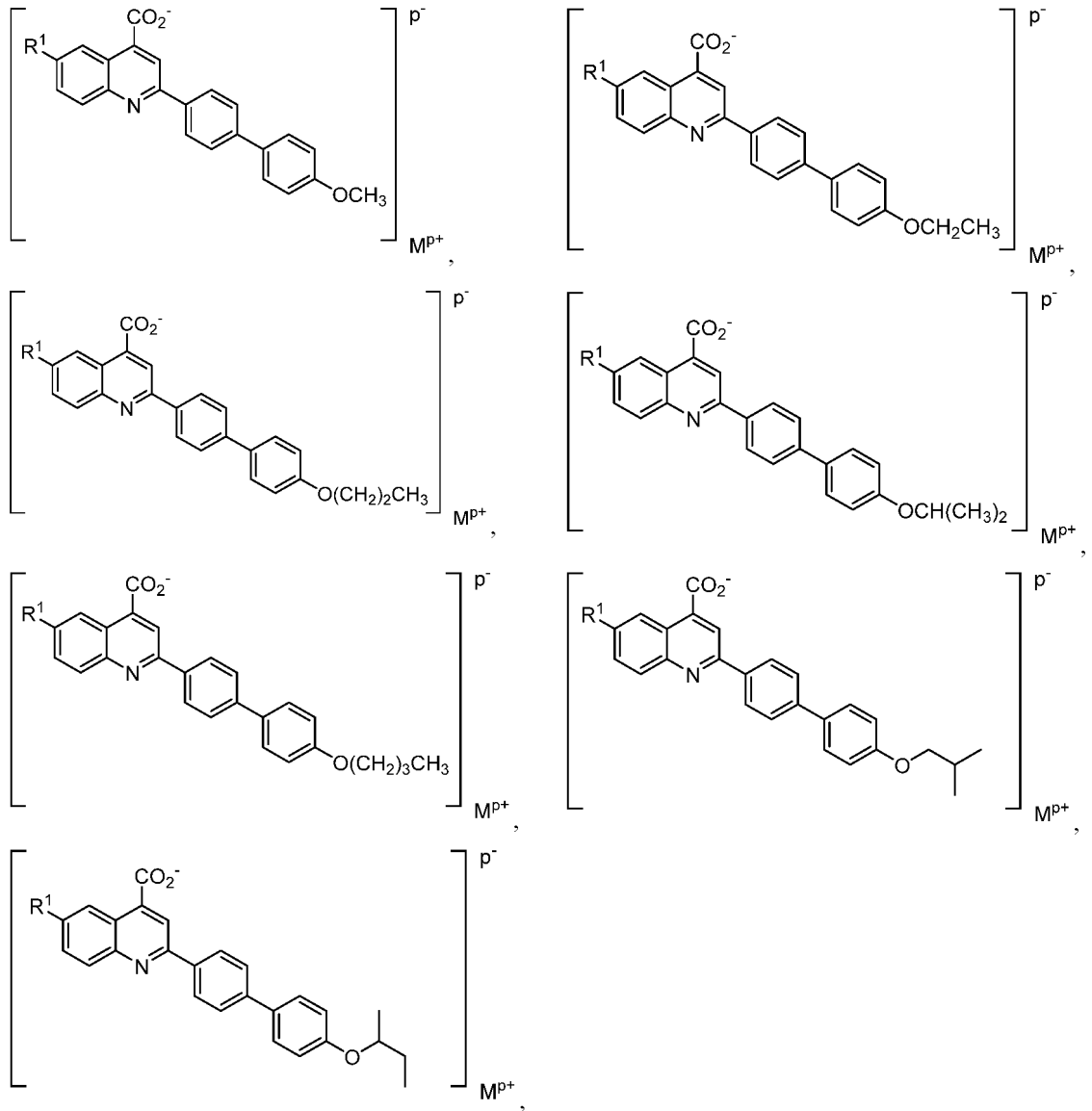
またはこれらの組合せ（式中、 M^{p+} は、医薬的に許容される塩を形成する対イオンまたは部分を表し、 p は、1、2、または3の値を有する整数である）。
 態様75 . 下記式によって表される構造を有する、態様74に記載の化合物：

20



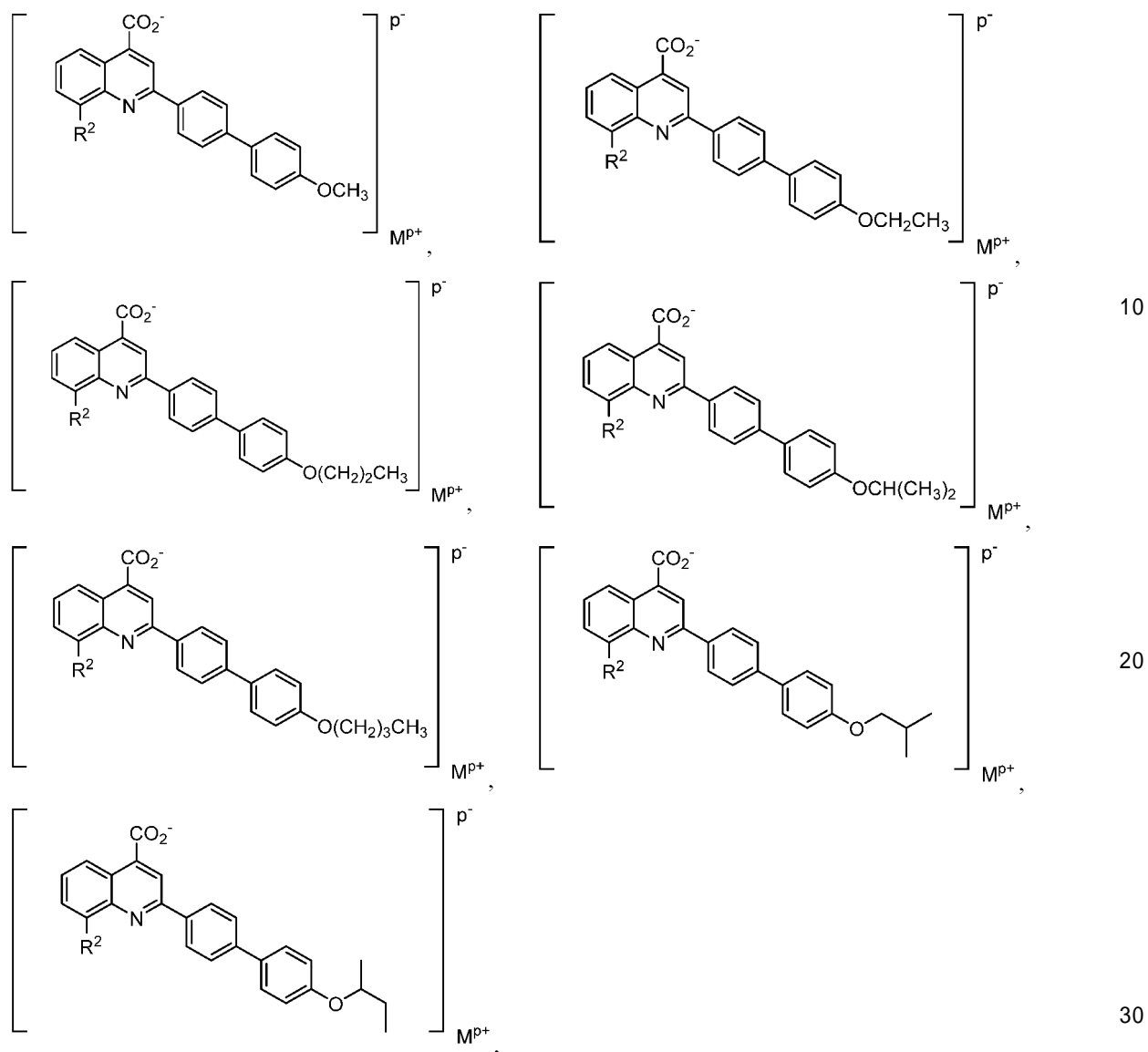
またはこれらの組合せ。

態様 76 . 下記式によって表される構造を有する、態様 74 に記載の化合物：



またはこれらの組合せ。

態様 77 . 下記式によって表される構造を有する、態様 74 に記載の化合物：

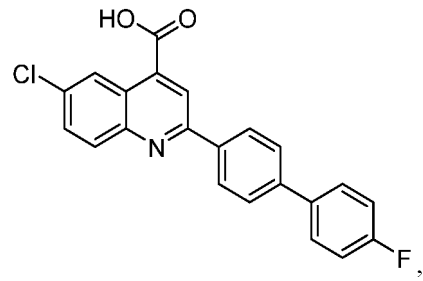
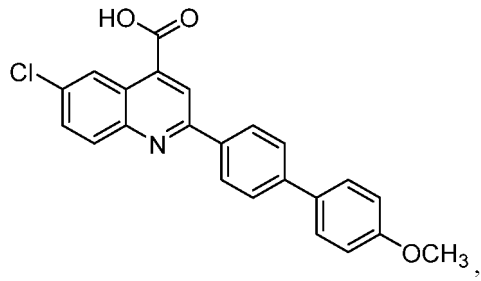
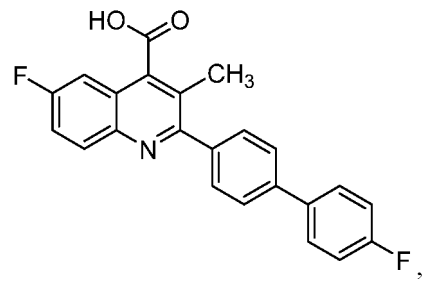
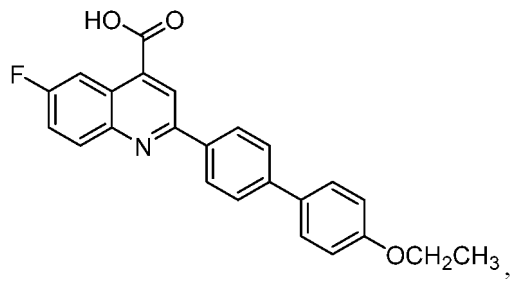


またはこれらの組合せ。

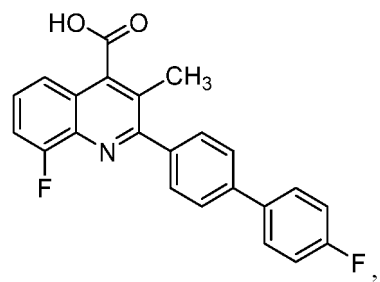
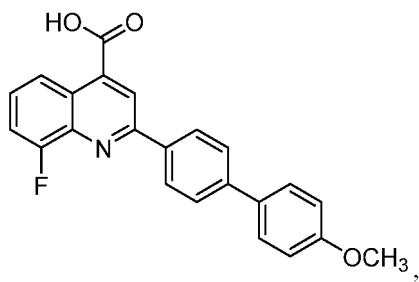
態様 78 . M^{p+} が、 Li^+ 、 K^+ 、 Na^+ 、アンモニウム、テトラメチルアンモニウム、テトラエチルアンモニウム、 Fe^{+2} 、 Cu^{+2} 、 Zn^{+2} 、 Mg^{+2} 、 Ca^{+2} 、 Al^{+3} 、 Fe^{+3} 、及びこれらの組合せから選択される、態様 74 ~ 態様 77 のいずれか 1 つに記載の化合物。

態様 79 . M^+ が Na^+ である、態様 78 に記載の化合物。

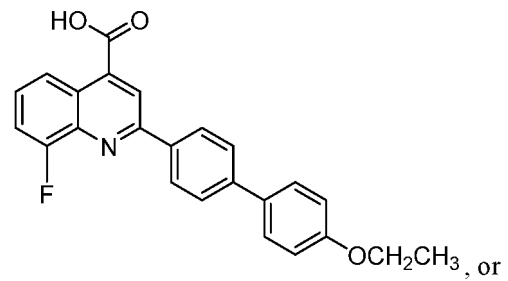
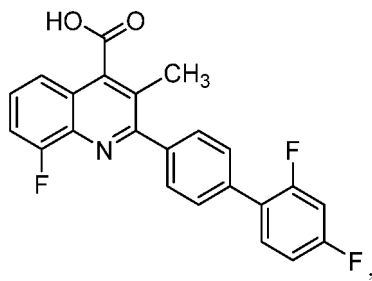
態様 80 . 以下：



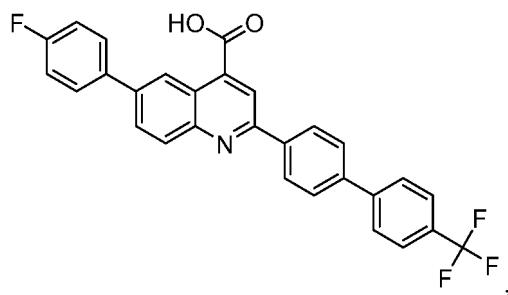
10



20

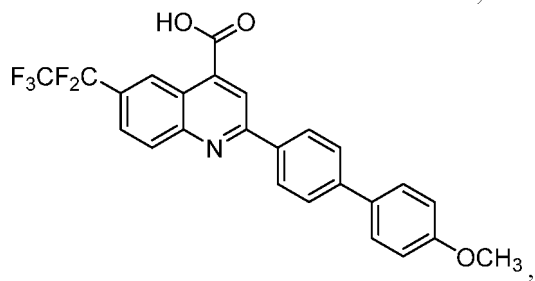
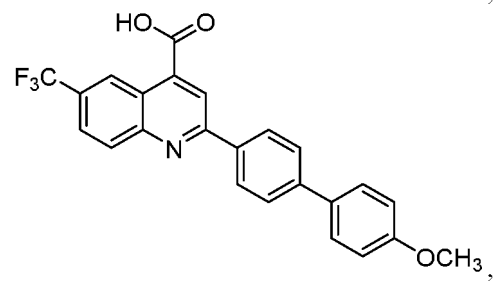
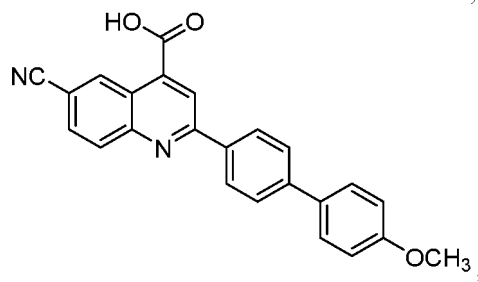
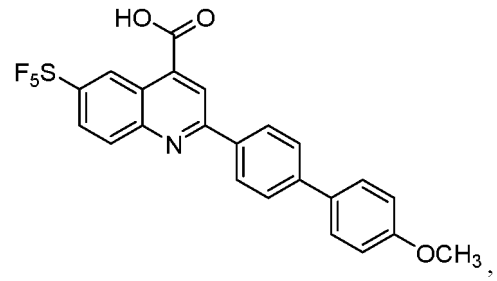
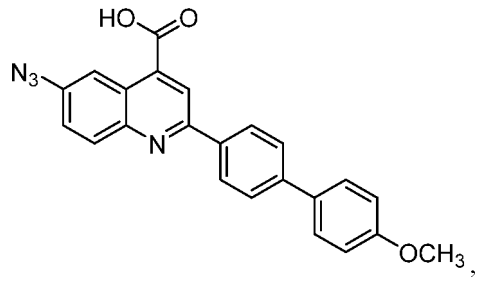
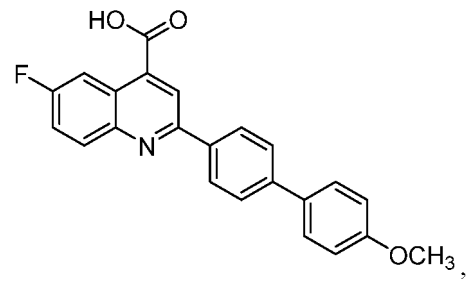
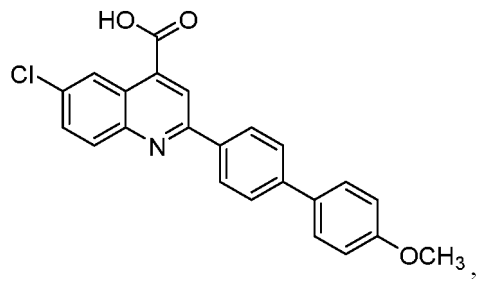


30



40

またはこれらのサブグループとして存在する、態様 1 に記載の化合物。
態様 81 . 以下 :

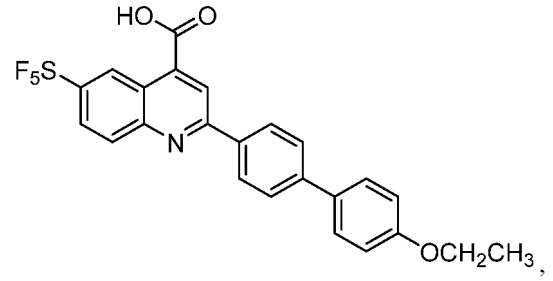
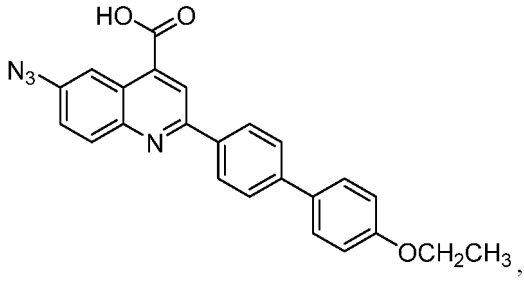
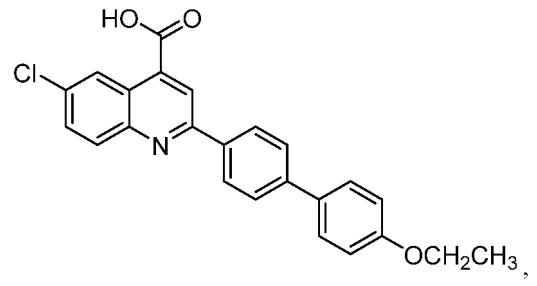
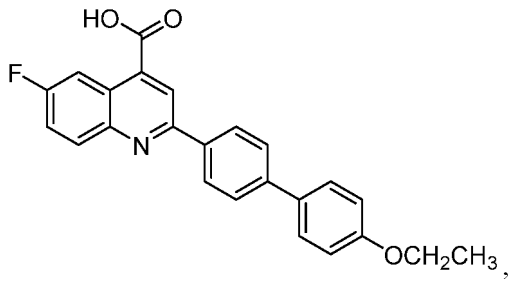


10

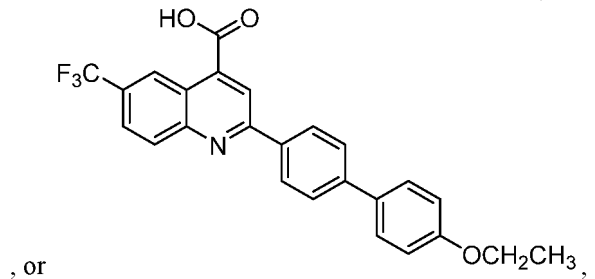
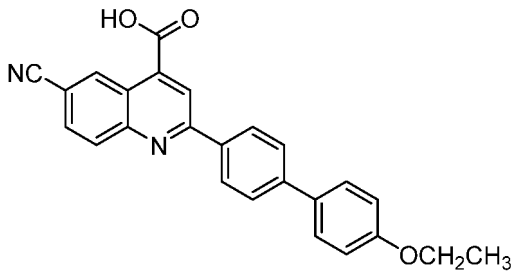
20

30

またはこれらのサブグループとして存在する、26に記載の化合物。
態様82.以下:

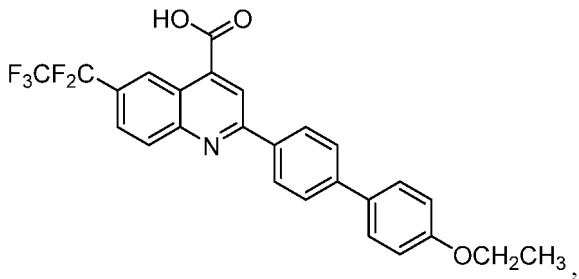


10



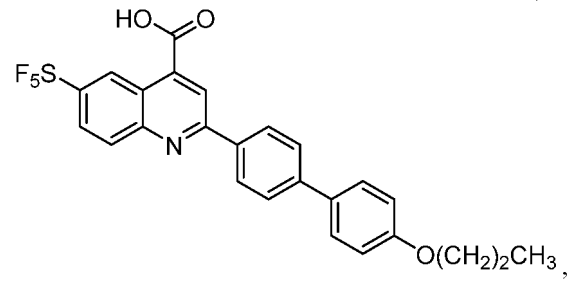
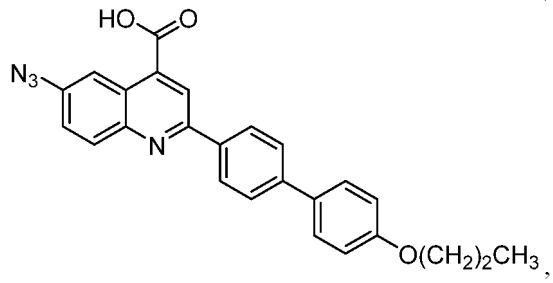
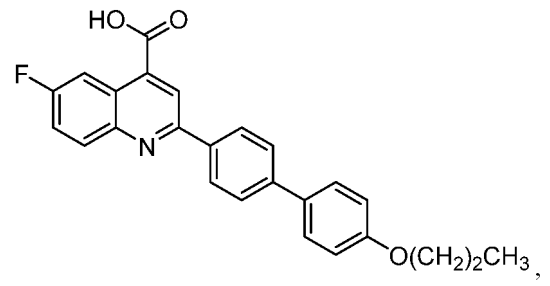
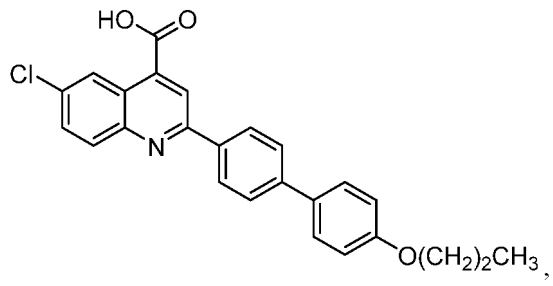
20

, or

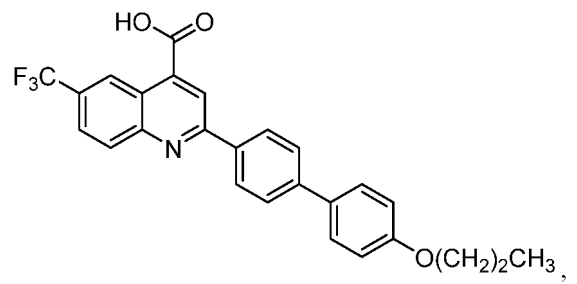
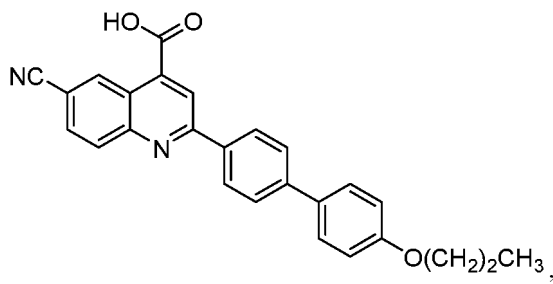


30

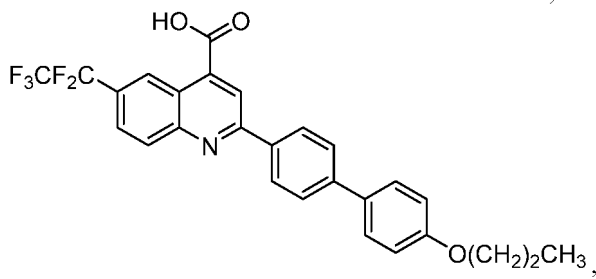
またはこれらのサブグループとして存在する、26に記載の化合物。
態様83.以下:



10

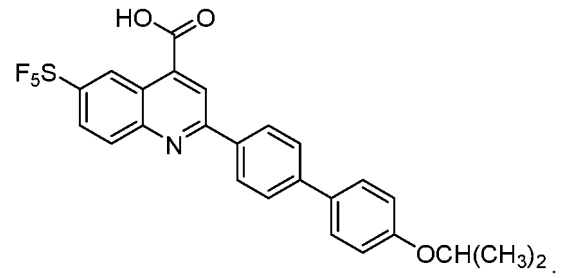
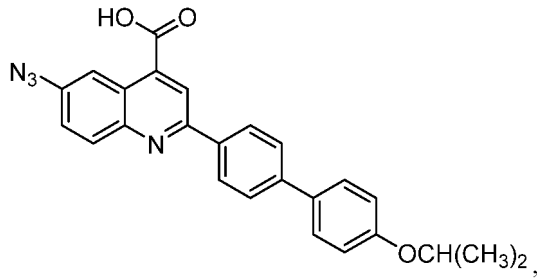
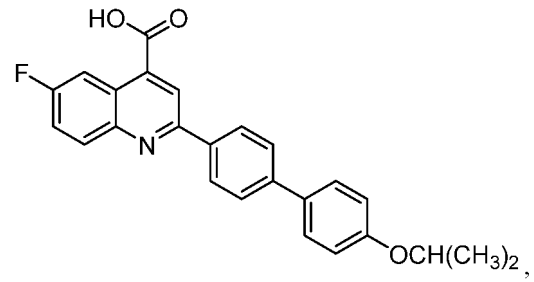
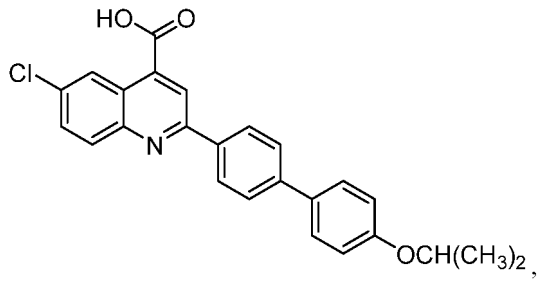


20

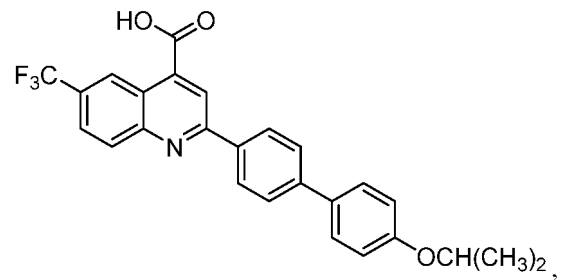
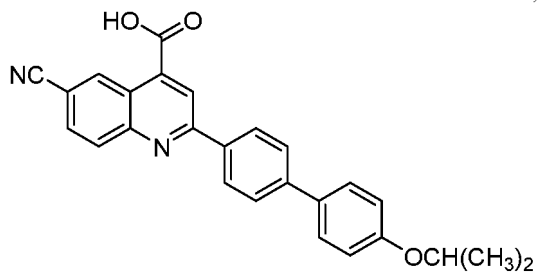


30

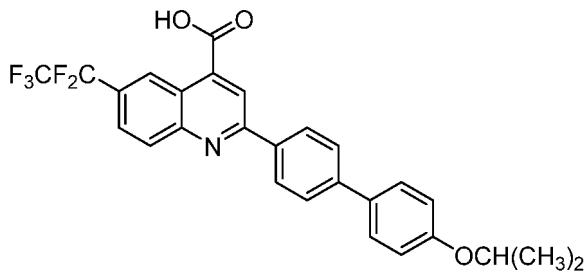
またはこれらのサブグループとして存在する、26に記載の化合物。
態様84. 以下:



10



20



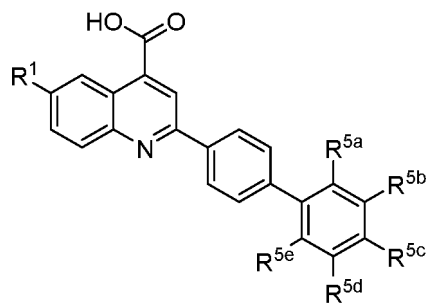
30

またはこれらのサブグループとして存在する、26に記載の化合物。

態様85．当該化合物が、当該化合物の共役塩基形態と、 Li^+ 、 K^+ 、 Na^+ 、アンモニウム、テトラメチルアンモニウム、テトラエチルアンモニウム、 Fe^{+2} 、 Cu^{+2} 、 Zn^{+2} 、 Mg^{+2} 、 Ca^{+2} 、 Al^{+3} 、 Fe^{+3} 、及びこれらの組合せから選択される対イオンを含む、その医薬的に許容される塩である、態様81～態様84のいずれか1項記載の化合物。

態様86．当該対イオンが Na^+ である、態様82に記載の化合物。

態様87．下記構造によって表される式を有する化合物であって、



40

式中、 R^1 が、水素、ハロゲン、 $-\text{SF}_5$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{N}_3$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{CF}_3$ 、及び $-\text{CF}_2\text{CF}_3$ から選択され、 R^{5a} 、 R^{5b} 、 R^{5c} 、 R^{5d} 、及び R^{5e} の

50

うちの1つが、構造： $-R^{20}$ 、 $-R^{30}-A^1-R^{40}$ 、 $-A^1-R^{40}$ 、 $-A^1-R^{30}-A^2-R^{40}$ 、または $-A^1-R^{30}-A^2-R^{40}-A^3-R^{41}$ によって表される式を有する群から選択され（式中、 A^1 は、 $-O-$ 及び $-NR^{50}$ から選択され（式中、 R^{50} は、 $-C1-C10$ アミノアルキル、 $-C1-C10$ アルキルアミノ、及び $-C1-C10$ ヒドロキシアルキルから選択される）、 A^2 は、 $-O-$ 及び $-NR^{60}$ から選択され（式中、 R^{60} は、 $-C1-C10$ アミノアルキル、 $-C1-C10$ アルキルアミノ、及び $-C1-C10$ ヒドロキシアルキルから選択される）、 A^3 は、 $-O-$ 及び $-NR^{70}$ から選択され（式中、 R^{70} は、 $-C1-C10$ アミノアルキル、 $-C1-C10$ アルキルアミノ、及び $-C1-C10$ ヒドロキシアルキルから選択される）、 R^{20} は、ハロゲン、 $-C1-C10$ アルキルアミノ、及び $-C1-C10$ アルコキシから
10
選択され、 R^{30} は、 $-C1-C10$ アルカンジイル、 $-C1-C10$ アミノアルカンジイル、及び $-C1-C10$ ヒドロキシアルカンジイルから選択され、 R^{40} 及び R^{41} の各々は、独立的に、 $-C1-C10$ アルキル、 $-C1-C10$ アミノアルキル、 $-C1-C10$ ヒドロキシアルキル、及び $-(CH_2)_n Ar^1$ から選択され（式中、 n は、1、2、及び3から選択される整数であり、 Ar^1 は、ハロゲン、 $-SF_5$ 、 $-CN$ 、 $-N_3$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-C1-C3$ アルキル、 $-C1-C3$ アルコキシ、 $-C1-C3$ ハロアルキル、 $-C1-C3$ アミノアルキル、 $-C1-C3$ アルキルアミノ、 $-C1-C3$ ハロアルキルアミノ、 $-C1-C3$ ヒドロキシアルキル、 $-C1-C3$ ハロヒドロキシアルキル、シクロアルキル、及びヘテロシクロアルキルから独立的に選択される1、2、または3つの基で置換されたフェニル基である）、 R^{5a} 、 R^{5b} 、 R^{5c} 、 R^{5d} 、及び
20
 R^{5e} のうち4つが、独立的に、水素、ハロゲン、 $-SF_5$ 、 $-CN$ 、 $-N_3$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-CF_3$ 、及び $-CF_2CF_3$ から選択される、化合物、またはその医薬的に許容される塩。

態様88． R^{5a} が、構造： $-R^{20}$ 、 $-R^{30}-A^1-R^{40}$ 、 $-A^1-R^{40}$ 、 $-A^1-R^{30}-A^2-R^{40}$ 、または $-A^1-R^{30}-A^2-R^{40}-A^3-R^{41}$ によって表される式を有する群から選択され、式中、 R^{5b} 、 R^{5c} 、 R^{5d} 、及び R^{5e} の各々が、それぞれ独立的に、水素、ハロゲン、 $-SF_5$ 、 $-CN$ 、 $-N_3$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-CF_3$ 、及び $-CF_2CF_3$ から選択される、態様87に記載の化合物。

態様89． R^{5a} が R^{20} である、態様88に記載の化合物。

態様90． R^{20} が $-C2-C7$ アルキルアミノ及び $-C2-C7$ アルコキシから選択される、態様88または態様89のいずれか1つに記載の化合物。
30

態様91． R^{20} がハロゲンである、態様88または態様89に記載の化合物。

態様92． R^{5b} 、 R^{5c} 、 R^{5d} 、及び R^{5e} の各々が、ハロゲン及び水素から選択される、態様87～態様91のいずれか1つに記載の化合物。

態様93． R^{5b} 、 R^{5c} 、 R^{5d} 、及び R^{5e} の各々が水素である、態様92に記載の化合物。

態様94． R^1 がハロゲンである、態様88～態様93のいずれか1つに記載の化合物。

態様95． R^1 がフルオロである、態様94に記載の化合物。

態様96． R^{5b} が、構造： $-R^{20}$ 、 $-R^{30}-A^1-R^{40}$ 、 $-A^1-R^{40}$ 、 $-A^1-R^{30}-A^2-R^{40}$ 、または $-A^1-R^{30}-A^2-R^{40}-A^3-R^{41}$ によって表される式を有する群から選択され、式中、 R^{5a} 、 R^{5c} 、 R^{5d} 、及び R^{5e} の各々が、それぞれ独立的に、水素、ハロゲン、 $-SF_5$ 、 $-CN$ 、 $-N_3$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-CF_3$ 、及び $-CF_2CF_3$ から選択される、態様87に記載の化合物。
40

態様97． R^{5b} が R^{20} である、態様96に記載の化合物。

態様98． R^{20} が $-C2-C7$ アルキルアミノ及び $-C2-C7$ アルコキシから選択される、態様96または態様97に記載の化合物。

態様99． R^{20} がハロゲンである、態様96または態様97に記載の化合物。

態様100． R^{5a} 、 R^{5c} 、 R^{5d} 、及び R^{5e} の各々が、ハロゲン及び水素から選択される、態様96～態様99のいずれか1つに記載の化合物。

態様101． R^{5a} 、 R^{5c} 、 R^{5d} 、及び R^{5e} の各々が水素である、態様100に記載
50

載の化合物。

態様 102 . R^1 がハロゲンである、態様 96 ~ 態様 101 のいずれか 1 つに記載の化合物。

態様 103 . R^1 がフルオロである、態様 102 に記載の化合物。

態様 104 . R^{5c} が、構造 : $-R^{20}$ 、 $-R^{30}-A^1-R^{40}$ 、 $-A^1-R^{40}$ 、 $-A^1-R^{30}-A^2-R^{40}$ 、または $-A^1-R^{30}-A^2-R^{40}-A^3-R^{41}$ によって表される式を有する群から選択され、式中、 R^{5a} 、 R^{5b} 、 R^{5d} 、及び R^{5e} の各々が、それぞれ独立的に、水素、ハロゲン、 $-SF_5$ 、 $-CN$ 、 $-N_3$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-CF_3$ 、及び $-CF_2CF_3$ から選択される、態様 87 に記載の化合物。

態様 105 . R^{5c} が R^{20} である、態様 104 に記載の化合物。

態様 106 . R^{20} が $-C_2-C_7$ アルキルアミノ及び $-C_2-C_7$ アルコキシから選択される、態様 104 または態様 105 に記載の化合物。

