

(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2009-523408

(P2009-523408A)

(43) 公表日 平成21年6月25日(2009.6.25)

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
C 1 2 Q 1/02 (2006.01)	C 1 2 Q 1/02	2 G 0 4 5
G O 1 N 33/15 (2006.01)	G O 1 N 33/15	Z 4 B 0 6 3
G O 1 N 33/50 (2006.01)	G O 1 N 33/50	Z 4 C 0 6 3
C O 7 D 239/48 (2006.01)	C O 7 D 239/48	4 C 0 8 6
C O 7 D 401/12 (2006.01)	C O 7 D 401/12	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 221 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2008-543338 (P2008-543338)	(71) 出願人	506392470 ジェラルド・エム・ハウシー
(86) (22) 出願日	平成18年11月24日 (2006.11.24)		アメリカ合衆国・ミシガン・48034・
(85) 翻訳文提出日	平成20年7月23日 (2008.7.23)		サウスフィールド・ストリームウッド・レ
(86) 国際出願番号	PCT/US2006/045394		ーン・28520
(87) 国際公開番号	W02007/062213	(74) 代理人	100064908
(87) 国際公開日	平成19年5月31日 (2007.5.31)		弁理士 志賀 正武
(31) 優先権主張番号	60/739,477	(74) 代理人	100089037
(32) 優先日	平成17年11月23日 (2005.11.23)		弁理士 渡邊 隆
(33) 優先権主張国	米国 (US)	(74) 代理人	100108453
(31) 優先権主張番号	60/739,476		弁理士 村山 靖彦
(32) 優先日	平成17年11月23日 (2005.11.23)	(74) 代理人	100110364
(33) 優先権主張国	米国 (US)		弁理士 実広 信哉
(31) 優先権主張番号	60/741,767		
(32) 優先日	平成17年12月2日 (2005.12.2)		
(33) 優先権主張国	米国 (US)		

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 タンパク質モジュレーターを同定、合成、最適化および解析する化合物群および方法群

(57) 【要約】

本発明は、自然発生的内因性タンパク質ならびに内因性タンパク質の一部の変異形態の両方を含むタンパク質の抑制剤または活性化剤である化合物を同定、合成、最適化および解析する方法群、およびかかる変異体を同定する新規の方法群に関する。該方法は、ヒット同定、リード最適化、生物学的解析、および毒性化合物の急速排除における改善を通して、薬剤発見および作製プロセスの単純化により、治療効果のある薬剤として期待される化合物の同定および開発を推進する。実現することによって、効率性が増進することから、薬剤発見のプロセスにおける全体的なコスト削減につながる。

【特許請求の範囲】**【請求項 1】**

タンパク質の抑制剤であり、対応するフェノレスポンス [phenoresponse] を調節する第 1 の化合物と比較して、改善された細胞特異性を有する化合物を同定する方法であって、

- a) 前記第 1 の化合物で処理を施した被検細胞のフェノレスポンス [phenoresponse] の調節を測定するステップと、
- b) 前記第 1 の化合物で処理を施した対照細胞のフェノレスポンス [phenoresponse] の調節を測定するステップと、
- c) 被検化合物で処理を施した前記被検細胞のフェノレスポンス [phenoresponse] の調節を測定するステップと、
- d) 前記被検化合物で処理を施した前記対照細胞のフェノレスポンス [phenoresponse] の調節を測定するステップと、
- e) 前記第 1 の化合物の前記細胞特異性の差、および前記被検化合物の前記細胞特異性の差を決定するステップと、
- f) 前記被検化合物の前記細胞特異性の差が、前記第 1 の化合物の前記細胞特異性の差よりも大きい場合、改善された細胞特異性を有するとして、前記被検化合物を同定するステップと、を含む、方法。

10

【請求項 2】

前記細胞特異性の差は、前記対照細胞の IC_{50} を、前記被検細胞の IC_{50} で割ること

20

【請求項 3】

タンパク質の活性化剤であり、対応するフェノレスポンス [phenoresponse] を調節する第 1 の化合物と比較して、改善された細胞特異性を有する化合物を同定する方法であって、

- a) 前記第 1 の化合物で処理を施した被検細胞のフェノレスポンス [phenoresponse] の調節を測定するステップと、
- b) 前記第 1 の化合物で処理を施した対照細胞のフェノレスポンス [phenoresponse] の調節を測定するステップと、
- c) 被検化合物で処理を施した前記被検細胞のフェノレスポンス [phenoresponse] の調節を測定するステップと、
- d) 前記被検化合物で処理を施した前記対照細胞のフェノレスポンス [phenoresponse] の調節を測定するステップと、
- e) 前記第 1 の化合物の前記細胞特異性の差、および前記被検化合物の前記細胞特異性の差を決定するステップと、
- f) 前記被検化合物の前記細胞特異性の差が、前記第 1 の化合物の前記細胞特異性の差よりも大きい場合、改善された細胞特異性を有するとして、前記被検化合物を同定するステップと、を含む、方法。

30

【請求項 4】

前記細胞特異性の差は、前記被検細胞の IC_{50} を、前記対照細胞の IC_{50} で割ること

40

【請求項 5】

タンパク質の抑制剤であり、対応するフェノレスポンス [phenoresponse] を調節する第 1 の化合物の最適化を改善する方法であって、

- a) 被検細胞のフェノレスポンス [phenoresponse] における、前記第 1 の化合物の IC_{50} を測定するステップと、
- b) 対照細胞のフェノレスポンス [phenoresponse] における、前記第 1 の化合物の IC_{50} を測定するステップと、
- c) 前記被検細胞のフェノレスポンス [phenoresponse] における、前記第 1 の化合物と同一骨格を共有する被検化合物の IC_{50} を測定するステップと、

50

d) 前記対照細胞のフェノレスポンス [phenoresponse] における、前記被検化合物の IC_{50} を測定するステップと、

e) 前記被検化合物の前記細胞特異性の差が、前記第 1 の化合物の前記細胞特異性の差よりも大きい場合、前記第 1 の化合物の改良型として、前記被検化合物を同定するステップと、を含む、方法。

【請求項 6】

前記タンパク質は、対応するアミノ酸位において、対応するスレオニンからイソロイシンへの突然変異を含む、P210^{Bcr-Abl-T315I} または p190^{Bcr-Abl} である、請求項 5 に記載の方法。

【請求項 7】

タンパク質の活性化剤であり、対応するフェノレスポンス [phenoresponse] を調節する第 1 の化合物の最適化を改善する方法であって、

a) 被検細胞のフェノレスポンス [phenoresponse] における、前記第 1 の化合物の IC_{50} を測定するステップと、

b) 対照細胞のフェノレスポンス [phenoresponse] における、前記第 1 の化合物の IC_{50} を測定するステップと、

c) 前記被検細胞のフェノレスポンス [phenoresponse] における、前記第 1 の化合物と同一骨格を共有する被検化合物の IC_{50} を測定するステップと、

d) 前記対照細胞のフェノレスポンス [phenoresponse] における、前記被検化合物の IC_{50} を測定するステップと、

e) 前記被検化合物の前記細胞特異性の差が、前記第 1 の化合物の前記細胞特異性の差よりも大きい場合、前記第 1 の化合物の改良型として、前記被検化合物を同定するステップと、を含む、方法。

【請求項 8】

ステップ (e) の前記最適化された化合物を選択するステップと、ステップ (a) ~ (d) を繰り返すステップと、を含む、請求項 5 ~ 7 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 9】

前記タンパク質はセラムテインである、請求項 5 ~ 7 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 10】

前記被検化合物は、前記第 1 化合物に比べ、より高い IC_{50} 値を有する、請求項 5 ~ 7 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 11】

前記被検化合物は、前記第 1 化合物に比べ、より低い IC_{50} 値を有する、請求項 5 ~ 7 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 12】

物質が、検知可能なフェノレスポンス [phenoresponse] を誘発することができる、タンパク質の特異的抑制剤であるかどうかを決定するための方法であって、

a) 前記タンパク質を発現し、前記細胞内の前記タンパク質の存在および機能的活性と関連づけられるフェノレスポンス [phenoresponse] を誘発することができる被検細胞を、前記物質で培養するステップと、

b) 前記タンパク質を低レベルで発現するか、または前記タンパク質を発現せず、前記細胞内の前記タンパク質の存在および機能的活性と関連づけられる検知可能なフェノレスポンス [phenoresponse] をより低い程度で誘発することができる、あるいは全く誘発しない対照細胞を培養するステップと、

c) 前記物質で処理を施した前記被検細胞の前記フェノレスポンス [phenoresponse] と、前記物質で処理を施した前記対照細胞の前記フェノレスポンス [phenoresponse] を比較するステップと、

d) 前記物質が、前記被検細胞の前記フェノレスポンス [phenoresponse] を、前記対照細胞より大きい程度で調節することができる場合、前記物質は前記タンパク質の特異的抑制剤であることを決定するステップと、を含む、方法。

【請求項 13】

物質が、検知可能なフェノレスポンス [phenoresponse] を誘発することができる、タンパク質の特異的活性化剤であるかどうかを決定するための方法であって、

a) 前記タンパク質を発現し、前記細胞内の前記タンパク質の存在および機能的活性と関連づけられるフェノレスポンス [phenoresponse] を誘発することができる被検細胞を、前記物質で培養するステップと、

b) 前記タンパク質を低レベルで発現するか、または前記タンパク質を発現せず、前記細胞内の前記タンパク質の存在および機能的活性と関連づけられる検知可能なフェノレスポンス [phenoresponse] をより低い程度で誘発することができる、あるいは全く誘発しない対照細胞を培養するステップと、

c) 前記物質で処理を施した前記被検細胞の前記フェノレスポンス [phenoresponse] と、前記物質で処理を施した前記対照細胞の前記フェノレスポンス [phenoresponse] を比較するステップと、

d) 前記物質が、前記被検細胞の前記フェノレスポンス [phenoresponse] を、前記対照細胞よりも大きい程度で調節することができる場合、前記物質は前記タンパク質の特異的活性化剤であることを決定するステップと、を含む、方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連出願の相互参照

本願は、2005年5月23日に出願されたPCT/US2005/18412の一部継続出願である、2006年8月29日に発明された特許協力条約に基づく国際出願PCT/US06/33890の一部継続出願であり、2005年11月23日出願の米国特許出願番号60/739,477、2005年11月23日出願の米国特許出願番号60/739,476、2005年12月2日出願の米国特許出願番号60/741,767、2005年12月16日出願の米国特許出願番号60/751,030、2006年3月13日出願の米国特許出願番号60/783,106、2006年3月23日出願の米国特許出願番号60/785,904、2006年3月23日出願の米国特許出願番号60/785,817、および、2006年4月4日出願の米国特許出願番号60/789,379への優先権を主張するものである。

【0002】

発明の技術分野

本発明は、自然発生的内因性タンパク質ならびに内因性タンパク質の一部変異形態の両方を含むタンパク質の抑制剤または活性化剤である化合物を同定、合成、最適化および解析する方法群、およびかかる変異体を同定する新規の方法群に関する。該方法は、ヒット同定、リード最適化、生物学的解析、および毒性化合物の急速排除における改善を通して、薬剤発見および作製プロセスの単純化により、治療効果のある薬剤として期待される化合物の同定および開発を推進する。実現することによって、効率性が増進することから、薬剤発見のプロセスにおける全体的なコスト削減につながる。

【背景技術】

【0003】

発明の背景

ヒト細胞に存在する選択されたタンパク質標的に関する現代新薬剤の発見/作製方法の重要な構成要素は以下を含む。

1. 選択された標的タンパク質を抑制あるいは活性する「ヒット」化合物の同定（これらの目的におけるヒットとは、所与のアッセイにおいて陽性結果が得られ、研究者が望む効果および薬理学的特性の一部を有する化合物と定義される。しかしながら、現代の薬学研究において、ヒットは実質上のさらなる修飾無くして、事実上最終的な臨床候補になることはない。）

2. さらなる研究および初期のヒット化合物の改良のための基礎となるリード化合物の選

10

20

30

40

50

択

3. 主に、標的タンパク質に対するリード化合物の抑制あるいは活性化特性を改善することを目的とするが、ならびにバイオアベイラビリティ、血中濃度半減期を改善し、あるいは毒性を減少させるような一連の化学修飾を実施することによる、リード化合物の最適化（その化学構造は、最初のヒット化合物に関連するか、あるいは一致する）

4. 一部が標的タンパク質自体に緊密に関連する（タンパク質ファミリーのその他の構成員など）その他の非標的タンパク質と比較して、選択された標的タンパク質の関連特異性および選択性を決定するために、所与リード化合物（最適化リードを含む）の生物活性のスペクトルを解析

5. 用量範囲、発癌性、吸収、分布、代謝、排出、薬物動態、経口バイオアベイラビリティ（所望される場合）、薬力学、毒性、および関連パラメータを評価するようにデザインされた *in-vitro* および *in-vivo* 動物研究

6. 有志で構成された健康な被験者および可能性のある治療上の処置が有益である疾病に罹患する患者を対象にした臨床試験

【0004】

本発明は、上記に所与されるステップ1~4を大幅に改善する、新規アプローチに関する。方法は、現在使用されている標準的で洗練性の劣るアプローチを用いて同定、最適化あるいは精製される典型的実験的薬剤に比べ、大幅に効果的かつ毒性の低い化合物を作製および最適化するために適用されることができる。

本明細書に記載される手法は、熟練研究者が、人間が罹患する疾病に重要な特異的タンパク質を標的とする新薬剤を作製するために必要なツールを提供する予測可能かつ信頼性のある手法を発明すると同時に、薬剤発見/開発プロセスにかかる時間および莫大なコストを削減することで、「薬剤の発見」プロセスを1つ以上の的確な意味で「医薬品作製」プロセスとして説明することのできるプロセスに転換する、高度で新規の製薬技術を開発する集中的な取り組みの一貫として開発されてきた。

患者における薬剤耐性の進行は、あらゆる種の薬剤を用いた慢性治療、特に癌や感染症の治療領域において、最も重要である。ある種の薬剤耐性現象を媒介する分子機序が明らかにされているが、その他の場合では獲得耐性も初回耐性の仕組みも現在のところまだ解明されていない。

【0005】

癌治療の領域において関連があると当初考えられていた獲得薬剤耐性の1つの機序は、糖タンパク質（P-gp）として知られるあるタンパク質の発現増加に関連している。P-gpは、細胞膜に存在し、薬剤流出ポンプとして機能する。このタンパク質は、多くの古典的抗がん剤を含む有毒な化学剤を細胞から流出させる能力を持っている。その結果、糖タンパク質の上方調節は通常、複数の薬剤に対する耐性をもたらす。腫瘍細胞における糖タンパク質の上方調節は、有毒な化学剤による損傷を防ぐために哺乳動物の細胞において進化した防御機序を象徴するものである。P-gpに類似した機能を持つその他の関連薬剤耐性タンパク質が同定されており、それらにはMRP1およびABC G2のような複数の薬剤に対する耐性に関連するタンパク質族が含まれる。いずれにしても、ある標的タンパク質に対し特異性を持ち有毒性の低い化合物が開発され、臨床的に重要な薬剤耐性における、糖タンパク質および関連ATP-結合カセット（ABC）トランスポータータンパク質群の重要性は、減少した。

【0006】

また別の獲得薬剤耐性の分子機序は、最初に投与した薬剤がその標的に対し依然として効果を示している場合であっても代替のシグナル経路が細胞の継続生存および代謝の原因であるとするものである。さらに、薬剤の細胞内代謝における改変は、治療効果の喪失にもつながる可能性がある。加えて、遺伝子発現における変化および遺伝子増幅事象が起こる可能性があり、その結果、所与の標的タンパク質の発現が減少あるいは上昇し、同じ効果を維持するために投与量を増やす必要が多くの場合に生じてくる（AdcockおよびLane, 2003）。

10

20

30

40

50

【0007】

突然変異により誘発される薬剤耐性は、感染疾患領域で頻繁に起こる事象である。例えば、ヒト免疫不全症（HIV）ウィルスゲノムにおいてコード化されるウィルス性逆転写酵素あるいはウィルス性プロテアーゼのどちらかを抑制する薬剤が数種開発された。HIVに感染したAIDS患者を、例えば、ある逆転写酵素抑制剤を用いて繰り返し治療すると、最終的には、当該薬剤に対し感受性の低い当該ウィルスの突然変異型を増やすことになることが、文献において十分に確立されている。逆転写酵素をコード化する遺伝子において生じた突然変異により、当該酵素の突然変異型が薬剤の影響を受けにくいものとなる。

HIV治療中に薬剤耐性が現れることは、HIVゲノムに誤りが導入される率を考えれば、驚くに値しない。HIV逆転写酵素は、特に誤りが起こりやすい傾向があるとして知られており、その正突然変異率は、複製サイクル1回あたりの塩基ペアあたり約 3.4×10^{-5} 回である（Manskyら, J. Virol. 69: 5087-94 (1995)）。しかし、哺乳類の細胞にコード化されている内因性遺伝子の類似突然変異率は、累乗数で1つ分低い。

【0008】

新しい証拠により、薬剤耐性が薬剤標的をコード化する遺伝子に関連した突然変異事象からも起こり得るということが示されている（Gorreら, Science, 2001、PCT/US02/18729）。この場合、患者を特異的治療用物質、例えば特異的対象タンパク質（POIあるいは「標的」タンパク質）を標的とする所与の抗がん剤に晒した後、当該治療用物質の標的であるタンパク質をコード化する遺伝子内で起こった突然変異を持った細胞群の成長が起こる。この細胞集団の成長が、薬剤耐性を持つPOIを発生させる突然変異を既に持った、低い割合で患者の体内に既に存在していた細胞に起因するのか、あるいはそのような突然変異が、動物あるいはヒトを前記POIを活性化あるいは抑制する能力のある治療用物質に晒している間にあるいは晒した後に、新たに起こるのかは、現在のところ不明である。いずれにしても、そのような突然変異事象は、前記治療用物質による影響を受ける度合いが低いかあるいはおそらく全く影響を受けない突然変異タンパク質（下記にtheramutain [セラムテイン]として定義する）に帰着する。

慢性骨髄性白血病（CML）は、当該疾患の安定期および慢性期に細胞分化の能力を保持する骨髄性始原細胞の過剰増殖を特徴とする。多くの証拠により、Ablチロシンキナーゼの不調整が、ある型のCMLにおいて、原因となる発癌遺伝子であることがわかっている。Ablチロシンキナーゼの不調整は一般的に、フィラデルフィア染色体（Ph）として知られる染色体の転座と関連しており、この転座の結果として、アベルソンチロシンキナーゼに融合したBCR遺伝子生成物から成る融合タンパク質の発現が起こり、チロシンキナーゼ活性を有するp210^{Bcr-Abl}を形成する。当該BCR遺伝子の異なる切断点から発生するp190^{Bcr-Abl}と名づけられた関連融合タンパク質は、フィラデルフィア染色体が陽性（Ph+）の急性リンパ性白血病（ALL）患者に起こることが報告されている（Melo, 1994、Ravandiら, 1999）*¹。転換は、RAS、MYC、およびJUNに関連するシグナル経路を含む複数のシグナル経路の活性化に起因すると思われる。イマチニブメシレート（「STI-571」あるいは「グリベック（登録商標）」）は、AblのキナーゼドメインのATP結合部位を標的とする2-フェニルアミノピリミジンである（Drukerら, NEJM 2001, p. 1038）。次いで、その他の方法により、このイマチニブメシレートは、血小板由来成長因子（PDGF）受容体およびキットチロシンキナーゼの抑制剤であることが発見され、後者は消化管間質腫瘍の発生に関連している（下記を参照せよ）。

【0009】

所与の内因性細胞タンパク質に対し特異性を有する抑制剤を用いた治療中に、その内因性細胞タンパク質に対応する内因性遺伝子における突然変異が、その細胞機能が抑制剤に対し耐性を有するタンパク質変異体の発現につながる可能性があるということは、最近ま

10

20

30

40

50

で観察されていなかった*²。Charles Sawyersおよびその共同研究者等による研究(Gorreら, Science 293: 876-80 (2001)、PCT/US02/18729)により、p210^{BCR-ABL}チロシンキナーゼ(すなわち、STI-571)を抑制する能力のある薬剤を用いて患者を治療すると、その後、前記患者の体内に臨床的に重要な細胞群が発生し、この細胞群はアベルソンチロシンキナーゼドメインを含むp210^{BCR-ABL}発癌標的タンパク質をコードする遺伝子における突然変異を持つということが初めて実証された。多様なそのような突然変異は、グリベックを用いた治療に対し、元来の発癌バージョンに比べてより反応しにくいp210^{BCR-ABL}の突然変異型を発生させた。特に、発生した突然変異は、突然変異タンパク質キナーゼの元来の基質の特異性のある程度維持しながら、突然変異タンパク質に、タンパク質キナーゼ抑制薬剤の効果に対する比較的な耐性をもたらした。Gorreらの研究が報告される前は、一般的に当業者の間では、STI-571のようなアベルソンタンパク質キナーゼを抑制する化合物に晒された患者の体内で観察される種の耐性は、先に記したその他の薬剤耐性機序のひとつあるいはそれ以上に起因するか、あるいはその他の未知の機序によって起こるのであろうが、いずれにしても、前記の耐性は、薬剤の標的POIとは全く異なった標的(タンパク質あるいはその他)に関するであろうと考えられていた。

10

【非特許文献1】Adcock, I.M., Lane, S.J. Mechanisms of Steroid Action and Resistance in Inflammation. Journal of Endocrinology, Volume 178 (September 2003) Pages 347-355

20

【非特許文献2】Allen, P.B., Wiedemann, L.M. An Activating Mutation in the ATP Binding Site of the ABL Kinase Domain. The Journal of Biological Chemistry, Volume 271 (August 9, 1996) Pages 19585-19591

【非特許文献3】Barthe, C., Cony-Makhoul, P., Melo, J.V., Reiffers, J., Mahon, F.X. Roots of Clinical Resistance to STI-571 Cancer Therapy. Science, Volume 293 (September 21, 2001) Page 2163a

30

【非特許文献4】Branford, S., Rudzki, Z., Walsh, S., Grigg, A., Arthur, C., Taylor, K., Hermann, R., Lynch, K.P., Hughes, T.P. High Frequency of Point Mutations Clustered Within the Adenosine Triphosphate-Binding Region of BCR/ABL in Patients with Chronic Myeloid Leukemia or Ph-positive Acute Lymphoblastic Leukemia Who Develop Imatinib (STI571) Resistance. Blood, Volume 99 (May 1, 2002) Pages 3472-3475

40

【非特許文献5】Burbaum, J.J., Ohlmeyer, M.H., Reader, J.C., Henderson, I., Dillard, L.W., Li, G., Randle, T.L., Sigal, N.H., Chelsky, D., Baldwin, J.J. A paradigm for drug discovery employing encoded combinatorial libraries. Proceedings of the National Academy of Science USA, Volume 92 (June 20, 1995) Pages 6027-6031.

50

- 【非特許文献6】Carter, T.A., Wodicka, L.M., Shah, N.P., Velasco, A.M., Fabian, M.A., Treiber, D.K., Milanov, Z.V., Atteridge, C.E., Biggs, W.H. 3rd, Edeen, P.T., Floyd, M., Ford, J.M., Grotzfeld, R.M., Herrgard, S., Insko, D.E., Mehta, S.A., Patel, H.K., Pao, W., Sawyers, C.L., Varmus, H., Zarrinkar, P.P., Lockhart, D.J. Inhibition of drug-resistant mutants of ABL, KIT, and EGF receptor kinases. Proceedings of the National Academy of Science U S A, Volume 102 (August 2, 2005) Pages 11011-11016. 10
- 【非特許文献7】Corbin, A. S., Buchdunger, E., Pascal, F., Druker, B. J. Analysis of the Structural Basis of Specificity of Inhibition of the Abl Kinase by STI571. The Journal of Biological Chemistry, Volume 277 (August 30, 2002) Pages 32214-32219 20
- 【非特許文献8】Cunningham, B.C., De Vos, A.M., Mulkerin, M.G., Ulltsch, M, Wells, J.A. Selecting Ligand Agonists and Antagonists. U.S. Patent 5,506,107 (April 9, 1996)
- 【非特許文献9】Cunningham, B.C., Wells, J.A., Clark, R. G., Olson, K., Fuh, G.G. Method for Inhibiting Growth Hormone Action. U.S. Patent 6,004,931 (December 21, 1999) 30
- 【非特許文献10】Daley, G. Q., Van Etten, R. A., Baltimore, D. Induction of Chronic Myelogenous Leukemia in Mice by the P210 bcr/abl Gene of the Philadelphia Chromosome. Science, Volume 247 (February 16, 1990) Pages 824-830
- 【非特許文献11】Druker, B. J., M.D., Talpaz, M., M.D., Resta, D.J., R.N., Peng, B., Ph.D., Buchdunger, E., Ph.D., Ford, J.M., M.D., Lydon, N. B., Ph.D., Kantarjian, H., M.D., Capdeville, R., M.D., Ohno-Jones, S., B.S., Sawyers, C. L., M.D. Efficacy and Safety of a Specific Inhibitor of the BCR-ABL Tyrosine Kinase in Chronic Myeloid Leukemia. The New England Journal of Medicine, Volume 344 (April 5, 2001) Pages 1031-1037 40
- 【非特許文献12】Druker, B. J., Tamura, S., Buchdunger, E., Ohno, S., Segal, G.M., Fanning, S., Zimmermann, J., Lydon, N.B. Eff 50

- ects of a Selective Inhibitor of the Abl Tyrosine Kinase on the Growth of Bcr - Abl Positive Cells. Nature Medicine, Volume 2 (May 1996) Pages 561 - 566
- 【非特許文献13】Druker, B.J., M.D., Sawyers, C.L., M.D., Kantarjian, H., M.D., Resta, D.J., R.N., Reese, S.F., M.D., Ford, J.M., M.D., Capdeville, R., M.D., Talpaz, M., M.D. Activity of a Specific Inhibitor of the BCR - ABL Tyrosine Kinase in the Blast Crisis of Chronic Myeloid Leukemia and Acute Lymphoblastic Leukemia with the Philadelphia Chromosome. The New England Journal of Medicine, Volume 344 (April 5, 2001) Pages 1038 - 1042 10
- 【非特許文献14】Faderl, S., M.D., Talpaz, M., M.D., Estrov, Z., M.D., O'Brien, S., M.D., Kurzrock, R., M.D., Kantarjian, H. M., M.D. The Biology of Chronic Myeloid Leukemia. The New England Journal of Medicine, Volume 341 (July 15, 1999) Pages 164 - 172 20
- 【非特許文献15】Foreman, J. C. and Johansen, T. Textbook of Receptor Pharmacology. CRC Press, 2002; Boca Raton
- 【非特許文献16】Gambacorti - Passerini, C., Barni, R., Le Coutre, P., Zucchetti, M., Cabrita, G., Cleris, L., Rossi, F., Gianazza, E., Brueggen, J., Cozens, R., Pioltelli, P., Pogliani, E., Corneo, G., Formelli, F., D'Incalci, M. Role of β 1 Acid Glycoprotein in the In Vivo Resistance of Human BCR - ABL+ Leukemic Cells to the Abl Inhibitor STI571. Journal of the National Cancer Institute, Volume 92 (October 18, 2000) Pages 1641 - 1650. 30
- 【非特許文献17】Goodnow, R.A., Jr., Guba, W., Haap, W. Library design practices for success in lead generation with small molecule libraries. Combinatorial Chemistry and High Throughput Screening, Volume 6 (November 2003) Pages 649 - 660. 40
- 【非特許文献18】Gorre, M.E., Mohammed, M., Ellwood, K., Hsu, N., Paquette, R., Rao, P.N., Sawyers, C.L. Clinical Resistance to STI - 571 Cancer Therapy Caused by BCR - ABL Gene Mutation or Amplification. Science, Volume 293 (August 3, 2001) Pages 876 - 880.
- 【非特許文献19】Hanke, J.H., Gardner, J.P., Dow 50

, R.L., Changelian, P.S., Brissette, W.H., Weringer, E.J., Pollok, B.A., Connolly, P.A. Discovery of a novel, potent, and Src family-selective tyrosine kinase inhibitor. Study of Lck- and FynT-dependent T cell activation. *Journal of Biological Chemistry*, Volume 271 (January 1996) Pages 695-701.

【非特許文献20】Hofmann, W. K., Jones, L.C., Lemp, N.A., DeVos, S., Gschaidmeier, H., Hoelzer, D., Ottmann, O. G., Koeffler, H. P. Ph+ Acute Lymphoblastic Leukemia Resistant to the Tyrosine Kinase Inhibitor STI571 has a Unique BCR-ABL Gene Mutation. *Blood*, Volume 99 (March 1, 2002) Pages 1860-1862.

【非特許文献21】Hou, Y.Y., Tan, Y.S., Sun, M.H., Wei, Y.K., Xu, J.F., Lu, S.H., A-Ke-Su, S.J., Zhou, Y.N., Gao, F., Zheng, A.H., Zhang, T.M., Hou, W.Z., Wang, J., Du, X., Zhu, X.Z. C-kit Gene Mutation in Human Gastrointestinal Stromal Tumors. *World Journal of Gastroenterology*, Volume 10 (May 1, 2004) Pages 1310-1314.

【非特許文献22】Housey GM. Method of Screening for Protein Inhibitors and Activators. U.S. Patent 4,980,281 (December 25, 1990)

【非特許文献23】Housey GM, Johnson MD, Hsiao WL, O'Brian CA, Murphy JP, Kirschmeier P, Weinstein IB. Overproduction of protein kinase C causes disordered growth control in rat fibroblasts. *Cell*, Volume 52 (February 12, 1988) Pages 343-54.

【非特許文献24】Kerkela, R., Grazette, L., Yacobi, R., Iliescu, C., Patten, R., Beahm, C., Walters, B., Shevtsov, S., Pesant, S., Clubb, F.J., Rosenzweig, A., Salomon, R.N., Van Etten, R.A., Alroy, J., Durand, J.B., Force, T. Cardiotoxicity of the cancer therapeutic agent imatinib mesylate. *Nature Medicine*, Volume 12 (August 2006) Pages 908-916.

【非特許文献25】Knight, Z.A., Shokat, K.M. Features of Selective Kinase Inhibitors. *Chemistry and Biology*, Volume 12 (June 2005) Pages 621-637.

【非特許文献26】La Rosee, P., Corbin, A. S., Stoffregen, E. P., Deininger, M.W., Druker, B. J. Activity of the Bcr-Abl Kinase

10

20

30

40

50

- Inhibitor PD180970 Against Clinically Relevant Bcr-Abl Isoforms That Cause Resistance to Imatinib Mesylate (Gleevec, STI-571). *Cancer Research*, Volume 62 (December 15, 2002) Pages 7149-7153
- 【非特許文献27】Le Coutre, P., Tassi, E., Varela-Garcia, M., Barni, R., Mologni, L., Cabrita, G., Marchesi, E., Supino, R., Gambacorti-Passerini, C. Induction of Resistance to the Abelson Inhibitor STI571 in Human Leukemic Cells Through Gene Amplification. *Blood*, Volume 95 (March 1, 2000) Pages 1758-1766 10
- 【非特許文献28】Leonard, G.D., Fojo, T., Bates, S.E. The Role of ABC Transporters in Clinical Practice. *The Oncologist*, Volume 8 (2003) Pages 411-424
- 【非特許文献29】Loutfy, M.R., Walmsley, S.L. Salvage Antiretroviral Therapy in HIV Infection. *Expert Opinion*, Volume 3 (February 2002) Pages 81-90 20
- 【非特許文献30】Lynch, T.J., M.D., Bell, D.W., Ph.D., Sordella, R., Ph.D., Gurubhagavata, S., M.D., Okimoto, R.A., B.S., Branigan, B.W., B.A., Harris, P.L., M.S., Hasserlat, S.M., B.A., Supko, J.G., Ph.D., Haluska, F.G., M.D., Ph.D., Louis, D.N., M.D., Christiani, D.C., M.D., Settleman, J., Ph.D., Haber, D.A., M.D., Ph.D. Activating Mutations in the Epidermal Growth Factor Receptor Underlying Responsiveness of Non-Small-Cell Lung Cancer to Gefitinib. *The New England Journal of Medicine*, Volume 350 (May 20, 2004) Pages 2129-2139 30
- 【非特許文献31】Mahon, F. X., Deininger, M. W.N., Schultheis, B., Chabrol, J., Reiffers, J., Goldman, J.M., Melo, J.V. Selection and Characterization of BCR-ABL Positive Cell Lines with Differential Sensitivity to the Tyrosine Kinase Inhibitor STI571: Diverse Mechanisms of Resistance. *Blood*, Volume 96 (August 1, 2000) Pages 1070-1079 40
- 【非特許文献32】Marx, J. Why a New Cancer Drug Works Well in Some Patients. *Science*, Volume 304 (April 30, 2004) Pages 658-659
- 【非特許文献33】Melo JV, Myint H, Galton DA, Goldman JM. P190BCR-ABL chronic myeloid l 50

- eukaemia: the missing link with chronic myelomonocytic leukaemia? *Leukemia*, Volume 8 (January 1994) Pages 208-11
- 【非特許文献34】Noble, M.E.M., Endicott, J.A., Johnson, L.N. Protein Kinase Inhibitors: Insights into Drug Design from Structure. *Science*, Volume 303 (March 19, 2004) Pages 1800-1805
- 【非特許文献35】O'Hare T, Pollock R, Stoffregen EP, Keats JA, Abdullah OM, Moseson EM, Rivera VM, Tang H, Metcalfe CA 3rd, Bohacek RS, Wang Y, Sundaramoorthi R, Shakespeare WC, Dalgarno D, Clackson T, Sawyer TK, Deininger MW, Druker BJ. Inhibition of wild-type and mutant Bcr-Abl by AP23464, a potent ATP-based oncogenic protein kinase inhibitor: implications for CML. *Blood*, Volume 104 (October 15, 2004) Pages 2532-2539 10
- 【非特許文献36】Paez, J.G., Janne, P.A., Lee, J.C., Tracy, S., Greulich, H., Gabriel, S., Herman, P., Kaye, F.J., Lindeman, N., Boggon, T.J., Naoki, K., Sasaki, H., Fujii, Y., Eck, M.J., Sellers, W.R., Johnson, B.E., Meyerson, M. EGFR Mutations in Lung Cancer: Correlation with Clinical Response to Gefitinib Therapy. *Science Express* (April 29, 2004) Pages 1-4 20
- 【非特許文献37】Ravandi F, Cortes J, Albitar M, Arlinghaus R, Qiang Guo J, Talpaz M, Kantarjian HM. Chronic myelogenous leukaemia with p185 (BCR/ABL) expression: characteristics and clinical significance. *British Journal of Haematology*, Volume 107 (December 1999) Pages 581-586 30
- 【非特許文献38】Sambrook and Russell, *Molecular Cloning: A Laboratory Manual*. Cold Spring Harbor Laboratory Press, New York, 2001, Volumes 1-3
- 【非特許文献39】Sawyers, C.L. M.D. Chronic Myeloid Leukemia. *The New England Journal of Medicine*, Volume 340 (April 29, 1999) Pages 1330-1340. 40
- 【非特許文献40】Sawyers, C.L., Gorre, M.E., Shah, N.P., Nicoll, J. Mutations in the BCR-ABL Tyrosine Kinase Associated with Resistance to STI-571. WO 02/102976 A2 Published December 27, 2002 (PCT/US02/18729 Filed June 14, 2002)
- 【非特許文献41】Schindler, T., Bornmann, W., Pel 50

- licena, P., Miller, W. T., Clarkson, B., Kuriyan, J. Structural Mechanism for STI-571 Inhibition of Abelson Tyrosine Kinase. *Science*, Volume 289 (September 15, 2000) Pages 1938 - 1942
- 【非特許文献42】Senechal, K., Halpern, J., Sawyers, C.L. The CRKL Adaptor Protein Transforms Fibroblasts and Functions in Transformation by the BCR-ABL Oncogene. *The Journal of Biological Chemistry*, Volume 271 (September 20, 1996) Pages 23255 - 23261 10
- 【非特許文献43】Senechal, K., Heaney, C., Druker, B., Sawyers, C.L. Structural Requirements for Function of the Crkl Adapter Protein in Fibroblasts and Hematopoietic Cells. *Molecular and Cellular Biology*, Volume 18 (September 1998) Pages 5082 - 5090.
- 【非特許文献44】Tipping AJ, Baluch S, Barnes DJ, Veach DR, Clarkson BM, Bornmann WG, Mahon FX, Goldman JM, Melo JV. Efficacy of dual-specific Bcr-Abl and Src-family kinase inhibitors in cells sensitive and resistant to imatinib mesylate. *Leukemia*, Volume 18 (August 2004) Pages 1352 - 1356 20
- 【非特許文献45】Von Bubnoff, N., Schnelller, F., Peschel, C., Duyster, J. BCR-ABL Gene Mutations in Relation to Clinical Resistance of Philadelphia-Chromosome-Positive Leukemia to STI571: A Prospective Study. *The Lancet*, Volume 359 (February 9, 2002) Pages 487 - 491 30
- 【非特許文献46】Von Bubnoff, N., Veach DR, Van Der Kuip H, Aulitzky WE, Sanger J, Seipel P, Bornmann WG, Peschel C, Clarkson B, Duyster J. A cell-based screen for resistance of Bcr-Abl positive leukemia identifies the mutation pattern for PD166326, an alternative Abl kinase inhibitor. *Blood*, Volume 105 (February 15, 2005) Pages 1652 - 1659 40
- 【非特許文献47】Wakai, T., Kanda, T., Hirota, S., Ohashi, A., Shirai, Y., Hatakeyama, K. Late Resistance to Imatinib Therapy in a Metastatic Gastrointestinal Stromal Tumour is Associated With a Second KIT Mutation. *British Journal of Cancer*, Volume 90 (June 1, 2004) Pages 2059 - 2061 50

【非特許文献48】Warmuth, M., Mathes, R., Hallek, M. Method for Selecting Enzyme Inhibitors. U.S. Patent Application 2003/0162222 A1 (August 28, 2003)

【非特許文献49】Weigel, U., Meyer, M., Sebald, W. Mutant Proteins of Human Interleukin 2: Renaturation Yield, Proliferative Activity and Receptor Binding. European Journal of Biochemistry, Volume 180 (March 15, 1989) Pages 295-300.

【非特許文献50】Weisberg E, Catley L, Kujawa J, Atadja P, Remiszewski S, Fuerst P, Cavazza C, Anderson K, Griffin JD. Histone deacetylase inhibitor NVP-LAQ824 has significant activity against myeloid leukemia cells in vitro and in vivo. Leukemia, Volume 18 (December 2004) Pages 1951-1963

【非特許文献51】Weisberg, E., Griffin, J. D. Mechanism of Resistance to the ABL Tyrosine Kinase Inhibitor STI 571 in BCR/ABL-Transformed Hematopoietic Cell Lines. Blood, Volume 95 (June 1, 2000) Pages 3498-3505

【非特許文献52】Weisberg E, Manley PW, Breitens tein W, Bruggen J, Cowan-Jacob SW, Ray A, Huntly B, Fabbro D, Fendrich G, Hall-Meyers E, Kung AL, Mestan J, Daley GQ, Callahan L, Catley L, Cavazza C, Azam M, Neuberger D, Wright RD, Gilliland DG, Griffin JD. Characterization of AMN107, a selective inhibitor of native and mutant Bcr-Abl. Cancer Cell, Volume 7 (February 2005) Pages 129-41

【非特許文献53】White, MF, Livingston, JM, Backer, Lauris, V, Dull, TJ, Ullrich A, Kahn, CR. Mutation of the Insulin Receptor at Tyrosine 960 Inhibits Signal Transmission but Does Not Affect Its Tyrosine Kinase Activity. Cell, Volume 54 (August 26, 1988) Pages 641-649

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0010】

従って、それ以外では既存の治療法の標的である臨床的に関連性のある耐性を有するタンパク質突然変異型を治療する能力は、非常に有用である。そのような突然変異タンパク質(下記にtheramut[セラムテイン]として定義する)が、再発性の癌において重要な標的として認識且つ理解されつつあり、さらにその他の疾患においても重要となるであろう。通常効果的な薬剤治療法の前、治療中、さらに治療後に発生するかもしれない、そのような薬剤耐性を有する細胞タンパク質の変異体型に対すし活性を有する治

10

20

30

40

50

療剤のニーズがある。本発明の主たる目的は、熟練研究者が、無細胞放射リガンド結合アッセイなどの旧式の方法に依存することなく、高スループットのスクリーニング装置（HTS）でヒットを同定し、リード化合物を作製および最適化し、さらにそれらの化合物の生物活性のスペクトルを解析するために使用する一般的手法を提供することにある。本発明のその他の主たる目的は、内因的に発生するタンパク質において突然変異により誘発された薬剤耐性を克服する上で有用である、可能性のある治療剤として役立つ化合物群を提供することである。

【課題を解決するための手段】

【0011】

発明の簡単な要約

本明細書に記載される方法は、選択された標的タンパク質を活性あるいは抑制する所与化合物（化学物質、モジュレーター）の能力を測定する手段として、フェノレスポンス [phenoresponse] と称される細胞が持つ定義された規定の特性の調節を利用する、細胞反応性に基づく薬剤の発見および作製システムを構築する。このプロセスを反復して適用することで、本明細書に記載される手法は、タンパク質モジュレーター（本明細書に定義されている通り）を同定し、かかるモジュレーターのリード最適化を実施し、さらにかかるモジュレーターの標的タンパク質特異性および選択性を生物学的に解析するために活用することができる。

【0012】

本明細書に記載される発明は、いずれかの標的タンパク質および真核細胞型と併せて活用されるが、但し、フェノレスポンス [phenoresponse] と称される本発明の必須要素がまず同定され、本明細書の教示に従い活用されることを条件とする。方法の一実施形態は、選択された標的タンパク質の抑制剤あるいは活性化剤を同定する能力を、熟練の研究者に提供する。別の実施形態により、熟練研究者は、可能性のある臨床候補化合物を現実化するために、急速リード最適化研究の実施が可能となる。さらに別の実施形態は、熟練研究者に、特定標的とともに存在する可能性のある明白に別であるが、標的タンパク質と緊密に関連する同一ファミリーの構成員と比較し、所与の標的タンパク質に対して、望まれる程度の特異性ならびに選択性を有する化合物を策定する能力を提供する。承認薬を含む化合物の治療効果の改善は、薬学研究において、重要な再発問題である。広く一般的に使用されているアプローチとして、まず公知の化学構造から始め、その有効性、（標的タンパク質に対する）特異性、あるいは患者の治療効力に関連する他のパラメーターの改善を目的として、その構造に付随的の化学修飾を実施する。一部の場合、出発構造は、公知薬剤であってもよい。その他の場合において、無細胞あるいは一次細胞性スクリーニングアッセイのどちらかを利用して同定される、単に初期スクリーニングヒットであってもよい。さらに別の場合において、化合物は、スクリーニングヒットあるいはその他のモデル構造に基づく最小限の性質により定義され、しばしば「骨格」と称される初期化学構造であってもよい。本発明の目的において、骨格は、同一骨格を共有する代表的な化合物と比較して、1つ以上の側鎖あるいは環置換基が除去されている化学構造として定義される。一例として、表4の第3の化合物は、骨格と考えられてもよい。

【0013】

本発明の重要な貢献は、第1の化合物が、第2の化合物に対して、より改善された細胞特異性を呈するかどうかを決定するために、第2の化合物に対する第1の化合物の細胞特異性の決定と併せて、フェノレスポンス [phenoresponse] を使用することにある。本明細書に記載される発明で初めて報告されるこのアプローチは、従来技術からの抜本的進歩である。従来技術は、化合物の活性化を測定するために精製あるいは組み換え生成タンパク質を活用する無細胞アッセイ系に依存し、標的タンパク質に対する所与化合物の効果を、標的タンパク質に一般的に（緊密にあるいは遠位に）関連するその他のタンパク質に対する効果と比較する。従来技術のアプローチにおけるこの種の例は、Hankesら、1996、Warmuthら、US 2003/0162222 A1、KnightおよびShokat、2005、およびその参考文献を含む文献に多数記載さ

10

20

30

40

50

れている。かかる旧式の無細胞アプローチは、細胞特異性の同定および最適化、ならびに所与の骨格の治療効力において、本発明に比べ顕著に効果が低く、また完全に非効果的である。本発明の大幅な改善は、少なくとも3つの重要要素に起因する。

【0014】

第1に、所与化合物の細胞特性の測定と併せて使用される場合（例えば、そのCSGの決定により測定される）、フェノレスポンス[phenoresponse]の概念により、システムは、標的タンパク質と、改善され、且つより機能的に効果のある方法で、相互作用する化合物の同定が可能となる。

【0015】

第2に、本発明は、標的タンパク質と異なるその他の細胞構成要素（単量あるいはマルチサブユニットタンパク質、タンパク質複合体、タンパク質/核酸複合体など、標的タンパク質が関連するシグナル変換経路の上流あるいは下流成分を含むが、これに限定されない）との相互作用もまた可能であり、特異的シグナル変換経路あるいは標的タンパク質が細胞内でヒト癌の選択された形態など対象の病状を進行させるために機能するシグナル変換経路の周辺で機能する化合物を同定する方法を提供する。ヒトなどの高等生物の細胞に存在するシグナル変換カスケードの複雑性により、現在の技術において、所与の標的タンパク質が細胞内で機能する機構の全容を完全に解明することは至難である。

【0016】

第3に、本発明は、標的タンパク質が機能する病状の根幹にあるシグナル変換経路に関与しない他の非標的タンパク質と交差反応する化合物を排除する。かかる化合物（患者に有害な副作用を及ぼす）を排除する本発明の能力は、対照細胞への影響を本質的に排除するフェノレスポンス[phenoresponse]を用いる、化合物の細胞特異性の直接比較測定によるものである。対照化合物と比較し、所与の被検化合物の効果により、細胞特異性が減少する場合、化合物は即座に排除される。被検化合物が標的タンパク質に対して効果が低いかどうか、あるいは標的タンパク質に関係付けられるフェノレスポンス[phenoresponse]を調節する標的タンパク質のシグナル変換経路に関与しない他の非標的タンパク質と交差反応するか、あるいは単に細胞傷害性であるかどうかは、無関係であり、学究的関心に過ぎない。要点は、被検化合物は治療効果が低く、さらに考慮する対象から排除することができる。これにより、種々の化学構造を評価する際の、研究者の時間と労力が短縮される。無細胞アッセイ系の標的に対し、強力かつ顕著に効果の高い化合物であっても、比較的低いCSG決定を呈する可能性があり、したがって、直ちに排除され、結果、時間と貴重な資源を節約できることを、読者は認識することが重要である。

【0017】

上述した本発明の主な利点は、従来技術に見つけることはできず、従来技術に勝る本質的な改善を本発明に提供する。これらの利点は、可能性のある全ての治療標的タンパク質を適用可能であるが、セラムテインとして公知の難治性、かつ高い薬剤耐性を有する標的タンパク質に特に重要である（WO2005/115992）。

【0018】

本発明の使用の結果、その他の効果の低い化合物に対して、所与の化合物を改善および最適化する問題が大幅に簡潔化かつ向上される。熟練研究者は、承認薬、スクリーニングヒット、あるいは対象のタンパク質を抑制あるいは活性するとされる基本骨格であれ、第1の化合物から始め、第1の化合物を対照目的の出発点として使用するだけでよい。第1の化合物（本明細書において、「出発化合物」あるいは「対照化合物」とも称される）の類似体、同族体、異性体などである付随化合物はその後、当該技術分野では今では一般的である医薬品化学合成の基本法を用いて合成される。これらの化学合成法の一部については、既に本明細書の別項に記載しているが、読者はそれらの手順に関する一般的参照として、Burbaumら、1995およびGoodnowら、2003を参照してもよい。一度付随化合物が合成されると、熟練研究者は無細胞アッセイで獲得された結果を常に参照する従来技術の方法ではなく、化合物とその他のタンパク質の交差反応性を最小限にす

10

20

30

40

50

るため、標的タンパク質およびその他の非標的タンパク質群の新化合物を検査する、本発明の方法を継続して使用する。代わりに、本発明の使用を通じて、熟練の研究者は、本発明のフェノレスポンス [phenoresponse] に基づく細胞性アッセイ系を用いて検査される各化合物のCSG決定から獲得される結果を直接参照することで、出発化合物の化学構造を改善に導くことができる。最も重要なことは、Hankera. (1996)、およびKnight およびShokat (2005) で上記に参照される「キナーゼパネル」を含む、無細胞、精製タンパク質アッセイの結果に継続依存することが完全に排除され、さらに本方法の実施の結果精製される化合物は、表4の薬剤耐性の高いセラムテインp210 Bcr - Abl T315Iに対し効果を呈する本明細書において同定される化合物の活性により示される通り、旧式の方法から獲得される化合物に比べより優れる。所望される場合、熟練研究者が独立検証のために、無細胞系内の結果生成された化合物を独立して検査することを制限することは何もないが、本発明の実施には全く必要がない。

10

【0019】

本発明以前に、細胞反応に基づく薬剤発見システムは、研究中、化合物が実際標的タンパク質に結合することを確証するために、無細胞、精製タンパク質リガンド結合アッセイあるいは酵素アッセイ(標的タンパク質が酵素である場合)を事前に参照することなく、選択された標的タンパク質の抑制剤あるいは活性化剤を同定および等級序列する能力を有することを示していない。

20

【0020】

これらの結果は、初めて、高スループットのスクリーニング装置(HTS)で陽性結果が得られた化合物の所与された標的タンパク質の抑制剤あるいは活性化剤を同定する第1手段として、細胞反応に基づくアッセイ系の使用を示す。これらの結果はまた、一度所与標的タンパク質を活性あるいは抑制可能なヒットあるいはリード化合物が同定されると(本明細書で開示される実施形態を含む任意の方法によって、あるいは従来は無細胞HTS法を介して)、リード最適化プロセス中、次に得られる合成化合物の抑制あるいは活性能力を独立して検証/確定するために、無細胞精製タンパク質アッセイ系に引き続き依存することなく、フェノレスポンス[phenoresponse]に基づく細胞性アッセイ系を利用して、該化合物を完全に化学的に最適化され得る(すなわち、該化合物に対してリード最適化が実施される)ことをも示す。この実施形態のみで、従来は無細胞精製タンパク質アッセイ、放射リガンド結合アッセイなどを用いて、抑制あるいは活性特性を発生および独立して確定するために通常かかる熟練研究者の実質上の時間、労力および莫大な実験資源を節約する。

30

【0021】

この方法は、慢性骨髄性白血病(CML)の発達および進行に関わる発癌タンパク質の特異的突然変異形態を用いて、本明細書において説明される。アベルソンタンパク質キナーゼと称される、発癌形態のタンパク質は、イマチニブメシレートなど特定のチロシンキナーゼ抑制剤の公知標的である。しかしながら、下記に詳細が記載される通り、この標的タンパク質は、イマチニブの抑制効果に耐性を有する突然変異形態で患者に発生することがある。アベルソンキナーゼのかかる形態を、セラムテインと称する。本発明の一実施形態において、所与のセラムテインを抑制あるいは活性できる好適なリード化合物が同定される。本発明の別の実施形態において、リード化合物は最適化される。この方法は、ヒットの同定化、かかるヒットのリード最適化(かかるヒットが初期にどのように同定化されるかに関わらず)、およびノンセラミューティン内因性標的タンパク質に対する化合物の生物学的解析に効果的である。この方法の一般的活用方法は、高い薬剤耐性を有するT315I突然変異を引き起こすアベルソンキナーゼの突然変異形態から成るセラムテインを使用して、示される。

40

【0022】

本発明はさらに、タンパク質の変異体型の抑制剤または活性化剤である薬剤に関する。本発明は、内因性タンパク質の特定の変異体型の抑制剤または活性化剤である薬剤にも関する

50

。特に関心が持たれているのは、突然変異を起こした遺伝子によりコード化される内因性タンパク質の変異体の抑制剤または活性化剤であり、ここで、変異体は多くの場合、当該の突然変異を起こしていない内因性タンパク質の抑制剤または活性化剤として既知である化学剤に晒した後に、変異体は多くの場合発生するかあるいは少なくとも発生したとして最初に同定される。そのようなタンパク質変異体（突然変異を起こしたタンパク質）を、本明細書では「theramut_{in} [セラムテイン]」と呼び、それは、生物において自然発生的に起こる場合もあり（ある場合においては既存の突然変異であることもある）、また前記突然変異体は、前記セラムテインの突然変異を起こしていない型（本明細書では「プロトセラムテイン」と呼ぶ）を抑制する能力のある所与の化学剤により生物が治療を受けた場合に、選択的圧力の結果として起こる場合もある。ある場合においては、プロトセラムテインは、POI（例えば、不調整のため、ある疾患を発生させるタンパク質）の「野生型」形態であってよいということが理解されよう。その他の場合においては、プロトセラムテインは、既に突然変異を起こしていて、それにより前記の先に起こった突然変異の結果として、当該疾患を発生させる「野生型」タンパク質の疾患誘発変異体である。後者のプロトセラムテインの一例は、P210^{B₂C₁R - A₁B₁L}発癌タンパク質であり、スレオニン（T）からイソロイシン（I）への突然変異を部位315において起こしたタンパク質の突然変異型はP210^{B₂C₁R - A₁B₁L - T₃₁₅I}と呼ばれており、セラムテインの一例である。本明細書で使用されているように、「P210^{B₂C₁R - A₁B₁L}」という名称は、「p210^{B₂C₁R - A₁B₁L}」、「野生型B₂C₁R - A₁B₁Lタンパク質」などの語と同義である。

10

20

【0023】

セラムテインは、突然変異を持つ内因性たんぱく質の稀種であり、そのような突然変異により前記タンパク質が、その突然変異を起こしていない対応物を治療上効果的に抑制または活性化すると知られている薬剤に対する耐性を有するようになる。そのようなタンパク質をいくつかコード化する内因性遺伝子が、現在、ある環境下においてそのような突然変異を呈することが知られている。一実施形態において、本発明は、ある種の薬剤耐性を有するアベルソンチロシンキナーゼタンパク質の突然変異体（セラムテイン）を抑制する組成物に関する。このアベルソンチロシンキナーゼタンパク質の突然変異体は、文献では最初にP210 - B₂C₁R - A₁B₁Lと呼ばれており、慢性骨髄性白血病の発生に關与するものである。

30

【0024】

本方法は、特にセラムテインの特異的抑制剤あるいは特異的活性化剤を同定することに関する。「抑制剤」あるいは「活性化剤」（下記の定義を参照せよ）という語が使われている文脈における「特異的」という語は、前記の抑制剤あるいは活性化剤がタンパク質と結合し、タンパク質の細胞機能を抑制あるいは活性化する（この時、当該細胞内の多様なその他のタンパク質あるいは非タンパク質標的と結合、またかかるタンパク質あるいは非タンパク質標的を活性化または抑制しない）ということの意味する。熟練研究者は、あるタンパク質の抑制剤または活性化剤の作用を検討する場合に、「特異的抑制剤」あるいは「特異的活性化剤」という概念および標的タンパク質の「特異性」という関連概念に関しては、医学文献においてある程度の変動があるということをよく承知している。従って、本発明の目的のためには、ある物質が所与の濃度において所与のタンパク質を、抑制あるいは活性化する能力がある場合に、前記物質は、前記タンパク質の「特異的抑制剤」あるいは「特異的活性化剤」である。この時、対応するフェノレスポンス [phenoresponse] が、当該タンパク質を本質的には発現しない対応する対照細胞のフェノレスポンス [phenoresponse] に対し（たとえかかるものがあっても）同じ濃度で認知可能な効果を有することなく、適切に調節されるようにする。

40

【0025】

ある種の実施例においては、ある物質がプロトセラムテインと、それに対応するセラムテインの一つなどの2つの密接に関連するタンパク質のモジュレーターである。他の実施例においては、ある物質がプロトセラムテインおよびセラムテインのモジュレーターであ

50

ることに加えて、その物質が、類似した機能を持つタンパク質の活性をも調節する。先に述べたように、p210^{BcrAbl}チロシンキナーゼを抑制することに加えて、イマチニブメシレートは、ある種の消化管間質腫瘍において過剰発現されるc-キット発癌遺伝子製品（さらにチロシンキナーゼ）、および慢性骨髄単球性白血病（CMML）において発現されるPDGF受容体を抑制する能力もある。そのような化合物は、時に「適度に特異的な」抑制剤と呼ばれている。

【0026】

本発明はまた、既知の薬剤物質がそのタンパク質の対応「野生型」を抑制する能力と比べて、その抑制能力が同等かあるいはそれより高いあるセラムテインを活性化あるいは抑制する物質を同定するために使用できる汎用方法をも提供する（しかしながら、当業者は、先に述べたそのようなタンパク質の「野生型」は、前記タンパク質が関与している当該疾患を発生させる過程において既に突然変異を起こしているかもしれないということをよく承知している）。

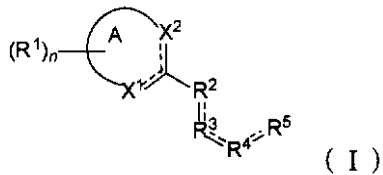
10

【0027】

好ましい実施例において、本発明は、構造式Iを有するP210^{Bcr-Abl-T315I}セラムテインの抑制剤を提供している。

【0028】

【化1】



20

【0029】

式中、

A環は、5、6、または7員環、あるいは7から12員の融合二環式環であり、

X¹は、N、N-R⁰あるいはC-R¹から選択されており、

X²は、N、N-R⁰あるいはC-R¹から選択されており、

破線は任意の二重結合を表しており、

30

各R¹は、H、アルキル、シクロアルキル、アルケニル、アルキニル、アラルキル、CN、CF₃、NO₂、OR¹¹、-(CH₂)_pC(O)(CH₂)_qR¹¹、-(CH₂)_pC(O)N(R¹²)(R¹³)、-(CH₂)_pC(O)O(CH₂)_qR¹¹、-(CH₂)_pN(R¹¹)(CH₂)_qC(O)R¹¹、-(CH₂)_pN(R¹²)(R¹³)、-(CH₂)_pN(R¹¹)(CH₂)_qR¹¹、-N(R¹¹)SO₂R¹¹、-OC(O)N(R¹²)(R¹³)、-SO₂N(R¹²)(R¹³)、ハロ、アリール、および複素環から成る群からそれぞれ独立して選択されており、さらに付加的にあるいは二者択一的に、隣り合わせた環の原子上の2つのR¹基が、0個から3個のヘテロ原子を含む5または6員の融合環を形成しており、

40

nは0から6であり、

各R¹¹は、H、アルキル、シクロアルキル、アルケニル、アルキニル、アラルキル、アリール、および複素環からそれぞれ独立して選択されており、

各R¹²およびR¹³は、H、アルキル、シクロアルキル、アルケニル、アルキニル、アラルキル、アリール、および複素環から成る群からそれぞれ独立して選択されており、あるいはR¹²およびR¹³は、それらが結合している窒素と共に選択され、さらなるヘテロ原子を任意に含む5から7員環を形成し、前記5から7員環は、任意に、アルキル、シクロアルキル、アルケニル、アルキニル、アラルキル、CN、CF₃、NO₂、OR⁰、CO₂R⁰、C(O)R⁰、ハロ、アリール、および複素環から独立して選択される1個から3個の置換基によって置換することができ、

pは、0から4であり、

50

q は、0 から 4 であり、

R^2 は、 $-CR^{2-1}_a-$ 、 $-NR^{2-2}_b-$ 、および $-(C=R^{2-3})-$ から選択されており、

各 R^{2-1} は、H、ハロ、 $-NH_2$ 、 $-N(H)(C_{1-3}\text{アルキル})$ 、 $-N(C_{1-3}\text{アルキル})_2$ 、 $-O-(C_{1-3}\text{アルキル})$ 、OH および $C_{1-3}\text{アルキル}$ からそれぞれ独立して選択されており、

各 R^{2-2} は、H および $C_{1-3}\text{アルキル}$ からそれぞれ独立して選択されており、

R^{2-3} は、O、S、 $N-R^0$ 、および $N-OR^0$ から選択されており、

R^3 は、 $-CR^{3-1}_c-$ 、 $-NR^{3-2}_d-$ 、 $-SO_2-$ 、および $-(C=R^{3-3})-$ から選択されており、

10

各 R^{3-1} 基は、H、ハロ、 $-NH_2$ 、 $-N(H)(R^0)$ 、 $-N(R^0)_2$ 、 $-O-R^0$ 、OH、および $C_{1-3}\text{アルキル}$ からそれぞれ選択されており、

各 R^{3-2} 基は、H、アルキル、シクロアルキル、アルケニル、アルキニル、アラルキル、 CO_2R^0 、 $C(O)R^0$ 、アリール、および複素環からそれぞれ選択されており、

R^{3-3} は、O、S、 $N-R^{3-4}$ 、および $N-OR^0$ から選択されており、

R^{3-4} は、H、 NO_2 、CN、アルキル、シクロアルキル、アルケニル、アルキニル、アラルキル、アリール、および複素環から選択されており、

R^4 は、 $-CR^{4-1}_e-$ 、 $-NR^{4-2}_f-$ 、 $-(C=R^{4-3})-$ 、 $-SO_2-$ および $-O-$ から選択されており、

20

各 R^{4-1} は、H、アルキル、シクロアルキル、アルケニル、アルキニル、 CO_2R^0 、 $C(O)R^0$ 、アラルキル、アリール、および複素環からそれぞれ選択されており、

各 R^{4-2} 基は、H、アルキル、シクロアルキル、アルケニル、アルキニル、アラルキル、 CO_2R^0 、 $C(O)R^0$ 、アリール、および複素環からそれぞれ選択されており、

各 R^{4-3} は、 R^2 が $-NR^{2-2}_b-$ であり R^4 が $-NR^{4-2}_f-$ であれば R^3 は $-NR^{3-2}_d-$ でないという条件、 R^3 および R^4 が $-(C=R^{3-3})-$ と $-(C=R^{4-3})-$ とからそれぞれ同時に選択されているのではないという条件、および、 R^3 および R^4 が $-SO_2-$ から同時に選択されていないという条件で、O、S、 $N-R^0$ 、および $N-OR^0$ からそれぞれ選択されており、

R^5 は、 $-Y-R^6$ および $-Z-R^7$ から選択されており、

30

Y は、化学結合、O、 NR^0 から選択されており、

R^6 は、アルキル、シクロアルキル、アルケニル、アルキニル、アラルキル、アリール、および複素環から選択されており、

Z は、1 個から 4 個の炭素原子を有する炭化水素鎖であり、任意に 1 個あるいはそれ以上のハロ、アルキル、シクロアルキル、アルケニル、アルキニル、アラルキル、 CO_2R^0 、 $C(O)R^0$ 、 $C(O)N(R^0)_2$ 、CN、 CF_3 、 $N(R^0)_2$ 、 NO_2 、および OR^0 と置換されており、

R^7 は、H であるか、あるいはアリールおよび複素環から選択されており、

R^0 は、H、アルキル、シクロアルキル、アラルキル、アリール、および複素環からそれぞれ独立して選択されており、

a は、1 あるいは 2 であり、

40

b は、0 あるいは 1 であり、

c は、1 あるいは 2 であり、

d は、0 あるいは 1 であり、

e は、1 あるいは 2 であり、さらに

f は、0 あるいは 1 である。

【0030】

本発明は、どのような機序にかかわらず既存の薬剤化合物を用いて行った治療の後に、同定可能な（臨床的に有意な）セラムテインが媒介する薬剤耐性が起こる癌およびその他の疾患を治療する根本的に新しい方法を提供している。前記方法は、セラムテインが発生し、そのセラムテインがセラムテインとして同定される場合に（Wakaiら，2004

50

は、進行中の治療計画中にセラムテインが発生する例を報告している)、あるいは臨床的に重要なセラムテイン発現細胞群の成長の前に先制的に、投与できる別の薬剤を提供することにより前記癌あるいは疾患を治療する。さらに、ある薬剤が標的とするタンパク質のある種のセラムテインを発現する個体のサブセットにおいて、ある疾患に対する当該薬剤治療の効果が薄い場合に、本発明では、前記セラムテインに対し効果を及ぼすであろう別の薬剤を提供することにより、治療をそのような被験体のために特別に合わせる事が可能である。

【0031】

本発明は、対応するプロトセラムテインのモジュレーターとしてのある既知の物質の効果レベルに比較して、ある化学剤が細胞内のセラムテインのモジュレーターとして少なくとも同等に効果的であるか否かを判断する方法を提供している。本方法の一実施例は、プロトセラムテインを発現し反応性の表現型の特徴を呈する能力がある対照細胞(当該細胞内のプロトセラムテインの機能に関連している)を当該プロトセラムテインの既知のモジュレーターに接触させること、セラムテインを発現し反応性の表現型の特徴を呈する能力がある被験細胞(当該細胞内のセラムテインの機能に関連している)を当該の化学剤に接触させること、さらに処理を施した被験細胞の反応を、処理を施した対照細胞の反応と比較し、当該プロトセラムテインのモジュレーターとしてのある既知の物質の効果レベルに比較して、当該化学剤が当該セラムテインのモジュレーターとして少なくとも同等に効果的であるということ判断することから成る。他のある実施例では、一種類の対照細胞は、プロトセラムテインを全く発現しない。他の実施例では、被験細胞がセラムテインを発現する量と約同量で、対照細胞がプロトセラムテインを発現する。さらに別の実施例では、被験細胞がある条件下で反応性の表現型の特徴を呈示する能力とほぼ同じ程度に、対照細胞が反応性の表現型の特徴を呈示する能力を有する。追加実施形態において、被験細胞が所与タンパク質を発現する一方、対象細胞はほとんどタンパク質を発現しないか、あるいは本質的にはタンパク質を全く発現しない。

【0032】

本発明のタンパク質で特に関心が持たれているセラムテイン群は、制御機能に関連したセラムテイン群であり、その例には、酵素、タンパク質キナーゼ、チロシンキナーゼ、受容体チロシンキナーゼ、セリンスレオニンタンパク質キナーゼ、二重特異性タンパク質キナーゼ、プロテアーゼ、マトリックスメタロプロテアーゼ、ホスファターゼ、細胞サイクル制御タンパク質、IRSファミリーの構成員のようなドッキングタンパク質、細胞表面受容体、G-タンパク質、イオン・チャンネル、DNA-およびRNA-結合タンパク質、ポリメラーゼなどがある。本発明で使用できるセラムテインあるいはその他のタンパク質の種類に制限を設ける意図はない。現段階では、BCR-ABL、c-キット、およびEGFRの3つのセラムテインが既知である。

細胞内のタンパク質(例えば、セラムテインあるいはプロトセラムテインを含む)の存在に関連付けることができるいかなる反応性の表現型の特徴も、本方法で利用することができる。その例には、例えば、成長または培養特性、セラムテインの基質のリン酸化状態(あるいはその他の改変)、および細胞の移行的特徴の全種類が挙げられ、それらは詳細に定義されまた検討される。

【0033】

発明の詳細説明

「ハロ」または「ハロゲン」という語は、本明細書で使用されているように、フッ素、塩素、臭素および沃素を含む。

「アルキル」という語は、本明細書で使用されているように、1個から6個の炭素原子を有する、置換または非置換の、直鎖または枝分れ鎖のアルキル基を意味する。好ましいアルキル基には、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、tert-ブチルなどが含まれる。さらに、アルキル基は、任意に、ハロ、CN、CO₂R、C(O)R、C(O)NR₂、NR₂、環状アミノ、NO₂、およびORから選択された1個あるいはそれ以上の置換基群と置換されてもよい。

10

20

30

40

50

【0034】

「シクロアルキル」という語は、本明細書で使用されているように、置換または非置換の、環状アルキル基を意味する。好ましいシクロアルキル基は、3個から7個の炭素原子を持つ単環シクロアルキル基であり、その例には、シクロプロピル、シクロペンチル、シクロヘキシルなどが含まれる。その他のシクロアルキル基は、 C_7 から C_{10} の二環式系列から、あるいは C_9 から C_{14} の三環式系列から選択されてよい。さらに、シクロアルキル基は、任意に、ハロ、CN、 CO_2R 、 $C(O)R$ 、 $C(O)NR_2$ 、 NR_2 、環状アミノ、 NO_2 、およびORから選択された1個あるいはそれ以上の置換基群と置換されてもよい。

【0035】

「アルケニル」という語は、本明細書で使用されているように、置換または非置換の、直鎖または枝分れ鎖のアルケン基を意味する。好ましいアルケニル基は、2個から6個の炭素原子を有するアルケニル基である。さらに、アルケニル基は、任意に、ハロ、CN、 CO_2R 、 $C(O)R$ 、 $C(O)NR_2$ 、 NR_2 、環状アミノ、 NO_2 、およびORから選択された1個あるいはそれ以上の置換基群と置換されてもよい。

10

【0036】

「アルキニル」という語は、本明細書で使用されているように、置換または非置換の、直鎖または枝分れ鎖のアルキン基を意味する。好ましいアルキニル基は、2個から6個の炭素原子を有するアルキニル基である。さらに、アルキニル基は、任意に、ハロ、CN、 CO_2R 、 $C(O)R$ 、 $C(O)NR_2$ 、 NR_2 、環状アミノ、 NO_2 、およびORから

20

【0037】

「アラルキル」という語は、本明細書で使用されているように、置換基として芳香族の基を有するアルキル基を意味し、この芳香族の基は置換されていても置換されていなくてもよい。アラルキル基は、任意に、そのアリールにおいて、ハロ、CN、 CF_3 、 NR_2 、環状アミノ、 NO_2 、OR、 CF_3 、 $-(CH_2)_xR$ 、 $-(CH_2)_xC(O)(CH_2)_yR$ 、 $-(CH_2)_xC(O)N(R')(R'')$ 、 $-(CH_2)_xC(O)O(CH_2)_yR$ 、 $-(CH_2)_xN(R')(R'')$ 、 $-N(R)SO_2R$ 、 $-O(CH_2)_xC(O)N(R')(R'')$ 、 $-SO_2N(R')(R'')$ 、 $-(CH_2)_xN(R)-R$ 、 $-(CH_2)_xN(R)-C(O)-R$ 、 $-(CH_2)_xN(R)-C(O)-O-(CH_2)_yR$ 、 $-(CH_2)_x-C(O)-N(R)-R$ 、 $-(CH_2)_xC(O)N(R)-R$ 、 $-(CH_2)_x-C(O)-N(R)-R$ 、 $-(CH_2)_xC(O)-N(R)-R$ 、 $-(CH_2)_x-C(O)-N(R)-R$ 、置換または非置換アルキル、置換または非置換シクロアルキル、置換または非置換アラルキル、置換または非置換アルケニル、置換または非置換アルキニル、置換または非置換アリール、および置換または非置換複素環から選択される1個あるいはそれ以上の置換基群と置換されていてもよく、ここで、置換アルキル、置換シクロアルキル、置換アラルキル、置換アルケニル、置換アルキニル、置換アリール、および置換複素環は、ハロ、CN、 CF_3 、 CO_2R 、 $C(O)R$ 、 $C(O)NR_2$ 、 NR_2 、環状アミノ、 NO_2 、およびORの1個あるいはそれ以上と置換されていてもよい。

30

40

【0038】

「複素環基」あるいは「複素環」という語は、本明細書で使用されているように、少なくとも1個のヘテロ原子を環員として有する芳香族または非芳香族の環状基を意味する。好ましい複素環基は、5個から6個の環原子を有する複素環基であり、これらの環原子は、少なくとも1個のヘテロ原子を含み、さらにモルフォリノ、ピペリジノ、ピロリジノなどの環状アミン、およびテトラヒドロフラン、テトラヒドロピランなどの環状エーテルを含む。芳香族の複素環基（「ヘテロアリール」基とも呼ばれている）は、例えば、ピロール、フラン、チオフェン、イミダゾール、オキサゾール、チアゾール、トリアゾール、ピラゾール、ピリジン、ピラジン、ピリダジン、ピリミジンなどの、1個から3個のヘテロ原子を含む単環ヘテロ芳香族基を意味する。ヘテロアリールという語はまた、2個あるい

50

はそれ以上の環を有する多環ヘテロ芳香族系列を含み、この多環ヘテロ芳香族系列では、2個の原子が2個の隣接する環（これらの環は融合されている）に共通であり、ここでは少なくとも1個の環がヘテロアリアルであり、例えば他方の環は、シクロアルキル、シクロアルケニル、アリアル、複環および/またはヘテロアリアルであってよい。多環ヘテロ芳香族系列の例には、キノリン、イソキノリン、テトラヒドロイソキノリン、キノサリン [quinoxaline]、キナソリン [quinaxoline]、ベンジイミダゾール、ベンゾフラン、プリン、イミダゾピリジン、ベンゾトリアゾールなどが含まれる。複素環基は、任意に、ハロ、CN、CF₃、NR₂、環状アミノ、NO₂、OR、CF₃、- (CH₂)_x C(O) (CH₂)_y R、- (CH₂)_x C(O) N(R') (R'')、- (CH₂)_x C(O) O (CH₂)_y R、- (CH₂)_x N(R') (R'')、- N (R) SO₂ R、- O (CH₂)_x C(O) N(R') (R'')、- SO₂ N(R') (R'')、- (CH₂)_x N(R) - (CH₂)_y - R、- (CH₂)_x N(R) - C(O) - (CH₂)_y - R、- (CH₂)_x - C(O) - N(R) - (CH₂)_y - R、- (CH₂)_x C(O) N(R) - (CH₂)_y - R、- O - (CH₂)_x - C(O) - N(R) - (CH₂)_y - R、置換または非置換アルキル、置換または非置換シクロアルキル、置換または非置換アラキル、置換または非置換アルケニル、置換または非置換アルキニル、置換または非置換アリアル、および置換または非置換複素環から選択される1個あるいはそれ以上の置換基群と置換されていてもよく、ここで、置換アルキル、置換シクロアルキル、置換アラキル、置換アルケニル、置換アルキニル、置換アリアル、および置換複素環は、ハロ、CN、CF₃、CO₂R、C(O)R、C(O)NR₂、NR₂、環状アミノ、NO₂、およびORの1個あるいはそれ以上と置換されていてもよい。

10

20

30

40

50

【0039】

「環状アミノ」という語は、本明細書で使用されているように、少なくとも1個の窒素を環員として有する芳香族または非芳香族の環状基を意味する。好ましい環状アミノ基は、5個から6個の環原子を有する環状アミノ基であり、これらの環原子は、少なくとも1個のヘテロ原子を有し、モルフォリノ、ペリリジノ、ピロリジノ、ペペラジノ、イミダゾール、オキサゾール、チアゾール、トリアゾール、ピラゾール、ピリジン、ピラジン、ピリダジン、ピリミジンなどを含む。さらに、環状アミノは、任意に、ハロ、CN、CF₃、NR₂、NO₂、OR、CF₃、置換または非置換アルキル、置換または非置換シクロアルキル、置換または非置換アラキル、置換または非置換アルケニル、置換または非置換アルキニル、置換または非置換アリアル、および置換または非置換複素環と置換されていてもよく、ここで、置換アルキル、置換シクロアルキル、置換アラキル、置換アルケニル、置換アルキニル、置換アリアル、および置換複素環は、ハロ、CN、CF₃、CO₂R、C(O)R、C(O)NR₂、NR₂、NO₂、およびORの1個あるいはそれ以上と置換されていてもよい。

【0040】

「アリアル」あるいは「芳香族基」という語は、本明細書で使用されているように、単環芳香族基（例えば、フェニル、ピリジル、ピラゾールなど）および多環式の環系列（ナフチル、キノリンなど）を意味する。この多環ヘテロ芳香族系列は、2個あるいはそれ以上の環を有し、これらの環では、2個の原子が2個の隣接する環（これらの環は融合されている）に共通であり、ここでは少なくとも1個の環が芳香族であり、例えば他方の環は、シクロアルキル、シクロアルケニル、アリアル、複環および/またはヘテロアリアルであってよい。さらに、アリアル基は、任意に、ハロ、CN、CF₃、NR₂、環状アミノ、NO₂、OR、CF₃、- (CH₂)_x C(O) (CH₂)_y R、- (CH₂)_x C(O) N(R') (R'')、- (CH₂)_x C(O) O (CH₂)_y R、- (CH₂)_x N(R') (R'')、- N (R) SO₂ R、- O (CH₂)_x C(O) N(R') (R'')、- SO₂ N(R') (R'')、- (CH₂)_x N(R) - (CH₂)_y - R、- (CH₂)_x N(R) - C(O) - (CH₂)_y - R、- (CH₂)_x N(R) - C(O) - O - (CH₂)_y - R、- (CH₂)_x - C(O) - N(R) - (CH₂)_y - R、- (C

$H_2)_x C(O)N(R) - (CH_2)_y - R$, $-O - (CH_2)_x - C(O) - N(R) - (CH_2)_y - R$ 、置換または非置換アルキル、置換または非置換シクロアルキル、置換または非置換アラルキル、置換または非置換アルケニル、置換または非置換アルキニル、置換または非置換アリール、および置換または非置換複素環から選択される1個あるいはそれ以上の置換基群と置換されていてもよく、ここで、置換アルキル、置換シクロアルキル、置換アラルキル、置換アルケニル、置換アルキニル、置換アリール、および置換複素環は、ハロ、CN、CF₃、CO₂R、C(O)R、C(O)NR₂、NR₂、環状アミノ、NO₂、およびORの1個あるいはそれ以上と置換されていてもよい。

【0041】

「ヘテロ原子」という語は、特に環のヘテロ原子としては、N、O、およびSを意味する。

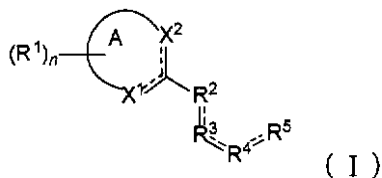
各Rは、H、置換または非置換アルキル、置換または非置換シクロアルキル、置換または非置換アラルキル、置換または非置換アリール、および置換または非置換複素環からそれぞれ独立して選択されており、ここで、置換アルキル、置換シクロアルキル、置換アラルキル、置換アリール、および置換複素環は、ハロ、CN、CF₃、OH、CO₂H、NO₂、C₁₋₆アルキル、-O-(C₁₋₆アルキル)、-NH₂、-NH(C₁₋₆アルキル)および-N(C₁₋₆アルキル)₂の1個あるいはそれ以上と置換されていてもよい。それぞれのR'およびR''は、H、置換または非置換アルキル、置換または非置換シクロアルキル、置換または非置換アラルキル、置換または非置換アリール、および置換または非置換複素環からそれぞれ独立して選択されており、ここで、置換アルキル、置換シクロアルキル、置換アラルキル、置換アリール、および置換複素環は、ハロ、CN、CF₃、OH、CO₂H、NO₂、C₁₋₆aアルキル、-O-(C₁₋₆アルキル)、-NH₂、-NH(C₁₋₆アルキル)および-N(C₁₋₆アルキル)₂の1個あるいはそれ以上と置換されていてもよく、あるいは、R'およびR''は、それらが結合している窒素と共に選択され、最大でさらにもう3個のヘテロ原子を任意に含む5から7員環を形成し、ヘテロ原子はC₁₋₆アルキルで置換されてもよい。それぞれのxおよびそれぞれのyは、独立して0から4から選択される。

【0042】

好ましい実施例において、本発明は、構造式Iを有するP210^BCR-ABL-T3¹⁵Iセラムテインの抑制剤を提供している。

【0043】

【化2】



【0044】

式中、

A環は、5、6、または7員環、あるいは7から12員の融合二環式環であり、

X¹は、N、N-R⁰あるいはC-R¹から選択されており、

X²は、N、N-R⁰あるいはC-R¹から選択されており、

破線は任意の二重結合を表しており、

各R¹は、H、アルキル、シクロアルキル、アルケニル、アルキニル、アラルキル、CN、CF₃、NO₂、OR¹¹、-(CH₂)_pC(O)(CH₂)_qR¹¹、-(CH₂)_pC(O)N(R¹²)(R¹³)、-(CH₂)_pC(O)O(CH₂)_qR¹¹、-(CH₂)_pN(R¹¹)C(O)R¹¹、-(CH₂)_pN(R¹²)(R¹³)、-N(R¹¹)SO₂R¹¹、-OC(O)N(R¹²)(R¹³)、-SO₂N(R¹²)(R¹³)、ハロ、アリール、および複素環から成る群からそれぞれ独立して選択さ

10

20

30

40

50

れており、さらに付加的にあるいは二者択一的に、隣り合わせた環の原子上の2つの R^1 基が、0個から3個のヘテロ原子を含む5または6員の融合環を形成しており、
nは0から6であり、

各 R^{11} は、H、アルキル、シクロアルキル、アルケニル、アルキニル、アラルキル、アリール、および複素環からそれぞれ独立して選択されており、

各 R^{12} および R^{13} は、H、アルキル、シクロアルキル、アルケニル、アルキニル、アラルキル、アリール、および複素環から成る群からそれぞれ独立して選択されており、あるいは R^{12} および R^{13} は、それらが結合している窒素と共に選択され、さらなるヘテロ原子を任意に含む5から7員環を形成し、前記5から7員環は、任意に、アルキル、シクロアルキル、アルケニル、アルキニル、アラルキル、CN、 CF_3 、 NO_2 、 OR^0 、 CO_2R^0 、 $C(O)R^0$ 、ハロ、アリール、および複素環から独立して選択される1個から3個の置換基によって置換することができ、

pは、0から4であり、

qは、0から4であり、

R^2 は、 $-CR^{21}_a-$ 、 $-NR^{22}_b-$ 、および $-(C=R^{23})-$ から選択されており、

各 R^{21} は、H、ハロ、 $-NH_2$ 、 $-N(H)(C_{1-3}$ アルキル)、 $-N(C_{1-3}$ アルキル) $_2$ 、 $-O-(C_{1-3}$ アルキル)、OHおよび C_{1-3} アルキルからそれぞれ独立して選択されており、

各 R^{22} は、Hおよび C_{1-3} アルキルからそれぞれ独立して選択されており、

R^{23} は、O、S、 $N-R^0$ 、および $N-OR^0$ から選択されており、

R^3 は、 $-CR^{31}_c-$ 、 $-NR^{32}_d-$ 、 $-SO_2-$ 、および $-(C=R^{33})-$ から選択されており、

各 R^{31} 基は、H、ハロ、 $-NH_2$ 、 $-N(H)(R^0)$ 、 $-N(R^0)_2$ 、 $-O-R^0$ 、OHおよび C_{1-3} アルキルからそれぞれ選択されており、

各 R^{32} 基は、H、アルキル、シクロアルキル、アルケニル、アルキニル、アラルキル、 CO_2R^0 、 $C(O)R^0$ 、アリール、および複素環からそれぞれ選択されており、

R^{33} は、O、S、 $N-R^{34}$ 、および $N-OR^0$ から選択されており、

R^{34} は、H、 NO_2 、CN、アルキル、シクロアルキル、アルケニル、アルキニル、アラルキル、アリール、および複素環から選択されており、

R^4 は、 $-CR^{41}_e-$ 、 $-NR^{42}_f-$ 、 $-(C=R^{43})-$ 、 $-SO_2-$ 、および $-O-$ から選択されており、