態様 107 . R^{20} がハロゲンである、態様 104 または態様 105 に記載の化合物。

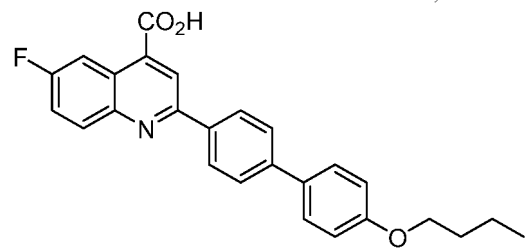
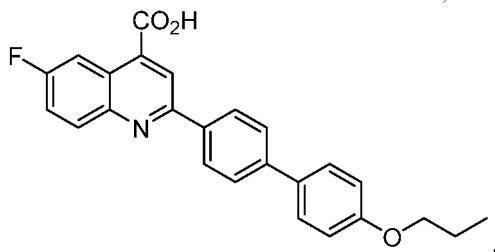
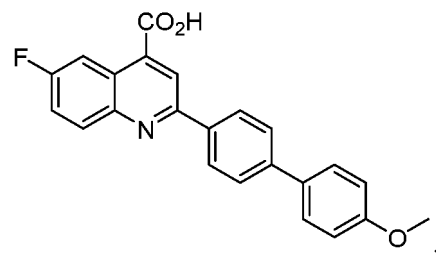
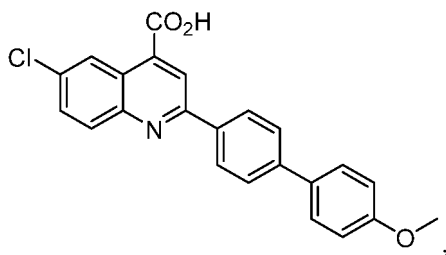
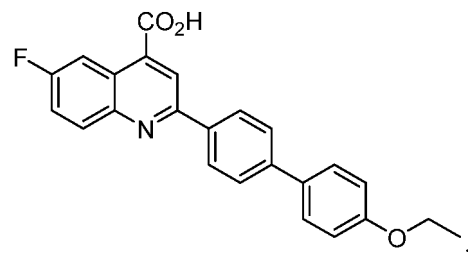
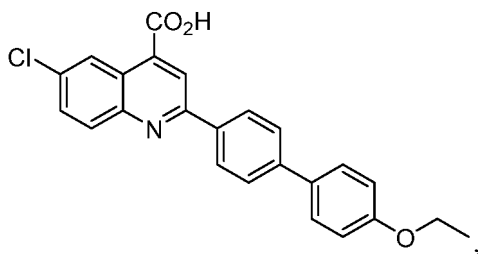
態様 108 . R^{5a} 、 R^{5b} 、 R^{5d} 、及び R^{5e} の各々が、ハロゲン及び水素から選択される、態様 104 ~ 態様 107 のいずれか 1 つに記載の化合物。

態様 109 . R^{5a} 、 R^{5b} 、 R^{5d} 、及び R^{5e} の各々が水素である、態様 108 に記載の化合物。

態様 110 . R^1 がハロゲンである、態様 104 ~ 態様 109 のいずれか 1 つに記載の化合物。

態様 111 . R^1 がフルオロである、態様 110 に記載の化合物。

態様 112 . 以下 :

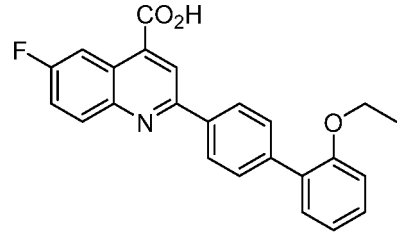
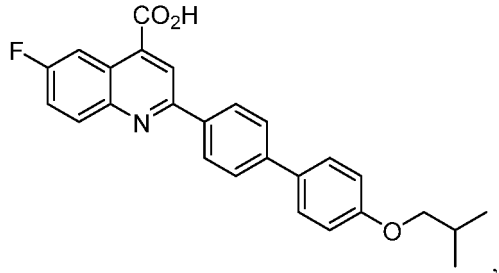
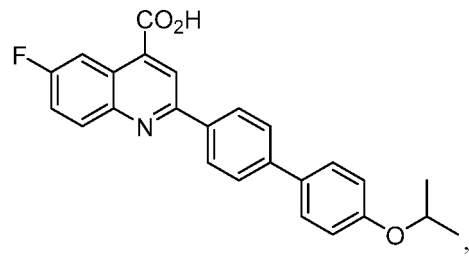
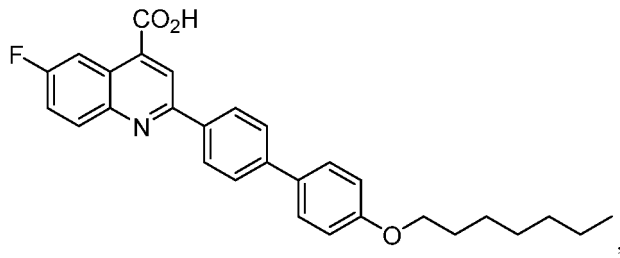


10

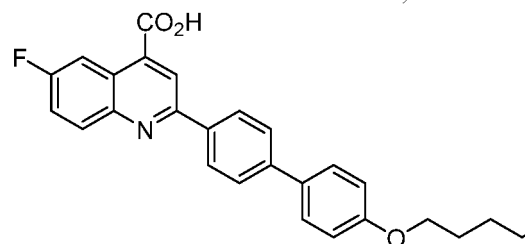
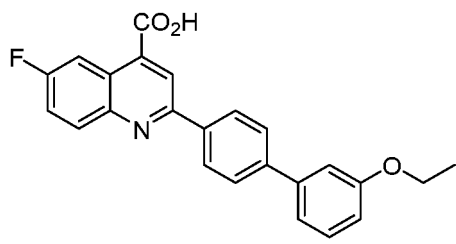
20

30

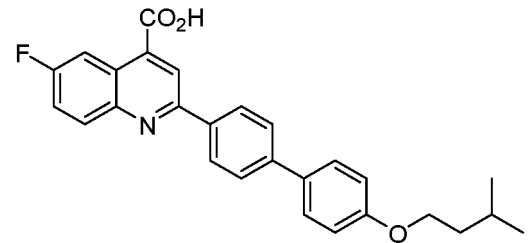
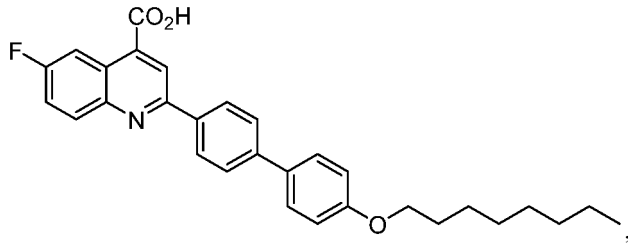
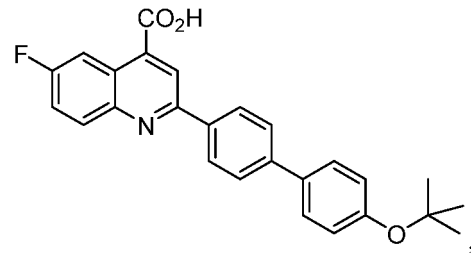
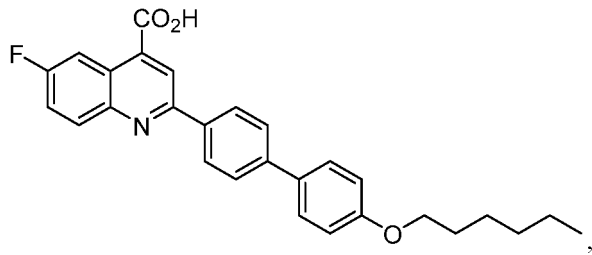
40



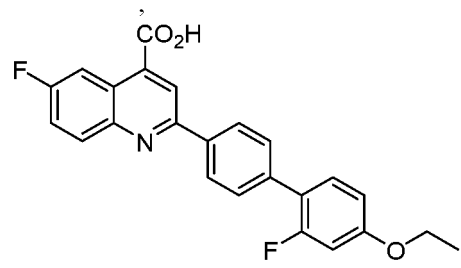
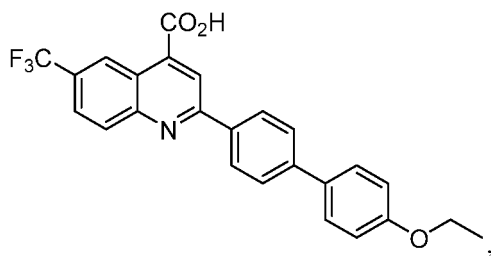
10



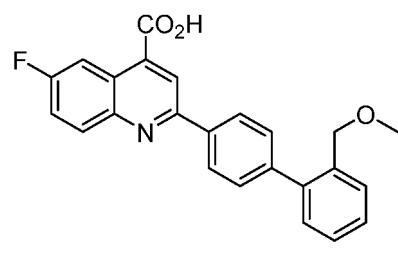
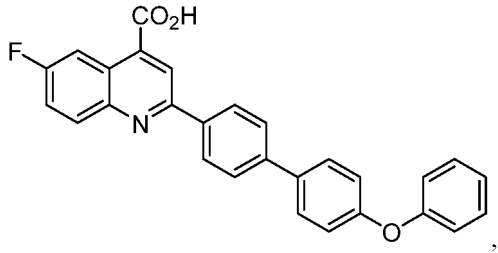
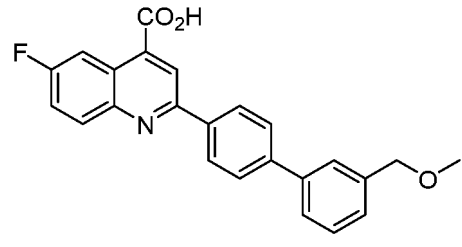
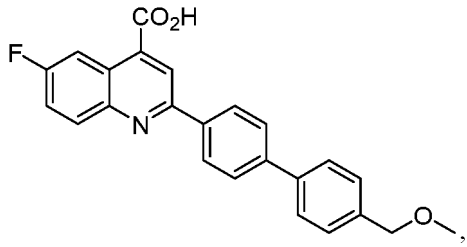
20



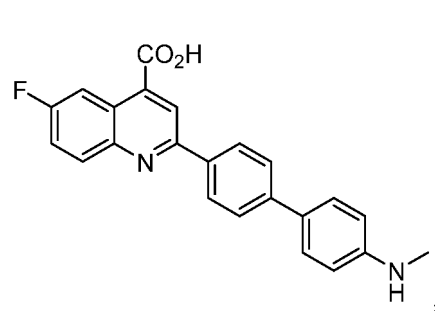
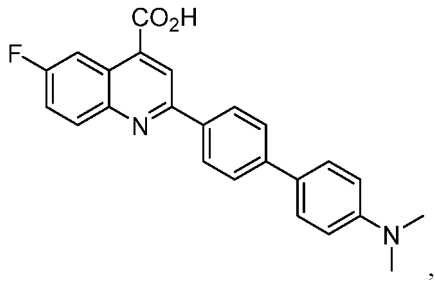
30



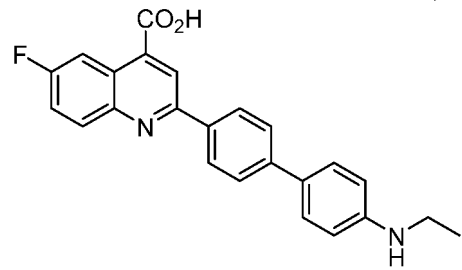
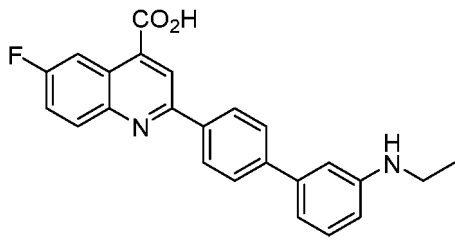
40



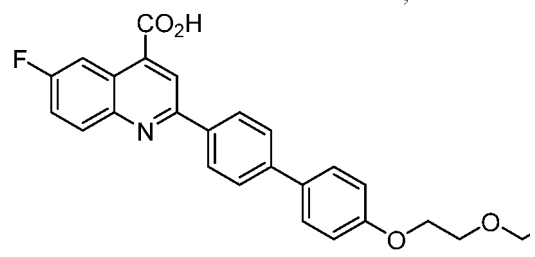
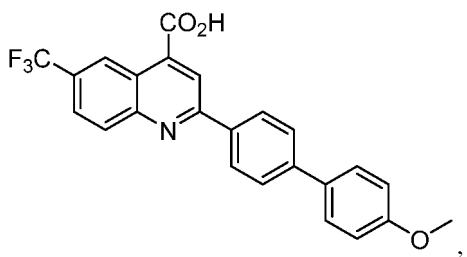
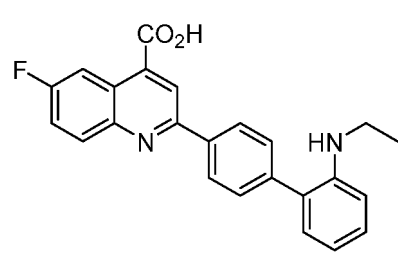
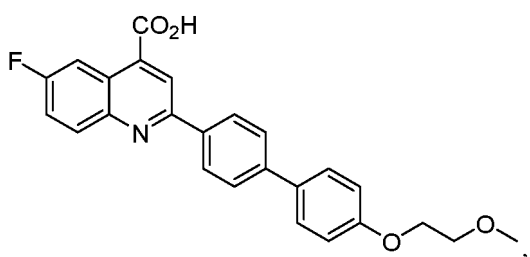
10



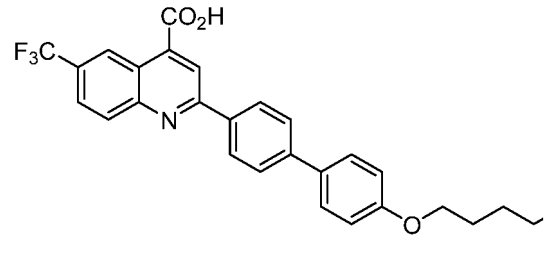
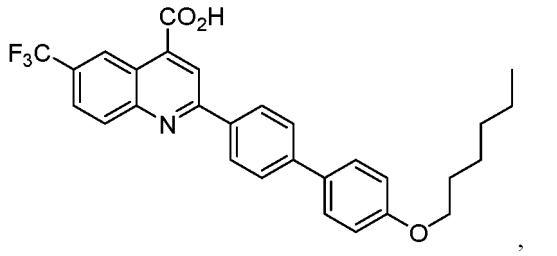
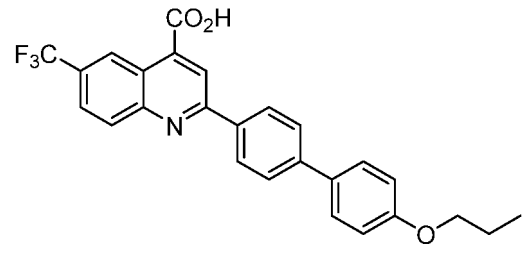
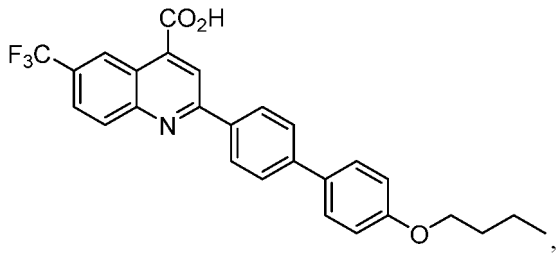
20



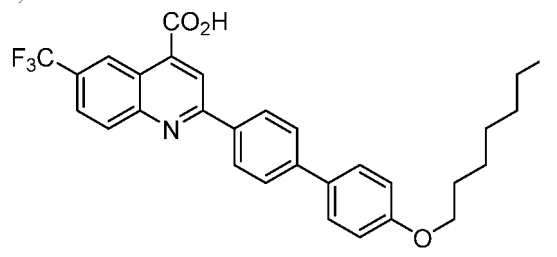
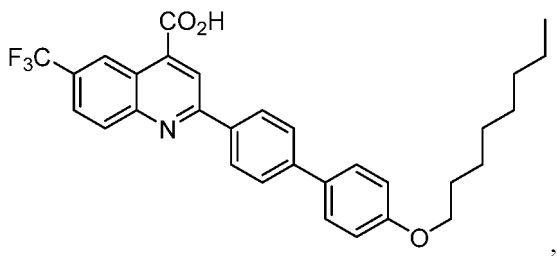
30



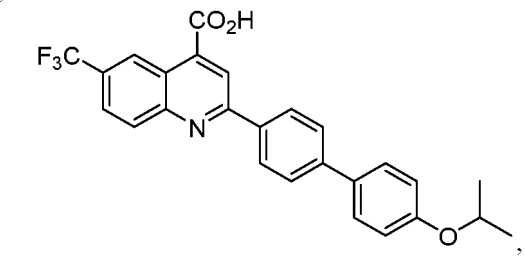
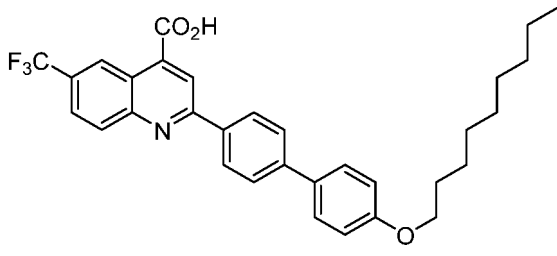
40



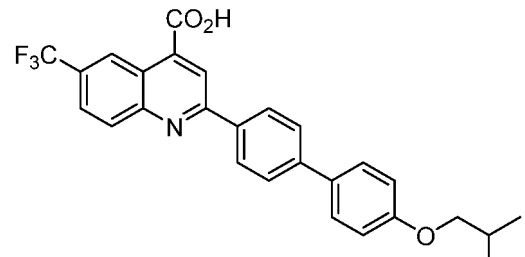
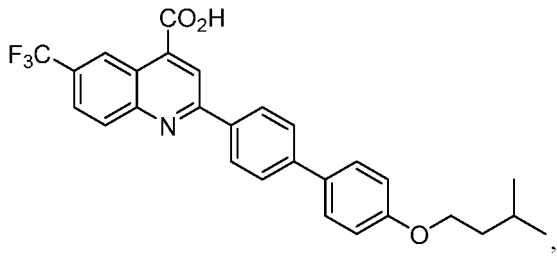
10



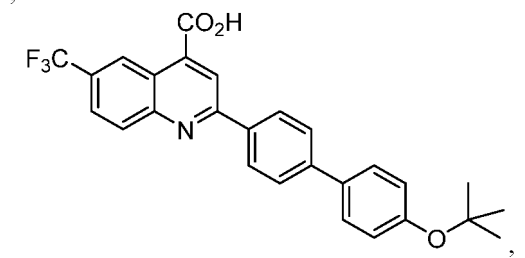
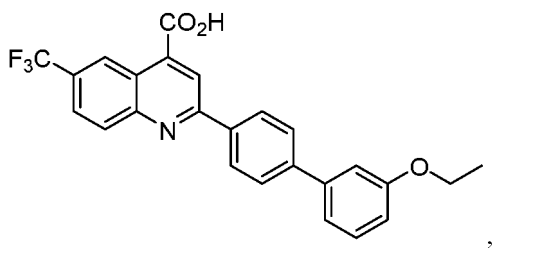
20

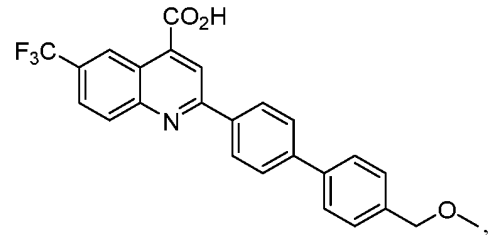
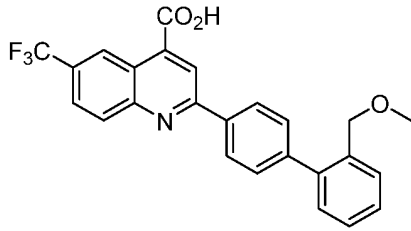
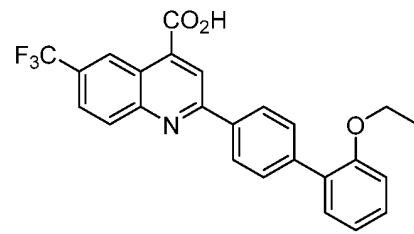
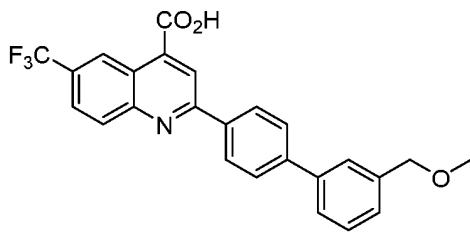


30

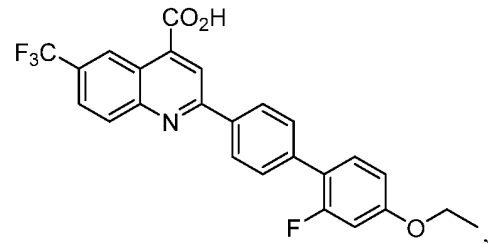
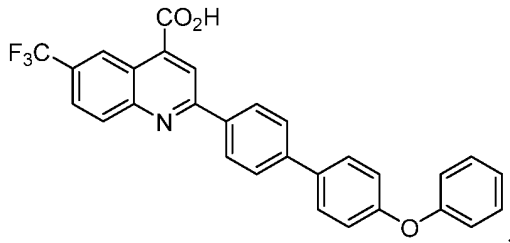


40

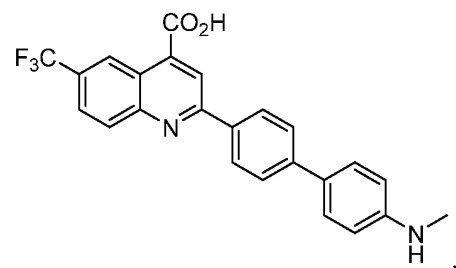
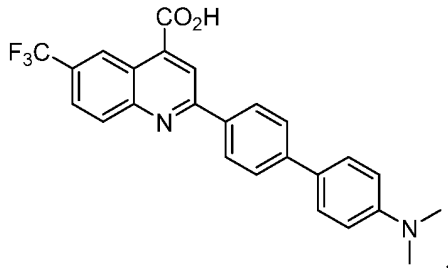




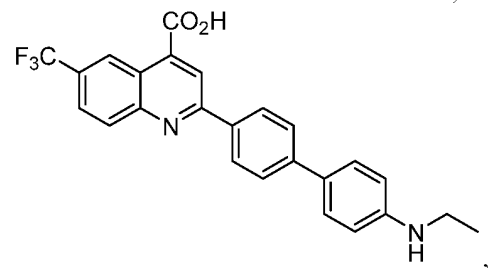
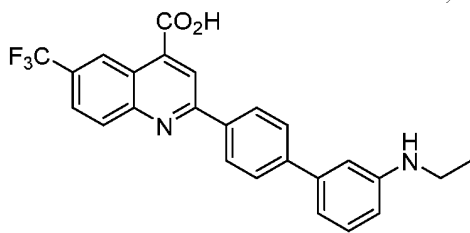
10



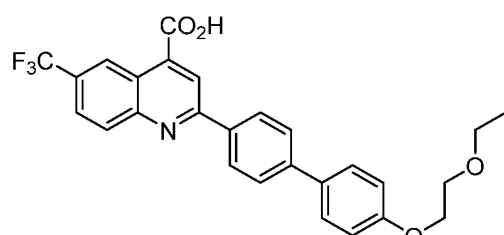
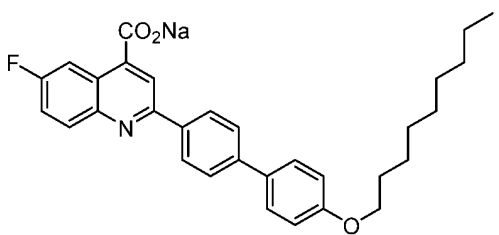
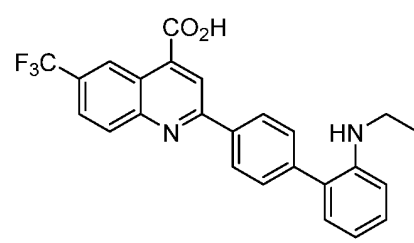
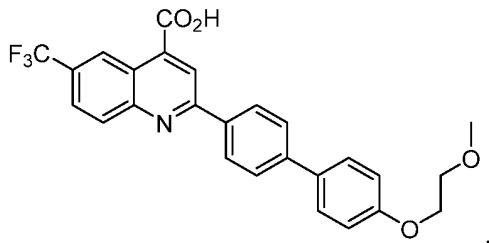
20



30



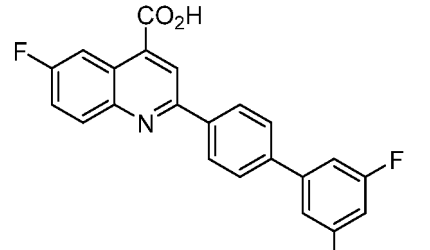
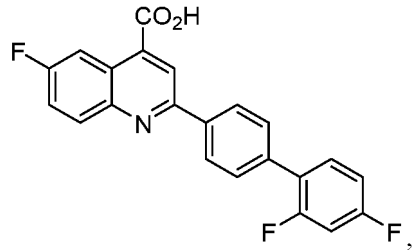
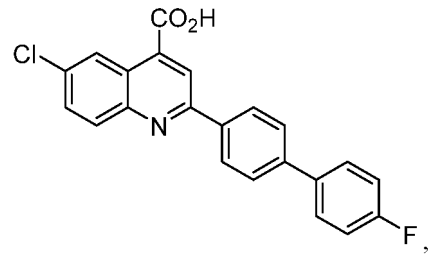
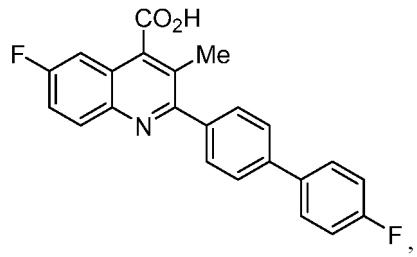
40



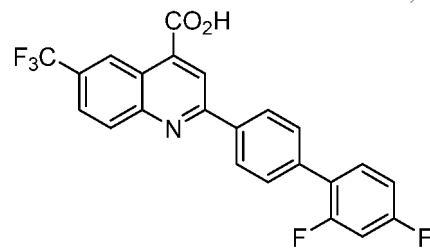
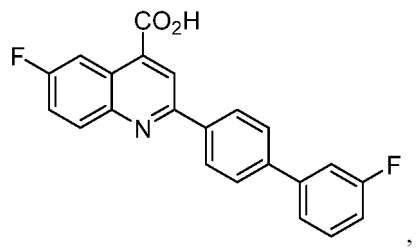
またはこれらのサブグループとして存在する、態様 87 に記載の化合物。

50

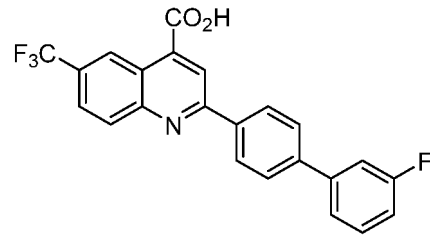
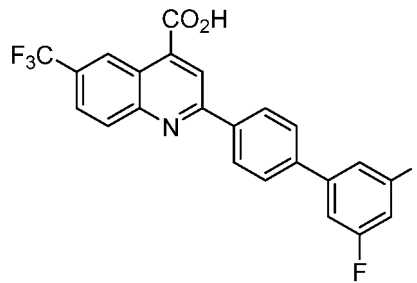
態様 1 1 3 . 以下 :



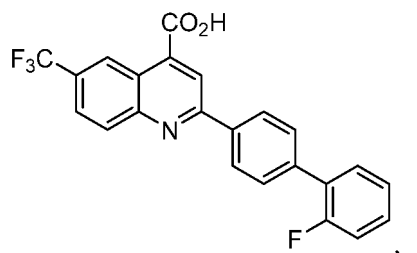
10



20



30



またはこれらサブグループとして存在する、態様 8 7 に記載の化合物。

態様 1 1 4 . 当該化合物が、当該化合物の共役塩基形態と、 Li^+ 、 K^+ 、 Na^+ 、アンモニウム、テトラメチルアンモニウム、テトラエチルアンモニウム、 Fe^{+2} 、 Cu^{+2} 、 Zn^{+2} 、 Mg^{+2} 、 Ca^{+2} 、 Al^{+3} 、 Fe^{+3} 、及びこれらの組合せから選択される対イオンを含む、当該化合物の医薬的に許容される塩である、態様 8 7 ~ 態様 1 1 3 のいずれか 1 つに記載の化合物。

40

態様 1 1 5 . 当該対イオンが Na^+ である、態様 1 1 4 に記載の化合物。

態様 1 1 6 . 態様 1 ~ 態様 1 1 5 のいずれかに記載の化合物またはその医薬的に許容される塩の治療有効量と、医薬的に許容される担体とを含む、医薬組成物。

態様 1 1 7 . 癌を治療することが知られている少なくとも 1 つの薬剤をさらに含む、態様 3 0 に記載の医薬組成物。

態様 1 1 8 . 当該少なくとも 1 つの薬剤が、DNAメチルトランスフェラーゼ阻害剤、HDAC阻害剤、グルココルチコイド、mTOR阻害剤、細胞傷害性薬剤、またはこれらの

50

組合せである、態様 1 1 7 に記載の医薬組成物。

態様 1 1 9 . 当該 DNA メチルトランスフェラーゼ阻害剤が 5 - アザ - 2 ' - デオキシシチジン、5 - アザシチジン、ゼブラリン、エピガロカテキン - 3 - ガラート、プロカイン、またはこれらの組合せである、態様 1 1 8 に記載の医薬組成物。

態様 1 2 0 . 当該 HDAC 阻害剤が、ポリノスタット、エンチノスタット、パンビノスタット、トリコスタチン A、モセチノスタット、ベリノスタット、ダシノスタット、ギビノスタット、ツバスタチン A、プラシノスタット、ドロキシノスタット、キシノスタット、ロミデプシン、バルプロ酸、AR - 4 2 (OSU - HDAC 4 2)、タセジナリン、ロシリノスタット、アピシジン、またはこれらの組合せである、態様 1 1 8 に記載の医薬組成物。

10

態様 1 2 1 . 当該グルココルチコイドが、デキサメタゾン、プレドニゾロン、メチルプレドニゾロン、ベタメタゾン、トリアムシノロン、フルドロコルチゾン、ベクロメタゾン、またはこれらの組合せである、態様 1 1 8 に記載の医薬組成物。

態様 1 2 2 . 当該 mTOR 阻害剤が、BEZ 2 3 5、エベロリムス、テムシロリムス、ラパマイシン、AZD 8 0 5 5、またはこれらの組合せである、態様 1 1 8 に記載の医薬組成物。

態様 1 2 3 . 当該細胞傷害性薬剤が、アルキル化剤、代謝拮抗剤、抗腫瘍抗生剤、有糸分裂阻害性薬剤、mTOR 阻害性薬剤、またはその他の化学療法剤である、態様 1 1 8 に記載の方法。

態様 1 2 4 . 当該抗腫瘍抗生剤が、ドキソルビシン、ミトキサントロン、プレオマイシン、ダウノルビシン、ダクチノマイシン、エピルビシン、イダルビシン、プリカマイシン、ミトマイシン、ペントスタチン、及びバルルビシンからなる群、またはこれらの医薬的に許容される塩、水和物、溶媒和物、もしくは多形体のうちの 1 つ以上から選択される、態様 1 2 3 に記載の医薬組成物。

20

態様 1 2 5 . 当該代謝拮抗剤が、ゲムシタピン、5 - フルオロウラシル、カペシタピン、ヒドロキシウレア、メルカプトプリン、ペメトレキセド、フルダラビン、ネララビン、クラドリピン、クロファラビン、シタラビン、デシタピン、プララトレキサート、フロクスウリジン、メトトレキサート、及びチオグアニンからなる群、またはこれらの医薬的に許容される塩、水和物、溶媒和物、もしくは多形体のうちの 1 つ以上から選択される、態様 1 2 3 に記載の医薬組成物。

30

態様 1 2 6 . 当該アルキル化剤が、カルボプラチン、シスプラチン、シクロホスファミド、クロラムブシル、メルファラン、カルムスチン、ブスルファン、ロムスチン、ダカルバジン、オキサリプラチン、イホスファミド、メクロレタミン、テモゾロミド、チオテパ、ベンダムスチン、及びストレプトゾシンからなる群、またはこれらの医薬的に許容される塩、水和物、溶媒和物、もしくは多形体のうちの 1 つ以上から選択される、態様 1 2 3 に記載の医薬組成物。

態様 1 2 7 . 当該有糸分裂阻害剤が、イリノテカン、トポテカン、ルビテカン、カバジタキセル、ドセタキセル、パクリタキセル、エトポシド、ピンクリスチン、イクサベピロン、ピノレルピン、ピンブラスチン、及びテニポシドからなる群、またはこれらの医薬的に許容される塩、水和物、溶媒和物、もしくは多形体のうちの 1 つ以上から選択される、態様 1 2 3 に記載の医薬組成物。

40

態様 1 2 8 . 当該 mTOR 阻害剤が、エベロリムス、シロリムス、テムシロリムス、またはこれらの組合せである、態様 1 2 3 に記載の医薬組成物。

態様 1 2 9 . 当該その他の化学療法剤が、アントラサイクリン、シタラビン、プリンアナログ、ソラフェニブ、ゲムツズマブ、オゾガマイシン、リツキシマブ、またはこれらの組合せである、態様 1 2 3 に記載の医薬組成物。

態様 1 3 0 . 当該アントラサイクリンが、ダウノルビシン、イダルビシン、またはこれらの組合せから選択される、態様 1 2 9 に記載の医薬組成物。

態様 1 3 1 . 当該プリンアナログが、クラドリピン、フルダラビン、クロファラビン、またはこれらの組合せから選択される、態様 1 2 9 に記載の医薬組成物。

50

態様 132 . G V H D を治療することが知られている少なくとも 1 つの薬剤をさらに含む、態様 30 に記載の医薬組成物。

態様 133 . 当該 G V H D を治療することが知られている少なくとも 1 つの薬剤が、ステロイド、m T O R 阻害剤、チロシンキナーゼ阻害剤、または G V H D を治療することが知られているその他の薬剤である、態様 132 に記載の医薬組成物。

態様 134 . 当該ステロイドが、デキサメタゾン、プレドニゾロン、メチルプレドニゾロン、ベタメタゾン、トリアムシノロン、フルドロコルチゾン、ベクロメタゾン、またはこれらの組合せである、態様 133 に記載の医薬組成物。

態様 135 . チロシンキナーゼ阻害剤が、イマチニブ、ルキシロチニブ、またはこれらの組合せである、態様 133 に記載の医薬組成物。

10

態様 136 . 当該 m T O R 阻害剤が、エベロリムス、シロリムス、テムシロリムス、またはこれらの組合せである、態様 133 に記載の医薬組成物。

態様 137 . 当該 G V H D を治療することが知られているその他の薬剤が、タクロリムス、クロファジミン、ソラレン、シクロスポリン、アレムツズマブ、インフリキシマブ、リツキシマブ、エタネルセプト、抗胸腺細胞グロブリン、サリドマイド、ミコフェノール酸モフェチル、ペントスタチン、メトトレキサート、ハロフジノン、ヒドロキシクロロキン、またはこれらの組合せである、態様 133 に記載の医薬組成物。

態様 138 . 自己免疫障害または疾患を治療することが知られている少なくとも 1 つの薬剤の治療有効量を投与するステップをさらに含む、30 に記載の医薬組成物。

態様 139 . 当該自己免疫障害または疾患を治療することが知られている少なくとも 1 つの薬剤が、(a) 疾患修飾性抗リウマチ薬、(b) 非ステロイド抗炎症薬、(c) C O X - 2 選択阻害剤、(d) C O X - 1 阻害剤、(e) 免疫抑制薬 (p 7 0 S 6 キナーゼ阻害剤、及びイノシンーリン酸デヒドロゲナーゼ阻害剤を含む)、(f) ステロイド、(g) 生物学的応答調節物質、及び (h) 自己免疫障害の治療に有用なその他の薬剤からなる群より選択される、態様 138 に記載の医薬組成物。

20

態様 140 . 当該疾患修飾性抗リウマチ薬が、メトトレキサート、金塩、D - ペニシラミン、ヒドロキシクロロキン、オーラノフィン、スルファサラジン、及びこれらの組合せから選択される、態様 139 に記載の医薬組成物。

態様 141 . 当該非ステロイド抗炎症薬が、インドメタシン、ナプロキセン、ジクロフェナク、イブプロフェン、アスピリン、及びアスピリンアナログ、アセトアミノフェン、及びこれらの組合せから選択される、態様 139 に記載の医薬組成物。

30

態様 142 . 当該 C O X - 2 選択阻害剤が、セレコキシブ、ロフェコキシブ、エトリコキシブ、バルデコキシブ、ルミラコキシブ、及びこれらの組合せから選択される、態様 139 に記載の医薬組成物。

態様 143 . 当該免疫抑制薬が、カルシニューリン阻害剤、例えば、シクロスポリン及び F K 5 0 6 ; p 7 0 S 6 キナーゼ阻害剤、例えば、シロリムス及びラパマイシン ; イノシンーリン酸デヒドロゲナーゼ阻害剤、例えば、ミコフェノール酸 ; レフルノミド、シクロホスファミド、アザチオプリン、ならびにこれらの組合せから選択される、態様 139 に記載の医薬組成物。

態様 144 . 当該ステロイドが、プレドニゾロン、ベタメタゾン、ブデソニド、及びデキサメタゾン、ならびにこれらの組合せから選択される、態様 139 に記載の医薬組成物。

40

態様 145 . 当該生物学的応答調節物質が、T N F アンタゴニスト、例えば、インフリキシマブ、アダリムマブ、及びエタネルセプト ; I L - 1 受容体アンタゴニスト、例えば、アナキンラ ; ヒト化もしくはキメラ抗体または融合タンパク質、例えば、アレファセプト、エファリズマブ、ダクリズマブ ; 抗ケモカイン抗体 ; 抗インターロイキン抗体 ; ならびにこれらの組合せから選択される、態様 139 に記載の医薬組成物。

態様 146 . 当該自己免疫障害の治療に有用なその他の薬剤が、ヘモカイン (h e m o k i n e) 受容体アンタゴニストまたはモジュレーター、カンナビノイド受容体アンタゴニストまたはモジュレーター、マトリックスメタロプロテアーゼの阻害剤、T N F 変換酵素、一酸化窒素シンターゼまたはホスホジエステラーゼ I V、例えば、ロフルミラストま

50

たはシロミラスト；p 38 MAPキナーゼの阻害剤、NF-カッパ、LFA-1、VLA-4、ICAM-1、VCAM-1、₄、₇、MAdCAM-1、及び_v、₃などの接着分子を伴う相互作用の経路またはIL-1受容体関連キナーゼ；ならびにこれらの組合せから選択される、態様139に記載の医薬組成物。

態様147．哺乳類における疾患または障害の治療のための方法であって、態様1～115のいずれかに記載の少なくとも1つの化合物、もしくはその医薬的に許容される塩、または態様30～146のいずれかに記載の医薬組成物の治療有効量を当該哺乳類に投与するステップを含む、方法。

態様148．当該哺乳類がヒトである、31に記載の方法。

態様149．当該哺乳類が、当該投与するステップの前に、当該障害の治療の必要があると診断されている、31に記載の方法。

態様150．当該障害または疾患が、ジヒドロオロト酸デヒドロゲナーゼ(DHODH)活性の異常(abnormal)、増加、または異常(aberant)に関連する、態様149に記載の方法。

態様151．当該障害または疾患が、ジヒドロオロト酸デヒドロゲナーゼ(DHODH)活性の阻害によって治療することができる、態様150に記載の方法。

態様152．当該障害または疾患の治療を必要とする哺乳類を識別するステップをさらに含む、31～態様151のいずれか1つに記載の方法。

態様153．当該疾患または障害が、ジヒドロオロト酸デヒドロゲナーゼ(DHODH)活性の異常(abnormal)、増加、または異常(aberant)に関連する、態様152に記載の方法。

態様154．当該障害または疾患が、ジヒドロオロト酸デヒドロゲナーゼ(DHODH)活性の阻害によって治療することができる、態様153に記載の方法。

態様155．当該障害が癌である、31～32のいずれか1つに記載の方法。

態様156．当該癌が、乳癌、腎臓癌、胃癌、結腸直腸癌、卵巣癌、前立腺癌、膵臓癌、脳癌、尿生殖路癌、リンパ系癌、胃癌、咽頭癌、肺癌、膵臓癌、乳癌、及び悪性黒色腫から選択される、33に記載の方法。

態様157．当該癌が血液癌である、33に記載の方法。

態様158．当該血液癌が、白血病、リンパ腫、骨髄腫、骨髄異形成症候群、または骨髄増殖性新生物である、35に記載の方法。

態様159．当該血液癌が、慢性骨髄性白血病(CML)、急性骨髄性白血病(AML)、慢性リンパ性白血病(CLL)、急性リンパ性白血病(ALL)、ヘアリー細胞白血病、慢性骨髄単球性白血病(CMML)、若年性骨髄単球性白血病(JMML)、大顆粒リンパ球性白血病(LGL)、急性リンパ球性白血病、急性リンパ芽球性白血病、B細胞リンパ腫、T細胞リンパ腫、ホジキンリンパ腫、非ホジキンリンパ腫、ヘアリー細胞リンパ腫、パーキットリンパ腫、ホジキンリンパ腫、及び非ホジキンリンパ腫である、36に記載の方法。

態様160．当該血液癌が、慢性骨髄性白血病(CML)または急性骨髄性白血病(AML)である、37に記載の方法。

態様161．癌を治療することが知られている少なくとも1つの薬剤の治療有効量を投与するステップをさらに含む、31～38のいずれか1つに記載の方法。

態様162．当該少なくとも1つの薬剤が、ウラシルマスタード、クロルメチン、シクロホスファミド、イホスファミド、メルファラン、クロランブシル、ピボプロマン、トリエチレンメラミン、トリエチレンチオホスホルアミン、ブスルファン、カルムスチン、ロムスチン、ストレプトゾシン、ダカルバジン、テモゾロミド、チオテバ、アルトレタミン、メトトレキサート、5-フルオロウラシル、フロクスウリジン、シタラピン、6-メルカプトプリン、6-チオグアニン、リン酸フルダラピン、ペントスタチン、ボルテゾミブ、ピンブラスチン、ピンクリスチン、ピノレルピン、ピンデシン、プレオマイシン、ダクチノマイシン、ダウノルピシン、ドキシソルピシン、エピルピシン、デキサメタゾン、クロフアラピン、クラドリピン、ペメトレキセド、イダルピシン、バクリタキセル、ドセタキセ

10

20

30

40

50

ル、イクサベピロン、ミトラマイシン、トポテカン、イリノテカン、デオキシコホルマイシン、ミトマイシン - C、L - アスパラギナーゼ、インターフェロン、エトポシド、テニポシド、17 - エチニルエストラジオール、ジエチルスチルベストロール、テストステロン、プレドニゾン、フルオキシメステロン、プロピオン酸ドロモスタノロン、テストラクトン、酢酸メゲストロール、タモキシフェン、メチルプレドニゾロン、メチルテストステロン、プレドニゾロン、トリアムシノロン、クロロトリアニセン、ヒドロキシプロゲステロン、アミノグルテチミド、エストラムスチン、酢酸メドロキシプロゲステロン、ロイプロリド、フルタミド、トレミフェン、ゴセレリン、シスプラチン、カルボプラチン、ヒドロキシウレア、アムサクリン、プロカルバジン、ミトタン、ミトキサントロン、レバミソール、ナベルピン、アナストロゾール、レトラゾール、カペシタピン、レロキサフィン、ドロロキサフィン、ヘキサメチルメラミン、オキサリプラチン、ゲフィチニブ、カペシタピン、エルロチニブ、アザシチジン、テモゾロミド、ゲムシタピン、及びバソスタチンから選択される、39に記載の方法。

10

態様163．当該少なくとも1つの薬剤が、DNAメチルトランスフェラーゼ阻害剤、HDAC阻害剤、グルココルチコイド、mTOR阻害剤、細胞傷害性薬剤、またはこれらの組合せである、39に記載の方法。

態様164．当該DNAメチルトランスフェラーゼ阻害剤が5 - アザ - 2' - デオキシチジン、5 - アザシチジン、ゼブラリン、エピガロカテキン - 3 - ガラート、プロカイン、またはこれらの組合せである、態様163に記載の方法。

態様165．当該HDAC阻害剤が、ポリノスタット、エンチノスタット、パンビノスタット、トリコスタチンA、モセチノスタット、ベリノスタット、ダシノスタット、ギビノスタット、ツバスタチンA、プラシノスタット、ドロキシノスタット、キシノスタット、ロミデプシン、バルプロ酸、AR - 42 (OSU - HDAC42)、タセジナリン、ロシリノスタット、アピシジン、またはこれらの組合せである、態様163に記載の方法。

20

態様166．当該グルココルチコイドが、デキサメタゾン、プレドニゾロン、メチルプレドニゾロン、ベタメタゾン、トリアムシノロン、フルドロコルチゾン、ベクロメタゾン、またはこれらの組合せである、態様163に記載の方法。

態様167．当該mTOR阻害剤が、BEZ235、エベロリムス、テムシロリムス、ラパマイシン、AZD8055、またはこれらの組合せである、態様163に記載の方法。

態様168．当該細胞傷害性薬剤が、アルキル化剤、代謝拮抗剤、抗腫瘍抗生剤、有糸分裂阻害性薬剤、mTOR阻害性薬剤、またはその他の化学療法剤である、態様163に記載の方法。

30

態様169．当該抗腫瘍抗生剤が、ドキソルピシン、ミトキサントロン、プレオマイシン、ダウノルピシン、ダクチノマイシン、エピルピシン、イダルピシン、プリカマイシン、ミトマイシン、ペントスタチン、及びバルルピシンからなる群、またはこれらの医薬的に許容される塩、水和物、溶媒和物、もしくは多形体のうちの1つ以上から選択される、95に記載の方法。

態様170．当該代謝拮抗剤が、ゲムシタピン、5 - フルオロウラシル、カペシタピン、ヒドロキシウレア、メルカプトプリン、ペメトレキセド、フルダラビン、ネララビン、クラドリピン、クロファラビン、シタラビン、デシタピン、プラトレキサート、フロクスウリジン、メトレキサート、及びチオグアニンからなる群、またはこれらの医薬的に許容される塩、水和物、溶媒和物、もしくは多形体のうちの1つ以上から選択される、95に記載の方法。

40

態様171．当該アルキル化剤が、カルボプラチン、シスプラチン、シクロホスファミド、クロラムブシル、メルファラン、カルムスチン、ブスルファン、ロムスチン、ダカルバジン、オキサリプラチン、イホスファミド、メクロレタミン、テモゾロミド、チオテパ、ペンダムスチン、及びストレプトゾシンからなる群、またはこれらの医薬的に許容される塩、水和物、溶媒和物、もしくは多形体のうちの1つ以上から選択される、95に記載の方法。

態様172．当該有糸分裂阻害剤が、イリノテカン、トポテカン、ルピテカン、カバジタ

50

キセル、ドセタキセル、パクリタキセル、エトボシド、ピンクリスチン、イクサベピロン、ピノレルピン、ピンプラスチン、及びテニボシドからなる群、またはこれらの医薬的に許容される塩、水和物、溶媒和物、もしくは多形体のうちの1つ以上から選択される、95に記載の方法。

態様173．当該mTOR阻害剤が、エベロリムス、シロリムス、テムシロリムス、またはこれらの組合せである、95に記載の方法。

態様174．当該その他の化学療法剤が、アントラサイクリン、シタラビン、プリンアナログ、ソラフェニブ、ゲムツズマブ、オゾガマイシン、リツキシマブ、またはこれらの組合せである、95に記載の方法。

態様175．当該アントラサイクリンが、ダウノルピシン、イダルピシン、またはこれらの組合せから選択される、態様174に記載の方法。

態様176．当該プリンアナログが、クラドリビン、フルダラビン、クロファラビン、またはこれらの組合せから選択される、態様174に記載の方法。

態様177．当該少なくとも1つの化合物及び当該少なくとも1つの薬剤が順次投与される、39～態様176のいずれか1つに記載の方法。

態様178．当該少なくとも1つの化合物及び当該少なくとも1つの薬剤が同時投与される、39～態様176のいずれか1つに記載の方法。

態様179．当該少なくとも1つの化合物及び当該少なくとも1つの薬剤が同時製剤化される、39～態様176のいずれか1つに記載の方法。

態様180．当該少なくとも1つの化合物及び当該少なくとも1つの薬剤が同時パッケージングされる、39～態様176のいずれか1つに記載の方法。

態様181．当該障害が、T細胞増殖によって媒介される、31～態様152のいずれか1つに記載の方法。

態様182．当該障害が乾癬である、態様181に記載の方法。

態様183．当該障害が移植片対宿主病(GVHD)である、態様181に記載の方法。

態様184．当該GVHDが、臓器移植、同種移植、異種移植、または造血幹細胞移植に関連する、44に記載の方法。

態様185．当該GVHDが急性GVHDである、44または45に記載の方法。

態様186．当該GVHDが慢性GVHDである、44または45に記載の方法。

態様187．GVHDを治療することが知られている少なくとも1つの薬剤の治療有効量を投与するステップをさらに含む、44～47のいずれか1つに記載の方法。

態様188．当該GVHDを治療することが知られている少なくとも1つの薬剤が、ステロイド、mTOR阻害剤、チロシンキナーゼ阻害剤、またはGVHDを治療することが知られているその他の薬剤である、48に記載の方法。

態様189．当該ステロイドが、デキサメタゾン、プレドニゾン、メチルプレドニゾン、ベタメタゾン、トリアムシノロン、フルドロコルチゾン、ベクロメタゾン、またはこれらの組合せである、49に記載の方法。

態様190．チロシンキナーゼ阻害剤が、イマチニブ、ルキシソリチニブ、またはこれらの組合せである、49に記載の方法。

態様191．当該mTOR阻害剤が、エベロリムス、シロリムス、テムシロリムス、またはこれらの組合せである、49に記載の方法。

態様192．当該GVHDを治療することが知られているその他の薬剤が、タクロリムス、クロファジミン、ソラレン、シクロスポリン、アレムツズマブ、インフリキシマブ、リツキシマブ、エタネルセプト、抗胸腺細胞グロブリン、サリドマイド、ミコフェノール酸モフェチル、ペントスタチン、メトトレキサート、ハロフジノン、ヒドロキシクロロキン、またはこれらの組合せである、49に記載の方法。

態様193．当該障害が、T細胞増殖に関連する、31～態様152のいずれか1つに記載の方法。

態様194．当該障害が自己免疫障害または疾患である、31～態様152に記載の方法。

。

10

20

30

40

50

態様 195 . 当該自己免疫障害または疾患が、ループス、リウマチ性関節炎、強直性脊椎炎、糸球体腎炎、微少変化群、潰瘍性大腸炎、クローン病、アジソン病、成人スチル病、円形脱毛症、自己免疫性肝炎、自己免疫性血管浮腫、ベーチェット病、類天疱瘡及びバリアント、セリアック病、慢性炎症性脱髄性多発ニューロパチー、チャージ・ストラウス症候群、クレスト症候群、皮膚筋炎、視神経脊髄炎、円板状ループス、線維筋痛症、巨細胞動脈炎、巨細胞心筋炎、グッドパスチャー病、エバンス症候群、自己免疫性溶血性貧血、免疫性血小板減少症、ヘノッホ・シェーンライン紫斑病、I g A 腎症、I g G 4 関連硬化性疾患、若年性関節炎、若年性糖尿病、川崎病、白血球破壊性血管炎、混合性結合組織病、多発性硬化症、多巣性運動ニューロパチー、重症筋無力症、自己免疫性好中球減少症、視神経炎、末梢ニューロパチー、P O E M S 症候群、多発性筋炎、原発性胆汁性肝硬変、非アルコール性脂肪肝及び関連する肝硬変、乾癬、強皮症、サルコイドーシス、側頭性動脈炎、血管炎、ならびにぶどう膜炎から選択される、態様 194 に記載の方法。

10

態様 196 . 自己免疫障害または疾患を治療することが知られている少なくとも 1 つの薬剤の治療有効量を投与するステップをさらに含む、態様 194 または態様 195 に記載の方法。

態様 197 . 当該自己免疫障害または疾患を治療することが知られている少なくとも 1 つの薬剤が、(a) 疾患修飾性抗リウマチ薬、(b) 非ステロイド抗炎症薬、(c) C O X - 2 選択阻害剤、(d) C O X - 1 阻害剤、(e) 免疫抑制薬 (p 7 0 S 6 キナーゼ阻害剤、及びイノシンーリン酸デヒドロゲナーゼ阻害剤を含む)、(f) ステロイド、(g) 生物学的応答調節物質、及び(h) 自己免疫障害の治療に有用なその他の薬剤からなる群より選択される、態様 196 に記載の方法。

20

態様 198 . 当該疾患修飾性抗リウマチ薬が、メトトレキサート、金塩、D - ペニシラミン、ヒドロキシクロロキン、オーラノフィン、スルファサラジン、及びこれらの組合せから選択される、態様 197 に記載の方法。

態様 199 . 当該非ステロイド抗炎症薬が、インドメタシン、ナプロキセン、ジクロフェナク、イブプロフェン、アスピリン、及びアスピリンアナログ、アセトアミノフェン、及びこれらの組合せから選択される、態様 197 に記載の方法。

態様 200 . 当該 C O X - 2 選択阻害剤が、セレコキシブ、ロフェコキシブ、エトリコキシブ、バルデコキシブ、ルミラコキシブ、及びこれらの組合せから選択される、態様 197 に記載の方法。

30

態様 201 . 当該免疫抑制薬が、カルシニューリン阻害剤、例えば、シクロスポリン及び F K 5 0 6 ; p 7 0 S 6 キナーゼ阻害剤、例えば、シロリムス及びラパマイシン; イノシンーリン酸デヒドロゲナーゼ阻害剤、例えば、ミコフェノール酸; レフルノミド、シクロホスファミド、アザチオプリン、ならびにこれらの組合せから選択される、態様 197 に記載の方法。

態様 202 . 当該ステロイドが、プレドニゾロン、ベタメタゾン、ブデソニド、及びデキサメタゾン、ならびにこれらの組合せから選択される、態様 197 に記載の方法。

態様 203 . 当該生物学的応答調節物質が、T N F アンタゴニスト、例えば、インフリキシマブ、アダリムマブ、及びエタネルセプト; I L - 1 受容体アンタゴニスト、例えば、アナキンラ; ヒト化もしくはキメラ抗体または融合タンパク質、例えば、アレファセプト、エファリズマブ、ダクリズマブ; 抗ケモカイン抗体; 抗インターロイキン抗体; ならびにこれらの組合せから選択される、態様 197 に記載の方法。

40

態様 204 . 当該自己免疫障害の治療に有用なその他の薬剤が、ヘモカイン (h e m o k i n e) 受容体アンタゴニストまたはモジュレーター、カンナビノイド受容体アンタゴニストまたはモジュレーター、マトリックスメタロプロテアーゼの阻害剤、T N F 変換酵素、一酸化窒素シンターゼまたはホスホジエステラーゼ I V、例えば、ロフルミラストまたはシロミラスト; p 3 8 M A P キナーゼの阻害剤、N F - カッパ、L F A - 1、V L A - 4、I C A M - 1、V C A M - 1、₄ ₇、M A d C A M - 1、及び _v ₃ などの接着分子を伴う相互作用の経路または I L - 1 受容体関連キナーゼ; ならびにこれらの組合せから選択される、態様 197 に記載の方法。

50

態様 205 . 少なくとも 1 つの細胞におけるジヒドロオロト酸デヒドロゲナーゼ活性を阻害するための方法であって、1 ~ 態様 115 のいずれかに記載の少なくとも 1 つの化合物、もしくはその医薬的に許容される塩、または 30 ~ 態様 146 のいずれかに記載の医薬組成物の治療有効量を当該少なくとも 1 つの細胞に投与するステップを含む、方法。

態様 206 . 当該細胞が哺乳類細胞である、態様 205 に記載の方法。

態様 207 . 当該細胞がヒト細胞である、態様 206 に記載の方法。

態様 208 . 当該細胞が、接触させるステップの前に哺乳類から単離されている、態様 205 ~ 態様 207 のいずれか 1 つに記載の方法。

態様 209 . 接触させることが、哺乳類に投与することを介する、態様 205 ~ 態様 207 のいずれか 1 つに記載の方法。

態様 210 . 当該哺乳類が、当該投与するステップの前に、ジヒドロオロト酸デヒドロゲナーゼ活性の阻害の必要があると診断されている、態様 209 に記載の方法。

態様 211 . 当該哺乳類が、当該投与するステップの前に、ジヒドロオロト酸デヒドロゲナーゼ活性に関する障害の治療の必要があると診断されている、態様 210 に記載の方法。

態様 212 . 当該化合物が、無細胞酵素アッセイを用いて約 1,000 nM 未満の IC_{50} でジヒドロオロト酸デヒドロゲナーゼの阻害を示す、態様 205 ~ 態様 211 のいずれか 1 つに記載の方法。

態様 213 . 約 500 nM 未満の IC_{50} でジヒドロオロト酸デヒドロゲナーゼの阻害を示す、態様 212 に記載の方法。

態様 214 . 約 250 nM 未満の IC_{50} でジヒドロオロト酸デヒドロゲナーゼの阻害を示す、態様 212 に記載の方法。

態様 215 . 約 100 nM 未満の IC_{50} でジヒドロオロト酸デヒドロゲナーゼの阻害を示す、態様 212 に記載の方法。

態様 216 . 約 50 nM 未満の IC_{50} でジヒドロオロト酸デヒドロゲナーゼの阻害を示す、態様 212 に記載の方法。

態様 217 . 1 ~ 態様 115 のいずれかに記載の少なくとも 1 つの化合物、もしくはその医薬的に許容される塩、または 30 ~ 態様 146 のいずれかに記載の医薬組成物の治療有効量と、(a) 癌、宿主対移植片病、及び / または T 細胞増殖に関連する障害を治療することが知られている少なくとも 1 つの薬剤、ならびに (b) 癌、宿主対移植片病、及び / または T 細胞増殖に関連する障害を治療するための説明書とを含む、キット。

態様 218 . 当該少なくとも 1 つの化合物または当該医薬組成物と当該少なくとも 1 つの薬剤とが同時製剤化される、態様 217 に記載のキット。

態様 219 . 当該少なくとも 1 つの化合物または当該医薬組成物と当該少なくとも 1 つの薬剤とが同時パッケージングされる、態様 217 に記載のキット。

態様 220 . 当該化合物を手術と共に提供するための説明書をさらに含む、態様 217 に記載のキット。

態様 221 . 当該説明書が、当該少なくとも 1 つの化合物の投与前に手術が実施されることを規定する、態様 220 に記載のキット。

態様 222 . 当該説明書が、当該少なくとも 1 つの化合物の投与後に手術が実施されることを規定する、態様 220 に記載のキット。

態様 223 . 当該説明書が、当該少なくとも 1 つの化合物の投与が手術前の腫瘍減量をもたらすことを規定する、態様 220 に記載のキット。

態様 224 . 当該説明書が、当該少なくとも 1 つの化合物の投与とほぼ同時に手術が実施されることを規定する、態様 220 に記載のキット。

態様 225 . 当該少なくとも 1 つの化合物または当該医薬組成物を放射線療法と共に提供するための説明書をさらに含む、態様 217 に記載のキット。

態様 226 . 当該説明書が、当該少なくとも 1 つの化合物の投与前に放射線治療が実施されることを規定する、態様 225 に記載のキット。

10

20

30

40

50

態様 2 2 7 . 当該説明書が、当該少なくとも 1 つの化合物を投与するステップの後に放射線治療が実施されることを規定する、態様 2 2 5 に記載のキット。

態様 2 2 8 . 当該説明書が、当該少なくとも 1 つの化合物を投与するステップとほぼ同時に放射線治療が実施されることを規定する、態様 2 2 5 に記載のキット。

態様 2 2 9 . 1 回以上の用量を含む複数の剤形をさらに含み、各用量が、当該少なくとも 1 つの化合物または当該医薬組成物と当該少なくとも 1 つの薬剤との治療有効量を含む、態様 2 1 7 に記載のキット。

態様 2 3 0 . 当該少なくとも 1 つの化合物または当該医薬組成物と当該少なくとも 1 つの薬剤との各用量が同時製剤化される、態様 2 2 9 に記載のキット。

態様 2 3 1 . 当該少なくとも 1 つの化合物または当該医薬組成物と当該少なくとも 1 つの薬剤との各用量が同時パッケージングされる、態様 2 2 9 に記載のキット。

態様 2 3 2 . 当該剤形が、経口投与用及び / または静脈内投与用に製剤化される、態様 2 2 9 に記載のキット。

態様 2 3 3 . 当該剤形が、経口投与用に製剤化される、態様 2 2 9 に記載のキット。

態様 2 3 4 . 当該剤形が、静脈投与用に製剤化される、態様 2 2 9 に記載のキット。

態様 2 3 5 . 当該少なくとも 1 つの化合物または当該医薬組成物の剤形が経口投与用に製剤化され、当該少なくとも 1 つの薬剤が静脈内投与用に製剤化される、態様 2 2 9 に記載のキット。

態様 2 3 6 . 当該少なくとも 1 つの化合物または当該医薬組成物の剤形が静脈内投与用に製剤化され、当該少なくとも 1 つの薬剤が経口投与用に製剤化される、態様 2 2 9 に記載のキット。

【 0 2 5 1 】

上記のことから、本明細書の態様が、明白かつ構造に固有であるその他の利点と共に上に記載した全ての目標及び目的を獲得するように十分に適合されることが分かるであろう。

【 0 2 5 2 】

特定の要素及びステップが互いに関連して論じられているが、本明細書で示される任意の要素及び / またはステップは、明白な規定にかかわらず任意の他のエレメント及び / またはステップと組合せ可能であるものとして企図され、これが依然として本明細書で示される範囲内にあることを理解されたい。

【 0 2 5 3 】

ある特定の特徴及び部分組合せは有用であり、これが他の特徴及び部分組合せに関係なく用いられ得ることが理解されよう。これは、特許請求の範囲によって企図され、また特許請求の範囲内に入る。

【 0 2 5 4 】

多くの可能な態様が、その範囲から逸脱することなく行われ得るが、本明細書に記載され、または添付の図面及び詳細な説明で示された全ての事柄は、例示として解釈されるべきであり、限定的な意味で解釈されるべきではないことを理解されたい。

【 0 2 5 5 】

また、本明細書で使用する用語は、特定の態様を説明するためのものに過ぎず、こうした用語が限定的であるようには意図されていないことも理解されたい。当業者は、本明細書で説明される態様の多くの変形形態及び適応形態を認識するであろう。これらの変形形態及び適応形態は、本開示の教示に含まれるように意図され、また本明細書の請求項に包含されるように意図されている。

【 0 2 5 6 】

本開示の態様を説明してきたが、概して、以下の実施例は、いくつかの追加的な本開示の態様を説明するものである。本開示の態様は、以下の実施例ならびに対応する文及び図面と共に説明されるが、本開示の態様をこの説明に限定する意図はない。それとは逆に、意図されているのは、本開示の趣旨及び範囲内に含まれる全ての代替物、変更、及び等価物を網羅することである。

10

20

30

40

50

【実施例】

【0257】

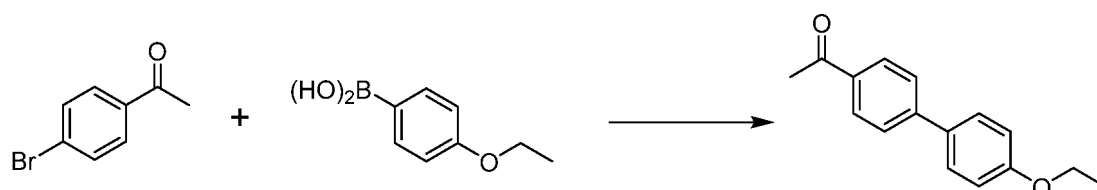
以下の実施例は、本明細書で説明し特許請求する化合物、組成物、物品、デバイス、及び/または方法がどのように作製され評価されるかについての完全な開示及び説明を当業者に提供するために示されるものであり、単に本開示の例示であることが意図されており、発明者らが発明としてみなす範囲を限定するには意図されていない。数字（例えば、量、温度など）に関する正確さを保証するように努力は払われているが、ある程度の誤差及び偏差は考慮されるべきである。別段の指示がない限り、部は重量部であり、温度は示すか周囲温度であり、圧力は大気圧前後である。

【0258】

10

1. 実施例1：代表的な開示化合物の合成

1 - (4'-エトキシ-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)エタン-1-オンの調製。1 - (4'-エトキシ-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)エタン-1-オンを調製するための全体的なスキームは以下の通りである。



20

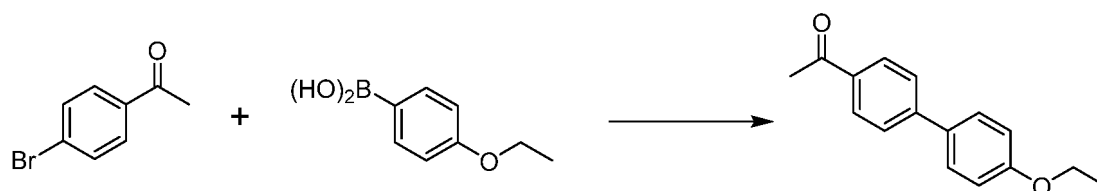
【0259】

簡潔に述べると、4 - プロモアセトフェノン 10.28 g (51.64 mmol) の溶液に、1 - プロパノール (120 mL) 中 4 - エトキシフェニルボロン酸 7.80 g (4.70 mmol)、酢酸パラジウム 48.94 mg、トリフェニルホスフィン 164.83 mg、炭酸ナトリウム溶液 (水性 2 M、35 mL)、そして水 (25 mL) を添加した。反応混合物を 100 の油浴で 1 時間攪拌し、室温まで冷却し、次いで反応フラスコを氷浴中に 2 時間置いた。濾過によって白色の結晶を収集し、冷却した水で洗浄し、次いで周囲温度及び圧力下で乾燥した。生成物収率 9.67 g (85.6%)。

【0260】

1 - (4'-エトキシ-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)エタン-1-オンの調製。1 - (4'-エトキシ-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)エタン-1-オンを調製するための全体的なスキームは以下の通りである。

30



【0261】

簡潔に述べると、4 - プロモアセトフェノン 15.2 g (76.4 mmol) の溶液に、1 - プロパノール (200 mL) 中 4 - エトキシフェニルボロン酸 13.9 g (84.0 mmol)、酢酸パラジウム 130 mg、トリフェニルホスフィン 453 mg)、炭酸ナトリウム溶液 (水性 2.0 M、77 mL)、及び水 (45 mL) を順に添加した。反応混合物を 100 の油浴で 2 時間攪拌し、室温まで冷却し、次いで反応フラスコを氷浴中に 2 時間置いた。濾過によって白色の結晶を収集し、冷却した水で洗浄し、乾燥した。粗生成物をジエチルエーテルで洗浄し、DCMに溶解し、短いシリカゲルカラムに通してパラジウムを除去した。純粋な生成物 1 - (4'-エトキシ-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)エタン-1-オン 14.8 g (収率 81%) をオフホワイト色の固体として得た。¹H NMR (CDCl₃): (ppm) 1.47 (t, 3H, CH₃), 2.65 (s, 3H, CH₃), 4.12 (q, 2H, OCH₂), 6.99 (d, 2H, 芳

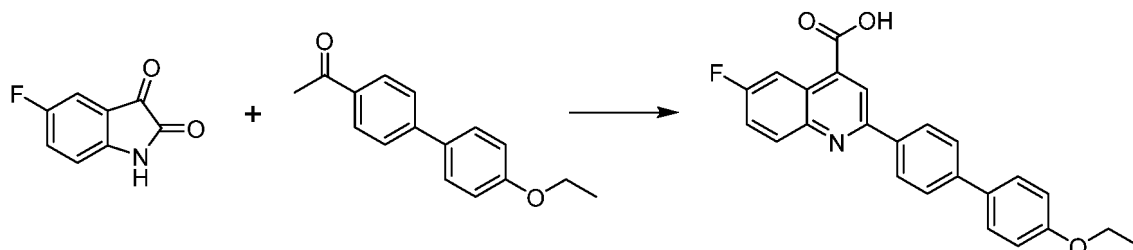
40

50

香族, $J = 8.7 \text{ Hz}$), 7.57 (d, 2H, 芳香族, $J = 9 \text{ Hz}$), 7.65 (d, 2H, 芳香族, $J = 8.4 \text{ Hz}$), 8.01 (d, 2H, 芳香族, $J = 9.9 \text{ Hz}$)

【0262】

2-(4'-エトキシ-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)-6-フルオロキノリン-4-カルボン酸(Cpd3)の調製。2-(4'-エトキシ-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)-6-フルオロキノリン-4-カルボン酸を調製するための全体的なスキームは以下の通りである。



10

【0263】

簡潔に述べると、5-フルオロイサチン 3.67 g (22.23 mmol) 及び水酸化カリウム水溶液 (33%、 100 mL) の混合物を、清澄な溶液が形成されるまで穏やかに攪拌及び加熱した。この溶液に、1-(4'-エトキシ-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)エタン-1-オン (5.60 g , 23.30 mmol) のエタノール (75 mL) 中スラリーを添加した。残りの1-(4'-エトキシ-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)エタン-1-オンをエタノール (10 mL) と共に移した。反応混合物を 100°C の油浴中2時間、攪拌しながら加熱還流し、次いで室温まで冷却し、水性HCl (2 M) の添加によって中和してpH7にした。濾過によって黄色の固体を収集し、冷水で洗浄し、減圧下で乾燥して 7.88 g の粗生成物を得た。この粗製材料を高温 (約 80°C) のDMSO (約20体積、 160 mL) に溶解した。得られた溶液を室温まで冷却して、固体材料を形成した。この混合物を氷水浴に約30分間置き、得られた結晶を収集し、冷却した水で洗浄し、真空下で乾燥した。 ^1H NMRからは、結晶中に残留DMSOが存在することが示された。結晶を 80°C のDMSO (約20体積、 160 mL) に溶解し、次いでこの溶液を温水 (60°C 、約100体積、 800 mL) にゆっくり添加した。得られた混合物を濾過し、黄色い固体を冷水で洗浄し、 50°C で真空下で乾燥して、 6.5 g (75.5%) の2-(4'-エトキシ-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)-6-フルオロキノリン-4-カルボン酸を得た。 ^1H NMR解析からは、生成物中にDMSOが残存しないことが示され、純度は 97.8% と定量された。