各 R^{41} は、H、アルキル、シクロアルキル、アルケニル、アルキニル、 CO_2R^0 、 $C(O)R^0$ 、アラルキル、アリール、および複素環からそれぞれ選択されており、

各 R^{42} 基は、H、アルキル、シクロアルキル、アルケニル、アルキニル、アラルキル、 CO_2R^0 、 $C(O)R^0$ 、アリール、および複素環からそれぞれ選択されており、

各 R^{43} は、 R^2 が $-NR^{22}_b-$ であり R^4 が $-NR^{42}_f-$ であれば R^3 は $-NR^{32}_d-$ でないという条件、 R^3 および R^4 の双方が $-(C=R^{33})-$ と $-(C=R^{43})-$ とからそれぞれ同時に選択されているのではないという条件、また、 R^3 および R^4 が $-SO_2-$ から同時に選択されていないという条件で、O、S、 $N-R^0$ 、および $N-OR^0$ からそれぞれ選択されており、

R^5 は、 $-Y-R^6$ および $-Z-R^7$ から選択されており、

Yは、化学結合、O、 NR^0 から選択されており、

R^6 は、アルキル、シクロアルキル、アルケニル、アルキニル、アラルキル、アリール、および複素環から選択されており、

Zは、1個から4個の炭素原子を有する炭化水素鎖であり、任意に1個あるいはそれ以上のハロ、アルキル、シクロアルキル、アルケニル、アルキニル、アラルキル、 CO_2R^0 、 $C(O)R^0$ 、 $C(O)N(R^0)_2$ 、CN、 CF_3 、 $N(R^0)_2$ 、 NO_2 、および OR^0 と置換されており、

R^7 は、Hであるか、あるいはアリールおよび複素環から選択されており、

10

20

30

40

50

各 R^0 は、H、アルキル、シクロアルキル、アラルキル、アリール、および複素環からそれぞれ独立して選択されており、

a は、1 あるいは 2 であり、

b は、0 あるいは 1 であり、

c は、1 あるいは 2 であり、

d は、0 あるいは 1 であり、

e は、1 あるいは 2 であり、さらに

f は、0 あるいは 1 である。

【0045】

本明細書で説明している本発明の重要な構成要素および概念教示は、本発明の化合物群の R^2 部位および R^3 部位のどちらも、いかなる芳香族あるいは非芳香族の環構成の環員ではないということである。我々は、芳香族あるいは非芳香族の環構成の環員として R^2 部位および/または R^3 部位を有する化合物は、T315Iセラムテインを効果的に抑制しないが、その他の好ましい化学基を有しさらにこれらの部位においてそのような環員を持たない本発明の化合物は、T315Iセラムテインの抑制剤として期待できるということを見出した。

10

【0046】

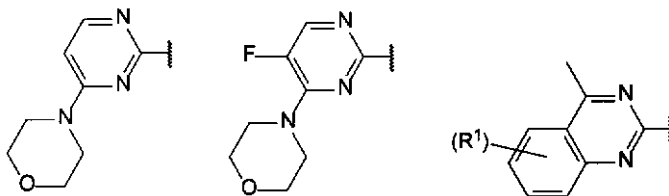
本発明の好ましい実施例では、A環は芳香族の環である。

本発明の好ましい実施例では、 X^1 あるいは X^2 がNである。また別の好ましい実施例では、 X^1 と X^2 の双方がNである。本発明の特に好ましい実施例では、A環はピリジン環あるいはピリミジン環である。なお一層さらに好ましい実施例では、A環は下記の構造群から選択される。

20

【0047】

【化3】



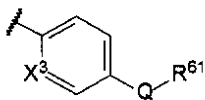
30

【0048】

本発明の好ましい実施例では、 R^5 は以下の構造式を有する基である。

【0049】

【化4】



【0050】

式中、

X^3 は、N あるいは CH であり、

R^{61} は、アリールおよび複素環から選択されており、

Q は、化学結合、あるいは、 $-O-$ 、 $-(CH_2)_i-$ 、 $-(CH_2)_iC(O)(CH_2)_j-$ 、 $-(CH_2)_i-N(R^{62})-(CH_2)_j-$ 、 $-(CH_2)_iC(O)-N(R^{62})-(CH_2)_j-$ 、 $-(CH_2)_iC(O)O(CH_2)_j-$ 、 $-(CH_2)_iN(R^{62})C(O)-(CH_2)_j-$ 、 $-(CH_2)_iOC(O)N(R^{62})-(CH_2)_j-$ 、および $-O-(CH_2)_i-C(O)N(R^{62})-(CH_2)_j-$ の化学式を有する基であり、

R^{62} は、H、アルキル、アリール、および複素環から選択されており、

50

各 R^0 は、独立して、H、アルキル、シクロアルキル、アラルキル、アリール、および複素環から選択されており、

h は、0 から 4 であり、

i は、0 から 4 であり、さらに

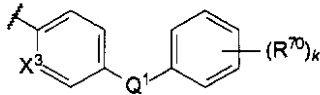
j は、0 から 4 である。

【0051】

本発明のさらに好ましい実施例では、 R^5 は以下の構造式を有する基である。

【0052】

【化5】



10

【0053】

式中、

X^3 は、NあるいはCHであり、

Q^1 は、化学結合、あるいは、 $-O-$ 、 $-CH_2-$ 、 $-NH-$ 、 $-C(O)-NH-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-NH-C(O)-$ 、 $-OC(O)NH-$ 、および $-O-C(O)NH-$ の化学式を有する基であり、

R^{70} は、ハロ、アルキル、CN、 $N(R^{71})_2$ 、環状アミノ、 NO_2 、 OR^{71} 、および CF_3 から選択されており、

各 R^{71} は、H、アルキル、アリール、アラルキル、および複素環から選択されており、 k は、0 から 4 である。

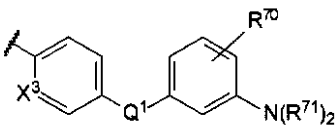
20

【0054】

本発明のさらに好ましい実施例では、 R^5 は以下の構造式を有する基である。

【0055】

【化6】



30

【0056】

式中、

X^3 は、NあるいはCHであり、

Q^1 は、化学結合、あるいは、 $-O-$ 、 $-CH_2-$ 、 $-NH-$ 、 $-C(O)-NH-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-NH-C(O)-$ 、 $-OC(O)NH-$ 、および $-O-C(O)NH-$ の化学式を有する基であり、

R^{70} は、ハロ、アルキル、CN、 $N(R^{71})_2$ 、環状アミノ、 NO_2 、 OR^{71} 、および CF_3 から選択されており、

各 R^{71} は、H、アルキル、アリール、アラルキル、および複素環から選択されている。とりわけ好ましい実施例では、以下のうちの1つ以上の選択がなされる。

Q^1 は、 $-NH-$ 、 X^3 は、N、各 R^{71} は、H、メチル、およびエチルから独立して選択され、好ましくは、各 R^{71} は、メチル、および/または、 R^{70} は、OH、 OCH_3 、ハロ、および CF_3 から選択される。

40

【0057】

好ましい実施例では、 R^2 あるいは R^4 がそれぞれ $-NR^{22}b-$ または $-NR^{42}-$ であると選択されている場合は、 R^{31} はハロ、 $-NH_2$ 、 $-N(H)(R^0)$ 、 $-N(R^0)_2$ 、 $-O-R^0$ 、あるいはOHから選択されない。

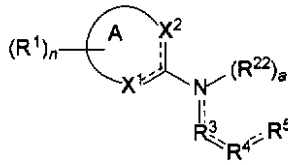
【0058】

50

さらに好ましい実施例において、本発明は、構造式 I_a を有する P 2 1 0^{B C R - A B} L - T 3 1 5 I セラムテインの抑制剤を提供しており、

【 0 0 5 9 】

【 化 7 】



(I_a)

10

【 0 0 6 0 】

式中、

A 環は、5、6、または7員環、あるいは7から12員の融合二環式環であり、

X¹ は、N、N - R⁰ あるいは C - R¹ から選択されており、

X² は、N、N - R⁰ あるいは C - R¹ から選択されており、

破線は任意の二重結合を表しており、

各 R¹ は、H、アルキル、シクロアルキル、アルケニル、アルキニル、アラルキル、CN、CF₃、NO₂、OR^{1 1}、- (CH₂)_p C(O) (CH₂)_q R^{1 1}、- (CH₂)_p C(O) N(R^{1 2}) (R^{1 3})、- (CH₂)_p C(O) O (CH₂)_q R^{1 1}、
- (CH₂)_p N(R^{1 1}) (CH₂)_q C(O) R^{1 1}、- (CH₂)_p N(R^{1 2}) (R^{1 3})、- N(R^{1 1}) SO₂ R^{1 1}、- OC(O) N(R^{1 2}) (R^{1 3})、- SO₂ N(R^{1 2}) (R^{1 3})、八口、アリール、および複素環から成る群からそれぞれ独立して選択されており、さらに付加的にあるいは二者択一的に、隣り合わせた環の原子上の2つの R¹ 基が、0個から3個のヘテロ原子を含む5または6員の融合環を形成しており、

20

n は0から6であり、

各 R^{1 1} は、H、アルキル、シクロアルキル、アルケニル、アルキニル、アラルキル、アリール、および複素環からそれぞれ独立して選択されており、

各 R^{1 2} および R^{1 3} は、H、アルキル、シクロアルキル、アルケニル、アルキニル、アラルキル、アリール、および複素環から成る群からそれぞれ独立して選択されており、あるいは R^{1 2} および R^{1 3} は、それらが結合している窒素と共に選択され、さらなるヘテロ原子を任意に含む5から7員環を形成し、前記5から7員環は、任意に、アルキル、シクロアルキル、アルケニル、アルキニル、アラルキル、CN、CF₃、NO₂、OR⁰、CO₂ R⁰、C(O) R⁰、八口、アリール、および複素環から独立して選択される1個から3個の置換基によって置換することができ、

30

p は、0から4であり、

q は、0から4であり、

各 R^{2 2} は、Hおよび C₁₋₃ アルキルからそれぞれ独立して選択されており、

R³ は、- CR^{3 1}_c -、- NR^{3 2}_d -、- SO₂ -、および - (C = R^{3 3}) - から選択されており、

40

各 R^{3 1} 基は、H、八口、- NH₂、- N(H) (R⁰)、- N(R⁰)₂、- O - R⁰、OH および C₁₋₃ アルキルからそれぞれ選択されており、

各 R^{3 2} 基は、H、アルキル、シクロアルキル、アルケニル、アルキニル、アラルキル、CO₂ R⁰、C(O) R⁰、アリール、および複素環からそれぞれ選択されており、

R^{3 3} は、O、S、N - R^{3 4}、および N - OR⁰ から選択されており、

R^{3 4} は、H、NO₂、CN、アルキル、シクロアルキル、アルケニル、アルキニル、アラルキル、アリール、および複素環から選択されており、

R⁴ は、- CR^{4 1}_e -、- NR^{4 2}_f -、- (C = R^{4 3}) -、- SO₂ -、および - O - から選択されており、

50

各 R^{41} は、H、アルキル、シクロアルキル、アルケニル、アルキニル、 CO_2R^0 、 $C(O)R^0$ 、アラルキル、アリール、および複素環からそれぞれ選択されており、

各 R^{42} 基は、H、アルキル、シクロアルキル、アルケニル、アルキニル、アラルキル、 CO_2R^0 、 $C(O)R^0$ 、アリール、および複素環からそれぞれ選択されており、

各 R^{43} は、 R^4 が $-NR^{42}_f-$ であれば R^3 は $-NR^{32}_d-$ でないという条件、また、 R^3 および R^4 の双方が $-(C=R^{33})-$ と $-(C=R^{43})-$ とからそれぞれ同時に選択されているのではないという条件、さらに、 R^3 および R^4 が、 $-SO_2-$ から同時に選択されているのではないという条件で、O、S、N- R^0 、およびN- OR^0 からそれぞれ選択されており、

R^5 は、 $-Y-R^6$ および $-Z-R^7$ から選択されており、

Y は、化学結合、O、 NR^0 から選択されており、

R^6 は、アルキル、シクロアルキル、アルケニル、アルキニル、アラルキル、アリール、および複素環から選択されており、

Z は、1個から4個の炭素原子を有する炭化水素鎖であり、任意に1個あるいはそれ以上のハロ、アルキル、シクロアルキル、アルケニル、アルキニル、アラルキル、 CO_2R^0 、 $C(O)R^0$ 、 $C(O)N(R^0)_2$ 、CN、 CF_3 、 $N(R^0)_2$ 、 NO_2 、および OR^0 と置換されており、

R^7 は、Hであるか、あるいはアリールおよび複素環から選択されており、

R^0 は、H、アルキル、シクロアルキル、アラルキル、アリール、および複素環からそれぞれ独立して選択されており、

a は、1あるいは2であり、

b は、0あるいは1であり、

c は、1あるいは2であり、d は、0あるいは1であり、e は、1あるいは2であり、さらに

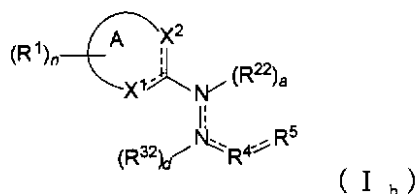
f は、0あるいは1である。

【0061】

さらに好ましい実施例において、本発明は、構造式 I_b を有する $P210^{BCR-AB}L-T^{315}I$ セラムテインの抑制剤を提供している。

【0062】

【化8】



【0063】

式中、

A環は、5、6、または7員環、あるいは7から12員の融合二環式環であり、

X^1 は、N、N- R^0 あるいはC- R^1 から選択されており、

X^2 は、N、N- R^0 あるいはC- R^1 から選択されており、

破線は任意の二重結合を表しており、

各 R^1 は、H、アルキル、シクロアルキル、アルケニル、アルキニル、アラルキル、CN、 CF_3 、 NO_2 、 OR^{11} 、 $-(CH_2)_pC(O)(CH_2)_qR^{11}$ 、 $-(CH_2)_pC(O)N(R^{12})(R^{13})$ 、 $-(CH_2)_pC(O)O(CH_2)_qR^{11}$ 、 $-(CH_2)_pN(R^{11})(CH_2)_qC(O)R^{11}$ 、 $-(CH_2)_pN(R^{12})(R^{13})$ 、 $-N(R^{11})SO_2R^{11}$ 、 $-OC(O)N(R^{12})(R^{13})$ 、 $-SO_2N(R^{12})(R^{13})$ 、ハロ、アリール、および複素環から成る群からそれぞれ独立して選択されており、さらに付加的にあるいは二者択一的に、隣り合わせた環の原子上

10

20

30

40

50

の2つの R^1 基が、0個から3個のヘテロ原子を含む5または6員の融合環を形成しており、 n は0から6であり、

各 R^{11} は、H、アルキル、シクロアルキル、アルケニル、アルキニル、アラルキル、アリール、および複素環からそれぞれ独立して選択されており、

各 R^{12} および R^{13} は、H、アルキル、シクロアルキル、アルケニル、アルキニル、アラルキル、アリール、および複素環から成る群からそれぞれ独立して選択されており、あるいは R^{12} および R^{13} は、それらが結合している窒素と共に選択され、さらなるヘテロ原子を任意に含む5から7員環を形成し、前記5から7員環は、任意に、アルキル、シクロアルキル、アルケニル、アルキニル、アラルキル、 CN 、 CF_3 、 NO_2 、 OR^0 、 CO_2R^0 、 $C(O)R^0$ 、ハロ、アリール、および複素環から独立して選択される1個から3個の置換基によって置換することができ、

p は、0から4であり、

q は、0から4であり、

各 R^{22} は、Hおよび C_{1-3} アルキルからそれぞれ独立して選択されており、

各 R^{32} 基は、H、アルキル、シクロアルキル、アルケニル、アルキニル、アラルキル、 CO_2R^0 、 $C(O)R^0$ 、アリール、および複素環からそれぞれ選択されており、

R^4 は、 $-CR^{41}_e-$ 、 $-(C=R^{43})-$ 、 $-SO_2-$ 、および $-O-$ から選択されており、

各 R^{41} は、H、アルキル、シクロアルキル、アルケニル、アルキニル、 CO_2R^0 、 $C(O)R^0$ 、アラルキル、アリール、および複素環からそれぞれ選択されており、

各 R^{43} は、O、S、 $N-R^0$ 、および $N-OR^0$ からそれぞれ選択されており、

R^5 は、 $-Y-R^6$ および $-Z-R^7$ から選択されており、

Y は、化学結合、O、 $N-R^0$ から選択されており、 R^6 は、アルキル、シクロアルキル、アルケニル、アルキニル、アラルキル、アリール、および複素環から選択されており、

Z は、1個から4個の炭素原子を有する炭化水素鎖であり、任意に1個あるいはそれ以上のハロ、アルキル、シクロアルキル、アルケニル、アルキニル、アラルキル、 CO_2R^0 、 $C(O)R^0$ 、 $C(O)N(R^0)_2$ 、 CN 、 CF_3 、 $N(R^0)_2$ 、 NO_2 、および OR^0 と置換されており、

R^7 は、Hであるか、あるいはアリールおよび複素環から選択されており、

R^0 は、H、アルキル、シクロアルキル、アラルキル、アリール、および複素環からそれぞれ独立して選択されており、

a は、1あるいは2であり、

b は、0あるいは1であり、

c は、1あるいは2であり、 d は、0あるいは1であり、

e は、1あるいは2であり、さらに

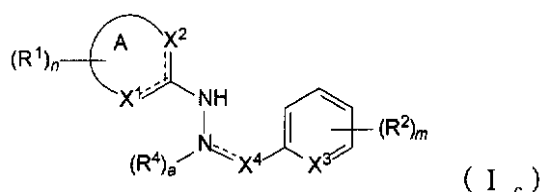
f は、0あるいは1である。

【0064】

さらに好ましい実施例において、本発明は、構造式I_cを有するP210^BCR-AB^L-T31⁵Iセラムテインの抑制剤を提供している。

【0065】

【化9】



【0066】

式中、

A環は、5、6、または7員環、あるいは7から12員の融合二環式環であり、

10

20

30

40

50

X^1 は、 N 、 $N - R^0$ あるいは $C - R^1$ から選択されており、
 X^2 は、 N 、 $N - R^0$ あるいは $C - R^1$ から選択されており、
 破線は任意の二重結合を表しており、各 R^1 は、 H 、アルキル、シクロアルキル、アルケニル、アルキニル、アラルキル、 CN 、 CF_3 、 NO_2 、 OR^{11} 、 $-(CH_2)_p C(O)(CH_2)_q R^{11}$ 、 $-(CH_2)_p C(O)N(R^{12})(R^{13})$ 、 $-(CH_2)_p C(O)O(CH_2)_q R^{11}$ 、 $-(CH_2)_p N(R^{11})(CH_2)_q C(O)R^{11}$ 、 $-(CH_2)_p N(R^{12})(R^{13})$ 、 $-N(R^{11})SO_2 R^{11}$ 、 $-OC(O)N(R^{12})(R^{13})$ 、 $-SO_2 N(R^{12})(R^{13})$ 、ハロ、アリール、および複素環から成る群からそれぞれ独立して選択されており、さらに付加的にあるいは二者択一的に、隣り合わせた環の原子上の2つの R^1 基が、0個から3個のヘテロ原子を含む5または6員の融合環を形成しており、

n は0から6であり、

各 R^{11} は、 H 、アルキル、シクロアルキル、アルケニル、アルキニル、アラルキル、アリール、および複素環からそれぞれ独立して選択されており、

各 R^{12} および R^{13} は、 H 、アルキル、シクロアルキル、アルケニル、アルキニル、アラルキル、アリール、および複素環から成る群からそれぞれ独立して選択されており、あるいは R^{12} および R^{13} は、それらが結合している窒素と共に選択され、さらなるヘテロ原子を任意に含む5、から7、員環を形成し、前記5から7員環は、任意に、アルキル、シクロアルキル、アルケニル、アルキニル、アラルキル、 CN 、 CF_3 、 NO_2 、 OR^0 、 $CO_2 R^0$ 、 $C(O)R^0$ 、ハロ、アリール、および複素環から独立して選択される1個から3個の置換基によって置換することができ、

p は、0から4であり、

q は、0から4であり、

X^3 は N であり、 CH あるいは $C - R^2$ であり、

各 R^2 は、アルキル、シクロアルキル、アルケニル、アルキニル、アラルキル、 CN 、 CF_3 、 NO_2 、 OR^{21} 、 $-(CH_2)_r C(O)(CH_2)_s R^{21}$ 、 $-(CH_2)_r C(O)N(R^{22})(R^{23})$ 、 $-(CH_2)_r C(O)O(CH_2)_s R^{21}$ 、 $-(CH_2)_r N(R^{21})C(O)R^{21}$ 、 $-(CH_2)_r N(R^{22})(R^{23})$ 、 $-N(R^{21})SO_2 R^{21}$ 、 $-OC(O)N(R^{22})(R^{23})$ 、 $-SO_2 N(R^{22})(R^{23})$ 、ハロ、アリール、および複素環から成る群からそれぞれ独立して選択されており、さらに付加的にあるいは二者択一的に、隣り合わせた環の原子上の2つの R^2 基が、0個から3個のヘテロ原子を含む5または6員の融合環を形成しており、

R^{21} は、 H 、アルキル、シクロアルキル、アルケニル、アルキニル、アラルキル、アリール、および複素環から選択されており、

各 R^{22} および R^{23} は、 H 、アルキル、シクロアルキル、アルケニル、アルキニル、アラルキル、アリール、および複素環から独立して選択されており、あるいは R^{22} および R^{23} は、それらが結合している窒素と共に選択され、さらなるヘテロ原子を任意に含む5から7員環を形成し、前記5から7員環は、任意に、アルキル、シクロアルキル、アルケニル、アルキニル、アラルキル、 CN 、 CF_3 、 NO_2 、 OR^0 、 $CO_2 R^0$ 、 $C(O)R^0$ 、ハロ、アリール、および複素環から独立して選択される1個から3個の置換基によって置換することができ、

r は、0から4であり、

s は、0から4であり、

m は、0から4であり、

R^4 は、 H 、アルキル、シクロアルキル、アルケニル、アルキニル、アラルキル、 $CO_2 R^0$ 、 $C(O)R^0$ 、アリール、および複素環から選択されており、

a は、0あるいは1であり、

X^4 は、下式から選択されている。

【0067】

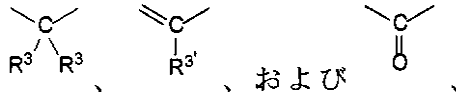
10

20

30

40

【化10】



【0068】

各 R^3 は、H、 $-N(R^0)_2$ 、アルキル、シクロアルキル、アルケニル、アルキニル、 CO_2R^0 、 $C(O)R^0$ 、アラルキル、アリール、および複素環からなる群から選択されており、

$R^{3'}$ は、H、 $-N(R^0)_2$ 、アルキル、シクロアルキル、アラルキル、アリール、および複素環からなる群から選択されており、各 R^0 は、H、アルキル、シクロアルキル、アラルキル、アリール、および複素環から独立して選択されている。 10

【0069】

本発明の好ましい実施例では、構造式 I の R^2 、 R^3 および R^4 は、以下の化学基を形成するように選択される：

- $N(R^{22}) - N = C(R^{41}) -$ 、
- $N(R^{22}) - N(R^{32}) - C(=O) -$ 、
- $N(R^{22}) - N(R^{32}) - C(R^{41})(R^{41}) -$ 、
- $N(R^{22}) - C(R^{31})(R^{31}) - C(R^{41})(R^{41}) -$ 、
- $N(R^{22}) - C(R^{31})(R^{31}) - C(=O) -$ 、 20
- $N = N - C(R^{41})(R^{41}) -$ 、
- $C(R^{21}) = C = C(R^{41}) -$ 、
- $C(R^{21}) = C(R^{31}) - C(=O) -$ 、
- $C(R^{21}) = C(R^{31}) - C(R^{41})(R^{41}) -$ 、
- $C(R^{21})(R^{21}) - C(R^{31}) = C(R^{41}) -$ 、
- $C(R^{21})(R^{21}) - C(R^{31})(R^{31}) - C(=O) -$ 、
- $C(R^{21})(R^{21}) - C(R^{31})(R^{31}) - C(R^{41})(R^{41}) -$ 、
- $C(R^{21})(R^{21}) - N(R^{32}) - C(=O) -$ 、
- $C(R^{21})(R^{21}) - N(R^{32}) - C(R^{41})(R^{41}) -$ 、
- $N(R^{22}) - C(=O) - C(R^{41})(R^{41}) -$ 、 30
- $N(R^{22}) - C(=O) - N(R^{41}) -$ 、
- $N(R^{22}) - C(=O) - O -$ 、
- $C(R^{21})(R^{21}) - C(=O) - C(R^{41})(R^{41}) -$ 、
- $C(R^{21})(R^{21}) - C(=O) - N(R^{42}) -$ 、
- $N(R^{22}) - C(=NR^{34}) - N(R^{42}) -$ 、
- $C(=O) - N(R^{32}) - N(R^{42})$ 、

R^2 、 R^3 および R^4 の特に好ましい化学基には、以下の化学基が含まれる：

- $N(R^{22}) - N = C(R^{41}) -$ 、
- $N(R^{22}) - N(R^{32}) - C(=O) -$ 、
- $N(R^{22}) - C(R^{31})(R^{31}) - C(R^{41})(R^{41}) -$ 、 40
- $N(R^{22}) - C(R^{31})(R^{31}) - C(=O) -$ 、
- $C(R^{21})(R^{21}) - C(=O) - C(R^{41})(R^{41}) -$ 、
- $C(R^{21})(R^{21}) - C(=O) - N(R^{42}) -$ 、
- $N(R^{22}) - C(=NR^{34}) - N(R^{42}) -$ 、
- $C(=O) - N(R^{32}) - N(R^{42})$ 。

【0070】

さらに好ましい実施例では、 R^6 あるいは R^7 はアリール基であり、このアリール基は任意に置換されていてよい。特に好ましいアリール基には、置換および非置換のフェニルおよびピリジルが含まれる。付加的な実施例あるいは代替の実施例においては、置換基 R^{21} および R^{22} が、立体容積が小さく好ましくは H および CH_3 から選択された群から 50

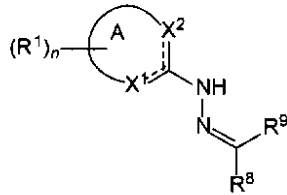
、独立して選択されており、またより好ましくはHである。

【0071】

さらに好ましい実施例において、本発明は、構造式 I I を有する P 2 1 0^{B C R - A B} L - T 3 1 5^I セラムテインの抑制剤を提供している。

【0072】

【化11】



(I I)

10

【0073】

式中、

A 環は、5、6、または7員環、あるいは7から12員の融合二環式環であり、

X¹ は、N、N - R⁰ あるいは C - R¹ から選択されており、

X² は、N、N - R⁰ あるいは C - R¹ から選択されており、

破線は任意の二重結合を表しており、

R¹ は、H、アルキル、シクロアルキル、アルケニル、アルキニル、アラルキル、CN、
CF₃、NO₂、OR^{1 1}、- (CH₂)_p C(O) (CH₂)_q R^{1 1}、- (CH₂)_p C(O) N(R^{1 2}) (R^{1 3})、- (CH₂)_p C(O) O (CH₂)_q R^{1 1}、-
(CH₂)_p N(R^{1 1}) C(O) R^{1 1}、- (CH₂)_p N(R^{1 2}) (R^{1 3})、-
N(R^{1 1}) SO₂ R^{1 1}、- OC(O) N(R^{1 2}) (R^{1 3})、- SO₂ N(R^{1 2})
(R^{1 3})、ハロ、アリール、および複素環から成る群からそれぞれ独立して選択され
ており、さらに付加的にあるいは二者択一的に、隣り合わせた環の原子上の2つのR¹基
が、0個から3個のヘテロ原子を含む5または6員の融合環を形成しており、

20

n は0から6であり、

各R^{1 1} は、H、アルキル、シクロアルキル、アルケニル、アルキニル、アラルキル、ア
リール、および複素環からそれぞれ独立して選択されており、

30

各R^{1 2} およびR^{1 3} は、H、アルキル、シクロアルキル、アルケニル、アルキニル、ア
ラルキル、アリール、および複素環から成る群からそれぞれ独立して選択されており、あ
るいはR^{1 2} およびR^{1 3} は、それらが結合している窒素と共に選択され、さらなるヘテ
ロ原子を任意に含む5から7員環を形成し、前記5~7員環は、任意に、アルキル、シク
ロアルキル、アルケニル、アルキニル、アラルキル、CN、CF₃、NO₂、OR⁰、C
O₂ R⁰、C(O) R⁰、ハロ、アリール、および複素環から独立して選択される1個か
ら3個の置換基によって置換することができ、

p は、0から4であり、

q は、0から4であり、

R⁸ は、H、アルキル、シクロアルキル、アルケニル、アルキニル、CO₂ R⁰、C(O)
R⁰、アラルキル、アリール、および複素環から成る群から選択されており、

40

R⁹ は、- Y - R⁶ および - Z - R⁷ から選択されており、

Y は、化学結合、O、NR⁰ から選択されており、

R⁶ は、アルキル、シクロアルキル、アルケニル、アルキニル、アラルキル、アリール、
および複素環から選択されており、

Z は、1個から4個の炭素原子を有する炭化水素鎖であり、任意に1個あるいはそれ以上
のハロ、アルキル、シクロアルキル、アルケニル、アルキニル、アラルキル、CO₂ R⁰
、C(O) R⁰、C(O) N(R⁰)₂、CN、CF₃、N(R⁰)₂、NO₂、および
OR⁰ と置換されており、

R⁷ は、Hであるか、あるいはアリールおよび複素環から選択されており、

50

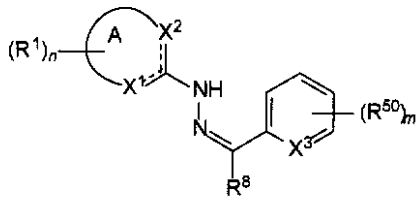
各 R^0 は、H、アルキル、シクロアルキル、アラルキル、アリール、および複素環からそれぞれ独立して選択されている。

【0074】

さらに好ましい実施例において、本発明は、構造式 II_a を有する $P210^{BCR-A}$ $BL-T315^I$ セラムテインの抑制剤を提供している。

【0075】

【化12】



(II_a)

10

【0076】

式中、

A環は、5、6、または7員環、あるいは7から12員の融合二環式環であり、

X^1 は、N、N- R^0 あるいはC- R^1 から選択されており、

X^2 は、N、N- R^0 あるいはC- R^1 から選択されており、

破線は任意の二重結合を表しており、

各 R^1 は、H、アルキル、シクロアルキル、アルケニル、アルキニル、アラルキル、CN、 CF_3 、 NO_2 、 OR^{11} 、 $-(CH_2)_p C(O)(CH_2)_q R^{11}$ 、 $-(CH_2)_p C(O)N(R^{12})(R^{13})$ 、 $-(CH_2)_p C(O)O(CH_2)_q R^{11}$ 、 $-(CH_2)_p N(R^{11})C(O)R^{11}$ 、 $-(CH_2)_p N(R^{12})(R^{13})$ 、 $-N(R^{11})SO_2 R^{11}$ 、 $-OC(O)N(R^{12})(R^{13})$ 、 $-SO_2 N(R^{12})(R^{13})$ 、ハロ、アリール、および複素環から成る群からそれぞれ独立して選択されており、さらに付加的にあるいは二者択一的に、隣り合わせた環の原子上の2つの R^1 基が、0個から3個のヘテロ原子を含む5または6員の融合環を形成しており、は0から6であり、

20

30

各 R^{11} は、H、アルキル、シクロアルキル、アルケニル、アルキニル、アラルキル、アリール、および複素環からそれぞれ独立して選択されており、

各 R^{12} および R^{13} は、H、アルキル、シクロアルキル、アルケニル、アルキニル、アラルキル、アリール、および複素環から成る群からそれぞれ独立して選択されており、あるいは R^{12} および R^{13} は、それらが結合している窒素と共に選択され、さらなるヘテロ原子を任意に含む5から7員環を形成し、前記5~7員環は、任意に、アルキル、シクロアルキル、アルケニル、アルキニル、アラルキル、CN、 CF_3 、 NO_2 、 OR^0 、 $CO_2 R^0$ 、 $C(O)R^0$ 、ハロ、アリール、および複素環から独立して選択される1個から3個の置換基によって置換することができ、

40

pは、0から4であり、

qは、0から4であり、

R^8 は、H、アルキル、シクロアルキル、アルケニル、アルキニル、 $CO_2 R^0$ 、 $C(O)R^0$ 、アラルキル、アリール、および複素環から成る群から選択されており、

X^3 は、N、CHあるいはC- R^{50} であり、

各 R^{50} は、アルキル、シクロアルキル、アルケニル、アルキニル、アラルキル、CN、 CF_3 、 NO_2 、 OR^{51} 、 $-(CH_2)_r C(O)(CH_2)_s R^{51}$ 、 $-(CH_2)_r C(O)N(R^{52})(R^{53})$ 、 $-(CH_2)_r C(O)O(CH_2)_s R^{51}$ 、 $-(CH_2)_r N(R^{51})C(O)R^{51}$ 、 $-(CH_2)_r N(R^{52})(R^{53})$ 、 $-N(R^{51})SO_2 R^{51}$ 、 $-OC(O)N(R^{52})(R^{53})$ 、 $-SO_2 N(R^{52})(R^{53})$ 、ハロ、アリール、および複素環から成る群からそれぞれ独立して選択され

50

ており、さらに付加的にあるいは二者択一的に、隣り合わせた環の原子上の2つの R^{50} 基が、0個から3個のヘテロ原子を含む5または6員の融合環を形成しており、

R^{51} は、H、アルキル、シクロアルキル、アルケニル、アルキニル、アラルキル、アリール、および複素環から選択されており、

R^{52} および R^{53} は、H、アルキル、シクロアルキル、アルケニル、アルキニル、アラルキル、アリール、および複素環から成る群からそれぞれ独立して選択されており、あるいは R^{52} および R^{53} は、それらが結合している窒素と共に選択され、さらなるヘテロ原子を任意に含む5-から7-員環を形成し、前記5~7-員環は、任意に、アルキル、シクロアルキル、アルケニル、アルキニル、アラルキル、CN、 CF_3 、 NO_2 、 OR^0 、 CO_2R^0 、 $C(O)R^0$ 、ハロ、アリール、および複素環から独立して選択される1個から3個の置換基によって置換することができ、

rは、0から4であり、

sは、0から4であり、

mは、0から4であり、さらに

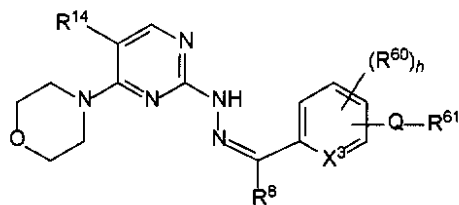
各 R^0 は、H、アルキル、シクロアルキル、アラルキル、アリール、および複素環からそれぞれ独立して選択されている。

【0077】

さらに好ましい実施例において、本発明は、構造式 II_b を有する $P210^{BCR-A}$ $BL-T315^I$ セラムテインの抑制剤を提供している。

【0078】

【化13】



(II_b)

【0079】

式中、

R^{14} は、HおよびFから選択されており、

R^8 は、H、アルキル、シクロアルキル、アルケニル、アルキニル、 CO_2R^0 、 $C(O)R^0$ 、アラルキル、アリール、および複素環から成る群から選択されており、

X^3 は、N、CHあるいは $C-R^{50}$ であり、

各 R^{60} は、アルキル、シクロアルキル、アルケニル、アルキニル、アラルキル、CN、 CF_3 、 NO_2 、 OR^0 、ハロ、アリール、および複素環から成る群からそれぞれ独立して選択されており、

R^{61} は、アリールおよび複素環から選択されており、

Qは、化学結合、あるいは、 $-O-$ 、 $-(CH_2)_i-$ 、 $-(CH_2)_iC(O)(CH_2)_j-$ 、 $-(CH_2)_iN(R^{62})-(CH_2)_j-$ 、 $-(CH_2)_iC(O)N(R^{62})-(CH_2)_j-$ 、 $-(CH_2)_iC(O)O(CH_2)_j-$ 、 $-(CH_2)_iN(R^{62})C(O)-(CH_2)_j-$ 、 $-(CH_2)_iOC(O)N(R^{62})-(CH_2)_j-$ 、および $-O-(CH_2)_i-C(O)N(R^{62})-(CH_2)_j-$ の化学式を有する基から選択されており、

R^{62} は、H、アルキル、アリール、および複素環から選択されており、

各 R^0 は、H、アルキル、シクロアルキル、アラルキル、アリール、および複素環からそれぞれ独立して選択されており、

hは、0から4であり、

iは、0から4であり、さらに

10

20

30

40

50

j は、0 から 4 である。

【0080】

構造式 I I_b の化合物群の好ましい実施例において、R⁶⁰ は、ハロ、CF₃、および OH から選択されている。他の好ましい実施例において、R⁸ は、H、および CH₃ から選択されている。

【0081】

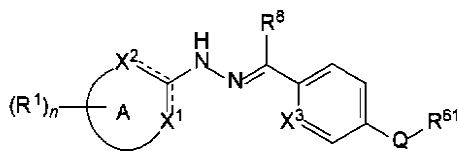
構造式 I I_b の化合物群の好ましい実施例において、X³ は、N である。さらなる好ましい実施例において、Q は、-(CH₂)_i-N(R⁶²)-(CH₂)_j- となるように選択されており、特に、好ましい実施例においては、Q は、-N(R⁶²)- である。

【0082】

さらに好ましい実施例において、本発明は、構造式 I I_c を有する P 2 1 0^{B C R - A} B L - T 3 1 5^I セラムテインの抑制剤を提供している。

【0083】

【化14】



【0084】

式中、

A 環は、5、6、または 7 員環、あるいは 7 から 12 員の融合二環式環であり、

X¹ は、N、N-R⁰ あるいは C-R¹ から選択されており、

X² は、N、N-R⁰ あるいは C-R¹ から選択されており、

破線は任意の二重結合を表しており、

各 R¹ は、H、アルキル、シクロアルキル、アルケニル、アルキニル、アラルキル、CN、CF₃、NO₂、OR¹¹、-(CH₂)_pC(O)(CH₂)_qR¹¹、-(CH₂)_pC(O)N(R¹²)(R¹³)、-(CH₂)_pC(O)O(CH₂)_qR¹¹、-(CH₂)_pN(R¹¹)C(O)R¹¹、-(CH₂)_pN(R¹²)(R¹³)、

-N(R¹¹)SO₂R¹¹、-OC(O)N(R¹²)(R¹³)、-SO₂N(R¹²)(R¹³)、ハロ、アリール、および複素環から成る群からそれぞれ独立して選択されており、さらに付加的にあるいは二者択一的に、隣り合わせた環の原子上の 2 つの R¹ 基が、0 個から 3 個のヘテロ原子を含む 5 または 6 員の融合環を形成しており、

n は 0 から 6 であり、

各 R¹¹ は、H、アルキル、シクロアルキル、アルケニル、アルキニル、アラルキル、アリール、および複素環からそれぞれ独立して選択されており、

各 R¹² および R¹³ は、H、アルキル、シクロアルキル、アルケニル、アルキニル、アラルキル、アリール、および複素環から成る群からそれぞれ独立して選択されており、あるいは R¹² および R¹³ は、それらが結合している窒素と共に選択され、さらなるヘテ

ロ原子を任意に含む 5 から 7 員環を形成し、前記 5 から 7 員環は、任意に、アルキル、シクロアルキル、アルケニル、アルキニル、アラルキル、CN、CF₃、NO₂、OR⁰、CO₂R⁰、C(O)R⁰、ハロ、アリール、および複素環から独立して選択される 1 個から 3 個の置換基によって置換することができ、

p は、0 から 4 であり、

q は、0 から 4 であり、

R⁸ は、H、およびメチルから選択されており、

X³ は、N、あるいは CH であり、

R⁶¹ は、アリールおよび複素環から選択されており、

Q は、化学結合、あるいは、-O-、-(CH₂)_i-、-(CH₂)_iC(O)(CH

2) j -、 - $(CH_2)_i - N(R^{62}) - (CH_2)_j$ -、 - $(CH_2)_i C(O) - N(R^{62}) - (CH_2)_j$ -、 - $(CH_2)_i C(O) O(CH_2)_j$ -、 - $(CH_2)_i N(R^{62}) C(O) - (CH_2)_j$ -、 - $(CH_2)_i OC(O) N(R^{62}) - (CH_2)_j$ -、 および - $O - (CH_2)_i - C(O) N(R^{62}) - (CH_2)_j$ - の化学式を有する基から選択されており、

R^{62} は、H、アルキル、アリール、および複素環から選択されており、

各 R^0 は、H、アルキル、シクロアルキル、アラルキル、アリール、および複素環からそれぞれ独立して選択されており、

h は、0 から 4 であり、

i は、0 から 4 であり、さらに

j は、0 から 4 である。

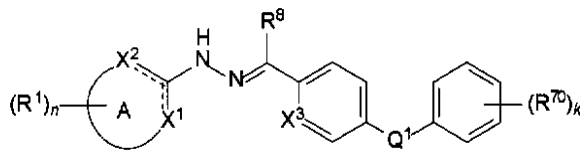
10

【0085】

さらに好ましい実施例において、本発明は、構造式 II_d を有する $P210^{BCR-A}$ $BL-T315^I$ セラムテインの抑制剤を提供しており、

【0086】

【化15】



20

【0087】

式中、

A 環は、5、6、または 7 員環、あるいは 7 から 12 員の融合二環式環であり、

X^1 は、N、N - R^0 あるいは C - R^1 から選択されており、

X^2 は、N、N - R^0 あるいは C - R^1 から選択されており、

破線は任意の二重結合を表しており、

各 R^1 は、H、アルキル、シクロアルキル、アルケニル、アルキニル、アラルキル、CN

、 CF_3 、 NO_2 、 OR^{11} 、- $(CH_2)_p C(O)(CH_2)_q R^{11}$ 、- $(CH_2)_p C(O) N(R^{12})(R^{13})$ 、- $(CH_2)_p C(O) O(CH_2)_q R^{11}$ 、

- $(CH_2)_p N(R^{11}) C(O) R^{11}$ 、- $(CH_2)_p N(R^{12})(R^{13})$ 、

- $N(R^{11}) SO_2 R^{11}$ 、- $OC(O) N(R^{12})(R^{13})$ 、- $SO_2 N(R^{12})(R^{13})$ 、

八口、アリール、および複素環から成る群からそれぞれ独立して選択され

ており、さらに付加的にあるいは二者択一的に、隣り合わせた環の原子上の 2 つの R^1 基が、0 個から 3 個のヘテロ原子を含む 5 または 6 員の融合環を形成しており、

n は 0 から 6 であり、

各 R^{11} は、H、アルキル、シクロアルキル、アルケニル、アルキニル、アラルキル、アリール、および複素環からそれぞれ独立して選択されており、

各 R^{12} および R^{13} は、H、アルキル、シクロアルキル、アルケニル、アルキニル、アラ

ルキル、アリール、および複素環から成る群からそれぞれ独立して選択されており、あ

るいは R^{12} および R^{13} は、それらが結合している窒素と共に選択され、さらなるヘテ

ロ原子を任意に含む 5 から 7 員環を形成し、前記 5 から 7 員環は、任意に、アルキル、シ

クロアルキル、アルケニル、アルキニル、アラルキル、CN、 CF_3 、 NO_2 、 OR^0 、

$CO_2 R^0$ 、 $C(O) R^0$ 、八口、アリール、および複素環から独立して選択される 1 個

から 3 個の置換基によって置換することができ、

p は、0 から 4 であり、

q は、0 から 4 であり、

各 R^0 は、H、アルキル、シクロアルキル、アラルキル、アリール、および複素環から独立して選択されており、

50

R^8 は、H、および CH_3 から選択されており、

X^3 は、N、あるいは CH であり、

Q^1 は、化学結合、あるいは、 $-O-$ 、 $-CH_2-$ 、 $-NH-$ 、 $-C(O)-NH-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-NH-C(O)-$ 、 $-OC(O)NH-$ 、および $-O-C(O)NH-$ の化学式を有する基であり、

各 R^{70} は、ハロ、アルキル、CN、 $N(R^{71})_2$ 、環状アミノ、 NO_2 、 OR^{71} 、および CF_3 から選択されており、

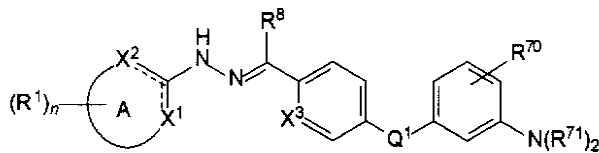
各 R^{71} は、H、アルキル、アリール、アラルキル、および複素環から選択され、さらに k は、0 から 4 である。

【0088】

さらに好ましい実施例において、本発明は、構造式 I I_e を有する P 2 1 0^{B C R - A} B L - T 3 1 5^I セラムテインの抑制剤を提供している。

【0089】

【化16】



【0090】

式中、

A 環は、5、6、または 7 員環、あるいは 7 から 12 員の融合二環式環であり、

X^1 は、N、 $N-R^0$ あるいは $C-R^1$ から選択されており、

X^2 は、N、 $N-R^0$ あるいは $C-R^1$ から選択されており、

破線は任意の二重結合を表しており、

各 R^1 は、H、アルキル、シクロアルキル、アルケニル、アルキニル、アラルキル、CN、 CF_3 、 NO_2 、 OR^{11} 、 $-(CH_2)_p C(O)(CH_2)_q R^{11}$ 、 $-(CH_2)_p C(O)N(R^{12})(R^{13})$ 、 $-(CH_2)_p C(O)O(CH_2)_q R^{11}$ 、 $-(CH_2)_p N(R^{11})C(O)R^{11}$ 、 $-(CH_2)_p N(R^{12})(R^{13})$ 、 $-N(R^{11})SO_2 R^{11}$ 、 $-OC(O)N(R^{12})(R^{13})$ 、 $-SO_2 N(R^{12})(R^{13})$ 、ハロ、アリール、および複素環から成る群からそれぞれ独立して選択されており、さらに付加的にあるいは二者択一的に、隣り合わせた環の原子上の 2 つの R^1 基が、0 個から 3 個のヘテロ原子を含む 5 または 6 員の融合環を形成しており、

n は 0 から 6 であり、

各 R^{11} は、H、アルキル、シクロアルキル、アルケニル、アルキニル、アラルキル、アリール、および複素環からそれぞれ独立して選択されており、

各 R^{12} および R^{13} は、H、アルキル、シクロアルキル、アルケニル、アルキニル、アラルキル、アリール、および複素環から成る群からそれぞれ独立して選択されており、あるいは R^{12} および R^{13} は、それらが結合している窒素と共に選択され、さらなるヘテロ原子を任意に含む 5 から 7 員環を形成し、前記 5 から 7 員環は、任意に、アルキル、シクロアルキル、アルケニル、アルキニル、アラルキル、CN、 CF_3 、 NO_2 、 OR^0 、 $CO_2 R^0$ 、 $C(O)R^0$ 、ハロ、アリール、および複素環から独立して選択される 1 個から 3 個の置換基によって置換することができ、

p は、0 から 4 であり、

q は、0 から 4 であり、

各 R^0 は、H、アルキル、シクロアルキル、アラルキル、アリール、および複素環から独立して選択されており、

R^8 は、H、および CH_3 から選択されており、

X^3 は、N、あるいは CH であり、

Q^1 は、化学結合、あるいは、 $-O-$ 、 $-CH_2-$ 、 $-NH-$ 、 $-C(O)-NH-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-NH-C(O)-$ 、 $-OC(O)NH-$ 、および $-O-C(O)NH-$ の化学式を有する基であり、

各 R^{70} は、ハロ、アルキル、CN、 $N(R^{71})_2$ 、環状アミノ、 NO_2 、 OR^{71} 、および CF_3 から選択されており、

各 R^{71} は、H、アルキル、アリール、アラルキル、および複素環から選択され、さらに k は、0 から 4 である。

10

20

30

40

50

Q¹ は、化学結合、あるいは、-O-、-CH₂-、-NH-、-C(O)-NH-、-C(O)O-、-NH-C(O)-、-OC(O)NH-、および-O-C(O)NH-の化学式を有する基であり、

各R⁷⁰ は、ハロ、アルキル、CN、N(R⁷¹)₂、環状アミノ、NO₂、OR⁷¹、およびCF₃から選択されており、さらに、

各R⁷¹ は、H、およびアルキルから選択されている。

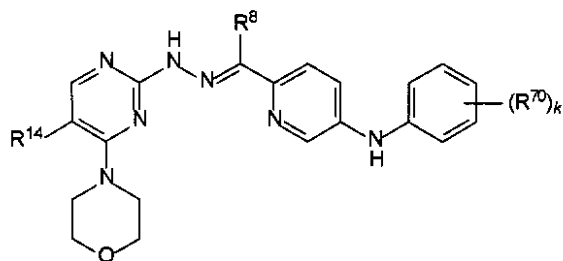
【0091】

さらに好ましい実施例において、本発明は、構造式II_fを有するP210^{BCR-A}BL-T315Iセラムテインの抑制剤を提供している。

【0092】

10

【化17】



【0093】

20

式中、

R¹⁴ は、HおよびFから選択されており、

R⁸ は、HおよびCH₃から選択されており、

各R⁷⁰ は、ハロ、アルキル、CN、N(R⁷¹)₂、環状アミノ、NO₂、OR⁷¹、およびCF₃から選択されており、

各R⁷¹ は、H、アルキル、アリール、アラルキル、および複素環から選択されており、さらに、

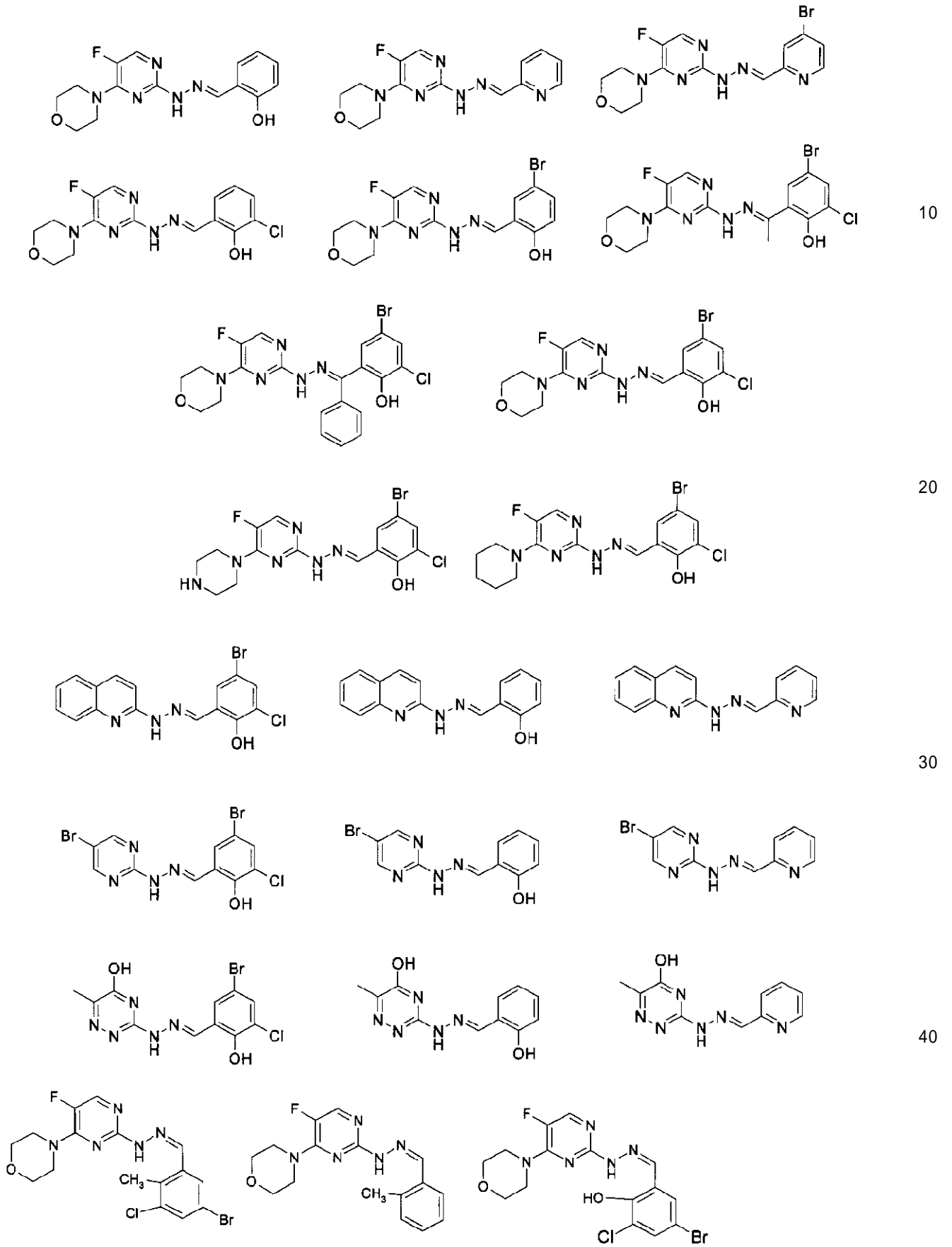
kは、0から4である。

構造式II、II_a、II_b、II_c、II_d、II_e、あるいはII_fの典型的化合物群は、以下の構造を含む。

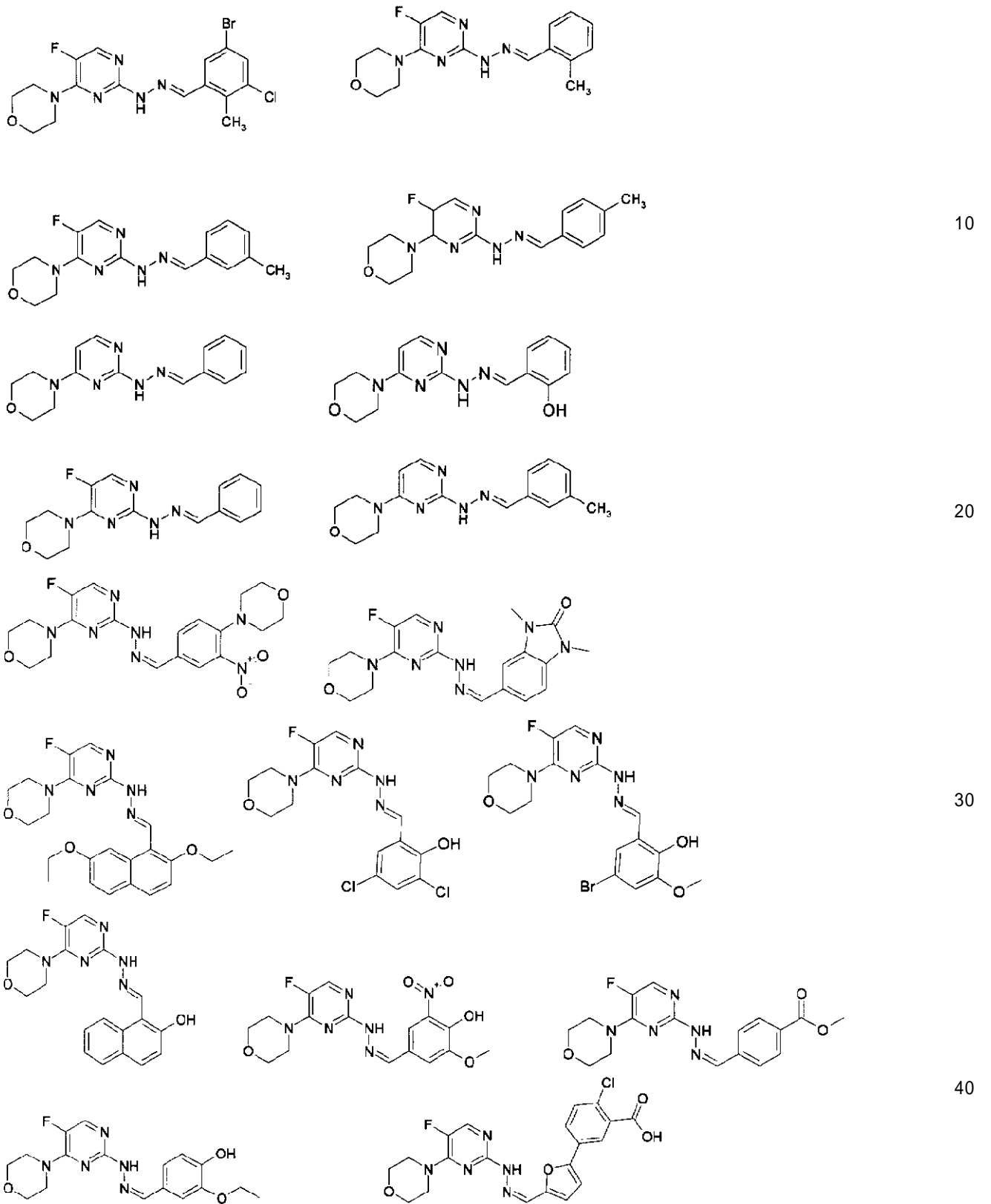
30

【0094】

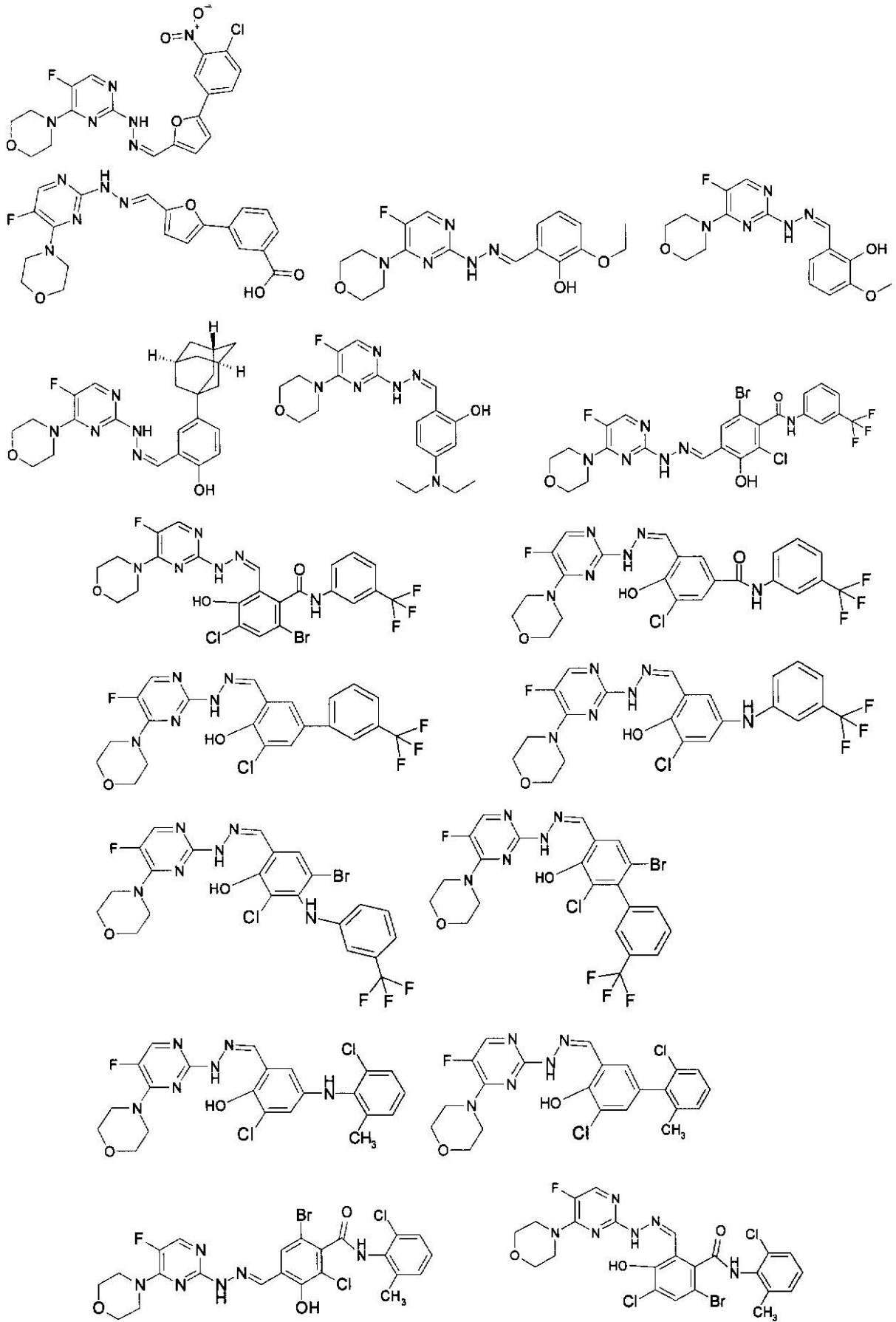
【化 1 8】



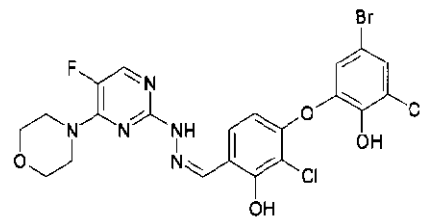
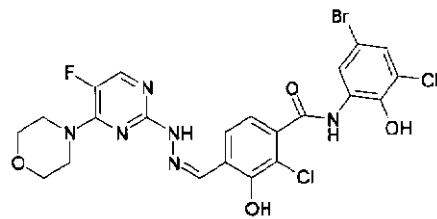
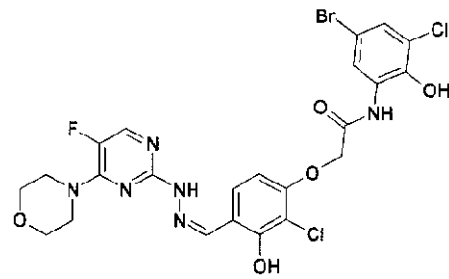
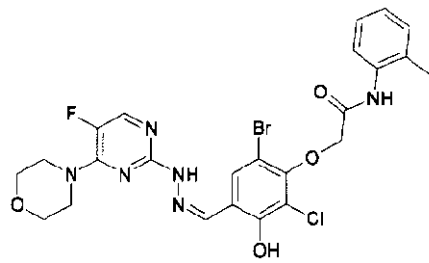
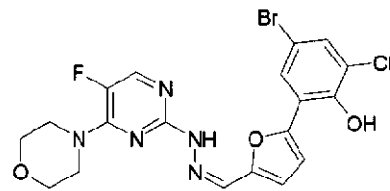
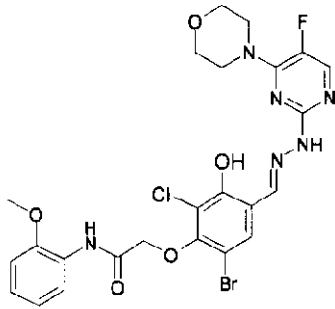
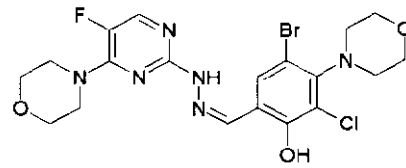
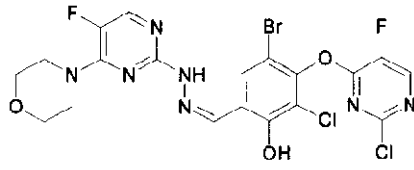
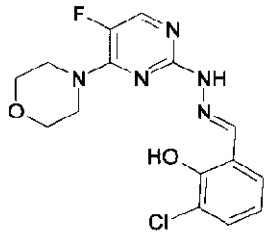
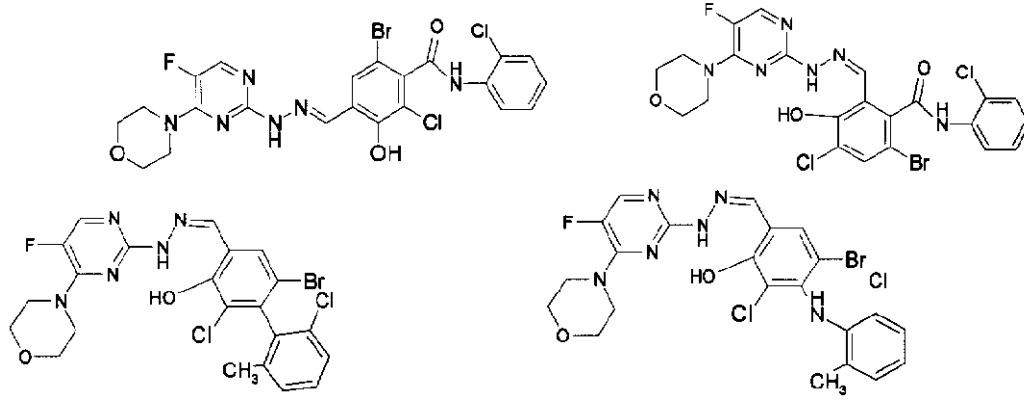
【化 19】



【化 20】



【化 2 1】

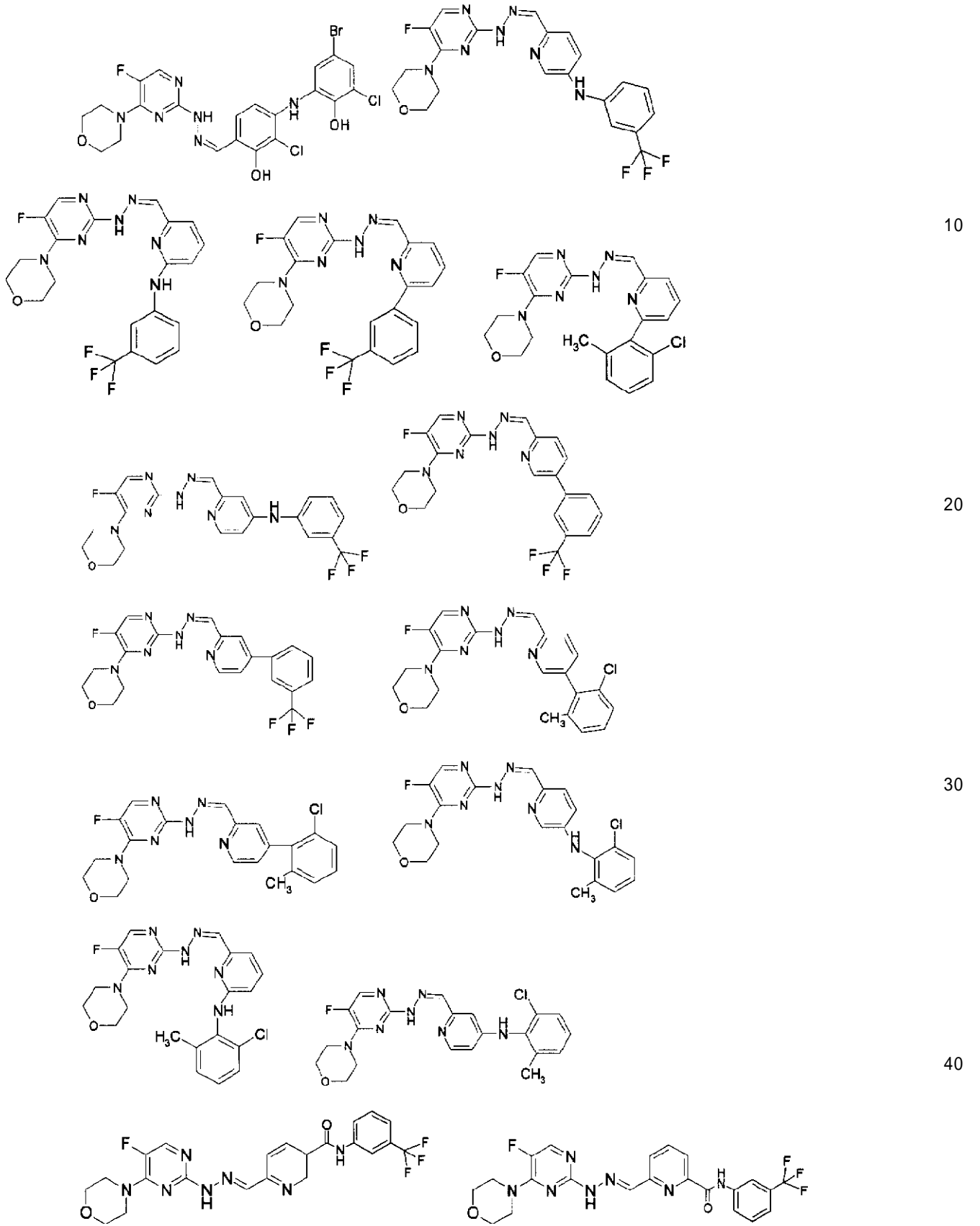


20

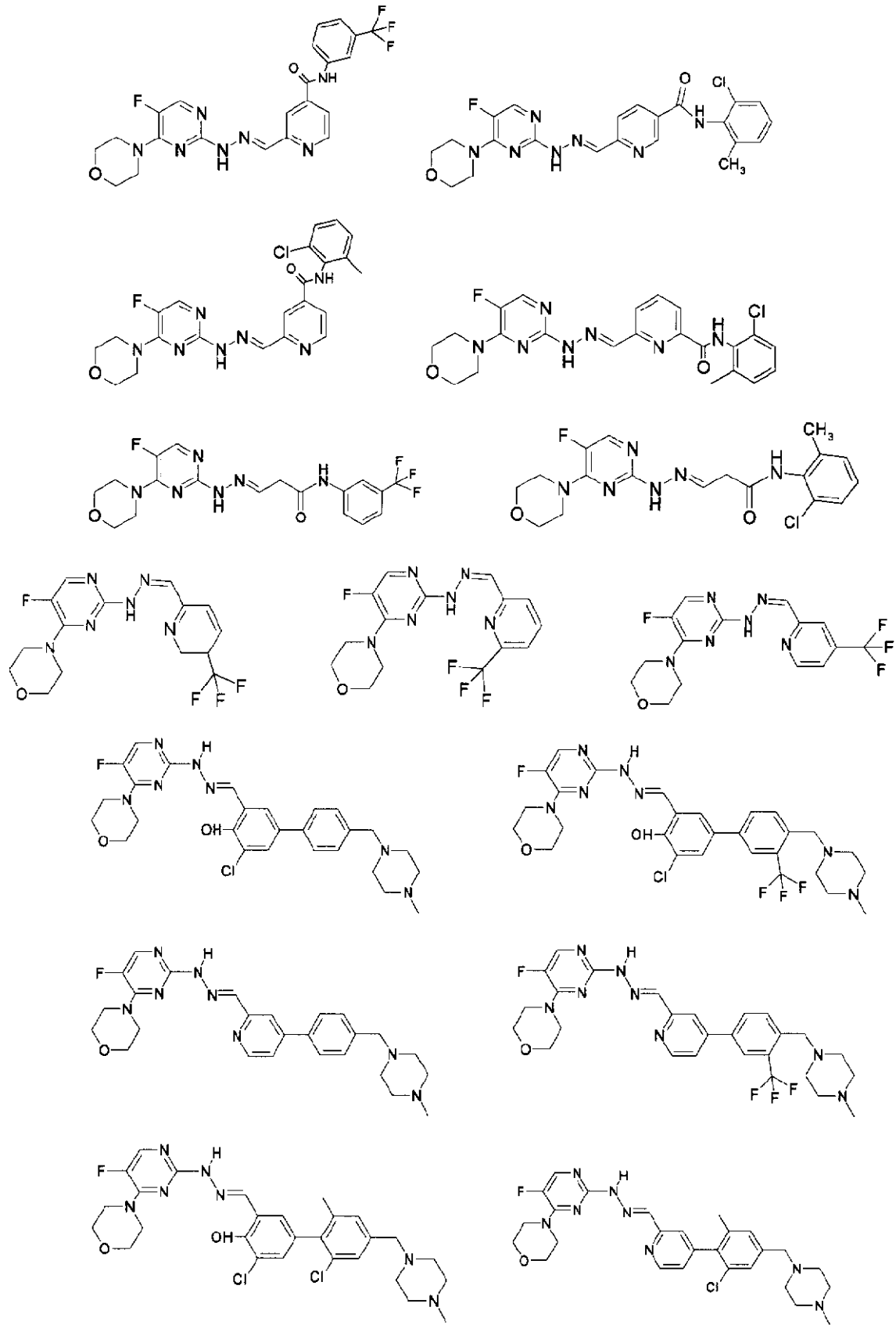
30

40

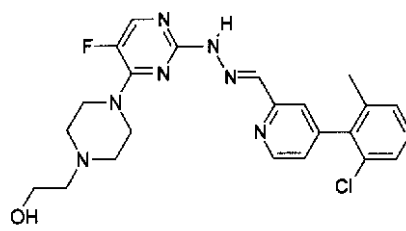
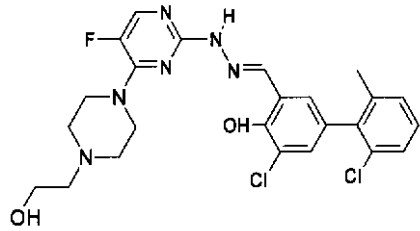
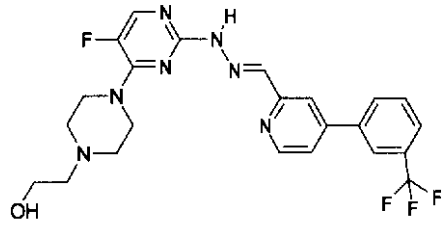
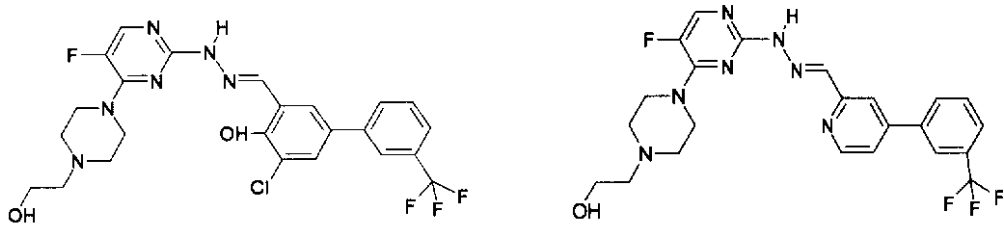
【化 2 2】



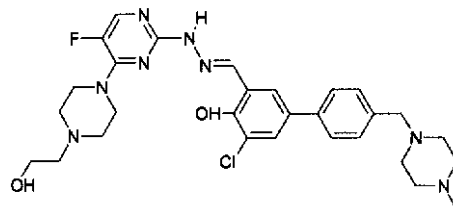
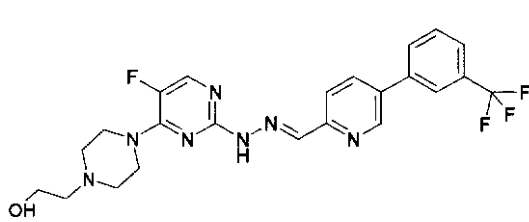
【化 2 3】



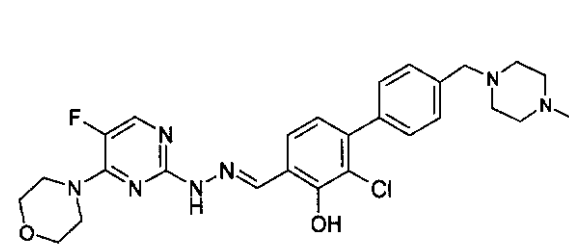
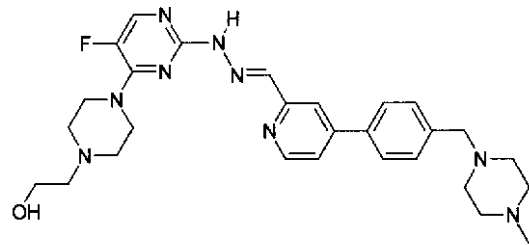
【化 2 4】



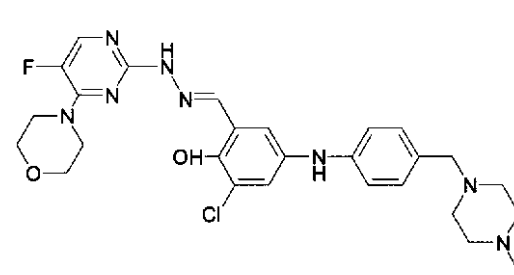
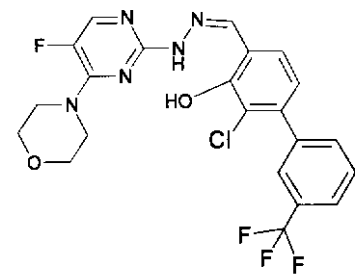
10



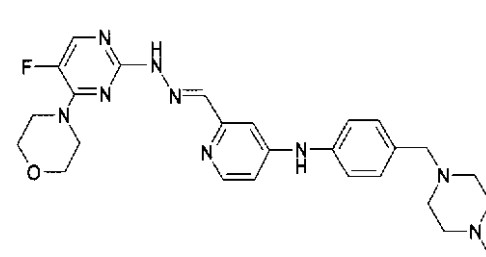
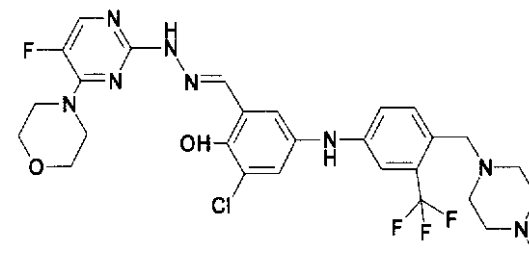
20



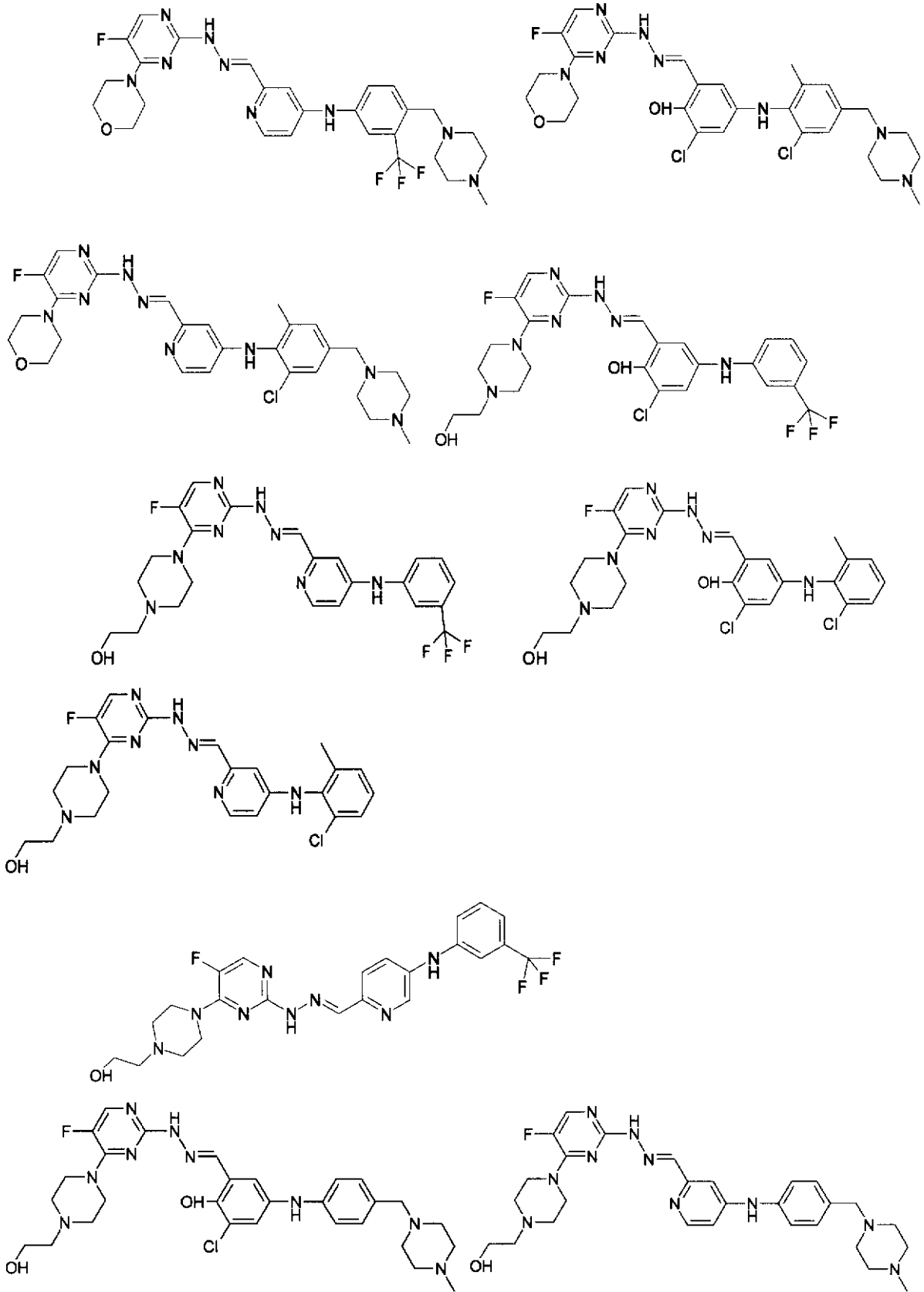
30



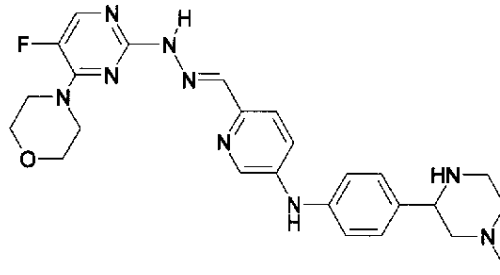
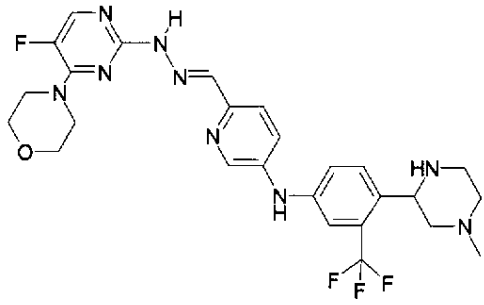
40



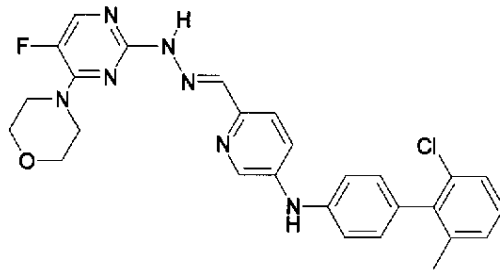
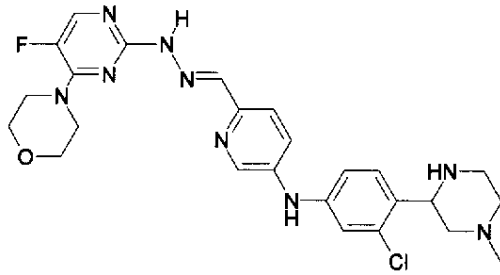
【化 2 5】