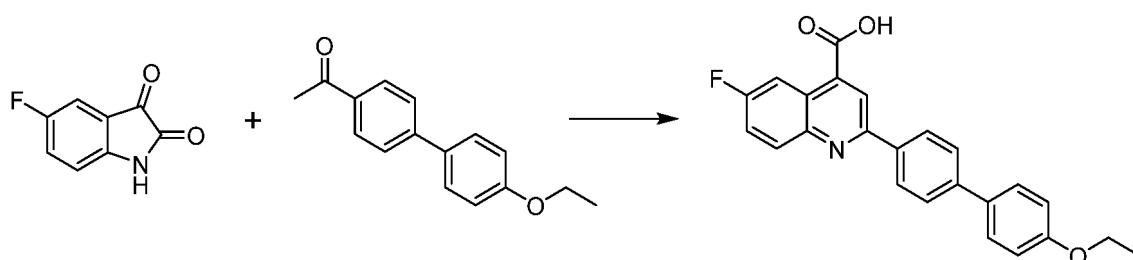
20

30

【0264】

2-(4'-エトキシ-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)-6-フルオロキノリン-4-カルボン酸(Cpd3)の調製。2-(4'-エトキシ-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)-6-フルオロキノリン-4-カルボン酸を調製するための全体的なスキームは以下の通りである。

40



【0265】

簡潔に述べると、5-フルオロイサチン 9.62 g (58.3 mmol) 及び水酸化カ

50

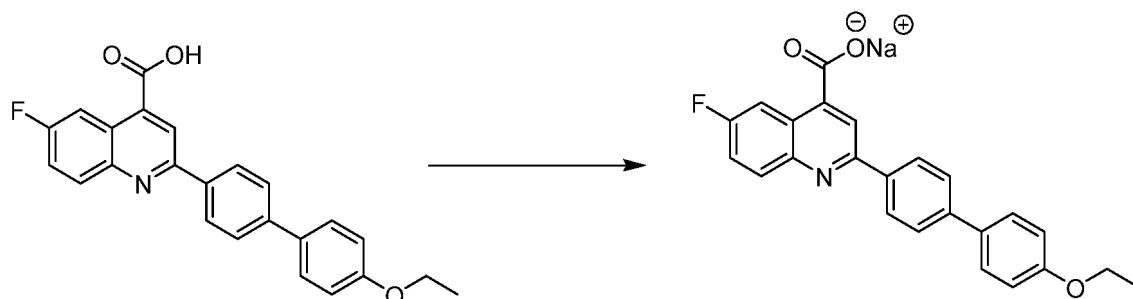
リウム水溶液（33%、300 mL）の混合物を、清澄な溶液が形成されるまで穏やかに攪拌及び加熱した。この溶液に、1-（4'-エトキシ-[1,1'-ビフェニル]-4-イル）エタン-1-オン（14.0 g、58.3 mmol）のエタノール（225 mL）中スラリーを添加した。反応混合物を100の油浴中4時間、攪拌しながら加熱還流し、次いで室温まで冷却し、氷浴で1時間冷却した。そして濾過し、冷水で3回洗浄し、乾燥した。乾燥固体をDMSOに溶解し、濃HClで中和してpH7にし、冷水で3回洗浄し、乾燥した。乾燥した粗製酸生成物をDMSO中で結晶化し、結晶を収集し、NMRによって解析した。データからは、結晶中にDMSOが残っていることが示された。結晶を、80の最小量のDMSOに溶解し、高温のDMSO溶液を攪拌した熱水（60）にゆっくり添加した。氷浴で1時間冷却した後に黄色の固体を収集し、純粋な生成物19.2 g（収率85%）を乾燥した。NMRデータからは生成物中にDMSOが存在しないことが示され、純度は97.8%である。¹H NMR（DMSO）：（ppm）1.36（t, 3H, CH₃）, 4.08（q, 2H, OCH₂）, 7.04（d, 2H, 芳香族, J = 8.7 Hz）, 7.71（d, 2H, 芳香族, J = 8.7 Hz）, 7.77 - 7.81（m, 1H, 芳香族）, 7.83（d, 2H, 芳香族, J = 8.4 Hz）, 8.23 - 8.28（dd, 1H, 芳香族）, 8.34（d, 2H, 芳香族, J = 8.4 Hz）, 8.34 - 8.46（dd, 1H, 芳香族）, 8.60（s, 1H, 芳香族）。

10

【0266】

2-（4'-エトキシ-[1,1'-ビフェニル]-4-イル）-6-フルオロキノリン-4-カルボン酸ナトリウムの調製。2-（4'-エトキシ-[1,1'-ビフェニル]-4-イル）-6-フルオロキノリン-4-カルボン酸ナトリウムを調製するためのスキームは以下の通りである。

20



30

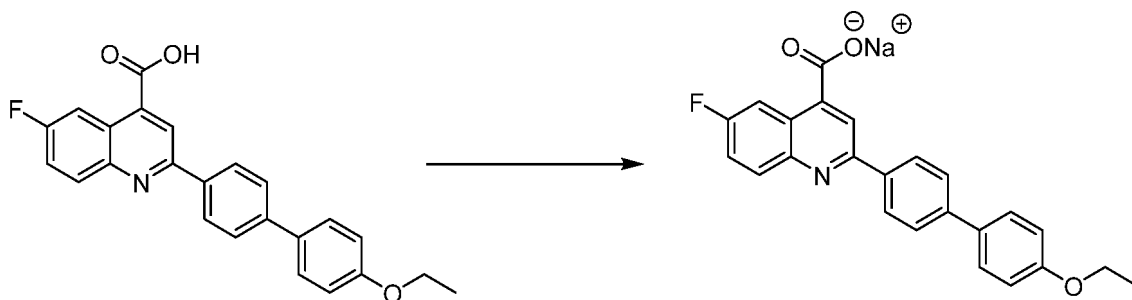
【0267】

簡潔に述べると、2-（4'-エトキシ-[1,1'-ビフェニル]-4-イル）-6-フルオロキノリン-4-カルボン酸（5.0 g、12.91 mmol）のエタノール（200 mL）中攪拌スラリーに水酸化ナトリウム水溶液（2 M、20 mL）を添加した。反応混合物を60で約30分間攪拌した。次いで、得られた清澄な溶液をロータリーエバポレーターに入れてエタノールを除去した。残基を水（50 mL）で希釈し、次いで氷浴で約30分間冷却した。混合物を濾過し、白色の固体を冷水で洗浄し、真空下50で終夜乾燥して、純粋な2-（4'-エトキシ-[1,1'-ビフェニル]-4-イル）-6-フルオロキノリン-4-カルボン酸ナトリウム（5.20 g、98.5%）を得た。¹H NMRからは、純度が97.8%であることが示された。2-（4'-エトキシ-[1,1'-ビフェニル]-4-イル）-6-フルオロキノリン-4-カルボン酸ナトリウムの¹³C NMRスペクトルを図13に示す。

40

【0268】

2-（4'-エトキシ-[1,1'-ビフェニル]-4-イル）-6-フルオロキノリン-4-カルボン酸ナトリウムの調製。2-（4'-エトキシ-[1,1'-ビフェニル]-4-イル）-6-フルオロキノリン-4-カルボン酸ナトリウムを調製するためのスキームは以下の通りである。



【0269】

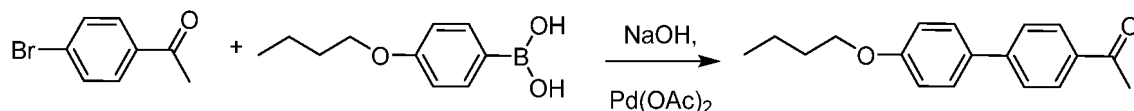
10

簡潔に述べると、2-(4'-エトキシ-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)-6-フルオロキノリン-4-カルボン酸(15.0 g、38.72 mmol)のエタノール(300 ml)中攪拌スラリーに水酸化ナトリウム水溶液(2 M、40 ml)を添加した。反応混合物を60 で30分間攪拌し、清澄な溶液を形成した。エタノールをロータリーエバポレーターで除去し、残渣を水(50 ml)で希釈し、氷浴で冷却し、白色の固体を収集し、冷却した水で洗浄し、乾燥し、純粋な生成物(12.5 g、79%)を得た。¹H NMRからは、純度が97.8%であることが示された。¹H NMR(DMSO): (ppm) 1.36 (t, 3H, CH₃), 4.07 (q, 2H, OCH₂), 7.02 (d, 2H, 芳香族, J = 9.0 Hz), 7.56 - 7.62 (m, 1H, 芳香族), 7.68 (d, 2H, 芳香族, J = 8.7 Hz), 7.78 (d, 2H, 芳香族, J = 8.7 Hz), 8.04 - 8.07 (m, 1H, 芳香族), 8.26 (m, 1H, 芳香族), 8.68 (d, 1H, 芳香族)。HRMS(EI⁺): C₂₄H₁₈FN₂O₃のm/z計算値(M)⁺ 388.1349, 実測値388.1358 (M+1)⁺。

20

【0270】

1-(4'-ブトキシ-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)エタン-1-オンの調製。1-(4'-ブトキシ-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)エタン-1-オンを調製するためのスキームは以下の通りである。



30

【0271】

簡潔に述べると、4-ブromoアセトフェノン8.25 g(41.4 mmol)の溶液に、1-プロパノール(200 mL)中4-ブトキシフェニルボロン酸8.85 g(45.54 mmol)、酢酸パラジウム(70 mg)、トリフェニルホスフィン(246 mg)、炭酸ナトリウム溶液(水性2.0 M、70 ml)、及び水(45 ml)を順に添加した。反応混合物を100 の油浴で2時間攪拌し、室温まで冷却し、次いで反応フラスコを氷浴中に2時間置いた。濾過によって白色の結晶を収集し、冷却した水で洗浄し、乾燥した。粗生成物をジエチルエーテルで洗浄し、DCMに溶解し、短いシリカゲルカラムに通してパラジウムを除去した。純粋な生成物1-(4'-ブトキシ-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)エタン-1-オン8.8 g(収率79%)をオフホワイト色の固体として得た。¹H NMR(CDCl₃): (ppm) 1.01 (t, 3H, CH₃), 1.50 - 1.57 (m, 2H, CH₂), 1.77 - 1.84 (m, 2H, CH₂), 2.64 (s, 3H, CH₃), 4.04 (t, 2H, OCH₂), 6.99 (d, 2H, 芳香族, J = 8.7 Hz), 7.57 (d, 2H, 芳香族, J = 8.7 Hz), 7.65 (d, 2H, 芳香族, J = 8.7 Hz), 8.01 (d, 2H, 芳香族, J = 8.7 Hz)。

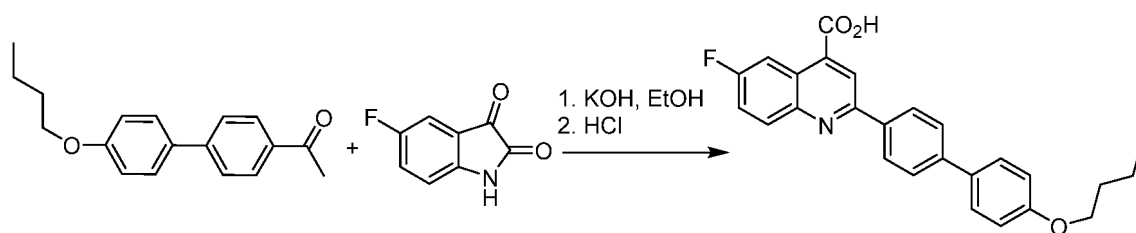
40

【0272】

2-(4'-ブトキシ-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)-6-フルオロキノリン-4-カルボン酸の調製。2-(4'-ブトキシ-[1,1'-ビフェニル]-4-イ

50

ル) - 6 - フルオロキノリン - 4 - カルボン酸を調製するためのスキームは以下の通りである。

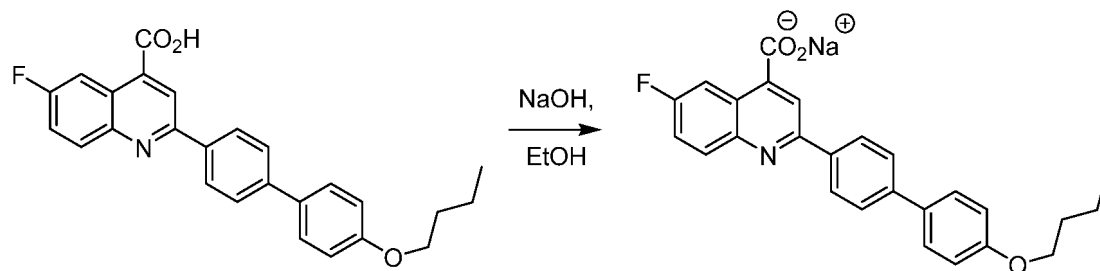


【0273】

簡潔に述べると、5 - フルオロイサチン (4 . 9 2 g , 2 9 . 8 m m o l) 及び水酸化カリウム水溶液 (3 3 % , 1 2 6 m l) の混合物を、清澄な溶液が形成されるまで穏やかに攪拌及び加熱した。この溶液に、1 - (4 ' - ブトキシ - [1 , 1 ' - ビフェニル] - 4 - イル) エタン - 1 - オン (8 . 0 g , 2 9 . 8 m m o l) のエタノール (1 6 0 m l) 中スラリーを添加した。反応混合物を 1 0 0 の油浴中 8 時間、攪拌しながら加熱還流し、次いで室温まで冷却し、氷浴で 1 時間冷却した。そして濾過し、冷水で 3 回洗浄し、乾燥した。乾燥固体を D M S O に溶解し、濃 H C l で中和して p H 7 にし、冷水で 3 回洗浄し、乾燥した。乾燥した粗製酸生成物を D M S O 中で結晶化し、結晶を収集し、N M R によって解析した。データからは、結晶中に D M S O が残っていることが示された。結晶を、8 0 の最小量の D M S O に溶解し、高温の D M S O 溶液を攪拌した熱水 (6 0) にゆっくり添加した。氷浴で 1 時間冷却した後に黄色の固体を収集し、純粋な生成物 9 . 8 g (収率 8 1 %) を乾燥した。N M R データからは生成物中に D M S O が存在しないことが示され、純度は 9 7 . 8 % である。¹ H N M R (D M S O) : (p p m) 0 . 9 5 (t , 3 H , C H ₃) , 1 . 4 3 - 1 . 5 0 (m , 2 H , C H ₂) , 1 . 7 0 - 1 . 7 5 (m , 2 H , C H ₂) , 4 . 0 3 (t , 2 H , O C H ₂) , 7 . 0 4 (d , 2 H , 芳香族 , J = 8 . 7 H z) , 7 . 6 9 (d , 2 H , 芳香族 , J = 8 . 7 H z) , 7 . 7 7 - 7 . 8 1 (m , 1 H , 芳香族) , 7 . 8 2 (d , 2 H , 芳香族 , J = 8 . 4 H z) , 8 . 2 3 - 8 . 2 8 (d d , 1 H , 芳香族) , 8 . 3 3 (d , 2 H , 芳香族 , J = 8 . 4 H z) , 8 . 3 4 - 8 . 4 6 (d d , 1 H , 芳香族) , 8 . 6 0 (s , 1 H , 芳香族) , 1 3 . 9 5 (b s , 1 H , C O O H) .

【0274】

2 - (4 ' - ブトキシ - [1 , 1 ' - ビフェニル] - 4 - イル) - 6 - フルオロキノリン - 4 - カルボン酸ナトリウムの調製。2 - (4 ' - ブトキシ - [1 , 1 ' - ビフェニル] - 4 - イル) - 6 - フルオロキノリン - 4 - カルボン酸ナトリウムのスキームは以下の通りである。



【0275】

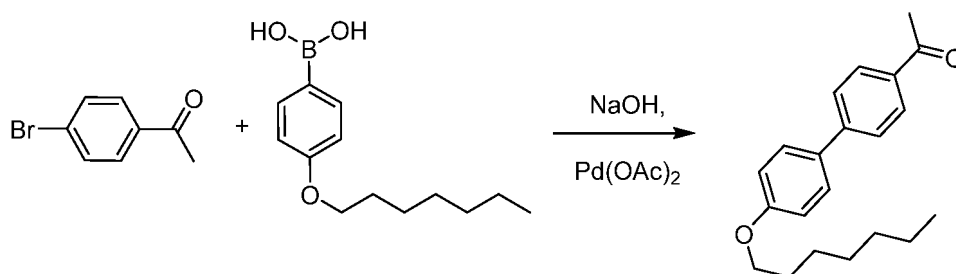
簡潔に述べると、2 - (4 ' - ブトキシ - [1 , 1 ' - ビフェニル] - 4 - イル) - 6 - フルオロキノリン - 4 - カルボン酸 (8 . 0 g , 1 9 . 3 2 m m o l) のエタノール (2 0 0 m l) 中攪拌スラリーに水酸化ナトリウム水溶液 (2 M , 1 0 m l) を添加した。反応混合物を 6 0 で 3 0 分間攪拌し、清澄な溶液を形成した。エタノールをロータリーエバポレーターで除去し、残渣を水 (5 0 m l) で希釈し、氷浴で冷却し、白色の固体を収集し、冷却した水で洗浄し、乾燥し、純粋な生成物 (6 . 6 g , 7 8 %) を得た。¹ H

NMRからは、純度が97.8%であることが示された。¹H NMR (DMSO) : (ppm) 0.95 (t, 3H, CH₃), 1.44 - 1.49 (m, 2H, CH₂), 1.70 - 1.74 (m, 2H, CH₂), 4.02 (t, 2H, OCH₂), 7.03 (d, 2H, 芳香族, J = 8.4 Hz), 7.56 - 7.63 (m, 1H, 芳香族), 7.67 (d, 2H, 芳香族, J = 8.7 Hz), 7.78 (d, 2H, 芳香族, J = 8.4 Hz), 8.05 - 8.10 (m, 1H, 芳香族), 8.27 - 8.30 (m, 3H, 芳香族), 8.70 (d, 1H, 芳香族). HRMS (EI⁺): C₂₆H₂₃FNO₃のm/z計算値(M+1)⁺ 416.1656, 実測値 416.1664.

【0276】

1-(4'-ヘプトキシ-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)エタン-1-オンの調製。1-(4'-ヘプトキシ-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)エタン-1-オンを調製するためのスキームは以下の通りである。

10



20

【0277】

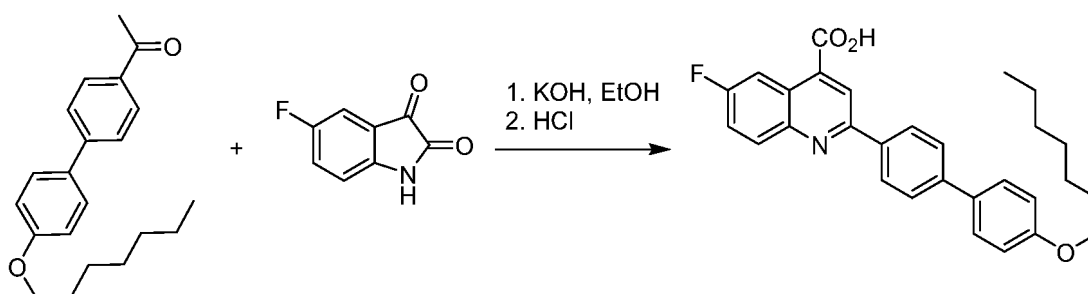
簡潔に述べると、4-プロモアセトフェノン 8.0 g (40.19 mmol) の溶液に、1-プロパノール (150 mL) 中 4-ヘプトキシフェニルボロン酸 10.43 g (44.21 mmol)、酢酸パラジウム (68 mg)、トリフェニルホスフィン (237 mg)、炭酸ナトリウム溶液 (水性 2.0 M、64 mL)、及び水 (42 mL) を順に添加した。反応混合物を 100 の油浴で 5 時間攪拌し、室温まで冷却し、次いで反応フラスコを氷浴中に 2 時間置いた。濾過によって白色の結晶を収集し、冷却した水で洗浄し、乾燥した。粗生成物をジエチルエーテルで洗浄し、DCM に溶解し、短いシリカゲルカラムに通してパラジウムを除去した。純粋な生成物 1-(4'-ヘプトキシ-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)エタン-1-オン 11 g (収率 88%) をオフホワイト色の固体として得た。¹H NMR (CDCl₃): (ppm) 0.92 (t, 3H, CH₃), 1.23 - 1.56 (m, 8H, CH₂), 1.78 - 1.88 (m, 2H, CH₂), 2.98 (s, 3H, CH₃), 4.03 (t, 2H, OCH₂), 6.99 (d, 2H, 芳香族, J = 9.0 Hz), 7.57 (d, 2H, 芳香族, J = 9.0 Hz), 7.65 (d, 2H, 芳香族, J = 8.7 Hz), 8.01 (d, 2H, 芳香族, J = 8.7 Hz).

30

【0278】

2-(4'-ヘプトキシ-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)-6-フルオロキノリン-4-カルボン酸の調製。2-(4'-ヘプトキシ-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)-6-フルオロキノリン-4-カルボン酸を調製するためのスキームは以下の通りである。

40



50

【0279】

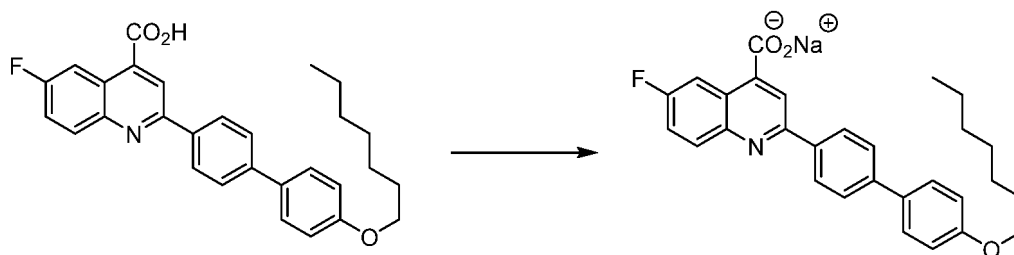
簡潔に述べると、5-フルオロイサチン(5.3g, 32.1mmol)及び水酸化カリウム水溶液(33%、138ml)の混合物を、清澄な溶液が形成されるまで穏やかに攪拌及び加熱した。この溶液に、1-(4'-ヘプトキシ-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)エタン-1-オン(10.0g, 32.1mmol)のエタノール(160ml)中スラリーを添加した。反応混合物を100の油浴中、終夜攪拌しながら加熱還流し、次いで室温まで冷却し、氷浴で1時間冷却した。そして濾過し、冷水で3回洗浄し、乾燥した。乾燥固体をDMSOに溶解し、濃HClで中和してpH7にし、冷水で3回洗浄し、乾燥した。乾燥した粗製酸生成物をDMSO中で結晶化し、結晶を収集し、NMRによって解析した。データからは、DMSO及び未反応の1-(4'-ヘプトキシ-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)エタン-1-オンが結晶内に残っていることが示された。結晶をシリカゲルによって精製し、細孔画分を収集し80の最小量のDMSOに溶解し、高温のDMSO溶液を攪拌した熱水(60)にゆっくり添加した。氷浴で1時間冷却した後に黄色の固体を収集し、純粋な生成物8.8g(収率60%)を乾燥した。NMRデータからは生成物中にDMSOが存在しないことが示され、純度は97.8%である。¹H NMR(DMSO): (ppm) 0.95(t, 3H, CH₃), 1.43-1.50(m, 8H, CH₂), 1.70-1.75(m, 2H, CH₂), 4.03(t, 2H, OCH₂), 7.04(d, 2H, 芳香族, J = 8.7Hz), 7.69(d, 2H, 芳香族, J = 8.7Hz), 7.77-7.81(m, 1H, 芳香族), 7.82(d, 2H, 芳香族, J = 8.4Hz), 8.23-8.28(dd, 1H, 芳香族), 8.33(d, 2H, 芳香族, J = 8.4Hz), 8.34-8.46(dd, 1H, 芳香族), 8.60(s, 1H, 芳香族), 13.95(bs, 1H, COOH).

10

20

【0280】

2-(4'-ヘプトキシ-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)-6-フルオロキノリン-4-カルボン酸ナトリウムの調製。2-(4'-ヘプトキシ-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)-6-フルオロキノリン-4-カルボン酸ナトリウムを調製するためのスキームは以下の通りである。



30

【0281】

簡潔に述べると、2-(4'-ヘプトキシ-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)-6-フルオロキノリン-4-カルボン酸(7.8g, 17.1mmol)のエタノール(200ml)中攪拌スラリーに水酸化ナトリウム水溶液(2M、9.0ml)を添加した。反応混合物を60で30分間攪拌し、清澄な溶液を形成した。エタノールをロータリーエバポレーターで除去し、残渣を水(50ml)で希釈し、氷浴で冷却し、白色の固体を収集し、冷却した水で洗浄し、乾燥し、純粋な生成物(7.2g, 78%)を得た。¹H NMRからは、純度が97.8%であることが示された。¹H NMR(DMSO): (ppm) 0.88(t, 3H, CH₃), 1.20-1.50(m, 8H, CH₂), 1.68-1.82(m, 2H, CH₂), 4.02(t, 2H, OCH₂), 7.03(d, 2H, 芳香族, J = 8.7Hz), 7.55-7.62(m, 1H, 芳香族), 7.68(d, 2H, 芳香族, J = 9.0Hz), 7.78(d, 2H, 芳香族, J = 8.7Hz), 8.04-8.09(m, 1H, 芳香族), 8.24(d, 2H, 芳香族, J = 7.8Hz), 7.32(s, 1H, 芳香族), 8.72(d, 1H, 芳香族). HRMS(EI⁺): C₂₉H₂₉FN₂O₃のm/z計算値(M+1)⁺ 458.21

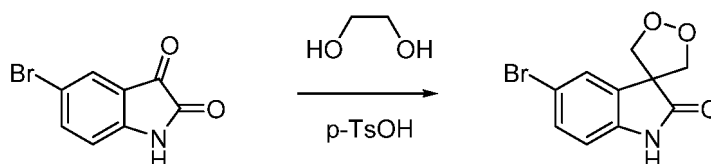
40

50

26, 実測値 458.2135.

【0282】

5-ブロモスピロ[インドリン-3,4'-[1,2]ジオキサラン]-2-オン・5-ブロモスピロ[インドリン-3,4'-[1,2]ジオキサラン]-2-オンを調製するためのスキームは以下の通りである。



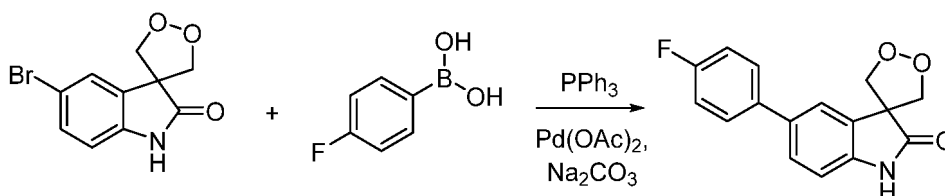
10

【0283】

簡潔に述べると、5-ブロモイサチン及びエチレングリコールをトルエン及びp-トルエンスルホン酸と混合する。混合物を還流条件下120で5時間加熱する。冷却後、混合物を分離漏斗に取り出し、最下層を除去する。最上層を保持し、これに水性NaHCO₃を添加する。混合後に発生する最下層を除去し、このプロセスをさらに2回繰り返す。次いで保持した層を脱イオン水で3回洗浄し、次いで無水硫酸ナトリウムを用いて乾燥する。溶媒を低減真空(reduced vacuum)下で除去する。この生成物を次の合成ステップで使用する。

【0284】

5-(4-フルオロフェニル)スピロ[インドリン-3,4'-[1,2]ジオキサラン]-2-オンの調製。5-(4-フルオロフェニル)スピロ[インドリン-3,4'-[1,2]ジオキサラン]-2-オンを調製するためのスキームは以下の通りである。



30

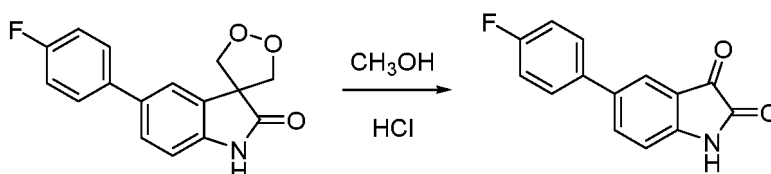
【0285】

簡潔に述べると、上記のように調製した5-ブロモスピロ[インドリン-3,4'-[1,2]ジオキサラン]-2-オンを4-フルオロベンゼンボロン酸、酢酸パラジウム、トリフェニルホスフィン、水性Na₂CO₃、脱イオン水、及びn-プロパノールと混合する。混合物を還流条件下100で5時間加熱し、次いで冷却する。所望の生成物を濾過によって単離し、脱イオン水で洗浄し、次いで次の合成ステップで使用するために再結晶させる。

【0286】

5-(4-フルオロフェニル)インドリン-2,3-ジオンの調製。5-(4-フルオロフェニル)インドリン-2,3-ジオンを調製するためのスキームは以下の通りである。

40



【0287】

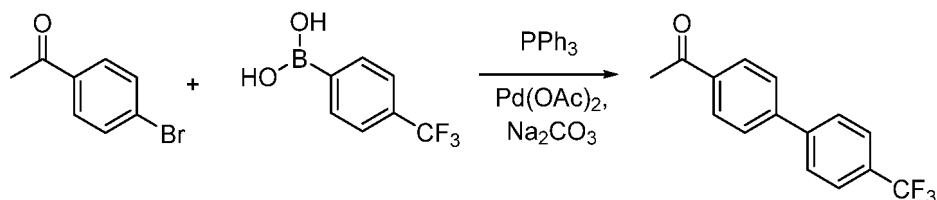
簡潔に述べると、上記の反応で得られた5-(4-フルオロフェニル)スピロ[インドリン-3,4'-[1,2]ジオキサラン]-2-オンを、メタノール及びHClを用い

50

た還流条件下で72で4時間加熱する。反応混合物を冷却する。所望の生成物を濾過によって単離し、次いで脱イオン水で洗浄する。

【0288】

1-(4'-(トリフルオロメチル)-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)エタン-1-オンの調製。1-(4'-(トリフルオロメチル)-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)エタン-1-オンを調製するためのスキームは以下の通りである。



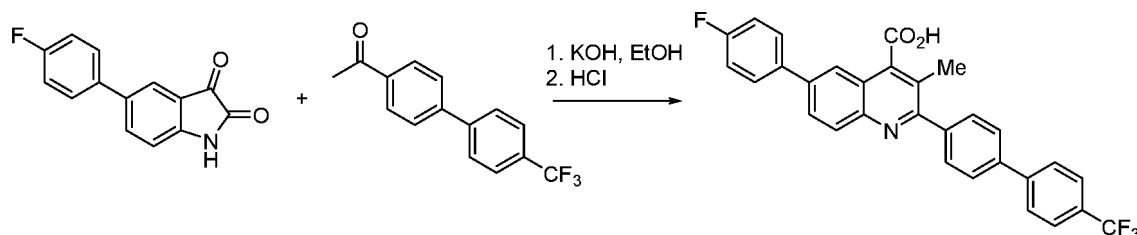
10

【0289】

簡潔に述べると、1-(4-ブロモフェニル)エタン-1-オンを4-フルオロベンゼンボロン酸、酢酸パラジウム、トリフェニルホスフィン、水性Na₂CO₃、脱イオン水、及びn-プロパノールと混合する。混合物を還流条件下100で1時間加熱し、氷上で冷却し、次いで室温まで冷却する。所望の生成物を濾過によって単離し、次いで脱イオン水で洗浄して所望の生成物の結晶を得る。

【0290】

6-(4-フルオロフェニル)-3-メチル-2-(4'-(トリフルオロメチル)-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)キノリン-4-カルボン酸の調製。6-(4-フルオロフェニル)-3-メチル-2-(4'-(トリフルオロメチル)-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)キノリン-4-カルボン酸を調製するためのスキームは以下の通りである。



30

【0291】

簡潔に述べると、上記のように調製した1-(4'-(トリフルオロメチル)-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)エタン-1-オンを、上記のように調製した5-(4-フルオロフェニル)インドリン-2,3-ジオンと混合し、これらを水性KOH及びエタノールと混合する。混合物を還流条件下100で4時間加熱し、次いで混合物を冷却する。冷却した反応混合物に、pHが7になるまで2M HClを添加する。固体材料を濾過によって単離し、次いで脱イオン水で洗浄し、室温で乾燥する。アセトンを使用し40

40

【0292】

代表的な化合物の調製。さらなる本開示の代表的な化合物を、本質的には2-(4'-エトキシ-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)-6-フルオロキノリン-4-カルボン酸及びその他の示された特定の実施例の合成について上記のように調製した。簡潔に述べると、適切なイサチン(約22.23mmol)及び水性水酸化カリウム溶液(33%、100mL)の混合物を、清澄な溶液が形成されるまで穏やかに攪拌及び加熱した。この溶液に、適切な置換[1,1'-ビフェニル]-4-イル)-1-オン(約23.30

50

mmol)のエタノール(75 mL)中スラリーを添加した。残りの置換[1, 1'-ピフェニル]-4-イル)-1-オンをエタノール(10 mL)と共に移した。反応混合物を100の油浴中約2時間、攪拌しながら加熱還流し、次いで室温まで冷却し、水性HCl(2 M)の添加によって中和してpH 7にした。濾過によって固体を収集し、冷水で洗浄し、減圧下で乾燥して7.88 gの粗生成物を得た。この粗製材料を高温(約80)のDMSO(約20体積、160 mL)に溶解した。得られた溶液を室温まで冷却して、固体材料を形成した。この混合物を氷水浴に約30分間置き、得られた結晶を収集し、冷却した水で洗浄し、真空下で乾燥した。上記の方法を用いたさらなる精製(例えば、再結晶)を適宜行った。

【0293】

上で説明したように、前述の反応において、本質的には1-(4'-エトキシ-[1, 1'-ピフェニル]-4-イル)エタン-1-オンの合成について上で説明したように、Suzuki反応を用いて、ただし適切な4-プロモフェノン(約51.64 mmol)及び適切な置換フェニルボロン酸(約4.70 mmol)を用いて、適切な置換[1, 1'-ピフェニル]-4-イル)-1-オンを調製した。

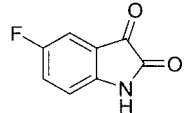
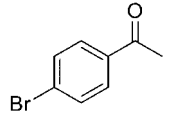
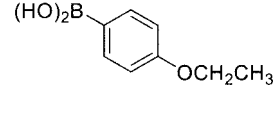
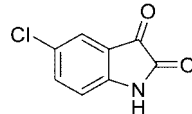
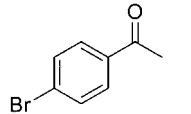
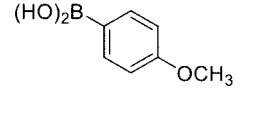
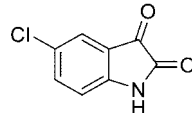
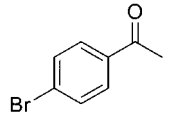
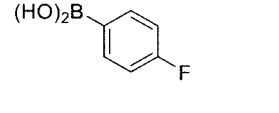
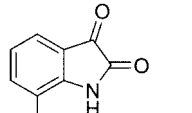
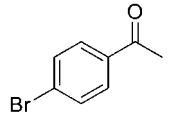
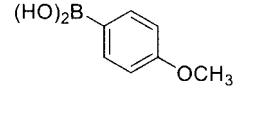
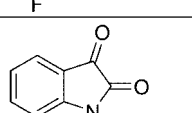
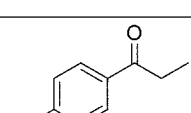
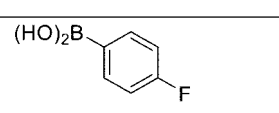
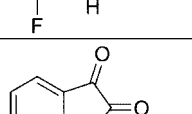
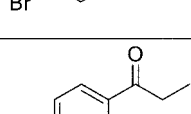
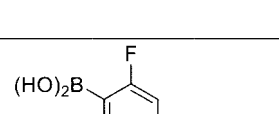
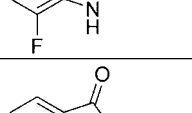
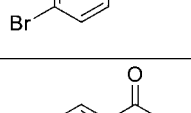
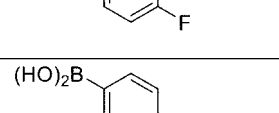
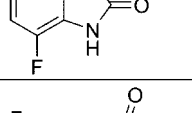
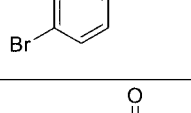
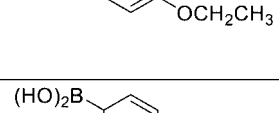
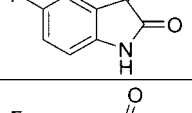
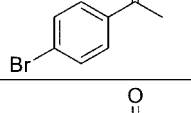
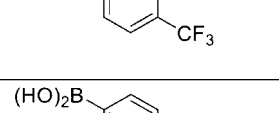
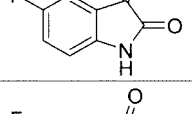
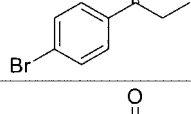
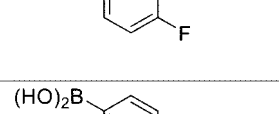
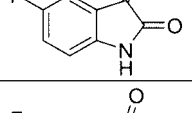
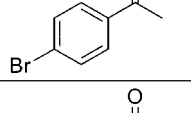
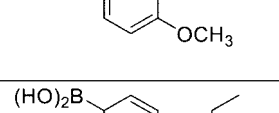
10

【0294】

以下の表1に示すような適切なイサチン、4-プロモフェノン、置換フェニルボロン酸を用いて、表3の代表的な開示化合物の合成を調製した。表1で使用する化合物IDは、本明細書全体で使用されているが、これらの化合物は、表3に示される構造及び/または化学名によって言及される場合もある。

20

表1.