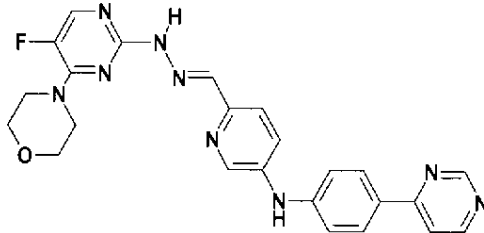
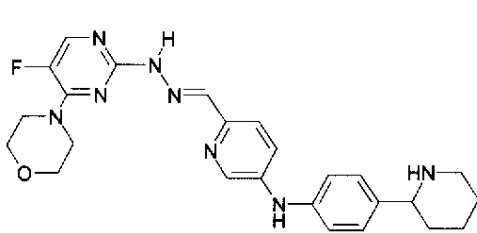
【化 27】



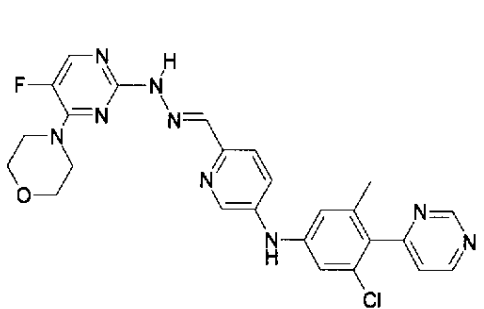
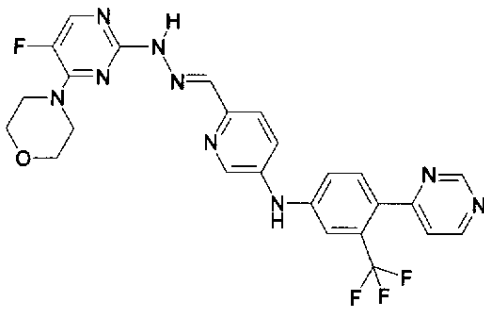
10



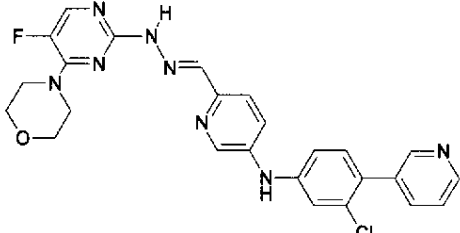
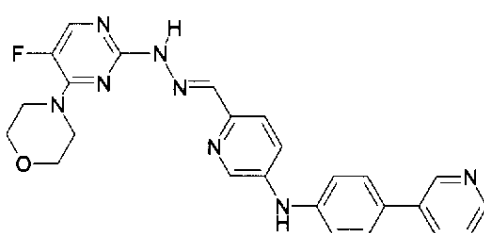
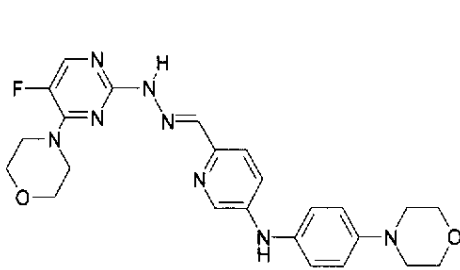
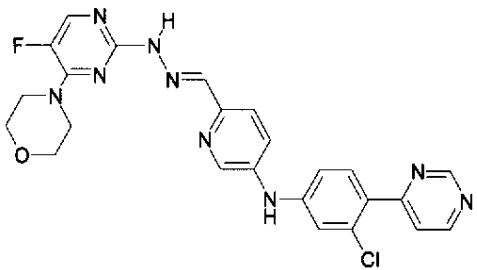
20



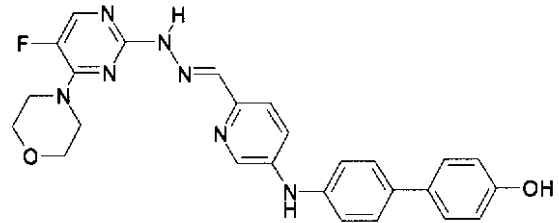
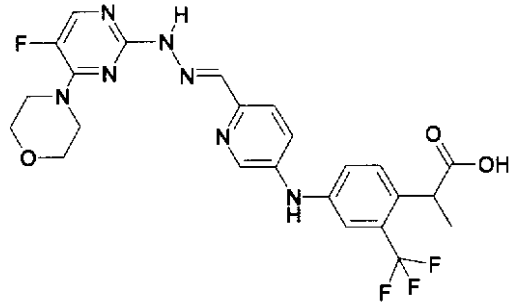
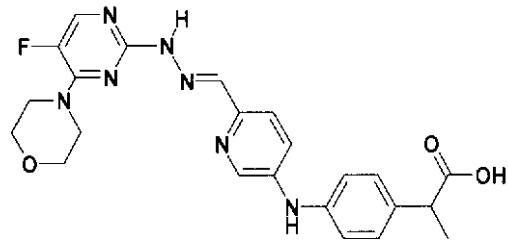
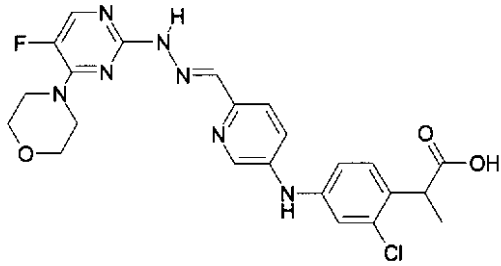
30



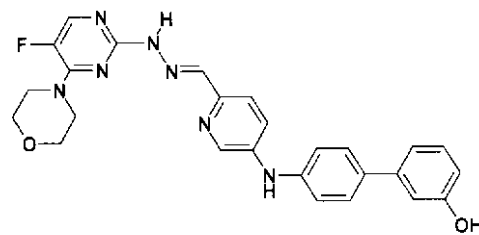
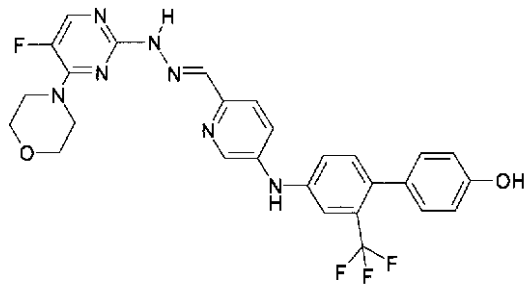
40



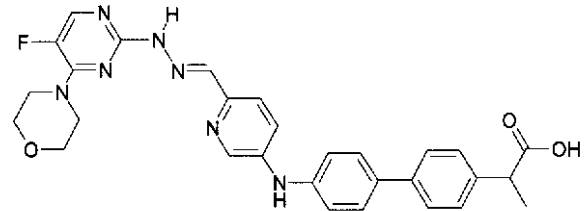
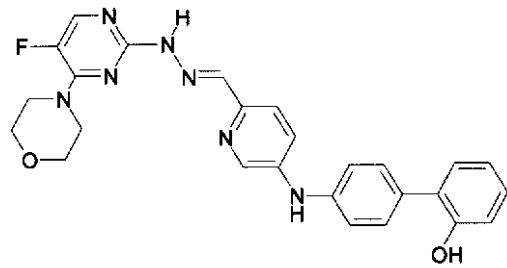
【化 2 8】



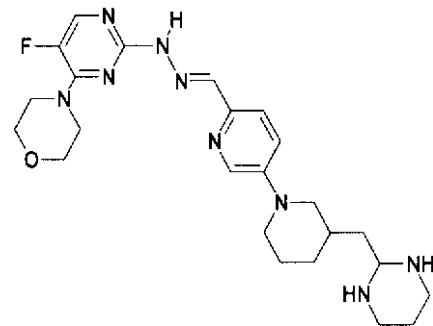
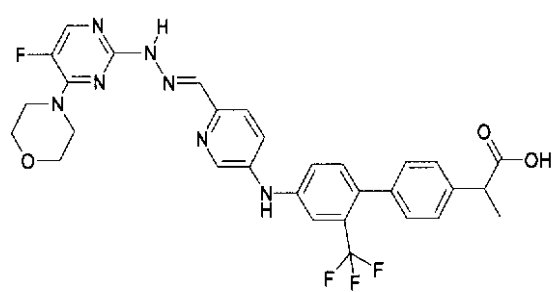
10



20

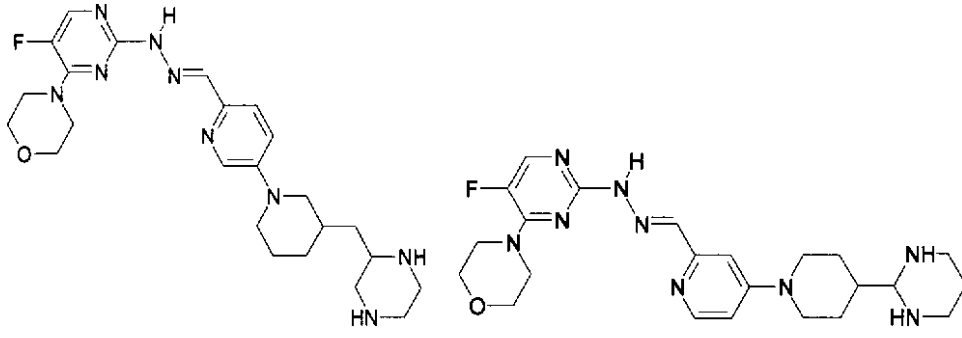


30

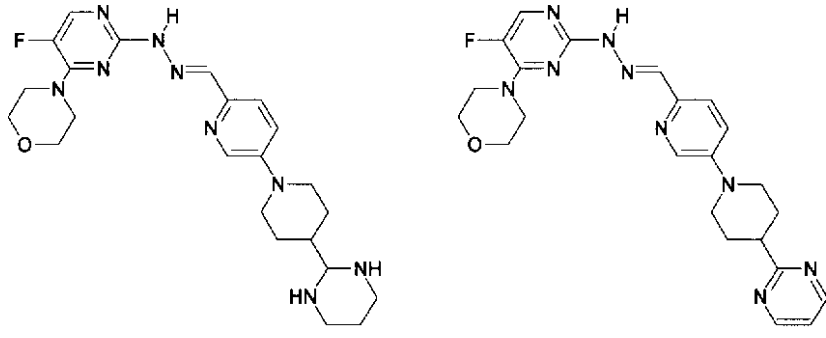


40

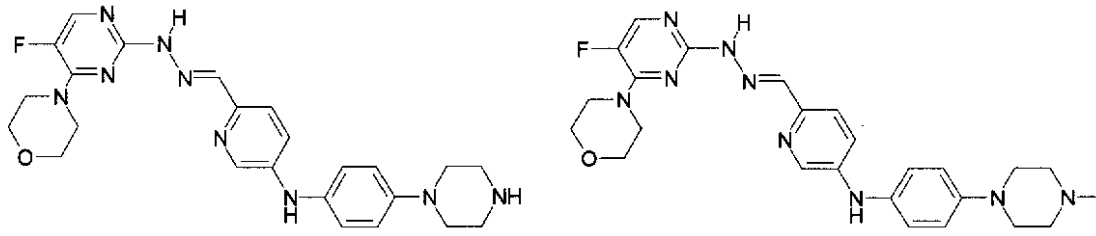
【化 29】



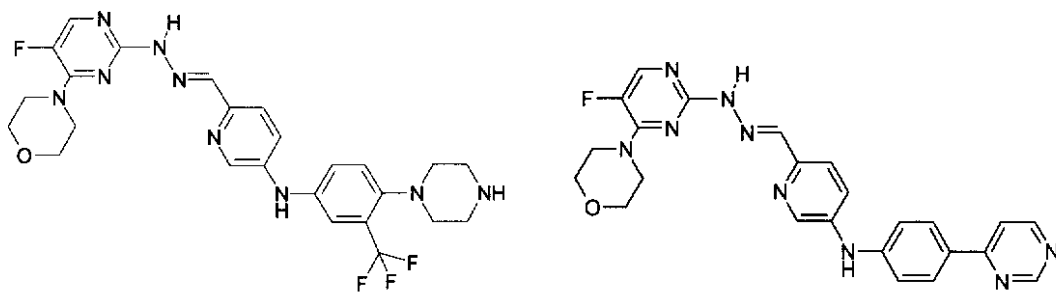
10



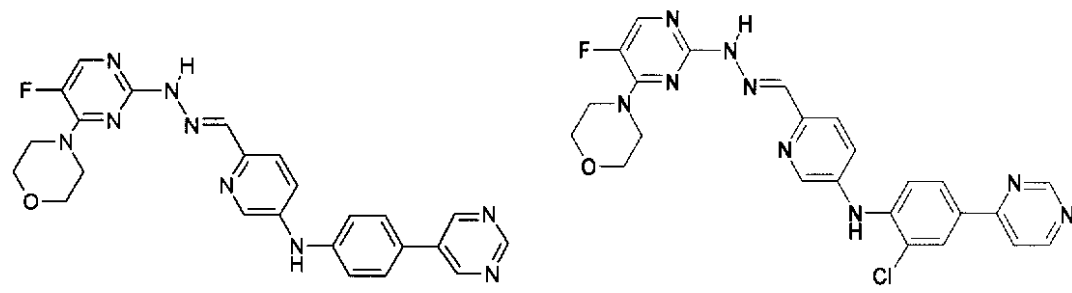
20



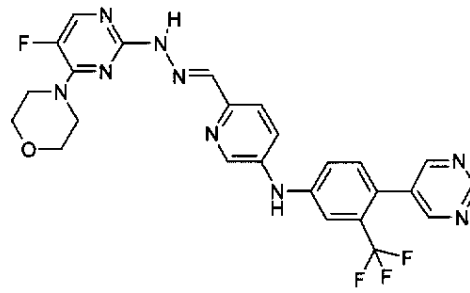
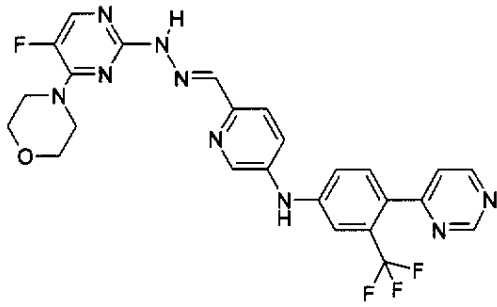
30



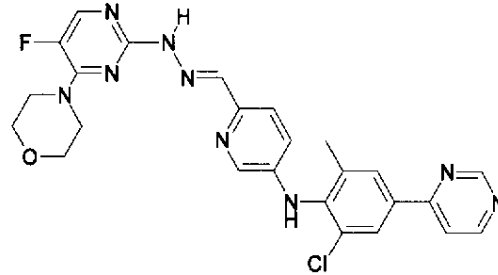
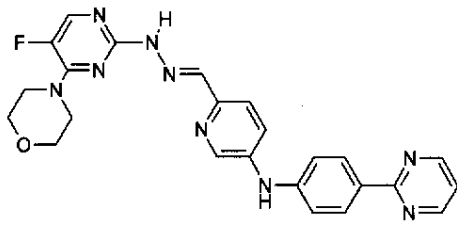
40



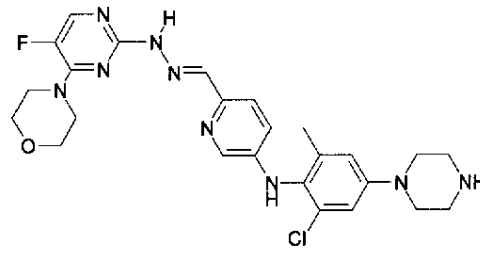
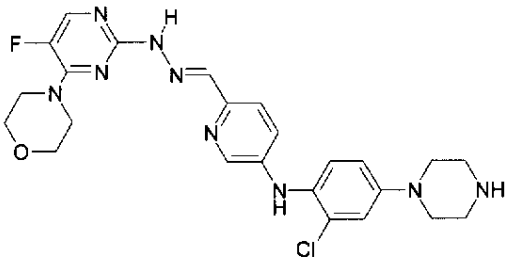
【化 3 0】



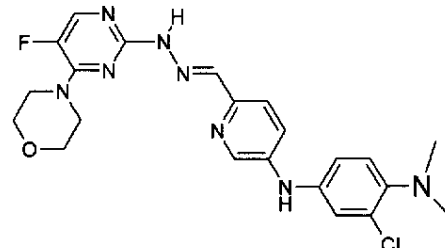
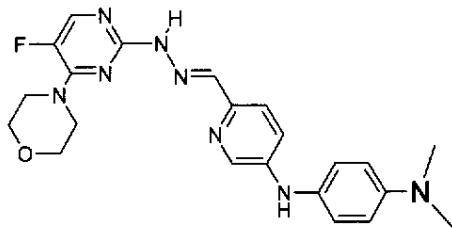
10



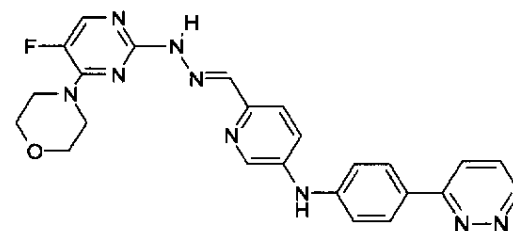
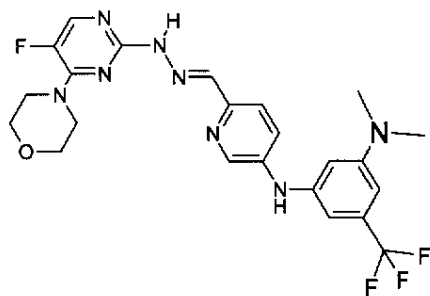
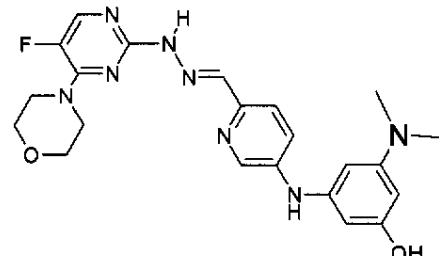
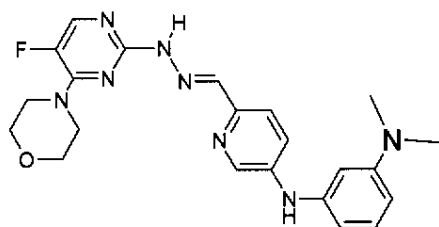
20



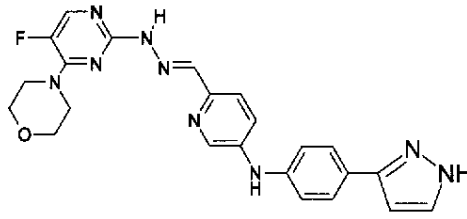
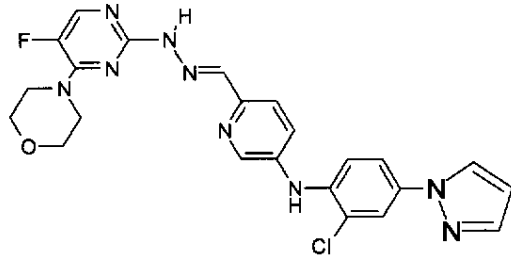
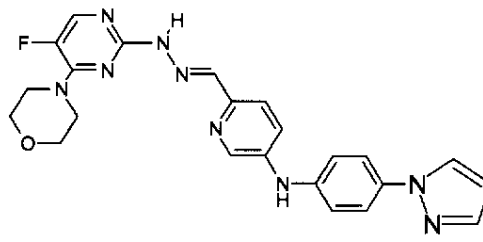
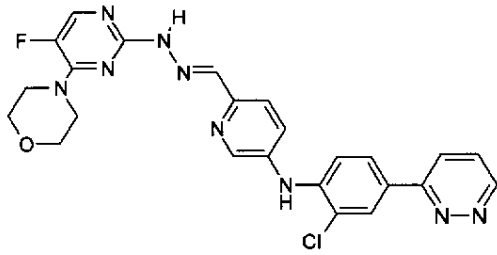
30



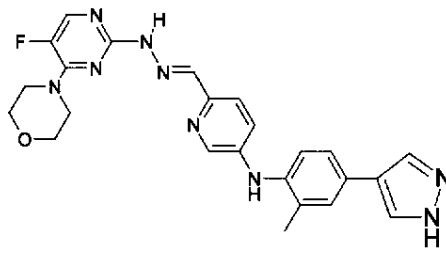
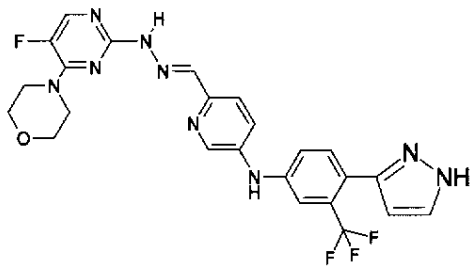
40



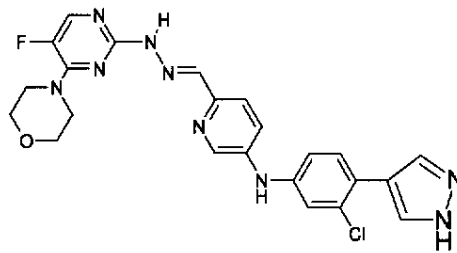
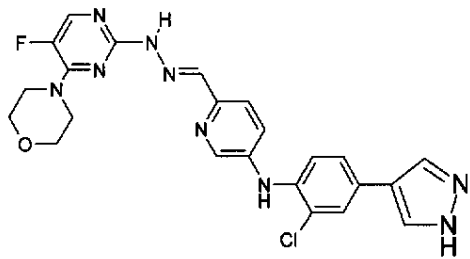
【化 3 1】



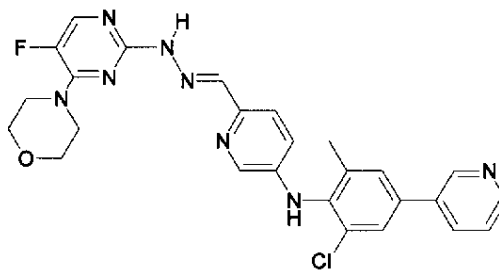
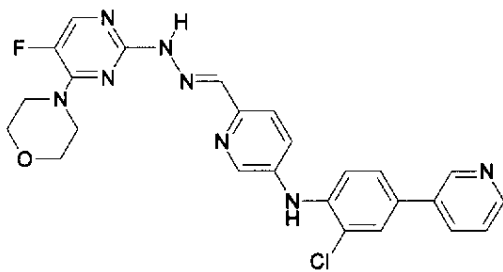
10



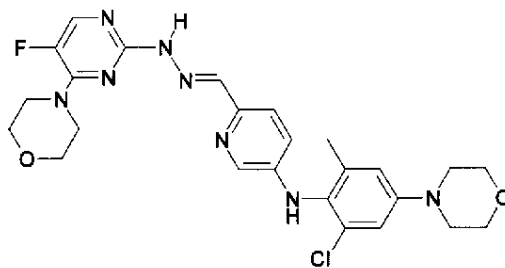
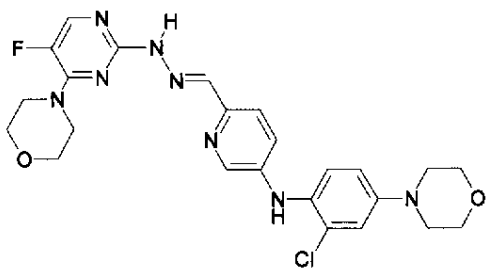
20



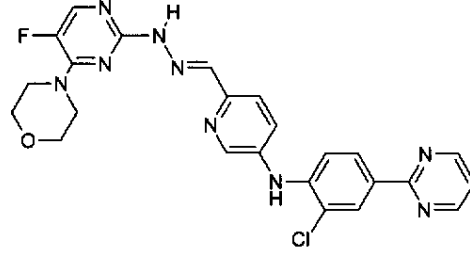
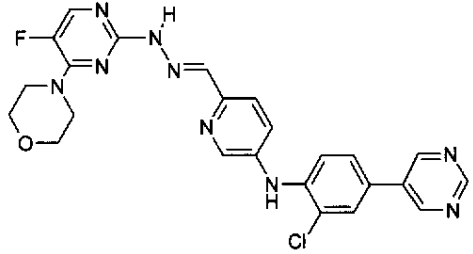
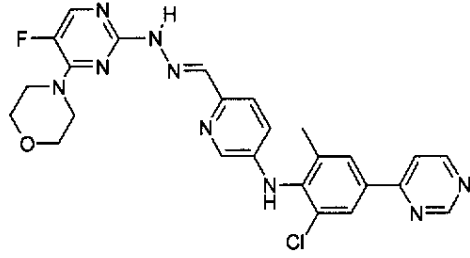
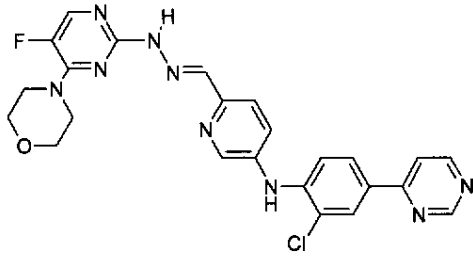
30



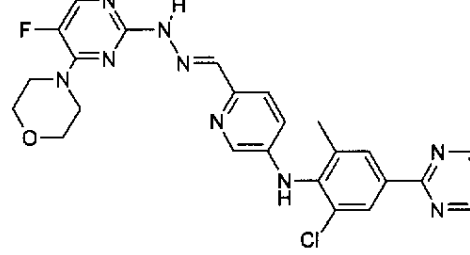
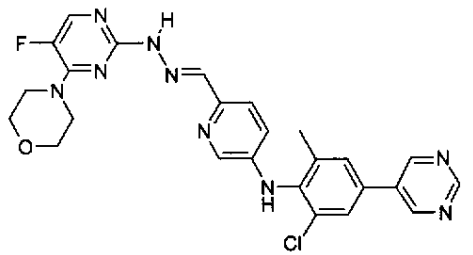
40



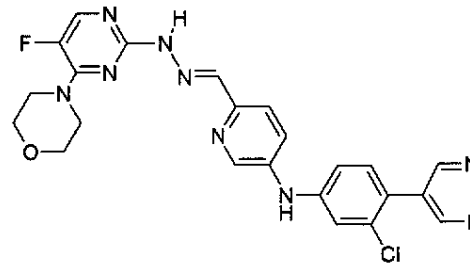
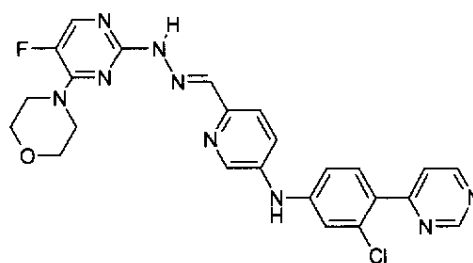
【化 3 2】



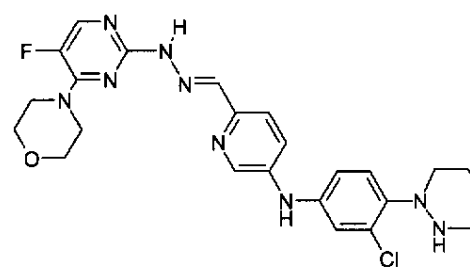
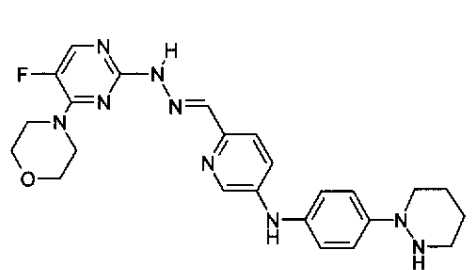
10



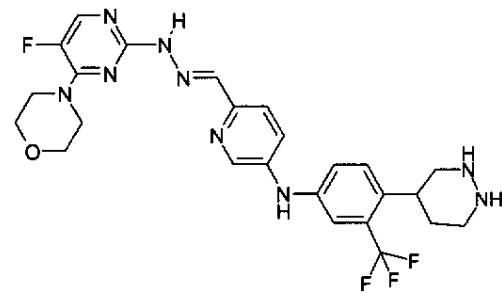
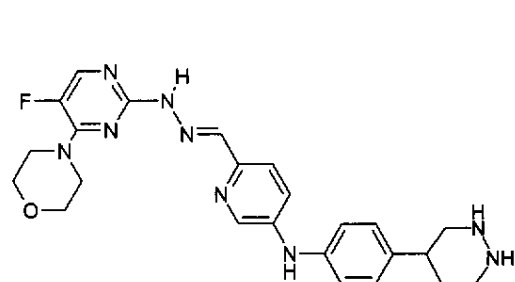
20



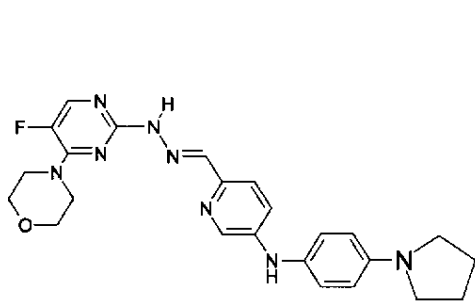
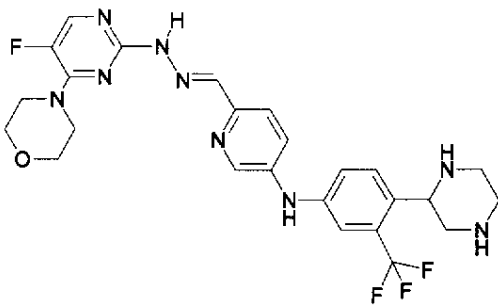
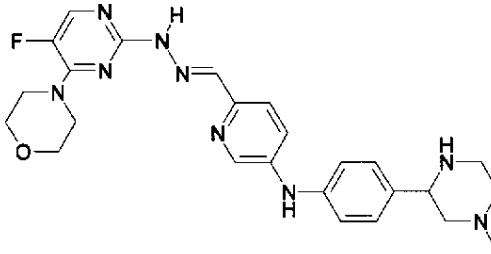
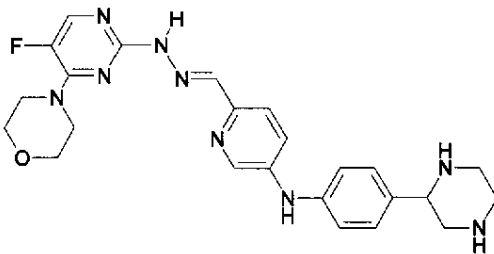
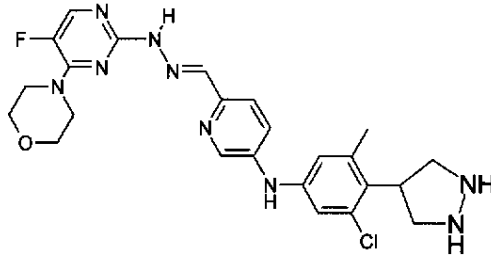
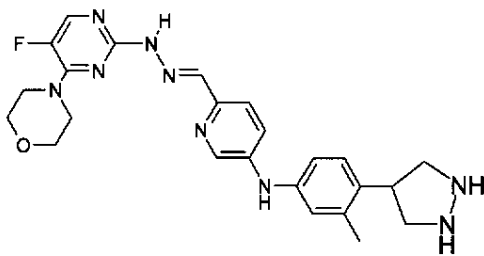
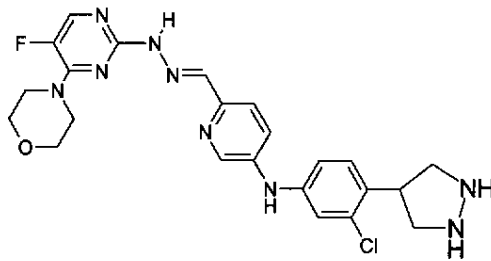
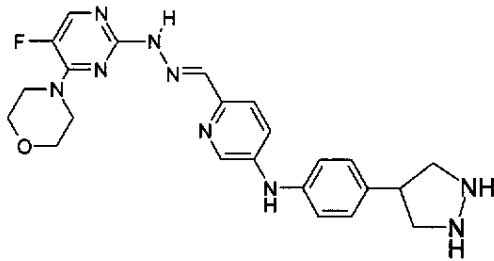
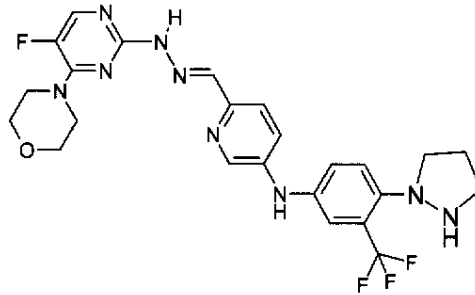
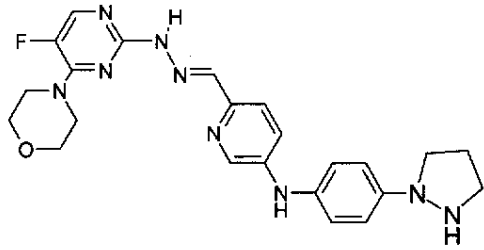
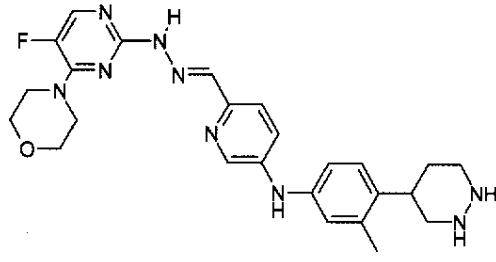
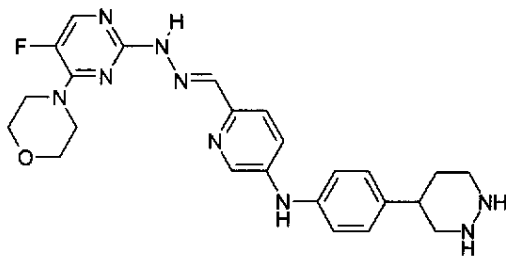
30



40



【化 3 3】



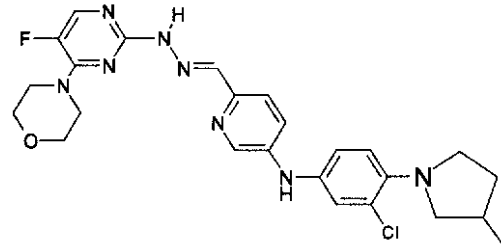
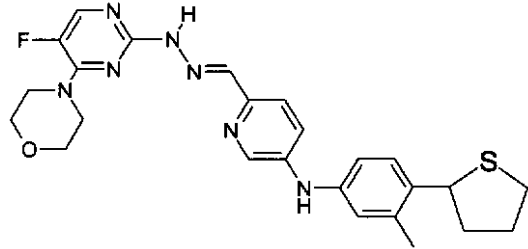
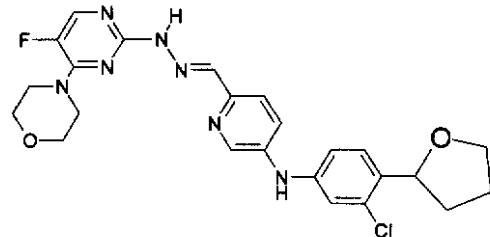
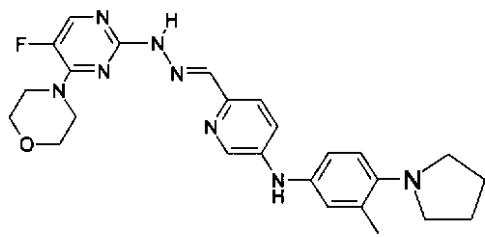
10

20

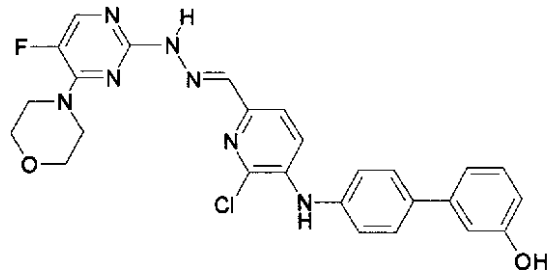
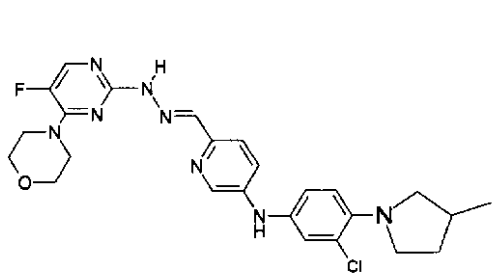
30

40

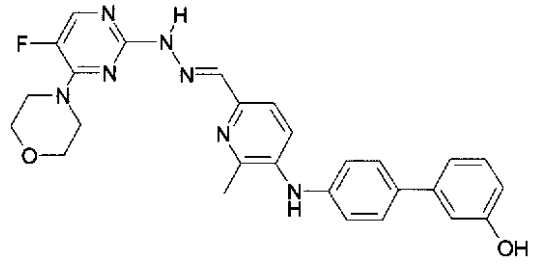
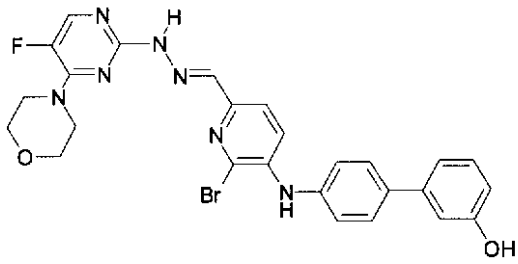
【化 3 4】



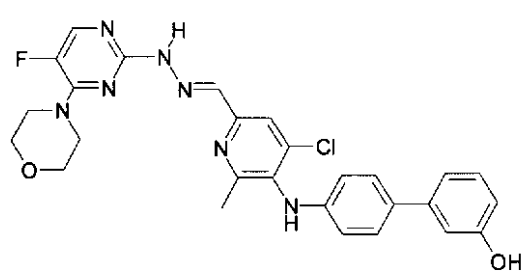
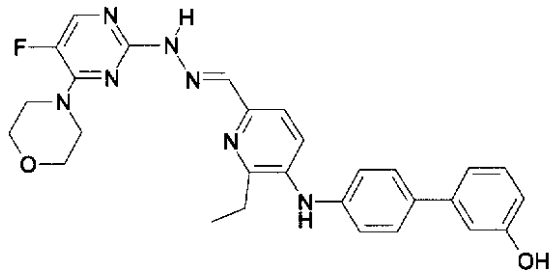
10



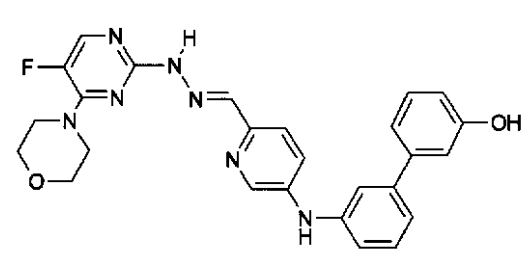
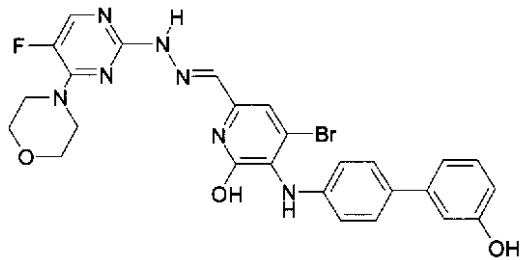
20



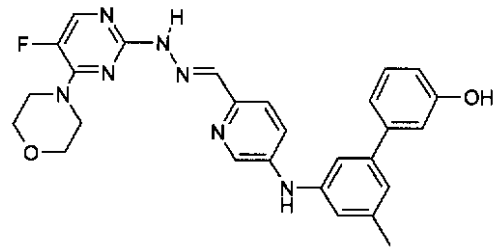
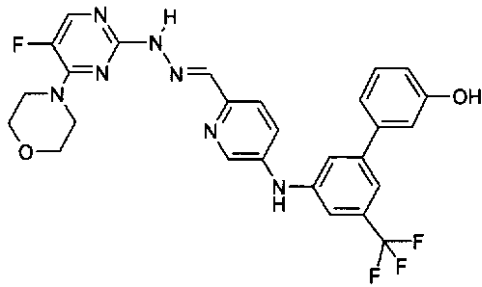
30



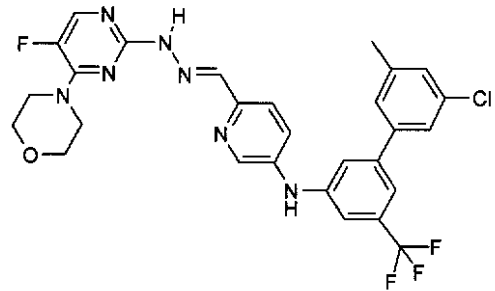
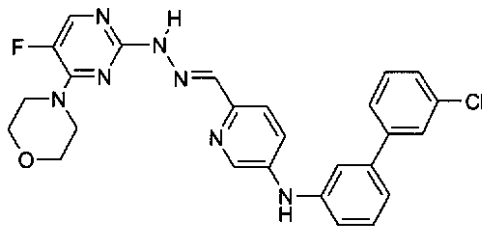
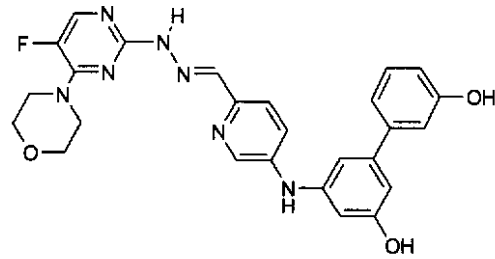
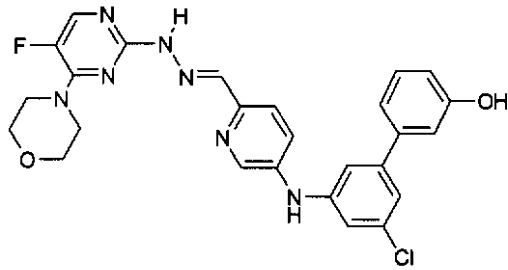
40



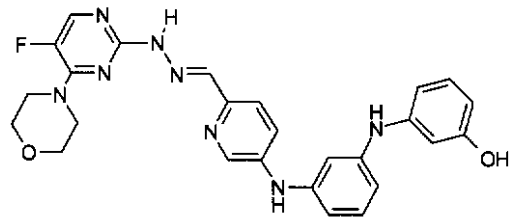
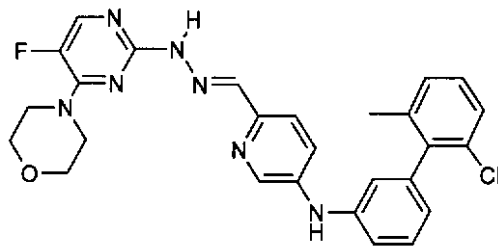
【化 3 5】



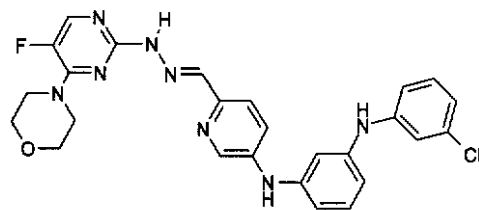
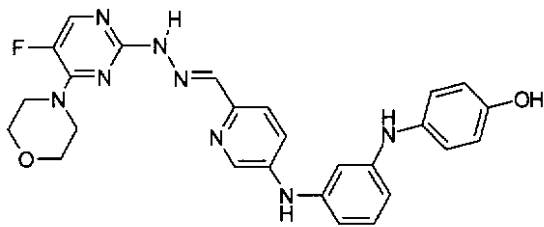
10



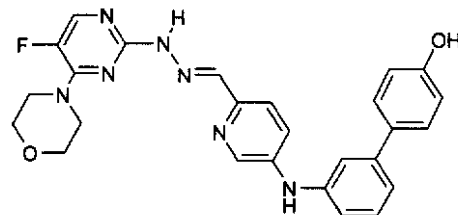
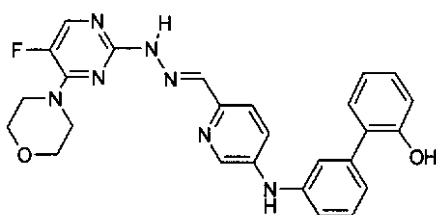
20



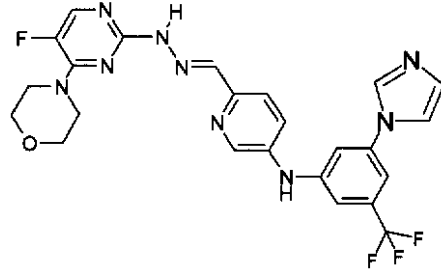
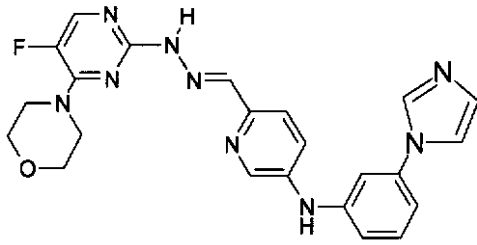
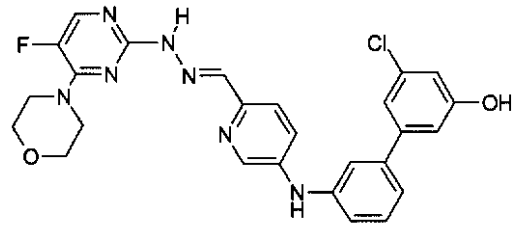
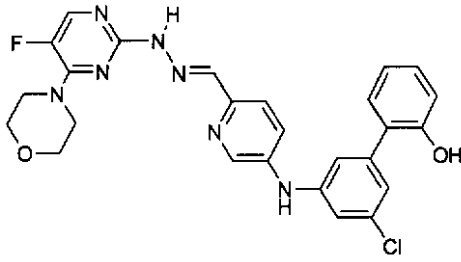
30



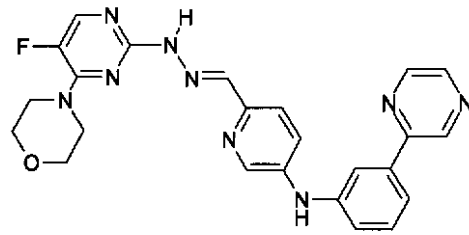
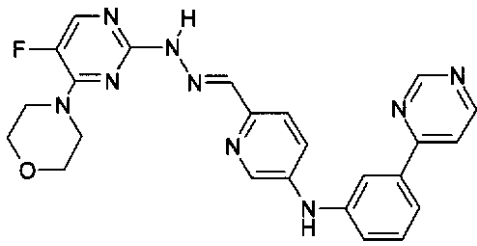
40



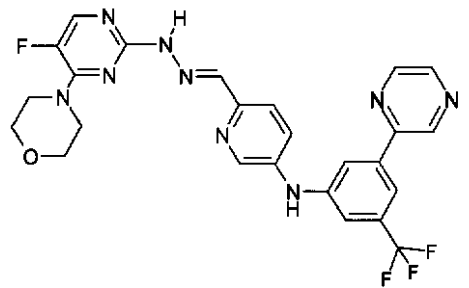
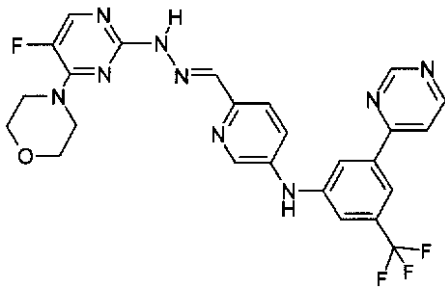
【化 3 6】



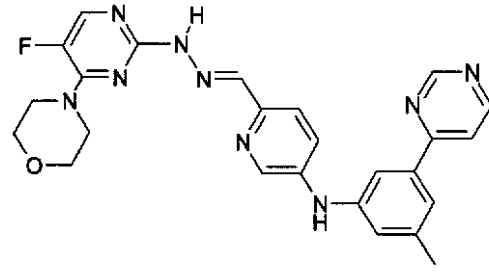
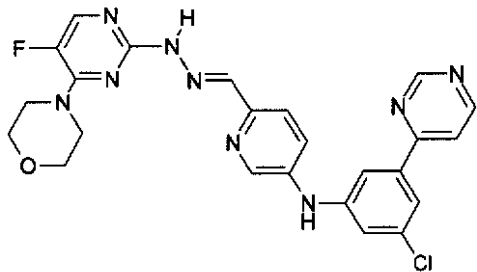
10



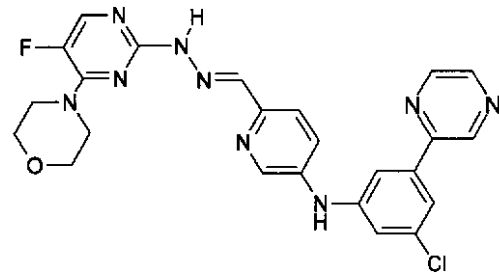
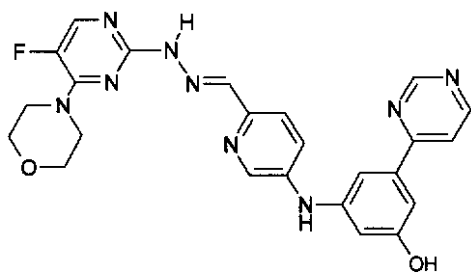
20



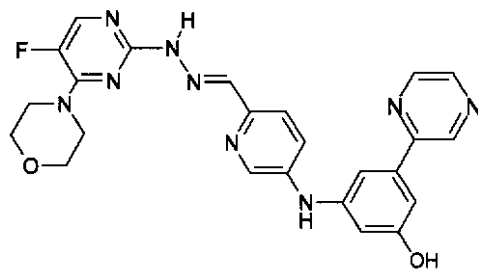
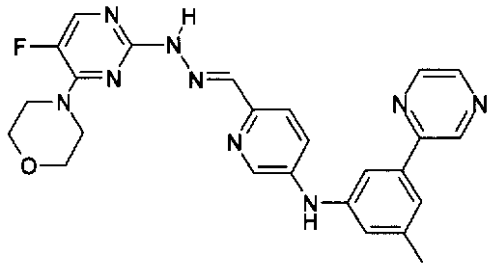
30



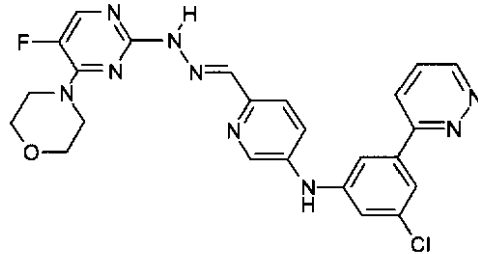
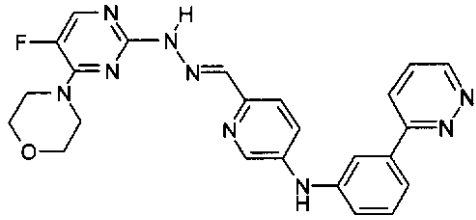
40



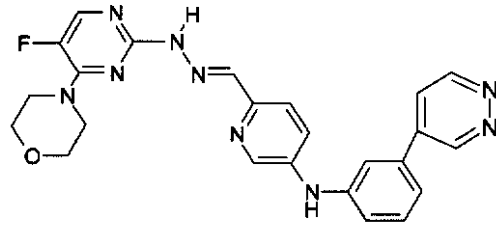
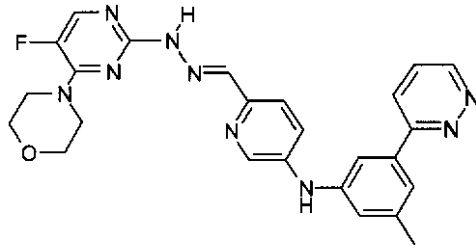
【化 3 7】



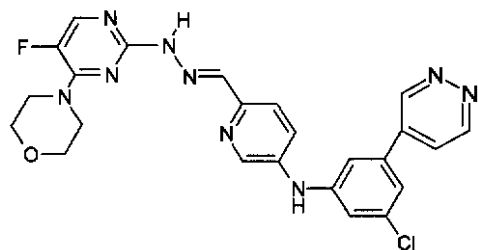
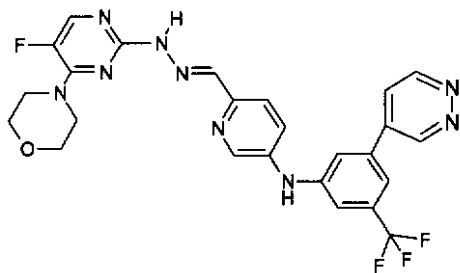
10



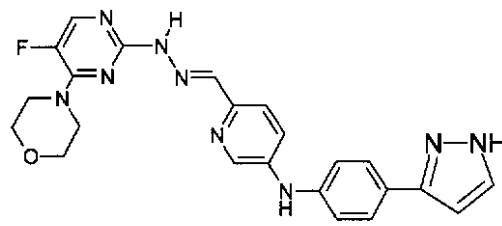
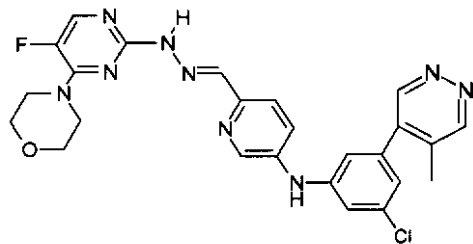
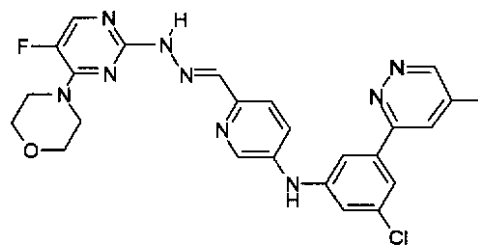
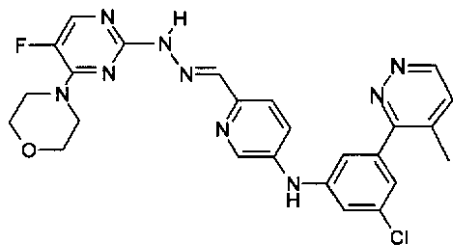
20



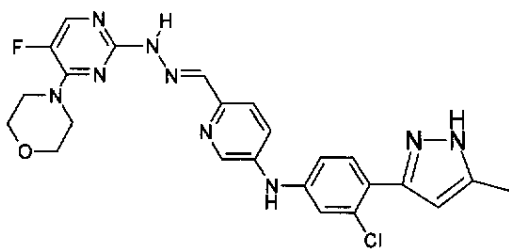
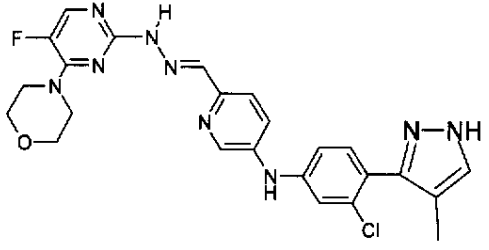
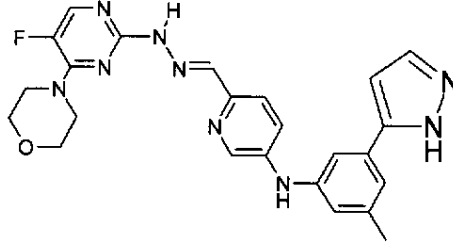
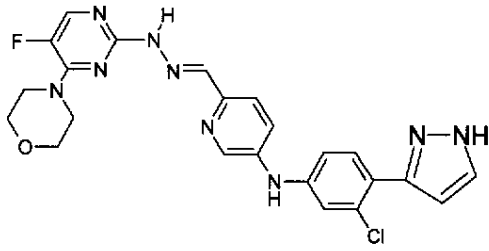
30



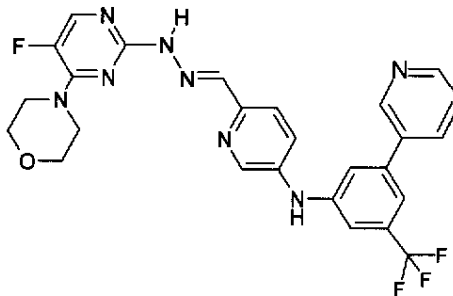
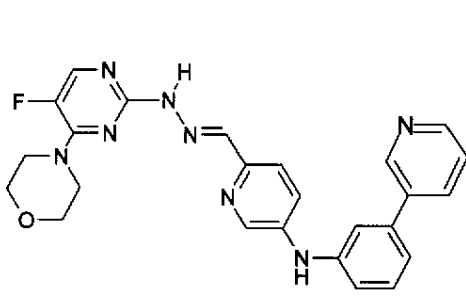
40



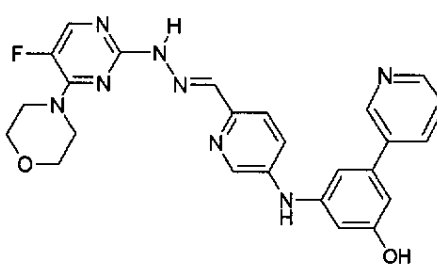
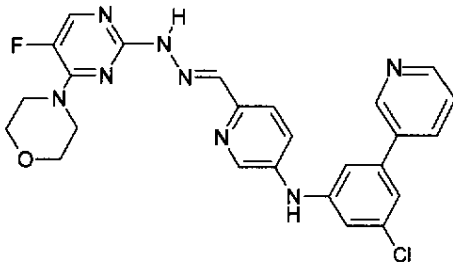
【化 3 8】



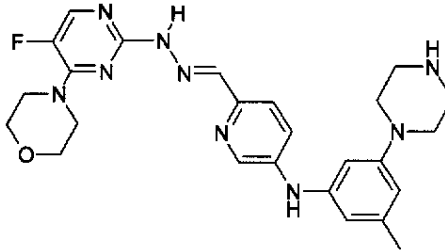
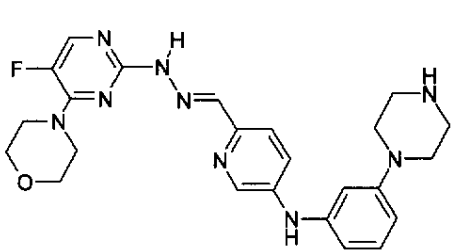
10



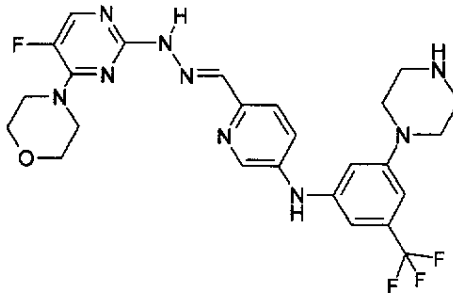
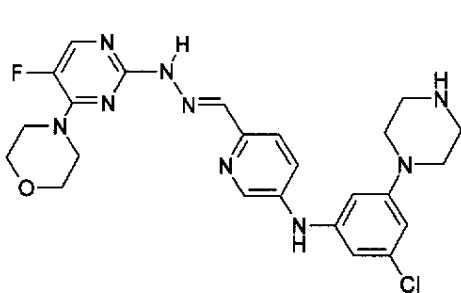
20



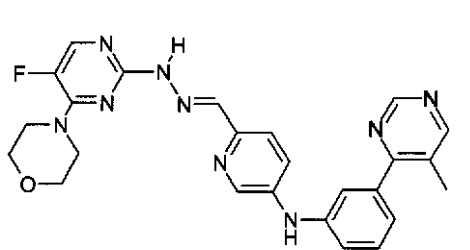
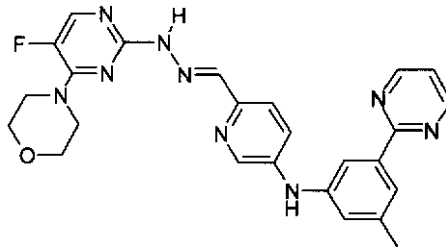
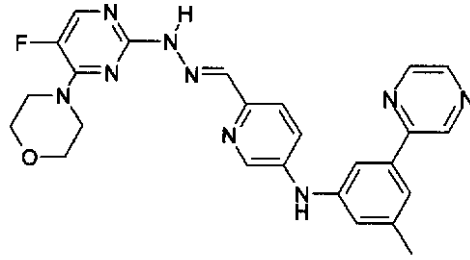
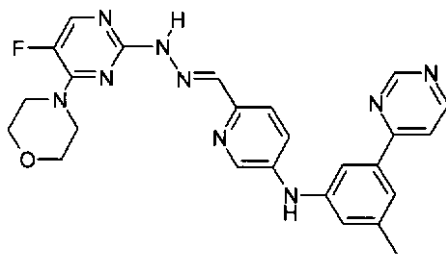
30



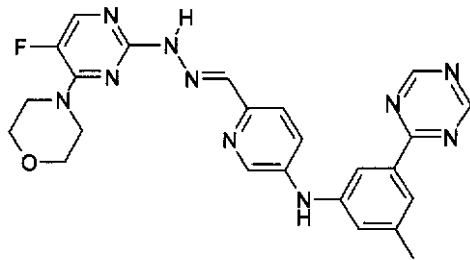
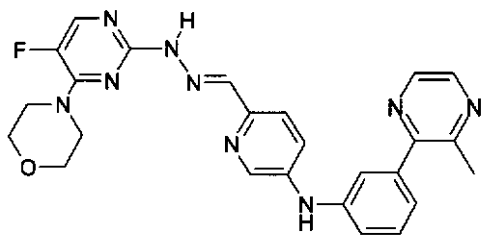
40



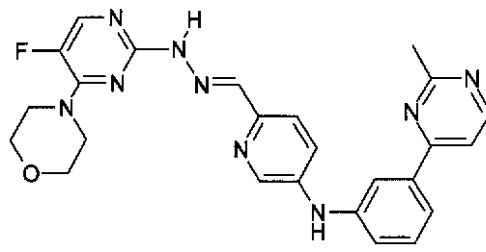
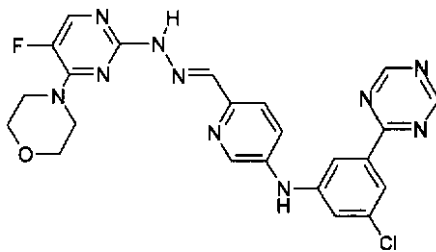
【化 3 9】



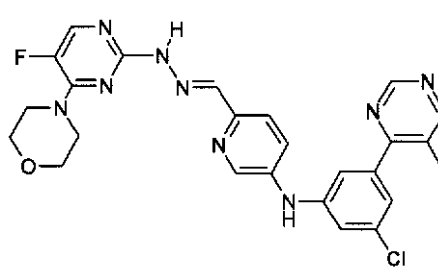
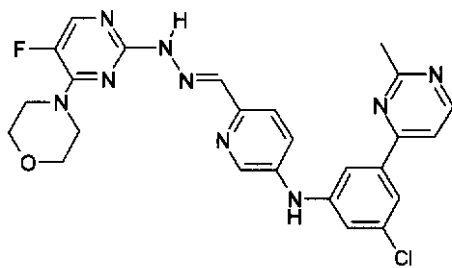
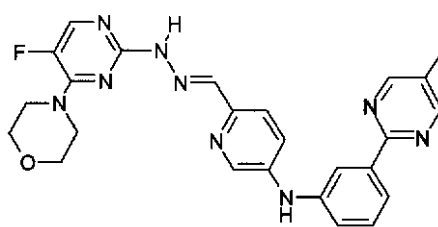
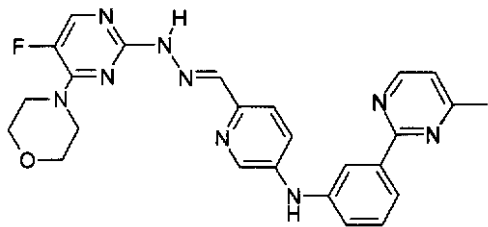
10



20

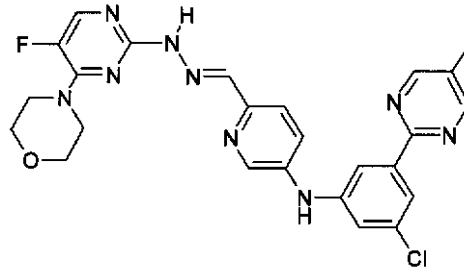
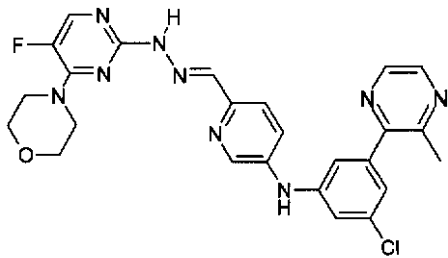
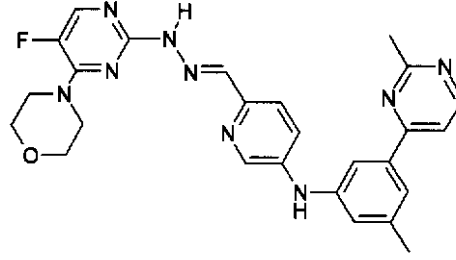
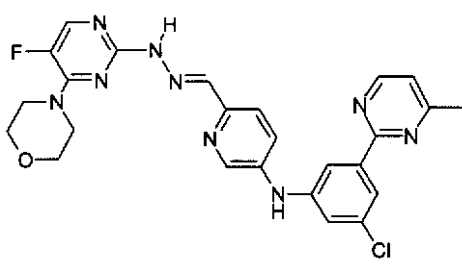


30

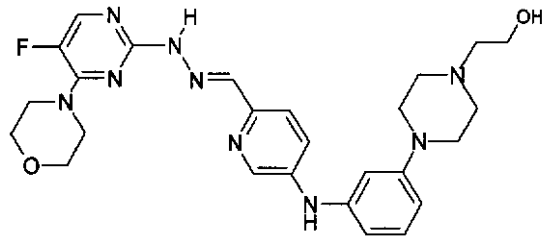
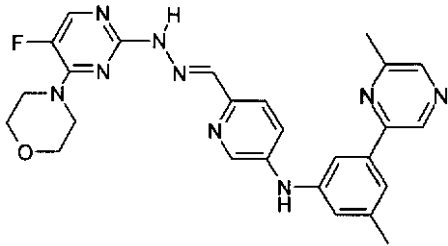


40

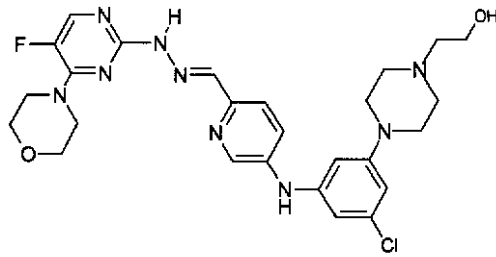
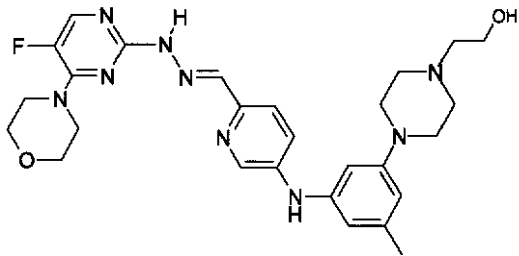
【化 40】



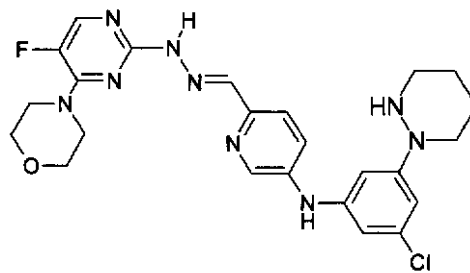
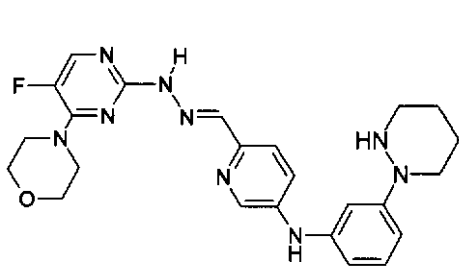
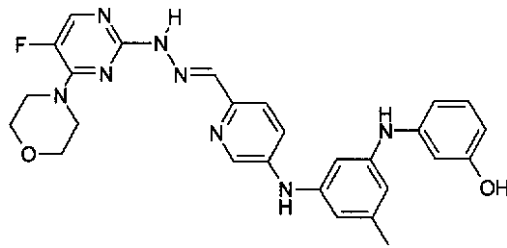
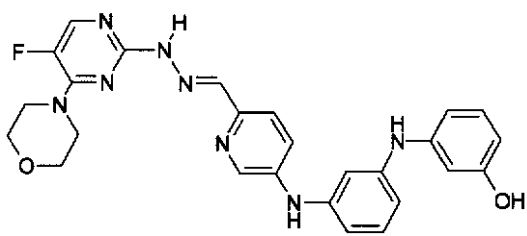
10



20

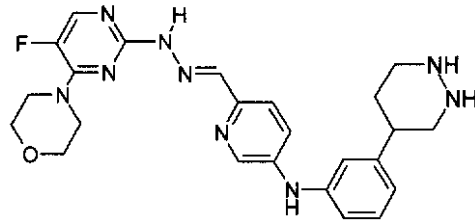
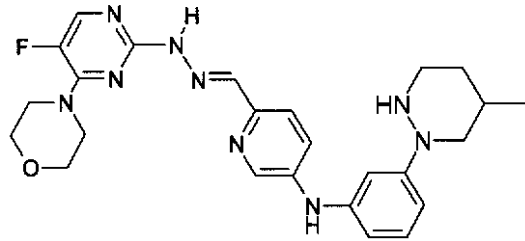
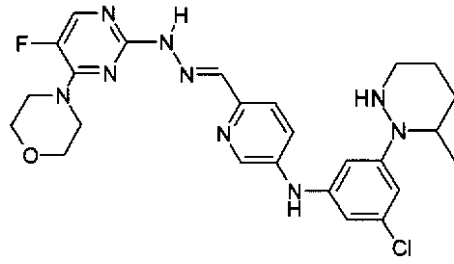
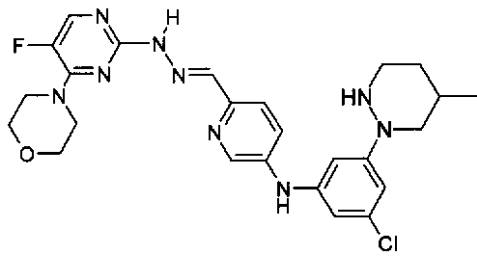


30

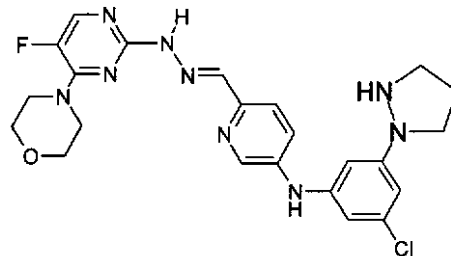
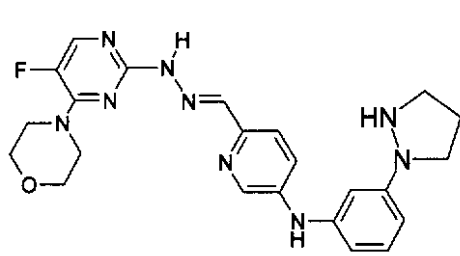


40

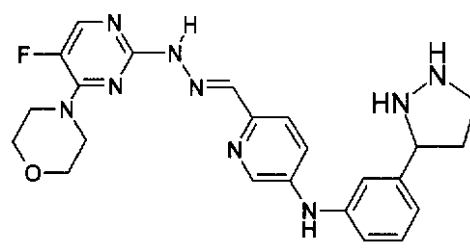
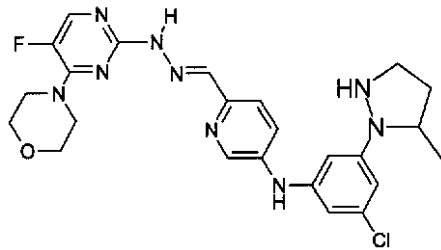
【化 4 1】



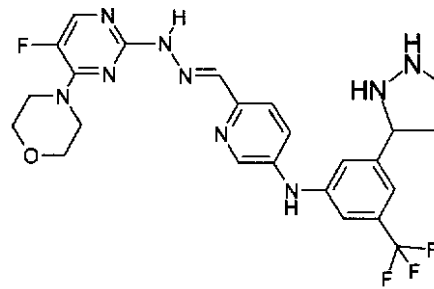
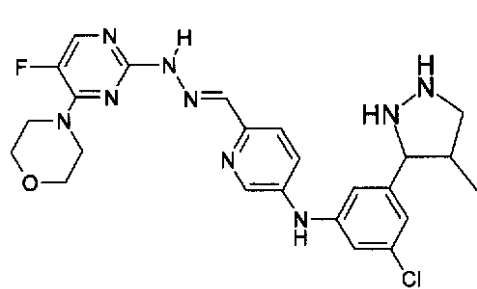
10



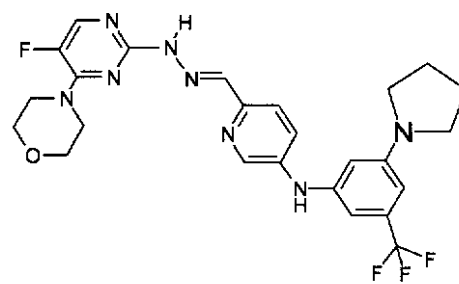
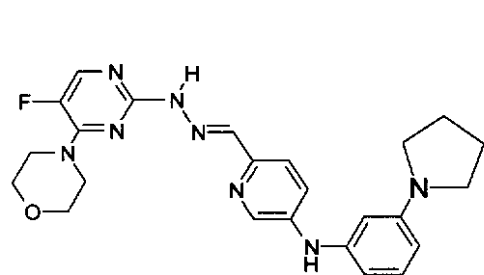
20



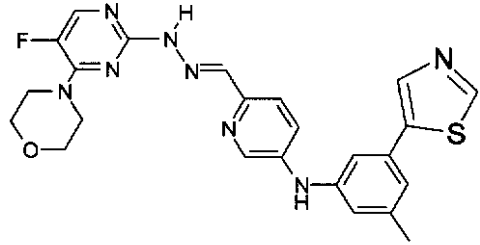
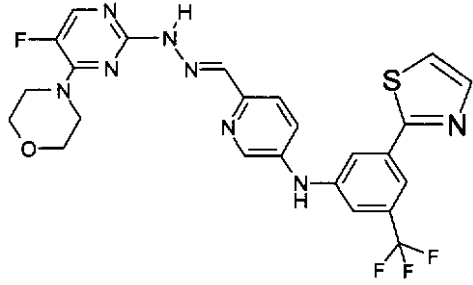
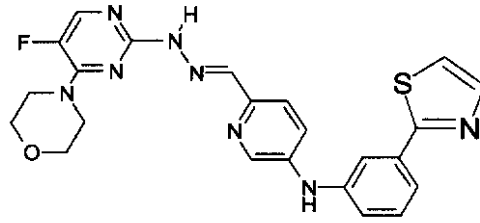
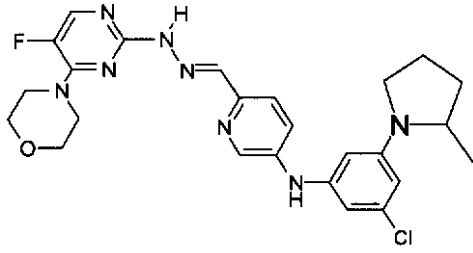
30



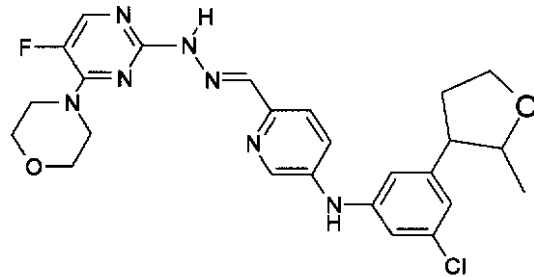
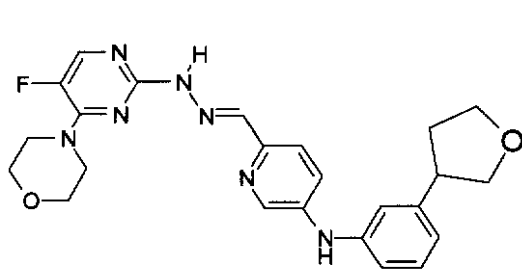
40



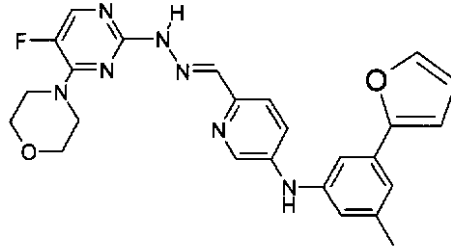
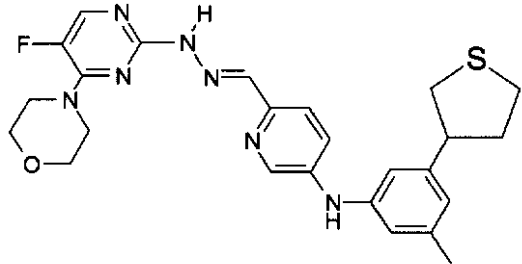
【化 4 2】



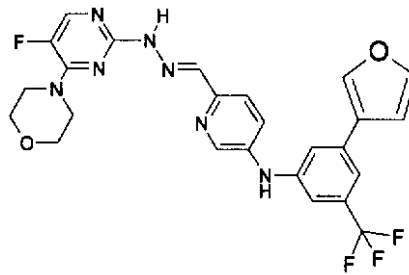
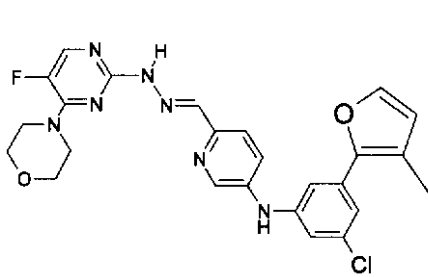
10



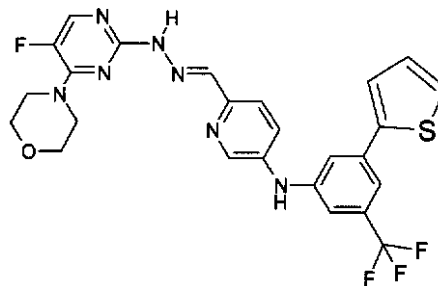
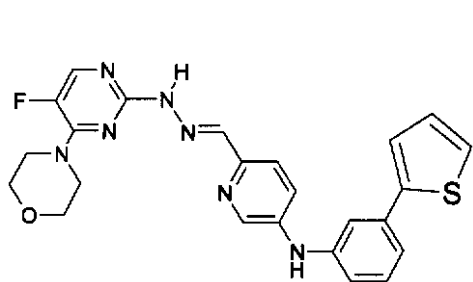
20



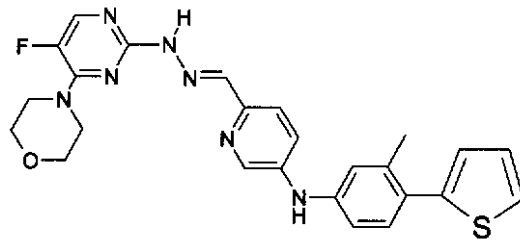
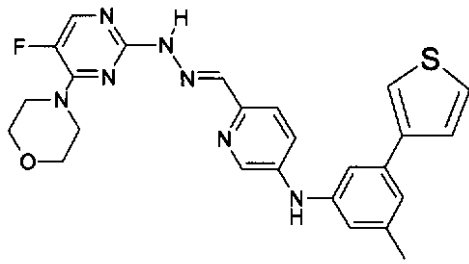
30



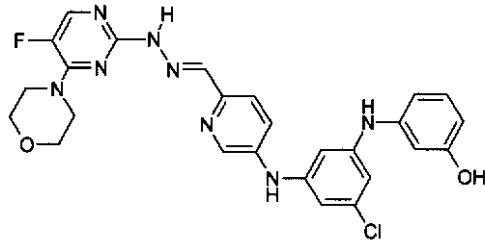
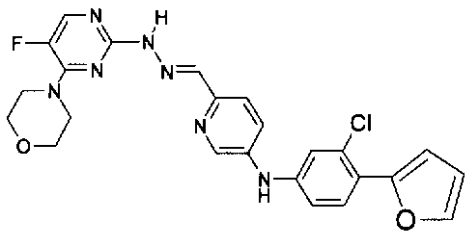
40



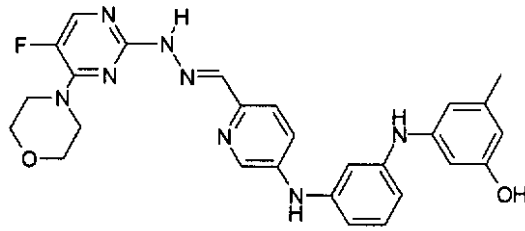
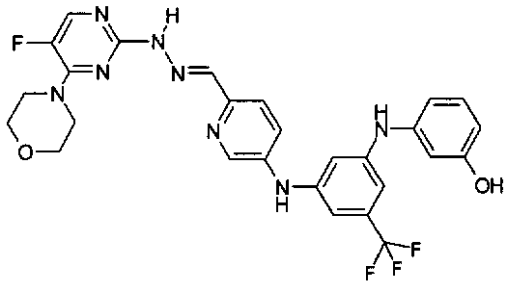
【化 4 3】



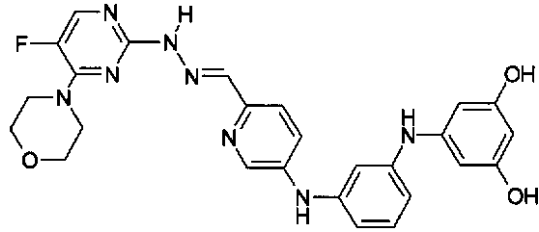
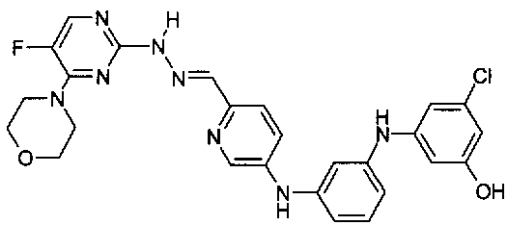
10



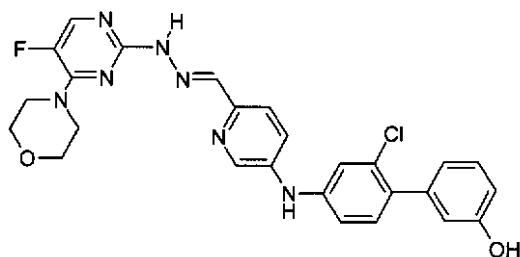
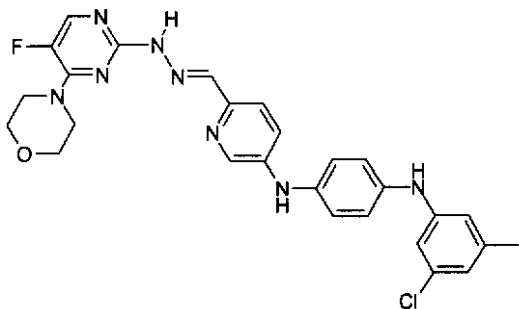
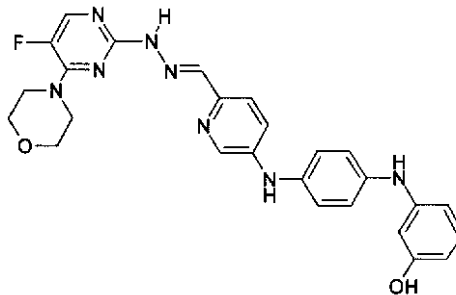
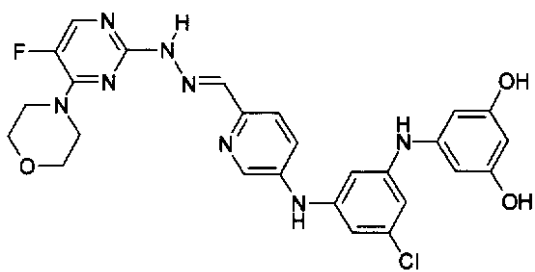
20



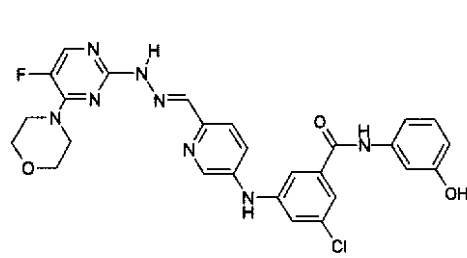
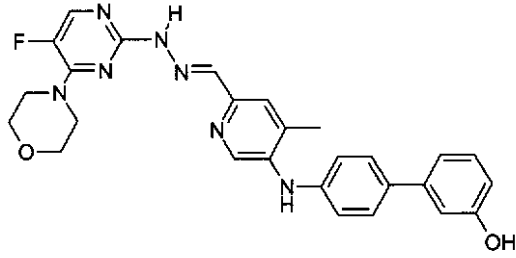
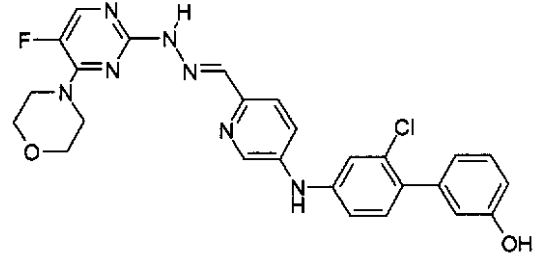
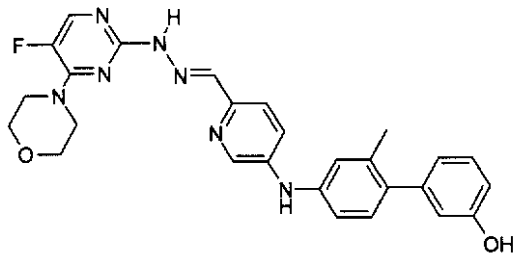
30



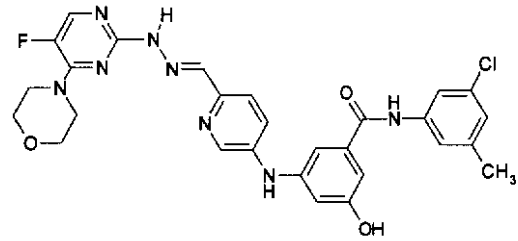
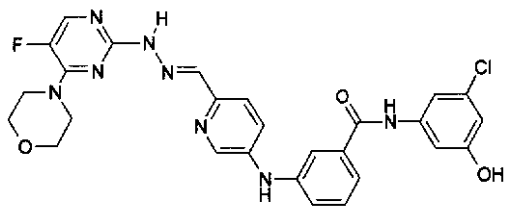
40



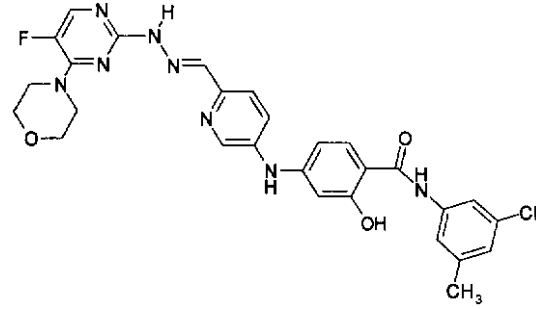
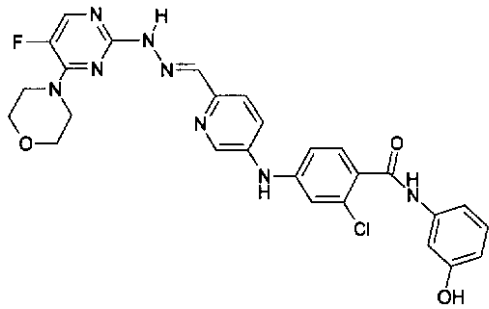
【化 4 4】



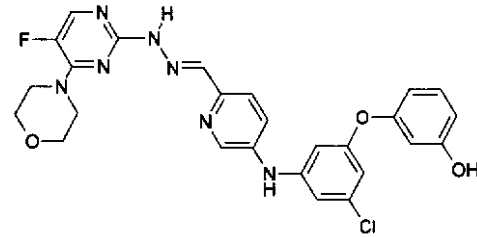
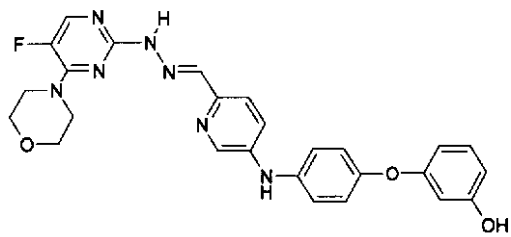
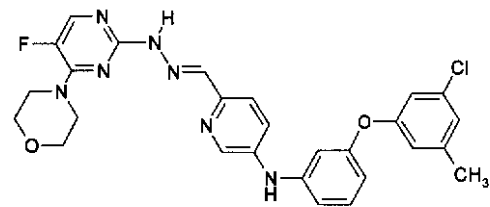
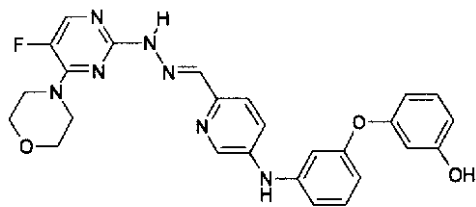
10



20

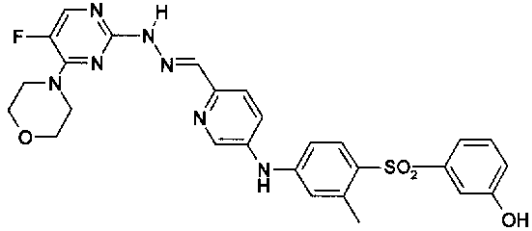
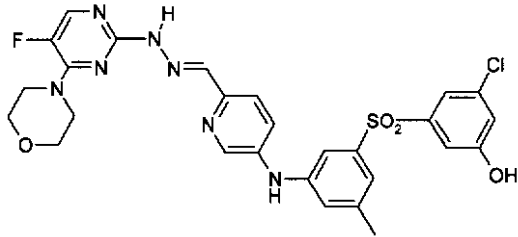
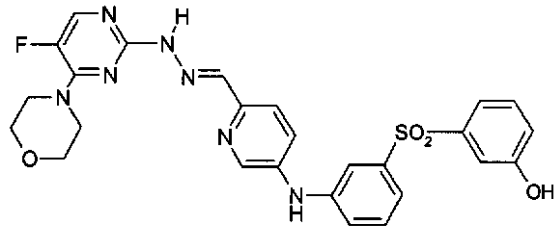
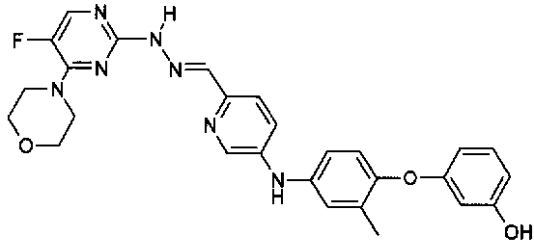


30

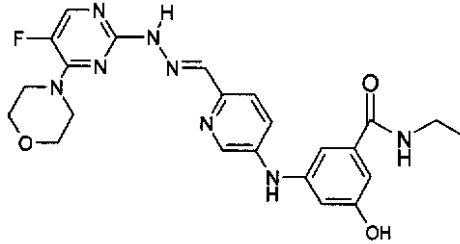
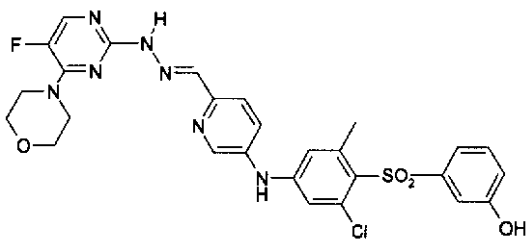


40

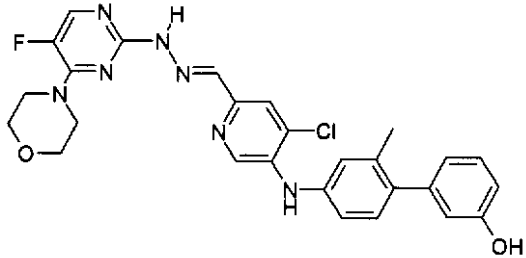
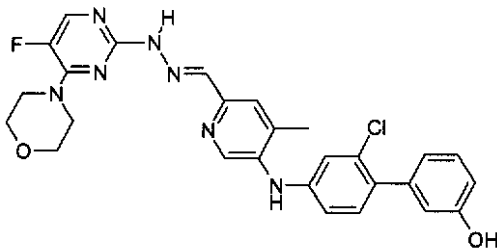
【化 4 5】



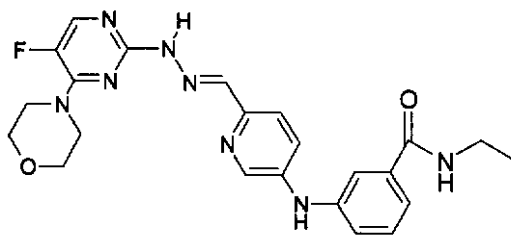
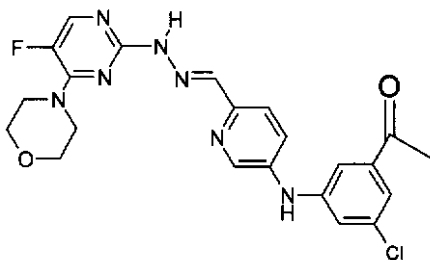
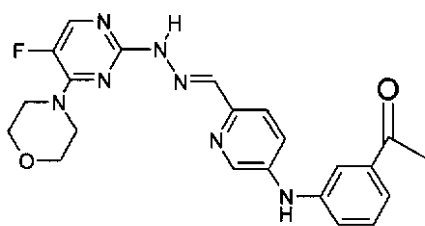
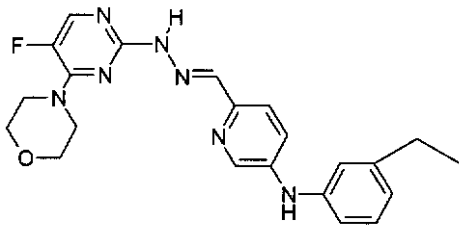
10



20

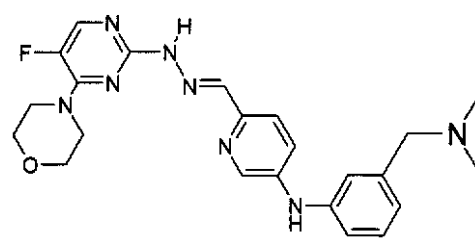
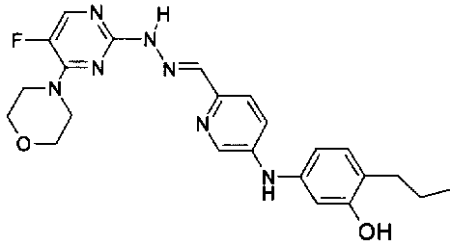
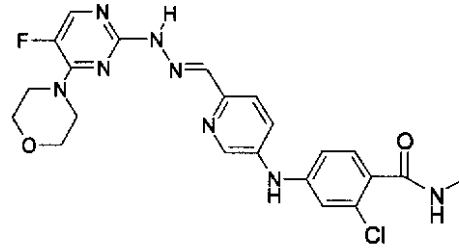
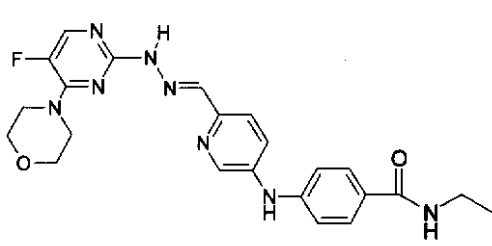


30

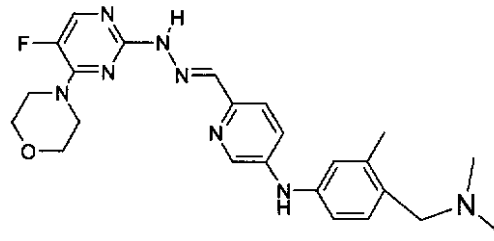
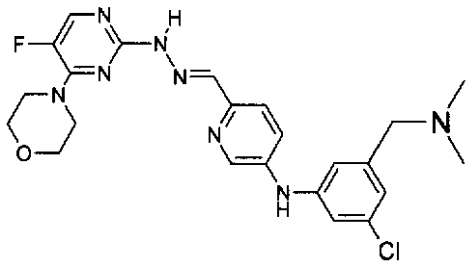


40

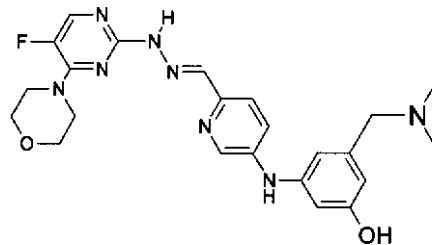
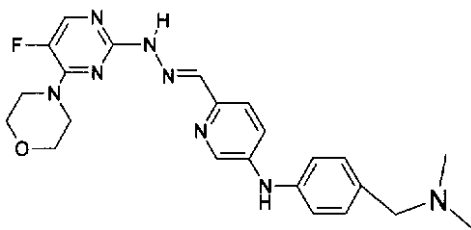
【化 4 6】



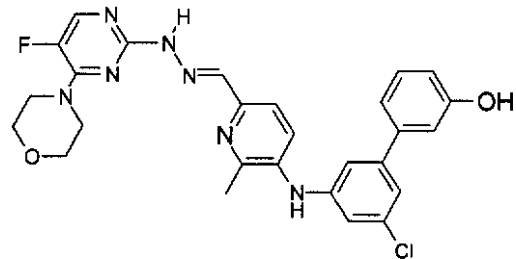
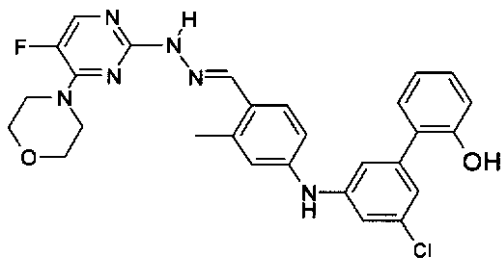
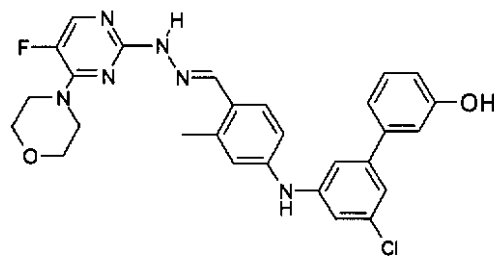
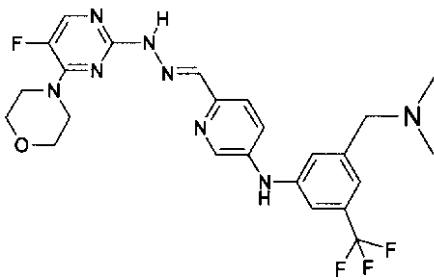
10



20

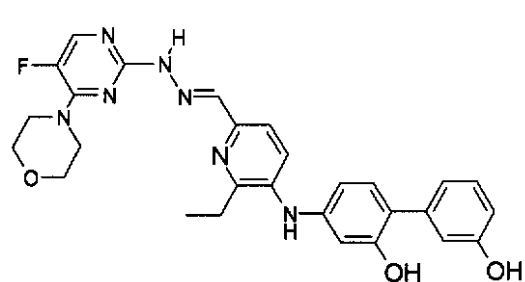
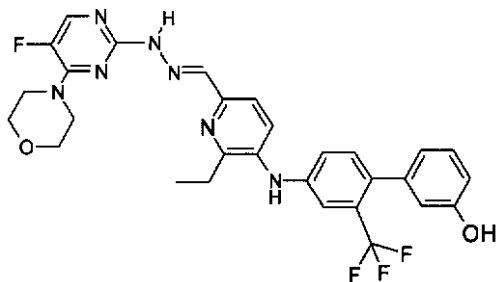
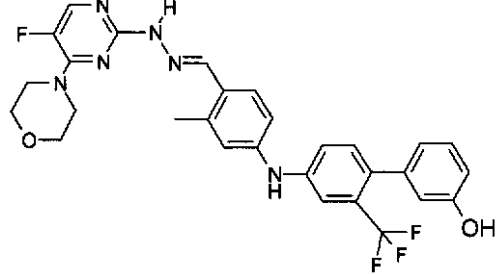
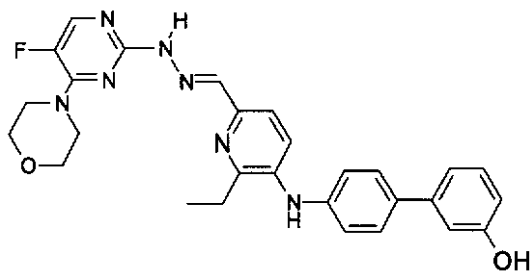
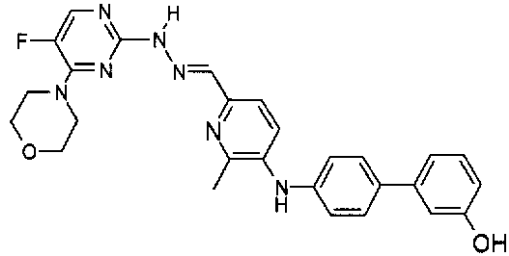
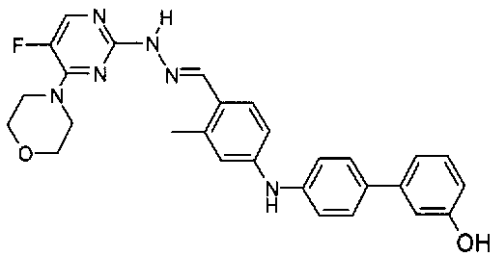
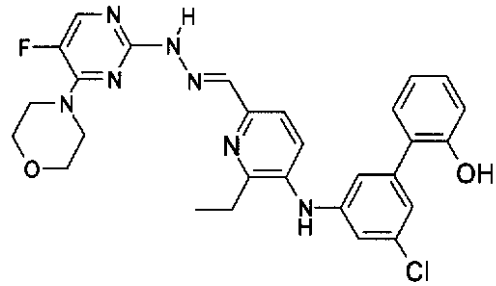
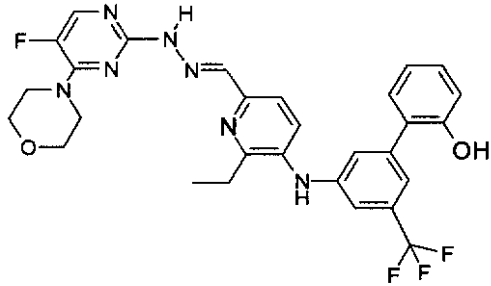
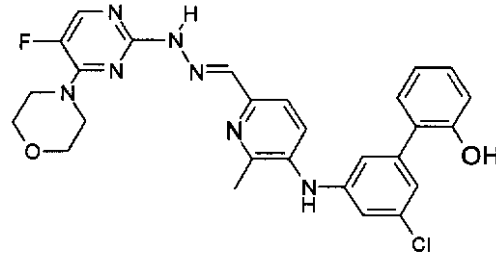
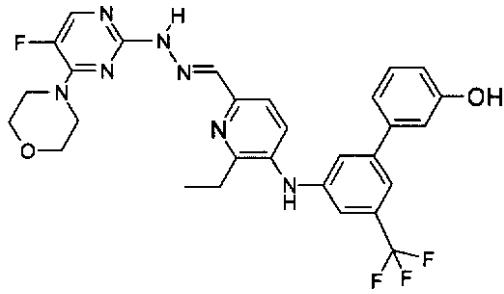
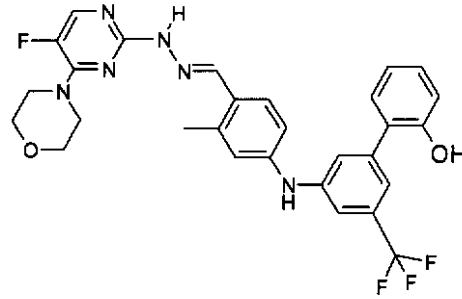
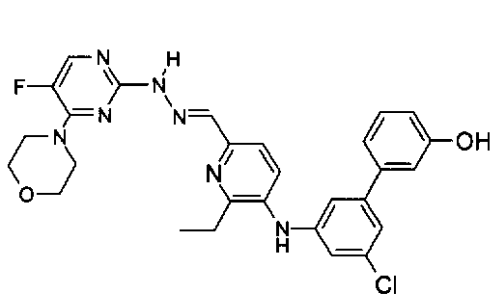


30



40

【化 47】



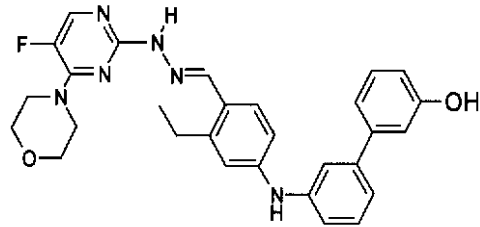
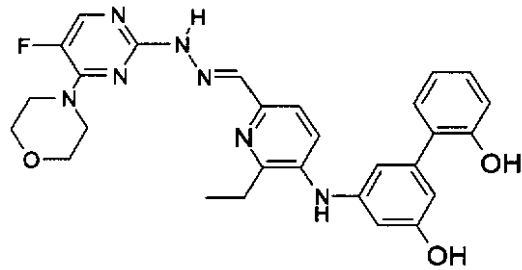
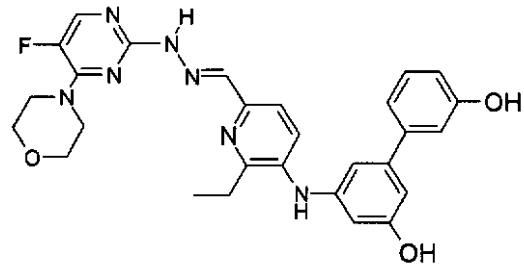
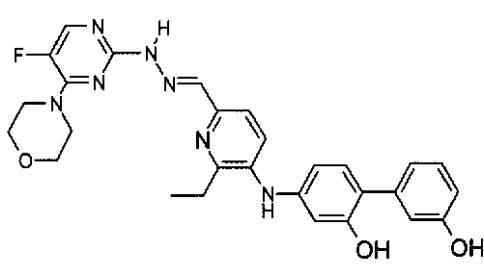
10

20

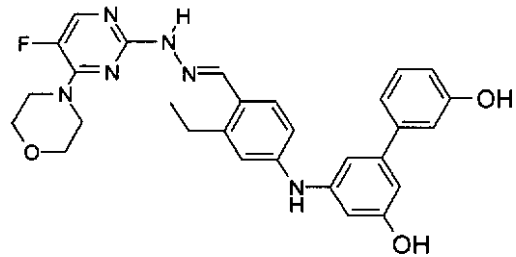
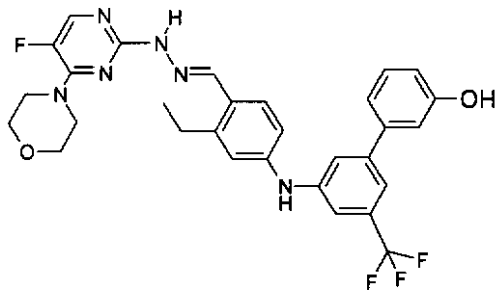
30

40

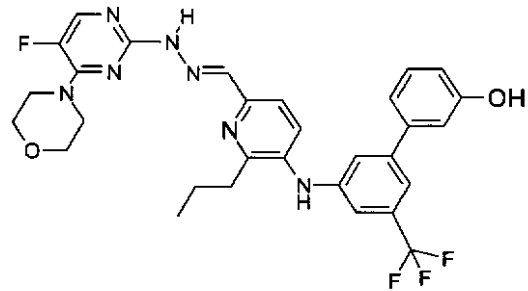
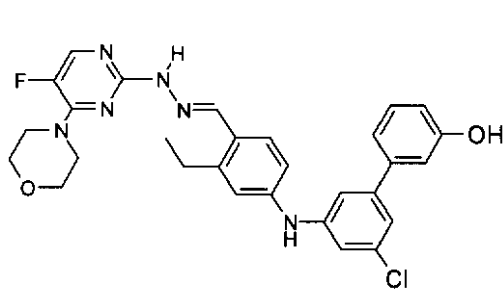
【化 4 8】



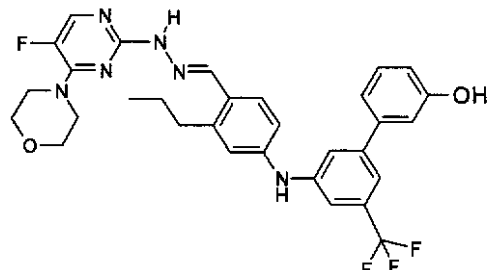
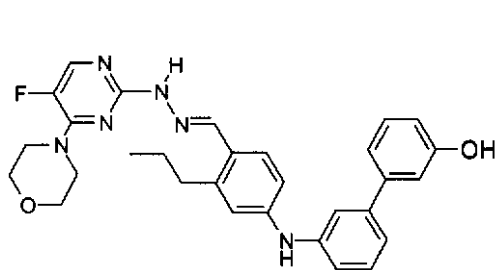
10



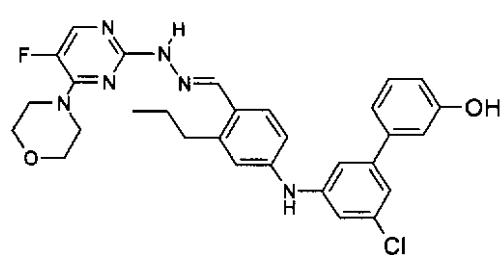
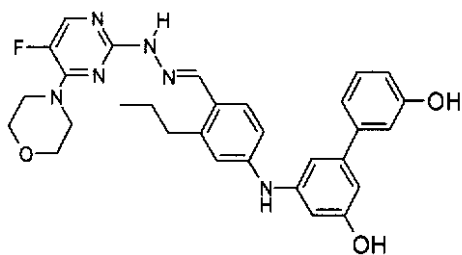
20



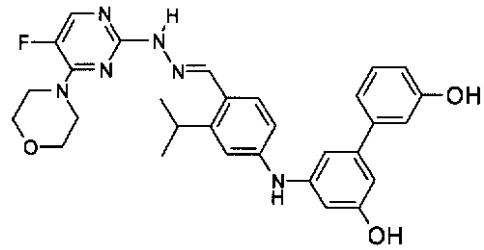
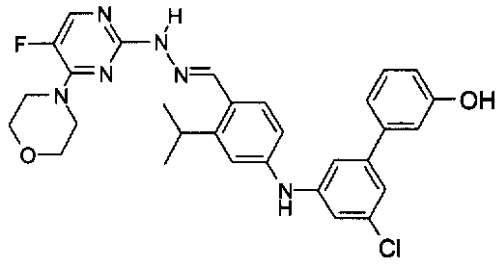
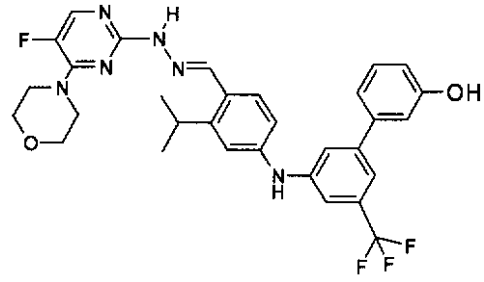
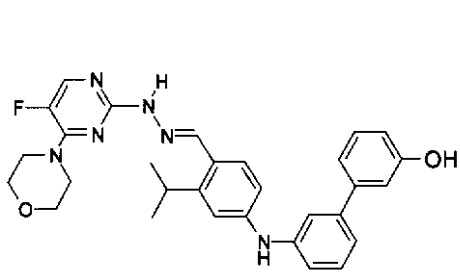
30



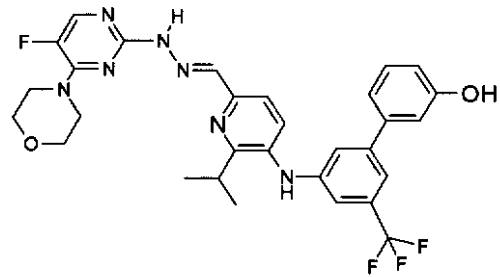
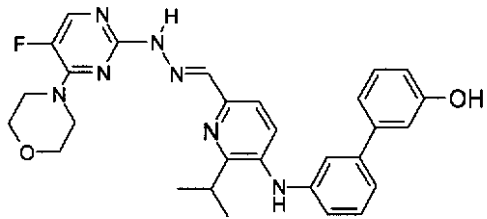
40



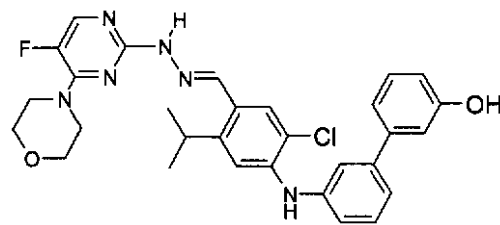
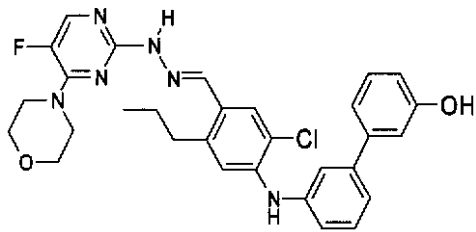
【化 4 9】



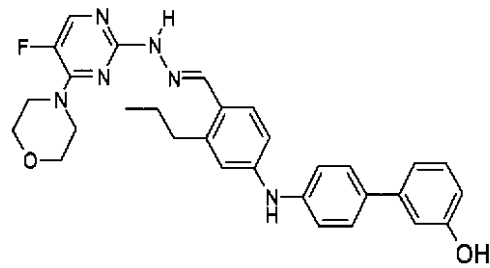
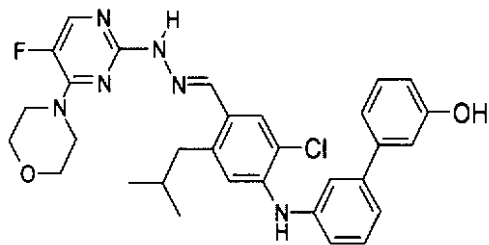
10



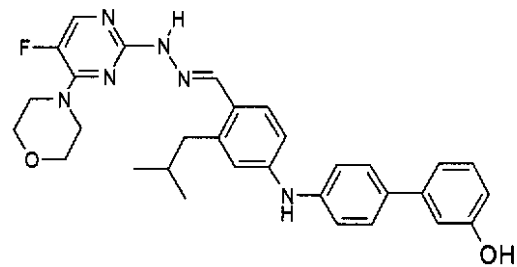
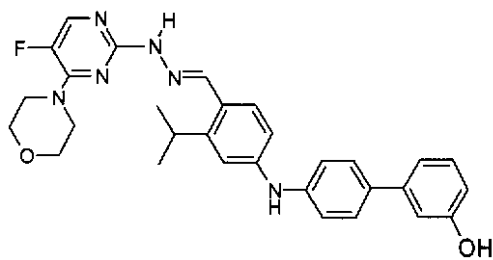
20



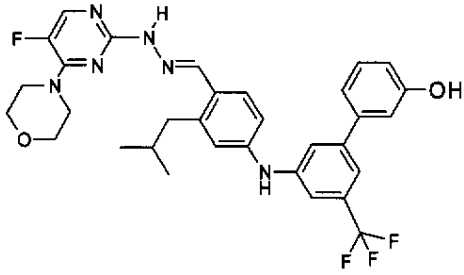
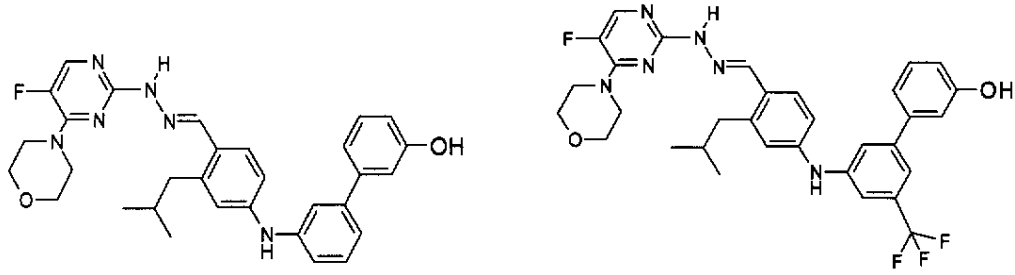
30



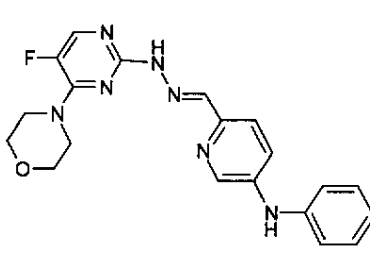
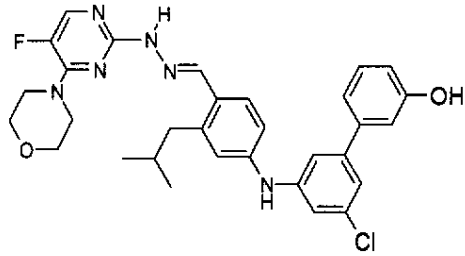
40



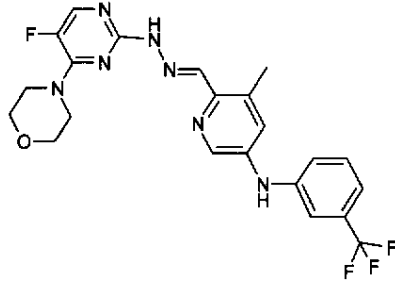
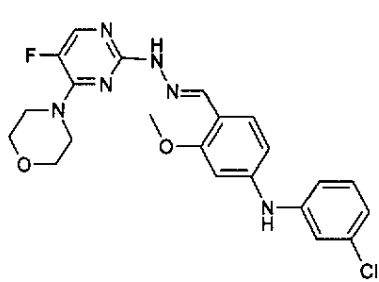
【化 5 0】



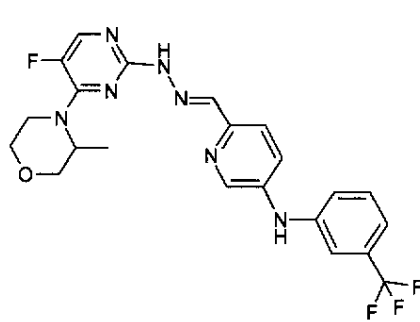
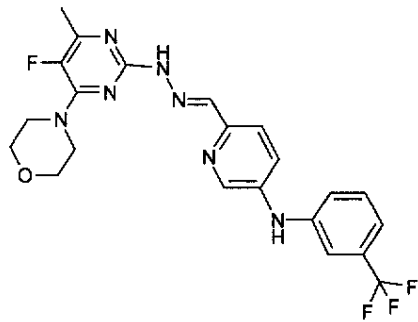
10



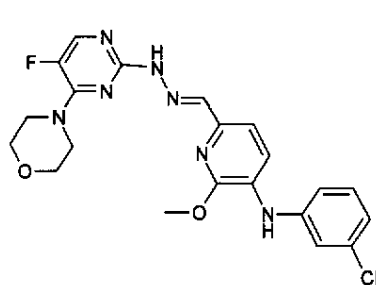
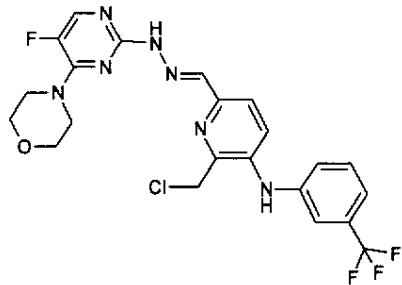
20



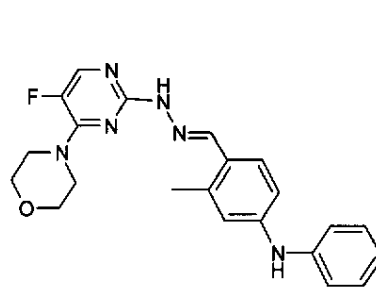
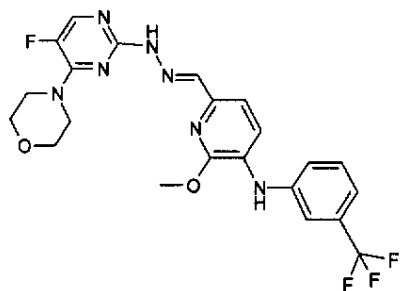
30



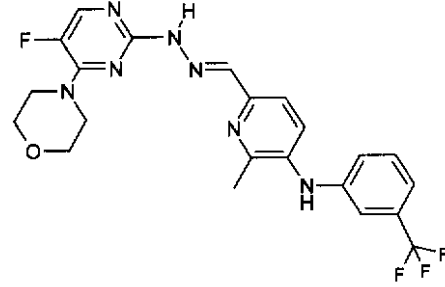
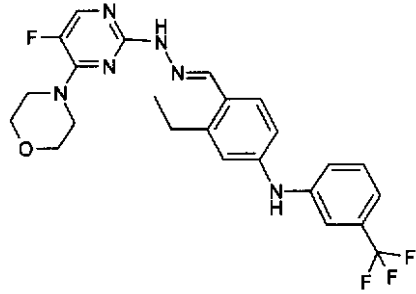
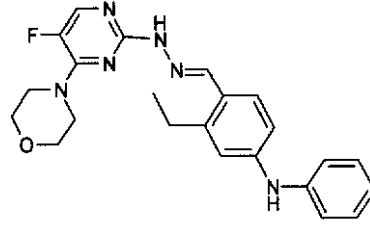
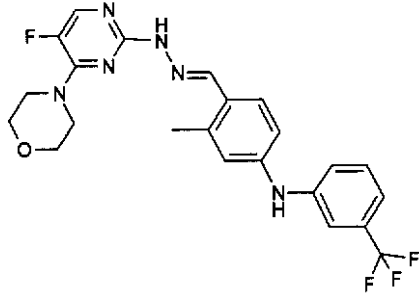
40



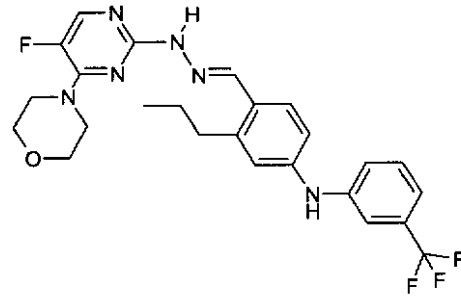
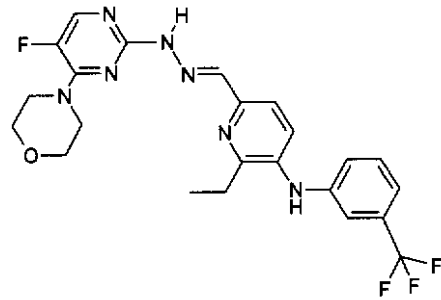
50



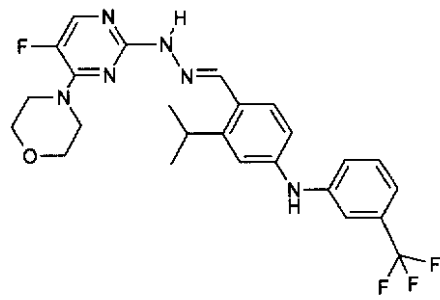
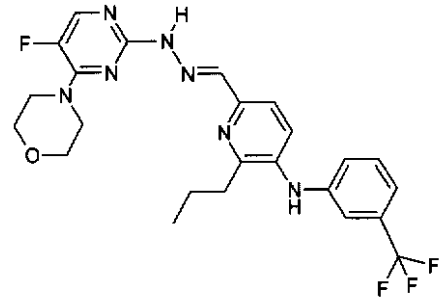
【化 5 1】



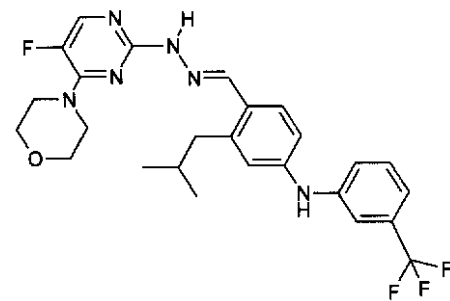
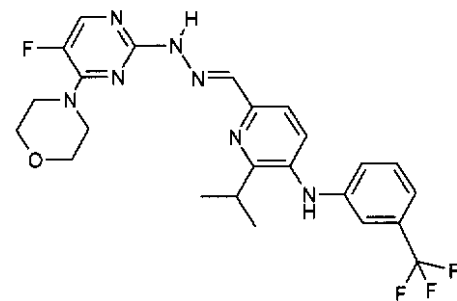
10



20

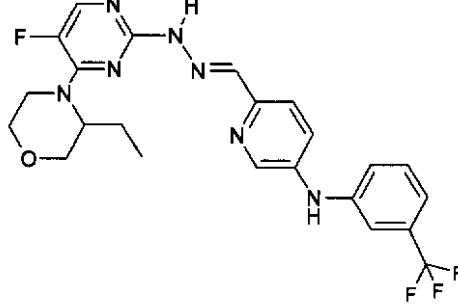
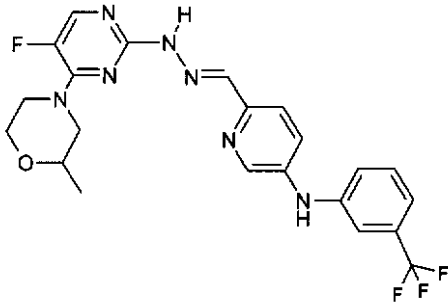
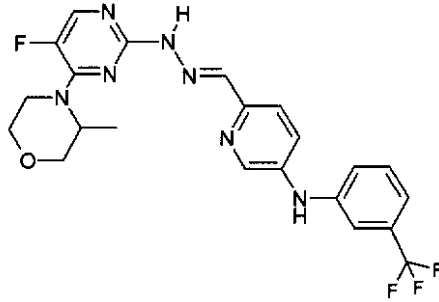
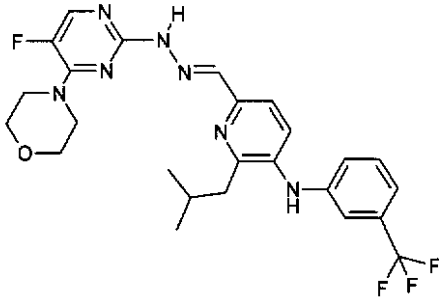


30

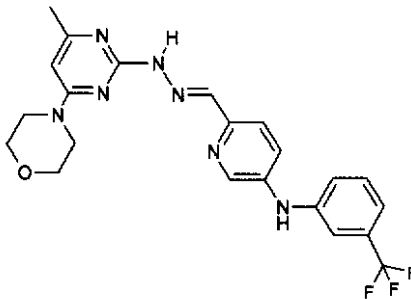
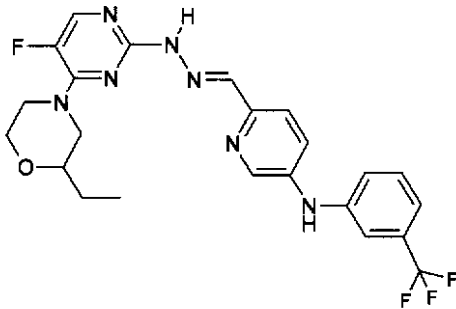


40

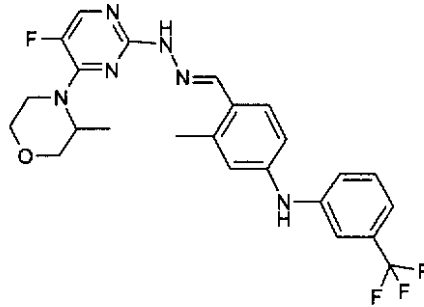
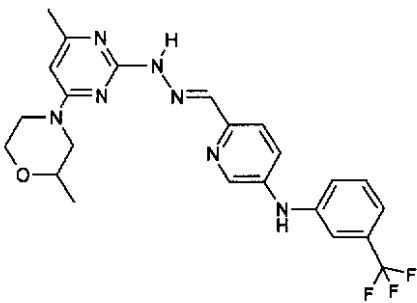
【化 5 2】



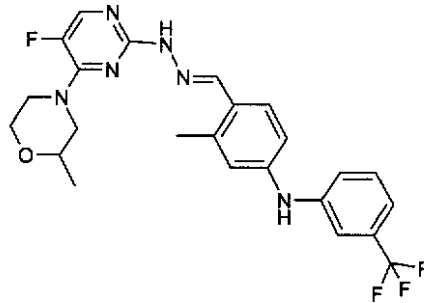
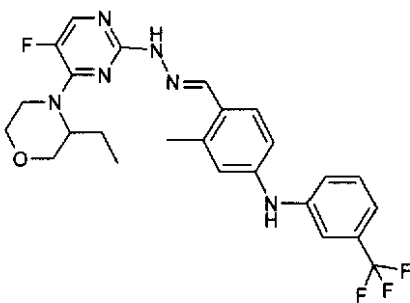
10



20

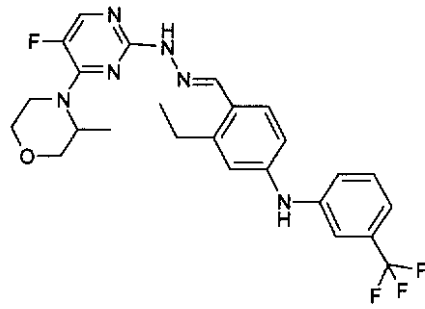
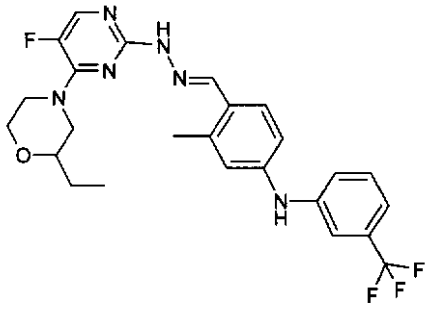


30

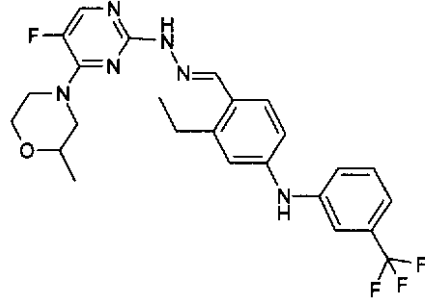
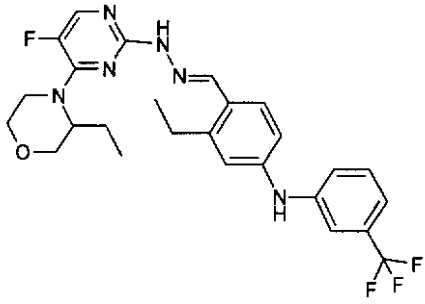


40

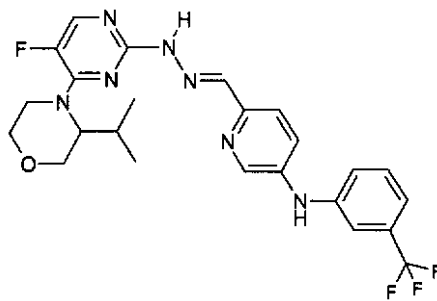
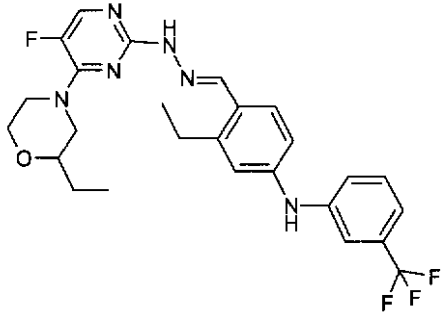
【化 5 3】



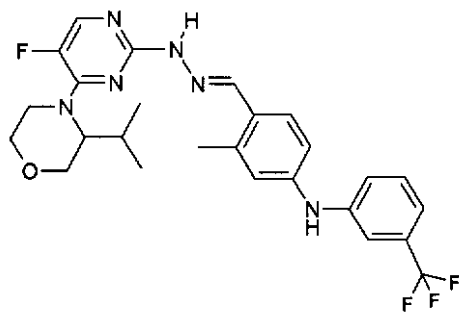
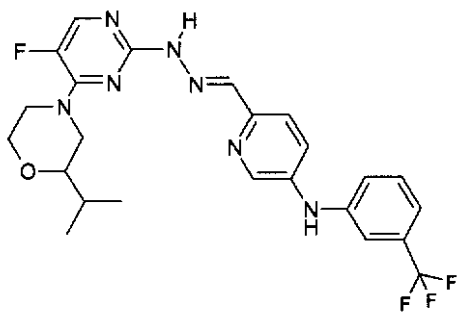
10



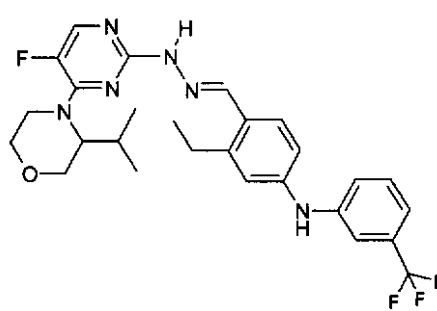
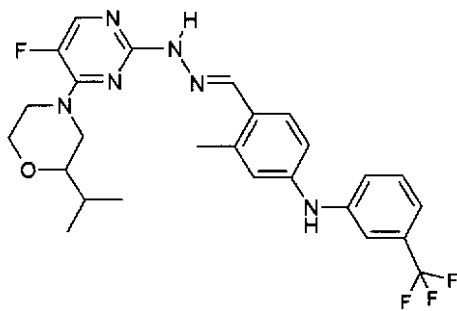
20



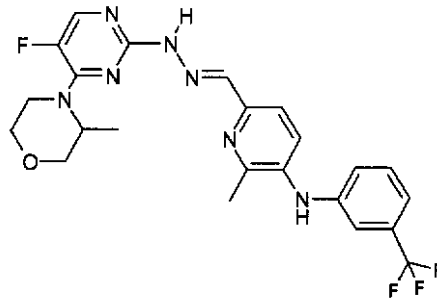
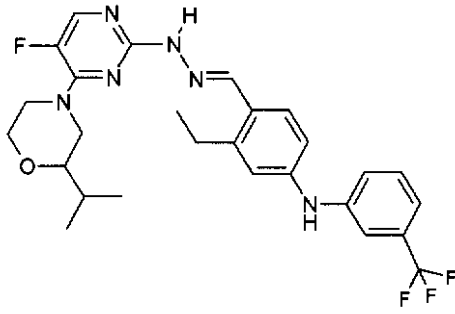
30



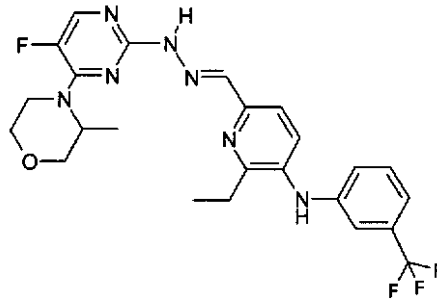
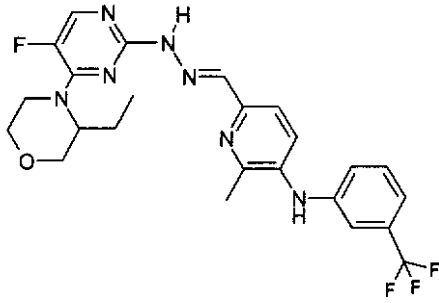
40



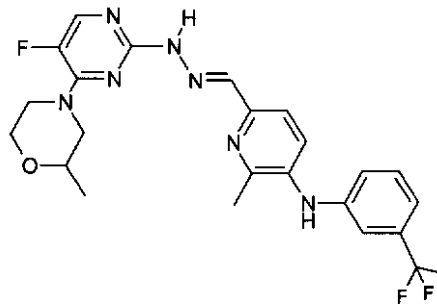
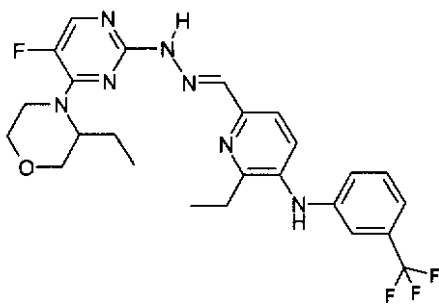
【化 5 4】



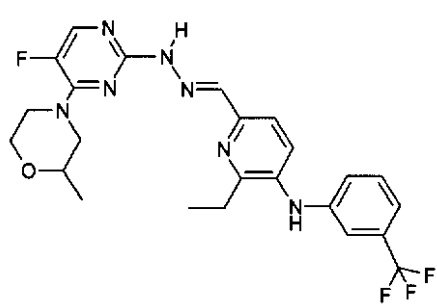
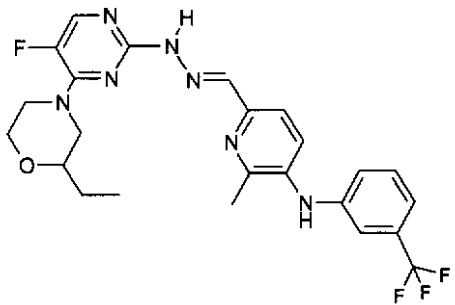
10



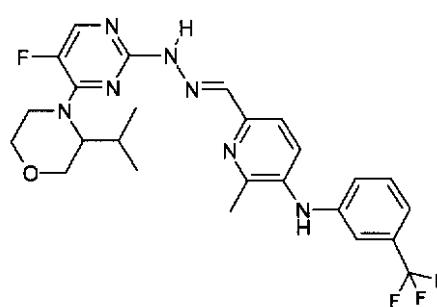
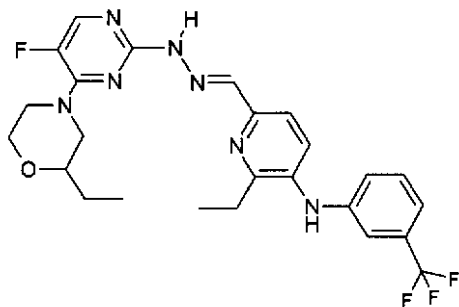
20



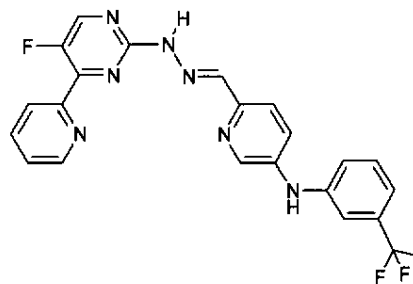
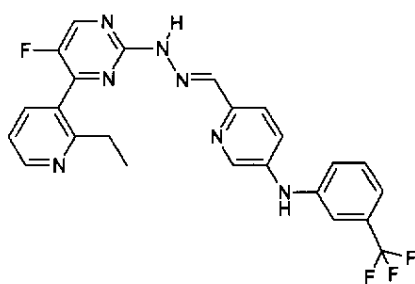
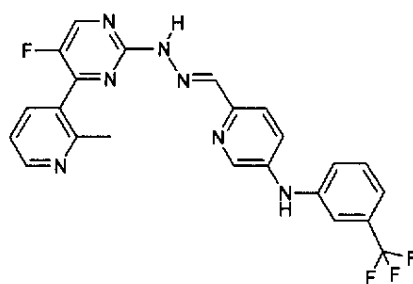
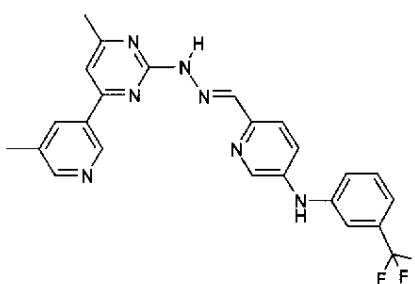
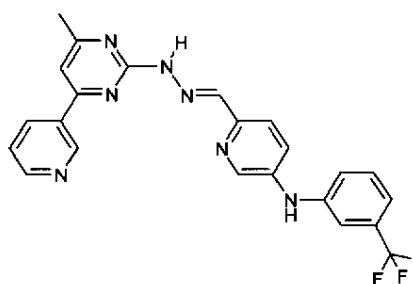
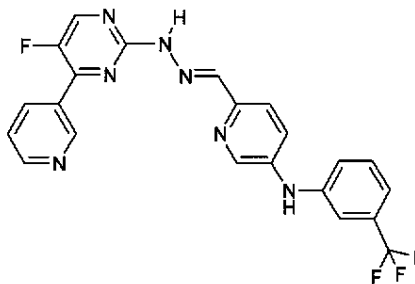
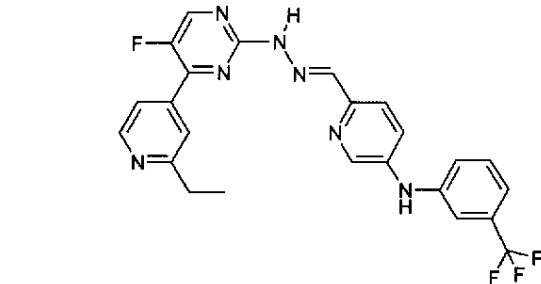
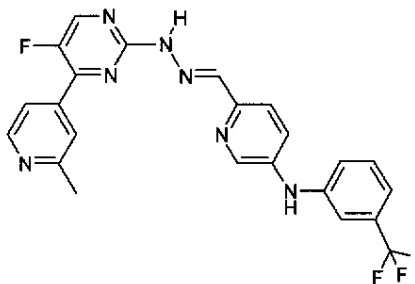
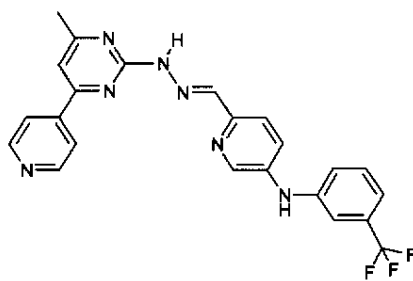
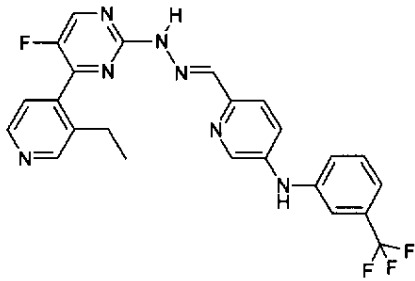
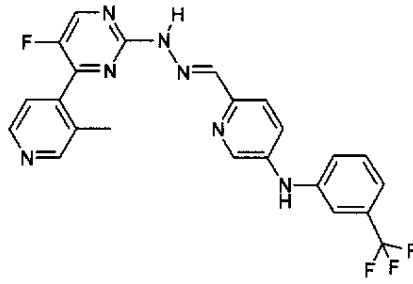
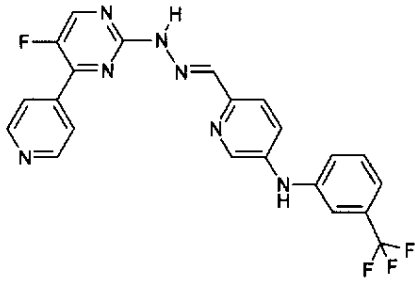
30



40



【化 5 6】



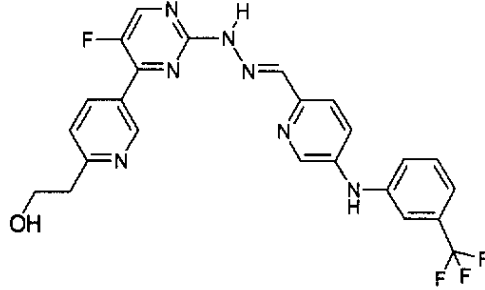
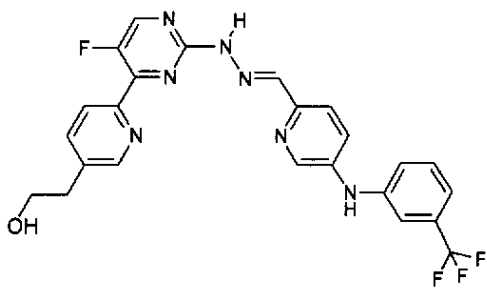
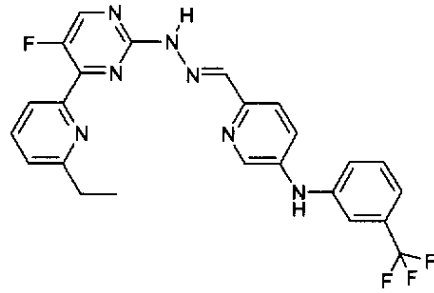
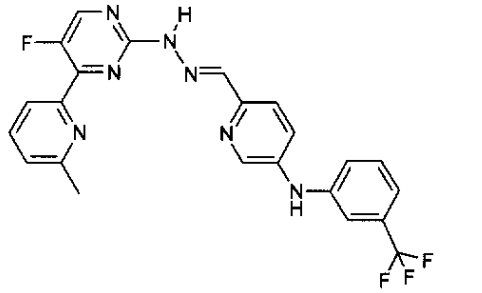
10

20

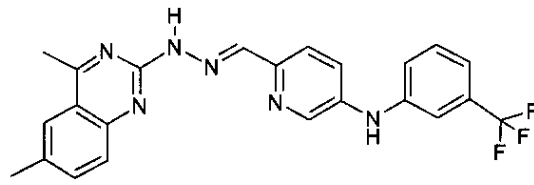
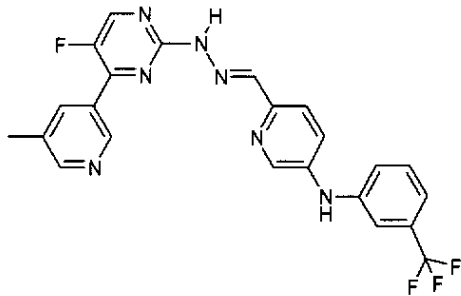
30

40

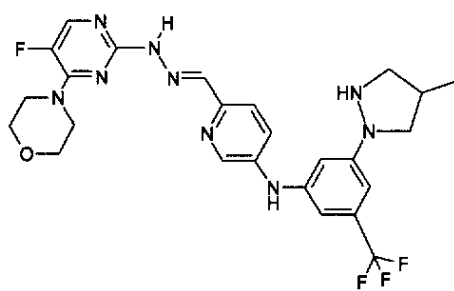
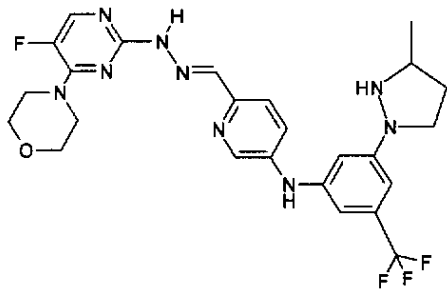
【化 5 7】



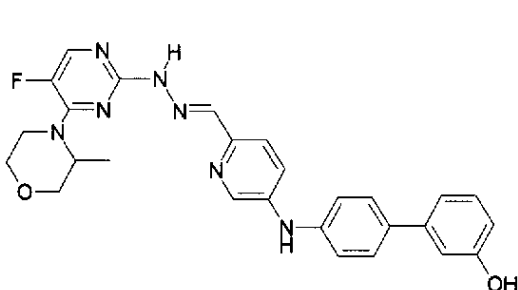
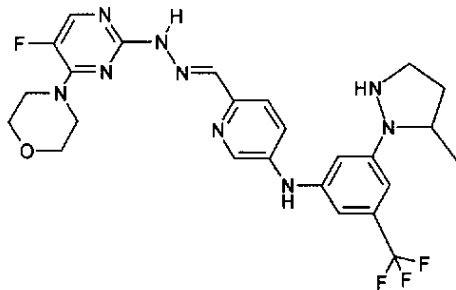
10



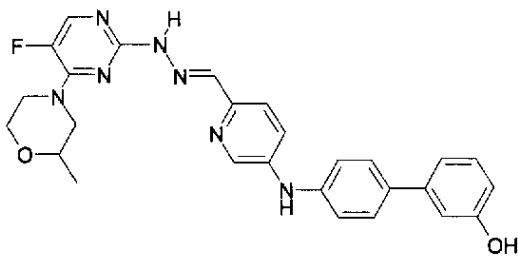
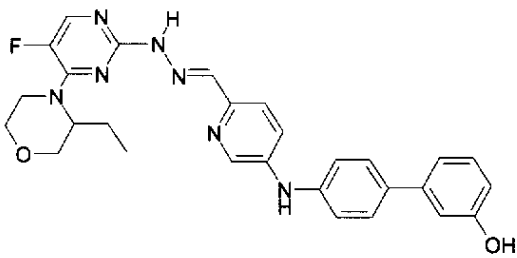
20



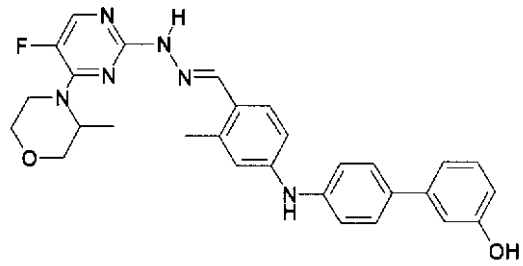
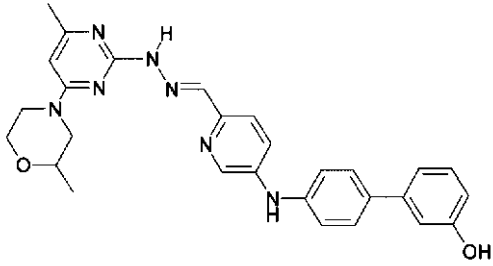
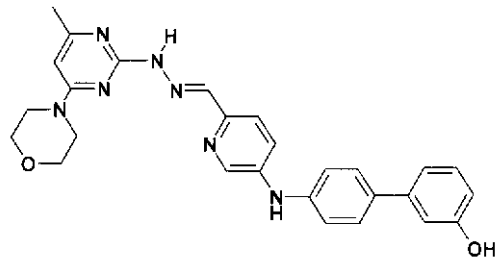
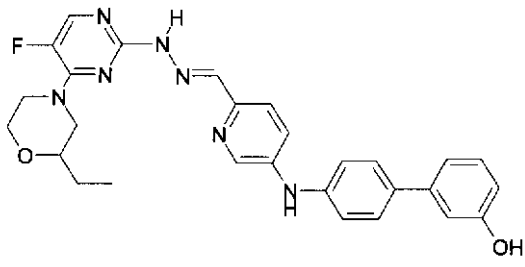
30



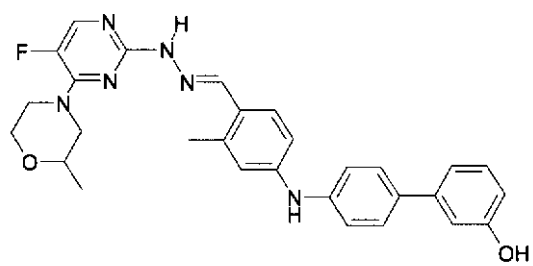
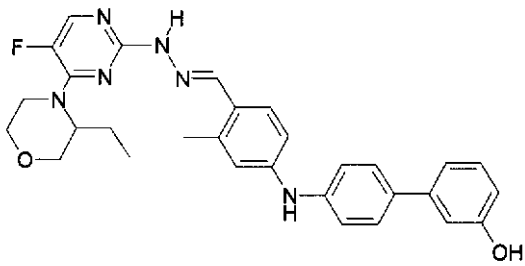
40



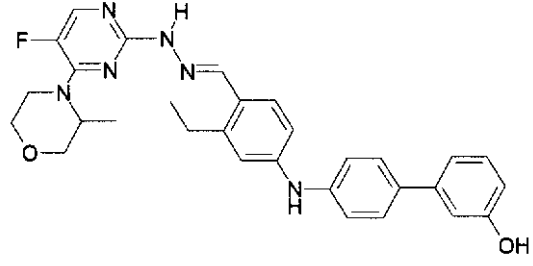
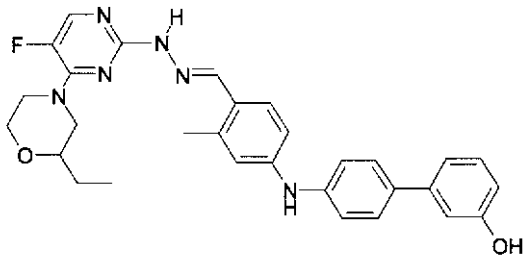
【化 5 8】



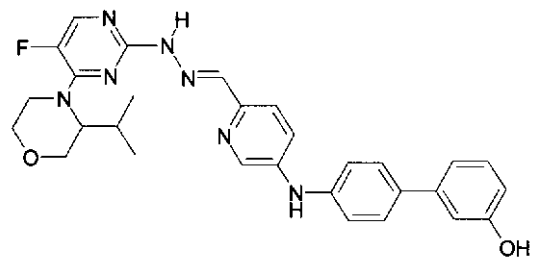
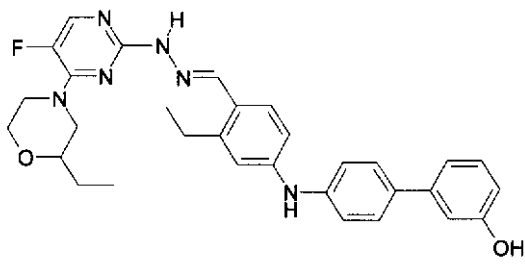
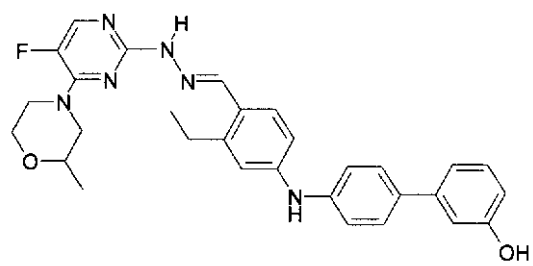
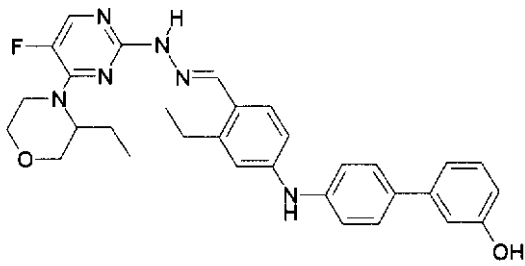
10



20

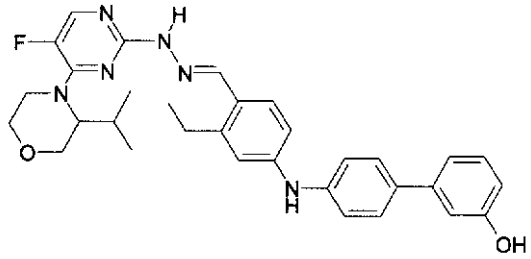
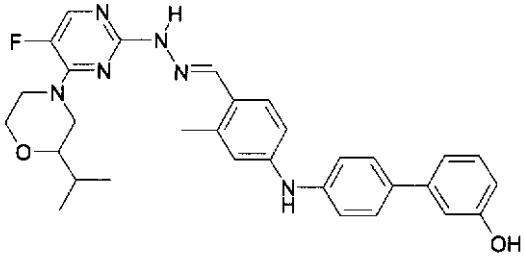
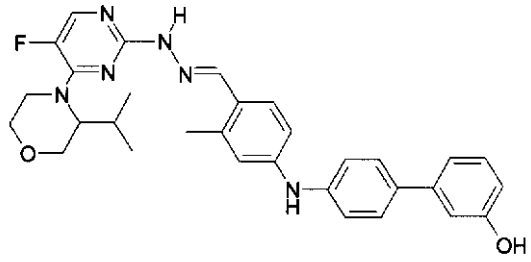
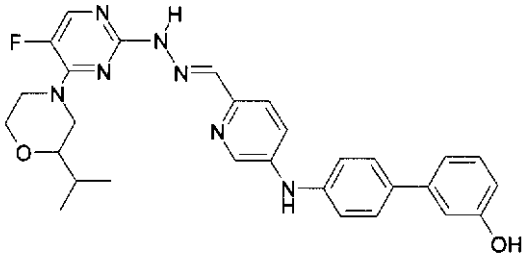


30

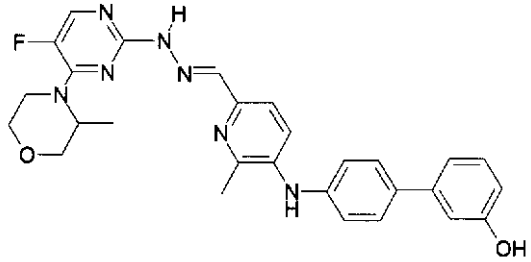
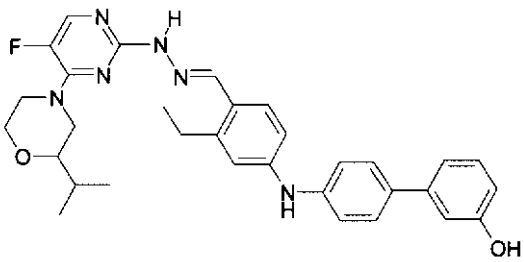


40

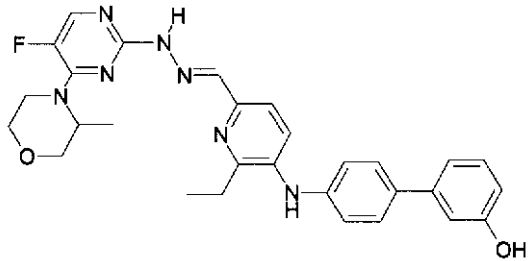
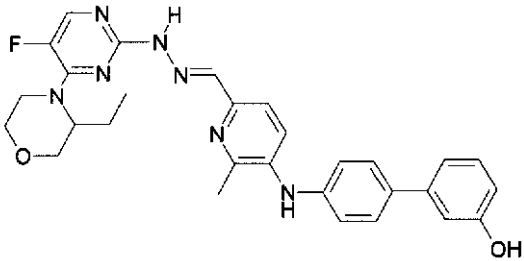
【化 5 9】



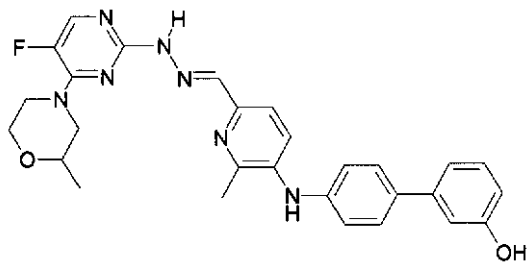
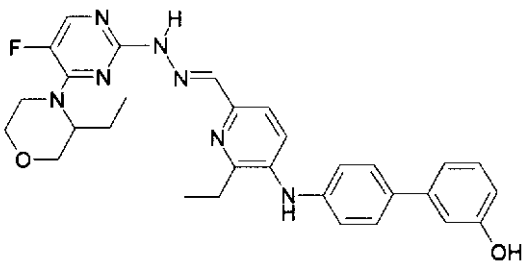
10



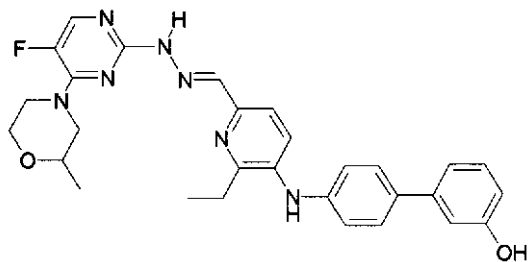
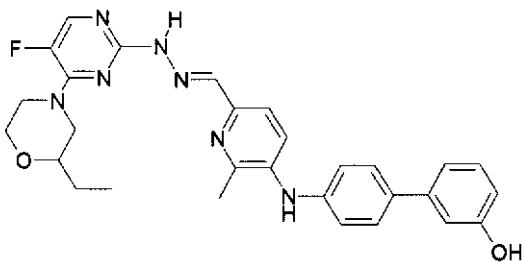
20



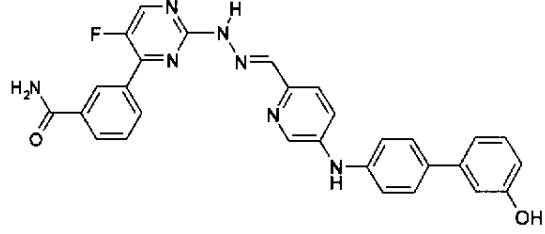
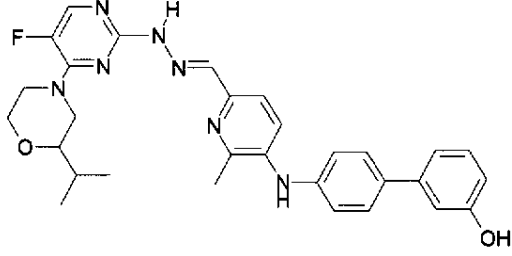
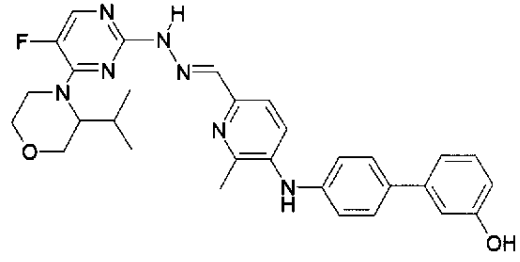
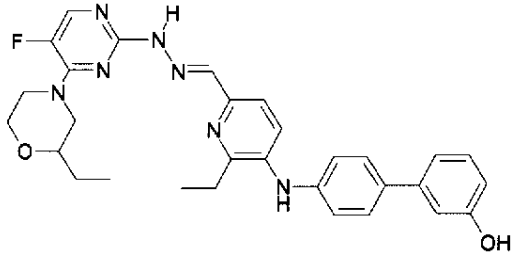
30



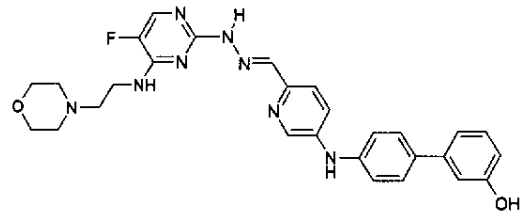
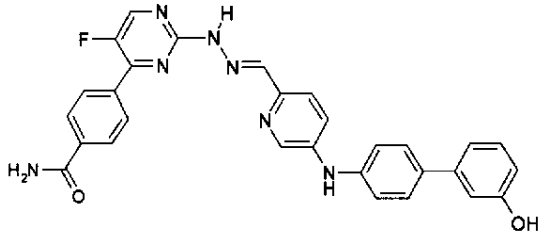
40



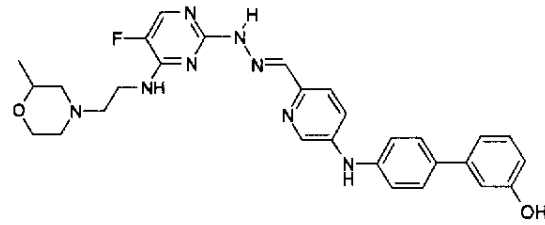
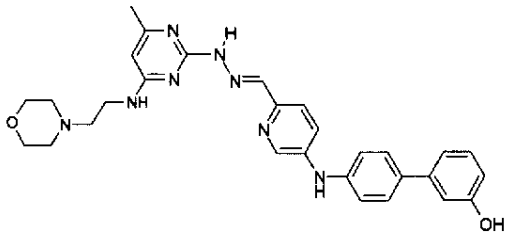
【化 6 0】



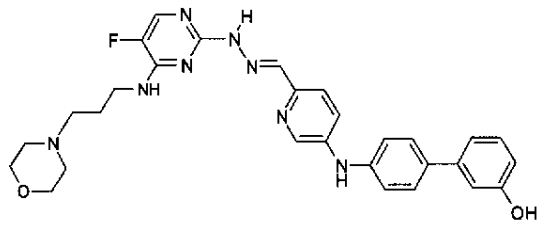
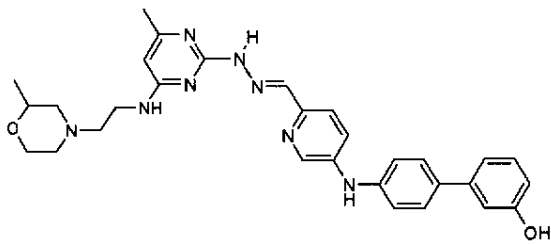
10



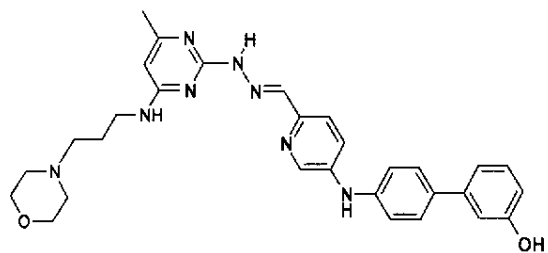
20



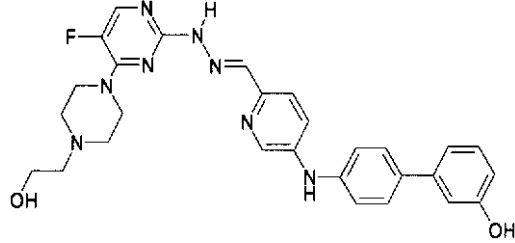
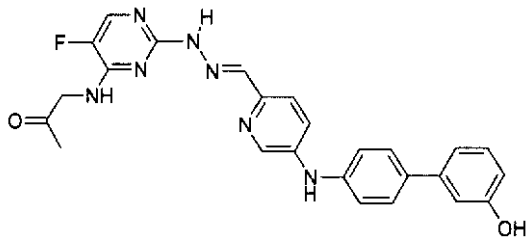
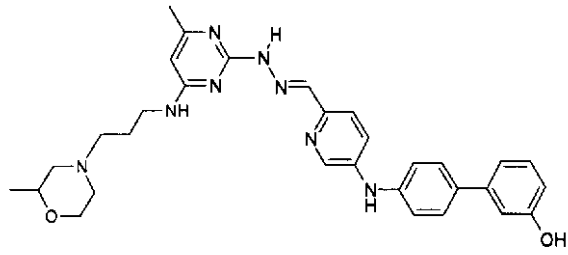
30