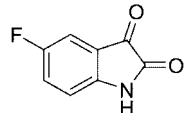
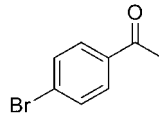
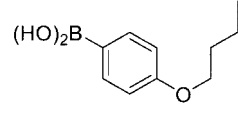
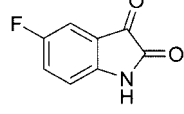
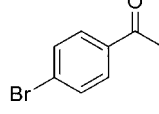
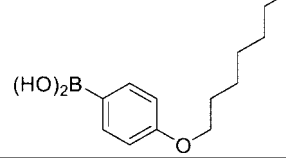
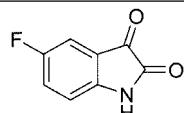
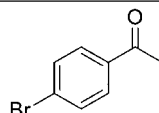
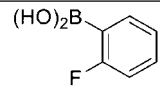
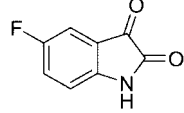
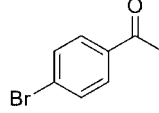
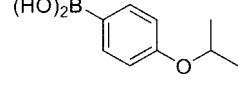
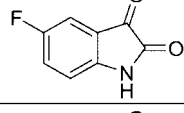
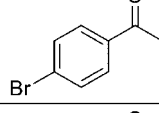
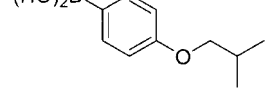
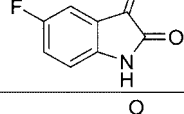
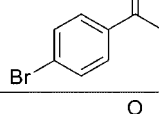
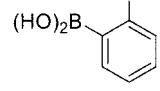
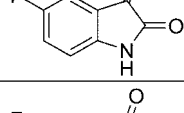
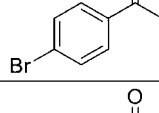
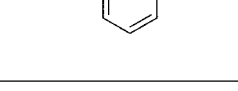
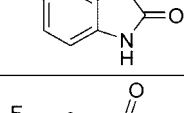
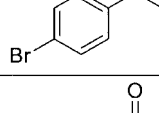
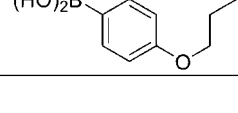
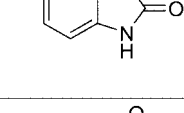
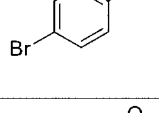
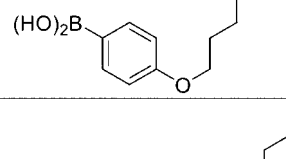
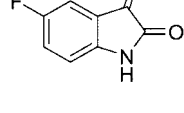
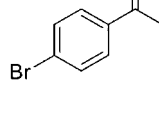
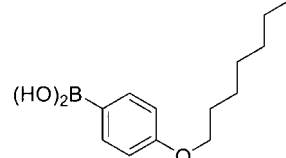
化合物 ID	イサチン	4-ブロモフェノン	置換フェニルボロン酸
C p d 3			
C p d 5			
C p d 6			
C p d 8			
C p d 9			
C p d 14			
C p d 16			
C p d 17			
C p d 18			
C p d 20			
C p d 21			

10

20

30

40

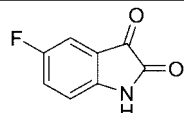
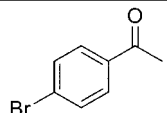
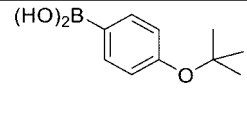
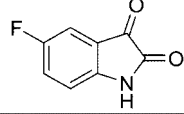
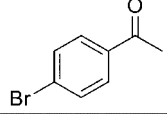
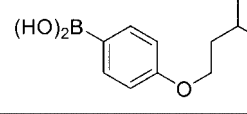
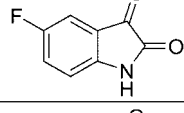
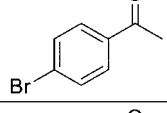
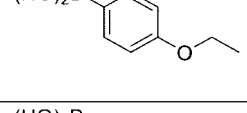
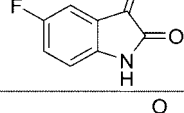
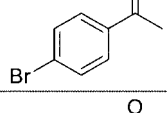
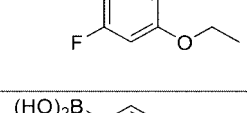
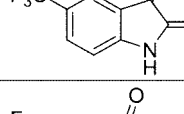
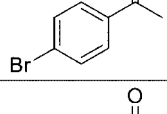
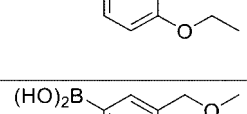
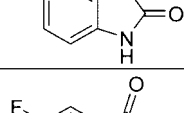
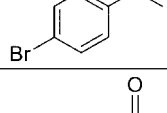
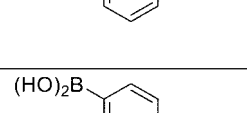
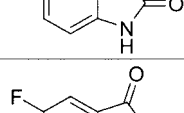
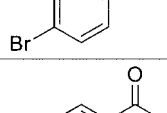
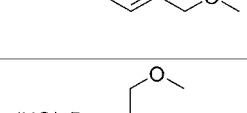
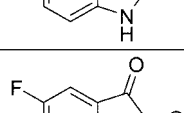
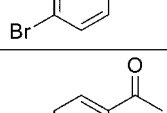
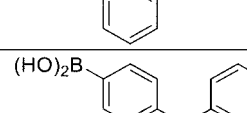
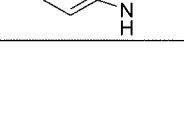
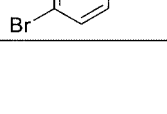
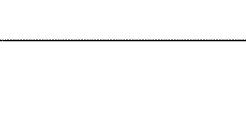
化合物 ID	イサチン	4-ブロモフェノン	置換フェニルボロン酸
C p d 2 2			
C p d 2 3			
C p d 2 4			
C p d 2 5			
C p d 2 6			
C p d 2 7			
C p d 2 8			
C p d 2 9			
C p d 3 0			
C p d 3 1			

10

20

30

40

化合物 ID	イサチン	4-ブロモフェノン	置換フェニルボロン酸
C p d 3 2			
C p d 3 3			
C p d 3 4			
C p d 3 5			
C p d 3 6			
C p d 3 7			
C p d 3 8			
C p d 3 9			
C p d 4 0			

10

20

30

【 0 2 9 5 】

上記のように調製した合成された開示化合物を LC - MS / MS 及び / または 1 H - NMR によって確認した。代表的な LC - MS / MS データを以下の表 2 に示す。

表 2.

名称	計算対象式	計算値	実測値
C p d 3	$C_{24}H_{19}F$	388.13	388.13
	NO_3	49	58
C p d 2 2	$C_{26}H_{23}F$	416.16	416.16
	NO_3	56	64

40

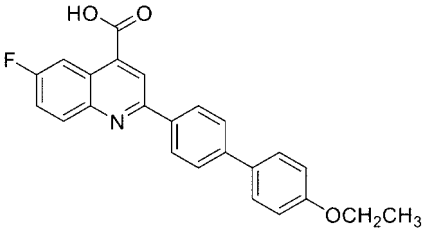
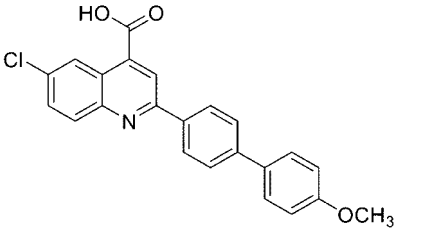
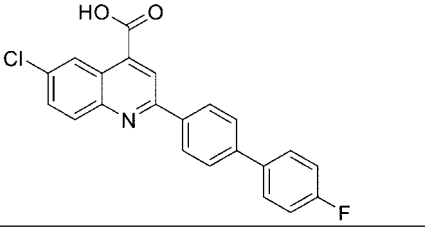
C p d 2 3	C ₂₉ H ₂₉ F NO	4 5 8 . 2 1 2 6	4 5 8 . 2 1 3 5
C p d 2 4	C ₂₂ H ₁₂ F	3 6 0 . 0 8	3 6 0 . 0 8
C p d 2 5	C ₂₅ H ₁₉ F	4 0 0 . 1 3	4 0 0 . 1 3
C p d 2 6	C ₂₆ H ₂₁ F	4 1 4 . 1 5	4 1 4 . 1 4
C p d 2 7	C ₂₄ H ₁₇ F	3 8 6 . 1 1	3 8 6 . 1 1
C p d 2 8	C ₂₄ H ₁₇ F	3 8 6 . 1 1	3 8 6 . 1 1
C p d 2 9	C ₂₇ H ₂₃ F	4 2 8 . 1 6	4 2 8 . 1 6
C p d 3 0	C ₂₈ H ₂₅ F	4 4 2 . 1 8	4 4 2 . 1 8
C p d 3 1	C ₃₀ H ₂₉ F	4 7 0 . 2 1	4 7 0 . 2 1
C p d 3 2	C ₂₆ H ₂₁ F	4 1 4 . 1 5	4 1 4 . 1 5
C p d 3 3	C ₂₇ H ₂₃ F	4 2 8 . 1 6	4 2 8 . 1 6
C p d 3 4	C ₂₄ H ₁₇ C	4 0 2 . 0 8	4 0 2 . 0 8
C p d 3 5	C ₂₄ H ₁₆ F	4 0 4 . 1 0	4 0 4 . 1 1
C p d 3 6	C ₂₅ H ₁₇ F	4 3 6 . 1 1	4 3 6 . 1 1
C p d 3 7	C ₂₄ H ₁₇ F	3 8 6 . 1 1	3 8 6 . 1 1
C p d 3 8	C ₂₄ H ₁₇ F	3 8 6 . 1 1	3 8 6 . 1 1
C p d 3 9	C ₂₄ H ₁₇ F	3 8 6 . 1 1	3 8 6 . 1 1

10

【 0 2 9 6 】

表 3 の合成された開示化合物は、本明細書全体で使用される化合物 ID と関連づけられているが、これらの化合物は、表 3 に示される構造及び / または化学名によって言及される場合もある。

表 3.

化合物 ID	構造	化学名
C p d 3		2- (4'-エトキシ-[1, 1'-ビフェニル]-4-イル) -6-フルオロキノリン-4-カルボン酸
C p d 5		6-クロロ-2- (4'-メトキシ-[1, 1'-ビフェニル]-4-イル) キノリン-4-カルボン酸
C p d 6		6-クロロ-2- (4'-フルオロ-[1, 1'-ビフェニル]-4-イル) キノリン-4-カルボン酸

20

30

40

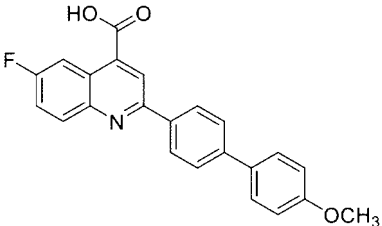
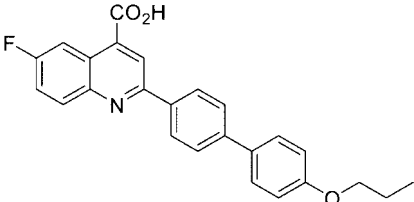
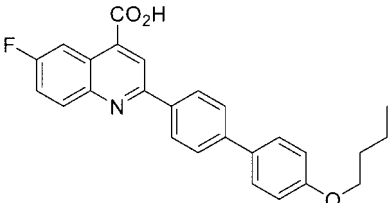
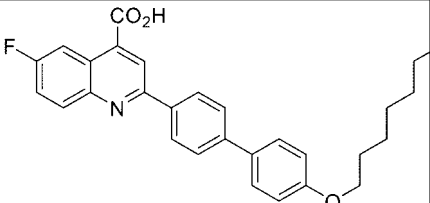
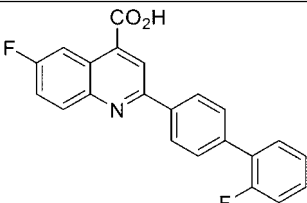
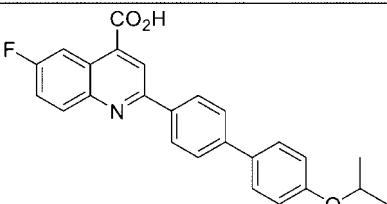
化合物 ID	構造	化学名
C p d 8		8-フルオロ-2-(4'-メトキシ-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)キノリン-4-カルボン酸
C p d 9		8-フルオロ-2-(4'-フルオロ-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)-3-メチルキノリン-4-カルボン酸
C p d 14		2-(2',4'-ジフルオロ-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)-8-フルオロ-3-メチルキノリン-4-カルボン酸
C p d 16		2-(4'-エトキシ-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)-8-フルオロキノリン-4-カルボン酸
C p d 17		6-(4-フルオロフェニル)-2-(4-(トリフルオロメチル)-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)キノリン-4-カルボン酸
C p d 18		6-フルオロ-2-(4'-フルオロ-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)-3-メチルキノリン-4-カルボン酸

10

20

30

40

化合物 ID	構造	化学名
C p d 2 0		6-フルオロ-2-(4'-メトキシ-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)キノリン-4-カルボン酸
C p d 2 1		6-フルオロ-2-(4'-プロポキシ-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)キノリン-4-カルボン酸
C p d 2 2		2-(4'-プロトキシ-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)-6-フルオロキノリン-4-カルボン酸
C p d 2 3		6-フルオロ-2-(4'-(ヘプチルオキシ)-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)キノリン-4-カルボン酸
C p d 2 4		6-フルオロ-2-(2'-フルオロ-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)キノリン-4-カルボン酸
C p d 2 5		6-フルオロ-2-(4'-イソプロポキシ-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)キノリン-4-カルボン酸

10

20

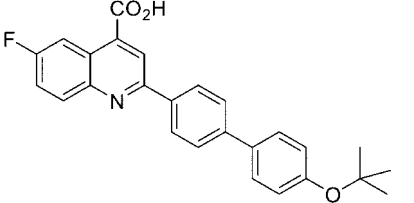
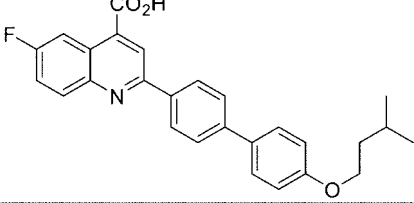
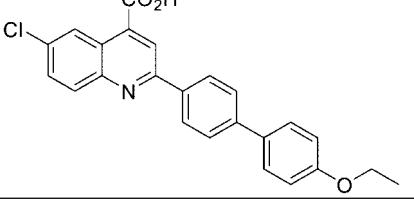
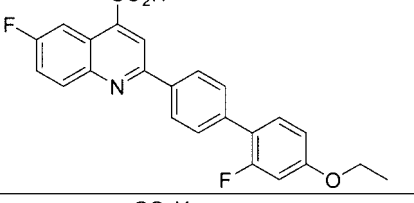
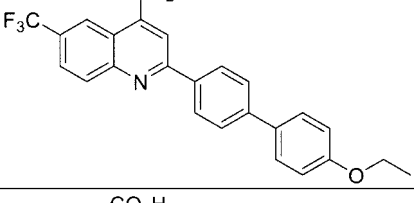
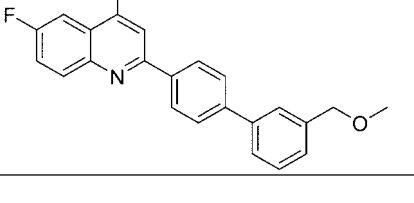
30

化合物 I D	構造	化学名
C p d 2 6		6-フルオロ-2-(4'- イソブトキシ-[1, 1'- ビフェニル]-4-イル)キ ノリン-4-カルボン酸
C p d 2 7		2-(2'-エトキシ- [1, 1'-ビフェニル]- 4-イル)-6-フルオロキ ノリン-4-カルボン酸
C p d 2 8		2-(3'-エトキシ- [1, 1'-ビフェニル]- 4-イル)-6-フルオロキ ノリン-4-カルボン酸
C p d 2 9		6-フルオロ-2-(4'- (ペンチルオキシ)-[1, 1'-ビフェニル]-4-イ ル)キノリン-4-カルボ ン酸
C p d 3 0		6-フルオロ-2-(4'- (ヘキシルオキシ)-[1, 1'-ビフェニル]-4-イ ル)キノリン-4-カルボ ン酸
C p d 3 1		6-フルオロ-2-(4'- (オクチルオキシ)-[1, 1'-ビフェニル]-4-イ ル)キノリン-4-カルボ ン酸

10

20

30

化合物 ID	構造	化学名
C p d 3 2		2-(4'-(tert-ブトキシ)-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)-6-フルオロキノリン-4-カルボン酸
C p d 3 3		6-フルオロ-2-(4'-(イソペンチルオキシ)-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)キノリン-4-カルボン酸
C p d 3 4		6-クロロ-2-(4'-エトキシ-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)キノリン-4-カルボン酸
C p d 3 5		2-(4'-エトキシ-2'-フルオロ-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)-6-フルオロキノリン-4-カルボン酸
C p d 3 6		2-(4'-エトキシ-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)-6-(トリフルオロメチル)キノリン-4-カルボン酸
C p d 3 7		6-フルオロ-2-(3'-(メトキシメチル)-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)キノリン-4-カルボン酸

10

20

30

化合物 ID	構造	化学名
C p d 3 8		6-フルオロ-2-(4'- (メトキシメチル)-[1, 1'-ビフェニル]-4-イル) キノリン-4-カルボン 酸
C p d 3 9		6-フルオロ-2-(2'- (メトキシメチル)-[1, 1'-ビフェニル]-4-イル) キノリン-4-カルボン 酸
C p d 4 0		6-フルオロ-2-(4'- フェノキシ-[1, 1'-ビ フェニル]-4-イル)キノ リン-4-カルボン酸

10

20

30

40

50

【0297】

2. 実施例2: 代表的な開示化合物の生物学的活性

DHODH酵素アッセイ: 2, 6-ジクロロインドフェノールナトリウム塩(DCIP)の還元後に25におけるDHODH活性を分光光度計で600nm($\epsilon = 18800 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$)で定量した。使用した反応媒体は、50mMのトリス-HCl(pH 8.0)、0.1%のトリトンX-100、0.1mMのLDHO、0.025mMのCoQ1、及び0.06mMのDCIPを含有した。酵素の添加により反応を開始した。化合物の阻害効力を、指示濃度の化合物の不在下または存在下における反応の初速度を測定することによって評価した。使用したDHODHは、以前説明された組換えヒト酵素とした(Helene Munier-Lehmann, et al., J. Med. Chem. 2015, 58: 860-877)。

【0298】

^{51}Cr 放出による抗体依存性細胞傷害(ADCC)アッセイ: 標準的な4時間 ^{51}Cr 放出(CR)アッセイを用いてNK細胞殺滅活性の評価を実施した。ドナーNK細胞(エフェクター細胞)を正常なドナー(N=2)の末梢血から単離した。MV4-11細胞(標的細胞)を放射性 ^{51}Cr で37で1時間標識し、96ウェルV底プレートに 1×10^4 細胞/ウェルの密度で平板培養した。共培養の前に、ビヒクルまたは $1 \mu\text{M}$ のCp d 3をNK細胞、MV4-11細胞、または両方に添加した。次いで、CD33表面受容体(BI33; BI836858)を標的化する抗体、非標的化アイソタイプ対照(BI47; BI836847)それぞれ10mg/mLの存在下、または抗体対照なしで、25:1または12:1のエフェクター:標的(E:T)比で ^{51}Cr 標識MV4-11細胞及びNK細胞を共培養した。4時間の共培養後に上清を収集し、Perkin Elmer(Waltham, MA)Wizard-counterで計数した。特定の細胞溶解のパーセンテージを%溶解 $= 100 \times (ER/SR)/(MR-SR)$ によって定量した。ER、SR、及びMRは、実験的放出、自発的放出、及び最大放出を表す。未処置対照を基準にデータを正規化した。

【0299】

細胞成長/生存能のMTSアッセイ: MTSアッセイ(テトラゾリウム色素3-[4, 5-ジメチルチアゾール-2-イル]-2, 5-ジフェニル-テトラゾリウムプロミド)を用いてミトコンドリア活性を測定して細胞増殖を定量した。代謝活性細胞は、MTSテトラゾリウム塩を組織培地内で可溶性の紫色のホルマジン生成物に変換する。490nm

吸光度で測定したホルマザンの量は、増殖細胞の数に比例する。AML細胞株のMTSアッセイを、0.0001~10 μ Mを範囲とする用量系列のCpd3またはブレキナルと共に、96ウェルプレートでウェル当たり20Kの細胞を平板培養して行った。各条件に対し、3連のウェルをセットアップした。96時間時にMTS試薬を添加し、およそ4時間後、プレートを分光光度計で読み取った。初代AML細胞のMTSアッセイを同様の方法で行い、細胞株については以下のように変更した：ウェル当たり100Kの細胞を平板培養し、初代細胞の*in vitro*成長を支持するためにHS5ストローマ細胞株の存在下でMTSを行った。初代細胞をMTSと共におよそ8~12時間（試料によって変化）インキュベートしてから吸光度を読み取った。

【0300】

methocult培地でのコロニー形成（CFU）アッセイ：CFUアッセイは、刺激剤、阻害剤、または毒性剤に応答した造血前駆細胞増殖の頻度の増加及び/もしくは減少、ならびに/または分化潜在可能性の変化を検出することができる。初代AML細胞を用いたCFUアッセイについては、IL3、GM-CSF、SCF、及びFLT3Lサイトカインを20ng/ml含有する培地で細胞を終夜培養した。10~25Kの初代細胞を、ビヒクル、1 μ MのCpd3、または1 μ Mのブレキナルと共にSCF、IL-3、G-CSF、GM-CSFを補充したEPOなしのMethoCult（商標）Optimumに懸濁させた。14日後、コロニーの総数をカウントし、以下で説明するサイトスピンアッセイのためにmethocultから細胞を可溶化した。

【0301】

分化に対するサイトスピンスライド及びライト・ギムザ染色：CFUアッセイにおけるmethocultから初代AML細胞を可溶化した。150~300Kの細胞を顕微鏡スライドに固定し、ライト・ギムザ染色で染色した。特徴的な多葉性またはインゲンマメ形状の核を含めた早期の好中球分化に関連する典型的な形態学的変化により、分化した骨髓細胞が認識された。

【0302】

分化に対するフローサイトメトリー染色：CFUアッセイにおけるmethocultから初代AML細胞を可溶化した。以下のようにして、5e5細胞を染色しフローサイトメトリーによって解析した：CD45陽性造血細胞のゲーティング；CD19、CD3、及びNK1.1表面マーカーを用いてB、T、及びNK細胞を同定；骨髓集団における分化を、CD34/CD33陽性骨髓細胞のゲーティング及びCD11b及びCD14の染色によって評価した。

【0303】

CFSE増殖アッセイ：健康な成人からの末梢血単核球を負に選択してCD3、CD4、またはCD8 T細胞を濃縮した。次いで細胞をカルボキシフルオレセインスクシニミジルエステル（CFSE）で染色し、プレートに結合した抗CD3及び可溶性の抗CD28抗体で刺激した。72時間のビヒクルまたはCpd3（0.3及び1 μ Mの用量）の存在下、CFSE希釈によって増殖を定量した。

【0304】

アネキシン/Pi生存能アッセイ：1 \times 10⁵細胞/mlを試験化合物で72時間処置し、次いで、製造業者のプロトコル指示に従って、アネキシンV-FITC及びプロピジウムヨウ化物（Leinco Technologies, Fenton, MO）を含有するアネキシン結合緩衝液（BD Biosciences, Franklin Lakes, NJ）中で20分間染色した。Gallios（商標）フローサイトメーターを用いて生細胞及びアポトーシス性細胞を測定し、Kaluziaソフトウェア（Beckman Coulter, Pasadena, CA）で解析した。

【0305】

初代AML細胞の長期培養：初代ヒトAML細胞をコラーゲンコーティングプレートで、サイトカインカクテル（表1）を補充したStemSpan SFEM-1I（Stem Cell）中で成長させ、ビヒクル（DMSO）またはHOSU-3を投与した。7日

10

20

30

40

50

後、Countess II自動セルカウンター(Thermo Fisher)を用いて細胞の総数を測定した。サイトカインカクテルは以下のサイトカインを含有した：(a)それぞれ20 ng/μLの濃度のFlt3-L、SCF、GM-CSF、IL-3、G-CSF、及びTPO；ならびに(b)10 ng/μLの濃度のEPO。サイトカインはPeprotechから入手した。

【0306】

生物学的活性。Cpd3は、本明細書の上記で説明された無細胞酵素阻害アッセイを用いて、DHODH阻害活性を示した(表4)。合成した化合物は遊離酸形態をとった。これは、DMSOへの良好な可溶性を示すが、in vivo試験にはあまり適さない。

表4.

DHODH阻害		
化合物*	阻害%	IC ₅₀ (μM)
Cpd3	97	0.043 (0.039~0.047)
Cpd5	95	0.099 (0.092~0.11)
Cpd6	99	0.076 (0.07~0.083)
Cpd17	8	ND*

*本開示の代表的な化合物に対する化合物IDは、上記の表1~3で使用されたものに対応する。

【0307】

様々な遺伝的バックグラウンドを有する5つのAML細胞株(すなわち、MOLM13、MV4-11、THP1、HL-60、及びOCI-AML3)を用いた本明細書で説明されるMTSアッセイを用いて、細胞増殖アッセイを行った。アッセイは盲検的方式で行った。8つの代表的な化合物のデータを表5に示す。データは、マイクロモル濃度におけるAML細胞株の成長抑止を示している(IC₅₀の範囲0.28~21.4 μM)。代表的な化合物の1つCpd3を用いた試験からは、参照化合物ブレキナル(BQR)による処置と同様に、低いマイクロモル濃度で成長抑止を誘導する能力が示された(IC₅₀の範囲0.28~1.10 μM)。Cpd3のナトリウム塩を調製し、遊離酸形態及び市販のブレキナルBQRと比較したところ、AML細胞株に対し同じように細胞傷害性であった。

表5.

96時間時のIC ₅₀ (μM)					
化合物*	MOLM-13	MV4-11	THP1	HL-60	OCI-AML3

10

20

30

C p d 3	0. 4	0. 6 7	1. 1	0. 2 8	0. 6 1
C p d 4	5. 3 8	1 3. 1	1 7. 8 2	5. 9 4	6. 1 9
C p d 5	3. 0 2	6. 9 6	7. 8 4	2 0. 9	3. 3 7
C p d 6	6. 9 1	6. 4 8	1 0. 3 9	3	6. 2 5
C p d 8	6. 7 6	7. 5 4	1 1. 5 6	3. 5 7	4. 9 9
C p d 9	6. 9 8	8. 1 7	1 3. 4 5	3. 3	3. 5 8
C p d 1 4	8. 6 3	1 3. 9 9	2 1. 4	9. 4 8	1 1. 2
C p d 1 6	3. 4 2	6. 2 3	6. 7	1. 6 9	2. 9
C p d 1 8	6. 7 6	6. 8 6	9. 3 4	2. 4	4. 0 1
B Q R. N a	0. 4 8	0. 4 9	1	0. 2 3	0. 4
A T R A	3. 0 6	測定されず	測定されず	測定されず	0. 0 9

*本開示の代表的な化合物に対する化合物 I D は、上記の表 1 ~ 3 で使用されたものに対応する。「B Q R. N a」はブレキナルのナトリウム塩を示す。「A T R A」はオールトランスレチノイン酸（すなわち、トレチノイン）を示す。

10

【 0 3 0 8 】

O C I - A M L 3 細胞株を用いた本明細書で説明される M T S アッセイを用いて、さらなる細胞増殖アッセイを行った。アッセイは盲検的方式で行った。さらなる代表的な化合物のデータを表 6 に示す。データは、マイクロモル濃度におけるこの細胞株の成長抑止を示している。

20

表 6.

化合物*	O C I - A M L - 3 細胞株の 9 6 時間 I C ₅₀ (nM)
ブレキナル	3 1 4. 4 5
C p d 3	3 2 1. 1 7 5
C p d 2 2	1 5 4. 7
C p d 2 3	9 0. 5 5
C p d 2 4	4 9. 4 5
C p d 2 5	6 7. 6 4
C p d 2 6	8 9. 2 7
C p d 2 7	6 3 6. 6
C p d 2 8	2 0. 9 4
C p d 2 9	7 2. 8 6
C p d 3 0	7 6. 1 2
C p d 3 1	1 7 4. 7
C p d 3 2	5 0. 2 8
C p d 3 3	7 4. 6 2
C p d 3 5	8 7. 7 1
C p d 3 6	3 3 0. 1
C p d 3 7	8 6 3. 8
C p d 3 8	1 0 6 0

30

C p d 3 9	9 6. 3 9
-----------	----------

*本開示の代表的な化合物に対する化合物 I D は、上記の表 1 ~ 3 で使用されたものに対応する。

40

【 0 3 0 9 】

M V - 4 1 1 細胞株を用いた本明細書で説明される M T S アッセイを用いて、さらなる細胞増殖アッセイを行った。アッセイは盲検的方式で行った。さらなる代表的な化合物のデータを表 7 に示す。データは、マイクロモル濃度におけるこの細胞株の成長抑止を示し

50

ている。

表7.