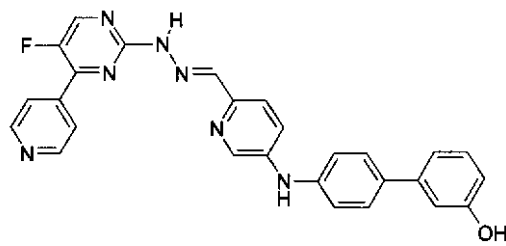
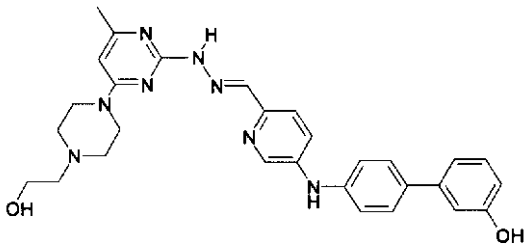
40



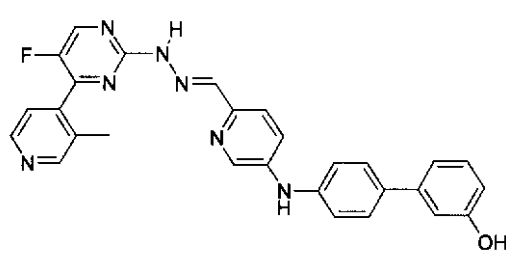
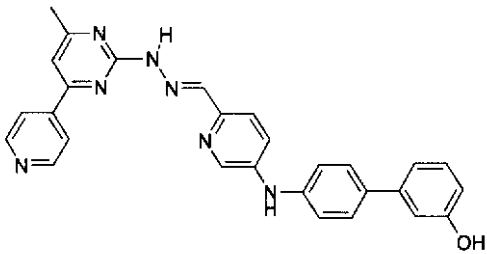
【化 6 1】



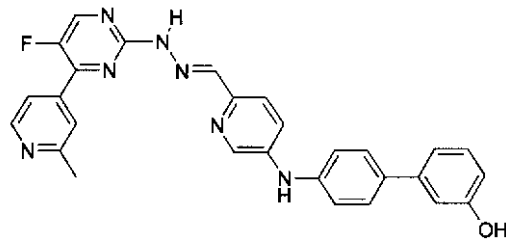
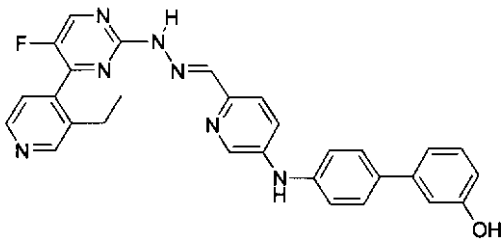
10



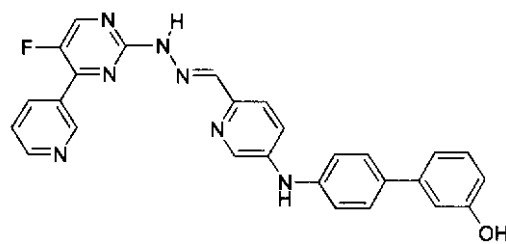
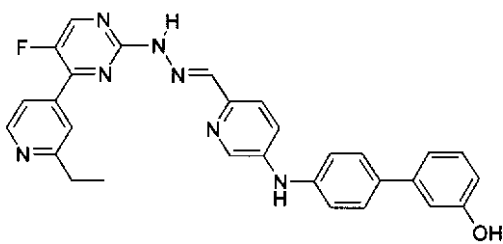
20



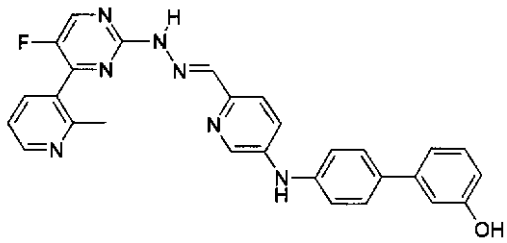
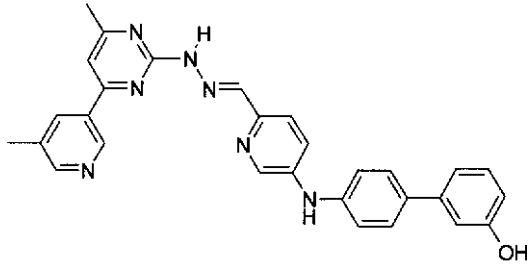
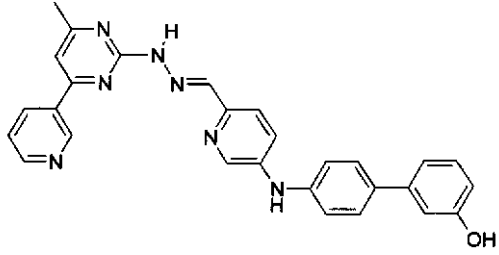
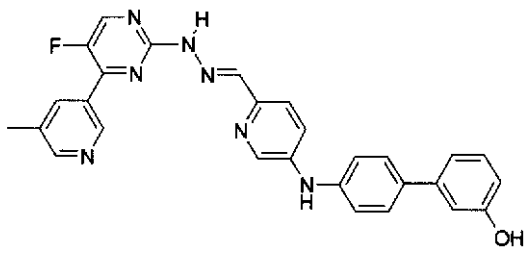
30



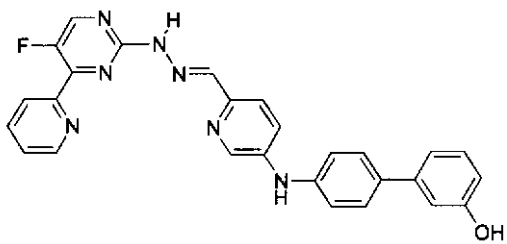
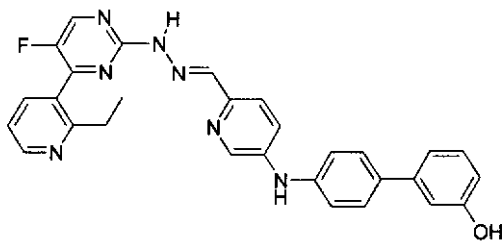
40



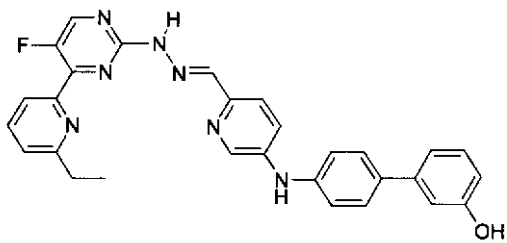
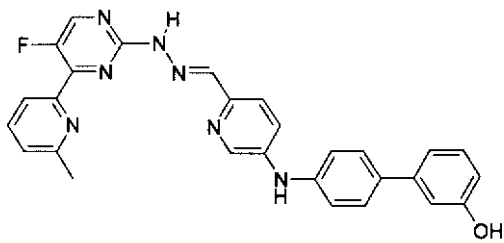
【化 6 2】



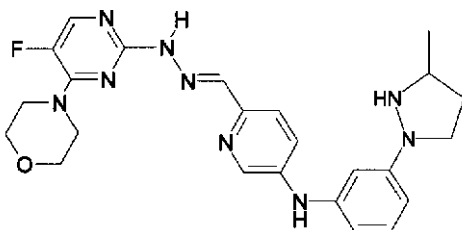
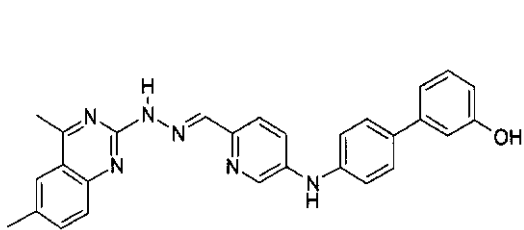
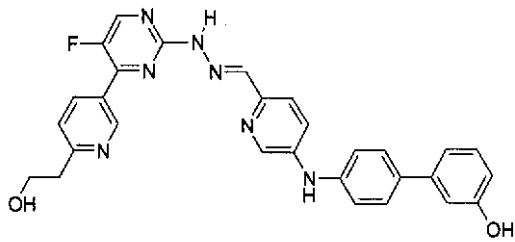
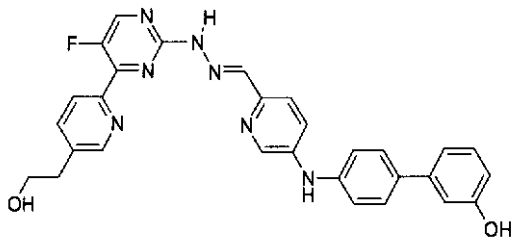
10



20

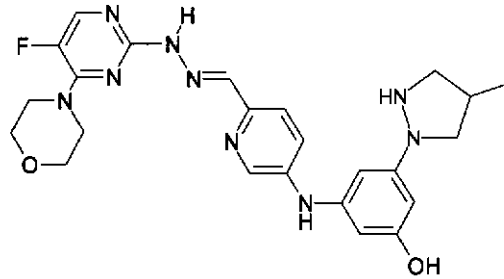
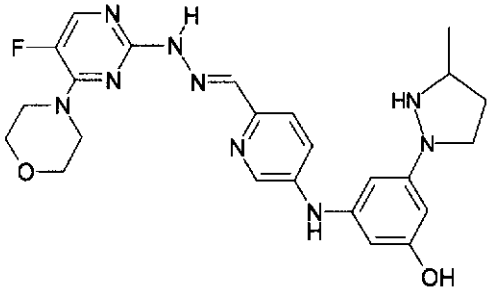
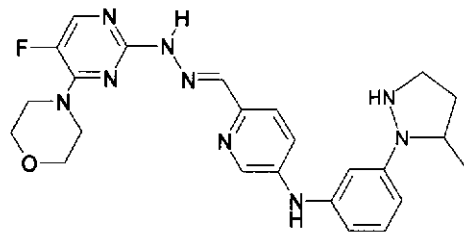
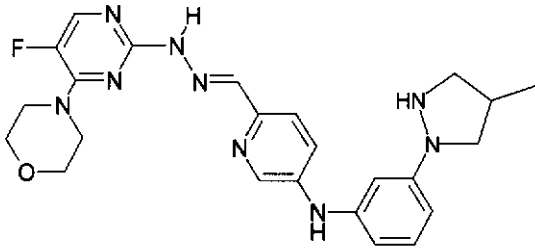


30

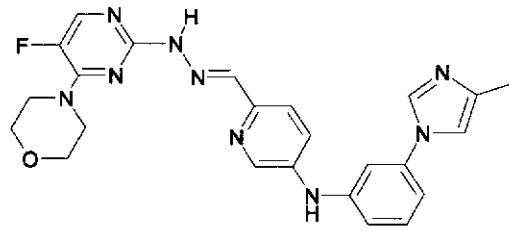
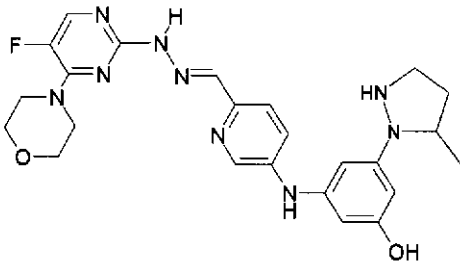


40

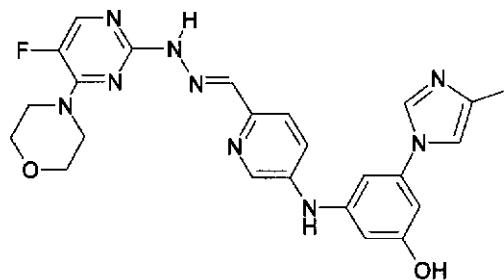
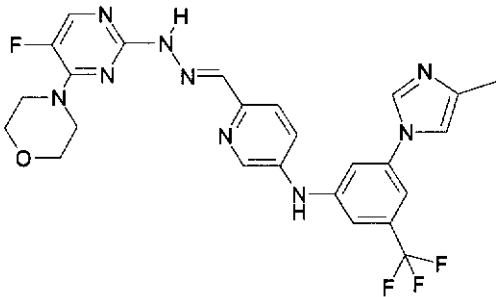
【化 6 3】



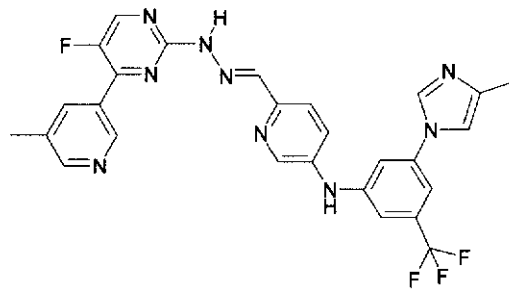
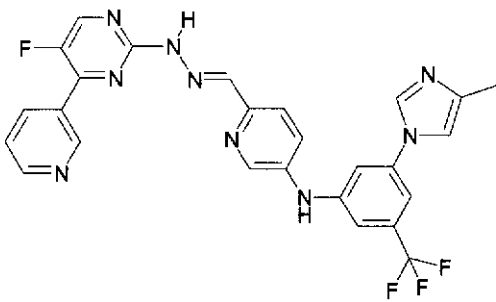
10



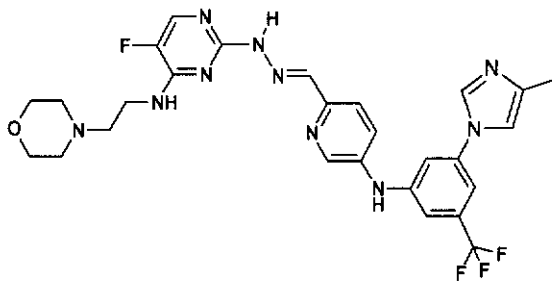
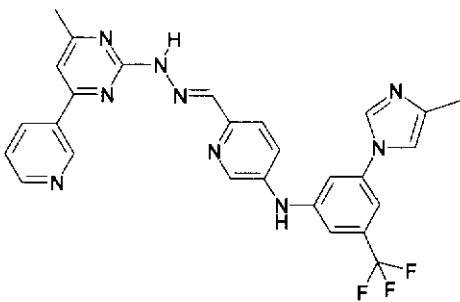
20



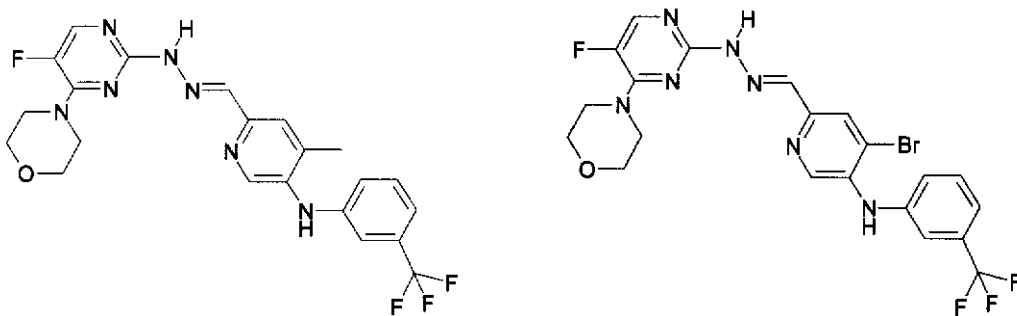
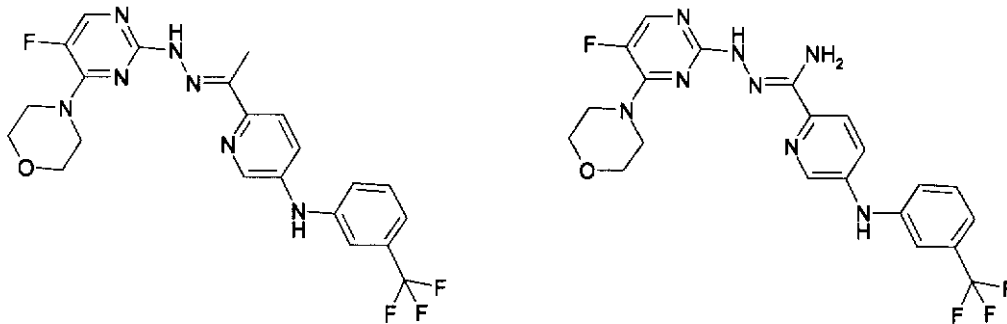
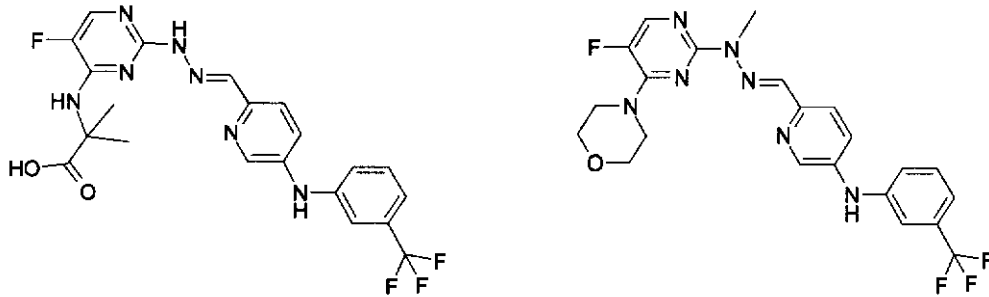
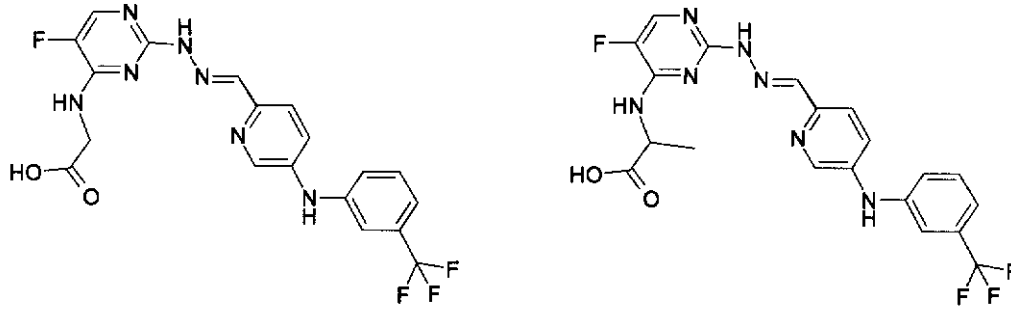
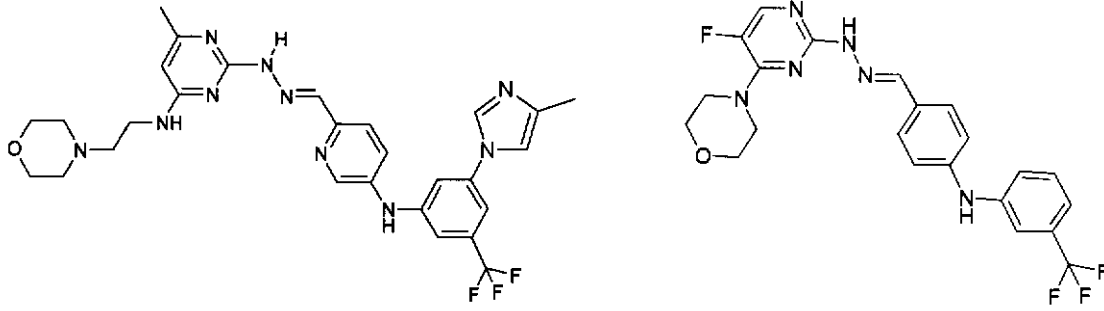
30



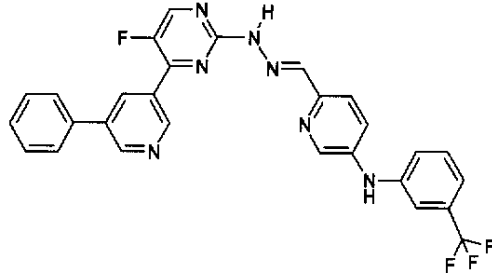
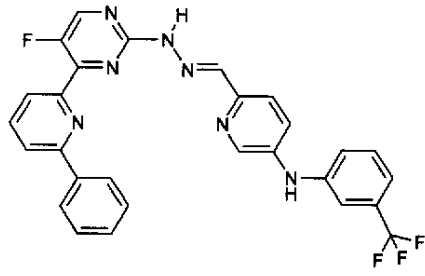
40



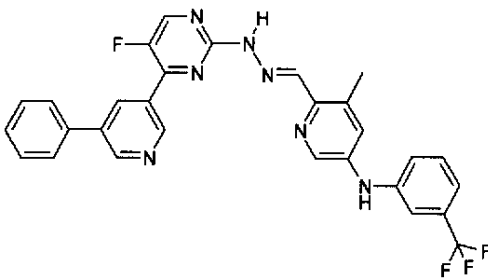
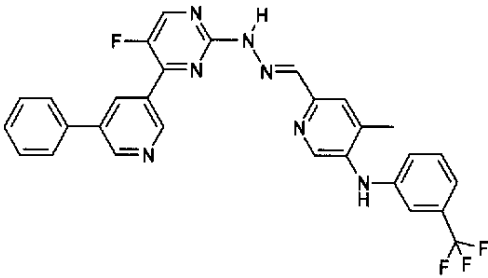
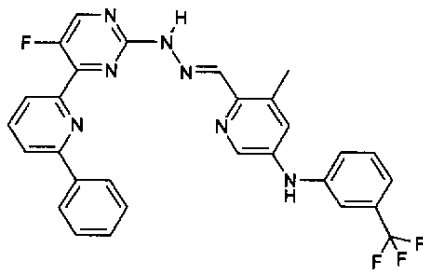
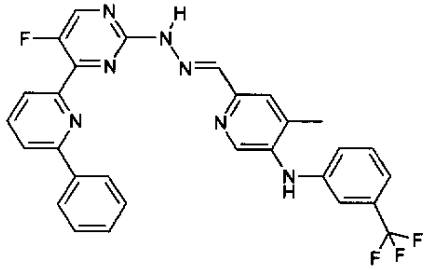
【化 6 4】



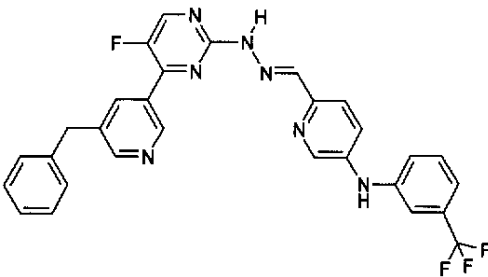
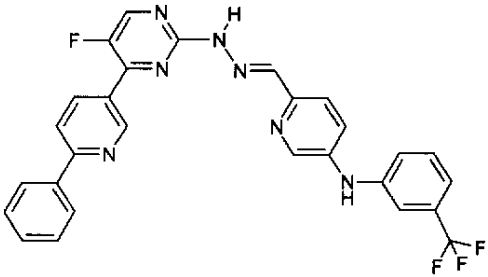
【化 6 5】



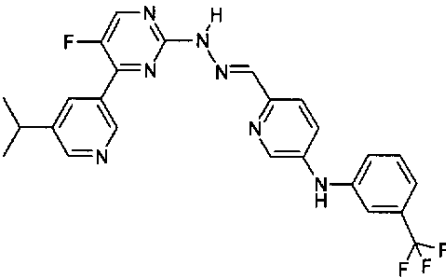
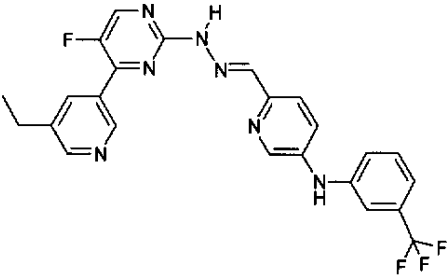
10



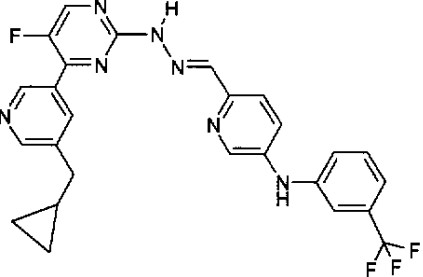
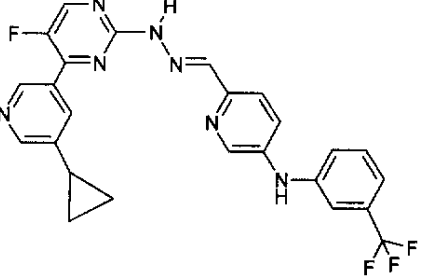
20



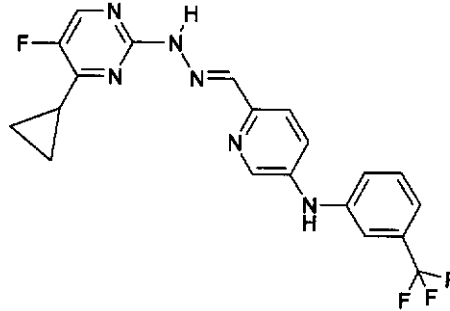
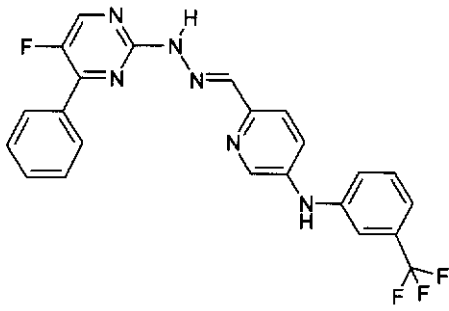
30



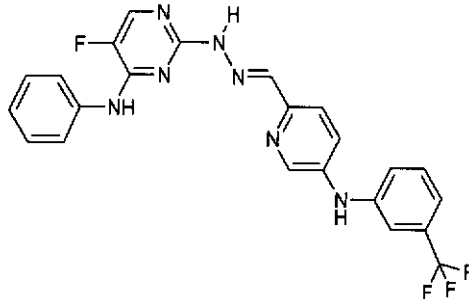
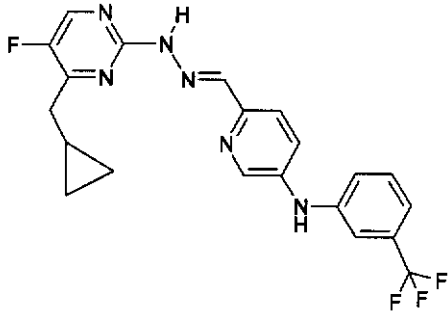
40



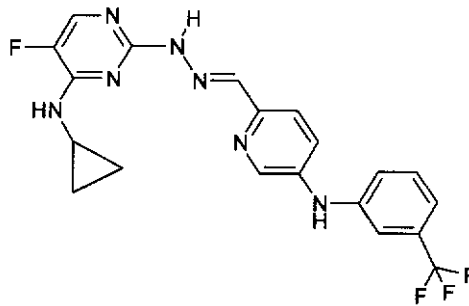
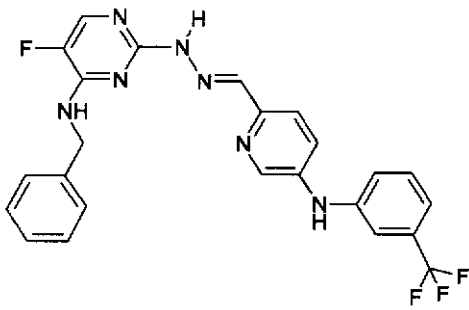
【化 6 6】



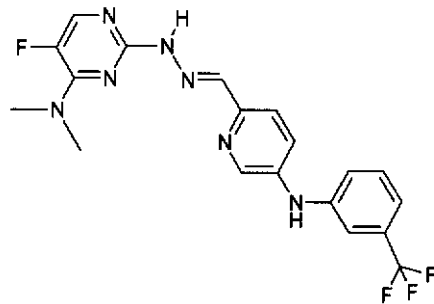
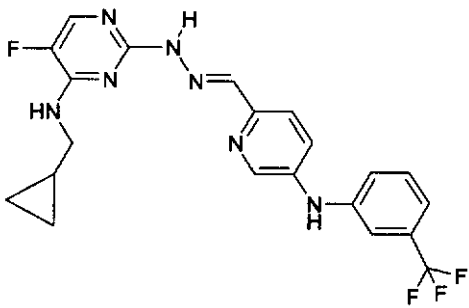
10



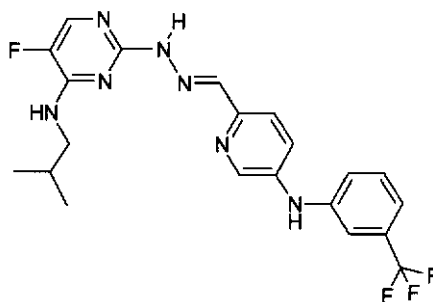
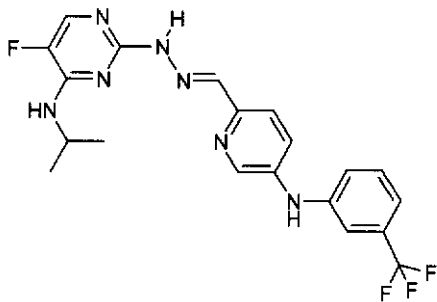
20



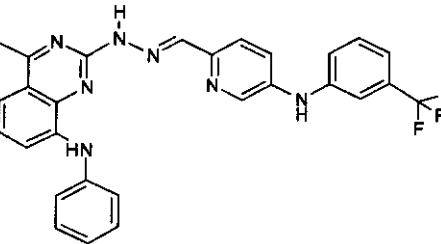
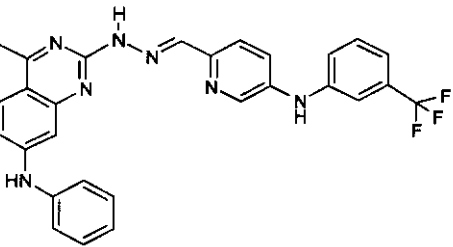
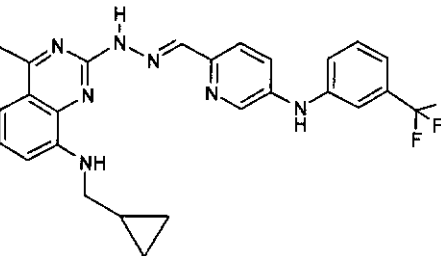
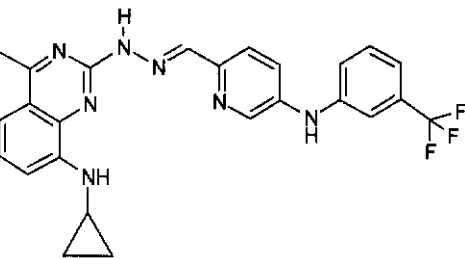
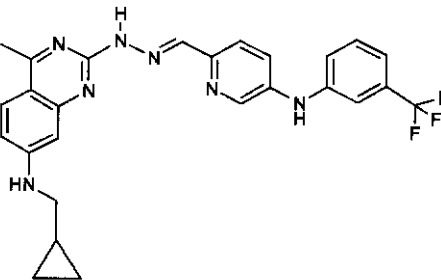
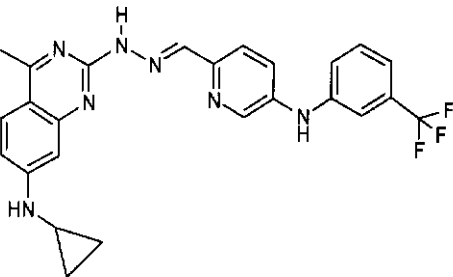
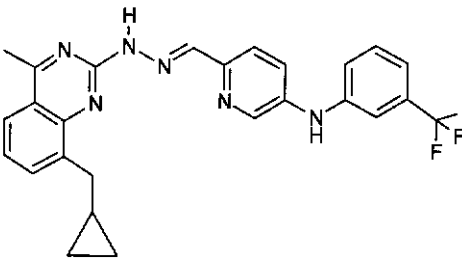
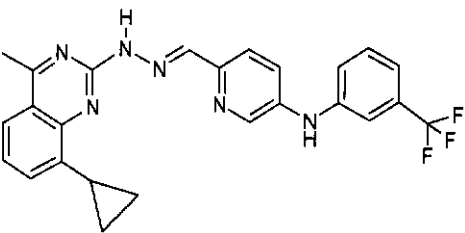
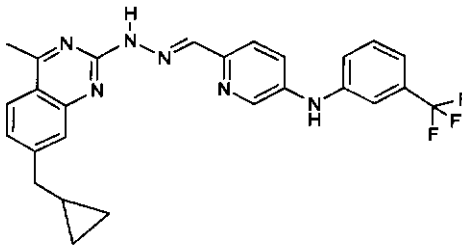
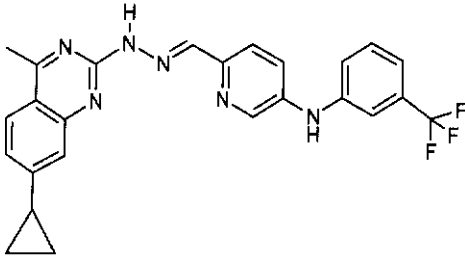
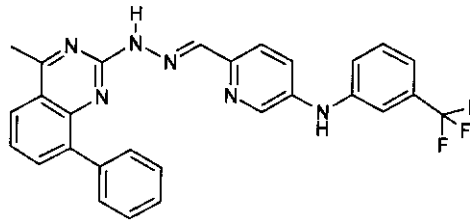
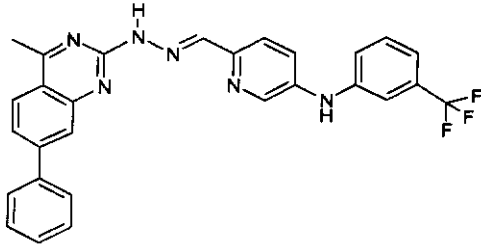
30



40



【化 6 7】



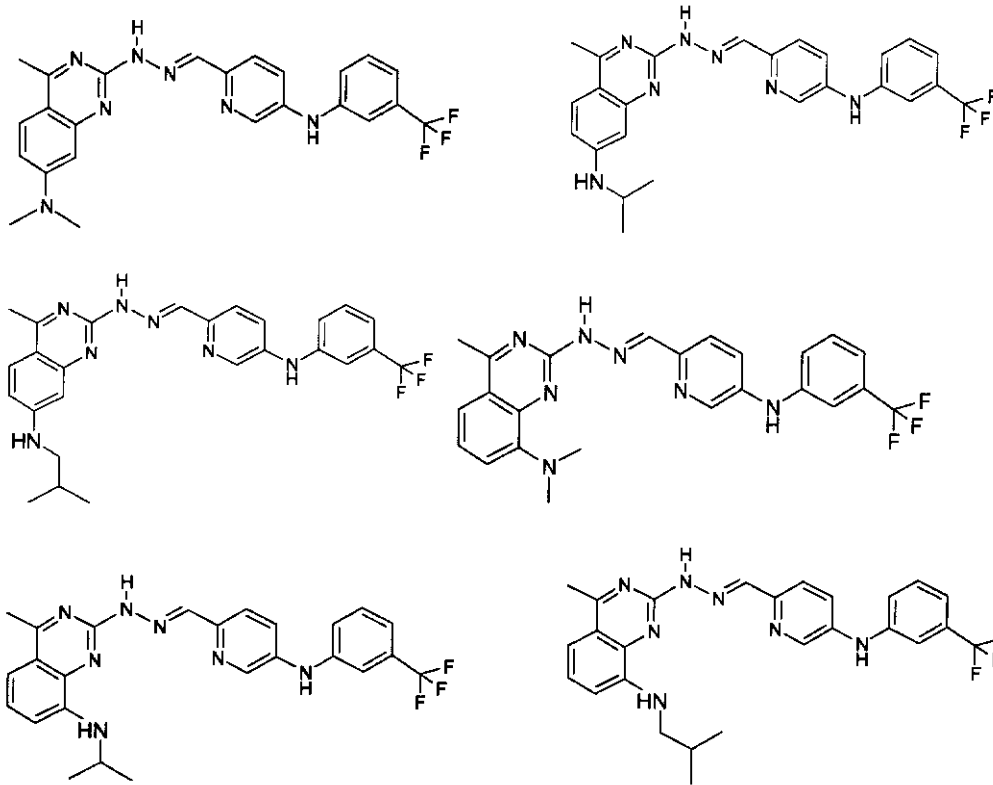
10

20

30

40

【化68】



10

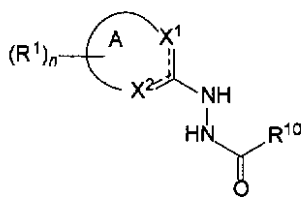
20

【0095】

さらに好ましい実施例において、本発明は、構造式 III を有する P210^{B C R - A} B L - T 3 1 5 I セラムテインの抑制剤を提供している。

【0096】

【化69】



(III)

30

【0097】

式中、

A環は、5、6、または7員環、あるいは7から12員の融合二環式環であり、

X¹は、N、N-R⁰あるいはC-R¹から選択されており、

X²は、N、N-R⁰あるいはC-R¹から選択されており、

破線は任意の二重結合を表しており、

各R¹は、H、アルキル、シクロアルキル、アルケニル、アルキニル、アラルキル、CN

、CF₃、NO₂、OR¹¹、-(CH₂)_pC(O)(CH₂)_qR¹¹、-(CH₂)_pC(O)N(R¹²)(R¹³)、-(CH₂)_pC(O)O(CH₂)_qR¹¹、

-(CH₂)_pN(R¹¹)C(O)R¹¹、-(CH₂)_pN(R¹²)(R¹³)、

-(CH₂)_pN(R¹¹)SO₂R¹¹、-OC(O)N(R¹²)(R¹³)、-SO₂N(R¹²)(R¹³)、

ハロ、アリール、および複素環から成る群からそれぞれ独立して選択されており、

さらに付加的にあるいは二者択一的に、隣り合わせた環の原子上の2つのR¹

基が、0個から3個のヘテロ原子を含む5または6員の融合環を形成しており、

40

50

n は 0 から 6 であり、

各 R^{11} は、H、アルキル、シクロアルキル、アルケニル、アルキニル、アラルキル、アリーール、および複素環からそれぞれ独立して選択されており、

各 R^{12} および R^{13} は、H、アルキル、シクロアルキル、アルケニル、アルキニル、アラルキル、アリーール、および複素環から成る群からそれぞれ独立して選択されており、あるいは R^{12} および R^{13} は、それらが結合している窒素と共に選択され、さらなるヘテロ原子を任意に含む 5 から 7 員環を形成し、前記 5 から 7 員環は、任意に、アルキル、シクロアルキル、アルケニル、アルキニル、アラルキル、CN、 CF_3 、 NO_2 、 OR^0 、 CO_2R^0 、 $C(O)R^0$ 、ハロ、アリーール、および複素環から独立して選択される 1 個から 3 個の置換基によって置換することができ、

10

p は、0 から 4 であり、

q は、0 から 4 であり、

R^{10} は、 $-Y'$ 、 $-R^{18}$ から選択されており、

Y' は、化学結合、O、 NR^0 、および 1 個から 4 個の炭素原子を有する炭化水素鎖から選択されており、さらに任意に、1 個あるいはそれ以上のハロ、アルキル、シクロアルキル、アルケニル、アルキニル、アラルキル、 CO_2R^0 、 $C(O)R^0$ 、 $C(O)N(R^0)_2$ 、CN、 CF_3 、 $N(R^0)_2$ 、 NO_2 、および OR^0 により置換されており、

R^{18} は、H、アルキル、シクロアルキル、アルケニル、アルキニル、アラルキル、 CF_3 、アリーール、および複素環から成る群からそれぞれ独立して選択されており、さらに各 R^0 は、H、アルキル、シクロアルキル、アラルキル、アリーール、および複素環からそれぞれ独立して選択されている。

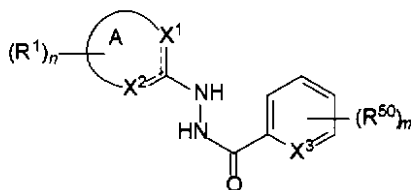
20

【0098】

さらに好ましい実施例において、本発明は、構造式 III_a を有する $P210^{BCR-ABL-T315I}$ セラムテインの抑制剤を提供している。

【0099】

【化70】



(III_a)

30

【0100】

式中、

A 環は、5、6、または 7 員環、あるいは 7 から 12 員の融合二環式環であり、

X^1 は、N、 $N-R^0$ あるいは $C-R^1$ から選択されており、

X^2 は、N、 $N-R^0$ あるいは $C-R^1$ から選択されており、

破線は任意の二重結合を表しており、

40

各 R^1 は、H、アルキル、シクロアルキル、アルケニル、アルキニル、アラルキル、CN、 CF_3 、 NO_2 、 OR^{11} 、 $-(CH_2)_pC(O)(CH_2)_qR^{11}$ 、 $-(CH_2)_pC(O)N(R^{12})(R^{13})$ 、 $-(CH_2)_pC(O)O(CH_2)_qR^{11}$ 、 $-(CH_2)_pN(R^{11})C(O)R^{11}$ 、 $-(CH_2)_pN(R^{12})(R^{13})$ 、 $-N(R^{11})SO_2R^{11}$ 、 $-OC(O)N(R^{12})(R^{13})$ 、 $-SO_2N(R^{12})(R^{13})$ 、ハロ、アリーール、および複素環から成る群からそれぞれ独立して選択されており、さらに付加的にあるいは二者択一的に、隣り合わせた環の原子上の 2 つの R^1 基が、0 個から 3 個のヘテロ原子を含む 5 または 6 員の融合環を形成しており、

n は 0 から 6 であり、

各 R^{11} は、H、アルキル、シクロアルキル、アルケニル、アルキニル、アラルキル、ア

50

リール、および複素環からそれぞれ独立して選択されており、
各 R^{12} および R^{13} は、H、アルキル、シクロアルキル、アルケニル、アルキニル、アラルキル、アリール、および複素環から成る群からそれぞれ独立して選択されており、あるいは R^{12} および R^{13} は、それらが結合している窒素と共に選択され、さらなるヘテロ原子を任意に含む5から7員環を形成し、前記5から7員環は、任意に、アルキル、シクロアルキル、アルケニル、アルキニル、アラルキル、CN、 CF_3 、 NO_2 、 OR^0 、 CO_2R^0 、 $C(O)R^0$ 、ハロ、アリール、および複素環から独立して選択される1個から3個の置換基によって置換することができ、

p は、0 から 4 であり、

q は、0 から 4 であり、

X^3 は、N、CH あるいは $C - R^{50}$ であり、

各 R^{50} は、アルキル、シクロアルキル、アルケニル、アルキニル、アラルキル、CN、 CF_3 、 NO_2 、 OR^{51} 、 $-(CH_2)_r C(O)(CH_2)_s R^{51}$ 、 $-(CH_2)_r C(O)N(R^{52})(R^{53})$ 、 $-(CH_2)_r C(O)O(CH_2)_s R^{51}$ 、 $-(CH_2)_r N(R^{51})C(O)R^{51}$ 、 $-(CH_2)_r N(R^{52})(R^{53})$ 、 $-N(R^{51})SO_2R^{51}$ 、 $-OC(O)N(R^{52})(R^{53})$ 、 $-SO_2N(R^{52})(R^{53})$ 、ハロ、アリール、および複素環から成る群からそれぞれ独立して選択されており、さらに付加的にあるいは二者択一的に、隣り合わせた環の原子上の2つの R^{50} 基が、0 個から3個のヘテロ原子を含む5または6員の融合環を形成しており、

R^{51} は、H、アルキル、シクロアルキル、アルケニル、アルキニル、アラルキル、アリール、および複素環から選択されており、

R^{52} および R^{53} は、H、アルキル、シクロアルキル、アルケニル、アルキニル、アラルキル、アリール、および複素環から成る群からそれぞれ独立して選択されており、あるいは R^{52} および R^{53} は、それらが結合している窒素と共に選択され、さらなるヘテロ原子を任意に含む5から7員環を形成し、前記5から7員環は、任意に、アルキル、シクロアルキル、アルケニル、アルキニル、アラルキル、CN、 CF_3 、 NO_2 、 OR^0 、 CO_2R^0 、 $C(O)R^0$ 、ハロ、アリール、および複素環から独立して選択される1個から3個の置換基によって置換することができ、

r は、0 から 4 であり、

s は、0 から 4 であり、

m は、0 から 4 であり、さらに

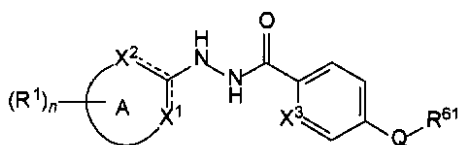
R^0 は、H、アルキル、シクロアルキル、アラルキル、アリール、および複素環からそれぞれ独立して選択されている。

【0101】

さらに好ましい実施例において、本発明は、構造式 I I I_b を有する P 2 1 0^{B C R} - A B L - T 3 1 5 I セラムテインの抑制剤を提供している。

【0102】

【化71】



【0103】

式中、

A 環は、5、6、または7員環、あるいは7から12員の融合二環式環であり、

X^1 は、N、N - R^0 あるいは $C - R^1$ から選択されており、

X^2 は、N、N - R^0 あるいは $C - R^1$ から選択されており、

破線は任意の二重結合を表しており、

10

20

30

40

50

各 R^1 は、H、アルキル、シクロアルキル、アルケニル、アルキニル、アラルキル、CN、 CF_3 、 NO_2 、 OR^{11} 、 $-(CH_2)_p C(O)(CH_2)_q R^{11}$ 、 $-(CH_2)_p C(O)N(R^{12})(R^{13})$ 、 $-(CH_2)_p C(O)O(CH_2)_q R^{11}$ 、 $-(CH_2)_p N(R^{11})C(O)R^{11}$ 、 $-(CH_2)_p N(R^{12})(R^{13})$ 、 $-N(R^{11})SO_2 R^{11}$ 、 $-OC(O)N(R^{12})(R^{13})$ 、 $-SO_2 N(R^{12})(R^{13})$ 、ハロ、アリール、および複素環から成る群からそれぞれ独立して選択されており、さらに付加的にあるいは二者択一的に、隣り合わせた環の原子上の2つの R^1 基が、0個から3個のヘテロ原子を含む5または6員の融合環を形成しており、
n は0から6であり、

各 R^{11} は、H、アルキル、シクロアルキル、アルケニル、アルキニル、アラルキル、アリール、および複素環からそれぞれ独立して選択されており、

各 R^{12} および R^{13} は、H、アルキル、シクロアルキル、アルケニル、アルキニル、アラルキル、アリール、および複素環から成る群からそれぞれ独立して選択されており、あるいは R^{12} および R^{13} は、それらが結合している窒素と共に選択され、さらなるヘテロ原子を任意に含む5から7員環を形成し、前記5~7員環は、任意に、アルキル、シクロアルキル、アルケニル、アルキニル、アラルキル、CN、 CF_3 、 NO_2 、 OR^0 、 $CO_2 R^0$ 、 $C(O)R^0$ 、ハロ、アリール、および複素環から独立して選択される1個から3個の置換基によって置換することができ、

p は、0から4であり、

q は、0から4であり、

X^3 は、N、あるいはCHであり、

R^{61} は、アリールおよび複素環から選択されており、

Q は、化学結合、あるいは、 $-O-$ 、 $-(CH_2)_i-$ 、 $-(CH_2)_i C(O)(CH_2)_j-$ 、 $-(CH_2)_i N(R^{62})-(CH_2)_j-$ 、 $-(CH_2)_i C(O)-N(R^{62})-(CH_2)_j-$ 、 $-(CH_2)_i C(O)O(CH_2)_j-$ 、 $-(CH_2)_i N(R^{62})C(O)-(CH_2)_j-$ 、 $-(CH_2)_i OC(O)N(R^{62})-(CH_2)_j-$ 、および $-O-(CH_2)_i-C(O)N(R^{62})-(CH_2)_j-$ の化学式を有する基であり、

R^{62} は、H、アルキル、アリール、および複素環から選択されており、

各 R^0 は、独立して、H、アルキル、シクロアルキル、アラルキル、アリール、および複素環から選択されており、

h は、0から4であり、

i は、0から4であり、さらに

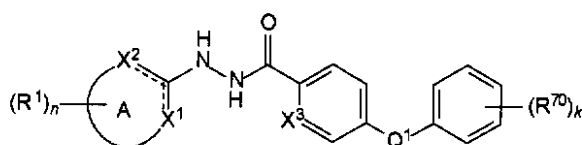
j は、0から4である。

【0104】

さらに好ましい実施例において、本発明は、構造式 III c を有する P210^{BCR}-ABL-T315I セラムテインの抑制剤を提供している。

【0105】

【化72】



【0106】

式中、

A 環は、5、6、または7員環、あるいは7から12員の融合二環式環であり、

X¹ は、N、N-R⁰ あるいは C-R¹ から選択されており、

X² は、N、N-R⁰ あるいは C-R¹ から選択されており、

10

20

30

40

50

破線は任意の二重結合を表しており、

各 R^1 は、H、アルキル、シクロアルキル、アルケニル、アルキニル、アラルキル、CN、 CF_3 、 NO_2 、 OR^{11} 、 $-(CH_2)_p C(O)(CH_2)_q R^{11}$ 、 $-(CH_2)_p C(O)N(R^{12})(R^{13})$ 、 $-(CH_2)_p C(O)O(CH_2)_q R^{11}$ 、 $-(CH_2)_p N(R^{11})C(O)R^{11}$ 、 $-(CH_2)_p N(R^{12})(R^{13})$ 、 $-N(R^{11})SO_2 R^{11}$ 、 $-OC(O)N(R^{12})(R^{13})$ 、 $-SO_2 N(R^{12})(R^{13})$ 、ハロ、アリール、および複素環から成る群からそれぞれ独立して選択されており、さらに付加的にあるいは二者択一的に、隣り合わせた環の原子上の2つの R^1 基が、0個から3個のヘテロ原子を含む5または6員の融合環を形成しており、
n は0から6であり、

10

各 R^{11} は、H、アルキル、シクロアルキル、アルケニル、アルキニル、アラルキル、アリール、および複素環からそれぞれ独立して選択されており、

各 R^{12} および R^{13} は、H、アルキル、シクロアルキル、アルケニル、アルキニル、アラルキル、アリール、および複素環から成る群からそれぞれ独立して選択されており、あるいは R^{12} および R^{13} は、それらが結合している窒素と共に選択され、さらなるヘテロ原子を任意に含む5から7員環を形成し、前記5~7員環は、任意に、アルキル、シクロアルキル、アルケニル、アルキニル、アラルキル、CN、 CF_3 、 NO_2 、 OR^0 、 $CO_2 R^0$ 、 $C(O)R^0$ 、ハロ、アリール、および複素環から独立して選択される1個から3個の置換基によって置換することができ、

p は、0から4であり、

q は、0から4であり、

20

X^3 は、N、あるいはCHであり、

各 R^0 は、H、アルキル、シクロアルキル、アラルキル、アリール、および複素環から独立して選択されており、

Q^1 は、化学結合、あるいは、 $-O-$ 、 $-CH_2-$ 、 $-NH-$ 、 $-C(O)-NH-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-NH-C(O)-$ 、 $-OC(O)NH-$ 、および $-O-C(O)NH-$ の化学式を有する基であり、

各 R^{70} は、ハロ、アルキル、CN、 $N(R^{71})_2$ 、環状アミノ、 NO_2 、 OR^{71} 、および CF_3 から選択されており、

各 R^{71} は、H、アルキル、アリール、アラルキル、および複素環から選択されており、
さらに

30

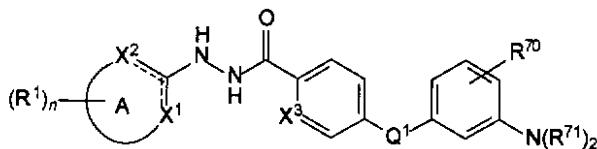
k は、0から4である。

【0107】

さらに好ましい実施例において、本発明は、構造式 I I I_d を有する P 2 1 0^{B C R} - A B L - T^{3 1 5 I} セラムテインの抑制剤を提供している。

【0108】

【化73】



40

【0109】

式中、

A 環は、5、6、または7員環、あるいは7から12員の融合二環式環であり、

X¹ は、N、N-R⁰ あるいは C-R¹ から選択されており、

X² は、N、N-R⁰ あるいは C-R¹ から選択されており、

破線は任意の二重結合を表しており、

各 R^1 は、H、アルキル、シクロアルキル、アルケニル、アルキニル、アラルキル、CN

50

、 CF_3 、 NO_2 、 OR^{11} 、 $-(CH_2)_pC(O)(CH_2)_qR^{11}$ 、 $-(CH_2)_pC(O)N(R^{12})(R^{13})$ 、 $-(CH_2)_pC(O)O(CH_2)_qR^{11}$ 、 $-(CH_2)_pN(R^{11})C(O)R^{11}$ 、 $-(CH_2)_pN(R^{12})(R^{13})$ 、 $-N(R^{11})SO_2R^{11}$ 、 $-OC(O)N(R^{12})(R^{13})$ 、 $-SO_2N(R^{12})(R^{13})$ 、ハロ、アリール、および複素環から成る群からそれぞれ独立して選択されており、さらに付加的にあるいは二者択一的に、隣り合わせた環の原子上の2つの R^1 基が、0個から3個のヘテロ原子を含む5または6員の融合環を形成しており、

n は0から6であり、

各 R^{11} は、H、アルキル、シクロアルキル、アルケニル、アルキニル、アラルキル、アリール、および複素環からそれぞれ独立して選択されており、

各 R^{12} および R^{13} は、H、アルキル、シクロアルキル、アルケニル、アルキニル、アラルキル、アリール、および複素環から成る群からそれぞれ独立して選択されており、あるいは R^{12} および R^{13} は、それらが結合している窒素と共に選択され、さらなるヘテロ原子を任意に含む5から7員環を形成し、前記5から7員環は、任意に、アルキル、シクロアルキル、アルケニル、アルキニル、アラルキル、 CN 、 CF_3 、 NO_2 、 OR^0 、 CO_2R^0 、 $C(O)R^0$ 、ハロ、アリール、および複素環から独立して選択される1個から3個の置換基によって置換することができ、

p は、0から4であり、

q は、0から4であり、

各 R^0 は、H、アルキル、シクロアルキル、アラルキル、アリール、および複素環から独立して選択されており、

各 R^8 は、H、および CH_3 から選択されており、

X^3 は、N、あるいはCHであり、

Q^1 は、化学結合、あるいは、 $-O-$ 、 $-CH_2-$ 、 $-NH-$ 、 $-C(O)-NH-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-NH-C(O)-$ 、 $-OC(O)NH-$ 、および $-O-C(O)NH-$ の化学式を有する基であり、

各 R^{70} は、ハロ、アルキル、 CN 、 $N(R^{71})_2$ 、環状アミノ、 NO_2 、 OR^{71} 、および CF_3 から選択されており、

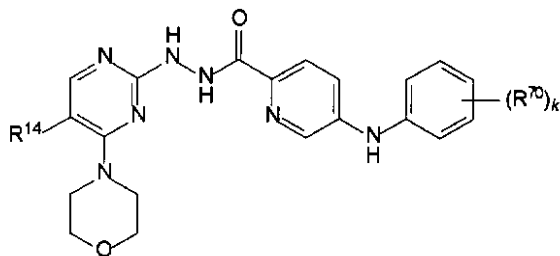
各 R^{71} は、H、およびアルキルから選択されている。

【0110】

さらに好ましい実施例において、本発明は、構造式III_eを有するP210^{BCR}-ABL-T315^Iセラムテインの抑制剤を提供しており、

【0111】

【化74】



【0112】

式中、

R^{14} は、H、およびFから選択されており、

各 R^{70} は、ハロ、アルキル、 CN 、 $N(R^{71})_2$ 、環状アミノ、 NO_2 、 OR^{71} 、および CF_3 から選択されており、

各 R^{71} は、H、アルキル、アリール、アラルキル、および複素環から選択されており、さらに、

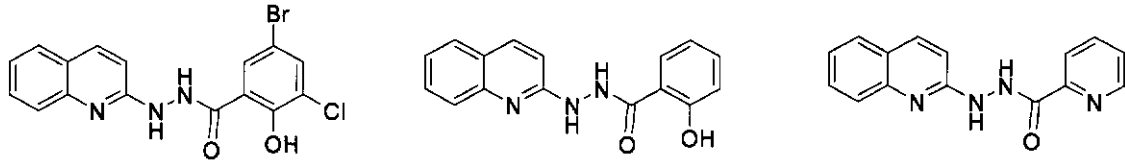
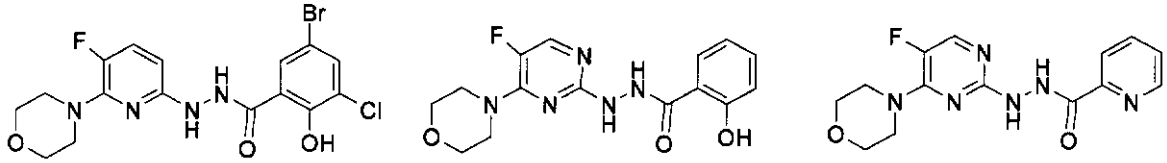
k は、0 から 4 である。

【 0 1 1 3 】

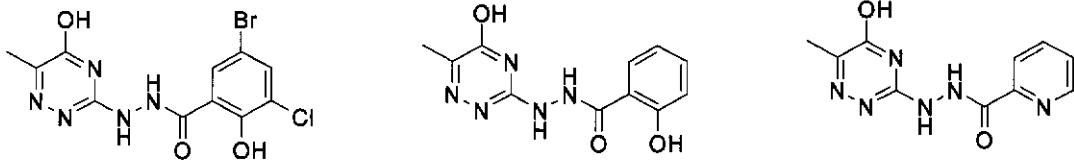
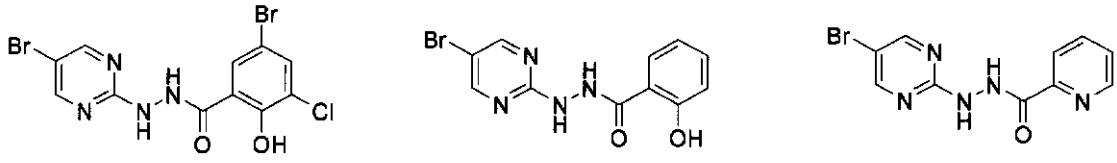
構造式 III、III_a、III_b、III_c、III_d、あるいは III_e の典型的化合物群は、以下の構造を含む。

【 0 1 1 4 】

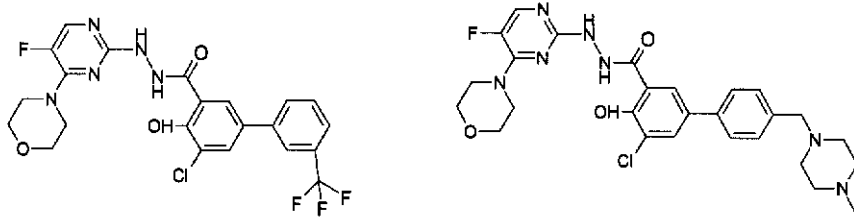
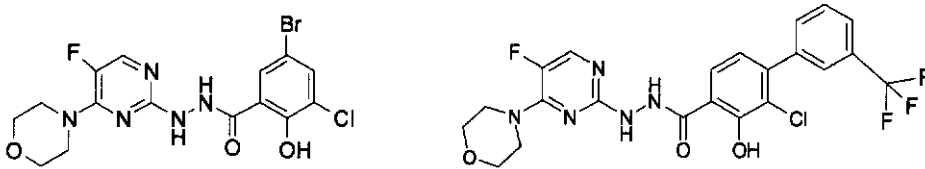
【化 7 5】



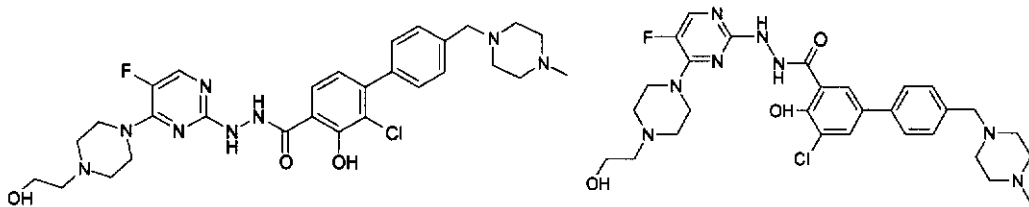
10



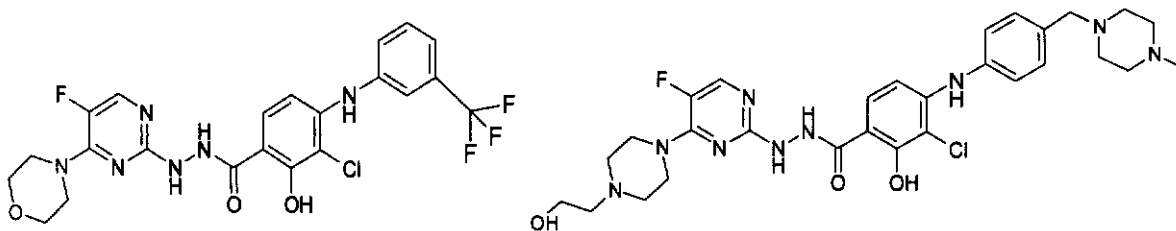
20



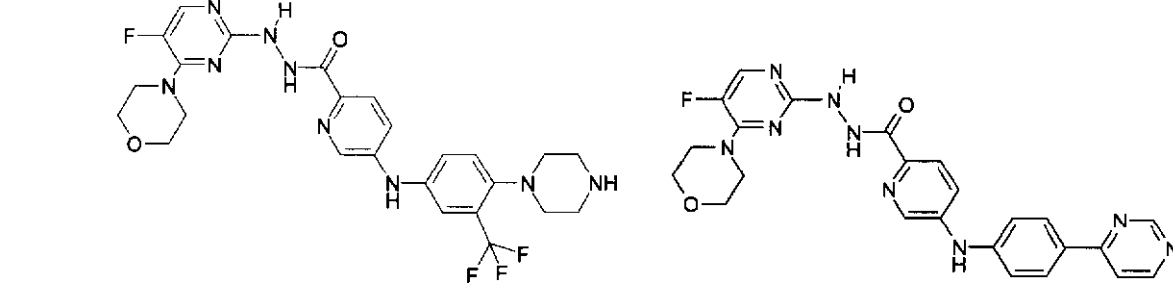
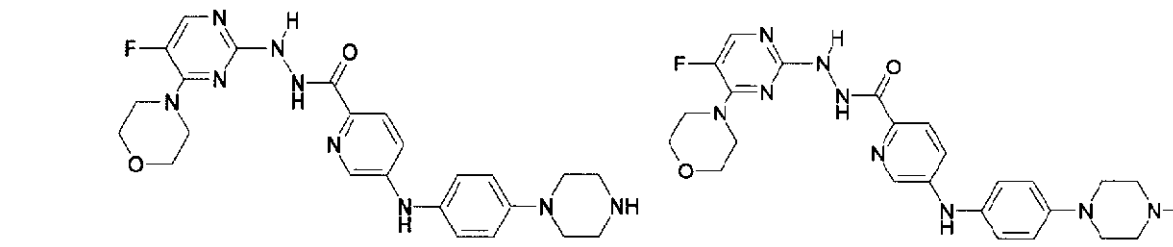
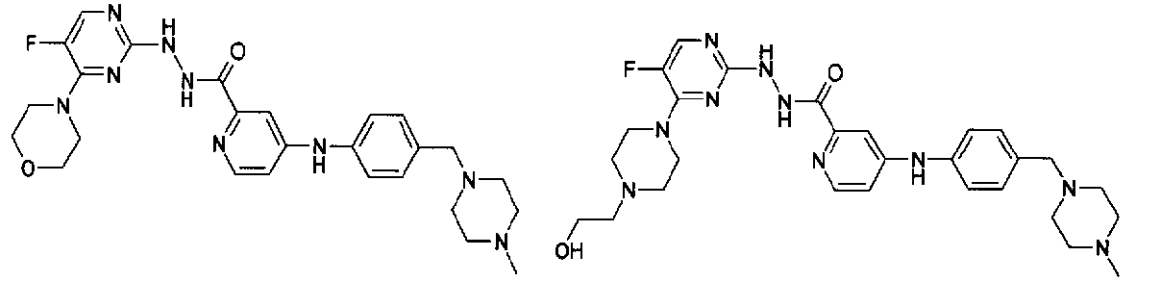
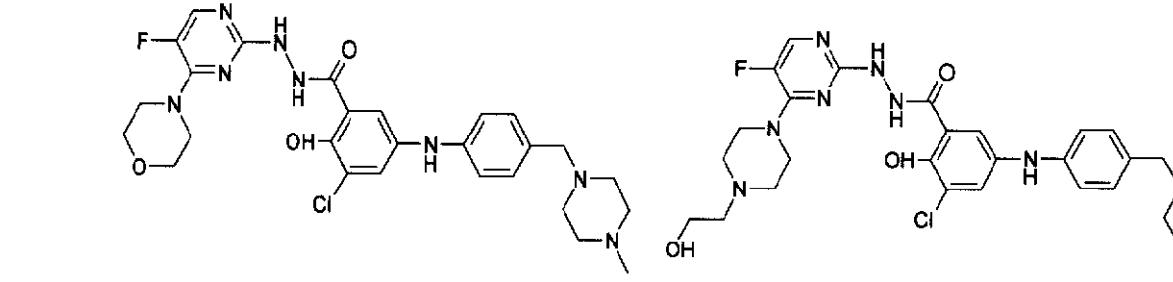
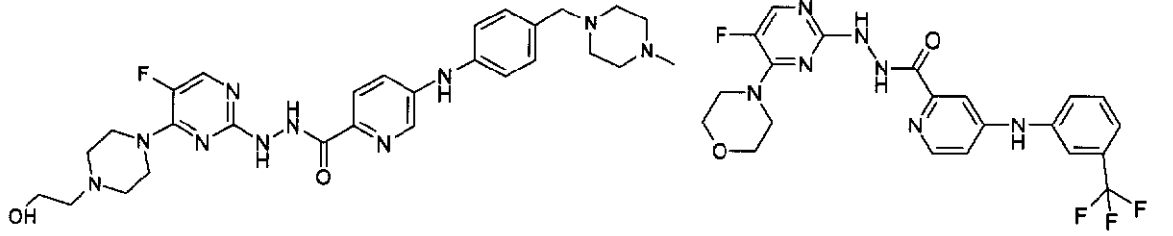
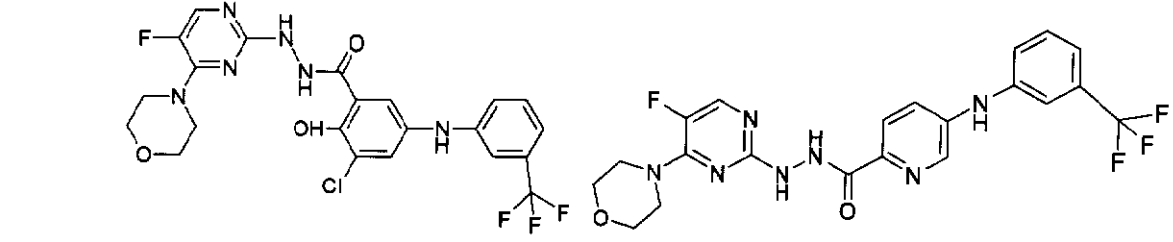
30



40



【化 7 6】



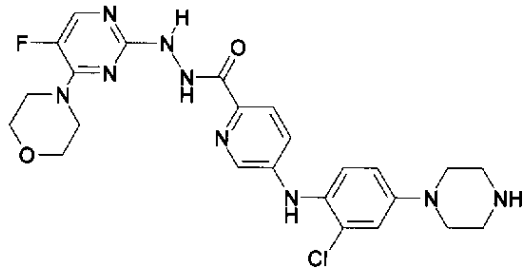
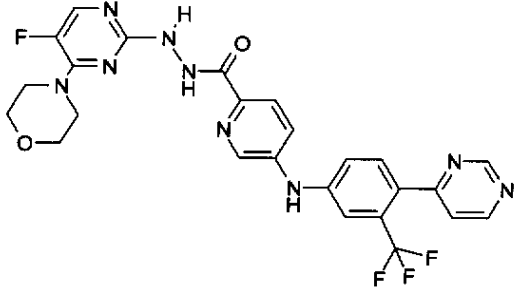
10

20

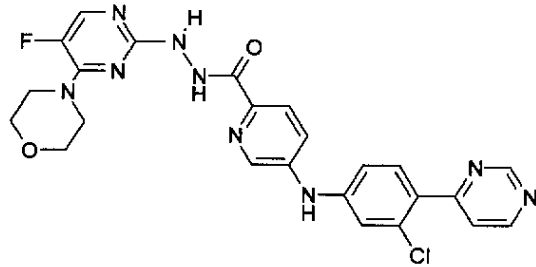
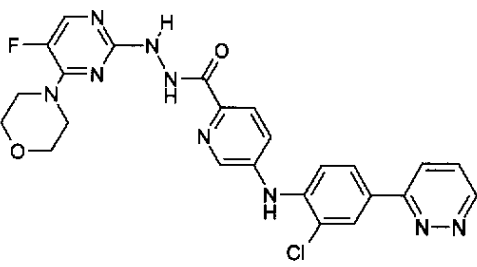
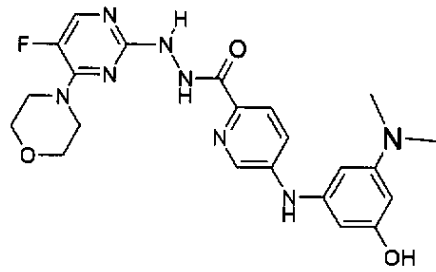
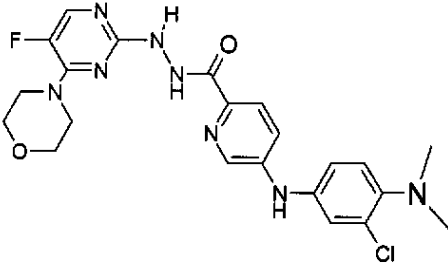
30

40

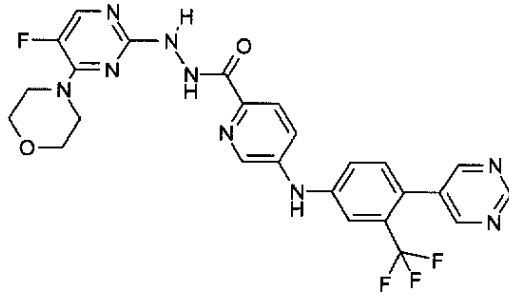
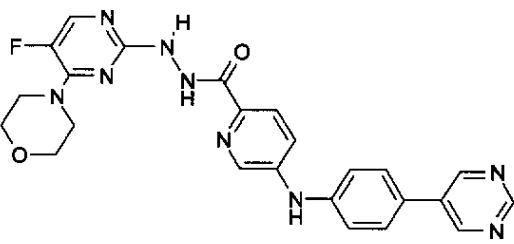
【化 77】



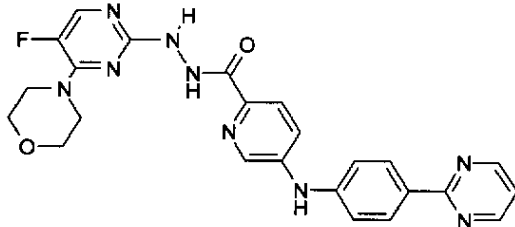
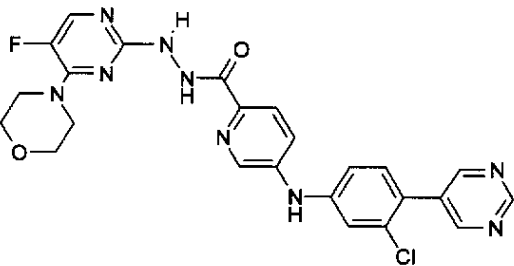
10



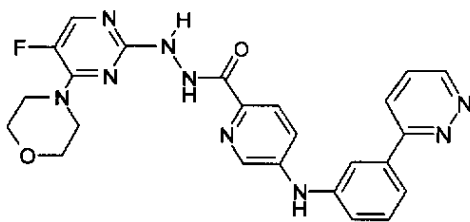
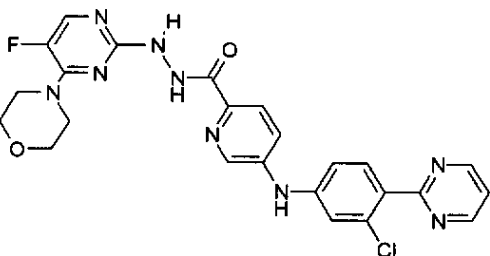
20



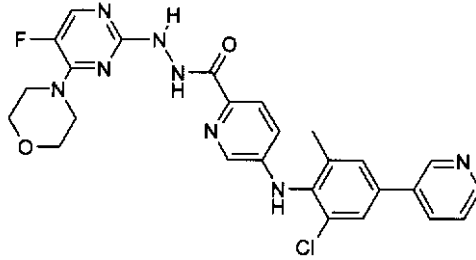
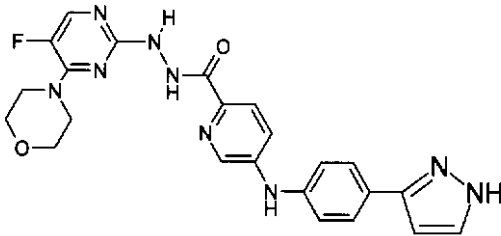
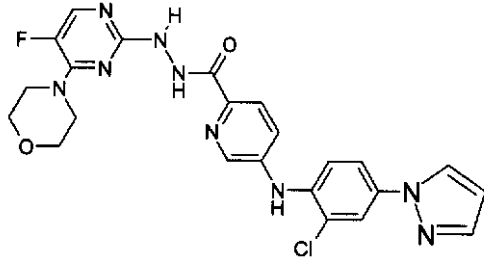
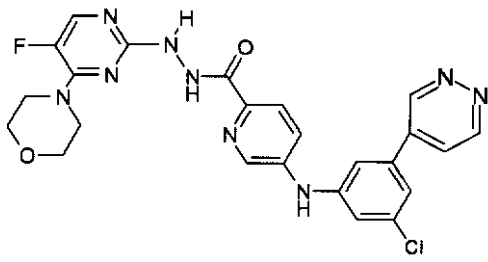
30



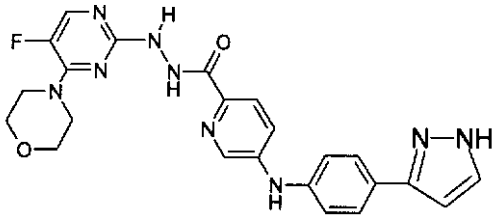
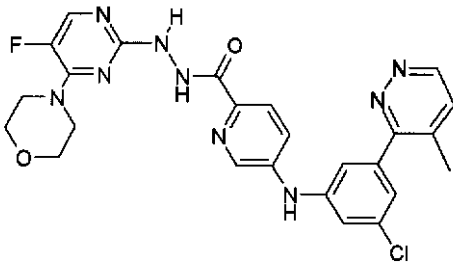
40



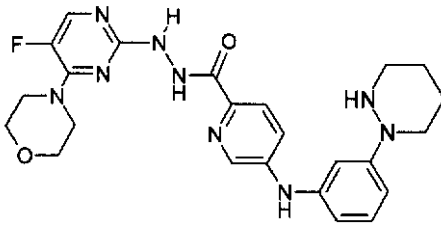
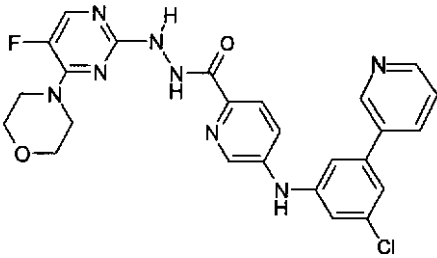
【化 7 8】



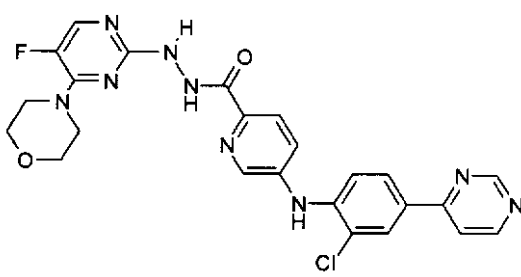
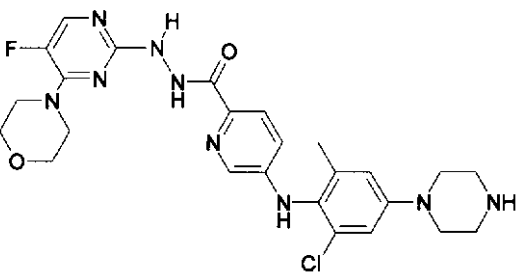
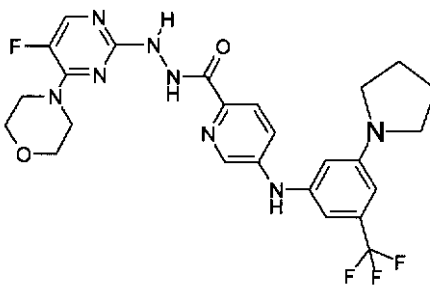
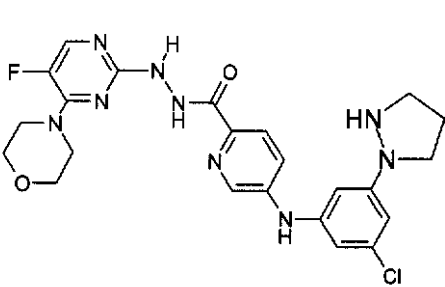
10



20

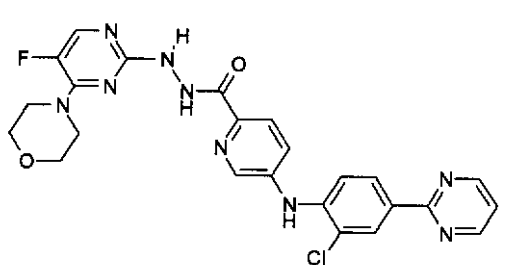
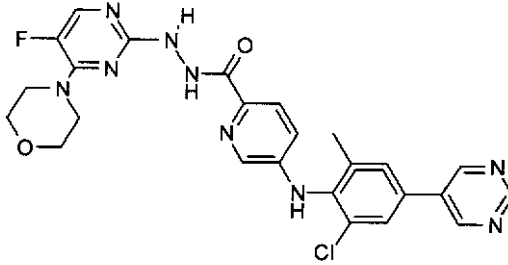
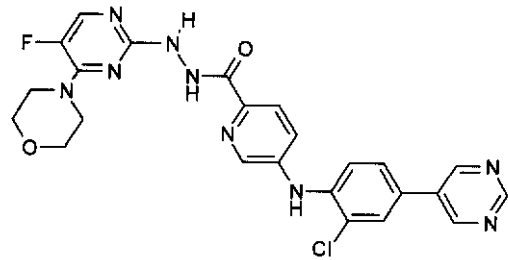
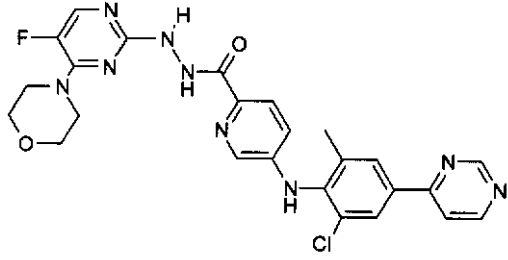


30

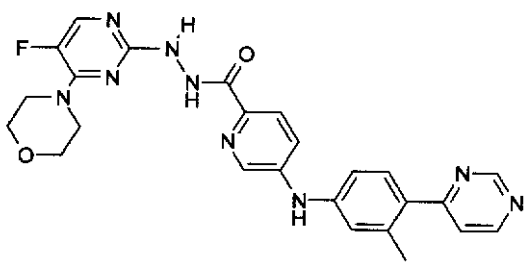
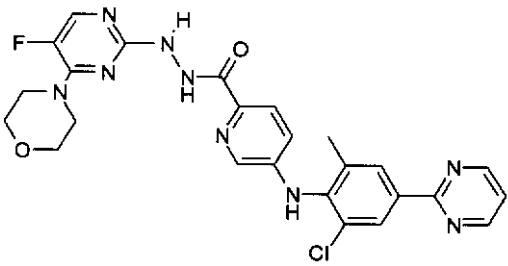


40

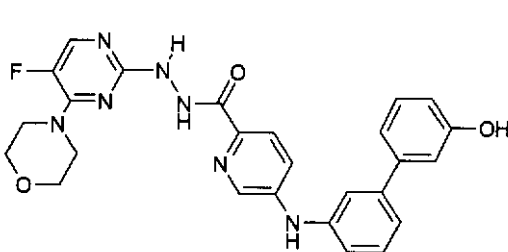
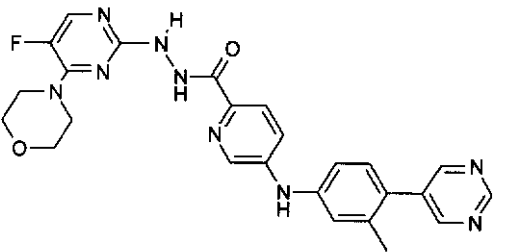
【化 7 9】



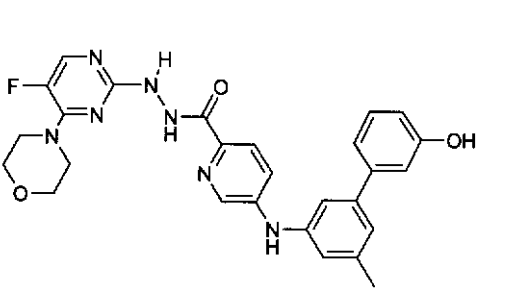
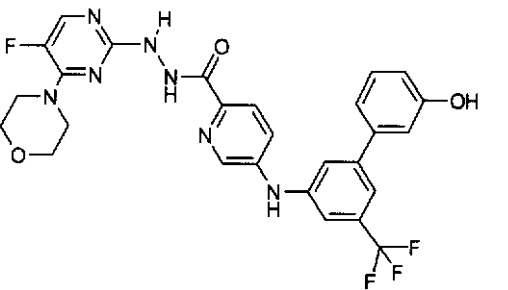
10