化合物*	MV-411細胞株 の96時間IC ₅₀ (nM)
Cpd3	約500nM
Cpd20	690nM
Cpd21	60nM
Cpd22	36nM
Cpd23	18nM
Cpd40	67nM

*本開示の代表的な化合物に対する化合物IDは、上記の表1～3で使用されたものに対応する。

10

【0310】

図1は、本明細書で後に説明されるMTS細胞増殖アッセイを用いて、代表的な開示化合物Cpd3の存在下でのMV4-11細胞の増殖を、様々な濃度のウリジンの存在下で参照化合物ブレキナルと比較した代表的なデータを示している。簡潔に述べると、培養したMV4-11細胞を、濃度を漸増させたウリジン(0~200μM)と共に、IC₅₀に基づいた低用量(0.25μM)または高用量(0.5μM)のCpd3またはブレキナルナトリウム(BQR)で処置した。96時間時にビヒクル(DMSO)対照に対する細胞成長を定量した。データは、ブレキナルまたはCpd3による処置の細胞傷害性効果が、ウリジンの存在下の成長によって救済されることを示している。

20

【0311】

Cpd3の有効性を初代AML試料で評価した。初代細胞の*in vitro*生存能が不良であるため、これらのアッセイは、ヒト骨髄ストローマ細胞(HS5)の支持層の存在下で実施した。細胞をCpd3またはBQRで96時間処置し、次にMTSアッセイを用いて生存能を調べた。図2A~2Bは、本明細書で後に説明されるMTS細胞増殖アッセイを用いて、代表的な開示化合物Cpd3の存在下での初代ヒトAML細胞の増殖を、参照化合物ブレキナル(BQR)と比較した代表的なデータを示している。簡潔に述べると、初代AML細胞をヒト骨髄間質細胞の存在下で培養し、ビヒクル(DMSO)または様々な用量のCpd3もしくはブレキナルナトリウム(BQR)で96時間処理した。MTSアッセイを用いて、ビヒクル(DMSO)対照と比較した96時間時の細胞成長を定量した(N=6初代AML試料)。図2Aは、Cpd3による処理後の増殖データを示している。図2Bは、ブレキナルによる処理後の増殖データを示している。データは、参照化合物と比較して、Cpd3が初代AML細胞の成長を低下させることを示している。定量したIC₅₀値は可変であり、いくつかの試料では約0.2μMのIC₅₀であった。しかし、他の初代細胞試料では、IC₅₀を定量することができなかった(図2A)。

30

【0312】

前述のアッセイを、ストローマからAML芽細胞を除去したアッセイモードでも行った。簡潔に述べると、図2C~2Dに示されたデータにおいて、初代AML細胞をヒト骨髄間質細胞の存在下で培養し、ビヒクル(DMSO)または様々な用量のCpd3もしくはブレキナルナトリウム(BQR)で96時間処理した。次いでAML芽細胞をストローマから取り出して新規のプレートに入れ、MTSアッセイを用いてビヒクル(DMSO)対照と比較した残りのストローマにおける細胞成長を定量した(N=6初代HS5ストローマ試料)。図2Cは、Cpd3による処理後の増殖データを示している。図2Dは、ブレキナルによる処理後の増殖データを示している。データは、参照化合物ブレキナルと比較して、Cpd3が初代AML細胞の成長を低下させることを示している。上で説明された初代AMLの長期培養方法を用いて、1週間、支持サイトカインの存在下、コラーゲンコーティングプレートで成長する増殖ヒトAML芽細胞で、Cpd3が初代ヒトAML細胞に及ぼす効果のさらなる解析を行った。3つの異なる患者臨床試料を用いたデータが図2Eで示されている。

40

50

【0313】

M T Sアッセイにおけるこの細胞成長低下と整合して、C p d 3は、初代A M L細胞を用いたm e t h o c u l tコロニー形成単位(C F U)アッセイで成長低下を媒介した(図3 A ~ 3 B)。図3 A ~ 3 Bは、本明細書で後に説明される方法を使用した代表的な開示化合物C p d 3の存在下での初代ヒトA M L細胞のコロニー形成を、参照化合物ブレキナルまたはビヒクル処置と比較した代表的なデータを示している。簡潔に述べると、A M L細胞をビヒクル(D M S O)、C p d 3(1 μ M)、またはブレキナルナトリウム(B Q R、1 μ M)で処置し、m e t h o c u l t培地で14日間平板培養した。結果を各条件ごとのコロニーの総数としてプロットした。コア結合因子(C B F)A M L細胞を用いて得たデータ(N = 7)が図3 Aに示されている。非C B F A M L細胞を用いて得たデータ(N = 7)が図3 Bに示されている。特定の試料内の傾向を示すため、同じ患者試料からのデータをつなぐ線が示されている。データは、参照化合物と比較して、C p d 3が初代A M L細胞の成長を低下させることを示している。

10

【0314】

D H O D H阻害剤を用いた以前の研究からは、外因性ウリジンで分化を救済することにより、分化効果はピリミジン合成における役割に対し特異的であることが示された。コア結合因子(C B F)ありまたはなしのA M L細胞を用いて、ウリジン濃度増加の存在下、0.25 μ M及び0.5 μ MのC p d 3または参照化合物ブレキナル(B Q R)の存在下で、A M L細胞に対し、増殖についてのテトラゾリウムベース比色アッセイ(M T S)を実施した。図3 A ~ 3 Bは、本明細書で後に説明される方法を使用した代表的な開示化合物C p d 3の存在下での初代ヒトA M L細胞のコロニー形成を、参照化合物ブレキナルまたはビヒクル処置と比較した代表的なデータを示している。簡潔に述べると、A M L細胞をビヒクル(D M S O)、C p d 3(1 μ M)、またはブレキナルナトリウム(B Q R、1 μ M)で処置し、m e t h o c u l t培地で14日間平板培養した。結果を各条件ごとのコロニーの総数としてプロットした。コア結合因子(C B F)A M L細胞を用いて得たデータ(N = 7)が図3 Aに示されている。非C B F A M L細胞を用いて得たデータ(N = 7)が図3 Bに示されている。特定の試料内の傾向を示すため、同じ患者試料からのデータをつなぐ線が示されている。データは、参照化合物と比較して、C p d 3が初代A M L細胞の成長を低下させることを示している。さらに、データは、ウリジンがC p d 3の効果を救済できることを示しており、興味深いことに、C p d 3の効果を救済するのに必要なウリジンの量は、B Q Rを救済するのに必要な量よりも高いことを示している。特定の理論に束縛されることは望まないが、このデータからは、C p d 3の効果から細胞を救済するのにより高い濃度のウリジンが必要とされることを鑑みて、C p d 3がB Q Rよりもさらに強力なピリミジン合成経路の阻害剤であることが示唆される。

20

30

【0315】

C p d 3で処置した後の初代A M L細胞をライト・ギムザ染色によって解析した。図4 A ~ 4 Cは、本明細書で後に説明される方法を使用して代表的な開示化合物C p d 3で処置した初代ヒトA M L細胞の顕微鏡像を、参照化合物ブレキナルまたはビヒクル処置と比較した代表的なデータを示している。簡潔に述べると、A M L細胞をビヒクル(D M S O)、C p d 3(1 μ M)、またはブレキナル(B Q R、1 μ M)で処置し、半固体メチルセルロースベースの培地で14日間平板培養した。細胞をメチルセルロースから回収し、スライドガラスに固定し、ライト・ギムザ染色で染色した(より分化した骨髄細胞は赤い矢印で示される)。画像は、ビヒクル処置(図4 A)、C p d 3処置(図4 B)、及びブレキナル処置(図4 C)について示されている。初代ヒトA M L細胞は、代表的な患者試料からのものである。データは、C p d 3が初代ヒトA M L細胞の分化を誘導することを示している。すなわち、C p d 3は、早期の好中球分化に関連する典型的な形態学的変化(特徴的な多葉性またはインゲンマメ形状の核;図4 B)を誘導した。

40

【0316】

図5 A ~ 5 Eは、本明細書で後に説明される方法を使用して、ビヒクル処置、代表的な開示化合物C p d 3による処置、または参照化合物ブレキナル(図面では「B Q R」と示

50

される)で処置した後の初代ヒトAML細胞におけるCD11b及びCD14陽性細胞の誘導についての代表的なフローサイトメトリーデータを示している。簡潔に述べると、AML細胞をビヒクル(DMSO)、Cpd3(1 μ M)、またはブレキナル(BQR、1 μ M)で処置し、メチルセルロースで14日間平板培養した。細胞をメチルセルロースから回収し、フローサイトメトリーによってキャラクタリゼーションした(CD34/CD33陽性骨髄細胞をゲーティングし、CD11b及びCD14を染色)。図5A~5Cは、代表的な「応答者」試料における生きているCD33/CD34陽性集団内のCD11b及びCD14陽性細胞のパーセンテージを示している。図5E及び5Eは、8つの初代AML試料についての総合的なデータを示している。図5Dは、CD11b/CD14の増加を示す4つの試料を示している。図5Eは、CD11b/CD14の減少を示す4つの試料を示している。特定の試料内の傾向を示すため、同じ患者試料からのデータをつなぐ線が示されている。データは、Cpd3が初代ヒトAML細胞においてCD11b及びCD14を誘導することを示している。

【0317】

図6A~6Fは、代表的な開示化合物Cpd3がMDM2の阻害に及ぼす効果についての代表的なデータ及び解析を示している。図6A~6Cは、ビヒクル処置、代表的な開示化合物Cpd3による処置、または参照化合物ブレキナル(図面では「BQR」と示される)による処置の後の細胞の代表的な免疫プロットを示しており、本明細書の上記で説明された方法を使用している。簡潔に述べると、細胞株をビヒクル、1 μ MのCpd3、または1 μ MのBQRで24時間処置した。ライセートを調製し、イムノプロットをMDM2、p53、p-H2AX、p21に対し実施し、GAPDHをローディング対照として使用した。図6Aは、MOLM13細胞株からの細胞ライセートで得られたイムノプロットデータを示しており、プロットは、示されるようにMDM2、p53、p-H2AX、p21、またはGAPDHの抗体でプローブした。図6Bは、MV4-11細胞ライセートで図6Aのように得られたイムノプロットデータを示しており、図6Cは、OCI-AML3細胞ライセートで図6Aのように得られたデータを示している。総合すると、これらのデータは、Cpd3がp53シグナル伝達経路及びDNA損傷を誘導することを示している。すなわち、Cpd3は、MDM2の代償性誘導を伴った下流標的p21の両方の上方調節によって明らかなp53応答を促進する。特定の理論に束縛されることは望まないが、イムノプロット試験で見られた効果は、Cpd3で処置したことによる分化誘導によるものと考えられ、したがって、このことから、現在研究中のAMG-232などのこの経路の阻害剤との併用療法を用いた有力な臨床的治療が示唆される。これらの予備データは、Cpd3がAMLにおけるDHODHの強力な阻害剤であることを確認するものであり、Cpd3のさらなる前臨床開発が保証される。

【0318】

図6D~6Fは、MDM2阻害剤AMG-232(0~10 μ M)の存在下または非存在下で、(以下に示す)異なる細胞株を代表的な開示化合物Cpd3(0~10 μ M)で処置した後の形式的相乗作用解析を示している。Combenefit解析プログラムを用いて形式的相乗作用解析を行った(Cambridge Research UK, Cambridge Institute, University of Cambridge, United Kingdom; また、Di Veroli GY, et al. Bioinformatics. 2016; 32: 2866-2868も参照)。Combenefit解析ソフトウェアは、Loewe、Bliss、及びHSA(Highest Single Agent)モデルを使用して、統計的有意性及びグローバルメトリック/スコアを伴った表面解析をもたらす。図6D~6Fの細胞株について示されるデータは、BLISS解析を用いて得られた。図6Dは、MDM2阻害剤AMG-232(0~10 μ M)の存在下または非存在下で、MOLM13 AML細胞をCpd3(0~10 μ M)で処置した後の形式的相乗作用解析を示している。図6Eは、MDM2阻害剤AMG-232(0~10 μ M)の存在下または非存在下で、MV4-11 AML細胞をCpd3(0~10 μ M)で処置した後の形式的相乗作用解析を示している。図6Fは

10

20

30

40

50

、MDM2阻害剤AMG-232(0~10 μ M)の存在下または非存在下で、OCI-AML3 AML細胞をCpd3(0~10 μ M)で処置した後の形式的相乗作用解析を示している。図6D~6Fのデータは、MDM2の誘導により、MDM2阻害剤AMG-232による併用処置がAML細胞株の相乗的細胞殺滅をもたらすことを示している。

【0319】

図7A~7Iは、本明細書で後に説明されるCSFE増殖フローサイトメトリーアッセイを使用して、CD3/CD28刺激の存在下または非存在下で、ビヒクルまたは代表的な開示化合物Cpd3で処置した後の正常なT細胞についての代表的な細胞増殖データを示している。簡潔に述べると、T細胞を正常な健康ドナーから単離し、CSFEで標識し、次いで、刺激しないままにするか、またはビヒクルもしくはCpd3(0.3及び1 μ Mの用量)の存在下で72時間、CD3/CD28で共刺激した。CD4及びCD8 T細胞のCSFE希釈によって増殖を定量した。図7A~7Hに示されるデータは、代表的な正常ドナー1例から得られたものである。図7Aは、共刺激もCpd3による処置もなしでCD4細胞に希釈した細胞の増殖データを示している。図7Bは、共刺激及びビヒクル処置ありでCD4細胞に希釈した細胞の増殖データを示している。図7Cは、共刺激及びCpd3処置(0.3 μ M)ありでCD4細胞に希釈した細胞の増殖データを示している。図7Dは、共刺激及びCpd3処置(1 μ M)ありでCD4細胞に希釈した細胞の増殖データを示している。図7Eは、共刺激もCpd3による処置もなしでCD8細胞に希釈した細胞の増殖データを示している。図7Fは、共刺激及びビヒクル処置ありでCD8細胞に希釈した細胞の増殖データを示している。図7Gは、共刺激及びCpd3処置(0.3 μ M)ありでCD8細胞に希釈した細胞の増殖データを示している。図7Hは、共刺激及びCpd3処置(1 μ M)ありでCD8細胞に希釈した細胞の増殖データを示している。データは、Cpd3がT細胞増殖を阻害することを示している。図7Iは、合計N=3正常ドナーに基づく図7A~7Hのデータのグラフ表現を示している。データは、Cpd3がT細胞増殖を阻害することを示している。

【0320】

図7A~7Iのデータは、Cpd3がT細胞増殖を阻害することを示している。したがって、Cpd3は、DHODH阻害剤においてこれまで示されていない新規の特性を示している。すなわち、開示化合物は独自に、1)骨髄細胞の分化の誘導及び2)T細胞増殖の抑制が可能であると思われる。開示化合物は、これらの特性(すなわち、AML細胞の分化またはT細胞増殖の抑制)のうちの1つのみを有し得る薬剤よりも優れているように思われる。骨髄細胞分化の誘導はAMLの治療に必要な特徴であり、T細胞増殖の抑制はGVHDの防止、よって骨髄移植の成功に必要な特徴であることに留意されたい。

【0321】

試験した代表的な化合物Cpd3はT細胞増殖を阻害するが、驚くべきことに、この化合物がNK細胞機能に影響を及ぼすことが見出された。図8は、代表的な開示化合物Cpd3がNK細胞機能に及ぼす効果についての代表的なデータを示している。簡潔に述べると、MV4-11細胞(標的)及び正常ドナーNK細胞(エフェクター; N=2)を用いてクロム(Cr⁵¹)放出抗体依存的細胞傷害性アッセイを行った。Cr⁵¹標識MV4-11細胞のみ、NK細胞のみ、または両方をビヒクルまたは1 μ MのCpd3で1時間処置し、次にCD33標的化抗体(BI33; BI836858)、非標的化対照抗体(BI47; BI836847)と共に、または抗体なし(No Ab)で共インキュベートした。相対的傷害性を定量するために4時間のインキュベート後にCr⁵¹放出を測定した。データは、代表的な開示化合物Cpd3が、NK細胞機能に影響を及ぼさないことを示している。

【0322】

とりわけ、Cpd3が免疫レパートリーに及ぼす*in vivo*効果は、DHODH阻害剤を生得性及び細胞性の免疫機能に多様な効果を有するものとして説明する過去の報告を鑑みると重要である。図9A~9Bは、代表的な開示化合物Cpd3の存在下でのマウスAML細胞の増殖を、参照化合物ブレキナル(図面では「BQR」と示される)と比較

10

20

30

40

50

した代表的なデータを示している。データは、Cpd3がex vivoのマウス白血病細胞に対し非常に有効であり、log倍数においてもBQRより強力であることを示している(図9A~9B)。簡潔に述べると、骨髓細胞を白血病Tet2-KO/Flt3-ITDマウス(図9A; N=7)または白血病IDH2-R140Q/Flt3-ITDマウス(図9B; N=3)から単離し、Cpd3またはBQRでex vivo処置した(用量範囲0~10µM)。本明細書で後に説明されるMTS細胞増殖アッセイを用いて、ビヒクル(DMSO)対照と比較した96時間時の細胞成長を定量した。データは、Cpd3が、参照化合物ブレキナルよりも強力なマウスAML細胞増殖の阻害剤であることを示している。

【0323】

図17A~図17Bは、本明細書の後述の実施例で説明されるように行ったアネキシンV/PI細胞生存能アッセイを用いて試験した代表的な化合物の効果についての代表的なデータを示している。図17Aは、示されるように、50、100、及び500nMの濃度の代表的な化合物で72時間処置した後に生きている(アネキシンV/PI陰性)か、またはアポトーシス性/死んでいる(アネキシンV/PI陽性)総細胞のパーセントを、示されるように、Cpd22~Cpd29(本明細書の後述の実施例で説明されるような化合物IDを使用)について示している。ビヒクル、ブレキナル、及びCpd3処置による生存能が比較のために示されている。図17Bは、示されるように試験化合物がCpd30~Cpd39であること以外は、図17Aと同様である。データは、開示化合物が、比較化合物ブレキナルと少なくとも同じ程度に強力であり、ほとんどの場合にはそれよりも顕著に強力であることを示している。

【0324】

図18A~図18Bは、代表的な開示化合物で処置した後のOCI-AML3細胞における代表的なイムノプロットを示している。簡潔に述べると、OCI-AML3細胞株をビヒクル(図面では「DMSO」と示される)、1µMのブレキナル(図面では「BRQ」と示される)、または50nMの開示化合物(示されるように、本明細書の後述の実施例で説明される化合物IDを使用)で処置した。示された処置を24時間行った。ライセートを調製し、示されるように、イムノプロットをMDM4、p53、p-H2AX、及びp21に対し実施し、GAPDHをローディング対照として使用した。図18Aは、Cpd22~Cpd29による処置のために得られた細胞ライセートで得られたイムノプロットデータをブレキナルまたはビヒクル処置と比較して示している。図18Bは、Cpd30~Cpd39による処置のために得られた細胞ライセートで得られたイムノプロットデータをブレキナルまたはビヒクル処置と比較して示している。総合すると、これらのデータは、代表的な開示化合物がp53シグナル伝達経路及びDNA損傷を誘導することを示している。

【0325】

図19は、代表的な開示化合物で処置した後のOCI-AML3細胞における代表的なイムノプロットを示している。簡潔に述べると、OCI-AML3細胞株をビヒクル(図面では「DMSO」と示される)、1µMのAMG-22(MDM2阻害剤である対照化合物)、または50nMの開示化合物(示されるように、本明細書の後述の実施例で説明される化合物IDを使用)で処置した。示された処置を24時間行った。ライセートを調製し、イムノプロットをp53及びp-H2AXに対し実施し、GAPDHをローディング対照として使用した。総合すると、これらのデータは、代表的な開示化合物がp53シグナル伝達経路及びDNA損傷を誘導することを示している。

【0326】

代表的な開示化合物Cpd3に対し、DiscoverX KINOMEscan(登録商標)プラットフォーム(Eurofins DiscoverX Corporation, Fremont, CA 94538; 例えば、Herman, S.E.M., et al., Clin Cancer Res; 23(11) June 1, 2017も参照)で包括的なパネルをスクリーニングすることにより、キナーゼとの潜在的な非共有

10

20

30

40

50

結合相互作用をスクリーニングした。パネルは、臨床的に意義のある変異体、脂質、非定型、及び病原体キナーゼを含めた480超のキナーゼアッセイのスクリーニングを可能にする。スクリーニングシステムは、(IC₅₀とは対照的に)熱力学的親和性データをもたらし、また、I型、II型、及びアロステリックを含めた複数の阻害剤タイプの検出を可能にする。Cpd3を1μM及び10μMの濃度でスクリーニングし、データは、Cpd3が最大10μMの濃度でクリーンなプロファイルを示す(すなわち、スクリーン標との明らかな相互作用がない)ことを示した。このスクリーンで試験した上限が、上記で論じられたアッセイで活性について観察された*in vitro* IC₅₀よりも少なくとも10倍大きいことは注目すべきである。

【0327】

3. 実施例3：代表的な開示化合物の薬物動態試験

LC-MS/MSアッセイ材料：アセトニトリル及びメタノールはLC-MSグレードとした(Fisher Scientific (Fair Lawn, NJ, USA))。その他の化学物質は以下の通りである：ギ酸(水中98% v/v; Fisher Scientific, Fair Lawn, NJ, USA); 酢酸アンモニウム(Sigma Aldrich Inc.); 水: Millipore water systemからDDH₂Oを入手; 及びSigmaからブレキナルを入手。(> 99%の純度) 溶媒A: 水中0.1%のギ酸。溶媒B: メタノール及びアセトニトリル中0.1%のギ酸。内部標準物質(「IS」)沈殿溶液はアセトニトリル: 水(3:1, v/v)中150ng/mlの内部標準物質とした。

【0328】

試料の調製: 10μLの血漿試料に100μLの作業IS溶液及び20μLのMeOHを添加した。次いで試料を30秒間ボルテックスし、次に10,000rpm、4で8分間遠心分離した(Eppendorf 5415 R centrifuge)。各試料の上清をオートサンプラーバイアルに移し、ゴム/テフロン圧着キャップで密封した。HPLCに注入する試料体積は5μLとした。校正試料をマウス血漿中1000、500、250、100、50、10、5ng/mLの試験化合物濃度で調製した。品質管理試料は以下の通りであった: QC1 = 750ng/mL、OC2 = 75ng/mL、QC3 = 25ng/mL、LLOQ = 5ng/mL。

【0329】

HPLCパラメーター: Accucore Vanquish C18カラム(100 × 2.1mm、dp = 1.5μm)、Vanquish UHPLCシステムで使用(XBridge (登録商標) BEH C18、5-μmガードカラム使用)。移動相: 以下の表8で示される勾配。カラム温度: 40 ± 5; オートサンプラー温度: 10 ± 5。流量: 0.4ml/分。実行時間: 5.0分。

表8.

時間(分)	流量(ml/分)	A%	B%	曲線
0.0	0.4	90	10	6
0.5	0.4	90	10	6
3.0	0.4	5	95	6
4.0	0.4	5	95	6
4.1	0.4	90	10	6

【0330】

タンデム質量分析: 質量分析計パラメーターは以下の表9に示されている。使用した質量分析計は、TSQ Quantiva (Thermo Fisher Scientific)であった。

10

20

30

40

表9.

化合物	開始時間 (分)	終了時間 (分)	極性	前駆体 (m/z)	生成物 (m/z)	衝突エネルギー (V)	RFレンジ (V)
Cpd3	2.6	4.9	陽性	388.14	331	37.354	130
ブレキナル	2.4	4.9	陽性	376.13	332	33.562	151

【0331】

結果：上で論じられたように、合成した化合物は遊離酸形態をとった。これは、DMSOへの良好な可溶性を示すが、*in vivo*試験にはあまり適さない。したがって、代表的な化合物の塩形態、具体的には、本明細書で先に説明されたようにCpd3のナトリウム塩誘導体を調製した。

10

【0332】

図10は、異なる投与経路によって開示化合物Cpd3を投与した後に得られた代表的な薬物動態データを示している。簡潔に述べると、野生型B6マウスに単回用量(10mg/kg)のCpd3を3つの異なる注射経路：強制経口(PO)、静脈内(IV)、及び腹腔内(IP)によって注射した(経路当たりN=4)。使用したビヒクルは、15%エタノール、30%ポリエチレングリコール(PEG)であり、この同じビヒクルを各送達経路に使用した。Cpd3を2.5mg/mLの濃度として調製し、10mg/kgで送達した(マイクロリットル単位で送達される体積はグラム単位でマウス体重の4倍であった)。血漿をゼロ(0)時間及び5つの追加の時点(15、30、及び60分、ならびに2、6、及び24時間)で試料採取し、上記のようにLC-MS/MSアッセイによってマウス血漿中のCpd3のレベルを定量した。データを使用して、適宜、投与経路に対するCpd3の C_{max} 、 C_{last} 、 T_{max} 、 $T_{1/2}$ 、AUC、及びバイオアベイラビリティを計算した。データを以下の表10に要約する。

20

表10.

パラメーター	IV	IP	PO
C_{max} ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	36.4±14.3	40.2±9.3	12.2±4.3
C_{last} ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	0.022±0.016	0.016±0.007	0.31±0.18
T_{max} (h)		0.31±0.13	0.50
$t_{1/2}$ (h)	2.3±0.19	2.2±0.11	5.6±1.95
AUC _{last} ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$)	134±217	120±228	425±163
バイオアベイラビリティ (%)		89	32

30

【0333】

図14A~14Cは、異なる用量レベルで経口投与を介し代表的な開示化合物Cpd3を投与した後に得られた代表的な薬物動態データを示しており、これは、本明細書の後述の実施例で説明される方法を用いて行われたものである。簡潔に述べると、野生型B6マウスに、漸増濃度(10、25、50、及び75mg/kg)で強制経口投与により単回用量のCpd3を投与した。血漿を15、30、及び60分、ならびに2、6、及び24時間時に試料採取した。図14Aは、示されるように異なる用量レベルを用いた24時間にわたるCpd3濃度のPK曲線を示している。図14Bは、示されるように異なる用量レベルを用いた6時間にわたるCpd3濃度のPK曲線の拡大ビューを示している。図14Cは、図14A~14Bのデータから定量したAUC₀₋₂₄のプロットを示している。データは、用量と曝露との間の線形関係を示している。データを以下の表11に要約する。

40

表 11.

パラメーター	Cpd 3 用量 (mg/kg)			
	10	25	50	75
$T_{1/2}$	3.4±0.3	6.05±1.97	3.23±0.77	2.76±0.3
T_{max}	0.83±0.29	0.67±0.29	0.67±0.29	0.75±0.35
C_{max}	18.64±0.93	35.94±12.53	93.22±18	115.18±8.99
AUC_{0-24}	66.68±6.17	171.01±34.21	479.75±62.1	786.4±39.29
AUC_{0-6}	47.02±0.92	100.59±38	333.23±47.11	531.25±103.41

【0334】

10

4. 実施例 4：代表的な開示化合物の *in vivo* 抗腫瘍効果。

代表的な開示化合物 Cpd 3 が *in vivo* 腫瘍成長に及ぼす効果を MOLM 13 異種移植片試験で評価した。簡潔に述べると、オス NCG (NOD-Prkdc^{em26}Cd⁵²Il2rg^{em26}Cd²²/NjuCr1) マウス (群当たり N = 12) に 1×10^4 ルシフェラーゼ発現 MOLM-13 細胞の静脈内注射を投与した。このモデルを用いた過去の経験からは、非常に攻撃的であることが示唆される (ビヒクル処置マウスは、典型的には移植から 24 ~ 26 日までに早期除去基準に達する)。そのため、移植から 3 日目 (処置 0 日目) に、マウスにルシフェリンを注射し、白血球負荷をイメージングし、Cpd 3 (強制経口投与により 1 日 1 回 10 mg/kg) またはビヒクル対照 (PBS 中 15% エタノール、30% PEG-400) の投与を開始した。マウスを 2 つの異なる投与スケジュールで処置した：Cpd 3 を 1 週間当たり 3 日 (月、水、及び金) または 1 週間当たり 5 日 (月から金まで)。月、水、金のスケジュールのマウスには火及び木にビヒクルを投与し、全てのマウスに一貫して 1 週間当たり 5 日強制投与するようにした。0 日目に加えて、マウスを 1 週間に 1 回 (処置後 7 日目及び 14 日目) IVIS イメージングによりモニターした。腫瘍負荷を評価するため、マウスにルシフェリンを注射し、0、7、及び 14 日目に IVIS 画像装置でイメージングした。ヒートマップ (図 11A) は、ラジアン (p/秒/cm²/sr) の定量化を示しており、すなわち、ルシフェラーゼ発現 MOLM-13 細胞のレベルに関する腫瘍負荷を代表するものである。7 日目 (図 11B) 及び 14 日目 (図 11C) における腫瘍負荷のデータを棒グラフ形式で要約している。結果からは、この非常に攻撃的な白血球モデルにおいても、Cpd 3 はマウス腫瘍負荷を低減できることが示される (IVIS イメージングによるルシフェラーゼ発現の減少による定量) (図 11B 及び 11C を参照)。

20

30

【0335】

5. 実施例 5：代表的な開示化合物の *in vivo* 抗腫瘍効果。

代表的な開示化合物 Cpd 3 が *in vivo* 腫瘍成長に及ぼす効果を、1 日薬用量レジメンを用いて調べる MOLM 13 異種移植片試験で評価した。簡潔に述べると、オス NCG (NOD-Prkdc^{em26}Cd⁵²Il2rg^{em26}Cd²²/NjuCr1) マウス (群当たり N = 12) に 1×10^4 ルシフェラーゼ発現 MOLM-13 細胞の静脈内注射を投与した。上で論じられているように、このモデルは非常に攻撃的な腫瘍成長モデルと考えられる (ビヒクル処置マウスは、典型的には移植から 24 ~ 26 日までに早期除去基準に達する)。簡潔に述べると、マウスに 1×10^4 MOLM 13 - ルシフェラーゼ細胞 (群当たり N = 12) を注射し、移植から 4 日目 (0 日目) にイメージングし、3 つの処置群のうちの一つに組入れた：ビヒクル、25 mg/kg の Cpd 3 (1 日 1 回投与)、または 50 mg/kg の Cpd 3 (1 日 1 回投与)。図 15A は、週 1 回 (処置の 7、14、及び 21 日目) ルシフェリンを注射し、ビヒクル及び 50 mg/kg の投与における腫瘍負荷を定量するために IVIS 画像装置で画像化した群ごとのマウスのサブセット (N = 3) を用いて得られたデータを示している。カラースケールはラジアン (p/s/cm²/sr) を表し、ルシフェラーゼ発現の量に関係し、そのため疾患負荷に関係するものである。図 15B は、示されるような異なる用量群における全体的な生存率のデータを示している。生存率データは、Kaplan-Meier 解析を用いて計算し

40

50

た（ビヒクル対Cpd3の25mg/kg投与またはビヒクル対Cpd3の50mg/kg投与；それぞれ $p < 0.001$ ）。矢印は処置開始を示す。結果からは、この非常に攻撃的な白血病モデルにおいても、Cpd3はマウス腫瘍負荷を低減できることが示される（IVISイメージングによるルシフェラーゼ発現の減少による定量）（図15A及び15Bを参照）。データを以下の表12に要約する。

表12.

群	N	生存期間中央値 (日数)
ビヒクル	10	19
25mg/kgのCpd3 (1日1回経口投与)	10	24
50mg/kgのCpd3 (1日1回経口投与)	10	27

10

【0336】

6. 実施例6：代表的な開示化合物のin vivo抗腫瘍効果。

Shih et al (Cancer Discov. 7 (5) : 494 - 505) により報告されているようなIdh2/Flt3 AMLの自発性マウスモデルに由来する白血病細胞を養子移入を介し移植して、治療薬剤の試験に適したAMLの攻撃的モデルをもたらした。簡潔に述べると、FMS様チロシンキナーゼ3 (Flt3 ITD) のヘテロ接合性内部縦列重複、loxP隣接終止コドンが先行するイソクエン酸デヒドロゲナーゼ2 (Idh2 R140Q) のヘテロ接合性点突然変異、及びMXダイナミン様GTPアーゼ1 (Mx1) プロモーター下のCreリコンビナーゼを有する6~8週齢のマウスに、ポリイノシン：ポリシチジル酸 (poly (I:C)) を腹腔内注射した。これはCreリコンビナーゼを活性化し、Idh2-R140Q変異の造血特異的発現を誘導する。致死性AML（試験除去基準により規定）が発生した後（典型的にはpoly (I:C) 注射から8~14ヵ月後）に、これらのマウスからの脾臓細胞を収集した。単一の白血病ドナーからの 1×10^5 脾臓細胞を、6週齢の免疫不全NOD-Prkdc^{em26Cd52}Il2rg^{em26Cd22}/NjuCr1マウス (NCG; Charles River) への尾静脈注射により移植した。移植から1週間後、動物をビヒクル (PBS中5% EtOH、10% Kolliphor EL)、エナジニブ (100mg/kg)、及びHOSU-3 (50mg/kg) 処置群にランダム化し、1日1回の強制経口投与により投与した。動物モニタリング、投与、及び安楽死の決定の担当者を処置群に対し盲検化した。 Kaplan-Meier解析を用いて生存率を評価し、ログランクテストを用いてp値を決定子、Holm法を用いて調整した。

20

30

【0337】

図16は、上記のIDH2-R140Q/Flt3-ITD養子移入モデルを用いて、代表的な開示化合物Cpd3が生存期間に及ぼす影響についての代表的なデータを示している。図16のデータを以下の表13でさらに要約する。データは、ビヒクル及びエナジニブ処置群の両方と比較して、Cpd3処置群の生存率の顕著な改善を示している。

40

表13.

処置	N	生存期間中央値 (日数)
ビヒクル	10	31
エナジニブ	10	34
Cpd3	10	42

【0338】

7. 実施例7：代表的な開示化合物を用いた初代AML細胞における好中球分化の誘導

CYTOF解析：初代ヒトAML細胞をサイトカイン補充媒体の存在下で7日間、ビヒ

50

クル (DMSO) または Cp d 3 (0.5 μ L) で処置した。次いで細胞を 5 - ヨード - 2' - デオキシウリジンと共に 37 で 10 分間インキュベートし、Smart Tube proteomic stabilizer で固定した。1 ~ 2 \times 10⁶ 細胞を細胞染色媒体 (CSM; PBS 中 0.5% BSA、0.02% アジ化ナトリウム) で 2 回洗浄し、低温の PBS 中 0.01% サポニンで透過処理し、Cell-ID 20- Plex Pd Barcoding Kit (Fluidigm) を用いてバーコード化し、室温で 30 分間インキュベートし、再び CSM で 3 回洗浄した。次いで細胞を Fc ブロッキング試薬と共にインキュベートし (室温 (RT) で 10 分間)、その後細胞外抗体のカクテル (以下の表 14) を添加した (振とうしながら室温で 50 分)。細胞を CSM で洗浄し、15 分間固定し (PBS 中 10% CSM、1.5% PFA)、CSM で洗浄した。-20 で 20 分間インキュベートした氷冷メタノールで膜透過処理を実施し、次に PBS で 1 回、CSM で 2 回洗浄し、細胞内抗体カクテル (表 10) と共にインキュベートした (振とうしながら室温で 50 分)。次いで細胞を CSM 中で 2 回、PBS 中で 1 回すすぎ、1.5% PFA 及び 125 nM のイリジウムインターカレーター (ペンタメチルシクロペンタジエニル - Ir (III) - ジピリドフェナジン) (Fluidigm) を含有する PBS 中 4 でインキュベートした。データ取得の直前に、細胞を CSM で 1 回洗浄し、次いで Milli Q 水中で 2 回洗浄してから 1:20 EQ ビーズ (Fluidigm) を含有する Milli Q 水中に再懸濁させ、Helios platform (Fluidigm) で 200 ~ 400 イベント/秒でイベントを収集した。次いでデータを正規化して装置のゆらぎや感受性喪失を補正し、脱バーコード化した。これは、それぞれ Finck et al (Cytometry A. 83A: 483 - 494) 及び Zunder et al (Nat Protoc. 10: 316 - 333) で詳述されている。FCS ファイルを Cytobank にアップロードし、ダブレット及びデブリを除外するため、DNA (イリジウムインターカレーター) によるイベント長を用いてシングルレットゲートを引き出した。細胞外マーカー (CD99 は除外) を用いて、シングルレットイベントに対し SPADE 解析 (200 ノード、10% ダウンサンプリング) を行った。特徴的な表現型細胞表面マーカーの発現を評価することにより、完了した SPADE ツリーにおけるパブルの注釈を引き出した。

表 14.

細胞外				細胞内	
抗体	金属結合体	抗体	金属結合体	抗体	金属結合体
CD235	Y-89	CD45RA	Gd-155	cPARP	Ce-140
CD3	In-113	CD38	Tb-159	H3K27Me3	Pr-141
CD45	In-115	CD14	Gd-160	pAKT	Nd-145
CD41	La-139	CD16	Dy-161	H3K9Ac	Nd-146
CD7	Nd-142	CD11b	Dy-162	Cyclin A	Sm-154
CD71	Nd-143	CD15	Dy-164	Cyclin B1	Gd-156
CD94	Nd-144	CD321	Er-166	PCNA	Gd-157
CD56	Sm-147	CD99	Er-167	Ki67	Gd-158
CD34	Nd-148	CD13	Er-168	H3K4Me3	Dy-163
CD90	Sm-149	CD200	Yb-171	pRb	Ho-165
CD117	Nd-150	CD10	Yb-172	pH2AX	Er-170
CD123	Eu-151	CD19	Yb-173	pS6	Lu-175
CD33p67	Sm-152	CD20	Yb-174	pH3	Yb-176
HLA-DR	Eu-153				

【0339】

結果: 図 13 は、上記のように CyTOF 解析を用いて、7 日間サイトカイン補足媒体の存在下で、示されるように、ビヒクルまたは Cp d 3 で処置した初代 AML 芽細胞における好中球分化の誘導に関する代表的なデータを示している。図 13 は、ビヒクルと Cp d 3 処置 AML 芽細胞との間における様々な系列の相違が表された SPADE ツリーを示している。スポットの色は、そのクラスター内の事象の相対的回数を表し (すなわち、灰

色が薄い = 事象数が多い)、相対的サイズは、個別の細胞当たりの相対的発現を表す(すなわち、サイズが大きい = 細胞当たりの分子が多い)。データは、ビヒクル処置細胞と比較して、初代AML細胞における好中球分化が顕著に誘導されていることを示している。

【0340】

8. 実施例8: 慢性移植片対宿主病(cGVHD)のマウスモデルにおける開示化合物の有効性のプロスペクティブ試験

開示化合物の有効性をcGVHDの治療的介入として評価するための硬化性皮膚炎cGVHDのLP/J C57BL/6モデル。このモデルは、脱毛、発赤、鱗屑(flaking)、痂皮、円背位、及び皮膚肥厚を特徴とする皮膚病変を発症する(Hamilton B. L. and Parkman R., Transplantation. 1983; 36(2): 150-155)。このマウスモデルでは、HSC T後20日目から25日目の間に症状が明らかになり、37日目から47日目の間にピークに達する。開示化合物、参照化合物(例えば、シクロスポリン)、またはビヒクルによる処置は、cGVHDの最初の臨床的徴候(体重損失、脱毛、皮膚発赤/鱗屑、円背位、または浮動)が多量のマウス(60~80%)で認識できた後の25日目に、ランダム化したコホートで開始することができる。次いで、マウスに対し、ビヒクル及びシクロスポリン処置群両方で観察される硬化性皮膚炎病変、脱毛、円背位、及び痂皮の進行、停止、または軽減を毎日検査する。このモデルにおけるcGVHDの発症は、概して、T細胞免疫抑制性である10mg/kgのシクロスポリン療法では有効に抑制されない。代表的な皮膚病変の組織像は、60日目にマウスから得て、皮膚線維症、表皮過形成、血清細胞性(serocellular)痂皮、びらん、及びリンパ組織球増加性浸潤をさらに評価することができる。開示化合物は、ビヒクルまたはシクロスポリン処置群と比較して、目視検査によって観察可能な硬化性皮膚炎病変、脱毛、円背位、及び痂皮の有効な抑制、ならびに60日目までに皮膚線維症、表皮過形成、血清細胞性痂皮、びらん、及びリンパ組織球増加性浸潤の有効な抑制を示すと考えられる。

【0341】

C57BL/6(H2b)マウスなどの好適なマウスは、the National Cancer InstituteまたはThe Jackson Laboratoryから購入することができる。LP/J及びB10.BR(H2k)は、The Jackson Laboratoryから購入することができる。マウスを病原体フリー施設に収容する。LP/J C57BL/6モデルを用いた実験を、以前説明された方法と類似の方法を用いて行った(Hamilton B. L. and Parkman R., Transplantation. 1983; 36(2): 150-155)。簡潔に述べると、C57BL/6レシピエントを0日目に8.5GyのX線TBIでコンディショニングし、尾静脈注射により 1×10^7 LP/J由来BM細胞及び 2×10^6 脾細胞を提供する。25日まで生存したマウスは、全身性cGVHDと整合する臨床的及び病理学的変化を示し始め、しばしば皮膚、肺、及び腎臓に影響し、まれに肝臓または唾液腺のリンパ組織球増加性浸潤、結膜炎、前部ぶどう膜炎、食道炎、及び角膜潰瘍に影響する。過去の試験で、発明者らは、この特異的脾細胞及び照射線量が、急性GVHD(aGVHD)に付随する古典的胃腸管病変、脾臓萎縮、または下痢を伴わないcGVHD表現型をもたらすことを見出した。cGVHDの発症は、最初にCooke et al.によって説明されたスコアリングシステムの修正バージョンを用いてコード化された方式で測定される(以下の表15A~15G及びCooke K. R., et al. Blood. 1996; 88(8): 3230-3239を参照)。

表 1 5 A.

外皮	
スコア	説明
0	脱毛なし
1	毛が逆立ち少量の脱毛
2	1つの部位での脱毛 < 1cm ²
3	1つの部位での脱毛 > 1cm ²
4	完全なまたは2つ以上の部位での脱毛

10

表 1 5 B.

皮膚	
スコア	説明
0	硬化性皮膚炎病変なし
1	発赤または刺激性皮膚病変
2	皮膚の鱗屑/落屑(病変一カ所)
3	1つの部位での痂皮または出血
4	複数の部位での痂皮または出血

20

表 1 5 C.

体重	
スコア	説明
0	体重損失なしまたは全体的な体重増加
1	体重損失 < 5 %
2	体重損失 5 % ~ 1 0 %
3	体重損失 1 0 % ~ 1 5 %
4	体重損失 > 1 5 %

30

表 1 5 D.

姿勢	
スコア	説明
0	姿勢の異常なし
1	軽度の円背位
2	中程度の円背位
3	重度の円背位

表 1 5 E.

姿勢	
スコア	説明
0	姿勢の異常なし
1	軽度の円背位
2	中程度の円背位
3	重度の円背位

40

表 1 5 F.

移動性	
スコア	説明
0	十分な移動性
1	緩慢な歩行
2	緩慢な歩行、触れると移動を拒む
3	触れても動かない

表 1 5 G.

活力	
スコア	説明
0	生
1 9	死
指示：各個別のマウスに各カテゴリーをスコア付ける。総スコアは、全ての個別スコアの合計とする。マウス死亡の場合、総スコア=19となる。	

10

【 0 3 4 2 】

本開示の範囲または趣旨から逸脱することなく本開示において様々な変更及び変形が行われ得ることは、当業者には明らかであろう。本開示のその他の実施形態及び態様は、本明細書で開示される本開示の仕様及び実施を検討すれば、当業者には明らかである。本明細書及び実施例は、例示的なものに過ぎないとみなされるように意図されており、本開示の真の範囲及び趣旨は以下の特許請求の範囲により示される。

20

【 図 1 】

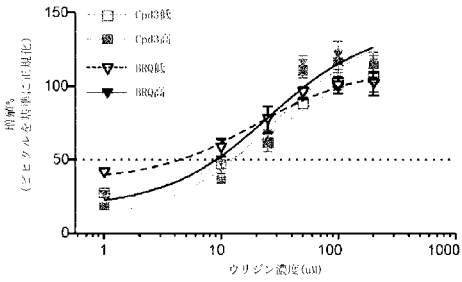


図 1

【 図 2 - 2 】

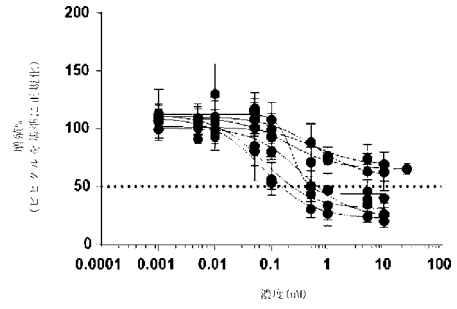


図 2 B

【 図 2 - 1 】

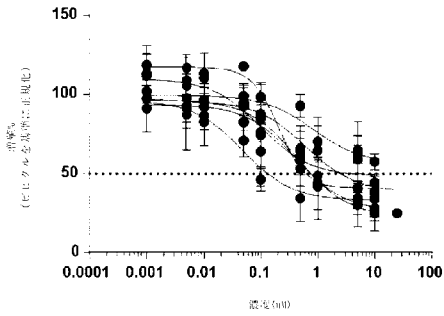


図 2 A

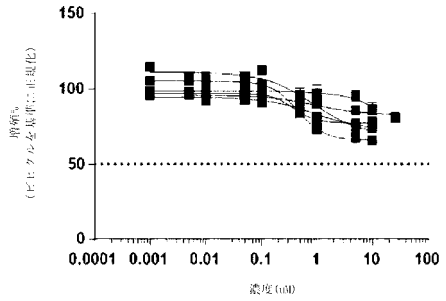


図 2 C

【 図 2 - 3 】

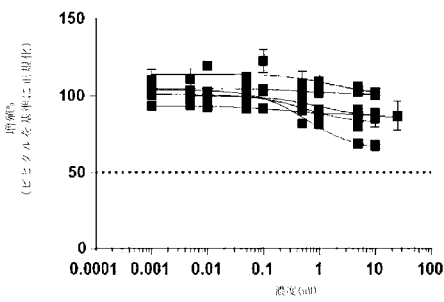


図 2 D

【 図 3 】

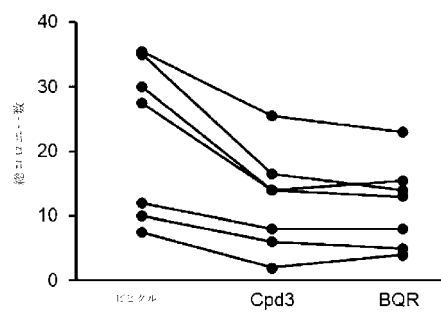


図 3 A

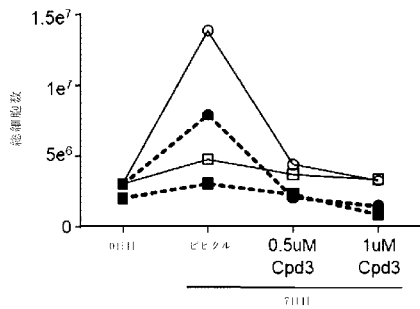


図 2 E

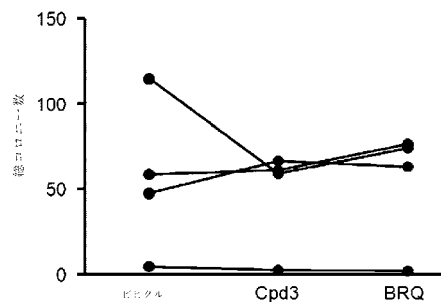
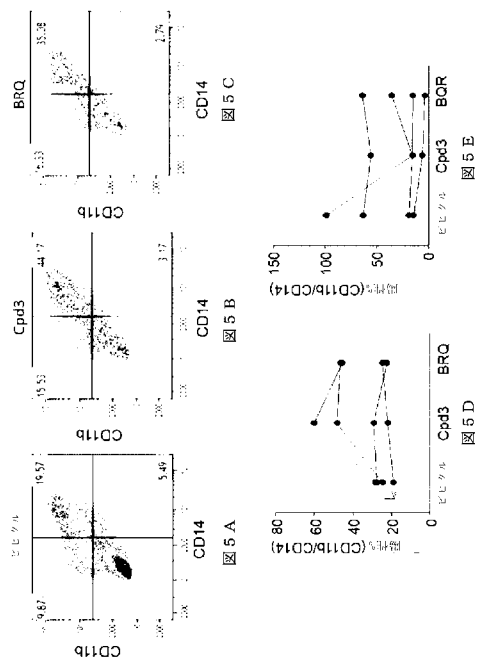


図 3 B

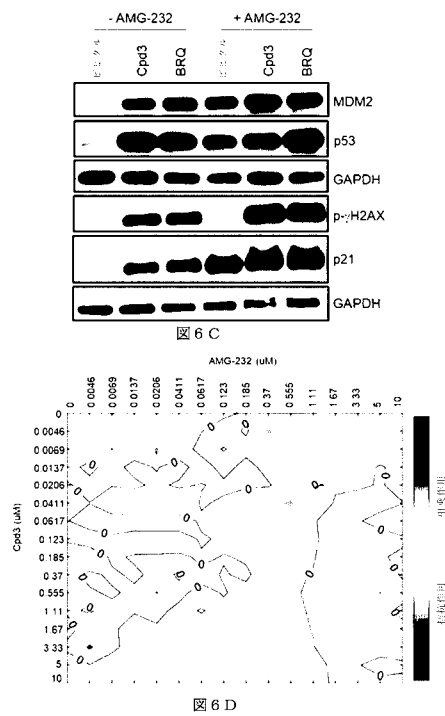
【 図 4 】



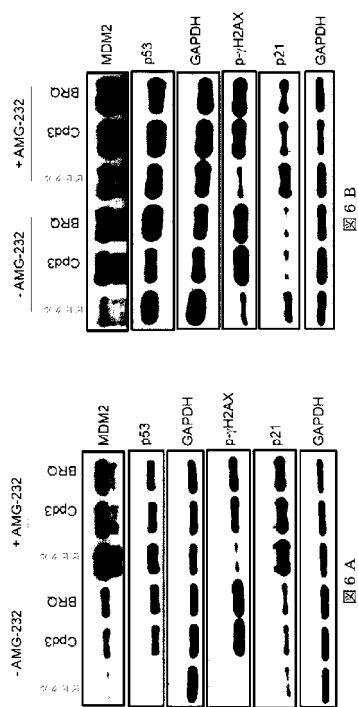
【 図 5 】



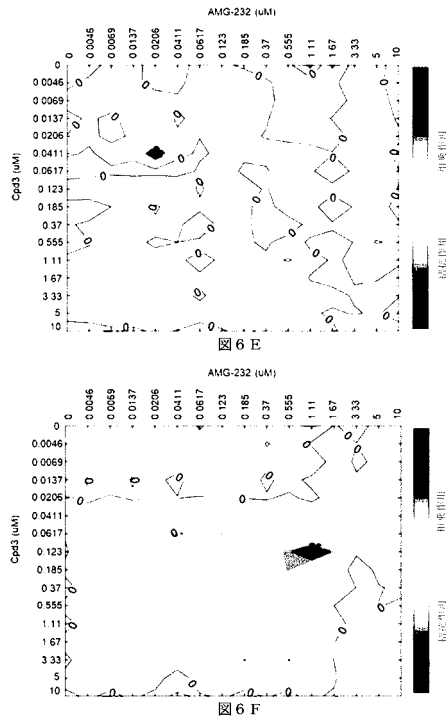
【 図 6 - 2 】



【 図 6 - 1 】



【 図 6 - 3 】



【 図 7 - 1 】

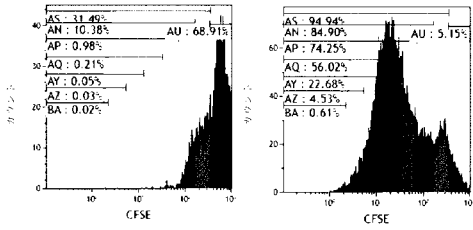


図 7 A

図 7 B

【 図 7 - 2 】

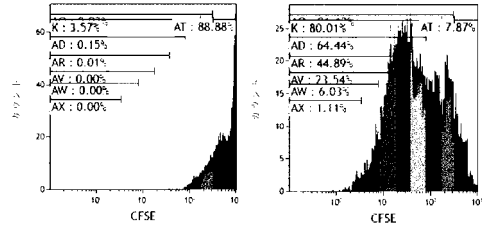


図 7 E

図 7 F

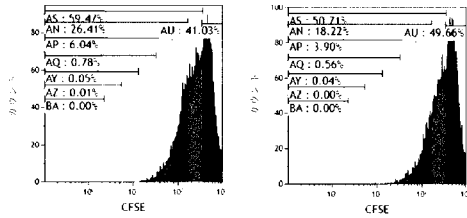


図 7 C

図 7 D

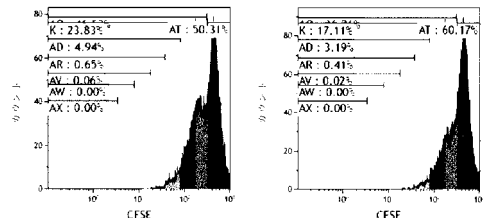


図 7 G

図 7 H

【 図 7 - 3 】

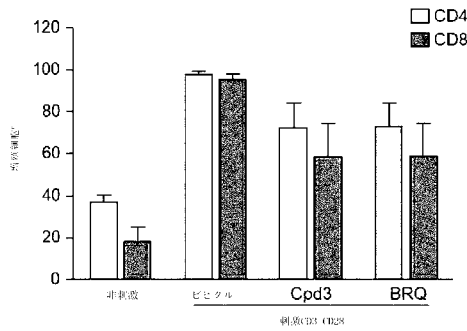


図 7 I

【 図 9 】

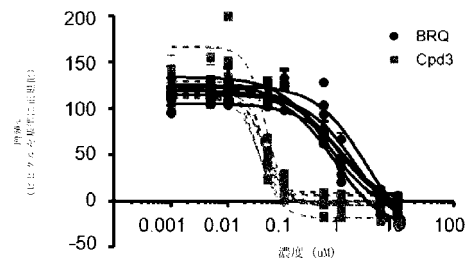


図 9 A

【 図 8 】

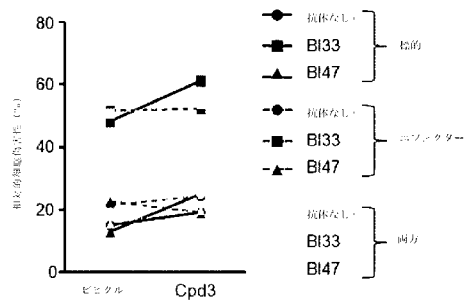


図 8

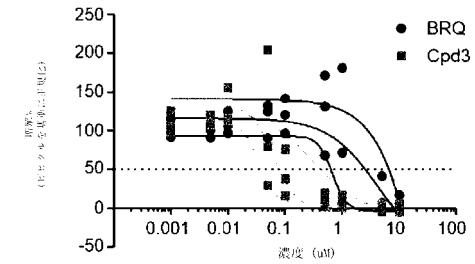


図 9 B

【 図 1 0 】

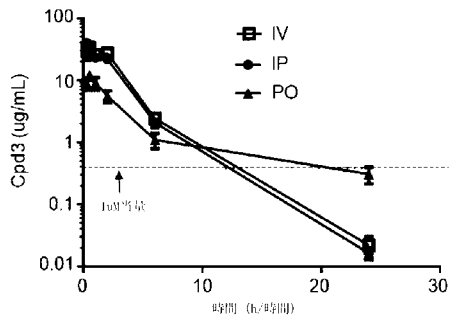


図 1 0

【 図 1 1 - 1 】



図 1 1 A

【 図 1 1 - 2 】

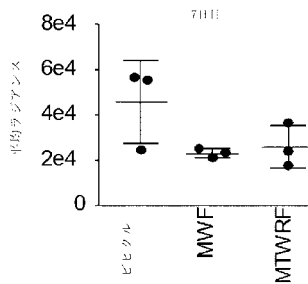


図 1 1 B

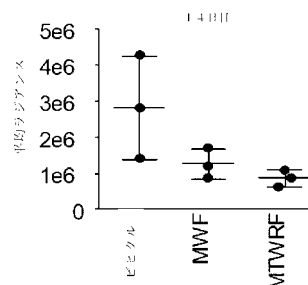


図 1 1 C

【 図 1 2 】

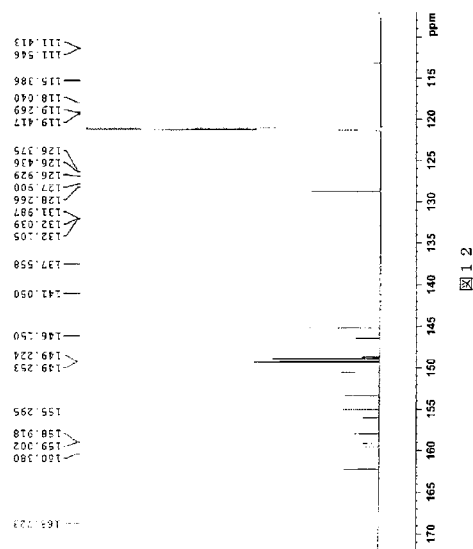


図 1 2

【 図 1 3 】

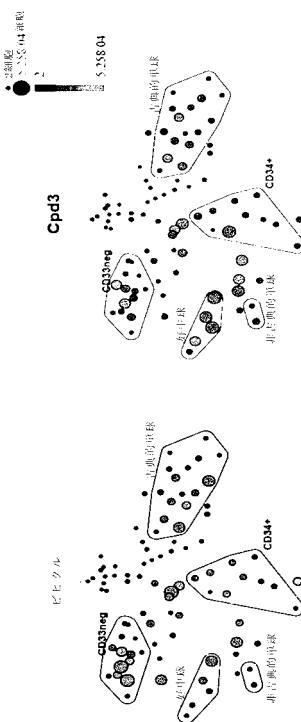


図 1 3

【 図 1 4 - 1 】

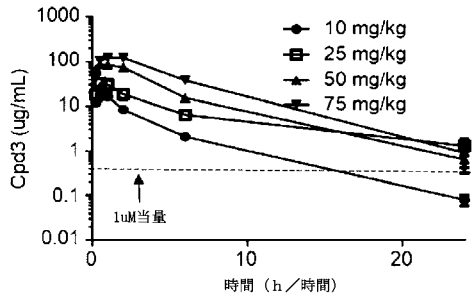


図 1 4 A

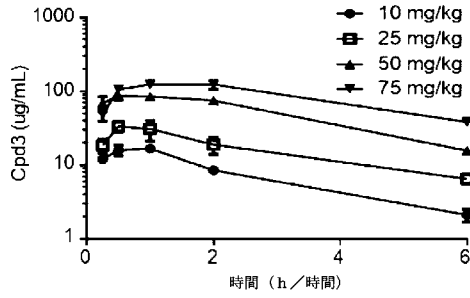


図 1 4 B

【 図 1 4 - 2 】

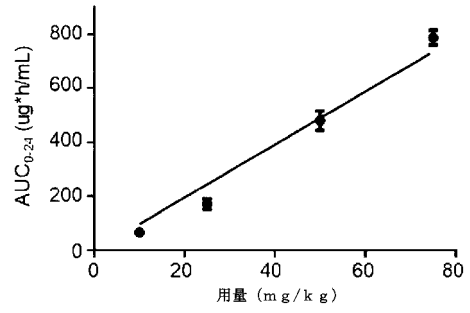


図 1 4 C

【 図 1 5 - 1 】

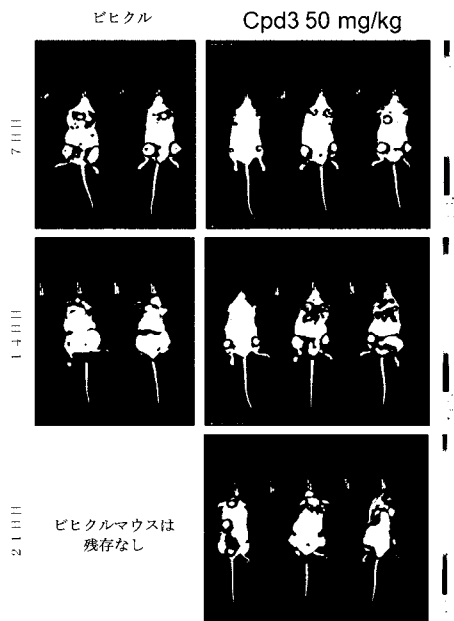


図 1 5 A

【 図 1 5 - 2 】

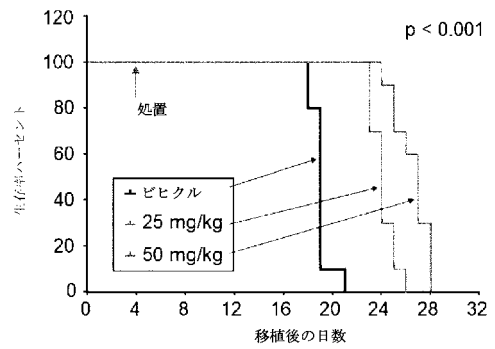


図 1 5 B

【 図 1 6 】

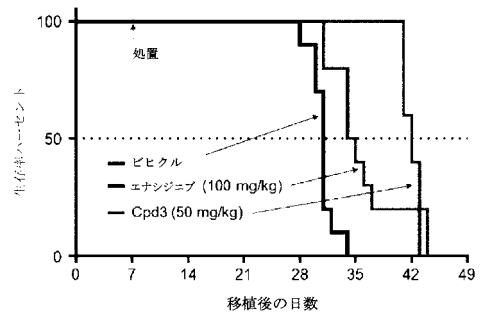


図 1 6

【 図 17 - 1 】

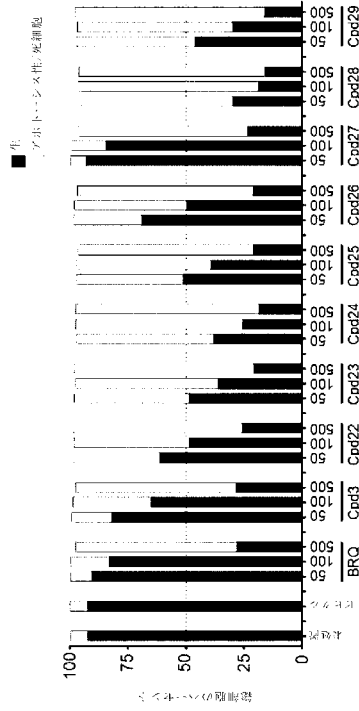


図 17 A

【 図 17 - 2 】

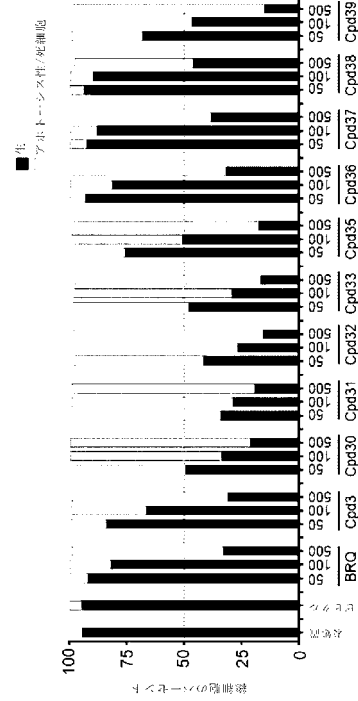


図 17 B

【 図 18 】

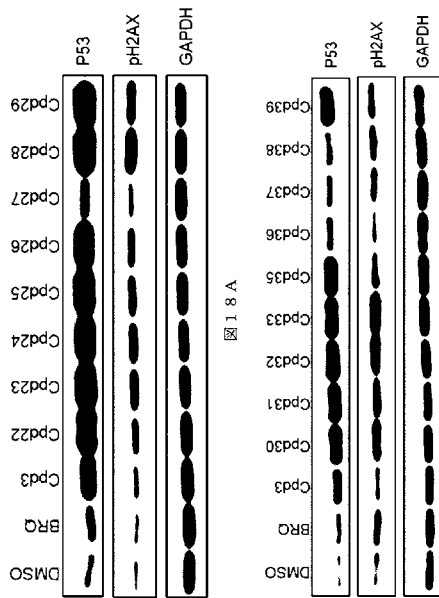


図 18 A

図 18 B

【 図 19 】

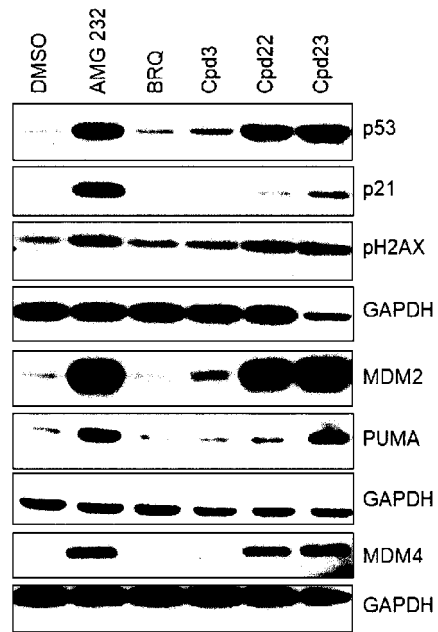


図 19

【手続補正書】

【提出日】令和2年9月3日(2020.9.3)

【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

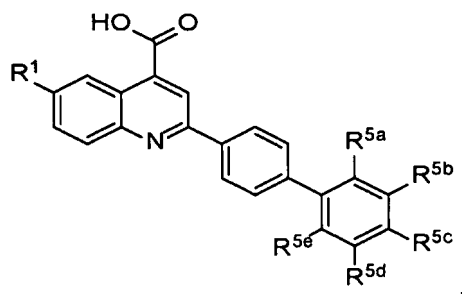
【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項57】

下記構造によって表される式を有する化合物であって、



式中、 R^1 が、ハロゲン、 $-SF_5$ 、 $-CN$ 、 $-N_3$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-CF_3$ 、及び $-CF_2CF_3$ から選択され、

R^{5b} 及び R^{5c} の各々は、独立的に、 $-R^{20}$ 、水素、ハロゲン、 $-SF_5$ 、 $-CN$ 、 $-N_3$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-CF_3$ 、及び $-CF_2CF_3$ から独立的に選択され、 R^{20} が、 $-C1-C10$ アルキルアミノ及び $-C1-C10$ アルコキシから選択され、 R^{5b} 及び R^{5c} のいずれか一つが、 $-R^{20}$ であり、

R^{5a} 、 R^{5d} 、及び R^{5e} の各々が、独立して、水素、ハロゲン、 $-SF_5$ 、 $-CN$ 、 $-N_3$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-CF_3$ 及び $-CF_2CF_3$ から選択される、化合物、またはその医薬的に許容される塩。

【請求項58】

R^{5b} が、 $-R^{20}$ であって、 R^{5a} 、 R^{5c} 、 R^{5d} 、及び R^{5e} の各々が、水素、ハロゲン、 $-SF_5$ 、 $-CN$ 、 $-N_3$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-CF_3$ 、及び $-CF_2CF_3$ から独立的に選択される、請求項57に記載の化合物。

【請求項59】

R^{20} が $-C2-C7$ アルキルアミノである、請求項58に記載の化合物。

【請求項60】

R^{20} が $-C2-C7$ アルコキシである、請求項58に記載の化合物。

【請求項61】

R^{5a} 、 R^{5c} 、 R^{5d} 、及び R^{5e} の各々が、ハロゲン及び水素から選択される、請求項58に記載の化合物。

【請求項62】

R^{5a} 、 R^{5c} 、 R^{5d} 、及び R^{5e} の各々が水素である、請求項58に記載の化合物。

【請求項63】

R^1 がハロゲンである、請求項58に記載の化合物。

【請求項64】

R^1 がフルオロである、請求項63に記載の化合物。

【請求項65】

R^{5c} が、 $-R^{20}$ であって、 R^{5a} 、 R^{5b} 、 R^{5d} 、及び R^{5e} の各々が、水素、ハロゲン、 $-SF_5$ 、 $-CN$ 、 $-N_3$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-CF_3$ 、及び $-CF_2CF_3$ から独立的に選択される、請求項57に記載の化合物。

【請求項 66】

R²⁰ が -C₂-C₇アルキルアミノである、請求項 65 に記載の化合物。

【請求項 67】

R²⁰ が -C₂-C₇アルコキシである、請求項 65 に記載の化合物。

【請求項 68】

R^{5a}、R^{5b}、R^{5d}、及び R^{5e} の各々が、ハロゲン及び水素から選択される、請求項 65 に記載の化合物。

【請求項 69】

R^{5a}、R^{5b}、R^{5d}、及び R^{5e} の各々が水素である、請求項 65 に記載の化合物。

【請求項 70】

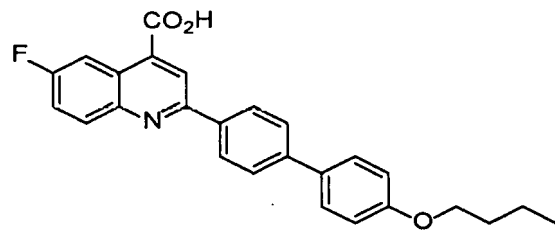
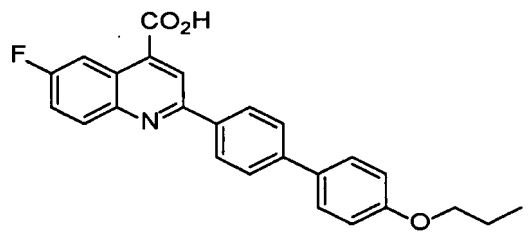
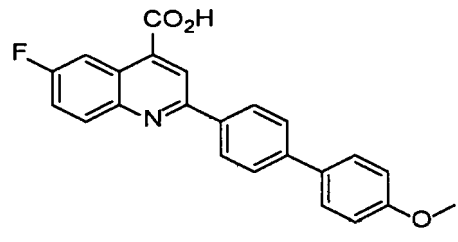
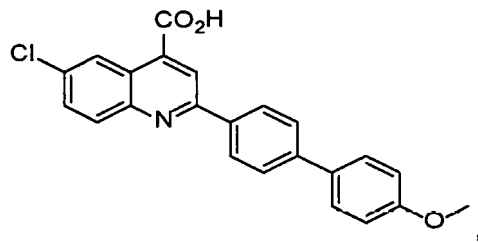
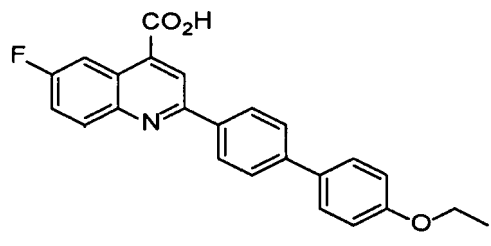
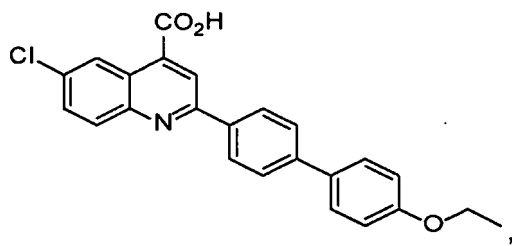
R¹ がハロゲンである、請求項 65 に記載の化合物。

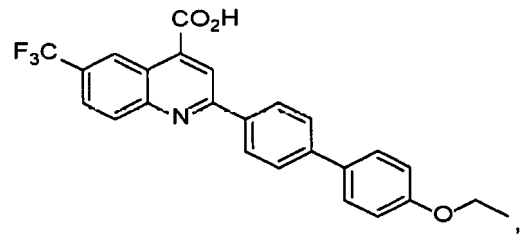
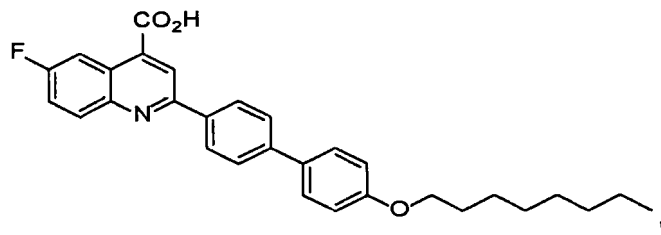
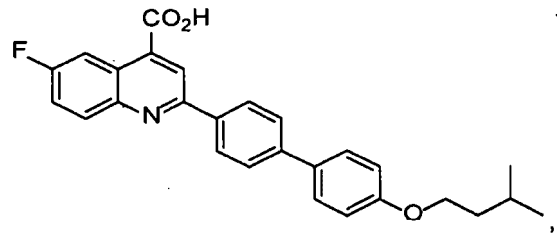
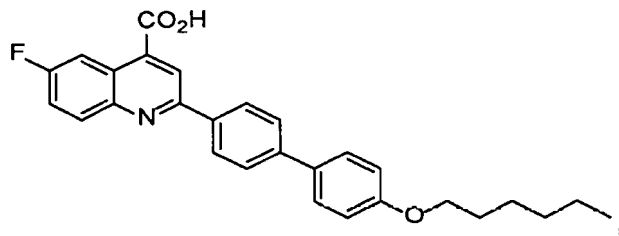
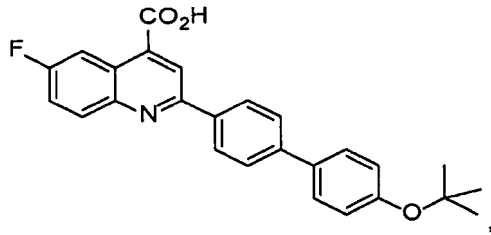
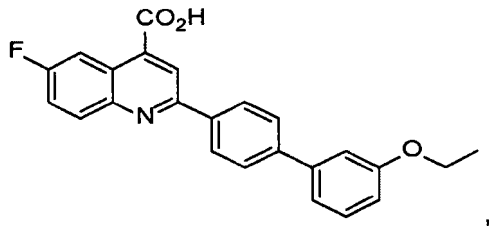
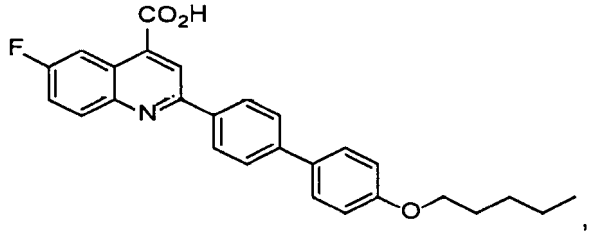
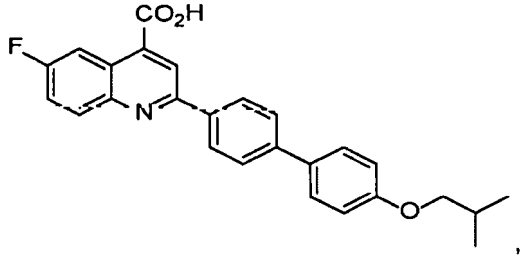
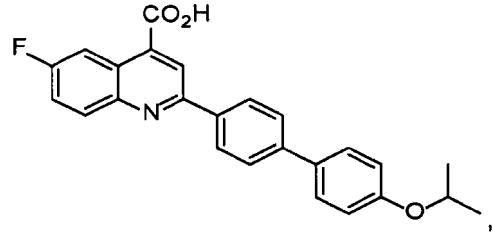
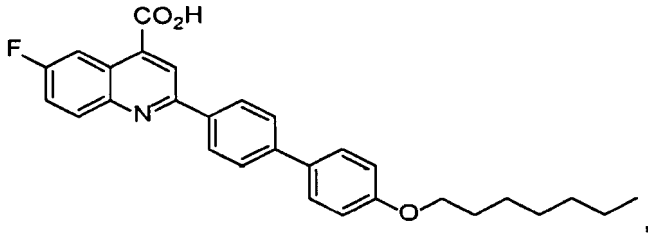
【請求項 71】