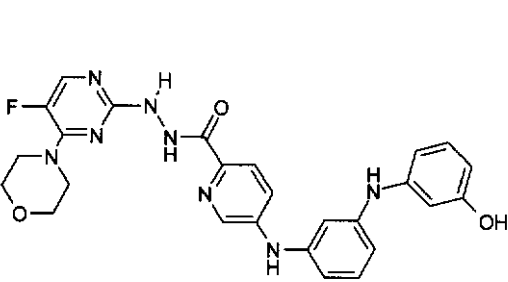
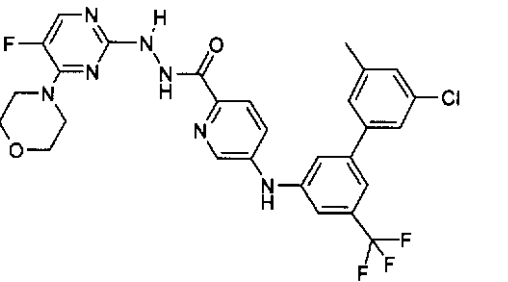
20



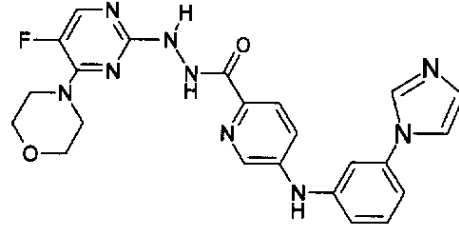
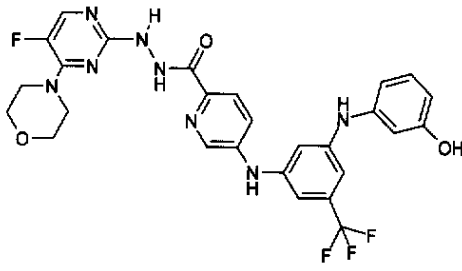
30



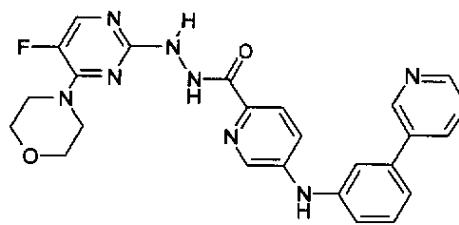
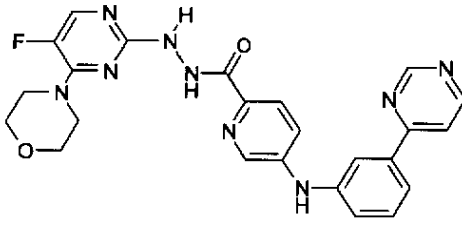
40



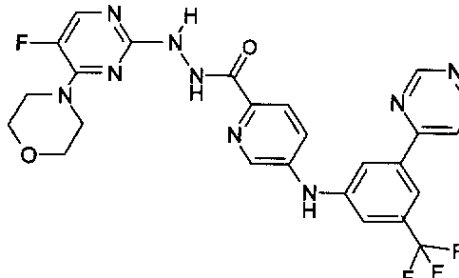
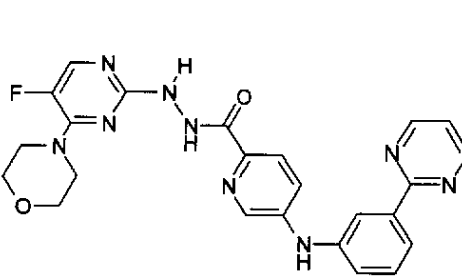
【化 8 0】



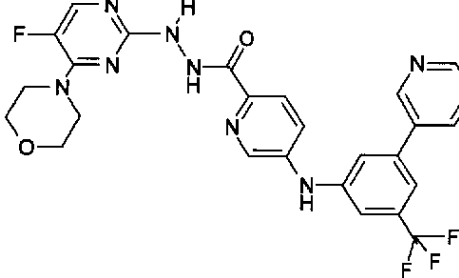
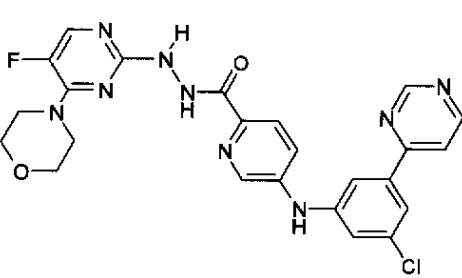
10



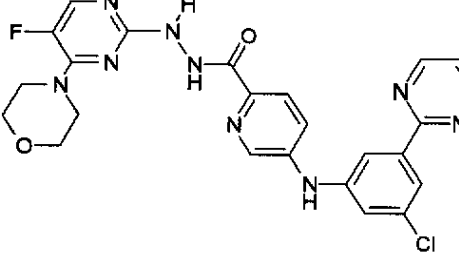
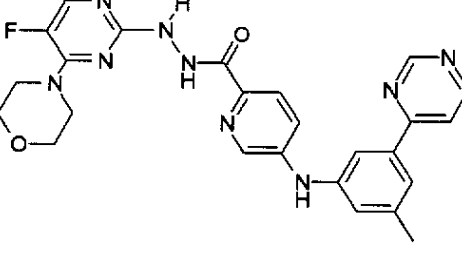
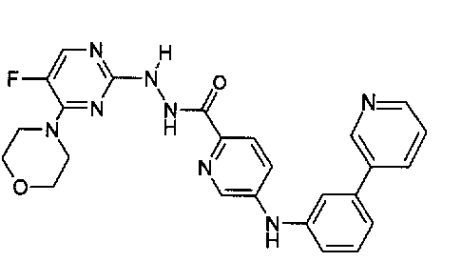
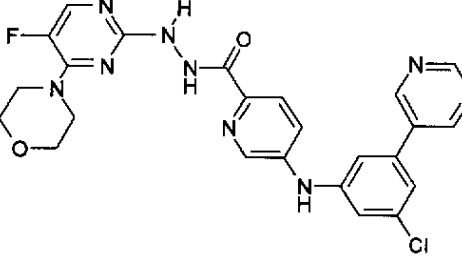
20



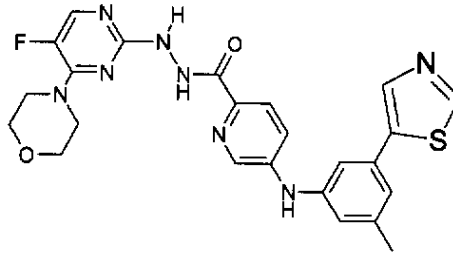
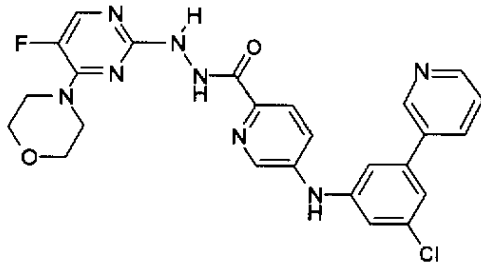
30



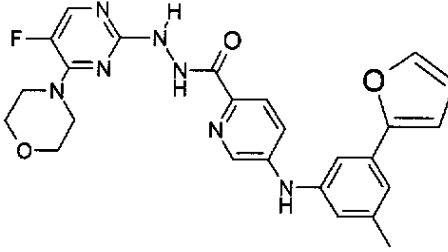
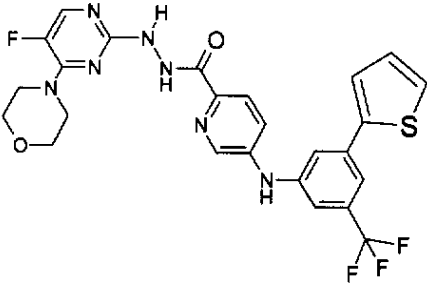
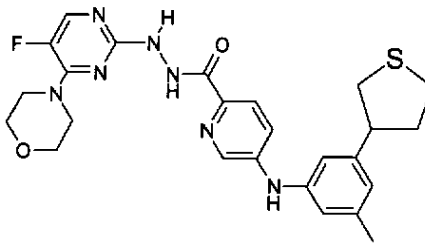
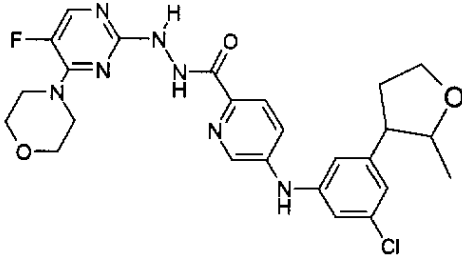
40



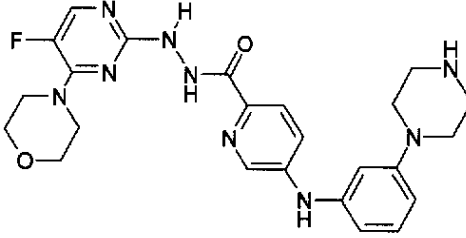
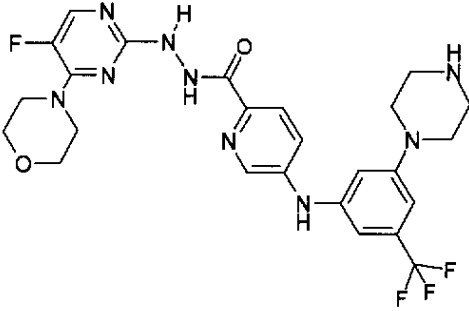
【化 8 1】



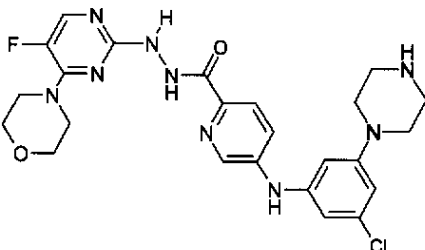
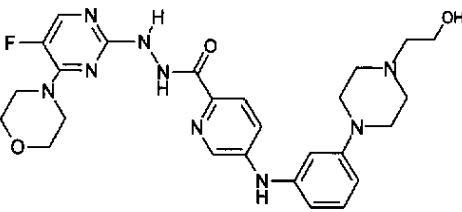
10



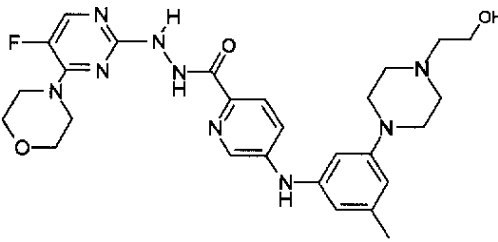
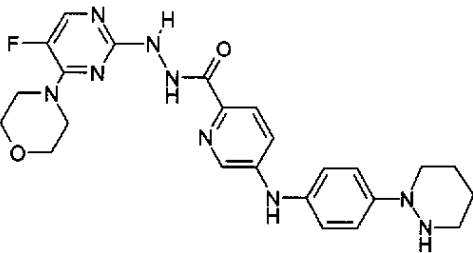
20



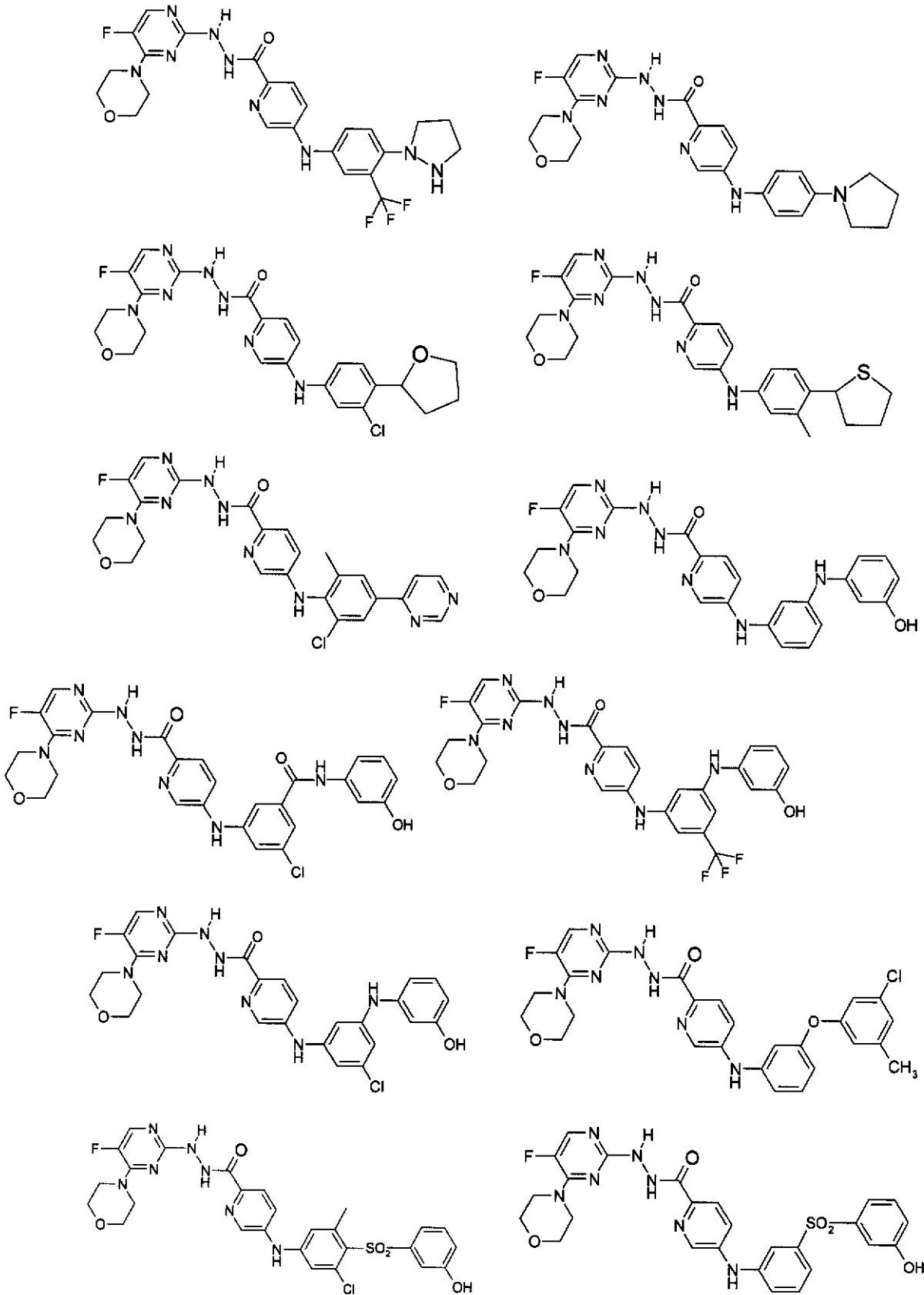
30



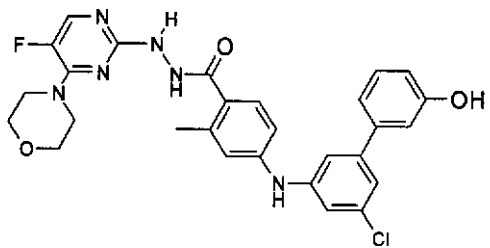
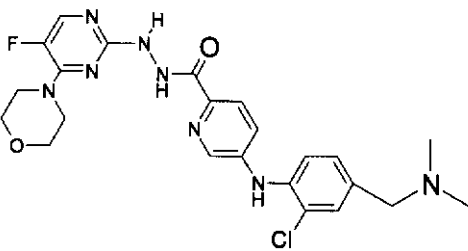
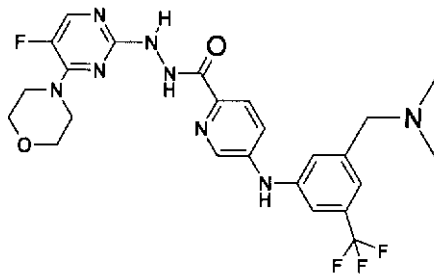
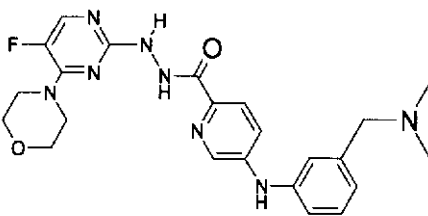
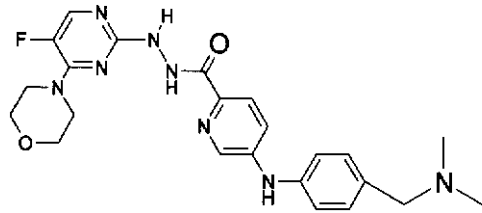
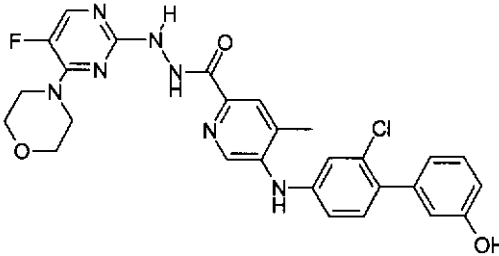
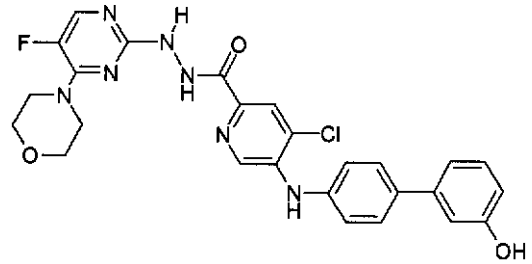
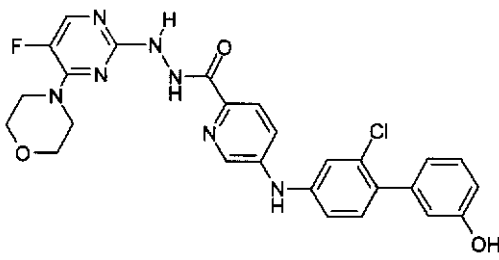
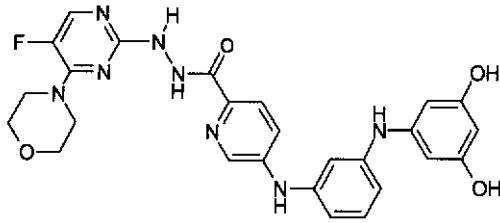
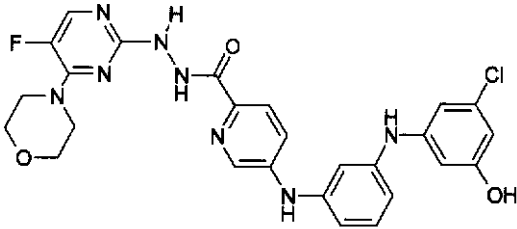
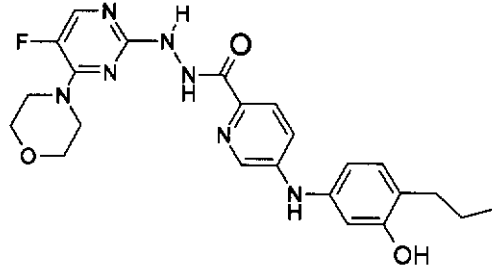
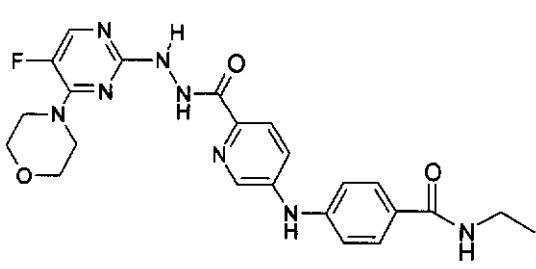
40



【化 8 2】



【化 8 3】



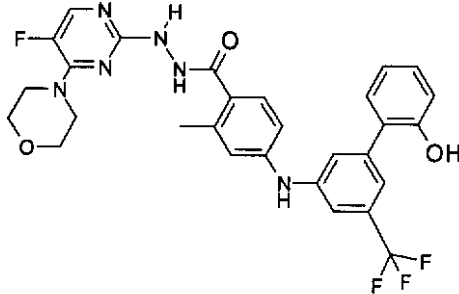
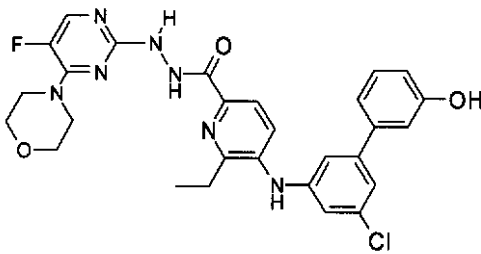
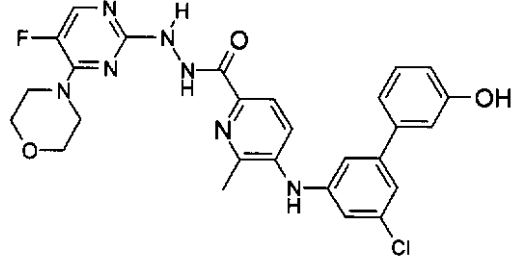
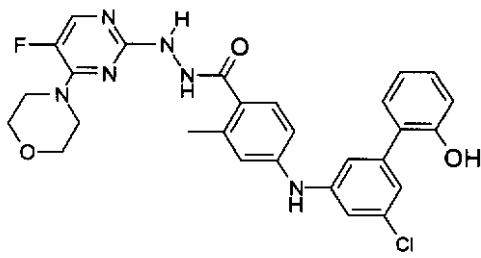
10

20

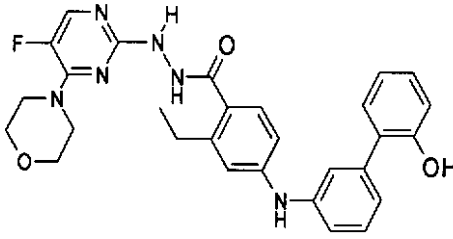
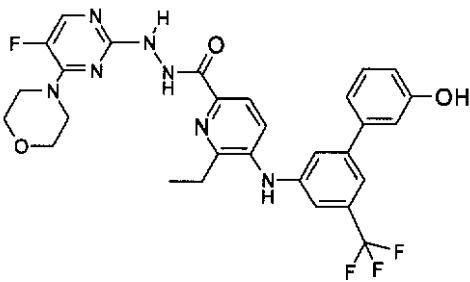
30

40

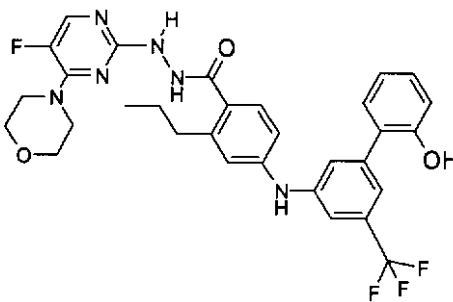
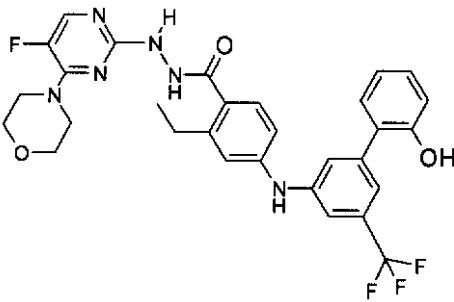
【化 8 4】



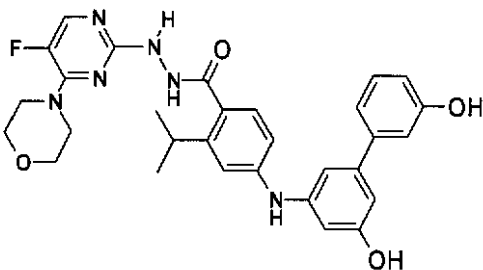
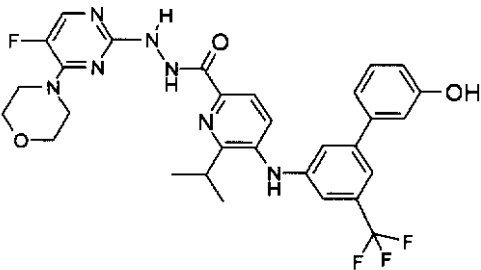
10



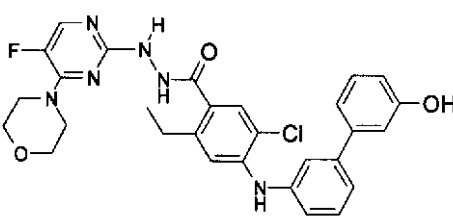
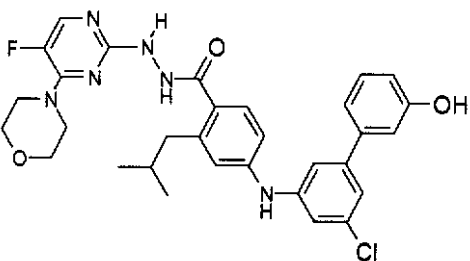
20



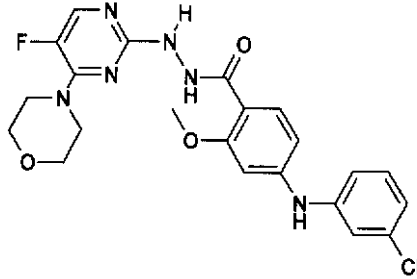
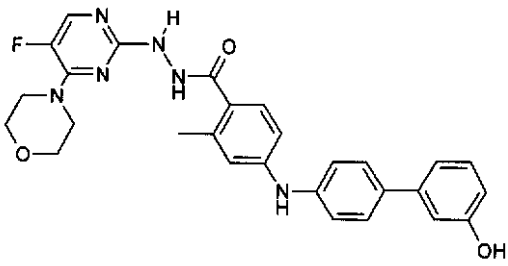
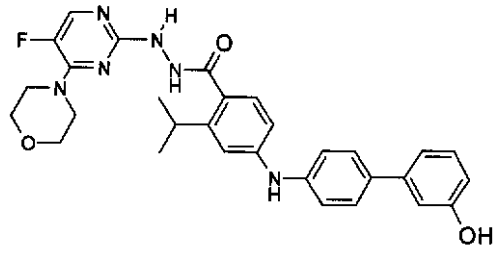
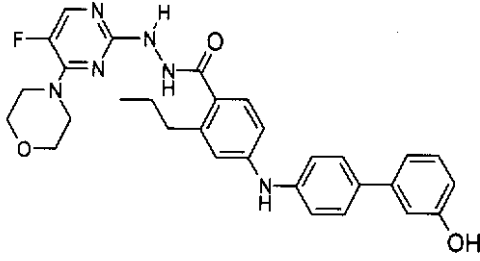
30



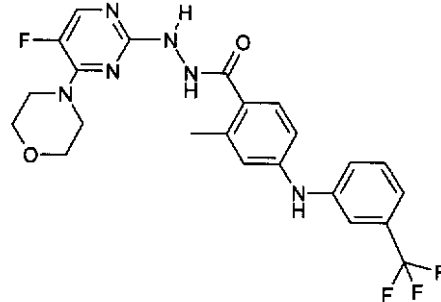
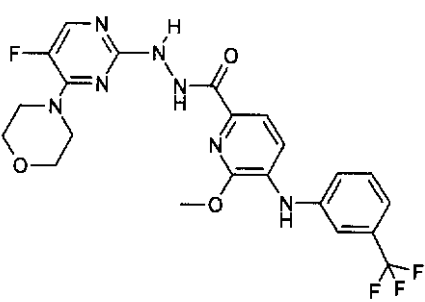
40



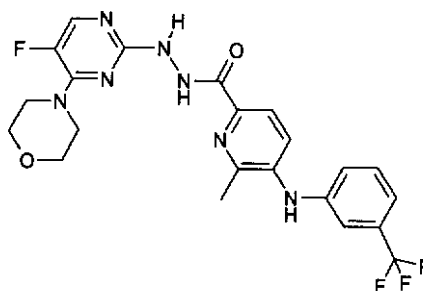
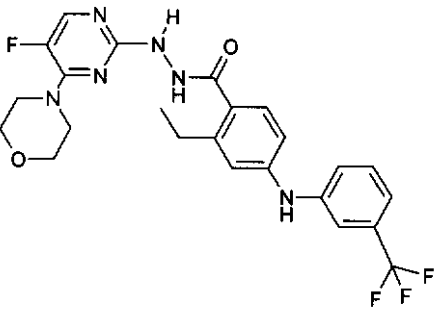
【化 8 5】



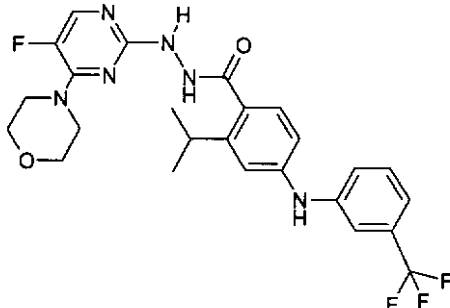
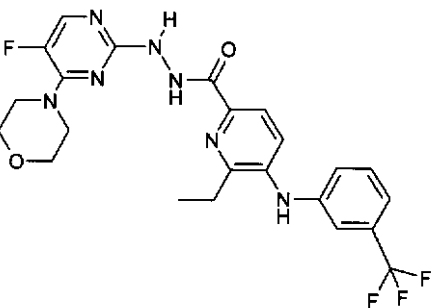
10



20

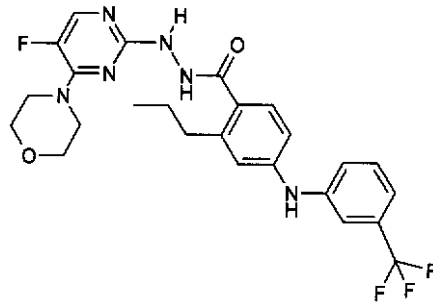
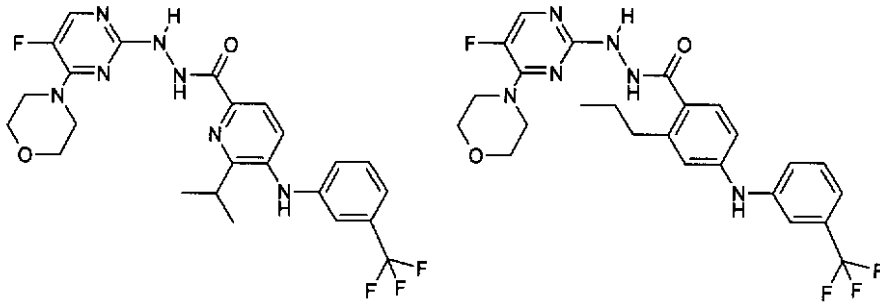


30

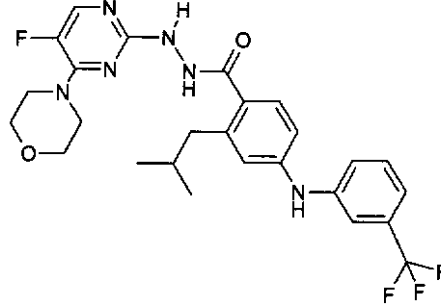
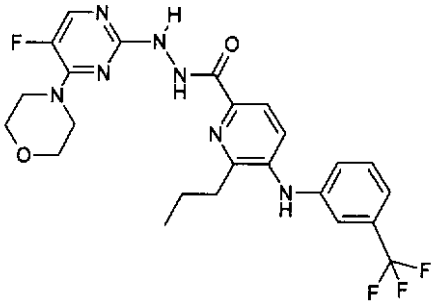


40

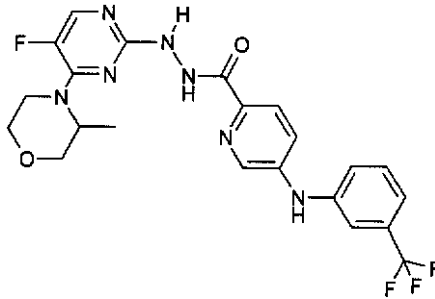
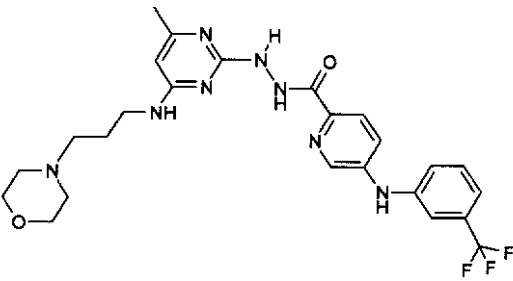
【化 8 6】



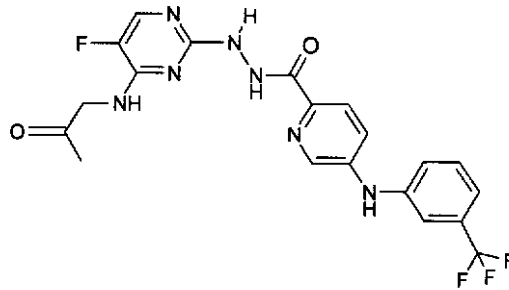
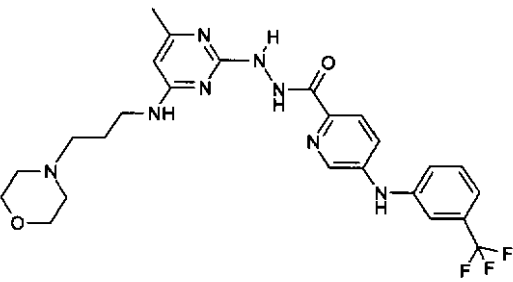
10



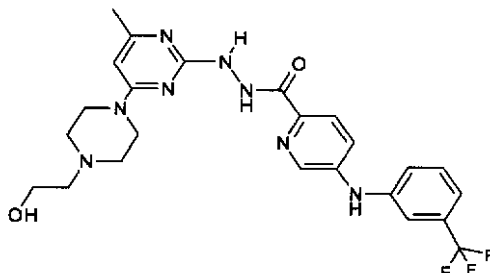
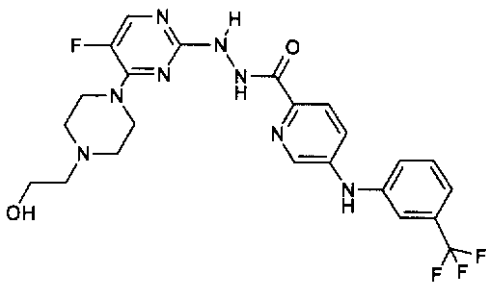
20



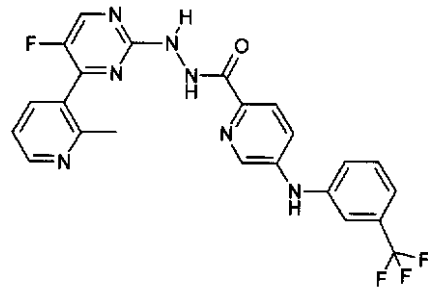
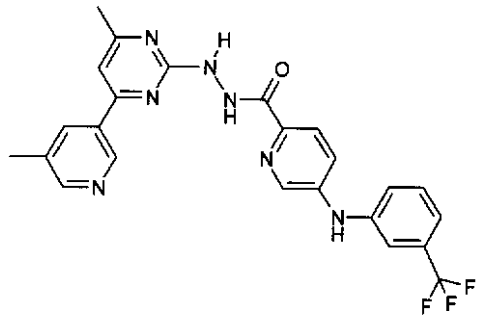
30



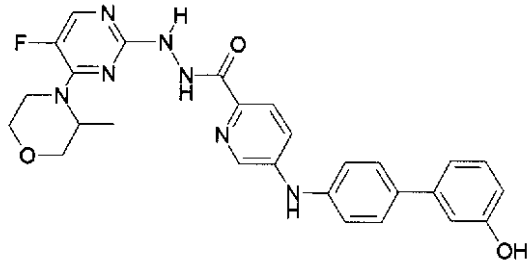
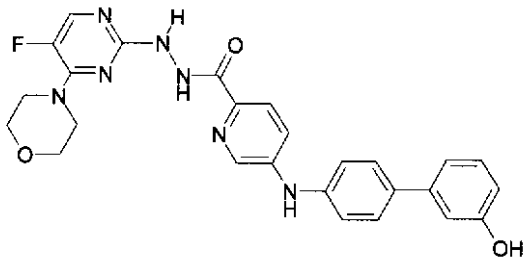
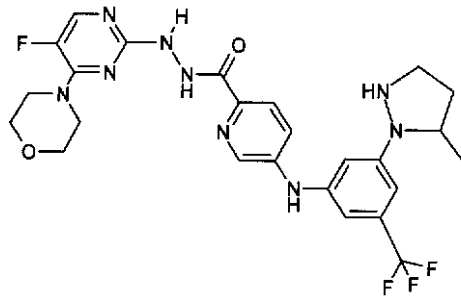
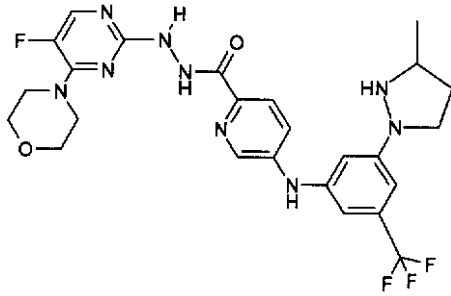
40



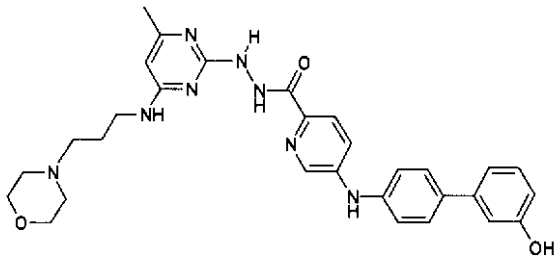
【化 8 7】



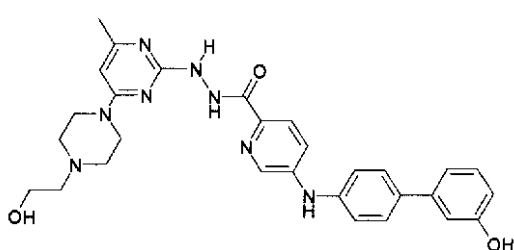
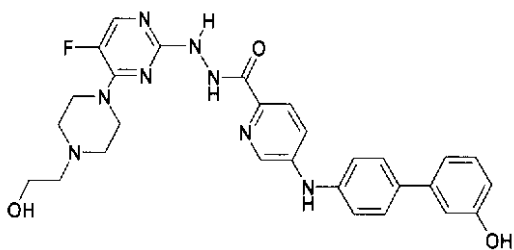
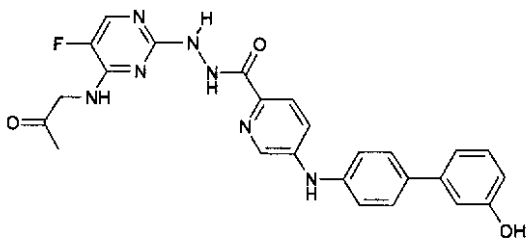
10



20

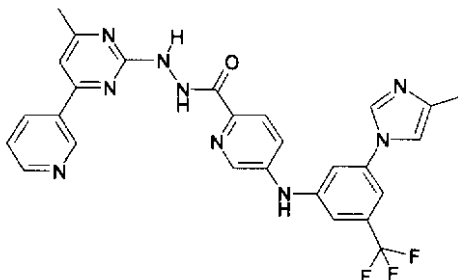
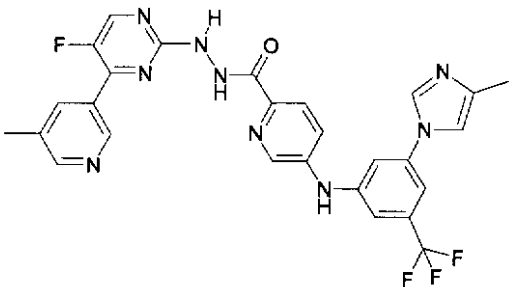
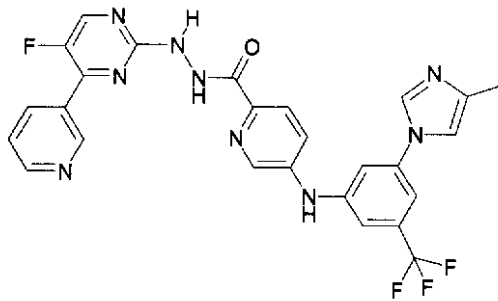
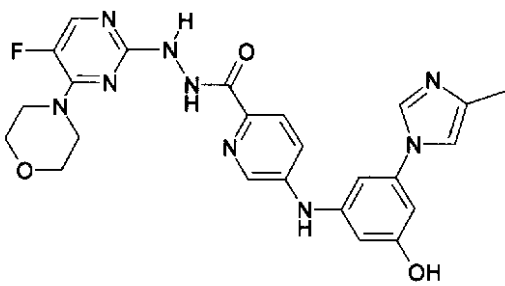
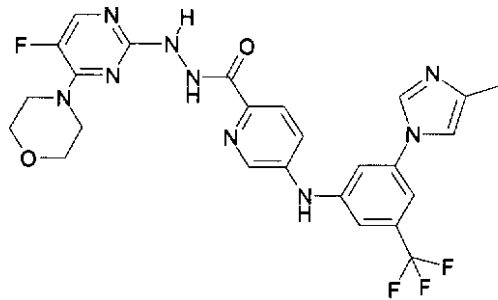
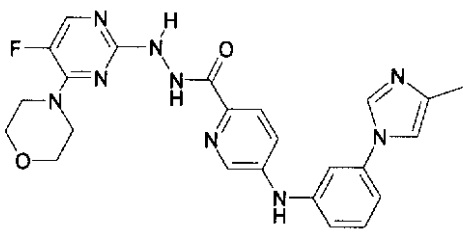
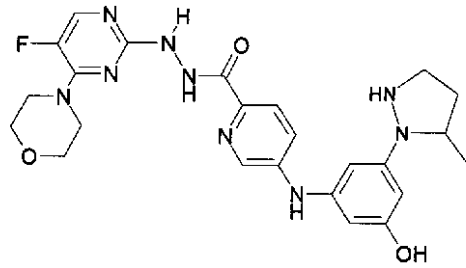
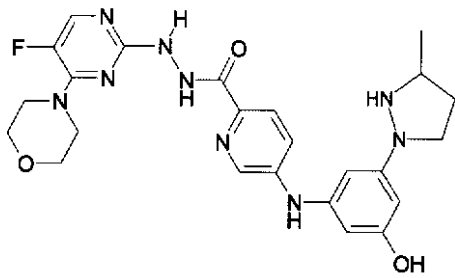
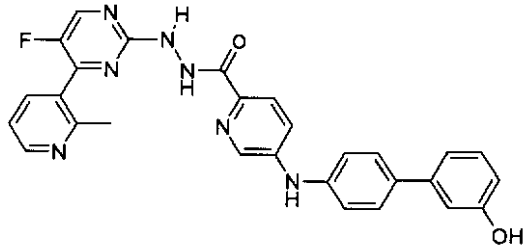
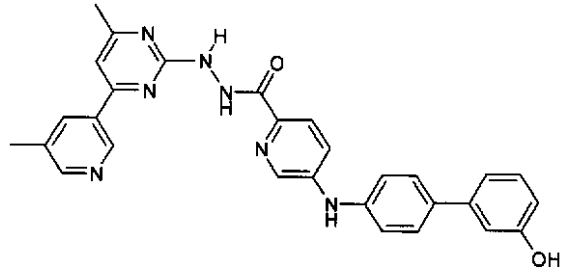


30



40

【化 8 8】



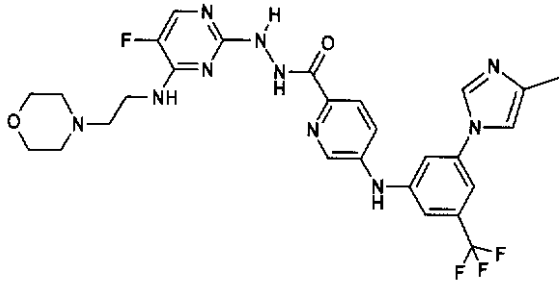
10

20

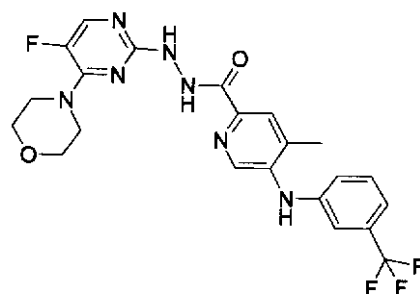
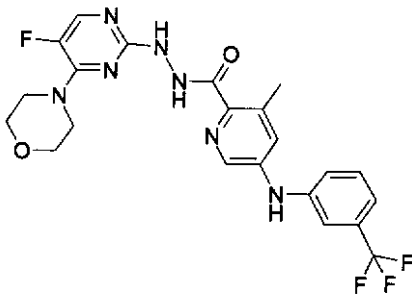
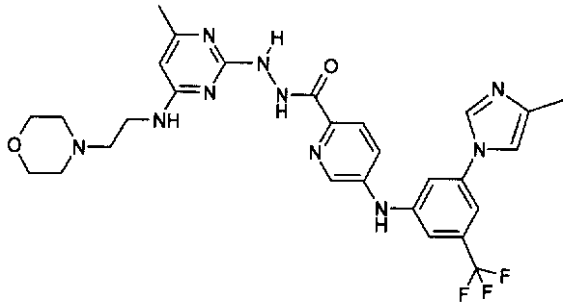
30

40

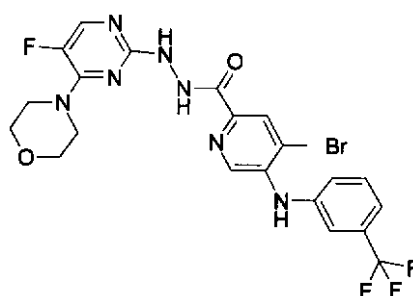
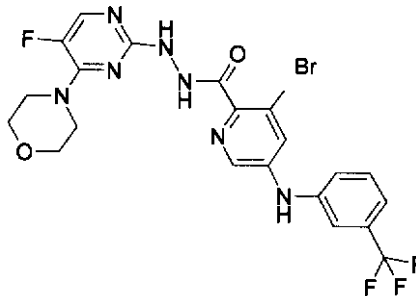
【化 8 9】



10



20



30

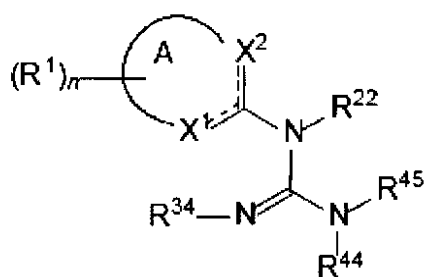
【 0 1 1 5】

さらに好ましい実施例において、本発明は、構造式 I V を有する P 2 1 0^{B C R - A B} L - T 3 1 5^I セラムテインの抑制剤を提供しており、

【 0 1 1 6】

【化 9 0】

40



(I V)

50

【0117】

式中、

A環は、5、6、または7員環、あるいは7から12員の融合二環式環であり、

X^1 は、N、N - R^0 あるいはC - R^1 から選択されており、

X^2 は、N、N - R^0 あるいはC - R^1 から選択されており、

破線は任意の二重結合を表しており、

R^1 は、H、アルキル、シクロアルキル、アルケニル、アルキニル、アラルキル、CN、
 CF_3 、 NO_2 、 OR^{11} 、 $-(CH_2)_p C(O)(CH_2)_q R^{11}$ 、 $-(CH_2)_p C(O)N(R^{12})(R^{13})$ 、 $-(CH_2)_p C(O)O(CH_2)_q R^{11}$ 、
 $-(CH_2)_p N(R^{11})C(O)R^{11}$ 、 $-(CH_2)_p N(R^{12})(R^{13})$ 、
 $N(R^{11})SO_2 R^{11}$ 、 $-OC(O)N(R^{12})(R^{13})$ 、 $-SO_2 N(R^{12})(R^{13})$ 、
 八口、アリール、および複素環から成る群からそれぞれ独立して選択されており、さらに付加的にあるいは二者択一的に、隣り合わせた環の原子上の2つの R^1 基が、0個から3個のヘテロ原子を含む5または6員の融合環を形成しており、
 nは0から6であり、

R^{11} は、H、アルキル、シクロアルキル、アルケニル、アルキニル、アラルキル、アリール、および複素環からそれぞれ独立して選択されており、

R^{12} および R^{13} は、H、アルキル、シクロアルキル、アルケニル、アルキニル、アラルキル、アリール、および複素環から成る群からそれぞれ独立して選択されており、あるいは R^{12} および R^{13} は、それらが結合している窒素と共に選択され、さらなるヘテロ原子を任意に含む5から7員環を形成し、

pは、0から4であり、

qは、0から4であり、

R^{22} は、Hおよび C_{1-3} アルキルからそれぞれ独立して選択されており、

R^{34} は、H、 NO_2 、CN、アルキル、シクロアルキル、アルケニル、アルキニル、アラルキル、アリール、および複素環から選択されており、

R^{44} は、H、アルキル、シクロアルキル、 $-(C=O)R^0$ 、アルケニル、アルキニル、アラルキル、アリール、および複素環から選択されており、

R^{45} は、 $-Y'' - R^{19}$ から選択されており、

Y'' は、化学結合、O、 NR^0 -、および1個から4個の炭素原子を有する炭化水素鎖から選択されており、さらに任意に、1個あるいはそれ以上の八口、アルキル、シクロアルキル、アルケニル、アルキニル、アラルキル、 $CO_2 R^0$ 、 $C(O)R^0$ 、 $C(O)N(R^0)_2$ 、CN、 CF_3 、 $N(R^0)_2$ 、 NO_2 、および OR^0 により置換されており、

R^{19} は、H、アルキル、シクロアルキル、アルケニル、アルキニル、アラルキル、 CF_3 、アリール、および複素環から成る群から選択されており、さらに

各 R^0 は、H、アルキル、シクロアルキル、アラルキル、アリール、および複素環からそれぞれ独立して選択されている。

【0118】

構造式IVの典型的化合物群は、以下の構造を含む。

【0119】

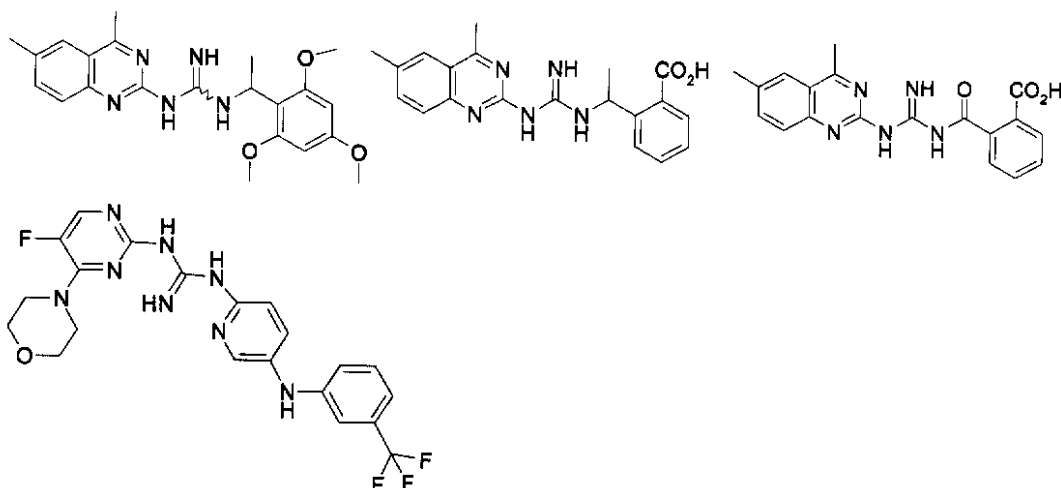
10

20

30

40

【化 9 1】



10

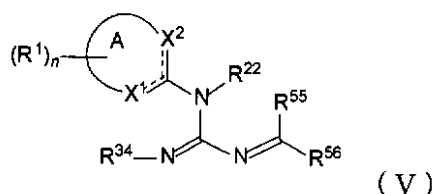
【 0 1 2 0】

さらに好ましい実施例において、本発明は、構造式 V を有する P 2 1 0^{B C R - A B L} - T 3 1 5^I セラムテインの抑制剤を提供している。

20

【 0 1 2 1】

【化 9 2】



【 0 1 2 2】

式中、

30

A 環は、5、6、または7員環、あるいは7から12員の融合二環式環であり、

X¹ は、N、N - R⁰ あるいは C - R¹ から選択されており、

X² は、N、N - R⁰ あるいは C - R¹ から選択されており、

破線は任意の二重結合を表しており、

各 R¹ は、H、アルキル、シクロアルキル、アルケニル、アルキニル、アラルキル、CN、CF₃、NO₂、OR^{1 1}、-(CH₂)_pC(O)(CH₂)_qR^{1 1}、-(CH₂)_pC(O)N(R^{1 2})(R^{1 3})、-(CH₂)_pC(O)O(CH₂)_qR^{1 1}、-(CH₂)_pN(R^{1 1})C(O)R^{1 1}、-(CH₂)_pN(R^{1 2})(R^{1 3})、-N(R^{1 1})SO₂R^{1 1}、-OC(O)N(R^{1 2})(R^{1 3})、-SO₂N(R^{1 2})(R^{1 3})、ハロ、アリール、および複素環から成る群からそれぞれ独立して選択されており、さらに付加的にあるいは二者択一的に、隣り合わせた環の原子上の2つのR¹基が、0個から3個のヘテロ原子を含む5または6員の融合環を形成しており、nは0から6であり、

40

各 R^{1 1} は、H、アルキル、シクロアルキル、アルケニル、アルキニル、アラルキル、アリール、および複素環からそれぞれ独立して選択されており、

各 R^{1 2} および R^{1 3} は、H、アルキル、シクロアルキル、アルケニル、アルキニル、アラルキル、アリール、および複素環から成る群からそれぞれ独立して選択されており、あるいは R^{1 2} および R^{1 3} は、それらが結合している窒素と共に選択され、さらなるヘテロ原子を任意に含む5から7員環を形成し、

p は、0から4であり、

50

q は、0 から 4 であり、

$R^{2,2}$ は、H および C_{1-3} アルキルから選択されており、

$R^{3,4}$ は、H、 NO_2 、CN、アルキル、シクロアルキル、アルケニル、アルキニル、アラルキル、アリール、および複素環から選択されており、

$R^{5,5}$ は、H、アルキル、シクロアルキル、アルケニル、アルキニル、アラルキル、アリール、および複素環から選択されており、

$R^{5,6}$ は、 $-Y''-R^{1,9}$ から選択されており、

Y'' は、化学結合、O、 NR^0- 、および 1 個から 4 個の炭素原子を有する炭化水素鎖から選択されており、さらに任意に、1 個あるいはそれ以上のハロ、アルキル、シクロアルキル、アルケニル、アルキニル、アラルキル、 CO_2R^0 、 $C(O)R^0$ 、 $C(O)N(R^0)_2$ 、CN、 CF_3 、 $N(R^0)_2$ 、 NO_2 、および OR^0 により置換されており、

$R^{1,9}$ は、H、アルキル、シクロアルキル、アルケニル、アルキニル、アラルキル、 CF_3 、アリール、および複素環から成る群から選択されており、さらに

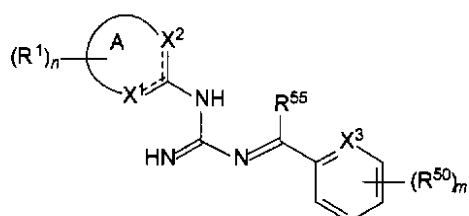
各 R^0 は、H、アルキル、シクロアルキル、アラルキル、アリール、および複素環からそれぞれ独立して選択されている。

【0123】

さらに好ましい実施例において、本発明は、構造式 V_a を有する $P210^{B,C,R-A,B,L-T315I}$ セラムテインの抑制剤を提供しておりさらに好ましい実施例において、本発明は、構造式 V_a を有する $P210^{B,C,R-A,B,L-T315I}$ セラムテインの抑制剤を提供している。

【0124】

【化93】



(V_a)

【0125】

式中、

A 環は、5、6、または 7 員環、あるいは 7 から 12 員の融合二環式環であり、

X^1 は、N、 $N-R^0$ あるいは $C-R^1$ から選択されており、

X^2 は、N、 $N-R^0$ あるいは $C-R^1$ から選択されており、

破線は任意の二重結合を表しており、

各 R^1 は、H、アルキル、シクロアルキル、アルケニル、アルキニル、アラルキル、CN、 CF_3 、 NO_2 、 $OR^{1,1}$ 、 $-(CH_2)_pC(O)(CH_2)_qR^{1,1}$ 、 $-(CH_2)_pC(O)N(R^{1,2})(R^{1,3})$ 、 $-(CH_2)_pC(O)O(CH_2)_qR^{1,1}$ 、 $-(CH_2)_pN(R^{1,1})C(O)R^{1,1}$ 、 $-(CH_2)_pN(R^{1,2})(R^{1,3})$ 、 $-(N(R^{1,1})SO_2R^{1,1})$ 、 $-OC(O)N(R^{1,2})(R^{1,3})$ 、 $-SO_2N(R^{1,2})(R^{1,3})$ 、ハロ、アリール、および複素環から成る群からそれぞれ独立して選択されており、さらに付加的にあるいは二者択一的に、隣り合わせた環の原子上の 2 つの R^1 基が、0 個から 3 個のヘテロ原子を含む 5 または 6 員の融合環を形成しており、

n は 0 から 6 であり、

各 $R^{1,1}$ は、H、アルキル、シクロアルキル、アルケニル、アルキニル、アラルキル、アリール、および複素環からそれぞれ独立して選択されており、

各 $R^{1,2}$ および $R^{1,3}$ は、H、アルキル、シクロアルキル、アルケニル、アルキニル、アラルキル、アリール、および複素環から成る群からそれぞれ独立して選択されており、あるいは $R^{1,2}$ および $R^{1,3}$ は、それらが結合している窒素と共に選択され、さらなるヘテ

ロ原子を含む 5 または 6 員の融合環を形成しており、

各 $R^{1,1}$ は、H、アルキル、シクロアルキル、アルケニル、アルキニル、アラルキル、アリール、および複素環からそれぞれ独立して選択されており、

各 $R^{1,2}$ および $R^{1,3}$ は、H、アルキル、シクロアルキル、アルケニル、アルキニル、アラルキル、アリール、および複素環から成る群からそれぞれ独立して選択されており、あるいは $R^{1,2}$ および $R^{1,3}$ は、それらが結合している窒素と共に選択され、さらなるヘテ

10

20

30

40

50

口原子を任意に含む 5 から 7 員環を形成し、

p は、0 から 4 であり、

q は、0 から 4 であり、

R^{5 5} は、H、アルキル、シクロアルキル、アルケニル、アルキニル、アラルキル、アリール、および複素環から選択されており、

X³ は、N あるいは C - R^{5 0} であり、

各 R^{5 0} は、アルキル、シクロアルキル、アルケニル、アルキニル、アラルキル、CN、CF₃、NO₂、OR^{5 1}、- (CH₂)_r C(O) (CH₂)_s R^{5 1}、- (CH₂)_r C(O) N(R^{5 2}) (R^{5 3})、- (CH₂)_r C(O) O (CH₂)_s R^{5 1}、- (CH₂)_r N(R^{5 1}) C(O) R^{5 1}、- (CH₂)_r N(R^{5 2}) (R^{5 3})、- N(R^{5 1}) SO₂ R^{5 1}、- OC(O) N(R^{5 2}) (R^{5 3})、- SO₂ N(R^{5 2}) (R^{5 3})、ハロ、アリール、および複素環から成る群からそれぞれ独立して選択されており、さらに付加的にあるいは二者択一的に、隣り合わせた環の原子上の 2 つの R^{5 0} 基が、0 個から 3 個のヘテロ原子を含む 5 または 6 員の融合環を形成しており、

R^{5 1} は、H、アルキル、シクロアルキル、アルケニル、アルキニル、アラルキル、アリール、および複素環から選択されており、

R^{5 2} および R^{5 3} は、H、アルキル、シクロアルキル、アルケニル、アルキニル、アラルキル、アリール、および複素環から成る群からそれぞれ独立して選択されており、あるいは R^{5 2} および R^{5 3} は、それらが結合している窒素と共に選択され、さらなるヘテロ原子を任意に含む 5 から 7 員環を形成し、

r は、0 から 4 であり、

s は、0 から 4 であり、

m は、0 から 4 であり、さらに

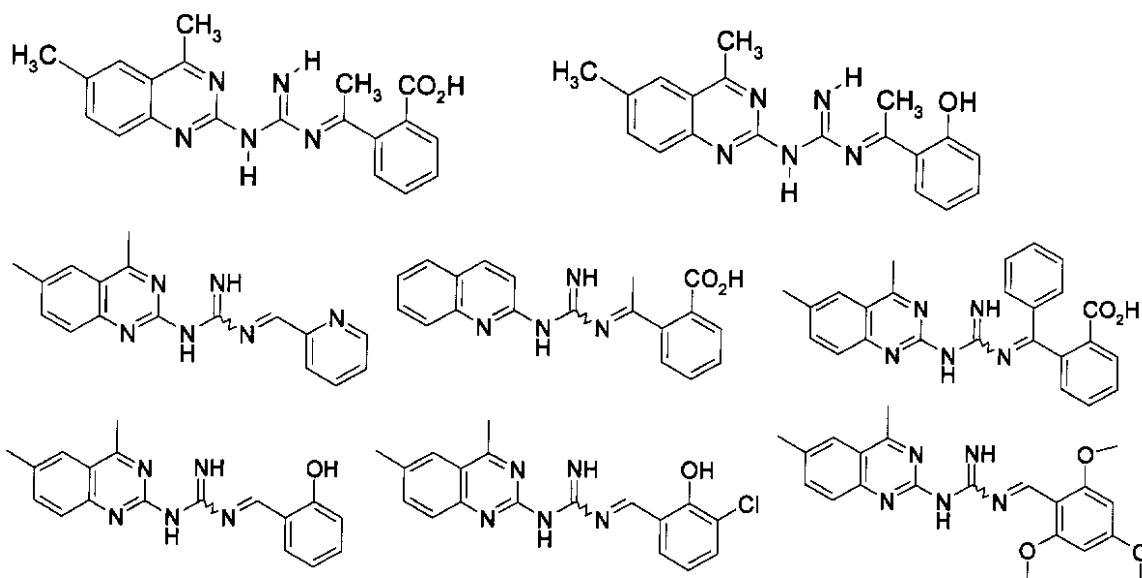
各 R⁰ は、H、アルキル、シクロアルキル、アラルキル、アリール、および複素環からそれぞれ独立して選択されている。

【0126】

構造式 V あるいは V_a の典型的化合物群は、以下の構造を含む。

【0127】

【化94】

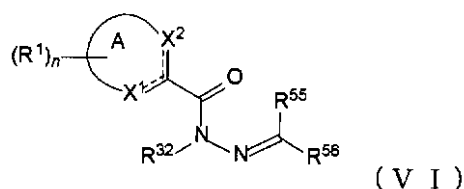


【0128】

さらに好ましい実施例において、本発明は、構造式 VI を有する P210^{B C R - A B L - T 3 1 5 I} セラムテインの抑制剤を提供している。

【0129】

【化 9 5】



【0130】

式中、

10

A 環は、5、6、または7員環、あるいは7から12員の融合二環式環であり、

X^1 は、N、N - R^0 あるいは C - R^1 から選択されており、

X^2 は、N、N - R^0 あるいは C - R^1 から選択されており、

破線は任意の二重結合を表しており、

各 R^1 は、H、アルキル、シクロアルキル、アルケニル、アルキニル、アラルキル、CN

、 CF_3 、 NO_2 、 OR^{11} 、 $-(CH_2)_p C(O)(CH_2)_q R^{11}$ 、 $-(CH_2)_p C(O)N(R^{12})(R^{13})$ 、 $-(CH_2)_p C(O)O(CH_2)_q R^{11}$ 、

$-(CH_2)_p N(R^{11})C(O)R^{11}$ 、 $-(CH_2)_p N(R^{12})(R^{13})$ 、

$-N(R^{11})SO_2 R^{11}$ 、 $-OC(O)N(R^{12})(R^{13})$ 、 $-SO_2 N(R^{12})(R^{13})$ 、

ハロ、アリール、および複素環から成る群からそれぞれ独立して選択され

ており、さらに付加的にあるいは二者択一的に、隣り合わせた環の原子上の2つの R^1

基が、0個から3個のヘテロ原子を含む5または6員の融合環を形成しており、

n は0から6であり、

各 R^{11} は、H、アルキル、シクロアルキル、アルケニル、アルキニル、アラルキル、ア

リール、および複素環からそれぞれ独立して選択されており、

各 R^{12} および R^{13} は、H、アルキル、シクロアルキル、アルケニル、アルキニル、ア

ラルキル、アリール、および複素環から成る群からそれぞれ独立して選択されており、あ

るいは R^{12} および R^{13} は、それらが結合している窒素と共に選択され、さらなるヘテ

ロ原子を任意に含む5から7員環を形成し、

p は、0から4であり、

q は、0から4であり、

R^{55} は、H、アルキル、シクロアルキル、アルケニル、アルキニル、アラルキル、アリ

ール、および複素環から選択されており、

R^{56} は、 $-Y'' - R^{19}$ から選択されており、

Y'' は、化学結合、O、 NR^0 、および1個から4個の炭素原子を有する炭化水素鎖か

ら選択されており、さらに任意に、1個あるいはそれ以上のハロ、アルキル、シクロアル

キル、アルケニル、アルキニル、アラルキル、 $CO_2 R^0$ 、 $C(O)R^0$ 、 $C(O)N(R^0)_2$ 、

CN、 CF_3 、 $N(R^0)_2$ 、 NO_2 、および OR^0 により置換されており、

R^{19} は、H、アルキル、シクロアルキル、アルケニル、アルキニル、アラルキル、 CF

$_3$ 、アリール、および複素環から成る群から選択されており、さらに

各 R^0 は、H、アルキル、シクロアルキル、アラルキル、アリール、および複素環からそ

れぞれ独立して選択されている。

【0131】

さらに好ましい実施例において、本発明は、構造式 VI_a を有する P210^{B C R - A}

B L - T^{3 1 5 I} セラムテインの抑制剤を提供しており、

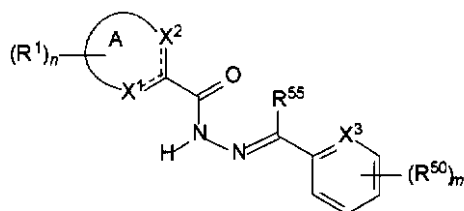
【0132】

20

30

40

【化 9 6】

(VI_a)

【0133】

10

式中、

A環は、5、6、または7員環、あるいは7から12員の融合二環式環であり、

X¹は、N、N-R⁰あるいはC-R¹から選択されており、

X²は、N、N-R⁰あるいはC-R¹から選択されており、

破線は任意の二重結合を表しており、

各R¹は、H、アルキル、シクロアルキル、アルケニル、アルキニル、アラルキル、CN、CF₃、NO₂、OR¹¹、-(CH₂)_pC(O)(CH₂)_qR¹¹、-(CH₂)_pC(O)N(R¹²)(R¹³)、-(CH₂)_pC(O)O(CH₂)_qR¹¹、-(CH₂)_pN(R¹¹)C(O)R¹¹、-(CH₂)_pN(R¹²)(R¹³)、-N(R¹¹)SO₂R¹¹、-OC(O)N(R¹²)(R¹³)、-SO₂N(R¹²)(R¹³)、ハロ、アリール、および複素環から成る群からそれぞれ独立して選択されており、さらに付加的にあるいは二者択一的に、隣り合わせた環の原子上の2つのR¹基が、0個から3個のヘテロ原子を含む5または6員の融合環を形成しており、

20

nは0から6であり、

各R¹¹は、H、アルキル、シクロアルキル、アルケニル、アルキニル、アラルキル、アリール、および複素環からそれぞれ独立して選択されており、

各R¹²およびR¹³は、H、アルキル、シクロアルキル、アルケニル、アルキニル、アラルキル、アリール、および複素環から成る群からそれぞれ独立して選択されており、あるいはR¹²およびR¹³は、それらが結合している窒素と共に選択され、さらなるヘテロ原子を任意に含む5から7員環を形成し、

30

pは、0から4であり、

qは、0から4であり、

R⁵⁵は、H、アルキル、シクロアルキル、アルケニル、アルキニル、アラルキル、アリール、および複素環から選択されており、

X³は、NあるいはC-R⁵⁰であり、

各R⁵⁰は、アルキル、シクロアルキル、アルケニル、アルキニル、アラルキル、CN、CF₃、NO₂、OR⁵¹、-(CH₂)_rC(O)(CH₂)_sR⁵¹、-(CH₂)_rC(O)N(R⁵²)(R⁵³)、-(CH₂)_rC(O)O(CH₂)_sR⁵¹、-(CH₂)_rN(R⁵¹)C(O)R⁵¹、-(CH₂)_rN(R⁵²)(R⁵³)、-N(R⁵¹)SO₂R⁵¹、-OC(O)N(R⁵²)(R⁵³)、-SO₂N(R⁵²)(R⁵³)、ハロ、アリール、および複素環から成る群からそれぞれ独立して選択されており、さらに付加的にあるいは二者択一的に、隣り合わせた環の原子上の2つのR⁵⁰基が、0個から3個のヘテロ原子を含む5または6員の融合環を形成しており、

40

R⁵¹は、H、アルキル、シクロアルキル、アルケニル、アルキニル、アラルキル、アリール、および複素環から選択されており、

R⁵²およびR⁵³は、H、アルキル、シクロアルキル、アルケニル、アルキニル、アラルキル、アリール、および複素環から成る群からそれぞれ独立して選択されており、あるいはR⁵²およびR⁵³は、それらが結合している窒素と共に選択され、さらなるヘテロ原子を任意に含む5から7員環を形成し、

rは、0から4であり、

50

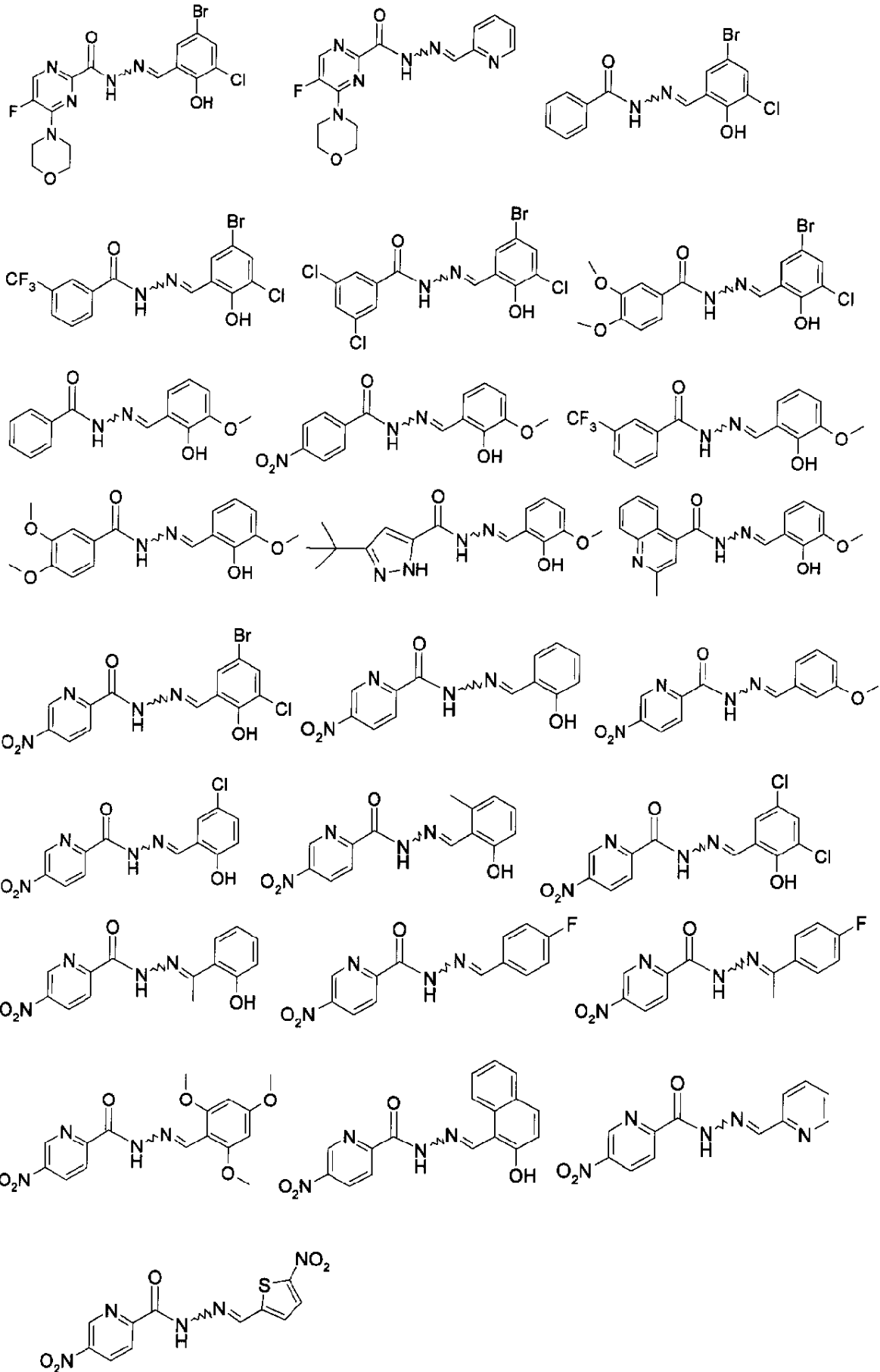
s は、0 から 4 であり、
m は、0 から 4 であり、さらに
各 R^0 は、H、アルキル、シクロアルキル、アラルキル、アリール、および複素環からそれぞれ独立して選択されている。

【 0 1 3 4 】

構造式 VI あるいは VI_a の典型的化合物群は、以下の構造を含む。

【 0 1 3 5 】

【化 9 7】

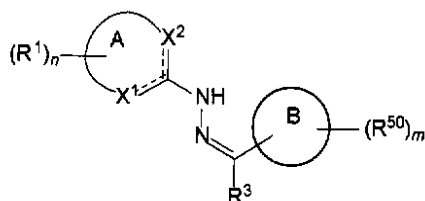


【 0 1 3 6】

さらに好ましい実施例において、本発明は、構造式VIIを有するP210^{B C R - A}BL-T315Iセラムテインの抑制剤を提供している。

【0137】

【化98】



VII

10

【0138】

式中、

A環は、5、6、または7員環、あるいは7から12員の融合二環式環であり、

X¹は、N、N-R⁰あるいはC-R¹から選択されており、

X²は、N、N-R⁰あるいはC-R¹から選択されており、

破線は任意の二重結合を表しており、

R¹は、H、アルキル、シクロアルキル、アルケニル、アルキニル、アラルキル、CN、CF₃、NO₂、OR¹¹、-(CH₂)_pC(O)(CH₂)_qR¹¹、-(CH₂)_pC(O)N(R¹²)(R¹³)、-(CH₂)_pC(O)O(CH₂)_qR¹¹、-(CH₂)_pN(R¹¹)C(O)R¹¹、-(CH₂)_pN(R¹²)(R¹³)、-N(R¹¹)SO₂R¹¹、-OC(O)N(R¹²)(R¹³)、-SO₂N(R¹²)(R¹³)、ハロ、アリール、および複素環から成る群からそれぞれ独立して選択されており、さらに付加的にあるいは二者択一的に、隣り合わせた環の原子上の2つのR¹基が、0個から3個のヘテロ原子を含む5または6員の融合環を形成しており、

nは0から6であり、

各R¹¹は、H、アルキル、シクロアルキル、アルケニル、アルキニル、アラルキル、アリール、および複素環からそれぞれ独立して選択されており、

各R¹²およびR¹³は、H、アルキル、シクロアルキル、アルケニル、アルキニル、アラルキル、アリール、および複素環から成る群からそれぞれ独立して選択されており、あるいはR¹²およびR¹³は、それらが結合している窒素と共に選択され、さらなるヘテロ原子を任意に含む5から7員環を形成し、

pは、0から4であり、

qは、0から4であり、

B環は、5個、あるいは6個の環原子を有するシクロアルキル基、および、5個、あるいは6個の環原子を有し、そのうちに1個から3個のヘテロ原子を含む複素環基から選択されており、

各R⁵⁰は、アルキル、シクロアルキル、アルケニル、アルキニル、アラルキル、CN、CF₃、NO₂、OR⁵¹、-(CH₂)_rC(O)(CH₂)_sR⁵¹、-(CH₂)_rC(O)N(R⁵²)(R⁵³)、-(CH₂)_rC(O)O(CH₂)_sR⁵¹、-(CH₂)_rN(R⁵¹)C(O)R⁵¹、-(CH₂)_rN(R⁵²)(R⁵³)、-N(R⁵¹)SO₂R⁵¹、-OC(O)N(R⁵²)(R⁵³)、-SO₂N(R⁵²)(R⁵³)、ハロ、アリール、および複素環から成る群からそれぞれ独立して選択されており、さらに付加的にあるいは二者択一的に、隣り合わせた環の原子上の2つのR⁵⁰基が、0個から3個のヘテロ原子を含む5または6員の融合環を形成しており、

R⁵¹は、H、アルキル、シクロアルキル、アルケニル、アルキニル、アラルキル、アリール、および複素環から選択されており、

R⁵²およびR⁵³は、H、アルキル、シクロアルキル、アルケニル、アルキニル、アラルキル、アリール、および複素環から成る群からそれぞれ独立して選択されており、ある

20

30

40

50

本明細書で使用されているように、それぞれの語句（例えば、アルキル、m、n、R、R' など）の定義は、いかなる構造においても1回以上起こる場合には、当該の同一の構造のほかの箇所におけるその定義から独立するものとして意図されている。

I、I_a、I_b、II、II_aなどの構造を有する化合物群の上記説明のそれぞれについて、八口、アルキル、シクロアルキル、アルケニル、アルキニル、アラルキル、アリアル、複素環式基あるいは複素環という語句は、本項の冒頭に記載してあるこれらの語句の定義から、それぞれ独立して選択されている。

【0141】

本明細書に記載されている化学構造には、置換される原子および置換基（群）の許容原子価に従って置換が行われるという暗黙の条件が含まれていること、さらに置換により安定性のある化合物（たとえば、転位、環化、消失などによる変態を自然に起こさない）が生成されるということを理解されたい。

【0142】

本発明の化合物に1個あるいはそれ以上のキラル中心が存在する場合は、個々の異性体およびその混合物（例えば、ラセミ化合物）が、本明細書に記載されている式により包含されることを意図している。

【0143】

本発明の化合物に1個あるいはそれ以上の二重結合が存在する場合は、シス異性体およびトランス異性体が、本明細書に記載されている式により包含されることを意図している。化学構成（例えば、II、II_a、V、V_a、VI、およびVI_a構造）はシス配列あるいはトランス配列で本明細書に記載されているが、双方の配列とも構造式の各々により包含されている。

【0144】

ある実施例では、本発明の化合物群は、数種の互変形態で存在していてもよい。従って、本明細書に記載されている化学構造は、説明している化合物の全ての考えられる互変形態を包含している。

【0145】

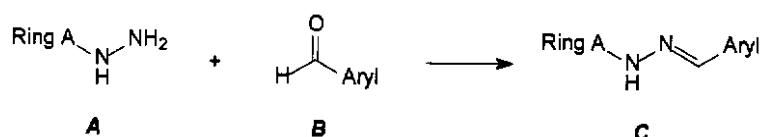
本発明の化合物群は、市販の出発物質および既知の化学技術を用いて一般的に調製することができる。本発明の実施例は、以下のように合成してよい。医薬化学および合成化学に従事する熟練技術者であれば、以下に示す合成アプローチを行う手順および技術を熟知しているであろう。

【0146】

構造式IIの化合物は、ある適切なヒドラジン化合物（例えば、A）とある適切なアルデヒド化合物（例えば、B）とを、Gineinahらによる研究（Arch. Pharm. Med. Chem. 2002, 11, 556-562）の562頁に記載されている条件と類似した条件下で反応させることにより調製することができる。

【0147】

【化100】



【0148】

例えば、Aを1.1当量のBと共にC₁からC₆のアルコールなどのプロトン性溶媒中で1時間から24時間加熱し、その後冷却し沈殿物を回収すると、Cが得られる。あるいはまた、溶媒を蒸発させ、シリカゲル、アルミナ、あるいはC₄からC₁₈の逆相培地を用いたクロマトグラフィーで精製することにより、生成物Cを分離してもよい。R⁵として定義することができるその他の基に「アリアル」を置換する場合、類似した方法を利用することができる。

10

20

30

40

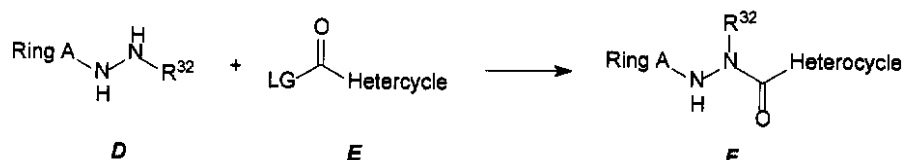
50

【0149】

構造式 III で表わされる環の化合物は、ある適切なヒドラジン化合物（例えば、D）とある活性化したカルボン酸（例えば、E、ここで、LG は、ハロ、1 - ベンゾトリアゾール、ペンタフルオロフェノキシ、p - ニトロフェノキシなどの脱離基であり、化合物 E は、対称カルボン酸無水物であってもよい）とを、反応させることにより調製することができる。この場合、Nair および Mehta の研究（Indian J. Chem. 1967 5, 403 - 408）の 408 頁に記載されている条件と類似した条件を利用することができる。

【0150】

【化101】



10

【0151】

例えば、ジクロロメタン、1, 2 - ジクロロエタン、あるいは N, N - ジメチルホルムアミドのような不活性溶媒中で、任意にピリジンあるいは別の第三級アミンのような塩基の存在下で、または 4 - N, N - ジメチルアミノピリジンのような触媒の存在下で、0 °C から溶媒の沸点の範囲の適温にて、アリール - C(O) - OC₆F₅ のような活性エステルにより D を処理することにより、F が得られる。溶媒を蒸発させ、その後、シリカゲル、アルミナ、あるいは C₄ から C₁₈ の逆相培地を用いたクロマトグラフィーで浄化することにより、得られた F を分離することができる。上記の活性エステル E は、当該のカルボン酸およびペンタフルオロフェノールから出発し、縮合剤としてジシクロヘキシルカルボジイミドのようなカルボジイミドを用いて、容易に調製できるであろう。

20

【0152】

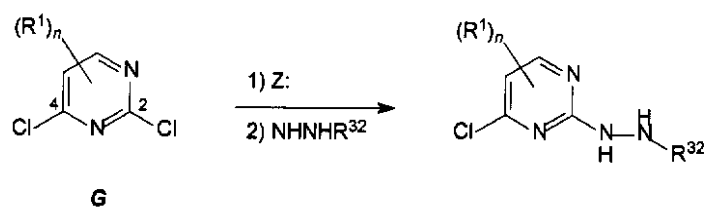
A および D のような前駆体は、例えばヒドラジン誘導体のような適切な求核性試薬を、窒素原子に隣接した部位にハロ置換基を有するヘテロ芳香族の化合物に反応させることにより、調製することができる。例えば、Wu ら（J. Heterocyclic Chem. 1990, 27, 1559 - 1563）、Breshears ら（J. Am. Chem. Soc. 1959, 81, 3789 - 3792）、あるいは Gineinah ら（Arch. Pharm. Med. Chem. 2002, 11, 556 - 562）に記載されている方法と類似した方法を用いて、化合物 A および D の例を、例えば 2, 4 - ジハロピリミジン誘導体から出発することにより、調製することができ、そのような化合物の多くは市販されているかあるいは当業者により容易に調製することができる。このように、任意で付加した塩基の存在下で、ある適切な 2, 4 - ジハロピリミジン誘導体 G を、アミンあるいはその他の求核性試薬（Z）で処理すると、ピリミジン環上の 4 - ハロ置換基が選択的に置換される。次に得られた生成物を、C₁ から C₆ アルコールなどの溶媒中で、任意に加えた塩基の存在下で、ヒドラジンあるいはヒドラジン誘導体などの第二の求核性試薬で処理すると、ピリミジン環上の 2 - ハロ置換基が置換され、上記の構造 A および構造 D を有する例である化合物群が得られる。

30

40

【0153】

【化102】



G

50

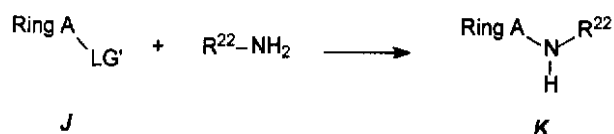
【0154】

R² が -NR²² であり R³ が -C(=R³³) である実施例は、下記の方法群あるいはそれらの簡単な改変により、合成することができる。この合成は、なくてはならない環窒素に隣接した脱離基 (LG) を有する適切な A 環誘導体 J から出発して、行うことができる。上記の構造 G、および上記に示したような構造 G を求核性試薬 Z に反応させて得られた生成物は、そのような適切な A 環誘導体 J の例である。適切な LG' 基は、ハロ、アルキルチオ、アルキルスルフィニル、アルキルスルホン酸あるいはアリールスルホン酸である。J をアミン R¹²NH₂ で処理すると、LG' が置換され、その結果として中間体 K がもたらされる。R¹² が H であり LG' が CH₃SO₂- であるこの化学的変態の一例が、Capps ら、J. Agric. Food Chem. 1993, 41, 2411 - 2415 により報告されており、R¹² が H であり LG' が Cl であるこの化学的変態の一例が、Marshall ら、J. Chem. Soc. 1951, 1004 - 1015 により報告されている。

10

【0155】

【化103】



20

【0156】

構造 K を有する中間体群は、R³、R⁴、および R⁵ の要素を同時にまたは順に導入することにより、本発明の化合物群に変換される。例えば、構造 K を有する中間体群を個々のイソシアネート R⁶-N=C=O で処理することにより、単一ステップで、本発明の構造 M を有する化合物が得られる。この化合物は、本発明の化合物で、R² = -NR²²-、R³ = -C=O-、R⁴ = -NH-、および R⁵ = -化学結合-R⁶ である。構造 K を有する化合物を構造 M を有する化合物に変換するまた別の方法群は、当業者に既知であり、これらの方法においては、R³ を脱離基 (例えば、p-ニトリフェノキシあるいはクロロ) と共にまず導入し、次に当該の脱離基を例えばアミン R⁶-NH₂ により置換し、R⁵ および R⁶ を導入する。

30

【0157】

【化104】



40

【0158】

あるいはまた、構造 K を有する中間体群を、一般的に加熱条件下で、任意に酸の存在下で、酢酸エチルあるいはジオキサンなどの溶媒中で、シアンアミド (NH₂-CN) などの試薬で処理することにより、中間体群 N が得られる。シアンアミドの代替として、ニトリグアニジンあるいはアミジノスルホン酸 (NH₂-C(=NH)-SO₃H) を利用してもよい。シアンアミドを用いたそのような変態が、Latham ら、J. Org. Chem. 1950, 15, 884 に報告されている。ニトリグアニジンを用いた例が、Davis, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 1925, 11, 72 に報告されている。アミジノスルホン酸の使用が、Shearer ら、Bioorg. Med. Chem. Lett. 1997, 7, 1763 に報告されている。

【0159】

50

【化105】



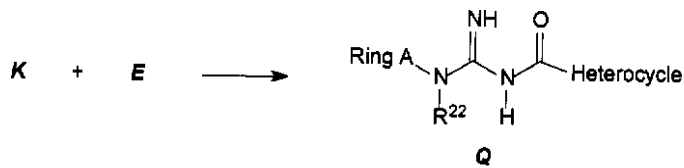
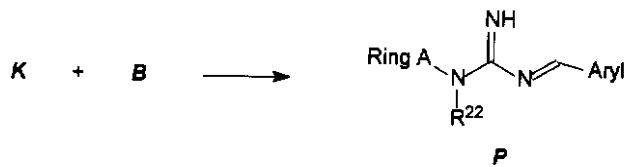
【0160】

中間体群 A あるいは D を、C あるいは F で表されている具現化例に変換する類似方法においては、中間体群 K を、P あるいは Q で表されている化合物群にそれぞれ変換する。これらの化合物は、さらなる本発明の実施例である。

10

【0161】

【化106】



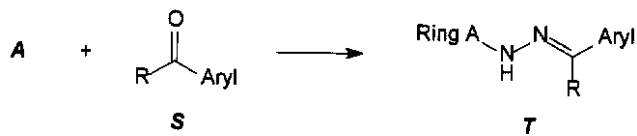
20

【0162】

A あるいは K を、ケトン S（上記のスキーム群のアルデヒド B の代わりとして R は、上記のごとく定義されている）で処理し、構造 T あるいは U を有する化合物群がそれぞれ得られる。これらの化合物は、本発明のさらなる実施例群である。

【0163】

【化107】



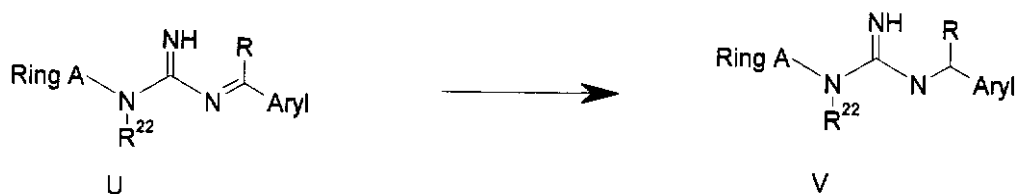
30

40

【0164】

U の非グアニジノ炭素 - 窒素二重結合は、金属（ホウ素、アルミニウム、シリコンなど）水素化物試薬類などの適切な還元剤（好ましくは、塩基性の性質を有する還元剤）により、選択的に還元することができ、本発明の化合物群 V が得られる。

【化108】



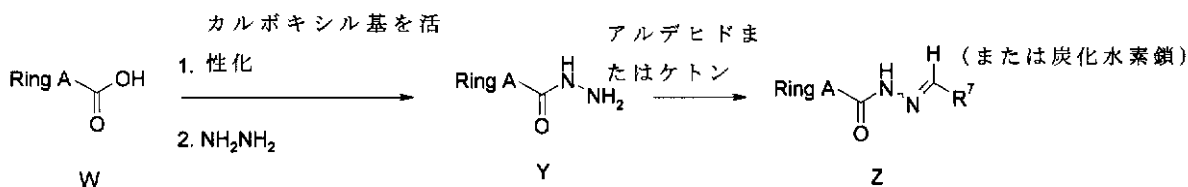
【0165】

$R^2 = CO$ 、 $R^3 = -NR^{32}$ 、 $R^4 = N-$ 、および $R^5 = ZR^7$ の特徴を有する（ここで、Zは炭化水素鎖であり R^7 は上記に定義した通りである）本発明の実施例は、以下のように調整することができる。 $R^{32} = H$ の場合、A環由来のカルボン酸Wは、対応する酸塩化物、または活性エステル、あるいは類似した誘導体に変換することにより活性化される（このような物質の多くが当業界において既知である）。活性化したカルボン酸をヒドラジンで処理することにより、対応するヒドラジンYが得られる。Yをアルデヒドあるいはケトンで処理することにより（加熱および/または必要であれば弱酸性触媒の条件下で）、望みの最終産物Zが得られる。

10

【0166】

【化109】



20

【0167】

A環由来のカルボン酸Wが市販されていない場合は、任意に加熱あるいは遷移金属触媒を用いて、上記の出発物質Jをシアン化物イオンで処理し脱離基をシアノ残基と置換することにより、調製することができる。シアノ基に塩基性あるいは酸性加水分解を施すことにより、望みのカルボン酸中間体Wが得られる。

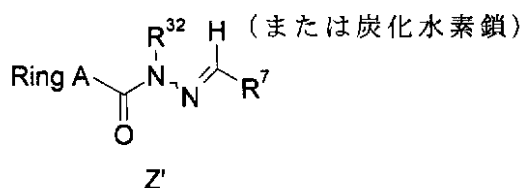
30

【0168】

R^{32} がHでない場合は、上記スキームのヒドラジンに代わりに、一置換体のヒドラジンの保護型を用いることができる。このように、Wに由来する活性化カルボン酸を $R^{32} NHNH - PG$ (PG は、ベンジルオキシカルボニルあるいはt-ブチルオキシカルボニルのような窒素保護基である) で処理し、次に脱保護し上記の適切なアルデヒドあるいはケトンで処理することにより、本発明のさらなる具現化例であるZ'が得られる。

【0169】

【化110】



40

【0170】

上記に説明している反応過程は、説明している過程の論理的延長である方法群のより広範囲のまとまりを表しているということは、有機分子合成の当業者には明白である。従って、本発明の請求項に記載されている R^2 、 R^3 、 R^4 、および R^5 に付加の変異体を組み入れた本発明のさらなる実施例は、上記の過程の明白な改変により、調製される。当業者に認識されているように、最終産物を得る過程において一時的な保護基を用いると

50

有利である。「保護基」という語は、本明細書で使用されているように、潜在的反応性官能基の一時的な改変を意味し、望ましくない化学変態から当該潜在的反応性官能基を保護する。そのような保護基の例には、それぞれ、カルボン酸類のエステル類、アルコール類のシリルエーテル類、およびアルデヒド類およびケトン類のアセタール類およびケタール類が挙げられる。保護基化学は、再検討されている (Greene, T. W., Wuts, P. G. M. *Protective Groups in Organic Synthesis*, 2nd ed., Wiley: New York, 1991)。

本発明の一実施形態は、前記タンパク質の抑制剤または活性化剤として化合物を同定および/または最適化することに関心を持つ熟練研究者によって選択される内因的に発生する哺乳類標的タンパク質のいずれかに関する。一般的に、かかる選択されたタンパク質は、人間が罹患する疾病の病因あるいは病原に関わりがあると既に公知されている。別の実施形態において、本発明はまた、かかる哺乳類タンパク質の突然変異形態に関する。「ムテイン」は、対応する遺伝子の突然変異の結果として改変されたアミノ酸配列を有するタンパク質であり、当該突然変異は当該タンパク質の対応遺伝子内で起こる (Weigellら, 1989)。そのような突然変異は、コード化されたタンパク質の特徴の1つあるいはそれ以上に変化をもたらす可能性がある。例えば、1個あるいはそれ以上のアミノ酸内の変化に起因する改変された触媒活性を有する酵素変異体は、ムテインである。

本発明は、少なくとも1個のアミノ酸残基の改変を有するタンパク質に関し(「アミノ酸配列の変化」あるいは「アミノ酸配列の改変」という語は、少なくとも1個のアミノ酸残基の変化、削除、付加、あるいは変化、削除、付加の全ての組み合わせを含む)、前記タンパク質の非突然変異バージョンの既知の治療用薬剤の対する感受性と比較して、得られたムテインが当該の既知の治療用薬剤に対し(突然変異の結果として)耐性を有するようになる。本明細書でこれ以降、この特別な種類のムテインを、セラムテイン [theramutsein] と呼び、突然変異を持たないその対応タンパク質を、プロトセラムテイン [prototheramutsein] と呼ぶ。

【0171】

本明細書で使われているように、「プロトセラムテイン」という語は、細胞内で内因的に起こるタンパク質を意味し、このタンパク質は、相対的非感受性(すなわち、耐性)を治療用化合物(突然変異を起こさなければ当該タンパク質を抑制または活性化する)に与える突然変異の影響を受けやすい。従って、「セラムテイン」という語は、細胞内で内因的に起こるタンパク質またはタンパク質の一部を意味し、このタンパク質は、当該タンパク質の内因性形態と比較して、少なくとも1個のアミノ酸配列の改変を有する。ここで、アミノ酸配列の変化は、同定されているか、既に同定されたか、あるいは同定可能になり、当該のプロトセラムテインを抑制または活性化するとして知られている物質に少なくとも1個体のヒトを晒した後に、所与の疾患の発生あるいは進行に関し臨床的に重要であるとされるかあるいは既に臨床的に重要であるとされている。前文を定義する目的のためだけに付け加えるが、セラムテインの存在を最初に定義する目的のため、物質をある化学剤に限定する必要はない。このように、定義上、セラムテインは、その対応する内因性遺伝子内に突然変異を有するタンパク質であり、前記突然変異は、当該非突然変異タンパク質を通常は活性化または抑制することができる薬剤に対する臨床耐性を患者の体内において発生させることに関連するものである。所与のセラムテインについて、「対応するプロトセラムテイン」という語は、突然変異を通して前記セラムテインを増加させるプロトセラムテインを意味する。同様に、所与のプロトセラムテインについて、「対応するセラムテイン」という語は、突然変異により前記プロトセラムテインから発生したセラムテインを意味する。

従って、セラムテインをコード化する遺伝子が内因的に起こる遺伝子に限定されるのであるから、セラムテインの定義からウイルスやバクテリアなどの疾患を起こす感染源によりコード化されるタンパク質が除外されているということは、当業者には明白である。本明細書で使用されているように、「内因性遺伝子」という語は、初めから少なくとも当該遺伝子の非突然変異形態においてその生物の染色体に存在している遺伝子を意味する。「細

10

20

30

40

50

胞」という語は、本明細書で使用されているように、生きている真核細胞を意味し、当該真核細胞は、生物内にあっても、適切な実験用組織内で保持されていても、あるいは生物の体外の器官培養にあってもよい。

【0172】

本発明の一実施形態において、標的タンパク質（POI）は、いずれかの内因的にコード化された哺乳類タンパク質であってもよい。本発明の別の局面において、POIは、当該タンパク質の普通に起こる「野生型」（すなわち、野生型タンパク質は、セラムテインが生じるプロトセラムテインである）について初めて改変されたタンパク質である、セラムテインである。本発明のまた別の局面では、セラムテインは、あるタンパク質の変異体であり、このタンパク質自体がすでにムテインである（すなわち、ムテインは、セラムテインが生じるプロトセラムテインである）。さらにまた別の実施例では、セラムテインは、先に既に存在しているセラムテインに比べ、さらに突然変異を経ている。そのような場合には、最初のセラムテイン（例えば、p210 BCR-ABLのT315I突然変異体、下記を参照せよ）は、「第一次」セラムテインと考えられ、それに対し（既に突然変異を起こしている）T315I変異体の後続の突然変異は、第二次セラムテイン、第三次セラムテインなどと呼ぶ。下記に例示するように、本発明のムテインは、Bcr-Ablチロシンキナーゼの変異体であり、この変異体は、「野生型」Bcr-Ablの抑制剤による抑制を免れるものである。そのようなBcr-Ablムテインを、Bcr-Ablのより普通に起こる形態すなわち「野生型」（これもムテインである）と比較して、当該タンパク質の性質が改変されるように改変されている。

10

20

【0173】

標的タンパク質（POI）は、内因的にコード化された哺乳類タンパク質であることを理解されたい。最も関心の持たれているムテインは、その対応するプロトセラムテインに比べて、特異的活性が同等、強められた、あるいは弱められたセラムテインであり、さらにこのセラムテインは、当該プロトセラムテインを抑制するために使用される薬剤により抑制されないかあるいはほとんど抑制されないということもまた理解されるであろう。同様に、最も関心の持たれている別のセラムテインは、（その対応するプロトセラムテインに比べて）特異的活性が同等、強められた、あるいは弱められたセラムテインであり、さらに当該プロトセラムテインを活性化するために使用される薬剤により活性化されないかあるいはほとんど活性化されないセラムテインである。その他の改変は、当業者には明白である。さらに、セラムテインには、自然に起こるあるいは普通に観察されるタンパク質変異体（例えば、ある遺伝子の異なった対立遺伝子から発現される変異体）が含まれるということも理解されたい。ある場合においては、そのような変異体は、その通常の細胞機能に関しては、重要でないこともある。例えば、ある酵素の自然に起こる変異体群は、実質的にはあまり差異がない活性プロフィールを有するが、ある変異体を調整する治療用薬剤は、別の変異体を調整するには効果がない。

30

【0174】

本発明の一局面は、その細胞機能が所与の病状の原因となる選択されたPOIに対して活性する薬剤の同定であり、対象のPOIの活性化剤あるいは抑制剤が、疾病の治療期間中、治療効果を有すると期待されるであろうことを理解されたい。標的に選択されるかかるタンパク質のいずれかが内因性タンパク質であるということ含み、本明細書に記載されるその他の全ての制限に一致することを条件を満たすならば、治療される疾病の種類、あるいは本明細書の教示に従う、調節の標的となるタンパク質の種類に、いかなる種類または性質の制限を設けることを意図していない。明らかに、熟練研究者は、本明細書に教示される方法を実施するために、cDNAなど非内因的に発生する核酸を使用できるが、但し、アミノ酸配列が内因的に発生するPOIに一致することを条件とする。

40

【0175】

本発明の一局面は、所与の疾患に対する治療前、あるいは治療中に（なんらかの機序により）発生するあるいは優勢になるタンパク質あるいはセラムテインに対し活性を有する薬剤の同定であるが、別の局面は、疾患に罹患していない個体集団で一般的に見られるム

50

テインに対し活性を有する薬剤の同定であるが、ここで、前記ムテインは、承認されている薬剤による調整により影響を受けにくく、また前記ムテインが過剰発現されているかまたは異常調節状態に陥っているシグナリングプロセスに参与しているような疾病状態において、当該ムテインの活性プロフィールにおける改変が重要になる（またそれ故にセラムテインとして最初に同定される）こともまた理解されよう。例えば、腫瘍性の疾患は、セラムテインあるいはそのプロトセラムテイン以外の細胞構成要素の異常調節により起こり、当該のプロトセラムテインの抑制剤により依然として治療可能であるが、同じ治療が、セラムテインが存在する場合には、効果が薄かったり効果が現れなかったりする。これは、ある腫瘍の抗がん剤に対する反応が、当該の抗がん剤が標的とする酵素の異なる変異体を発現する個体間で異なるということが観察される場合に、問題になり得る（Lynchら, 2004）。ここで、当該変異体群は、当該疾患の治療中に増加あるいは優勢にならなかったであろうが、健康な個体集団に既存であり、ある確立された治療に対するそれらの改変された反応によってのみ検知される。

【0176】

本明細書で使用されているように、タンパク質の「作動薬」あるいは「活性化剤」という語は相互に取り替えて使用してよい。活性化剤（作動薬）は、所与のタンパク質に結合しその機能を活性化させる物質に限定される。別途記載がない限り、「活性化剤」、「作動薬」、および「タンパク質の活性化剤」は、全く同義である。活性化剤による活性化は、部分的であってもよくまた完全であってもよい。同様に、本明細書で使用されているように、「拮抗物質」および「抑制剤」という語は、相互に取り替えて使用してよい。抑制剤（拮抗物質）は、所与のタンパク質に結合しその機能を抑制する物質に限定される。物質がタンパク質を「抑制する」というのは、当該物質が当該タンパク質に結合し、細胞内における当該タンパク質の量を物質的に減少させることなく細胞内における当該タンパク質の活性を減少させることを意味する。同様に、物質が、プロトセラムテインあるいはセラムテインのようなタンパク質を「活性化する」というのは、当該物質が細胞内における当該タンパク質のレベルを実質的に改変させることなく細胞内における当該タンパク質の機能を増強させることを意味する。別途記載がない限り、「抑制剤」、「拮抗物質」、および「タンパク質の抑制剤」という語は、また同義語である。抑制剤による抑制は、部分的であってもよくまた完全であってもよい。モジュレーターとは、活性化剤あるいは抑制剤のことである。例として、「PKC₁の活性化剤」は、PKC₁に結合し活性化させる物質を意味するものとして解釈されるべきである。同様に、「p210^{Bcr-Abl}の抑制剤」は、p210^{Bcr-Abl}に結合しその機能を抑制する物質である。物質が「タンパク質を抑制する」には、当該物質の抑制作用を及ぼすために当該物質が当該タンパク質に結合することが必要となる。同様に、物質が「タンパク質を抑制する」というのは、当該物質がタンパク質Xに結合しそれを活性化することである。「結合する」、「結合」および「～に結合する」という語群は、2個の物質の間の相互作用を説明するにあたり（酵素-基質、タンパク質-DNA、受容体-リガンド）、生化学分野における通常の意味を持つ。本発明で使用されているように、「～に結合する」という語は、ある物質とその対応する標的タンパク質の間の関係を検討する文脈において、「～と相互に作用する」という語と同義である。本発明で使用されているように、物質がタンパク質に「作用する」あるいはタンパク質に「影響する」、「その効果をタンパク質に及ぼす」、およびそのような関連語群は全て、一様に（熟練研究者がよく認識しているように）、前記物質が前記タンパク質を活性化あるいは抑制するということの意味する。

【0177】

内因性タンパク質の突然変異型を、その対応する非突然変異同等物のタンパク質に比べより高い度合いで抑制または活性化するという概念が、初めて定義されており、本明細書ではそれを正の「特異性の差」と呼ぶ。概して言えば、抑制剤を例に挙げて説明すれば、特異性の差は、本発明の細胞レベルのアッセイ系においてセラムテインを抑制する所与の物質の能力を、類似した条件下において、以下に挙げる能力のいずれかと比較した場合の差異を意味する：

10

20

30

40

50

a) 類似した条件下において、プロトセラムテインを抑制する同一の物質の能力、あるいは

b) 類似した条件下において、セラムテインを抑制する第二の物質（通常プロトセラムテインの既知の抑制剤）の能力、あるいは

c) 類似した条件下において、プロトセラムテインを抑制する第二の物質の能力。

【0178】

2個の異なった物質の効果を、セラムテインに対してだけ比較した（個別にテストした場合に、その結果を同種間の特異性の差の定量と呼ぶ。

【0179】

また、2個の異なった物質の効果を比較した場合に（常にとは限らないが通常）、それぞれ、そのうちの1個がセラムテインに対してテストされ、他方がプロトセラムテインに対してテストされた場合に、その結果を異種間の特異性の差（SG）の定量と呼ぶ。このように、上記の（a）および（c）は、異種間の特異性の差（SG）の定量の例であり（尤も、（a）は双方の場合に同一の物質を使用しているが）、（b）は同種間の特異性の差の定量の例である。

10

【0180】

図3を参考にすると、これらの概念を理解説明するのに役立つ。

活性化剤についても類似事項が当てはまる。「類似した条件」という語句は、2個の異なった化合物を、例えば、同じ濃度でテストすることを含み、その例には、（2個の密接に関連した化合物を比較して相対的力価を定量すること）、あるいは当該プロトセラムテインまたはセラムテインに対する2個の異なった化合物の効果を当該化合物のそれぞれのIC₅₀値で比較することがあるということは、当業者には即座に明白であろう。熟練研究者は、その他の有用な改変および類似した条件を容易に認識するであろう。

20

このように、このアプローチを応用した一実施例では、セラムテインに対しより効果的である物質は、「正の特異性の差」を有する。「ゼロ、無あるいはなし」の特異性の差は、ある物質のセラムテインに対する効果とその物質のプロトセラムテインに対する効果に比較して有意な測定可能な差異がないということの意味し（尤も、そのような化合物は、セラムテインおよびその対応するプロトセラムテインの双方を抑制または活性化する能力においては、きわめて有用であることもあるのだが）、「負の特異性の差」は、所与の濃度において、対応するプロトセラムテイン形態あるいはその他の類似したセラムテイン形態（異なった突然変異を有するもの）に対する効果に比較して、当該セラムテインに対する効果が低い物質を意味する。後者の化合物の種類は、前者の化合物の種類に比べ、当該化合物の力値が非常に高く当該のセラムテインに対する比較的低い効果が治療目的の効能という観点からみて問題にならない場合を除いて、一般的に関心度が低い。熟練研究者は、自分のニーズに合わせて特異性の差を定量する多様なアプローチを容易に認識することができる。かかる分析により、熟練の研究者は、かかる化合物のさらなるリード最適化あるいは生物学的解析の際に役立つように、種々の化合物を個別カテゴリーに分類することが容易になる。

30

【0181】

本発明はまた、望ましい特異性の差を呈する化合物を同定する手段をも提供する。そのような化合物を同定し、セラムテインを抑制または活性化する当該化合物の能力を *in vitro* の細胞レベルのアッセイ系を用いて判断することができる。このアッセイ系は、当該タンパク質の突然変異を起こした内因性型の細胞機能に対する物質の効果を、当該タンパク質の突然変異を起こしていない内因性型の細胞機能に対する同じ薬剤の効果と比較するものである。

40

【0182】

このように、このアッセイ系により、セラムテインに結合する能力を有し、対応するプロトセラムテインに対する効果に比べて、当該セラムテインの細胞機能に対しより強力な調整効果を及ぼす能力を有する化合物の発見が可能になる。さらに、当該アッセイ系により、セラムテインに結合する能力を有し、既知の化合物がプロトセラムテインに対し及ぼ

50

すことができる効果に比べて、セラムテインの細胞機能に対し少なくとも同等かあるいはより強力な調整効果を及ぼす能力を有する化合物の発見が可能になる。本発明のある実施例では、以下の化合物をスクリーニングにより同定する。1)最初に使用したの薬剤がプロトセラムテインに対し有する効果と比較して、少なくとも同等の効果セラムテインに対し有する化合物、および/または2)プロトセラムテインに対してもセラムテインに対するのと同様に効果的である化合物(すなわち、特異性の差を小さいかあるいは実質的にはゼロである化合物)。

【0183】

本発明のある実施例では、セラムテインを過剰発現する細胞を用いて、少なくとも選択されたセラムテインの抑制剤あるいは活性化剤である化学剤(つまり、そのようなセラムテインに結合し抑制するか、結合し活性化する化学剤)を同定する。当該化学剤は、プロトセラムテインの抑制剤または活性化剤であってもよく、また同じプロトセラムテインのその他のセラムテインの抑制剤または活性化剤であってもよい。本明細書で使用されているように、「化学剤」および「化合物」という語群は、相互に取り替えて使用してよく、これらの語群は、上限が原子質量単位で2000ダルトン未満の分子量を有する物質を排他的に意味する。そのような物質は時に「小分子」と呼ばれることがある。別途記載がない限り、物質という語は、本明細書で使用されているように、化学剤/化合物を排他的に意味し、生物剤を意味しない。本明細書で使用されているように、「生物剤」とは、タンパク質、ポリペプチド、および核酸を含み、その分子量が2000原子質量単位(ダルトン)以上である分子である。

10

20

【0184】

本発明の1つの実施例では、セラムテインを選択し、当該セラムテインの抑制剤または活性化剤である薬剤を同定するようにデザインされた本発明のフェノレスポンス[phenoresponse]ベースの細胞アッセイ系で選択されたセラムテインを使用する。同じプロトセラムテインに由来する2個あるいはそれ以上のセラムテインが既知である場合は、当該のアッセイ系で使用可能な最も耐性の強いセラムテインを選択することが好ましい。一般的に、所与の化学剤に対するセラムテインの耐性度は、その非突然変異同等物(プロトセラムテイン)と比較して判断され、この場合、最初に投与され、当該プロトセラムテインを抑制または活性化すると知られており、セラムテインがそれに対して「発生した」実績を持つ薬剤を用いる。そのような耐性度を、例えばIC₅₀およびAC₅₀の値の分析により、判断する方法群は、当業においてよく知られておりまた標準でもあるので、本明細書では繰り返して述べない。しかし、所与の治療剤それ自体を用いて患者に施した治療とその後にセラムテインが出現することとの因果関係は必要ないし、またそのような因果関係を推測する必要もない。むしろ、セラムテインに関連して、本発明を実施するために必要なことは、本明細書に記載されている教示に従って、正しいセラムテインを適切に選択することである。

30

【0185】

このように、例えば、無作為に作製された部位主導型の既知タンパク質突然変異であって、実験室で作製されているが臨床的に関連があると示されていない突然変異は、本発明の範囲内で使用するのに適切なムテインではない。そのような突然変異は、無論、セラムテインとしても適切に分類されない。

40

【0186】

例えば、p210^{Bcr-Abl}の潜在的抑制剤を得ようとして、Huronら(2003)は、組換えc-abl製剤を用い、c-srcチロシンキナーゼ活性を抑制すると知られている一連の化合物をスクリーニングした。Huron等は、当該化合物に対しc-ablキナーゼアッセイを行い、c-ablに対する8nM抑制剤として最も力値の強力な化合物を同定した。しかし、この化合物(PD166326)を多様なp210^{Bcr-Abl}セラムテイン群に対しテストすると、当該化合物はp210^{Bcr-Abl}-E255Kのようないくつかの突然変異群には活性を示したが、p210^{Bcr-Abl}-T315Iセラムテインは10倍の耐性を維持することがわかった(Huronら、

50

2003、表3)。さらに、それぞれの場合において、当該化合物は、野生型 p210^{Bcr-Abl} に対する効果に比べ、p210^{Bcr-Abl} セラムテイン群に対する効果が、著しく低かった。当該化合物を p210^{Bcr-Abl-T315I} 突然変異体活性に対しテストすると、当該化合物は、容易に感知できる程度に当該活性を抑制することができなかつた(1270ページ、左側、第二段落、図4も参照せよ)。このように、開示されている化合物は、STI-571に部分的な耐性を有するセラムテインを抑制することができたが、Bcr-AblのT315I突然変異(この突然変異は、この時点で既にSTI-571に対し最も強力な耐性を示すセラムテインとして知られていた)に対しては全く活性を有していなかつた。故に、Huronの方法は、p210^{Bcr-Abl-T315I} セラムテインの効果的な抑制剤を同定することが全くできなかつた。

10

【0187】

事実、本発明の開示(本明細書に初めて説明されている詳細なる方法および本明細書に説明されている成分の双方を含む)以前には、野生型 p210^{Bcr-Abl} タンパク質に関しSTI-571が有する効果と比較して同等またはそれ以上に p210^{Bcr-Abl-T315I} セラムテインを効果的に抑制する化学剤の同定どころか、そのような化学剤を同定することができる方法の同定に成功した研究者は、世界で誰一人としていなかつた(Shahら, Science, July, 2004、O'Hareら, Blood, 2004、Tippingら, Leukemia, 2004、Weisbergら, Leukemia, 2004を参照せよ)。

20

【0188】

p210^{Bcr-Abl-T315I} セラムテイン媒介のイマチニブメシレート耐性状態に向かっている患者を治療するための他の方法は現段階では存在しないので、そのような化合物は計り知れないほど有用であるということは、いくら強調しても強調しすぎることはない。患者が一旦そのような耐性を起こすと、他に効果的な治療方法はなく、死に至ることは避けられない。本明細書に記載されている方法は、世界初の p210^{Bcr-Abl-T315I} セラムテインの効果的な抑制剤を同定し、薬学的に特徴づけ、さらに化学的に合成するアプローチを提供する。さらに、高度に薬剤耐性を有するセラムテインに対してこのアプローチを応用および汎用することを、熟練研究者は即座に認識できるであろう。最終的に、熟練の研究者は、適切な条件下で、本明細書に定義されるフェノレスポンス[phenoresponse]を細胞内の特異POIの増大する存在および機能的活性に連結させることにより、治療上効果的な化合物が求められる所与の内因性標的タンパク質を用いた方法を活用できることを、さらに認識する。

30

【0189】

本発明では、慎重に選択した表現型の特徴(下記に定義されている)を呈する被験細胞を用い、この表現型の特徴は、対象のタンパク質(protein-of-interest、略してPOI)あるいは対象のセラムテイン(theramutein-of-interest、略してTOI)の存在および機能的活性と細胞内で適切な条件下で連結している。セラムテインに関して、この表現型の特徴は、プロトセラムテインを発現する細胞により呈示される表現型の特徴と量的に同じであるはずだ。表現型の特徴(つまり、細胞の非遺伝子型特徴)とは、本書で説明されるそれ以降のアッセイ法で用いるために観察(測定)された、あるいは定義された特性である。表現型の特徴の発現は、当該細胞の当該タンパク質の全活性に対し反応性を有し、当該タンパク質およびその特異的活性の絶対量の結果である。多くの場合、表現型の特徴は、タンパク質の活性のレベルが高まった結果として観察可能であり、当該タンパク質を低い量で発現している細胞内でははっきり現れず、または当該タンパク質がセラムテインである場合、表現型の特徴は多くの場合、セラムテインまたはその対応するプロトセラムテインを低い量で発現している細胞内でははっきり現れない。さらに、表現型の特徴は、当該セラムテインの抑制剤または活性化剤を用いて当該タンパク質の特異的活性を調整することにより調整することができるということが多くの場合の実証可能である。尤も、熟練研究者がそのようなプロジェクトを行う場合にTOIの抑制剤または活性化剤が常に入手できるとは限らないので、常に上記の

40

50

通りであるとは限らない。(しなしながら、所与のプロトセラムテインの公知抑制剤あるいは活性化剤は、セラムテイン自体の性質の本質的定義の結果として常に存在する。)このように、アッセイ目的で所与の被験細胞と共に次に使用するために表現型の特徴を定義する目的で、熟練研究者は、所与のPOIをコード化する遺伝子(セラムテインの場合は、セラ遺伝子など)の発現を増強または減少させる(対応するセラムテインのレベルを増強または減少させることに結果としてつながる)能力を有する物質を使用してよい。これにより、熟練研究者は、ある種のセラムテインの活性化剤あるいは抑制剤(たとえばTOIに非可逆的に結合し、共有結合的に修飾して、TOIを不可逆的に不活性化するある種の化学製剤である自殺型阻害剤など)の効果について、そのような化合物を実際に入手することなく、適切な表現型の特徴を改良し、続いて、有用な細胞アッセイ系を構築するために、模擬実験をすることが可能となる。当業者に既知でそのような目的に有用である例には、アンチセンスDNAアリゴヌクレオチド類、小さな干渉RNA類、その他のRNA干渉に基づいた方法群、およびプロモータ系を含むベクターコンストラクト類の使用が含まれる。このように、選択された表現型の特徴は、被験細胞内のセラムテインの活性と関連付けられる。

10

【0190】

特にセラムテインについては、選択された表現型の特徴はまた、通常、プロトセラムテインを過剰発現する細胞により呈示され、この細胞内では、当該の表現型の特徴は、当該プロトセラムテインの既知の抑制剤または活性化剤により調整される。

20

【0191】

表現型の特徴とは、単に、細胞の遺伝子型の特徴以外の細胞の特徴である。本発明のある実施例の教示に従って、有用な細胞レベルのアッセイ系を作製する目的で本明細書に開示されている適切に定義された表現型の特徴についての特殊な要件を除いて、適切且つ効果的に本発明を実施するためには、いかなる種類または性質のその他の制限も、表現型の特徴という語に関し、なんら意図されておらず、また適切でもない。事実、熟練当業者は、自分のニーズに従って適切な細胞レベルのアッセイ系を確立する実用性を最大限にするような、当該細胞のいかなる特徴をも選択することができるはずである。表現型の特徴は、量的または質的であり得、直接観察または測定することが可能であるが(例えば、裸眼または顕微鏡で観察することができる)、一般的には、当業者に既知の標準自動装置およびアッセイ手順を用いて間接的に測定される。「観察可能」という語は、入手可能な実験室用装置を含む手段を用いて、ある特徴が測定可能、あるいは適切な条件下において検知可能であるということである。「検知可能」という語は、「検知される」という語と同じではない。研究者が当該のアッセイ系をどのようにデザインするかによって、ある特徴は、所与のタイミングでは検知されなくても、熟練当業者には、検知可能であるということがある。例えば、プロトセラムテイン(あるいはセラムテイン)などのPOIの活性化剤を探そうとする場合に、関連した表現型の特徴を、POIを活性化する能力のある既知の活性化剤または被験物質を加えた後にのみ、検知することが望ましい。これにより、当該のアッセイで被験細胞により作り出されるシグナルの強度を最大化する能力が提供される。

30

【0192】

表現型の特徴群には、成長特性、変換状態、分化状態、基質のリン酸化状態、触媒活性、細胞膜上のイオン流入状態(カルシウム、ナトリウム、塩化物、カリウム、水素イオンなど)、pHの変化、第二メッセンジャー分子およびcAMPのような細胞内化学種の変動、ホスホイノシチド、環状ヌクレオチド、遺伝子発現の調整などが含まれるが、それらに限定されるものではない。細胞の特徴は、継続的に(例えば、細胞の成長率)、ある期間の後に(例えば、細胞培養の最終密度)、一時的に(例えば、あるタンパク質を調整することにより、当該タンパク質の基質のリン酸化状態に一時的変化を引き起こしたり、あるいは細胞膜上のイオン流入に一時的流入を引き起こしたり、あるいは細胞内のcAMPレベルを上昇または減少させたりする)、観察可能または測定可能である。特定の実施形態においては、選択された表現型の特徴は、当該タンパク質のモジュレーターの存在下で

40

50

のみ、検知される。測定用に選択される特徴に関し、いかなる限定も意図されていない。本明細書で使用されているように、「細胞の特徴」、「表現型の特徴」、および単に「特徴」という語群は、それらの語句が被験細胞をある物質により処理した後の当該インタクト細胞または当該細胞の細胞成分分画のある測定可能な特質に言及している場合は、同義である。例えば、表現型の特徴は、選択されたタンパク質を過剰発現している細胞を当該タンパク質の活性化剤の存在下で培養した場合に、観察可能になる焦点を当てている形成であってよいし、また細胞内の代謝物あるいはイオン（cAMP、カルシウム、ナトリウム、塩化物、カリウム、リチウム、ホスファチジルイノシトール、cGMP、重炭酸塩など）における一時的な上昇または減少であってよい。細胞を被験物質に晒した後、上記のごとく測定された（検査された）特徴を、当該細胞の細胞成分分画上で判断することができるということは、当業者には明白である。しかし、細胞をある物質を用いて行う最初の処理（この処理により、当該物質が当該細胞と接触するようになるのである）は、細胞成分分画ではなく、インタクト細胞に行なわなければならない。

【0193】

測定用に選択される細胞内の特徴は、当該タンパク質（またはセラムテインまたはプロトセラムテイン）自体の内在性の物理的または化学的特質（例えば、当該細胞内の当該タンパク質の単なる量つまり質量など）であってはならず、上記に詳細に述べているように、当該細胞内の当該タンパク質（またはセラムテインまたはプロトセラムテイン）の活性に起因する特徴であって、当該セラムテイン自体とは異なる当該細胞の特徴に影響を及ぼすものでなければならない。例えば、セラムテインが自己リン酸化（ATP由来の末端リン酸基を自己に移入することにより、酵素が自己のリン酸化を触媒することができるプロセス）を行なう能力を有するタンパク質キナーゼである場合、測定用の細胞の適切な表現型の特徴として、TOIのリン酸化状態を選択することは、適切ではない。これは、そのような特徴が、その他の細胞構成要素に及ぼされるTOIの活性を反映していないという理由による。熟練研究者が承知しているように、自己リン酸化は、必ずしも細胞のタンパク質キナーゼの活性を反映しているとは限らない。というのは、タンパク質キナーゼの突然変異体は、自己リン酸化を行なうに十分な酵素活性を保持するとして知られているが、細胞内のシグナル形質導入に従事する能力を失ってしまっているからである。Whiteら（1988）による古典的研究報告が、この点に関し、有益且つ重要である。

【0194】

「反応性を有する表現型の特徴」という語は、所与のタンパク質（例えば、プロトセラムテインあるいはセラムテインを含む）の抑制剤または活性化剤に対し反応性を有する細胞の特徴を意味する。「既知の治療剤」という語は、世界のある国で疾患を治療するためにヒトに投与されたことがあるすべての薬剤として定義される。

【0195】

有用な表現型の特徴は、p210^{Bcr-Abl}およびそのセラムテインに関連して本明細書で例示しているように、細胞の成長および増殖の不調整である。同一あるいは類似したアッセイが、対象の多くの異なったタンパク質について使用するのに適切であるということの特記しておく。例えば、成長、増殖、および/または分化の不調整は、多様な異なった細胞タンパク質の過剰発現に起因する一般的な表現型の特徴である。そのような表現型の特徴を出現させるために、選択されたタンパク質を過剰発現させることにより、当該の特徴は、その選択されたタンパク質の存在、量、特異的活性と適切な条件下で関連付けられ、この関連により、熟練研究者は対象のタンパク質（POI）の抑制剤または活性化剤を望み通りに同定することができるということは、本発明の重要な教示である。従って、表現型の特徴は、当該の選択されたタンパク質のレベルおよび/または特異的活性における変化に対し反応性を有する。POIの既知のモジュレーターに対し、反応性を有すると示される時、そのような反応性表現型の特徴が、本明細書でフェノレスポンス[phenoresponse]として定義される。既知のモジュレーターを有さないセラムテインの特別の場合、セラムテインと用いられるフェノレスポンス[phenoresponse]を構築するために、プロトセラムテインのモジュレーターを使用しなければな

10

20

30

40

50

らない。この非常に有用な細胞特性の概念化および認識化は、細胞レベルアッセイに関する一般分野における出願者自身による以前の独自の業績（米国特許番号 4, 980, 281、5, 266, 464、5, 688, 655、5, 877, 007）を含み、従来技術からの、本発明の大幅な進歩を示す。フェノレスポンス [phenoresponse] の同定および選択は、技術を有する研究者に、POIの抑制剤および活性剤を同定する能力において非常に感度の高い細胞レベルのアッセイ系を提供し、従って、従来技術で開示されている他のいかなる関連するアッセイ法よりもはるかに高い確かさで、そのような化学製剤を同定する。

【0196】

常に必要ではないが、POIを高度に発現する細胞を使用し、当該POIの過剰発現に起因する表現型の特徴を選択することが、多くの場合有利である。これは、当該POIの機能に関連付けられている表現型の特徴が、POIが大いに過剰発現されると、一般的に、より区別可能になる（測定しやすくなる）という理由による。さらに、当該POIのモジュレーターに応じて観察されるフェノレスポンス [phenoresponse] は、多くの場合、当該POIの機能レベルが上昇すると、増幅される。言い換えれば、当該タンパク質（あるいはセラムテイン）を過剰発現する細胞内で観察される選択されたフェノレスポンス [phenoresponse] は、当該タンパク質（あるいはセラムテイン）のモジュレーターに対し特に感受性が強い。

10

【0197】

タンパク質は被験細胞内で安定して発現されることが好ましい。発現が安定していれば、アッセイ中に相対的に変化しない状態に維持される細胞内タンパク質レベルが得られる。例えば、シグナル経路構成要素の刺激または活性化の後に、当該の構成要素のダウンレギュレーションのためシグナリングが抑制される不応期があつてよい。本発明のタンパク質については、そのようなダウンレギュレーションは、通常、当該タンパク質を人工的に過剰発現させることにより十分克服される。言い換えれば、タンパク質のダウンモジュレーションが次に起こるとしても、アッセイ中に観察される表現型の特徴における変化がそのタンパク質のレベルにおける変化のためではなく、むしろ主としてタンパク質の抑制または活性化のために起こるように、発現が十分に維持される。これらの理由のため、タンパク質の安定した発現は好ましいが、以下の条件がある場合に、形質移入の後にタンパク質の一時的発現を行つてよい。その条件とは、選択された表現型の特徴が測定可能であり、一時的に発現されたタンパク質のレベルにおける進行性の減少（このようなタンパク質のレベルにおける進行性の減少は、そのようなアッセイ系で時間の経過とともに予期されるものである）に比較して、アッセイ系の期間が短いことである。これらの理由のため、安定した発現をしている細胞ラインが好ましい（アメリカ合衆国特許番号 4, 980, 281）。

20

30

【0198】

「細胞特異性」という語は、仮にそうであるとしても、対照細胞に同一程度に影響を及ぼすことなく、被検細胞の選択されたフェノレスポンス [phenoresponse] を所与の濃度で調節する、化合物の能力を意味する。「細胞特異性の差」（「CSG」）という語は、対応する対照細胞の同一フェノレスポンス [phenoresponse] を調節する該化合物の能力と比較して、被検細胞内の所与の標的タンパク質（セラムテインに限らず）に対応する選択されたフェノレスポンス [phenoresponse] を調節する選択された化合物の能力の測定を意味する。非セラムテイン性の内因性標的タンパク質に対して、CSG技術を適用することを目的とする場合、選択されたフェノレスポンス [phenoresponse] は、標的タンパク質の既知の抑制剤あるいは活性化剤を用いて事前に定義されなければならない。

40

【0199】

CSGの決定は、熟練研究者に、関連する交差反応性を、化合物群のいかなる所与の化合物の標的タンパク質に対する効果に関係なく、対照細胞と比較することで、化合物群内（2つ以上）の異なる化合物の関連する可能性のある治療効果値を比較する方法を提供す

50

る。対照細胞と比較して、被検細胞に対する活性において、より大きな「特異性」を呈する化合物は一般的に最も所望される化合物であるが、これは「大きい」CSGが、「小さい」CSGを有する上述の化合物群内のその他の化合物と比較して、患者に対し最少の可能性のある副作用を与えると合理的に予測される化合物を選択することを助けるためである。CSG測定の影響は、用量-反応曲線を生む細胞レベルのアッセイを比較する場合に、全体的に、最も容易に観察されるが、しかしながら、以下の仮説実施例もまた有益である。

無細胞アッセイ系を用いて、仮設化合物およびその対応する IC_{50} 値を示す以下の表を考慮する。この実施例は、標的タンパク質としてタンパク質キナーゼを使用する。当該技術分野の熟練研究者が、次の前臨床（動物）および臨床研究に使用される可能性のある最適化されたリード候補化合物を同定することを目的とした、選択された化合物あるいは化合物群にリード最適化を実施する際に生じる問題に対処するとき、日々向き合わなければならない状況である。

【0200】

【表1】

化合物	標的タンパク質キナーゼ (nM) に対する IC_{50}	非標的タンパク質キナーゼ (nM) に対する IC_{50}	IC_{50} 率
A	0.2	10,000	50,000
B	3	10,000	3,333
C	250	10,000	40
D	500	10,000	20

【0201】

現在、当該技術分野における標準アプローチは、無細胞アッセイ系で標的タンパク質キナーゼ酵素活性の抑制に対し、密接に関連しているが、異なるタンパク質キナーゼに対する顕著な抑制活性を示すことなく、高い効果を呈する化合物を同定することである。上記表1に示される通り、無細胞アッセイ系の結果として、化合物Aは化合物群（A、B、C、D）のうち最も効果が高く、また非標的タンパク質への影響と比較して、標的タンパク質に対する IC_{50} 値の差が最も大きい。例えば、Ablキナーゼの抑制剤を同定しようとする場合、かかるアッセイにおいてEGF受容体、c-kit、あるいはc-Srcなどの別のタンパク質キナーゼを、「負の」対照キナーゼとして使用してもよい。c-Ablの場合のように、後者の酵素は全て、チロシンタンパク質キナーゼである。つまり、可能な限りのタンパク質キナーゼ（標的タンパク質キナーゼ自体以外）を呈する化合物を同定する場合、セリン/スレオニンキナーゼ、チロシンキナーゼ、および二重特異性キナーゼを含む、タンパク質キナーゼの所謂「パネル」を使用することが、現在当該技術分野では一般的である。このアプローチの背景にある論理は、所与の化合物によって無細胞系で呈されるキナーゼ数が少ないほど、化合物が患者に与える副作用の可能性が減少する。しかしながら、この論理を実際に指示する臨床的証拠はほとんどない。

さらに、一部の場合、1つ以上のキナーゼを標的にする化合物は、単一の標的タンパク質のみに高い特異性を有する化合物と比較して、さらなる治療効果を有するとの議論がある。イマチニブについて、この論理の正確性を認める証拠があり、本明細書において前述される通り、イマチニブのc-kitとの交差反応性により、小腸の癌腫のある組織型を罹患する患者に有益な効果をもたらす。しかし、c-kitとの交差反応性に関わらず、イマチニブは、本発明のアッセイ系で高い細胞特異性を呈し、それは、治療開始から3年以内に高い臨床効果および比較的抑えられた副作用と一致する。しかしながら、所与化合物の特異性が、本発明の細胞系において減少すると、その他のタンパク質キナーゼファミリーの構成員などその他の標的との交差反応性の増加により、患者への有害な副作用が生じ

る可能性がある。これについては、下記に詳細に記載する。

【0202】

【表2】

表2. フェノレスポンス [phenoresponse] に基づく細胞性アッセイ系を活用し、細胞特異性の差 (CSG) を測定することにより、本発明の方法を適用した結果			
化合物	被検細胞 (nM) に対する IC ₅₀	対照細胞 (nM) に対する IC ₅₀	CSG
A	1	1	1
B	10	100	10
C	500	20, 000	40
D	10	200	20

10

【0203】

上記表1に示される無細胞アッセイの結果から研究者が導き出した結論は、化合物Aは、0.2ナノモル(0.2nM)のうち抑制濃度(IC₅₀)値50%を示し、最も効果の高い化合物である。しかしながら、表2および図14に示される通り、対照細胞に対するIC₅₀もまた1ナノモルであることから、対照細胞と比較して、被検細胞への特異性を示さない。同様に、化合物BおよびDの両方は、被検細胞に対し10nMのIC₅₀を示し、非常に効果が高いが、化合物Dは、対照細胞へのIC₅₀が高い(200nM)ことから、化合物Bよりも特異性が高い。化合物BおよびDのCSG測定により、その他全ての考慮すべき事項が同等である場合、この2つの化合物において、化合物Dが望ましい化合物であるということが即座に導き出される。しかしながら、最も重要なことは、この実施例において、化合物Cは、CSGが40であることから(表2、図15)、化合物群の中で最良の化合物であることが示されている。これは、化合物Cが対照細胞と比較して被検細胞に対して最も大きい特異性を示し、患者に有害な副作用を誘発する可能性が最も低いと予測されることを意味しているが、これはこの結果が圧倒的多数の薬剤に対する薬理作用の最終箇所である生存細胞系の化合物の直接試験から得られるためである。この実施例において重要なポイントは、CSG測定により、熟練研究者は、無細胞系における化合物群の独立した可能性のある治療効果値を序列することが可能になる。従って、化合物Cは最も効果の低い化合物であるが、広範囲の濃度範囲において対照細胞に比較的影響を与えず、被検細胞を抑制する能力において、最も特異性を有する。CSG値が40であることから明らかであるが、化合物Cは化合物Aよりも、さらなる前臨床および臨床開発の取り組みを最優先で実施されるべき化合物であることが呈される。

20

30

【0204】

この方法で本発明の方法を使用することで、以前には不可能であった方法で医薬品発見および開発プロセスに順位を付け、優先化する能力を提供する。上述のアプローチを繰り返し適用することで、熟練研究者は医薬品化学者と協働し、本明細書に記載されるアッセイ系で陽性結果を得られる化合物の類似体を合成し、本発明のアッセイ方法によりかかる化合物を検査し、CSG値に従い化合物に順位を付け、さらなる開発に向け最良の化合物を選択し、対応する対照細胞と比較し所与の被検細胞に対し高い特異性を呈する化合物を開発および最適化するために、必要なだけプロセスを繰り返すことができる。本明細書に記載される系を使用して一度所与化合物が最適化されると、ここで最適化とは一般的に、対照および被検細胞のCSG差(上述の細胞IC₅₀率法を使用して測定された場合)が少なくとも3~5倍にすることであるが、熟練研究者はその後、この方法で選択され、適切な動物モデルを使用した血中濃度半減期、経口バイオアベイラビリティ、および関連パラメーターなどの特性を検査された化合物の付随化学修飾を通して、リード最適化プロセスを完了することができる。当然ながら、かかる化合物が細胞環境で標的タンパク質に望まれる効果をもたらす可能性は、旧式の無細胞系ではなく、本明細書の方法に従って、該

40

50

化合物を最適化するプロセスの結果として実際確認される。

【0205】

類似アプローチもまた、所与の標的タンパク質の活性化剤と使用できることは、熟練研究者にとって明らかである。CSGの決定にはその他にも方法があることもまた、熟練研究者には明らかである。例えば、上述の抑制剤の実施例を使用して、CSGを決定するその他の有用なアプローチは、対照細胞株を50%成長抑制する化合物の高濃度率を、被検細胞株の少なくとも90%が抑制される化合物の最低濃度で除算することで、測定する。化合物がある割合の活性度を示す濃度の対数を計算することや、対照あるいは被検細胞反応を他者に対して正規化するなど、該アプローチのその他の変更実施例もまた用いることができる。CSGを決定することを目的として、観察、あるいは計算された対照細胞反応性と被検細胞反応性の比較の種類に、制限を設ける意図はない。

10

【0206】

上述の対照細胞/被検細胞のIC₅₀率法を使用する場合、CSG値が1以下である化合物は通常良好な臨床候補化合物とは考えられないが、CSG値が約10以上である化合物は、臨床候補となる可能性が高く、さらなる考慮の対象にふさわしい。

【0207】

該実施例はまた、無細胞系と本発明のより医学的および生理学的に関連性のある細胞系の所与化合物の効果の差を強調する。

【0208】

本発明の一実施形態において、化合物の特徴化は、患者への化合物投与に関連する副作用を発見および/または最小限に抑えるために、使用される。細胞系リード最適化法により、無細胞アプローチに比べ、可能性のある副作用を早期に発見できる。例えば、イマチニブは、本明細書に記載される本発明の方法に従い、大きな細胞特異性の差を呈する。抗癌薬の分野におけるイマチニブの重大な進歩と一致する。しかしながら、副作用は回避できない。イマチニブは、少数の患者に心毒性を与えると、最近の研究で発表されている(Kerkelaら, 2006)。患者が長期間イマチニブを摂取するにつれ、時間の経過とともにその数も増加する可能性がある。

20

【0209】

本発明の方法の適用を通して、図16は、野生型Ba/F3細胞株で様々な濃度で検査したイマチニブが、顕著に高い濃度でイマチニブが示す対照細胞の細胞毒性(約10 μM)に対するみかけIC₅₀より大幅に低い濃度で、わずかであるが顕著な成長抑制効果を有することを示す。そのような結果は、対照細胞株に対するその他の化合物の効果の比較を、イマチニブの効果の比較と比べた場合に、より明白となる。

30

【0210】

該方法の別の実施において、無細胞系において期待される活性を示すが、低いCSG値(上述の通り)を有する化合物は、特に長期にわたる治療期間に、患者に副作用を与える可能性が高いと考えられる。他の研究者により、低いCSG値を有する化合物は、p210 Bcr-Abl^{T315I}変異体(Carter et al., 2005)などある標的に関連して発表されている一方、別の研究者はそのような化合物の臨床試験の実施にまで至っている。しかしながら、本発明の教示に基づき、そのような化合物は患者に対して有害な副作用を与える可能性が高いと予測される。

40

【0211】

本発明の好ましい薬剤スクリーニング方法は、以下を含む。

【0212】

1) 新規の抑制剤または活性化剤が望まれているセラムテインなどの対象のタンパク質(POI)の同定。多くの場合、POIは、おそらく特異活性における不適切な発現あるいは突然変異により誘発された変化に起因して、病状の発症あるいは継続に、関与するあるいは関与すると考えられる。適切なセラムテインの同定は、例えば、標準技法を用いて行なうことができる(Gorreら, Science, 2001を参照せよ、また、PCT/US02/18729を参照せよ)。要約すれば、既知のまたは擬似プロトセラム

50

テインの活性化剤または抑制剤を用いて一治療単位の効果的な治療を受けた患者で、疾患再発と一致する臨床兆候または症状を呈している患者を確認し、そのような患者に由来する細胞または組織検体を採取する。RT-PCRのような標準臨床検査テクニックを用いて、当該プロトセラムテインの配列を決定し、先に決定してある既知のプロトセラムテイン遺伝子の核酸配列あるいはcDNA配列と比較する。突然変異があれば、それを同定し、再度標準方法を用いて、細胞レベルのアッセイ系あるいはより一般的にはセルフリーアッセイ系で、同定した突然変異とプロトセラムテインの機能の機能的耐性との相関関係を示す。耐性誘導突然変異が確認されたら、前記の1個あるいはそれ以上の突然変異体が、本明細書に記載されている次の方法で使用することができる定義されたセラムテインになる。

10

【0213】

2) POIを発現し、当該POIの発現に関連付けられる観察可能(測定可能)な表現型の特徴を呈する被験細胞の提供。セラムテインの場合、表現型の特徴とは通常、当該セラムテインまたはより一般的には対応するプロトセラムテインの抑制剤または活性化剤に対し反応性を有すると先に示されているものである。POIの発現に関連付けられ、POI(あるいはprototheramutein-of-interest, 略してPTOI)の抑制剤または活性化剤に対し反応性を有すると先に示されているそのような表現型の特徴が、本明細書でフェノレスポンス[phenoresponse]として定義されている。本発明の一実施例は、TOIの抑制剤または活性剤になり得る化合物の同定のためのフェノレスポンス[phenoresponse]明確な使用例である。これは、所与のTOIを過剰生成しており、適切なフェノレスポンス[phenoresponse]が同定され、特徴化されている細胞株を使用した高性能スクリーニングの使用を通して達成される。別の方法として、研究者は、細胞株のより一般的な表現型特性(これは、本書の教示に従えばフェノレスポンス[phenoresponse]として適正ではない)を用いる第一高性能スクリーニングを使用し、次に、ここで述べる教示に従う第二のスクリーニングを用いることによって、真の陽性の「ヒット」、すなわち、関心のセラムテインの抑制剤あるいは活性剤である化合物と、関心のセラムテインの抑制剤および活性剤ではない偽の陽性化合物とを区別することができる。ある実施例においては、反応性を有する表現型の特徴が当業者には明白である適切な培養条件下で存在するように、天然の状態でセラムテインを発現する細胞が選択される。その他の実施例群では、いくつかの例において、他の場合にはセラムテインを全く発現しない宿主細胞で、セラムテインが過剰発現されている。これには、通常、標準のベクター系および方法を用いてセラムテインを適切な宿主細胞に導入し過剰発現させる発現ベクターの構築が絡む(Gorrea, 2001, Housey et al., 1988)。ある実施例においては、過剰発現の結果として、細胞内に通常存在するタンパク質の量の少なくとも約3倍のセラムテインのレベルが発生している。あるいはまた、その量は、細胞内に通常存在する量の少なくとも約10倍である。また別の実施例では、当該の量は、細胞内に通常存在する量の少なくとも約20倍、あるいはより好ましくは、少なくとも約50倍である。

20

30

【0214】

3) 当該POIをより低い程度で発現する、あるいは全く発現しない対照細胞の提供(例、非修飾宿主細胞、あるいはPOIを発現しない発現ベクターを有する宿主細胞)。対象のセラムテインの場合、対照細胞は、対象のセラムテインに対応するプロトセラムテインを発現する細胞であることもできる。

40

【0215】

本明細書で説明されているムテインのいくつかは酵素でもあるので、それらのムテインは、通常触媒活性を保持しており、それ故に、対照細胞は実質的には被験細胞と同じ表現型の特徴を呈する。しかし、表現型の特徴は、双方の細胞において量的に類似している必要はない。例えば、プロトセラムテインの再活性化につながる突然変異はまた、当該細胞内のその基質の1個あるいはそれ以上について、当該プロトセラムテインの特異的活性を増強、減少、あるいは当該特異的活性に影響を及ぼす。その結果として、選択された表現

50

型の特徴を、より強くあるいはより弱く、呈示する。従って、プロトセラムテインおよびセラムテインのどちらかあるいは双方の発現を、被験細胞および対照細胞が表現型の特徴を同程度に呈示するように調整することが、ある場合においては望ましい。これは、例えば、全て標準方法を用いて、プロモータからタンパク質を発現させることにより行なってもよく、このプロモータの活性は存在するインデューサの量を調整することにより調整することができるものである（例えば、Sambrookら、1989および2001を参照せよ）。

【0216】

適切な定義されたフェノレスポンスが、セラムテインとその対応するプロトセラムテインとの間の特異的活性（もしあれば）における差異の結果として、プロトセラムテインを発現する細胞ラインとセラムテインを発現する細胞ラインの間で、量的に異なっていることがあるということは、当業者には明白である。セラムテイン誘導突然変異は、対応するプロトセラムテインに比べて、前記セラムテインの特異的活性を増強または減少させる。セラムテイン発現細胞ラインをプロトセラムテイン発現細胞ラインと比較した場合に、選択されたフェノレスポンスが双方の細胞種で質的に同じであることが好ましい。このように、熟練研究者は、セラムテイン発現細胞ラインの活性を、プロトセラムテイン発現細胞ラインの活性に正規化させることを選択することができるし、またその逆を選択することもできる。そのような正規化手法は当業における標準である（例えば、Bolstadら、2003を参照せよ）。

10

【0217】

あるいはまた、熟練研究者はまた、未修飾の宿主細胞あるいは発現ベクターを有する宿主細胞を、ある実験手順に用いる対照細胞としてのみ使用してもよい（当該の宿主細胞は、被験細胞を作製するためにセラムテインをコード化する発現ベクターを導入した細胞である）。これは、前記化合物が対象のプロトセラムテイン（pTOI）に対し効果を有するか否かに関わらず、研究者が、対象のセラムテインの特定な抑制剤または活性化剤を同定することにのみ関心を持っているような場合である。

20

【0218】

4) 次に、被験細胞および対照細胞を、適切な条件下で、フェノレスポンスを発現し分析できるように、維持するかまたは増殖させる（必ずしも同時ではないが）。プロトセラムテインを発現する対照細胞を、当該のプロトセラムテインの既知のモジュレーターを用いて、あるいは被験物質を用いて、処理してよく、また被験細胞を被験化合物を用いて処理し、当該の化合物がセラムテインに対し活性を有するか否かを、当該のフェノレスポンスを期待された様に調整する前記物質の能力を測定することにより判断する。あるいはまた、プロトセラムテインを発現していない対照細胞を、熟練研究者が研究に選んだ特定のフェノレスポンスによっては、置換してもよい。その後、物質を被験細胞および任意に対照細胞において同時にあるいは別のタイミングで分析し、得られた結果を比較する。

30

【0219】

本発明の一実施例では、被験細胞につき活性を有する物質を、例えばプロトセラムテインの既知のモジュレーターがプロトセラムテインを発現している対照細胞のフェノレスポンスを改変すると同様に、被験細胞のフェノレスポンスを調整する当該物質の能力により、容易に同定することができる。また別の実施例では、活性を有する物質を、未修飾の（プロトセラムテインおよび/またはセラムテインを発現していない）対照細胞にはほとんどあるいは全く効果を持たないと同時に、被験細胞のセラムテインの活性を調整する当該物質の能力により、同定することができる。熟練研究者は、例えば、セラムテインに対しより効果的であるモジュレーター、またはプロトセラムテインおよび1個あるいはそれ以上の対応する特定のセラムテイン群の双方に対し同等に効果的であるモジュレーターを同定するために使用できるこのアプローチの多くの変形を用いることができることを容易に理解するであろう。

40

【0220】

他のフェノレスポンスを観察および/または測定することができ、そのようなフェノレ

50

スポンスには、例えば、プロトセラムテインの基質の検知、およびセラムテインの活性により制御される遺伝子発現変化の検知が含まれる。端的に言えば、熟練研究者が先にセラムテインの機能的活性との相関関係を見いだした細胞のいかなる特徴も、そのような方法で用いるのに適切である。しかし、所与の特徴を選択するには、熟練研究者はまず、前記特徴が、本明細書に詳細に説明されている教示に従う、フェノレスポンスであるための判断基準を満たしているということを確認しなければならない。熟練研究者はまた、セラムテインを発現する細胞のフェノレスポンスを、プロトセラムテインを発現する細胞のフェノレスポンスに対して正規化させてもよい。

【0221】

検知するのに適した特徴は、当業者によく知られた多様な方法により測定することができる。そのような方法には、適切に標識化されたタンパク質の蛍光の検出（FACS（蛍光活性化細胞選別））、タンパク質発現を検知する免疫組織化学（IHC）、競合放射リガンド結合アッセイ、細胞抽出物のノーザン、サザン、ウェスタン・ブロットなどのソリッドマトリックス・プロッティング技法類、逆転写酵素ポリメラーゼ連鎖反応（RT-PCR）、酵素結合免疫吸着検定法（ELISA）、リン酸化検定法、ゲル遅延度アッセイ、膜電位摂動などが含まれるが、それらに限定されるものではない。関連した表現型の特徴を、被験物質で処理後の無傷の細胞で、あるいは被験物質で処理後の無傷の細胞から取った細胞の細胞成分分画で検知することができる。

【0222】

一旦セラムテインを発現している細胞の望ましい効果を有する化合物が同定されたら、同定された化合物が直接結合機序を経てセラムテインに効果を及ぼすこと（すなわち、当該の化合物が、本発明の教示に従ってセラムテインの抑制剤または活性化剤（望みどおりに）としての判断基準を満たすこと）（上記の「活性化剤」および「抑制剤」の定義を参照せよ）を個別に確認することが望ましい（が必要ではない）。これは、当業者に既知である数多くの標準結合検定法群を用いて達成することができ、これらの検定法群は、正しい科学的方法にのっとり、精製タンパク質検体、あるいは適切なプロトセラムテインあるいはセラムテインにより形質移入した細胞を適切な対照と共に用いる無傷の細胞結合検定法を含む。そのような方法群は当業において確立されているので、本明細書では繰り返すべし。多くの文献がそのような技法について記載している（例えば、Foreman および Johansen, 2002、Enna S. J. ら (1991) *Current Protocols in Pharmacology*, Wiley & Sons, Incorporated、Bonifacino, J. S. ら (1999) *Current Protocols in Cell Biology*, Wiley & Sons, Incorporated を参照せよ）（Housey, G. M. 1988, Chapter 4, およびこの文献の参考文献をも参照せよ、Horowitz ら, 1981 も参照せよ）。

本発明のある実施例においては、本方法を使用して p210^{Bcr-Abl-T315I} セラムテインの抑制剤群である物質群を同定している。プロトセラムテインおよびセラムテインが、標準方法によりそれぞれ Ba/F3（ネズミ）細胞で発現されており、観察されたフェノレスポンスは、成長特性である { 慎重に定義された細胞培養の末端細胞密度、およびインターロイキン-3（IL-3）の不存在下での成長 }。未修飾の宿主細胞、あるいは発現ベクターを含む宿主細胞、あるいはそれらの双方を、任意に使用してよい。また別の実施例では、被験細胞のみを、既知の抑制剤または活性化剤を考慮し、あるいはまた既知の抑制剤または活性化剤を考慮せずに、使用してもよい。

【0223】

別の有用な検定法は、p210^{Bcr-Abl-T315I} の直接基質のリン酸化状態の定量である。そのような基質の一例は、Crkl（Gorre ら, *Science* 293: 876-80 (2001)）であり、これは Bcr-Abl と Ras との間を媒介するアダプタータンパク質である。CRKL のリン酸化状態は、細胞内の p210^{Bcr-Abl} のシグナリング活性を示すものである。また別の下流の基質は、p62DOKで

10

20

30

40

50

ある。無論のことながら、前記基質のリン酸化が細胞内で起こると既に示されており、さらに前記基質のリン酸化が、上に記載したようにT O IまたはP T O Iの単なる自己リン酸化ではないという条件で、そのような基質は全てこれらの目的に十分使用できる。その他のシグナル形質導入カスケード構成要素をモニターしてもよく、その例には、Src族キナーゼ類、STAT5、PI3キナーゼ、rafキナーゼ、RAS、MEK、ERK1およびERK2、JNK1、2および3、MLK1、2および3、MKK4、MKK7、AKT、mTOR、HSP90などがある。

【0224】

本明細書で例示されているように、T315Iセラムテインの抑制剤群が、同定されている。さらに、これらの抑制剤群はまた、野生型プロトセラムテインp210^{Bcr-Abl} - w^tに対し、異なったレベルで、活性を有する。

10

【0225】

本発明によると、p210^{Bcr-Abl}セラムテインの機能的活性を調整する1個あるいはそれ以上の化合物の治療上効果的な量を、それを必要としている哺乳動物に投与する。「投与」という語は、本明細書で使用されているように、本発明の化合物群を望む結果が得られる方法により哺乳動物に投与することを意味する。これらの化合物群を、例えば、経口、非経口（静脈内または筋肉内）、局所、経皮、あるいは吸入の投与経路により、投与する。「哺乳動物」という語は、本明細書で使用されているように、ヒト、実験用動物、ペット、および家畜を含むがそれらの限定されるものではない。「治療上効果的な量」という語は、哺乳動物に投与した場合に、望ましい治療効果（例えば、キナーゼ活性を抑制する、がん細胞の成長または分裂を抑制するなど）を生むに効果的である化合物の量を意味する。

20

本発明は、セラムテインのモジュレーターの効果的な量を哺乳動物に投与することにより、哺乳動物を治療する方法を提供する。本発明に従って治療することができる適切な疾患には、先に投与された薬剤に対し耐性を有するに至った再発性の腫瘍性あるいはその他の増殖性の疾患群が含まれるがそれらに限定されるものではない。本方法はまた、治療対象間における対立遺伝子差異に起因する薬剤治療に対する感受性に関し、個体間の変異を克服するのにも有用である。例えば、CMLにおけるp210^{Bcr-Abl}チロシンキナーゼシグナリングの役割は、CMLの薬剤耐性再発におけるp210^{Bcr-Abl}のセラムテインの役割をも有するとして、幅広く実証されている。さらに、p210^{Bcr-Abl}の異なったムテインは、p210^{Bcr-Abl}の抑制剤群に対する異なった感受性を呈示している。セラムテインには薬剤治療中に発生するものもあるが、対象集団に既存のものもある。これらの後者の例は、当該疾患が続きその後既知の種類の治療剤により治療が施される時まで、セラムテインとして認識されない。前記の治療の後初めて、そのような既存のセラムテインが、当該セラムテインを有する患者の疾患の進行につながる相対的非反応性の観点から、臨床的に重要であると明らかになる。

30

【0226】

本発明の一実施例では、セラムテイン・モジュレーター群を、1個あるいはそれ以上のその他の抗腫瘍剤と組み合わせて投与している。いかなる抗腫瘍剤（例えば、化学療法剤、放射能治療、あるいはそれらの組み合わせ）を使用してもよい。当該の抗腫瘍剤は、アルキル化剤または抗代謝物であってよい。アルキル化剤の例には、シスプラチン、シクロフォスファミド、メルファラン、およびダカルバジンが含まれるがそれらに限定されるものではない。抗代謝物の例には、ドキシルピシン、ダウノルピシン、バクリタキセル、ジェムサイタピン、およびトポイソメラーゼ抑制剤群であるイリノテカン（CPT-11）、アミノカンプトテシン、カンプトテシン、DX-8951f、トポテカン（トポイソメラーゼI抑制剤）、エトポシド（VP-16、トポイソメラーゼII抑制剤）、およびテニポシド（VM-26、トポイソメラーゼII抑制剤）が含まれるがそれらに限定されるものではない。抗腫瘍剤が放射線である場合は、放射線源は、治療を受けている患者の外部（外部照射療法-EBRT）にあっても、内部（近接照射療法-BT）にあってもよい。投与する抗腫瘍剤の投与量は多くの因子に拠り、それらの因子には、例えば、薬剤の種

40

50

類、治療している腫瘍の種類とその重症度、および薬剤の投与経路がある。しかし、本発明は、いかなる特殊な投与量、投与経路、あるいはタンパク質モジュレーターの投与と組み合わせられる化学治療剤またはその他の治療計画にも限定されるものではないということ、を、強調すべきである。

【0227】

現在既知であり評価中である抗腫瘍剤は、多様な種類に分類され、それらの抗腫瘍剤の種類には、例えば、有糸分裂阻害剤、アルキル化剤、抗代謝物、介在抗生物質、成長因子阻害剤、細胞周期阻害剤、酵素、トポイソメラーゼ阻害剤、抗生存剤、生体応答調整物質、抗ホルモン剤、および抗血管形成剤があり、これらは全てセラムテインの抑制剤または活性化剤と共に投与し得る。

10

【0228】

セラムテインのモジュレーターは、腫瘍の成長に関与しているその他の受容体を失活させる抗体と共に投与することができる。さらに、セラムテインのモジュレーターは、別のやり方でシグナル形質導入経路の構成要素（好ましくは、セラムテインが活性を有するシグナル形質導入経路の構成要素で、1個あるいはそれ以上のその他のシグナル形質導入経路群に共通である構成要素）を調整する化合物と共に投与することができる。本発明の一実施例では、上皮成長因子受容体（EGFR）に特異的に結合する受容体拮抗物質と組み合わせるセラムテイン・モジュレーターが使用されている。特に好ましいものは、EGFRの細胞外ドメインの結合し、そのリガンドの1個あるいはそれ以上の結合を阻止し、および/またはEGFRのリガンド誘導活性化を失活させる抗原結合タンパク質である。EGFR拮抗物質は、EGFRまたはEGFRのリガンドに結合し、EGFRがそのリガンドに結合するのを抑制する抗体であってよい。EGFRのリガンドには、例えば、EGF、TGF- β 、アンフィレグリン、ヘパリン結合EGF（HB-EGF）およびベータセルリンがある。EGFおよびTGF- β は、EGFR媒介の刺激をもたらす主たる内因性リガンド考えられている（尤もTGF- β は、血管形成を促進する上でより可能性がある）と報告されているが）。EGFR拮抗物質は、EGFRの細胞外の部分（リガンドの結合を阻止できる場合もあり阻止できない場合もある）に外的に結合することが可能であり、または化学剤の場合はチロシンキナーゼドメインに内的に結合することも可能であるということ、を、理解されたい。EGFRに結合するEGFR拮抗物質の例には、EGFRに特異性を有する抗体（およびその機能的同等物）などの生物剤、およびEGFRの細胞質ドメインに直接作用する合成キナーゼ抑制剤などの化学剤（小分子）が含まれるがそれらに限定されるものではない。

20

30

【0229】

腫瘍形成に関与している成長因子受容体の他の例には、血管内皮増殖因子（VEGFR-1およびVEGFR-2）、血小板由来成長因子（PDGFR）、神経成長因子（NGFR）、線維芽細胞成長因子（FGFR）などの受容体がある。

【0230】

組み合わせ療法では、セラムテイン抑制剤を、別の薬剤との治療開始の前、治療の途中、あるいは治療の後に、また、それらのタイミングを組み合わせ、投与する。すなわち、抗腫瘍剤治療を開始する前と治療の途中に、治療の前と後、治療の途中と後、治療の前と途中と後に、投与する。例えば、セラムテイン抑制剤を、放射線治療を開始する1日から30日前、好ましくは3日から20日前、より好ましくは5日から12日前に、投与することができる。本発明の好ましい実施例では、抗体療法の前に、同時進行で、あるいはより好ましくはその後、化学療法を行なっている。

40

【0231】

本発明においては、いかなる適切な方法または投与経路を用いて、セラムテイン抑制剤を投与してもよく、任意に、抗腫瘍剤および/またはその他の受容体の拮抗物質を同時投与してもよい。本発明に従って使用できる抗腫瘍剤治療計画には、患者の腫瘍状態の治療に最適と考えられるいかなる治療計画をも含まれる。悪性度が異なれば、特異的な抗腫瘍抗体および特異的な抗腫瘍剤の使用が必要となる場合もあり、それは一人一人の患者の状

50

態に基づいて決定される。投与経路には、経口、静脈内、腹腔内、皮下、あるいは筋肉内投与が含まれる。拮抗物質の投与量は、多くの因子に拠るが、それらの因子には、例えば、拮抗物質の種類、治療している腫瘍の種類とその重症度、および薬剤の投与経路がある。しかし、本発明は、いかなる特殊な方法あるいは投与経路にも限定されるものではないということ、強調すべきである。

【0232】

適切な担体には、例えば、水、生理食塩水、リン酸緩衝生理食塩水、ブドウ糖、グリセロール、エタノールなどのうちの1つあるいはそれ以上、さらにそれらの組み合わせが含まれる。担体はさらに、例えば、湿潤剤または乳化剤、防腐剤または緩衝剤などの、少量の補助剤から成り、これらは、有効成分としてのセラムテイン・モジュレーターの有効期限または効用を高めるものである。当該の組成は、当業において公知であるように、哺乳動物に投与した後、有効成分の即放性、徐放性、放出遅延を提供するように、製剤化することが可能である。

10

【0233】

本発明の成分は、多様な剤型を取ることが可能である。これらの剤型には、例えば、固体、半固体、および液体の剤型があり、錠剤、丸薬、粉剤、溶液、分散剤または懸濁剤、リポソーム、坐薬、注射注入可能または点滴注入可能な溶液が含まれる。好ましい剤型は、意図した投与モードおよび治療適用に拠る。

【0234】

本発明のそのような組成を、製薬業で公知の方法で調製する。当該組成を調製する過程において、通常、有効成分を担体と混合するか、あるいは担体で希釈し、および/または担体内に密封する(例えば、カプセル、サチエット、紙、その他の容器の形態の担体)。担体が希釈剤として使われている場合は、担体は、固体、半固体、および液体の物質であることが可能で、有効成分のビヒクル、賦形剤、あるいは媒質としての役割を持つ。このように、当該成分は、錠剤、ロゼンジ錠、サチエット、カシエ剤、エリキシル剤、懸濁剤、エアロゾル(固体または液体媒質として)、重量で例えば最高10%の有効成分を含む軟膏、ソフトおよびハードゼラチンのカプセル、坐薬、注射液、懸濁剤、滅菌包装粉剤、および局所用貼薬の剤型を取ることが可能である。

20

【0235】

本発明の方法および組成は、ウサギ、ラット、ネズミなどの哺乳動物に投与することができるということ、理解されたい。より好ましくは、哺乳動物はヒトである。

本発明による化合物群は、塩類として存在してもよい。本発明の文脈において、好ましい塩類は、薬学的に許容可能な塩類である。薬学的に許容可能な塩類とは、本発明の化合物の酸性付加塩または塩基性付加塩を意味し、そのような塩類で得られる対イオンは当業において一般的に薬学的用途に使用可能であると理解されている。薬学的に許容可能な塩類は、無機酸または有機酸を含む本発明の化合物群の塩類であってよい。好ましい塩類は、塩酸、臭化水素酸、リン酸あるいは硫酸のような無機酸との塩類、あるいは酢酸、フマル酸、リンゴ酸、クエン酸、酒石酸、乳酸、安息香酸、のような有機カルボン酸、あるいはメタンスルホン酸、エタンスルホン酸、フェニルスルホン酸、トルエンスルホン酸、あるいはナフタリルスルホン酸などの有機スルホン酸を含む塩類である。薬学的に許容可能な塩類は、本発明による化合物群の金属塩類またはアンモニウム塩類であってよい。特に好ましい塩類は、例えば、ナトリウム、カリウム、マグネシウム、またはカリシウム塩類であり、さらにアンモニアまたは有機アミンに由来するアンモニウム塩類であり、アンモニウム塩類の例には、エチルアミン、ジ-エチルアミンまたはトリ-エチルアミン、ジ-エタノールアミンまたはトリ-エタノールアミン、ジシクロヘキシルアミン、ジメチルアミノエタノール、アルギニン、リシン、エチレンジアミンあるいは2-フェニルエチルアミンがある(Berge et al., J. Pharm. Sci., 1977, 66, 1-19を参照せよ)。

30

40

【0236】

本出願全体において、多様な出版物、参考文献、教科書、技術マニュアル、特許、およ

50

び特許出願に言及している。これらの出版物、特許、特許出願、およびその他の文献は、本発明の関連する現在到達し得る最先端の技術水準をよりよく説明するために、そのまま参考として本明細書に組み入れられている。

本明細書に開示されている本発明の原理の改変は、当業者により行なわれてよく、そのような改変は本発明の範囲内に含まれるように意図されているということが、理解され予測されるべきである。

【0237】

以下の例は、本発明をさらに説明しているが、いかなる形態でも本発明の範囲を限定するものとして解釈されるべきではない。ベクターおよびプラスミドの構築、ポリペプチドをコード化する遺伝子のそのようなベクターおよびプラスミドへの挿入、プラスミドの宿主細胞への導入、および遺伝子および遺伝子製品の発現と発現の定量において使用されているような従来の方法群の詳細なる説明は、以下の多くの出版物から得ることができる： Sambrook, J. 5, (1989) *Molecular Cloning: A Laboratory Manual*, 2nd ed., Cold Spring Harbor Laboratory Press, Coligan, J. 5 (1994) *Current Protocols in Immunology*, Wiley & Sons, Incorporated, Enna, S. J. 5 (1991) *Current Protocols in Pharmacology*, Wiley & Sons, Bonifacino, J. S. 5 (1999) *Current Protocols in Cell Biology*, Wiley & Sons, and U.S. Patent 4,980,281。本明細書に記載されている参考文献は全てそのまま組み入れられている。

【実施例】

【0238】

例

本明細書に開示されている本発明の原理の改変は、当業者により行なわれてよく、そのような改変は本発明の範囲内に含まれるように意図されているということが、理解され予測されるべきである。

【0239】

以下の例は、本発明をさらに説明しているが、いかなる形態でも本発明の範囲を限定するものとして解釈されるべきではない。

【0240】

実施例1：タンパク質モジュレーターの同定

p210^{Bcr-Abl-T315I}は、イマチニブメシレート（商品名グリベック、STI-571）による抑制に対し耐性を有するp210^{Bcr-Abl}タンパク質（p210^{Bcr-Abl}）のセラムテインである。部位315における突然変異は、スレオニン残基をイソロイシン残基に変換する突然変異であり、耐性を有する患者または疾患が再発した患者に観察されるいくつかの突然変異のうちの1つの突然変異である。しかし、この突然変異は、いままで同定されたそのようなセラムテインで最も耐性が強い。