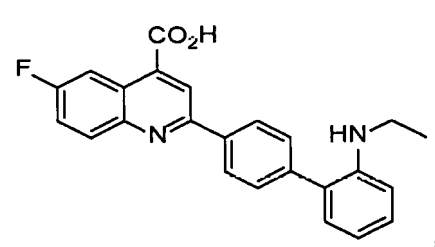
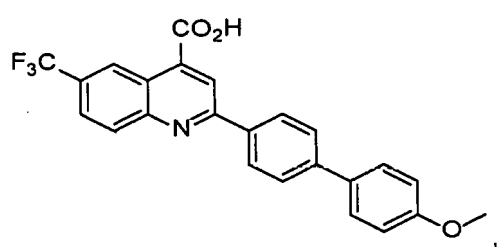
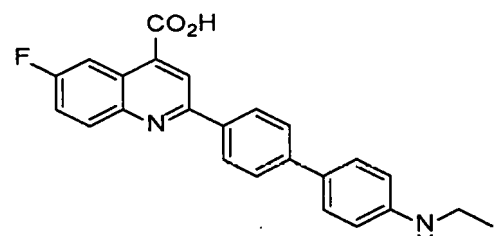
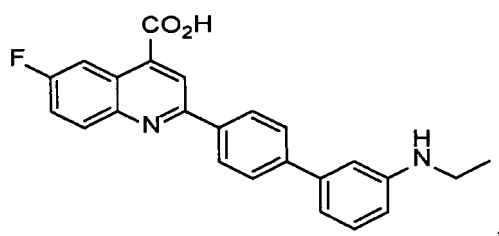
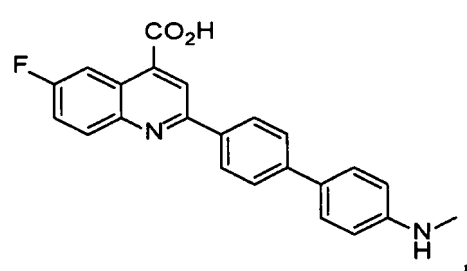
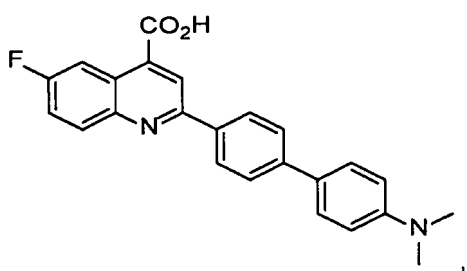
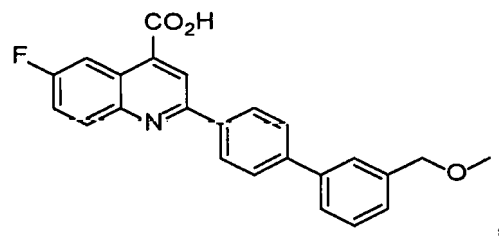
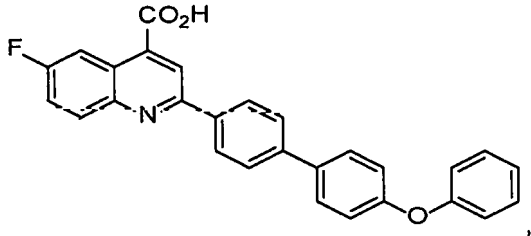
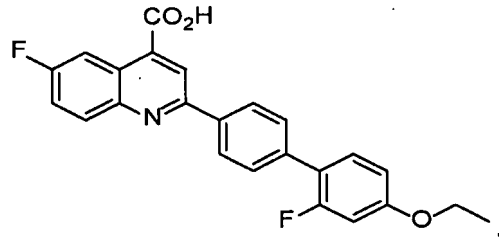
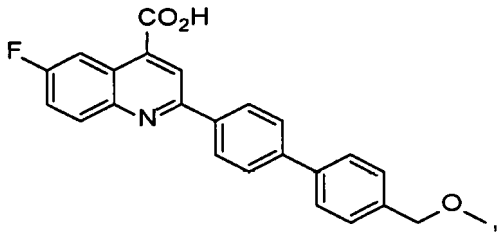
R¹ がフルオロである、請求項 70 に記載の化合物。

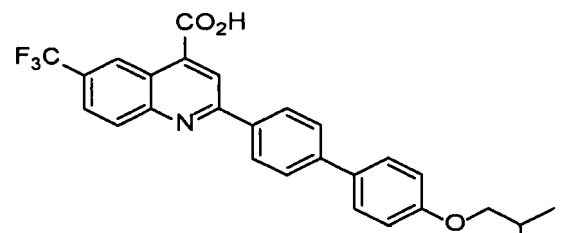
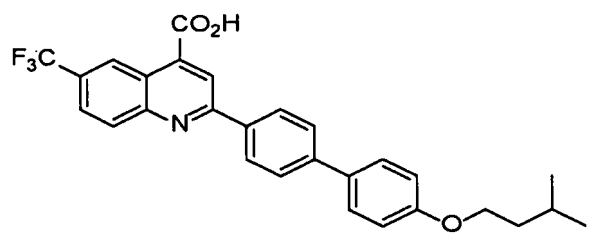
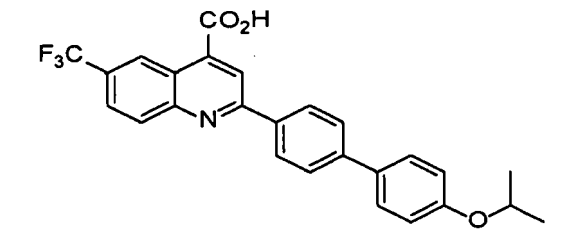
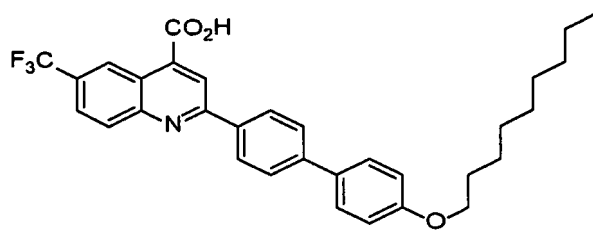
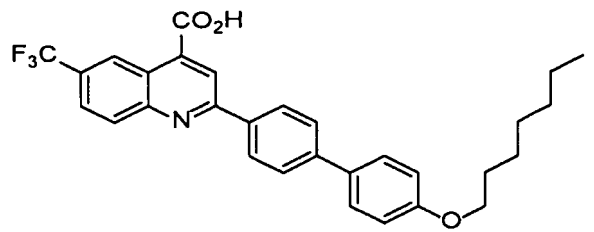
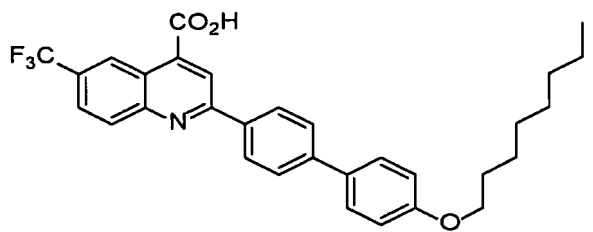
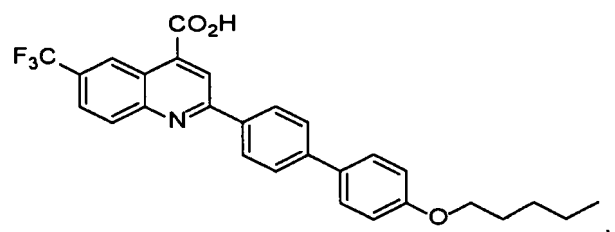
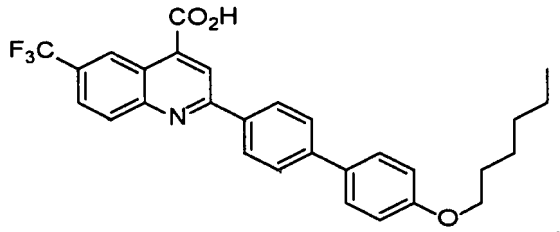
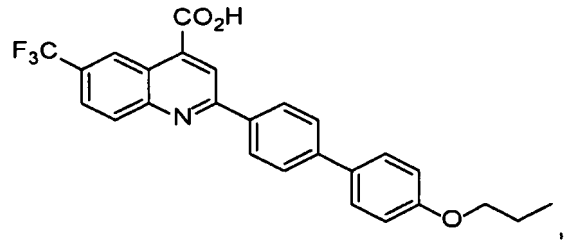
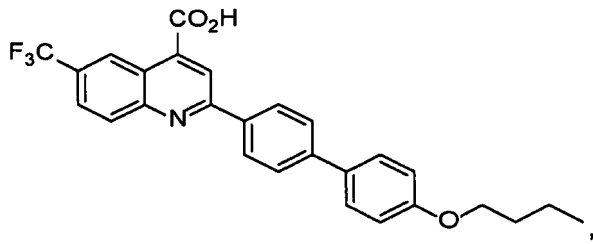
【請求項 72】

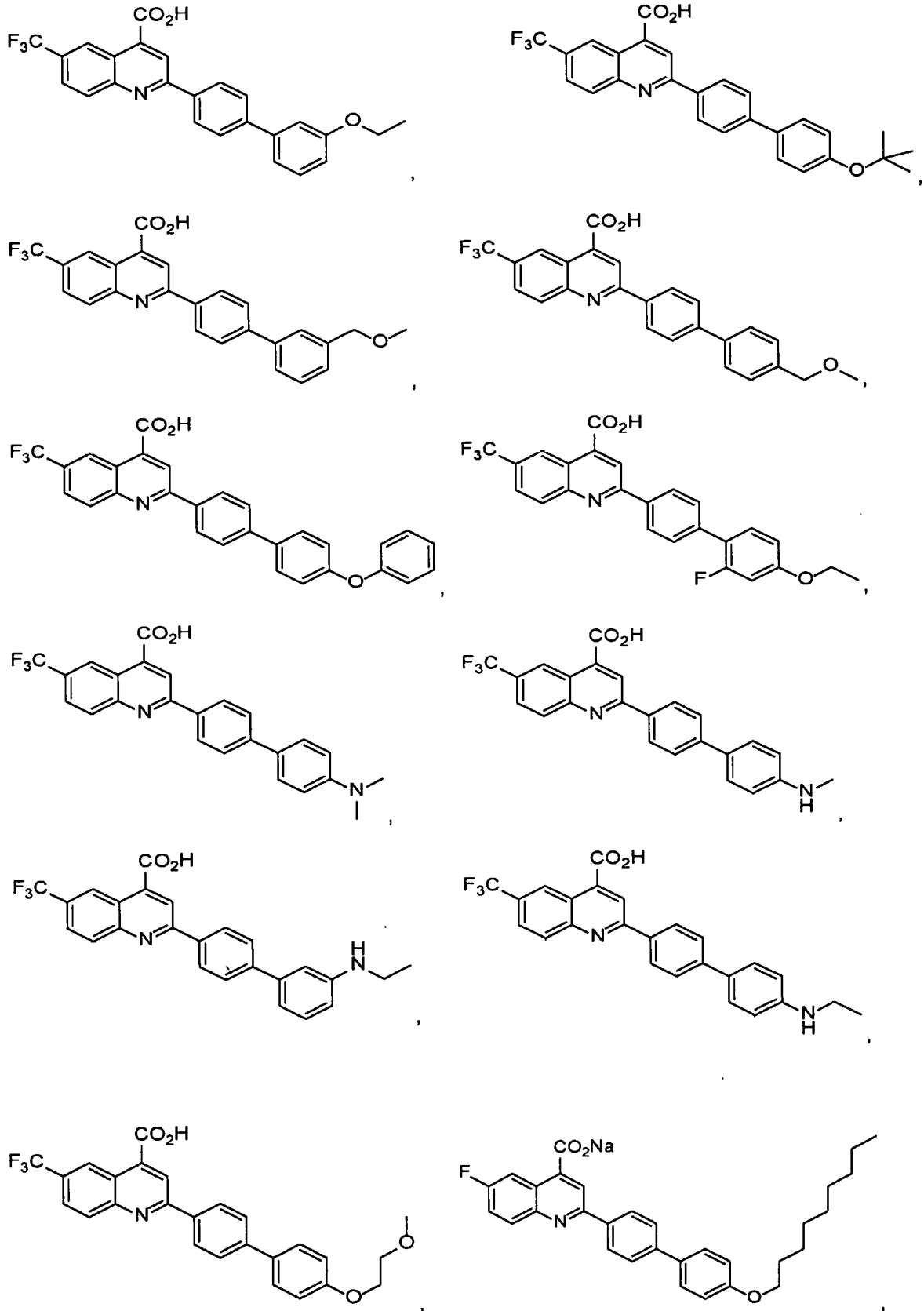
以下：











またはこれらのサブグループとして存在する、請求項 57 に記載の化合物。

【請求項 73】

前記化合物が、前記化合物の共役塩基形態と、 Li^+ 、 K^+ 、 Na^+ 、アンモニウム、テトラメチルアンモニウム、テトラエチルアンモニウム、 Fe^{+2} 、 Cu^{+2} 、 Zn^{+2} 、 Mg^{+2} 、 Ca^{+2} 、 Al^{+3} 、 Fe^{+3} 、及びこれらの組合せから選択される対イオ

ンとを含む、前記化合物の医薬的に許容される塩である、請求項 5 7 に記載の化合物。

【請求項 7 4】

前記対イオンが Na^+ である、請求項 7 3 に記載の化合物。

【請求項 7 5】

請求項 5 7 またはその医薬的に許容される塩の治療有効量と、医薬的に許容される担体とを含む、医薬組成物。

【請求項 7 6】

哺乳類における疾患または障害の治療のための方法であって、請求項 5 7 に記載の少なくとも 1 つの化合物、もしくはその医薬的に許容される塩、または請求項 7 5 に記載の医薬組成物の治療有効量を前記哺乳類に投与するステップを含む、方法。

【請求項 7 7】

前記障害または疾患が、ジヒドロオロト酸デヒドロゲナーゼ (DHODH) 活性の阻害によって治療することができる、請求項 7 6 に記載の方法。

【請求項 7 8】

前記障害が癌である、請求項 7 6 に記載の方法。

【請求項 7 9】

前記癌が、乳癌、腎臓癌、胃癌、結腸直腸癌、卵巣癌、前立腺癌、膵臓癌、脳癌、尿生殖路癌、リンパ系癌、胃癌、咽頭癌、肺癌、膀胱癌、生殖細胞癌 (精巣及びその他のサブタイプ)、肉腫、メルケル細胞癌、肝臓癌、子宮頸癌、子宮内膜癌、原発不明癌、及び悪性黒色腫から選択される、請求項 7 8 に記載の方法。

【請求項 8 0】

前記癌が血液癌である、請求項 7 8 に記載の方法。

【請求項 8 1】

前記血液癌が、白血病、リンパ腫、骨髄腫、骨髄異形成症候群、骨髄増殖性新生物、または混合型骨髄異形成 / 骨髄増殖性症候群である、請求項 8 0 に記載の方法。

【請求項 8 2】

前記血液癌が、慢性骨髄性白血病 (CML)、急性骨髄性白血病 (AML)、慢性リンパ性白血病 (CLL)、急性リンパ性白血病 (ALL)、ヘアリー細胞白血病、慢性骨髄単球性白血病 (CMML)、若年性骨髄単球性白血病 (JMML)、大顆粒リンパ球性白血病 (LGL)、急性リンパ球性白血病、急性リンパ芽球性白血病、B 細胞リンパ腫、T 細胞リンパ腫、ホジキンリンパ腫、非ホジキンリンパ腫、ヘアリー細胞リンパ腫、バーキットリンパ腫、ホジキンリンパ腫、及び非ホジキンリンパ腫である、請求項 8 0 に記載の方法。

【請求項 8 2】

前記血液癌が、慢性骨髄性白血病 (CML) または急性骨髄性白血病 (AML) である、請求項 8 2 に記載の方法。

【請求項 8 3】

癌を治療することが知られている少なくとも 1 つの薬剤の治療有効量を投与するステップをさらに含む、請求項 7 6 に記載の方法。

【請求項 8 4】

前記少なくとも 1 つの薬剤が、ウラシルマスタード、クロルメチン、シクロホスファミド、イホスファミド、メルファラン、クロランブシル、ピボプロマン、トリエチレンメラミン、トリエチレンチオホスホルアミン、ブスルファン、カルムスチン、ロムスチン、ストレプトゾシン、ダカルバジン、テモゾロミド、チオテパ、アルトレタミン、メトトレキサート、5 - フルオロウラシル、フロクスウリジン、シタラビン、6 - メルカプトプリン、6 - チオグアニン、リン酸フルダラビン、ペントスタチン、ボルテゾミブ、ピンブラスチン、ピンクリスチン、ピノレルピン、ピンデシン、プレオマイシン、ダクチノマイシン、ダウノルピシン、ドキシソルピシン、エピルピシン、デキサメタゾン、クロファラビン、クラドリピン、ペメトレキセド、イダルピシン、パクリタキセル、ドセタキセル、イクサベピロン、ミトラマイシン、トポテカン、イリノテカン、デオキシコホルマイシン、ミト

マイシン - C、L - アスパラギナーゼ、インターフェロン、エトボシド、テニボシド、17a - エチニルエストラジオール、ジエチルスチルベストロール、テストステロン、プレドニゾン、フルオキシメステロン、プロピオン酸ドロモスタノロン、テストラクトン、酢酸メゲストロール、タモキシフェン、メチルプレドニゾロン、メチルテストステロン、プレドニゾロン、トリアムシノロン、クロロトリアニセン、ヒドロキシプロゲステロン、アミノグルテチミド、エストラムスチン、酢酸メドロキシプロゲステロン、ロイプロリド、フルタミド、トレミフェン、ゴセレリン、シスプラチン、カルボプラチン、ヒドロキシウレア、アムサクリン、プロカルバジン、ミトタン、ミトキサントロン、レバミソール、ナベルピン、アナストロゾール、レトラゾール、カペシタピン、レロキサフィン、ドロロキサフィン、ヘキサメチルメラミン、オキサリプラチン、ゲフィチニブ、エルロチニブ、アザシチジン、テモゾロミド、ゲムシタピン、パソスタチン、イデラリシブ、アカラブルチニブ、デュベリシブ、ベネトクラクス、トレチノイン、及びこれらの組合せから選択される、請求項 83 に記載の方法。

【請求項 85】

前記少なくとも 1 つの薬剤が、DNA メチルトランスフェラーゼ阻害剤、IDH1 阻害剤、IDH2 阻害剤、bc1 - 2 阻害剤、MDM2 及び / または MDM4 阻害剤、PI3 - キナーゼ阻害剤、EZH2 阻害剤、BTK 阻害剤、FLT3 阻害剤、BRD4 阻害剤、HDAC 阻害剤、グルココルチコイド、mTOR 阻害剤、細胞傷害性薬剤、ならびにこれらの組合せから選択される、請求項 83 に記載の方法。

【請求項 86】

前記細胞傷害性薬剤が、アルキル化剤、代謝拮抗剤、抗腫瘍抗生剤、有糸分裂阻害性薬剤、またはその他の化学療法剤である、請求項 85 に記載の方法。

【請求項 87】

前記障害が乾癬である、請求項 76 に記載の方法。

【請求項 88】

前記障害が移植片対宿主病 (GVHD) である、請求項 76 に記載の方法。

【請求項 89】

前記 GVHD が、臓器移植、同種移植、異種移植、または造血幹細胞移植に関連する、請求項 88 に記載の方法。

【請求項 90】

前記 GVHD が急性 GVHD である、請求項 88 に記載の方法。

【請求項 91】

前記 GVHD が慢性 GVHD である、請求項 88 に記載の方法。

【請求項 92】

GVHD を治療することが知られている少なくとも 1 つの薬剤の治療有効量を投与するステップをさらに含む、請求項 88 に記載の方法。

【請求項 93】

前記 GVHD を治療することが知られている少なくとも 1 つの薬剤が、ステロイド、mTOR 阻害剤、チロシンキナーゼ阻害剤、または GVHD を治療することが知られているその他の薬剤である、請求項 92 に記載の方法。

【請求項 94】

前記ステロイドが、デキサメタゾン、プレドニゾロン、メチルプレドニゾロン、ベタメタゾン、トリアムシノロン、フルドコルチゾン、ベクロメタゾン、またはこれらの組合せである、請求項 93 に記載の方法。

【請求項 95】

チロシンキナーゼ阻害剤が、イマチニブ、ルキソリチニブ、またはこれらの組合せである、請求項 93 に記載の方法。

【請求項 96】

前記 mTOR 阻害剤が、エベロリムス、シロリムス、テムシロリムス、またはこれらの組合せである、請求項 93 に記載の方法。

【請求項 97】

前記GVHDを治療することが知られているその他の薬剤が、タクロリムス、クロファジミン、ソラレン、シクロスポリン、アレムツズマブ、インフリキシマブ、リツキシマブ、エタネルセプト、抗胸腺細胞グロブリン、サリドマイド、ミコフェノール酸モフェチル、ペントスタチン、メトトレキサート、ハロフジノン、ヒドロキシクロロキン、イブルチニブ、またはこれらの組合せである、請求項93に記載の方法。

【請求項 98】

前記障害がT細胞増殖に関連する、請求項76に記載の方法。

【請求項 99】

前記障害が自己免疫障害または疾患である、請求項76に記載の方法。

【請求項 100】

前記自己免疫障害または疾患が、ループス、リウマチ性関節炎、強直性脊椎炎、糸球体腎炎、微小変化群、潰瘍性大腸炎、クローン病、アジソン病、成人スチル病、円形脱毛症、自己免疫性肝炎、自己免疫性血管浮腫、ベーチェット病、類天疱瘡及びバリアント、セリアック病、慢性炎症性脱髄性多発ニューロパチー、チャージ・ストラウス症候群、クレスト症候群、皮膚筋炎、視神経脊髄炎、円板状ループス、線維筋痛症、巨細胞動脈炎、巨細胞心筋炎、グッドパスチャー病、エバンス症候群、自己免疫性溶血性貧血、免疫性血小板減少症、ヘノッホ・シェンライン紫斑病、IgA腎症、IgG4関連硬化性疾患、若年性関節炎、若年性糖尿病、川崎病、白血球破壊性血管炎、混合性結合組織病(mixed connective disease)、多発性硬化症、多巣性運動ニューロパチー、重症筋無力症、自己免疫性好中球減少症、視神経炎、末梢ニューロパチー、POEMS症候群、多発性筋炎、原発性胆汁性肝硬変、非アルコール性脂肪肝及び関連する肝硬変、乾癬、強皮症、サルコイドーシス、側頭性動脈炎、血管炎、ならびにぶどう膜炎から選択される、請求項99に記載の方法。

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US19/38622

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		
IPC - A61K 31/519, 45/06; C07D 215/12 (2019.01)		
CPC - A61K 31/519, 45/06; C07D 215/12		
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) See Search History document		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched See Search History document		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) See Search History document		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X -- Y	WO 97/42953 A1 (NOVARTIS AG) 20 November 1997; pages 3-4; page 5, second and third paragraphs	1-3, 5-7, 28-31 31-34, 39-42
Y	(FAIRUS, AKM et al.) 'Dihydroorotate dehydrogenase (DHODH) inhibitors affect ATP depletion, endogenous ROS and mediate S-phase arrest in breast cancer cells'; 11 February 2017, Biochimie; Volume 135, pages 154-163; abstract; page 155, first column, third and fourth paragraphs; page 157, first column, second paragraph	31-34, 39-42
Y	US 2004/0014694 A1 (CHAKROUN, H) 22 January 2004; abstract; claim 1	40-42
<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 "D" document cited by the applicant in the international application "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed		"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family
Date of the actual completion of the international search 05 August 2019 (05.08.2019)		Date of mailing of the international search report 29 OCT 2019
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. 571-273-8300		Authorized officer Shane Thomas Telephone No. PCT Helpdesk: 571-272-4300

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 2019)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No. PCT/US19/38622

Box No. II	Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)
This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:	
1.	<input type="checkbox"/> Claims Nos.: because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
2.	<input type="checkbox"/> Claims Nos.: because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3.	<input type="checkbox"/> Claims Nos.: because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).
Box No. III	Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)
This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:	
-***-Continued Within the Next Supplemental Box-***-	
1.	<input type="checkbox"/> As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2.	<input type="checkbox"/> As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3.	<input type="checkbox"/> As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4.	<input checked="" type="checkbox"/> No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.: 1-3, 5-7, 28-34, 39-42
Remark on Protest	<input type="checkbox"/> The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee. <input type="checkbox"/> The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation. <input type="checkbox"/> No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US19/38622

-***-Continued from Box No. III Observations where unity of invention is lacking -***-

This application contains the following inventions or groups of inventions which are not so linked as to form a single general inventive concept under PCT Rule 13.1. In order for all inventions to be examined, the appropriate additional examination fees must be paid. Groups I+, Claims 1-56; compound having a formula represented by a structure: as shown, wherein R1 is hydrogen; R5a is -R20 wherein R20 is halogen; R5b, R5c, R5d, and R5e are each hydrogen (compound structure) and breast cancer (disease) are directed to compounds, compositions comprising the compounds, and methods associated therewith.

The compound, compositions and methods will be searched to the extent the compound encompasses a compound having a formula represented by a structure: as shown, wherein R1 is hydrogen; R5a is -R20 wherein R20 is halogen; R5b, R5c, R5d, and R5e are each hydrogen (first exemplary compound structure) and breast cancer (first exemplary disease). Applicant is invited to elect additional compound(s), with fully specified structure (e.g. no optional or variable atoms, bonds or substituents) and/or additional disease(s), where available as an option within at least one searchable claim, to be searched. Additional compound(s) and/or disease(s) will be searched upon the payment of additional fees. It is believed that claims 1-3 (in-part), 5-7 (in-part), 28-34 (in-part), and 39-42 (in-part) encompass this first named invention and thus these claims will be searched without fee to the extent that they encompass a compound having a formula represented by a structure: as shown, wherein R1 is hydrogen; R5a is -R20 wherein R20 is halogen; R5b, R5c, R5d, and R5e are each hydrogen (compound structure) and breast cancer (disease). Applicants must specify the claims that encompass any additionally elected compound structure(s). Applicants must further indicate, if applicable, the searchable claims which encompass the first named invention, if different than what was indicated above for this group. Failure to clearly identify how any paid additional invention fees are to be applied to the "+" group(s) will result in only the first claimed invention to be searched/examined. An exemplary election would be a compound having a formula represented by a structure: as shown, wherein R1 is halogen; R5a is -R20 wherein R20 is halogen; R5b, R5c, R5d, and R5e are each hydrogen (compound structure).

Groups I+ share the technical features including the following claims or portions thereof:

1, a compound having a formula represented by a structure: as shown, wherein R1 is hydrogen; R5a is -R20 wherein R20 is halogen; R5b, R5c, R5d, and R5e are each hydrogen.

30, a pharmaceutical composition comprising a therapeutically effective amount of claim 1, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, and a pharmaceutically acceptable carrier.

31, a method for the treatment of a disease or disorder in a mammal comprising the step of administering to the mammal a therapeutically effective amount of at least one compound of claim 1, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, or the pharmaceutical composition of claim 30.

However, these shared technical features are previously disclosed by WO 97/42953 A1 (NOVARTIS AG) (hereinafter 'Novartis').

Regarding Claim 1, Novartis discloses a compound having a formula represented by a structure: as shown, wherein R1 is hydrogen; R5a is -R20 wherein R20 is halogen; R5b, R5c, R5d, and R5e are each hydrogen (compound of formula I wherein R1-R4 and R6 are H, R5 is COOH, R7 is formula B wherein R16 is H and R15 is a benzene ring substituted by halogen; pages 3-4; page 5, second paragraph).

Novartis does not provide a single concise embodiment with each of the selected moieties, from the list of possible moieties. However, provided that Novartis discloses the chosen substituents (Novartis; pages 3-4; page 5, second paragraph), it would have been obvious to one of ordinary skill in the art, at the time of the invention, to have modified the compound of Novartis, by narrowing the range of substituents so to as select the chosen substituents for Formula (I), for enhancing the compound's efficacy as a brequinar analog useful in the treatment and prevention of allograft chronic rejection and xenograft hyperacute, acute or chronic rejection (Novartis; abstract).

Regarding Claim 30, Novartis discloses a pharmaceutical composition comprising a therapeutically effective amount of a compound of claim 1 (pharmaceutical composition comprising a therapeutically effective amount of a compound of formula I wherein R1-R4 and R6 are H, R5 is COOH, R7 is formula B wherein R16 is H and R15 is a benzene ring substituted by halogen (compound of claim 1); pages 3-4; page 5, second paragraph; page 13, last paragraph) and a pharmaceutically acceptable carrier (composition comprises a pharmaceutically acceptable carrier; page 14, first paragraph).

Regarding Claim 31, Novartis discloses a method for the treatment of a disease or disorder in a mammal (method of treating a disorder; page 13, sixth paragraph) comprising the step of administering to the mammal a therapeutically effective amount of at least one compound of claim 1 (method comprises administering a pharmaceutical composition comprising a therapeutically effective amount of a compound of formula I wherein R1-R4 and R6 are H, R5 is COOH, R7 is formula B wherein R16 is H and R15 is a benzene ring substituted by halogen (compound of claim 1); pages 3-4; page 5, second paragraph; page 13, sixth and seventh paragraphs).

Since none of the special technical features of the Groups I+ inventions is found in more than one of the inventions, and since all of the shared technical features are previously disclosed by the Novartis reference, unity of invention is lacking.

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I	テーマコード(参考)
A 6 1 P	17/06 (2006.01)	A 6 1 P	37/06
A 6 1 P	37/02 (2006.01)	A 6 1 P	17/06
A 6 1 P	17/00 (2006.01)	A 6 1 P	43/00 1 0 5
A 6 1 P	25/02 (2006.01)	A 6 1 P	37/02
A 6 1 P	21/04 (2006.01)	A 6 1 P	17/00
A 6 1 P	25/00 (2006.01)	A 6 1 P	25/02
A 6 1 P	29/00 (2006.01)	A 6 1 P	21/04
A 6 1 P	9/14 (2006.01)	A 6 1 P	25/00
A 6 1 P	3/10 (2006.01)	A 6 1 P	29/00
A 6 1 P	7/04 (2006.01)	A 6 1 P	9/14
A 6 1 P	7/06 (2006.01)	A 6 1 P	3/10
A 6 1 P	9/00 (2006.01)	A 6 1 P	7/04
A 6 1 P	27/02 (2006.01)	A 6 1 P	7/06
A 6 1 P	21/00 (2006.01)	A 6 1 P	9/00
A 6 1 P	17/04 (2006.01)	A 6 1 P	27/02
A 6 1 P	7/10 (2006.01)	A 6 1 P	21/00
A 6 1 P	1/16 (2006.01)	A 6 1 P	17/04
A 6 1 P	1/04 (2006.01)	A 6 1 P	7/10
A 6 1 P	13/12 (2006.01)	A 6 1 P	1/16
A 6 1 P	17/14 (2006.01)	A 6 1 P	1/04
A 6 1 P	19/02 (2006.01)	A 6 1 P	13/12
A 6 1 K	31/47 (2006.01)	A 6 1 P	17/14
A 6 1 K	31/573 (2006.01)	A 6 1 P	19/02
A 6 1 K	39/395 (2006.01)	A 6 1 P	29/00 1 0 1
A 6 1 K	45/00 (2006.01)	A 6 1 K	31/47
A 6 1 K	38/13 (2006.01)	A 6 1 K	31/573
A 6 1 K	38/17 (2006.01)	A 6 1 K	39/395 N
A 6 1 K	47/68 (2017.01)	A 6 1 K	45/00
A 6 1 K	31/513 (2006.01)	A 6 1 K	38/13
A 6 1 K	31/675 (2006.01)	A 6 1 K	38/17
A 6 1 K	31/53 (2006.01)	A 6 1 K	38/17 1 0 0
A 6 1 K	31/495 (2006.01)	A 6 1 K	47/68
A 6 1 K	31/506 (2006.01)	A 6 1 K	31/513
A 6 1 K	31/519 (2006.01)	A 6 1 K	31/675
A 6 1 K	31/436 (2006.01)	A 6 1 K	31/53
A 6 1 K	31/498 (2006.01)	A 6 1 K	31/495
A 6 1 K	31/37 (2006.01)	A 6 1 K	31/506
A 6 1 K	31/454 (2006.01)	A 6 1 K	31/519
A 6 1 K	31/131 (2006.01)	A 6 1 K	31/436
A 6 1 K	31/136 (2006.01)	A 6 1 K	31/498
A 6 1 K	31/255 (2006.01)	A 6 1 K	31/37
		A 6 1 K	31/454
		A 6 1 K	31/131
		A 6 1 K	31/136
		A 6 1 K	31/255

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

(特許庁注：以下のものは登録商標)

1. テフロン

- (72)発明者 バード, ジョン シー .
アメリカ合衆国 オハイオ州 4 3 2 0 1 , コロンバス , ノースハイストリート 1 5 2 4
- (72)発明者 グッドウィン, トーマス イー .
アメリカ合衆国 アーカンソー州 7 2 0 3 2 , コンウェー , ワシントンアベニュー 1 6 0 0
- (72)発明者 エルガマル, オラ
アメリカ合衆国 オハイオ州 4 3 2 0 1 , コロンバス , ノースハイストリート 1 5 2 4
- (72)発明者 ハートライン, エリン
アメリカ合衆国 オハイオ州 4 3 2 0 1 , コロンバス , ノースハイストリート 1 5 2 4
- (72)発明者 アブドゥラヒム, ムアッド
アメリカ合衆国 アーカンソー州 7 2 0 3 2 , コンウェー , ワシントンアベニュー 1 6 0 0
- (72)発明者 ベネット, チャド イー .
アメリカ合衆国 オハイオ州 4 3 0 6 5 , パウウェル , ハルヴァーストンロード 2 6 1
- (72)発明者 ヴィブート, サンディップ マドフカ
アメリカ合衆国 オハイオ州 4 3 2 0 2 , コロンバス , ウェストドッドリッジストリート 1 1
6 , アpartment ディー

F ターム(参考) 4C076 AA95 CC07 CC41 EE41 EE59

4C084 AA19 BA44 CA04 DA11 DA38 DA53 MA02 NA05 ZA011 ZA012
ZA021 ZA022 ZA201 ZA202 ZA221 ZA222 ZA331 ZA332 ZA361 ZA362
ZA441 ZA442 ZA511 ZA512 ZA531 ZA532 ZA551 ZA552 ZA681 ZA682
ZA751 ZA752 ZA811 ZA812 ZA891 ZA892 ZA921 ZA922 ZA941 ZA942
ZA961 ZA962 ZB071 ZB072 ZB081 ZB082 ZB111 ZB112 ZB151 ZB152
ZB211 ZB212 ZB261 ZB262 ZB271 ZB272 ZC201 ZC202 ZC351 ZC352
ZC751 ZC752

4C085 AA14 BB36 CC23 EE03 GG02

4C086 AA01 AA02 AA03 BC22 BC29 BC42 BC43 BC50 BC51 BC64
CA01 CB05 CB22 DA10 DA38 GA07 GA08 GA12 GA13 GA14
GA16 MA01 MA02 MA03 MA04 MA05 NA05 NA14 ZA01 ZA02
ZA20 ZA22 ZA33 ZA36 ZA44 ZA51 ZA53 ZA55 ZA68 ZA75
ZA81 ZA89 ZA92 ZA94 ZA96 ZB07 ZB08 ZB11 ZB15 ZB21
ZB26 ZB27 ZC20 ZC35 ZC75

4C206 AA01 AA02 FA01 FA31 JA04 KA01 MA02 MA03 MA04 MA05
NA05 ZA01 ZA02 ZA20 ZA22 ZA33 ZA36 ZA44 ZA51 ZA53
ZA55 ZA68 ZA75 ZA81 ZA89 ZA92 ZA94 ZA96 ZB07 ZB08
ZB11 ZB15 ZB21 ZB26 ZB27 ZC20 ZC35 ZC75