【0241】

p210^{Bcr-Abl-T315I}セラムテインを過剰発現するように作製されたBa/F3細胞ラインについて、フェノレスポンスを定量した。形質転換していないBa/F3細胞およびp210^{Bcr-Abl-wt}プロトセラムテインを発現するBa/F3細胞に比較して、当該のフェノレスポンスを定量した。当該フェノレスポンスは、対照の形質転換していないBa/F3細胞ラインに比較して、類似した培養条件下において、より高い細胞飽和密度まで増殖するT315I突然変異体の能力であり、またインターロイキン3（IL-3）（このインターロイキンは、対照の形質転換していないBa/F3細胞ラインを維持するためには必須であった）の不存在下で増殖するT315I突然変異体の能力であった。当該のフェノレスポンスを、上記の教示に従って、定義し特徴付けた。

【0242】

10

20

30

40

50

使用した検知系は、高速細胞画像および計数システムであった。このシステムにおいて、3 μ lの質量の細胞を5 μ lオプティカルマイクロセルを用いて順次注入し、デジタル映像を作成し、電子的に保存し、スキャンし、計数した。これらの手順は全て、マイクロコンピュータの制御システムを使って行なった。このシステムは、最小500 μ lのサイズの検体を培養から直接計数する能力を有し、最少12,500個の細胞しか含まない培養検体から統計的に有意な総細胞数を提供する。細胞計数の表示している図の作成および細胞の生存度の検定には、全てこのシステムを用いた。細胞計数の実行と同時に、このシステムは全体の細胞の生存度を定量する能力を有し、当該計数プロセスは、トリパンブルー色素を取り込まなかった計数済みで撮像済みの細胞（「生存」細胞として計数された細胞）、トリパンブルー色素を取り込んだ細胞（「死細胞」として計数された細胞）を区別することにより行なう。トリパンブルー色素の細胞検体への取り込みは、細胞を同時に計数し撮像するために検体が順次マイクロセルに注入される直前に起こる。

10

【0243】

当該システムを、高スループットのスクリーニング装置の作業の流れに統合し、感受性が高く正確な細胞計数、および信頼性がより高く、XTTまたはAlamar blueなどの代謝性生存度に基づいた細胞検定法の誤謬をおこすような効果の影響を受けにくい細胞の生存度検定システムを提供することができる。

【0244】

最初に、約113,000個の化合物を、10 μ Mから20 μ Mの濃度でスクリーニングし、なんらかの手段でp210^{Bcr-Abl-T315I}セラムテインを過剰発現しているBa/F3細胞（Ba/F3 T315I細胞）の成長に影響を及ぼす能力を有するサブセットを同定した。

20

【0245】

合計で約11,760個の化合物が50%を超える成長抑制を示し、この数は、約4500の化学種に相当すると思われた。これらの化合物を同じ細胞ラインを用いて再テストし、化合物の反応性のデータベースを作成した。このデータベースを分類し、高い総括成長抑制を呈する化合物に従って階級付けした。この階級付けデータベースから、最も得点の高い130個の化合物（化合物がテストされた最も低い濃度で観察された最強の成長抑制制度に基づいて選択した）を、定義された細胞レベルのアッセイ系において、本発明の方法群に従って、Ba/F3 T315Iを被験細胞として用い、野生型Ba/F3を対照細胞として用い、再スクリーニングした。対象の化合物は、形質転換をしていない野生型のBa/F3細胞に比べて、p210^{Bcr-Abl-T315I}セラムテインを発現しているBa/F3細胞の成長を特異的に抑制した化合物であった。望ましい判断基準を満たす6個の化合物を同定し、これら6個の化合物のうちいくつかの化合物をBa/F3 p210^{Bcr-Abl-wt}細胞ライン（Ba/F3 P210細胞）をも使って、さらに詳細に分析した。さらにテストを行なうためにある化合物を入手したかったが、その化合物は、当該の化学物質サプライヤーから材料が入手できなかったため、入手不能となった。残りの5個の化合物をそれぞれ個別に、前記の細胞ラインを用いた細胞レベルのアッセイで、さらに野生型P210^{Bcr-Abl}とP210^{T315I}変異体キナーゼドメインの双方から分離した組換えにより作製したヒト120Kdキナーゼドメイン断片を用いたセルフフリー精製タンパク質キナーゼアッセイで、さらに評価した。

30

40

【0246】

自己リン酸化活性の抑制により測定されたところによると、これらの5個の化合物の全部が、p210^{Bcr-Abl-T315I}120Kd活性を抑制した。このように、スクリーニングした113,000個以上の化合物の中から、最も得点の高かった6個のうち、少なくとも5個の化合物がp210^{Bcr-Abl-T315I}突然変異体を直接抑制した。1個の化合物が組換えタンパク質バンドをSDS-ポリアクリルアミドゲル電気泳動ゲル上に広げるように思われる。これは、銀染色ゲル上でも明らかであった（データは示していない）。この化合物は実際に、POIに共有結合的にクロスリンクしその活性を永久的に抑制する「自殺型抑制剤」なのかもしれないが、これについてはさらに研究が

50

必要である。

本発明の教示および本明細書に記載されている結果を一緒にすれば、当該のシステムが、選択されたセラムテインの抑制剤または活性化剤を同定する能力を有するという決定的な証拠が提供され、熟練研究者は、そのようなシステムをその他のいかなるセラムテインあるいはたんぱく質にも簡単且つ微小な改変をすることにより容易に応用することができるということを即座に認識するであろう。

【0247】

野生型の形質転換をしていないBa/F3細胞に比較した、Ba/F3 T315I細胞ラインの成長の選択的抑制を実証する細胞レベルのアッセイ結果の代表的な例を、図1および図2に示した。当該の化合物は、野生型の形質転換をしていないBa/F3細胞 (p210^{Bcr-Abl-wt}およびp210^{Bcr-Abl-T315I}のどちらも発現していない)の成長と細胞生存度が比較的に影響を受けない濃度において、成長を抑制し、T315Iセラムテインを発現する細胞の生存度を減少させた、一方、当該の化合物は、プロトセラムテインとセラムテインとの双方を発現する細胞を、大幅に抑制した。ある場合においては、T315Iを発現する細胞は、P210プロトセラムテインを発現する細胞に比較して、より強力に抑制された(例えば、図3、右側、P210細胞およびT315I細胞に対する化合物第3番の結果を参照せよ)。

10

【0248】

要約すると、本明細書に記載されている方法群は、あらゆるセラムテインのモジュレーターを作製し同定する汎用アプローチの形で、根本的な進歩を提供する。得られた結果により、ある患者集団では一様に死に至り、現在治療不可能である獲得された薬剤耐性の特異種を克服するために強く必要とされている化合物群を同定する当該方法の力が決定的に実証されている。さらに、本明細書に説明されているテクニック群および方法群は、臨床的重要性を有するいかなる潜在的セラムテインあるいは他の疾病関連タンパク質に対しても、簡単な改変を通して容易に一般化することができるということは、当業者には明らかである。

20

【0249】

約10,000個の化合物がある程度の成長抑制を呈した100,000個の化合物の第一スクリーニングから、最も可能性の高い成長抑制物質を本明細書に詳細に説明している方法を用いて再スクリーニングし、6個の独特な化合物を同定し、さらに次のテストを行なったこれらの化合物の全部が(1個の化合物が入手不能で、テストを行なうことができなかった)T315I突然変異体を用いたセルフリー精製タンパク質キナーゼアッセイで抑制活性を呈したということは、注目に値する。そのような注目に値する結果に基づき、そのような注目に値する結果に基づき、上記の項に記載した教示および本明細書に参考として組み入れている文献に従ってフェノレスポンス[phenoresponse]を適切に選択し定義する限り、いかなるタンパク質の抑制剤または活性化剤の同定についても、当該の方法を効果的に応用することができるということは、当業者には即座に明白になるであろう。例えば、前述の知識があれば、当業者は、薬剤耐性を発生させる突然変異を呈するとして知られているその他のプロトセラムテイン群に由来するセラムテイン(そのようなセラムテインの例には、c-キット遺伝子製品または上皮成長因子(EGF)受容体(EGFR)、または血小板由来成長因子(PDGF_R)受容体 および α がある)の抑制剤群を同定するアッセイ系を容易にデザインすることができるであろう。その対応するフェノレスポンス[phenoresponse]が検知可能であるいかなる種の哺乳動物細胞に発現している、セラムテインおよびプロトセラミューテインを含むいかなる所与のタンパク質にも利用することができるという当該方法の能力に関し、当該方法の功利性に対し推察によりいかなる限定をも課してはならない。

30

40

【0250】

実施例2：タンパク質モジュレーターのフェノレスポンス[phenoresponse]に基づく最適化

該実施例において、本明細書に記載されている教示に従って、先に同定されている化合物

50

を、選択された標的タンパク質に対して活性を有するように最適化する。しかしながら、従来技術で典型的に使用されている方法とは違って、本明細書の最適化プロセスは、全てフェノレスポンス [phenoresponse] に基づく細胞性アッセイ系を利用して実施される。完全性を得、改良方法の能力を示すために、組み換え技術によって作られた標的酵素を利用した無細胞アッセイ系はまた、フェノレスポンス [phenoresponse] に基づく細胞性アッセイで陽性結果を有する化合物が、当該技術分野において標準であり、組み換え技術によって作られた標的酵素を利用する無細胞アッセイ系でも陽性結果を出すことを独立して示すためにも、使用される。

【0251】

T315Iセラミューティンの抑制剤として元々同定された化合物C2は、以下の通り新規リード最適化の対象となった。標準医薬品化学合成方法を用いて、種々の化学修飾が、化合物C2の基本骨格構造へ導入された。一度合成されると、種々の類似体（化学変異体）は、実施例1に記載されるフェノレスポンス [phenoresponse] に基づく細胞性アッセイ系を用いて、検査された。

10

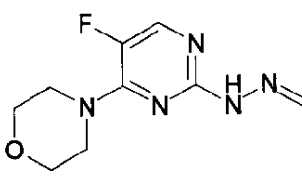
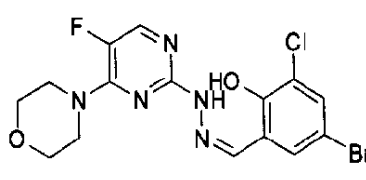
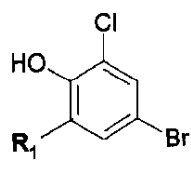
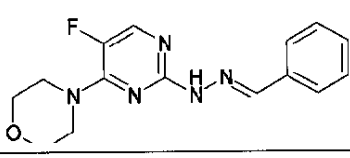
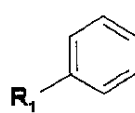
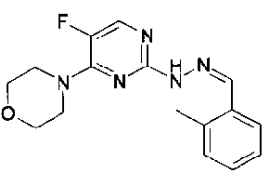
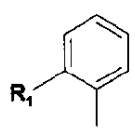
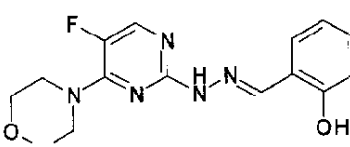
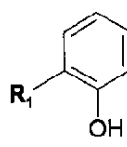
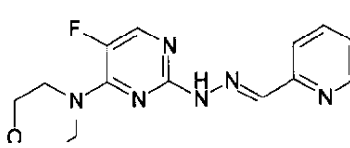
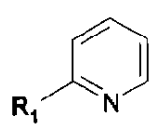
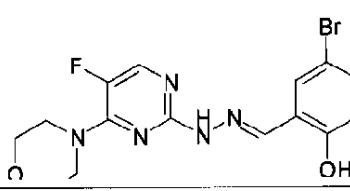
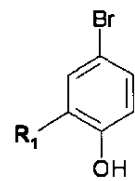
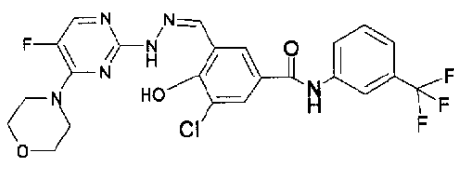
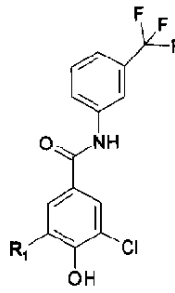
【0252】

化合物C2の基本構造に基づき、プロモ、クロロ、およびヒドロキシル置換基を含むフェニル環から生じる薬理活性への起因性が分析された。非置換フェニル環（C2-01）、あるいはプロモ、クロロ、およびヒドロキシルなどのフェニル環上の種々の置換基のいずれかから構成され、フェニル環周辺の様々な位置に配意する、初期の類似体群が、合成された。化学構造の詳細を、表3に記載する。

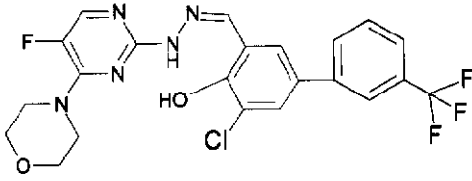
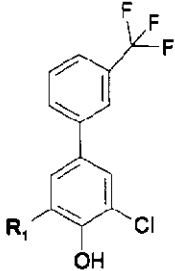
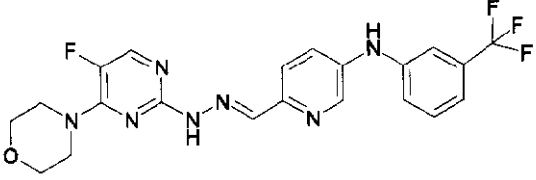
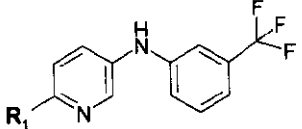
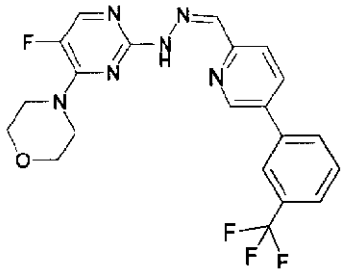
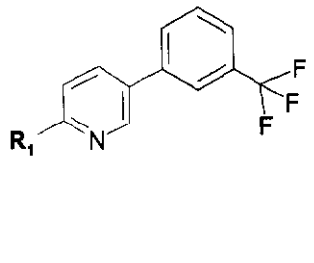
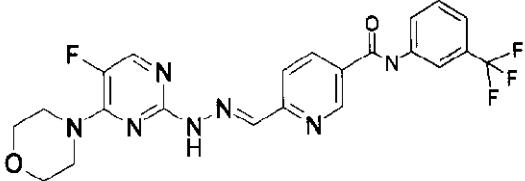
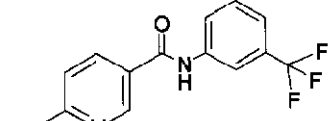
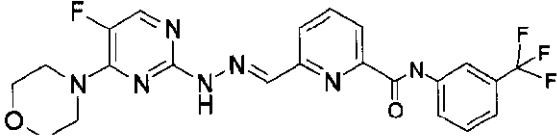
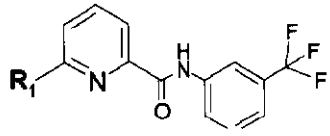
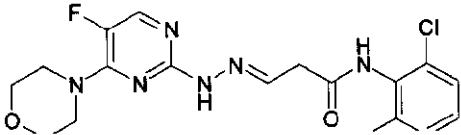
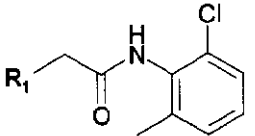
20

【0253】

【表 3 A】

表 3 : C 2 化合物の最適化			
	$R_1 =$ 		
C 2			10
C 2 - 2 7			
C 2 - 2 1			20
C 2 - 0 1			
C 2 - 0 2			30
C 2 - 0 5			
C 2 - 8 6			40

【表 3 B】

C 2 - 8 7			10
C 2 - 1 0 9			
C 2 - 1 1 2			20
C 2 - 1 2 1			30
C 2 - 1 2 2			
C 2 - 1 2 8			40

【 0 2 5 4 】

図 1 7 に示される通り、これらの化合物は、フェノレスポンス [phenoresponse] に基づく細胞性アッセイ系でその後検査された。図 1 8 に示される通り、各化合物はまた、標準無細胞タンパク質キナーゼ自己リン酸化アッセイにおいて 20 μM の濃度で検査された。図 1 7 および図 1 8 の比較で示される通り、フェノレスポンス [phen

o r e s p o n s e] に基づく (細胞性) アッセイ系の活性と、無細胞精製タンパク質キナーゼ己燐酸化アッセイの対応する活性の間には、特筆すべき、本質的に完全な定性相関関係があった。

【0255】

本発明の範囲を超えるが、p 2 1 0^{B c r - A b 1 - T 3 1 5 I} 標的に対する効果の向上と同時に、対照野生型 B a / F 3 非変換細胞 (p 2 1 0^{B c r - A b 1 - w t} あるいは p 2 1 0^{B c r - A b 1 - T 3 1 5 I} を発現しない) との交差反応性の制限に関する種々の医療化学上の目的のため、ならびに選択性の改善、患者の可能性のある副作用の最小化を目的として、上述した同一のフェニル環に対し、付随化学修飾が実施された。図 1 7 および 1 8、また表 3 が共に示す通り、合成および検査された付随化合物は、C 2 - 1 0 9、C 2 - 1 1 2、C 2 - 1 2 2、および C 2 - 1 2 8 を含む。図 1 7 および 1 8 の詳細比較は、細胞アッセイ系で陽性結果を得る全ての化合物が、無細胞系においてもタンパク質キナーゼ抑制活性を呈する一方、フェノレスポンス [p h e n o r e s p o n s e] に基づく細胞性アッセイ系で本質的に非活性であった化合物は、無細胞系でも本質的に非活性であったことを示す。これらの結果は、フェノレスポンス [p h e n o r e s p o n s e] に基づく細胞性アッセイ系で抑制活性を示す化合物は、無細胞精製タンパク質キナーゼ自己リン酸化アッセイで獲得された結果と完全に定性的に一致したことを、結論的に示す。

10

【0256】

さらに、無細胞アッセイの結果およびフェノレスポンス [p h e n o r e s p o n s e] に基づく細胞性アッセイの結果を比較して、相対的に少しの差がある場合 (例えば、フェノレスポンス [p h e n o r e s p o n s e] に基づく細胞系よりも、無細胞アッセイにおいてより高い効果を有すると思われる化合物 C 2 - 1 2 2 を参照せよ)、そのような差は、従来の無細胞アッセイ系と比較して、所与化合物の i n v i v o 効能を予測する細胞性アッセイ系の能力の向上を強調する。従来の無細胞スクリーンを利用して、C 2 - 1 2 2 が重要な化合物であると考慮される場合もあるが、フェノレスポンス [p h e n o r e s p o n s e] に基づくアッセイに基づき、検査済みのその他一部の化合物よりも効力が低いと即座に除外される。無細胞放射性リガンドあるいはその他の結合アッセイに依存および信頼することなく、細胞系を用いるこの種のリード最適化方法については、従来技術において現在まで報告はされていない。

20

30

【0257】

要するに、本発明は、対応する標的をヒットする化合物の能力を反復して無細胞 i n v i t r o 検査する必要性を代替するリード最適化の強力かつ迅速な方法を、熟練研究者に提供する。したがって、最適化プロセスは、フェノレスポンス [p h e n o r e s p o n s e] に基づくアッセイ系の結果を実質上完全に信頼して実施され、反復確認無細胞アッセイ決定の必要性を省く。熟練研究者が決定した場合、そのような確認実験を実施してもよいが、上記に示される結果が明白に示すように、そのような実験は該方法においては通常必要ない。

【0258】

熟練研究者は、放射性リガンド結合アッセイ、E L I S A、リガンド結合アッセイ、あるいは細胞性アッセイであろうと、いかなる種類あるいは性質のアッセイ系も偽陽性結果が出ることを、十分認識している。該アッセイ系は、驚くべきほど頑強である一方、偽陽性結果の可能性を拭いきることはできず、熟練研究者は、異常結果の独立検証は実際優れた科学的手段であり、適切な場合に考慮されるべきであることを承知している。

40

【0259】

実施例 3 : タンパク質モジュレーターのフェノレスポンス [p h e n o r e s p o n s e] に基づく解析
本発明のフェノレスポンス [p h e n o r e s p o n s e] に基づくアッセイ系は、異なる複数の標的タンパク質を異なる程度に抑制あるいは活性する能力に関して、所与化合物

50

の生物活性を解析するために使用することができる。例えば、ある場合、熟練当業者は、追加タンパク質は異なるが、標的 P O I に非常に関連していると公知されている場合、所与標的タンパク質のモジュレーターを同定あるいは最適化することに関心を持つこともある。そのようなタンパク質ファミリーは、DNA およびアミノ酸配列レベルの両方で高い同族性を共有する 2 つ以上の構成員から構成されるかもしれないが、該ファミリーの構成員は、細胞内で異なる機能を有する可能性がある。本明細書に記載されるフェノレスポンス [p h e n o r e s p o n s e] に基づくアッセイ系を繰り返し適用することで、異なるファミリーの構成員をそれぞれ発現する個別被検細胞を作製し、1 つの特異ファミリーの構成員に選択された化合物を同定あるいは最適化するために、対応する定義されたフェノレスポンス [p h e n o r e s p o n s e] と 3 あるいは 4 あるいはそれ以上の異なる披見細胞株を活用することができるであろう。

10

【 0 2 6 0 】

本発明のさらに別の実施形態において、熟練当業者はまた、単一の被検細胞（あるいは被検細胞株）で 2 あるいは 3 あるいは 4 個までも異なるタンパク質標的を発現し、所与タンパク質ファミリーの個別アイソザイムの中で選択的ではない化合物を同定するのに有用なフェノレスポンス [p h e n o r e s p o n s e] に基づくアッセイ系を作製するよう選択することもある。ある治療状況において、個別ファミリーの構成員の中で選択性の欠如が望ましいこともある。例えば、イブプロフェンは、立証済みである、低コスト、安全かつ効果的な非ステロイド系抗炎症剤であり、シクロオキシゲナーゼ 1 (C O X - 1) と C O X - 2 ファミリーの構成員を大きく区別しない。一部の場合、そのように区別されないことが有益であり、過度に選択的な化学製剤の使用による特定の望ましくない副作用の発生率を減少させる。

20

【 0 2 6 1 】

そのような標的が同一タンパク質ファミリーの構成員であるかどうかに関わらず、特定の関連タンパク質標的を抑制あるいは活性する能力に関する、所与化合物の生物学的効果の解析は、所与化学製剤の分子および細胞機構活動を理解する観点から、実質上の価値を有する。例えば、イマチニブの場合、化合物は P 2 1 0 B c r / A b l タンパク質 (p 2 1 0 ^{B c r - A b l - w t}) の野生型を抑制するだけでなく、c - k i t 癌タンパクと交差反応および抑制することもできる。本発明の背景の項に記載される通り、小腸に現れる癌種である消化管間質腫瘍 (G I S T) が k i t 活性により派生され、イマチニブ治療にも同様に反応性を有するために (N E J M 論文)、k i t 癌タンパクの交差反応抑制は予期しない効果である。したがって、その他の関連タンパク質とのそのような交差反応性は、必ずしも薬剤の毒性の関連があるとは限らない。一部の場合、そのような交差反応性は、治療的效果を有することもある。

30

【 0 2 6 2 】

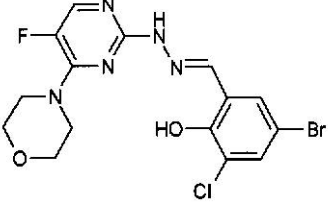
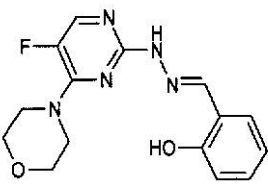
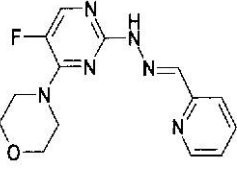
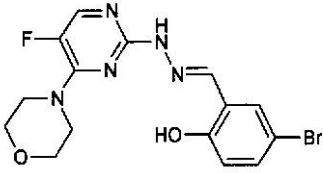
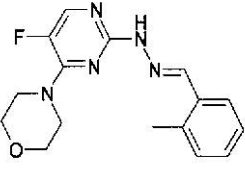
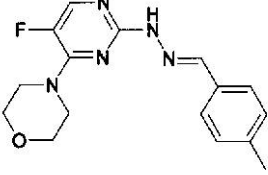
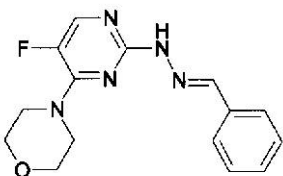
さまざまな化学構造に対応する本発明の代表的な化合物が、本書において説明される細胞レベルアッセイ系 (実施例 1 参照) で試験され、表 4 に示されるように、活性度区分を割り当てられた。割り当てられた活性度の区分は、以下の意味を表わし、そこで、特定の細胞株に対する I C ₅₀ は、特定の化合物が前記細胞レベルのアッセイ系でその細胞株の増殖を 5 0 % 抑制する濃度である。対象の細胞株において、I C ₅₀ 値が 3 0 0 n M (3 0 0 ナノモル) 未満であった試験化合物は「 A 」化合物の区分を割り当てられた。I C ₅₀ 値が 1 μ M (1 ミクロモル) 未満であった試験化合物は「 B 」化合物の区分を割り当てられた。I C ₅₀ 値が 1 0 μ M (1 0 ミクロモル) 未満であった試験化合物は「 C 」化合物の区分を割り当てられた。I C ₅₀ 値が 1 0 μ M (1 0 ミクロモル) 以上であった試験化合物は「 D 」化合物の区分を割り当てられた。

40

【 0 2 6 3 】

【表 4 A】

表 4

構造	w t B a F 3	T 3 1 5 I
	B	A
	C	C
	B	B
	B	B
	D	D
	D	D
	D	D

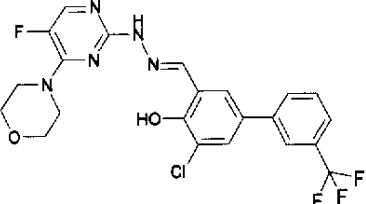
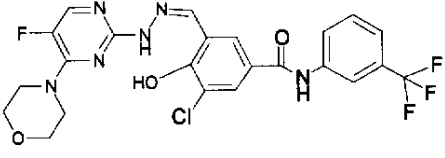
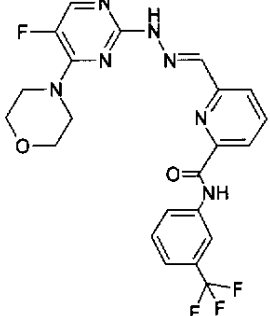
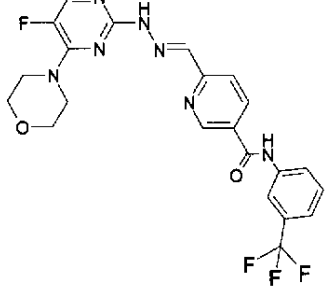
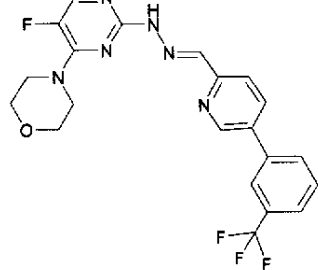
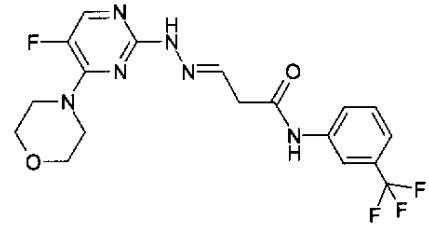
10

20

30

40

【表 4 B】

構造	w t B a F 3	T 3 1 5 I
	B	A
	B	B
	D	D
	C	B
	B	B
	D	D

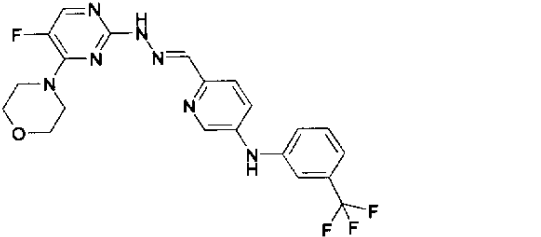
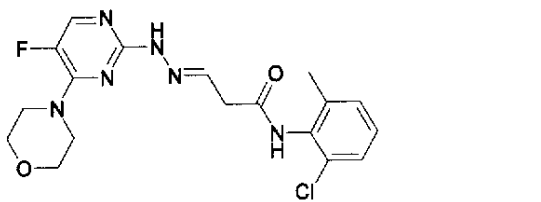
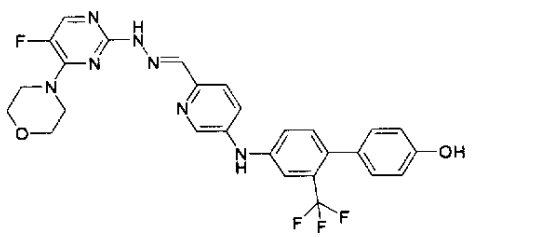
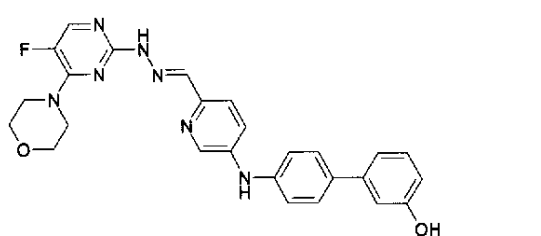
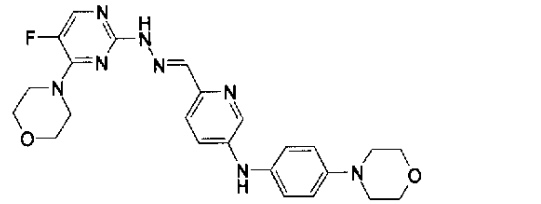
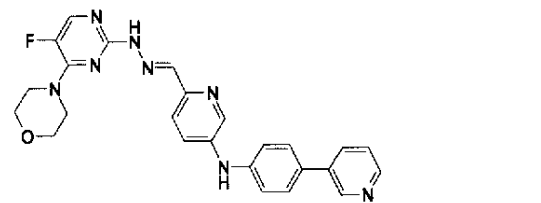
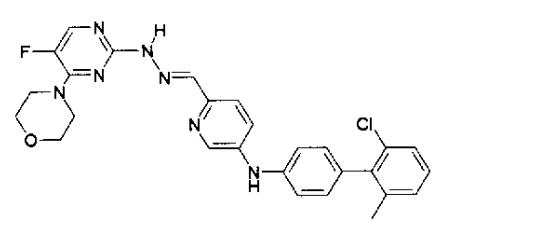
10

20

30

40

【表 4 C】

構造	w t B a F 3	T 3 1 5 I
	A	A
	D	D
	A	A
	A	A
	B	B
	B	A
	A	A

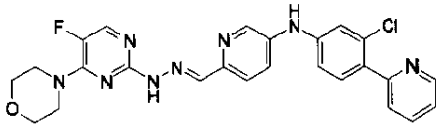
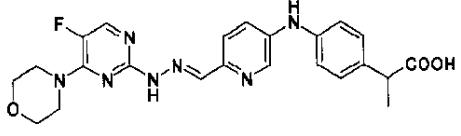
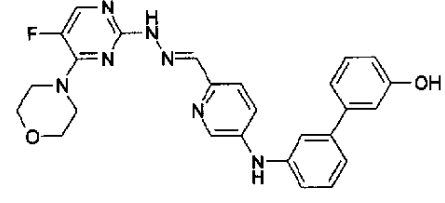
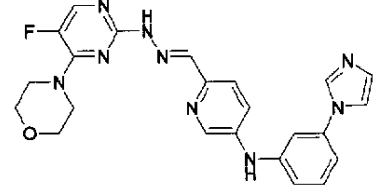
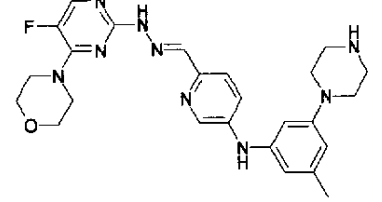
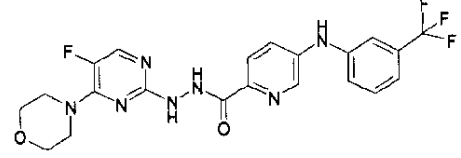
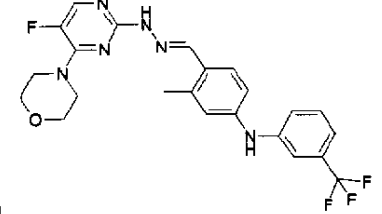
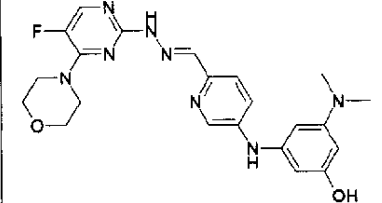
10

20

30

40

【表 4 D】

構造	w t B a F 3	T 3 1 5 I
	B	B
	D	D
	B	A
	B	B
	C	B
	B	B
	D	D
	C	B

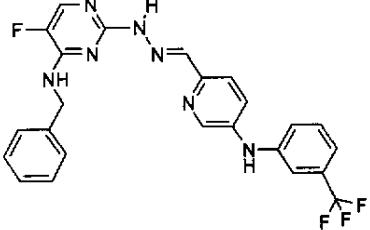
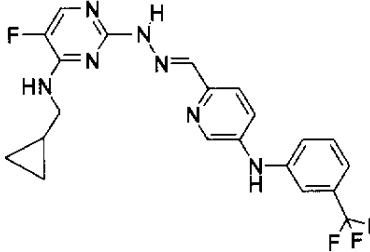
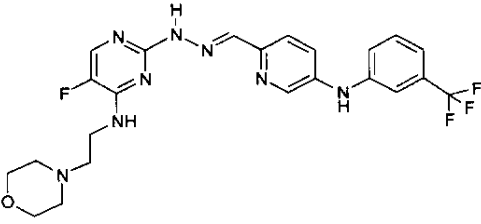
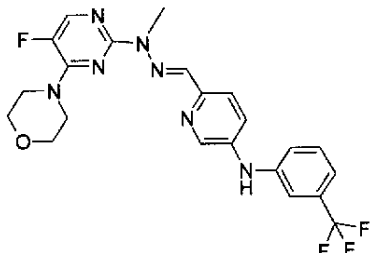
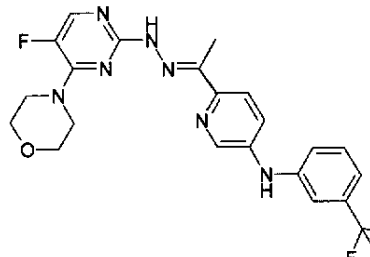
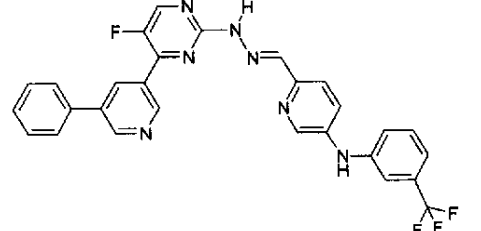
10

20

30

40

【表 4 E】

構造	w t B a F 3	T 3 1 5 I
	A	A
	A	A
	A	A
	A	A
	A	A
	B	B

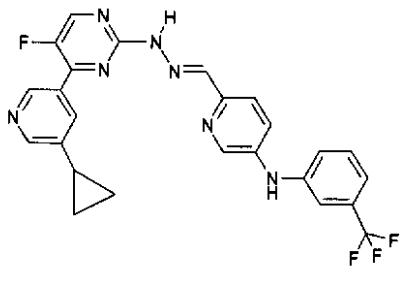
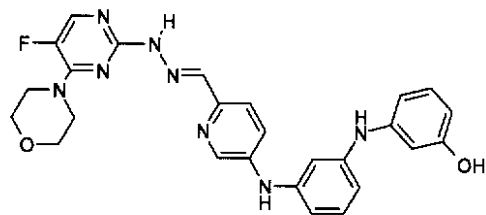
10

20

30

40

【表 4 F】

構造	w t B a F 3	T 3 1 5 I
	C	C
	B	B

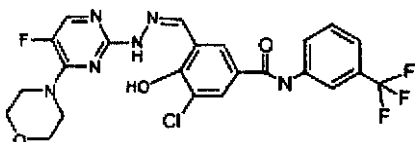
10

【 0 2 6 4 】

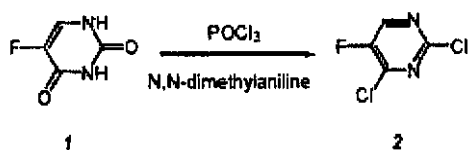
20

【 化 1 1 1 】

実施例 4 :



反応スキーム :



30

【 0 2 6 5 】

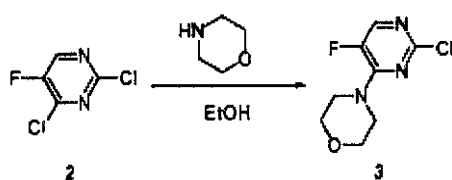
実験の詳細：化合物 1 (25 g) と、N, N - ジメチルアニリン (24.2 g) の混合物を POCl_3 (110 mL) で 5 時間還流した。 POCl_3 を減圧下で蒸発させることにより除去し、残留物を氷水 (500 g) に注意深く注ぎ、1 時間攪拌した。次に混合物をろ過し、固形物を水で洗浄し、黄色の固形物として化合物 2 を得た。

【 0 2 6 6 】

40

【 化 1 1 2 】

2. 反応スキーム :



【 0 2 6 7 】

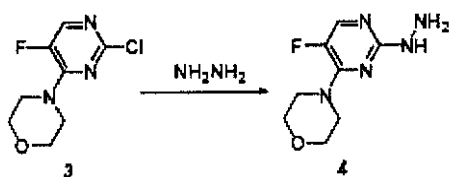
50

実験の詳細：化合物 2 (1 . 0 4 g) のエタノール (1 5 m l) 溶液に、 1 . 0 8 g (2 当モル) のモルヒネを - 1 0 で 1 5 分間滴下した。水 (5 0 m l) で冷却、希釈後、ろ過して、黄色の粉末状の化合物 3 を得た。

【 0 2 6 8 】

【 化 1 1 3 】

3. 反応スキーム：



10

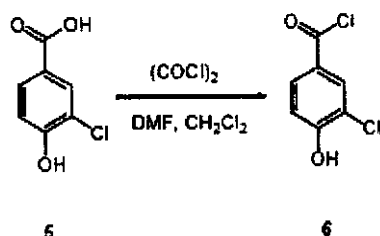
【 0 2 6 9 】

実験の詳細： 1 . 1 g の化合物 3 に、 8 m l の $\text{NH}_2\text{NH}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ を加えた。混合物を 2 時間還流した。冷却、ろ過後、粗製物を得た。カラムクロマトグラフィーによる精製により、淡黄色の固体として、精製化合物 4 を得た。

【 0 2 7 0 】

【 化 1 1 4 】

4. 反応スキーム：



20

【 0 2 7 1 】

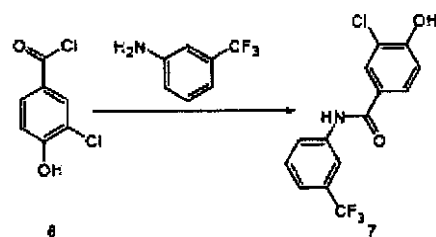
実験の詳細：ジクロロメタン 2 0 m l 中の化合物 5 (1 . 0 g 、 1 . 0 当モル) とジメチルホルムアミド (DMF) (0 . 0 5 g 、 触媒量) 溶液に、 $(\text{COCl})_2$ (0 . 8 1 g 、 1 . 1 当モル) を滴下した。反応混合物を室温で 2 時間攪拌し、次に濃縮して、 1 . 2 g の化合物 6 の粗製物を得た。該粗製物は、さらに精製することなく、次のステップで用いられた。

30

【 0 2 7 2 】

【 化 1 1 5 】

5. 反応スキーム：



40

【 0 2 7 3 】

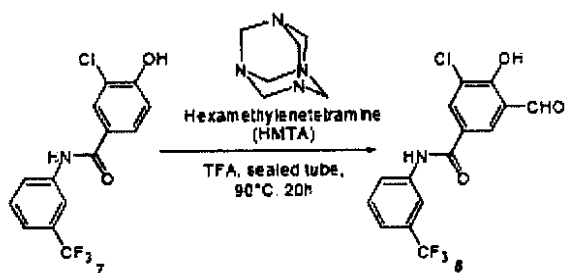
実験の詳細：ジクロロメタン 2 0 m l 中の化合物 6 の粗製物 (1 . 2 g 、 1 . 0 当モル) に、 3 - トリフルオロメチル - フェニルアミン (0 . 9 4 g 、 1 . 0 当モル) およびトリエチルアミン (0 . 7 1 g 、 1 . 2 当モル) を加えた。反応混合物を室温で一晩攪拌し、 1 N の NaOH 溶液、 1 N の HCl 溶液、および食塩水で洗浄した。有機層を回収し、 Na_2SO_4 上で乾燥し、濃縮して化合物 7 の粗製物を得た。カラムクロマトグラフィーによる精製後、 1 . 1 g の化合物 7 を得た。

50

【 0 2 7 4 】

【 化 1 1 6 】

6. 反応スキーム :



10

【 0 2 7 5 】

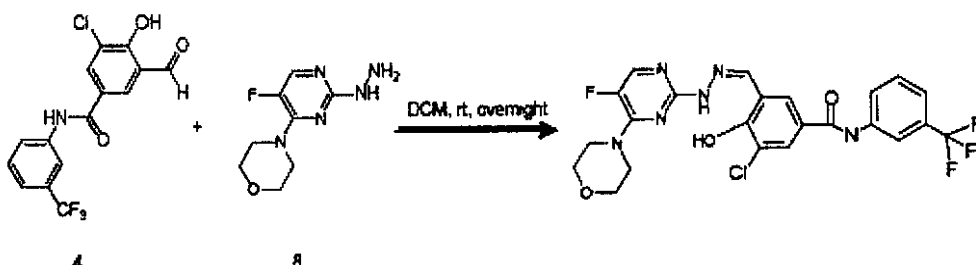
実験の詳細：化合物 7 (0.3 g、1.0 当モル) および 3 mL のトリフルオロ酢酸にヘキサメチレンテトラミン (0.53 g、4.0 当モル) を加えた。反応混合物を直ちに密閉し、90 で 20 時間加熱した。冷却後、反応化合物を 1 N の NaOH 溶液で pH 8 に調整し、ジクロロメタンで抽出し、有機層を乾燥、濃縮して、茶色の固形物を得た。分取薄層クロマトグラフィー (TLC) によって精製し、黄色の固体として、化合物 8 を得た。

【 0 2 7 6 】

20

【 化 1 1 7 】

7. 反応スキーム :



30

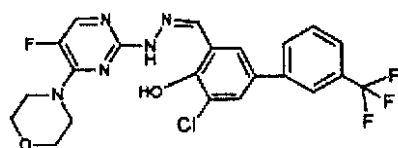
【 0 2 7 7 】

実験の詳細：5 mL ジクロロメタン中の化合物 4 (30 mg、1.0 当モル) および化合物 8 (19 mg、1.0 当モル) の混合物を室温で一晩攪拌した。沈殿物を回収し、ジクロロメタンで十分に洗浄、真空下で乾燥して、所望の化合物を得た。

【 0 2 7 8 】

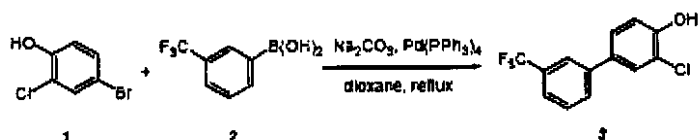
【 化 1 1 8 】

実施例 5 :



40

1. 反応スキーム :



【 0 2 7 9 】

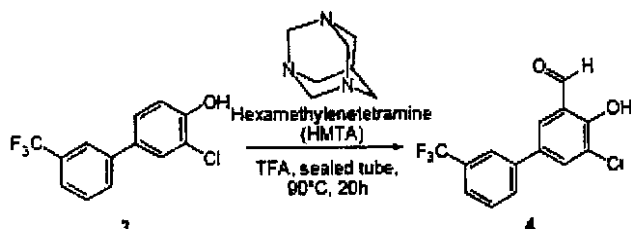
50

実験の詳細：15 mL のジオキサン中の化合物 1 (1.0 g、1.0 当モル)、化合物 2 (0.92 g、1.0 当モル)、 Na_2CO_3 (0.77 g、1.5 当モル) の混合物に、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0.56 g、0.1 当モル) を加え、反応混合物を N_2 下で 16 時間還流した。冷却後、混合物をろ過し、ろ過物を蒸発により乾燥させ、カラムクロマトグラフィーによって精製して、化合物 3 を得た。

【0280】

【化119】

2. 反応スキーム：



10

【0281】

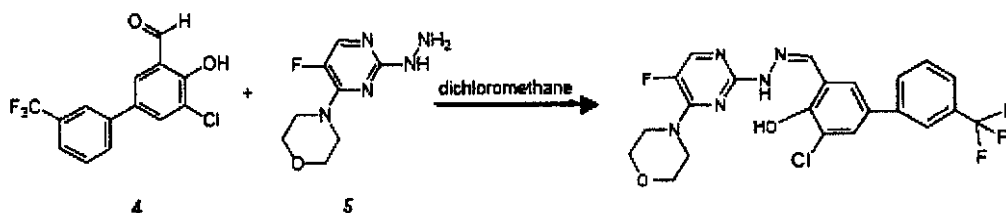
実験の詳細：化合物 3 (0.3 g、1.0 当モル) および 3 mL のトリフルオロ酢酸の混合物に、ヘキサメチレンテトラミン (0.62 g、4.0 当モル) を加えた。反応混合物を直ちに密閉し、90 で 20 時間加熱した。冷却後、反応混合物を 1 N の NaOH で pH 8 に調整し、ジクロロメタンで抽出して、有機層を乾燥、濃縮して、茶色の固形物を得た。分取薄層クロマトグラフィー (TLC) によって精製し、黄色の固体として、化合物 4 を得た。

20

【0282】

【化120】

3. 反応スキーム：



30

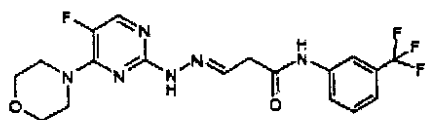
【0283】

実験の詳細：5 mL のジクロロメタン中の化合物 4 (30 mg、1.0 当モル) および化合物 5 (19 mg、1.0 当モル) の混合物を室温で一晩攪拌した。沈殿物を回収し、ジクロロメタンで洗浄、真空下で乾燥して、所望の化合物を得た。

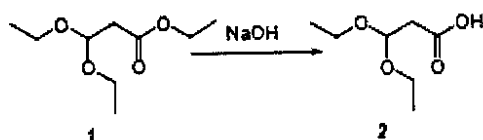
【0284】

【化 1 2 1】

実施例 6



1. 反応スキーム：



10

【0 2 8 5】

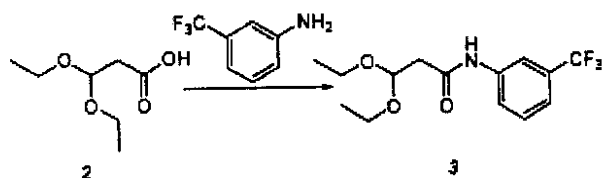
実験の詳細：10 mL のメタノール中の化合物 1 (0.6 g、1.0 当モル) の溶液に 1 N の NaOH 溶液を 4 mL 加え、混合物を室温で一晩攪拌した。溶媒を蒸発させ、残留物を 5% クエン酸で pH 6 まで酸性化し、ジクロロメタンで抽出した。有機層を乾燥、濃縮して、化合物 2 を得た。

【0 2 8 6】

【化 1 2 2】

20

2. 反応スキーム：



【0 2 8 7】

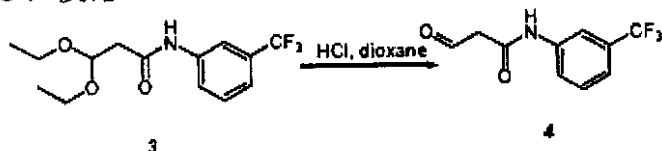
実験の詳細：10 mL のジクロロメタン中の、化合物 2 (0.4 g、1.0 当モル)、トリフルオロメチルフェニルアミン (0.39 g、1.0 当モル)、EDC (0.71 g、1.5 当モル)、HOBT (33 mg、0.1 当モル) 混合物を室温で一晩攪拌した。混合物を 1 N の NaOH 溶液および水で洗浄して、ジクロロメタンで抽出した。有機層を Na_2SO_4 上で乾燥し、乾固するまで濃縮し、カラムクロマトグラフィーで精製して化合物 3 を得た。

30

【0 2 8 8】

【化 1 2 3】

3. 反応スキーム：



40

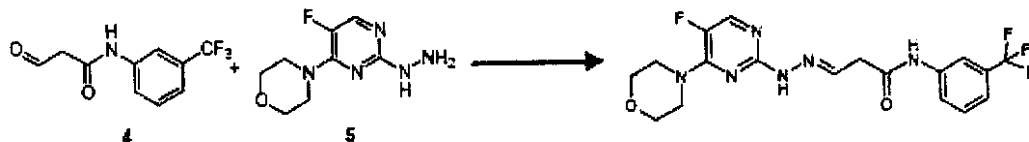
【0 2 8 9】

実験の詳細：10 mL のジオキサン中の化合物 3 (0.2 g、1.0 当モル) 溶液を 4 mL の 1 N の HCl で処理し、混合物を 60 °C で 2 時間加熱した。冷却後、 NaHCO_3 を加えて pH を 8 に調整した。混合物をジクロロメタンで抽出し、有機層を水で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥して、蒸発乾固した。粗製物をカラムクロマトグラフィーで精製し、化合物 4 を得た。

【0 2 9 0】

【化124】

4. 反応スキーム：



【0291】

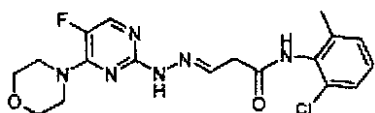
実験の詳細：5 mL のジクロロメタン中の化合物 4 (40 mg、1.0 当モル) および化合物 5 (30 mg、1.0 当モル) の混合物を室温で一晩攪拌した。混合物を濃縮、乾燥し、分取高速液体クロマトグラフィー (HPLC) により精製して、所望の化合物を得た。

10

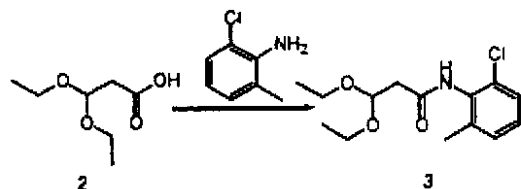
【0292】

【化125】

実施例 7



1. 反応スキーム：



20

【0293】

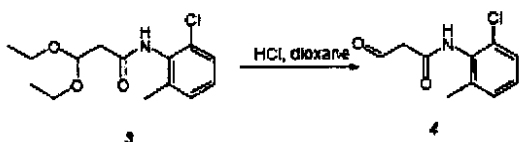
実験の詳細：10 mL のジクロロメタン中の化合物 2 (0.3 g、1.0 当モル)、2-クロロ-6-メチル-フェニルアミン (0.26 g、1.0 当モル)、EDC (0.53 g、1.5 当モル)、HOBT (25 mg、0.1 当モル) の混合物を室温で一晩攪拌した。混合物を 1 N の NaOH 溶液で洗浄し、ジクロロメタンで抽出した。有機層を Na₂SO₄ 上で乾燥、濃縮乾固し、カラムクロマトグラフィーで精製して、化合物 3 を得た。

30

【0294】

【化126】

2. 反応スキーム：



40

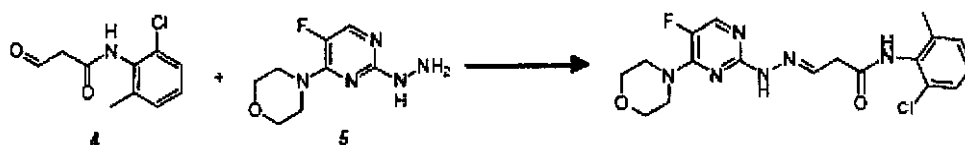
【0295】

実験の詳細：10 mL のジオキサン中の化合物 3 (0.2 g、1.0 当モル) の溶液を 4 mL、1 N の HCl で処理し、混合物を 60 で 2 時間加熱した。冷却後、NaHCO₃ を加えることにより、pH を 8 に調整した。混合物をジクロロメタンで抽出し、有機層を水で洗浄、Na₂SO₄ で乾燥し、蒸発乾固した。粗製物をカラムクロマトグラフィーで精製し、化合物 4 を得た。

【0296】

【化127】

3. 反応スキーム:



【0297】

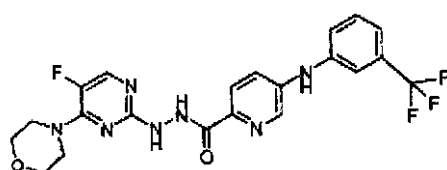
実験の詳細: 5 mL のジクロロメタン中の化合物 4 (40 mg、1.0 当モル) および化合物 5 (30 mg、1.0 当モル) の混合物を室温で一晩攪拌した。混合物を濃縮乾燥し、分取高速液体クロマトグラフィー (HPLC) により精製して、所望の化合物を得た。

10

【0298】

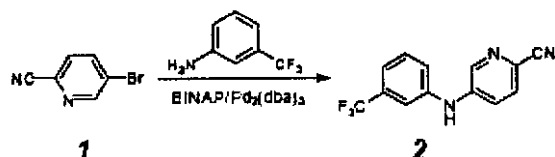
【化128】

実施例 8



20

1. 反応スキーム:



【0299】

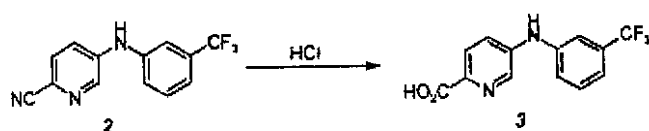
実験の詳細: 100 mL トルエン中の 5 - プロモ - 2 - シアノピリジン 1 g (5.5 ミリモル)、3 - (トリフルオロメチル) アニン 0.97 g of (6.05 ミリモル、1.1 等モル) の溶液に 3 当モルの t - BuONa、0.2 当モルの BINAP、および 0.1 当モルの Pd₂(dba)₃ を加えた。次いで、溶液を一晩加熱、還流した。反応を LC/MS によって監視した。揮発性成分を減圧下で除去した。粗製物をフラッシュクロマトグラフィーで精製し、化合物 2 を得た。

30

【0300】

【化129】

2. 反応スキーム:



40

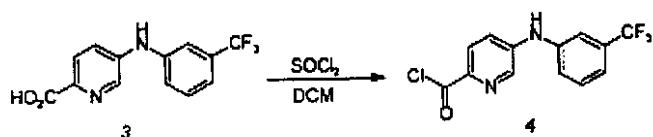
【0301】

反応の詳細: 20 mL の濃縮 HCl に 250 mg (0.95 ミリモル) の化合物 2 を加え、次いで、出発物質が消失するまで、加熱、還流した。混合物を減圧下で濃縮して、精製することなく、黄色の固体として化合物 3 を得た。

【0302】

【化130】

3. 反応スキーム：



【0303】

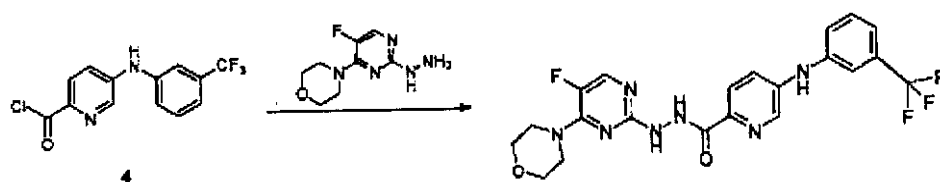
実験の詳細：0.5 mLの二塩化チオニルに3 mL中の50 mg (0.18ミリモル)の化合物3溶液を加えた。混合物を3時間加熱、攪拌した。最後に、溶液を減圧下で蒸発させた。化合物4が得られ、精製せずに、次のステップで用いられた。

10

【0304】

【化131】

4. 反応スキーム：



20

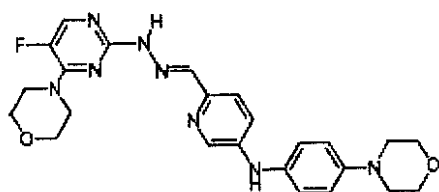
【0305】

実験の詳細：5 mLのジクロロメタン (DCM) 中の、50 mgの化合物4および43 mg (1.2等モル)のヒドラジン溶液を25℃で3時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、残留物を分取高速液体クロマトグラフィー (HPLC) により精製して、所望の化合物を得た。

【0306】

【化132】

実施例9



30

1. 反応スキーム：



40

【0307】

実験の詳細：酢酸 (1200 mL) 中の、化合物1 (25 g、0.145モル) および SeO_2 (27.5 g、0.247モル)の懸濁液を12時間加熱、還流した。反応混合物を減圧下で濃縮して、乾燥した。残留物を水に溶解して、 K_2CO_3 を加えることにより、pHを9とした。結果の混合物を酢酸エチル (100 mL x 3) で抽出した。一つに混ぜ合わせた酢酸エチルを Na_2SO_4 上で乾燥した。 Na_2SO_4 をろ過して除去し、ろ液を減圧下で濃縮して、粗製物2を得、精製することなく、次のステップで用いられた。

【0308】

【化133】

2. 反応スキーム：



【0309】

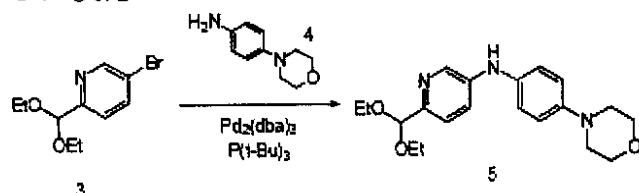
実験の詳細：エタノールオルトギ酸トリメチル（10 mL）中で調整した上記2の溶液を4時間還流した。溶媒を除去後、残留物をカラムにより分離して、油状の生成物3を得た。

10

【0310】

【化134】

3. 反応スキーム：



20

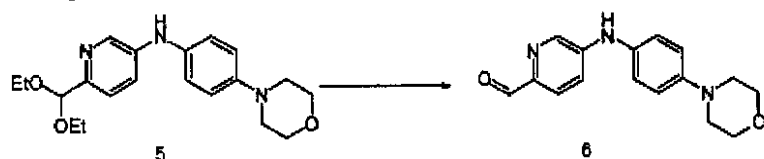
【0311】

実験の詳細：トルエン（15 mL）中の、攪拌し、ガスを除去した化合物3（73 mg、0.28ミリモル）および化合物4（50 mg、0.28ミリモル）、および、 tBuONa （27 mg、0.56ミリモル）およびBINAP（70.4 mg、1.12ミリモル）の混合物に N_2 雰囲気下で $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ （26 mg、0.028ミリモル）を加え、80 で48時間攪拌した。固形物をろ過、除去後、ろ液を濃縮して粗製物5を得、精製することなく、次のステップで用いた。

【0312】

【化135】

4. 反応スキーム：



30

【0313】

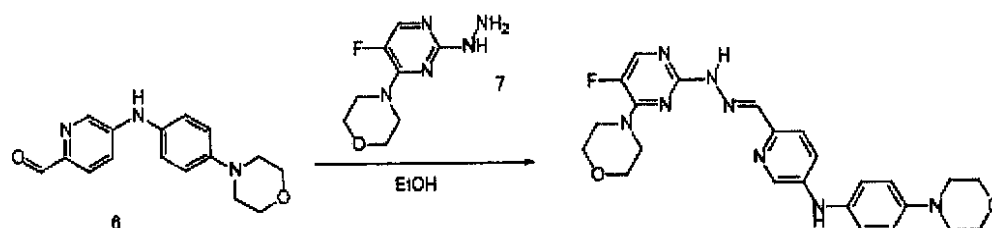
実験の詳細：ジクロロメタン（10 mL）中の化合物5（335 mg、0.1ミリモル）溶液を-30 で、 N_2 雰囲気下、 BBr_3 （146 mg、0.6 mmol）により処理し、次いで、室温で4時間攪拌した。反応物を氷水に注ぎ、 Na_2CO_3 を加えることにより調製した。結果の混合物をジクロロメタン（25 mL × 3）で抽出し、一つに混ぜ合わせた有機層を Na_2SO_4 上で乾燥した。 Na_2SO_4 をろ過、除去後、ろ液を濃縮し、粗製物6を得、精製することなく、次のステップで使用した。

40

【0314】

【化136】

5. 反応スキーム：



10

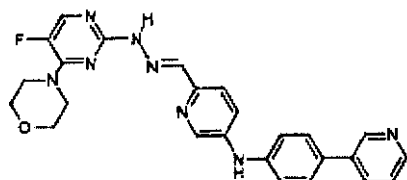
【0315】

実験の詳細：無水 CH_2Cl_2 (300 mL)中の化合物6 (27.74 mg、0.1ミリモル)および化合物7 (21 mg、0.1ミリモル)の溶液を還流下で6時間攪拌した。溶媒を減圧下で除去した。残留物を分取薄層クロマトグラフィー (TLC)で分離して、所望の化合物を得た。

【0316】

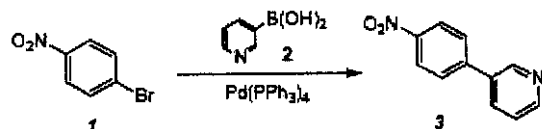
【化137】

実施例10



20

1. 反応スキーム：



30

【0317】

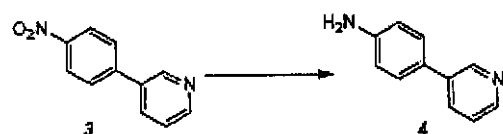
実験の詳細：攪拌し、ガスを除去したDMF (50 mL)と Na_2CO_3 水溶液 (20 mL、2 M)中の化合物1 (5 g、25ミリモル)および化合物2 (3.4 g、27ミリモル)の混合物に、 N_2 雰囲気下で $\text{Pd}_2(\text{d}b\text{b}f)_3$ (26 mg、0.028ミリモル)を加え、100で18時間攪拌した。室温まで冷却し、固形物をろ過により除去した後、ろ液を酢酸エチル (200 mL)で抽出した。有機層を濃縮、乾燥した。残留物をカラムで精製して、生成物3を得た。

【0318】

【化138】

40

2. 反応スキーム：



【0319】

実験の詳細：メタノール (80 mL)と H_2O (20 mL)中の、化合物3 (2 g、0.1モル)および $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ (5.2 g、0.3モル)の混合物を、3時間加熱、還流した。反応物を減圧下で濃縮して乾燥した。残留物を水に溶解し、次いで、酢酸エチル (150 mL)によって抽出した。有機層を食塩水で2度洗浄し、 Na_2SO_4 上で

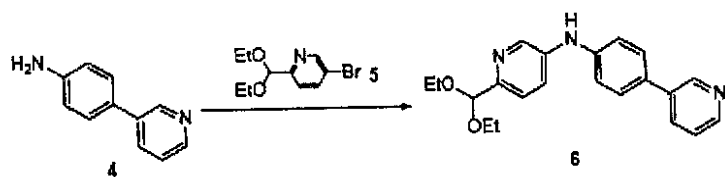
50

乾燥した。Na₂SO₄をろ過して除去した後、ろ液を濃縮して、生成物4を得た。

【0320】

【化139】

3. 反応スキーム：



10

【0321】

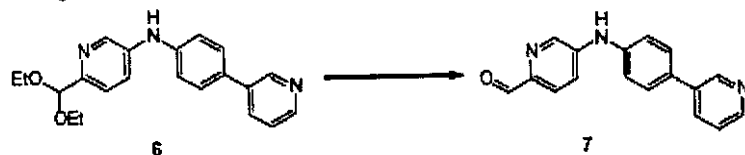
実験の詳細：攪拌し、ガスを除去した、トルエン（25 mL）中の化合物5（228 mg、88ミリモル）および化合物4（150 mg、88ミリモル）、および、t BuONa（170 mg、176ミリモル）およびBINAP（210 mg、176ミリモル）の混合物に、N₂雰囲気下で、Pd₂(dba)₃（79 mg、0.88ミリモル）を加え、80 で48時間攪拌した。固形物をろ過、除去後、ろ液を濃縮し、粗製物6を得た。

【0322】

【化140】

20

4. 反応スキーム：



【0323】

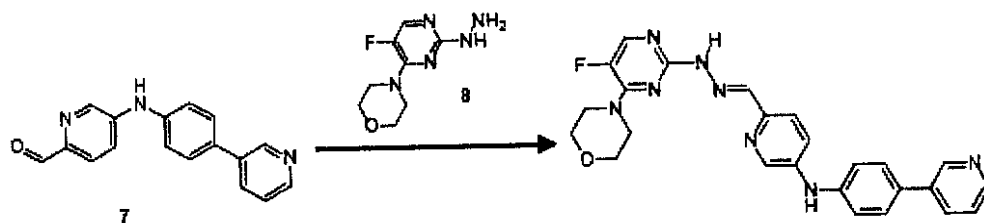
実験の詳細：ジクロロメタン（20 mL）中の化合物6（140 mg、4ミリモル）の溶液を、-30 で、N₂雰囲気下、BBr₃（600 mg、10.6ミリモル）で処理し、次いで、室温で4時間攪拌した。反応物を氷水に注ぎ、Na₂CO₃を加えることにより、pHを9とした。結果の混合物をジクロロメタン（25 mL × 3）で抽出し、1つに混ぜ合わせた有機層をNa₂SO₄上で乾燥した。Na₂SO₄をろ過、除去した後、ろ液を濃縮して乾燥した。残留物をカラムで精製して、生成物7を得た。

30

【0324】

【化141】

5. 反応スキーム：



40

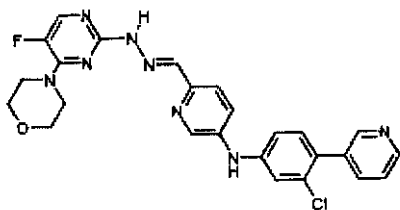
【0325】

実験の詳細：無水CH₂Cl₂（300 mL）中の化合物7（98 mg、0.36ミリモル）および化合物8（64 mg、0.3ミリモル）の溶液を還流下で6時間攪拌した。溶媒を減圧下で除去した。残留物を分取薄層クロマトグラフィー（TLC）で分離して、所望の化合物を得た。

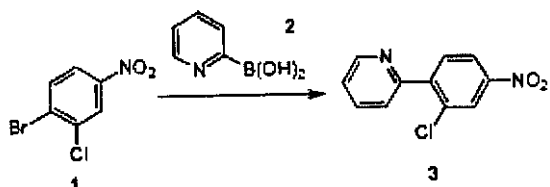
【0326】

【化142】

実施例11



1. 反応スキーム



10

【0327】

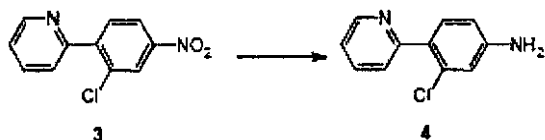
実験の詳細：攪拌し、ガスを除去したDMF（50 mL）と Na_2CO_3 水溶液（20 mL、2 M）中の化合物1（5.9 g、25ミリモル）および化合物2（3.3 g、27ミリモル）の混合物に、 N_2 雰囲気下で $\text{Pd}_2(\text{d}b\text{b}f)_3$ （26 mg、0.028ミリモル）を加え、100 で18時間攪拌した。室温まで冷却し、固形物をろ過により除去した後、ろ液を酢酸エチル（200 mL）で抽出した。有機層を濃縮、乾燥した。残留物をカラムで精製して、粗製物3を得、精製することなく、次のステップで使用した。

20

【0328】

【化143】

2. 反応スキーム：



30

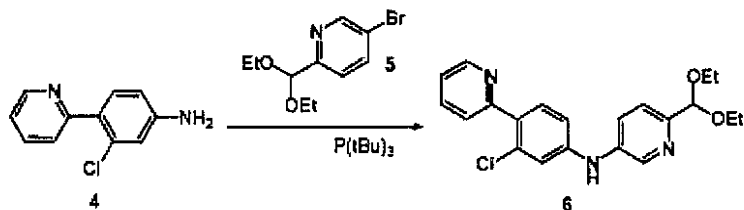
【0329】

実験の詳細：エタノール（200 mL）中の、3（6.5 g、27.9ミリモル）および $\text{Pd}(\text{OH})_2$ （10%、0.5 g）の混合物を、水素雰囲気下（20 psi）、室温で2時間攪拌した。触媒をろ過、除去し、ろ液を真空下で除去し、無色で油状の生成物4を得た。

【0330】

【化144】

3. 反応スキーム：



40

【0331】

実験の詳細：攪拌し、ガスを除去した、トルエン（25 mL）中の化合物4（406 mg、2.0ミリモル）および化合物5（520 mg、2.0ミリモル）、および、 $t\text{BuONa}$ （170 mg、1.76ミリモル）およびBINAP（210 mg、1.76ミリモル）

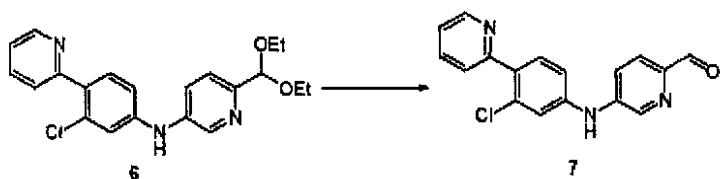
50

の混合物に、 N_2 雰囲気下で、 $Pd_2(dba)_3$ (79 mg、0.88ミリモル) を加え、80 で48時間攪拌した。固形物をろ過、除去後、ろ液を濃縮し、粗製物6を得、精製することなく、次のステップで使用した。

【0332】

【化145】

4. 反応スキーム：



10

【0333】

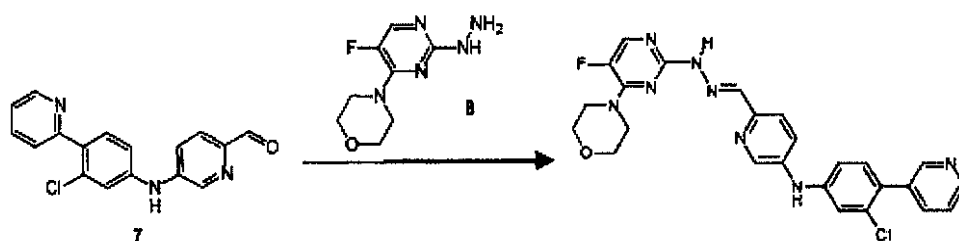
実験の詳細：ジクロロメタン(20 mL)中の化合物6(383 mg、10ミリモル)の溶液を、-30 で、 N_2 雰囲気下、 BBr_3 (600 mg、10.6ミリモル) で処理し、次いで、室温で4時間攪拌した。反応物を氷水に注ぎ、 Na_2CO_3 を加えることにより、pHを9とした。結果の混合物をジクロロメタン(25 mL x 3)で抽出し、1つに混ぜ合わせた有機層を Na_2SO_4 上で乾燥した。 Na_2SO_4 をろ過、除去した後、ろ液を濃縮して乾燥した。残留物をカラムで精製して、生成物7を得た。

20

【0334】

【化146】

5. 反応スキーム：



30

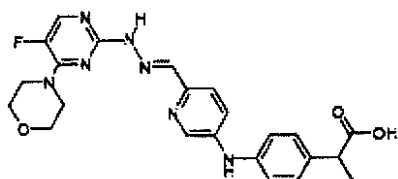
【0335】

実験の詳細：ジクロロメタン(10 mL)中の7(60 mg、0.22ミリモル)およびニコチンアルデヒド(33 mg、0.15ミリモル)の溶液を、3時間加熱、還流した。溶媒を除去後、残留物をクロマトグラフィーによって精製した後、所望の化合物を得た。

【0336】

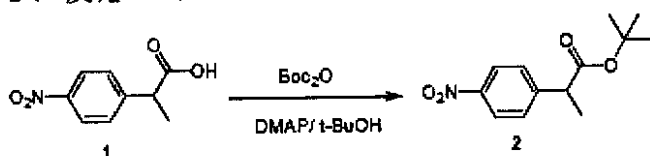
【化147】

実施例12



40

1. 反応スキーム：



50

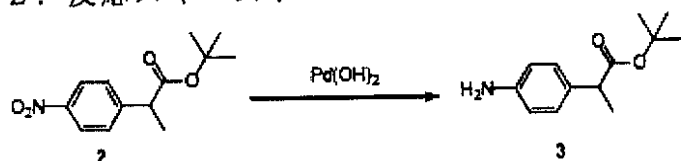
【0337】

実験の詳細：tBuOH (200 mL) 中のDMA P (9.3 g、0.077 モル) および化合物 1 (10 g、0.051 モル) および Boc₂O (12 g、0.051 モル) の溶液を室温で一晩攪拌した。溶媒を減圧下で除去し、残留物をシリカゲル上でフラッシュクロマトグラフィー (酢酸エチル / 石油エーテル = 10 : 1) を用いて精製し、無色で油状の 2 を得た。

【0338】

【化148】

2. 反応スキーム：



10

【0339】

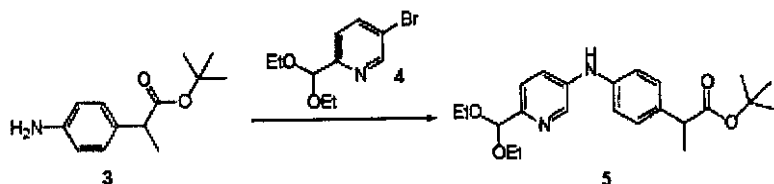
実験の詳細：エタノール (200 mL) 中の、2 (6.17 g、27.9 ミリモル) および Pd(OH)₂ (10%、1 g) の混合物を、水素雰囲気下 (50 psi)、室温で 4 時間攪拌した。触媒をろ過、除去し、ろ液を真空下で除去し、無色で油状の生成物 3 を得た。

20

【0340】

【化149】

3. 反応スキーム：



【0341】

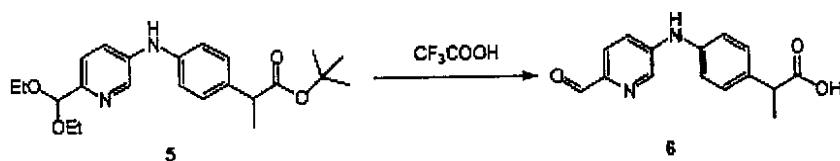
実験の詳細：無水トルエン (50 mL) 中の、化合物 3 (2.65 g、12 ミリモル) および化合物 4 (2.6 g、10 ミリモル) および tBuONa (1.34 g、14 ミリモル) および Pd₂(dba)₃ (46.5 mg、50 ミリモル) および DCHPB (70 mg、0.2 ミリモル) の混合物を、N₂ 雰囲気下、80~90 で 24 時間加熱した。沈殿物をろ過し、ろ液を真空下で除去し、残留物をシリカゲル上でフラッシュクロマトグラフィー (酢酸エチル / 石油エーテル = 10 : 1) を用いて精製し、黄色で油状の 5 を得た。

30

【0342】

【化150】

4. 反応スキーム：



40

【0343】

実験の詳細：CHCl₃ (50 mL) 中の 5 (0.9 g、2.24 ミリモル) の溶液に CF₃COOH (40 mL) を 0 で加えた。加え終わった後、結果の混合物を室温で一晩攪拌した。減圧下で溶媒を除去し、乾燥した。残留物をエーテルから再結晶させて、灰白

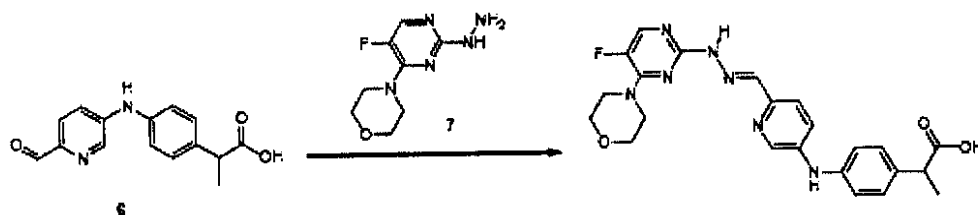
50

色の固形物を得た。前記固形物をアンモニア (1 0 m L) に溶解した。混合物に 1 M の H C l を加えることにより、p H を 7 . 0 とし、沈殿させた。沈殿物を回収し、冷水 (5 m L) で洗浄し、減圧下で乾燥して、暗色の固形物 6 を得た。

【 0 3 4 4 】

【 化 1 5 1 】

5. 反応スキーム :



10

【 0 3 4 5 】

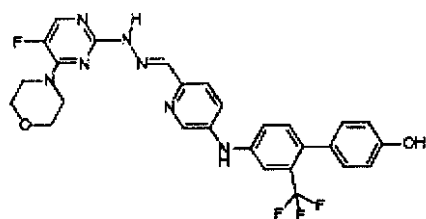
実験の詳細 : ジクロロメタン (1 0 m L) 中の 6 (6 0 m g 、 0 . 2 2 ミリモル) およびニコチンアルデヒド (3 3 m g 、 0 . 1 5 ミリモル) の溶液を、3 時間加熱、還流した。溶媒を除去後、残留物をクロマトグラフィーによって精製した後、黄色、固形の所望の化合物を得た。

【 0 3 4 6 】

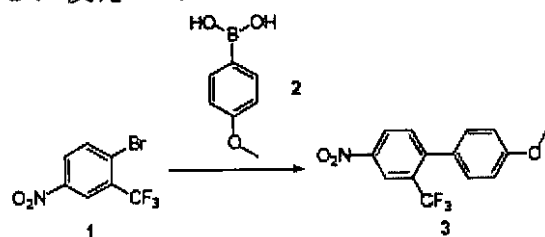
【 化 1 5 2 】

20

実施例 1 3



1. 反応スキーム :



30

【 0 3 4 7 】

実験の詳細 : 攪拌し、ガスを除去した D M F (5 0 m L) と N a ₂ C O ₃ 水溶液 (2 0 m L 、 2 M) 中の化合物 1 (6 . 7 g 、 2 5 ミリモル) および化合物 2 (4 . 1 g 、 2 7 ミリモル) の混合物に、N ₂ 雰囲気下で P d ₂ (d b b f) ₃ (2 6 m g 、 0 . 0 2 8 ミリモル) を加え、1 0 0 ° C で 1 8 時間攪拌した。室温まで冷却し、固形物をろ過により除去した後、ろ液を酢酸エチル (2 0 0 m L) で抽出した。有機層を濃縮して、粗製物 3 を得た。

40

【 0 3 4 8 】

【化153】

2. 反応スキーム：



【0349】

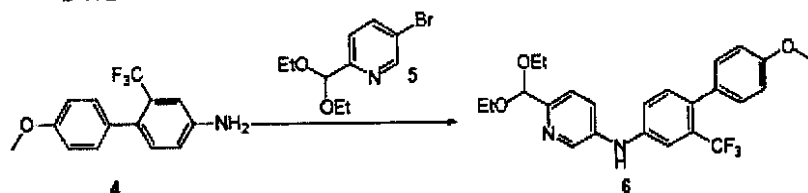
実験の詳細：エタノール（200 mL）中の、3（3.2 g、10ミリモル）および Pd(OH)₂（10%、0.5 g）の混合物を、水素雰囲気下（20 psi）、室温で2時間攪拌した。触媒をろ過、除去し、ろ液を真空下で除去し、無色で油状の生成物4を得た。

10

【0350】

【化154】

3. 反応スキーム：



20

【0351】

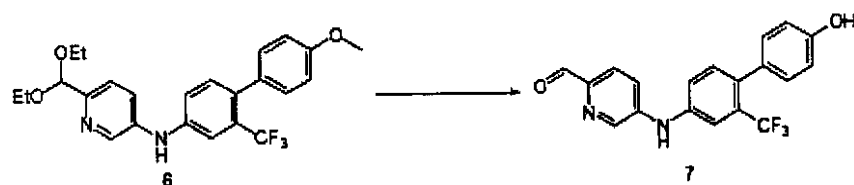
実験の詳細：攪拌し、ガスを除去した、トルエン（25 mL）中の化合物4（297 mg、10ミリモル）および化合物5（259 mg、10ミリモル）、および、t BuONa（170 mg、1.76ミリモル）およびBINAP（210 mg、1.76ミリモル）の混合物に、N₂ 雰囲気下で、Pd₂(dba)₃（79 mg、0.88ミリモル）を加え、80 で48時間攪拌した。固形物をろ過、除去後、ろ液を濃縮し、粗製物6を得、精製することなく、次のステップで使用された。

【0352】

30

【化155】

4. 反応スキーム：



【0353】

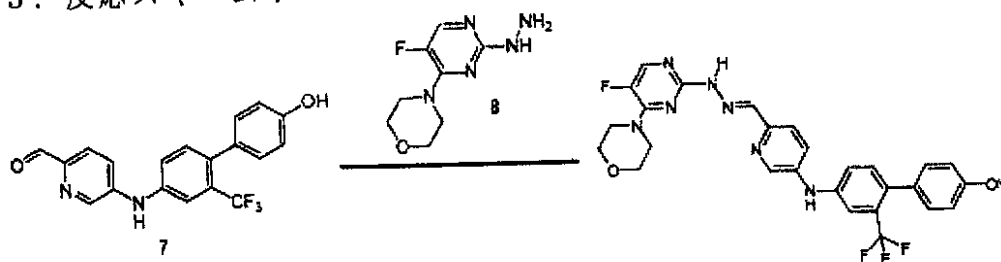
実験の詳細：ジクロロメタン（20 mL）中の化合物6（446 mg、10ミリモル）溶液を -30 で、N₂ 雰囲気下、BBr₃（600 mg、10.6 mmol）により処理し、次いで、室温で4時間攪拌した。反応物を氷水に注ぎ、Na₂CO₃を加えることによりpHを9とした。結果の混合物をジクロロメタン（25 mL × 3）で抽出し、一つに混ぜ合わせた有機層をNa₂SO₄上で乾燥した。Na₂SO₄をろ過、除去後、ろ液を濃縮し、乾燥した。残留物をカラムにより精製して生成物7を得た。

40

【0354】

【化156】

5. 反応スキーム：



10

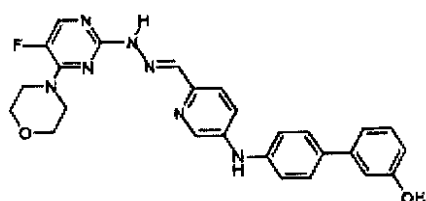
【0355】

実験の詳細：ジクロロメタン（10 mL）中の7（67 mg、0.15ミリモル）およびニコチンアルデヒド（33 mg、0.15ミリモル）の溶液を、3時間加熱、還流した。溶媒を除去後、残留物をクロマトグラフィーによって精製した後、黄色で固形物の所望の化合物を得た。

【0356】

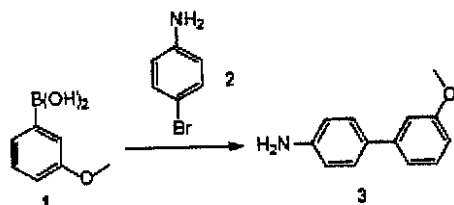
【化157】

実施例14



20

1. 反応スキーム：



30

【0357】

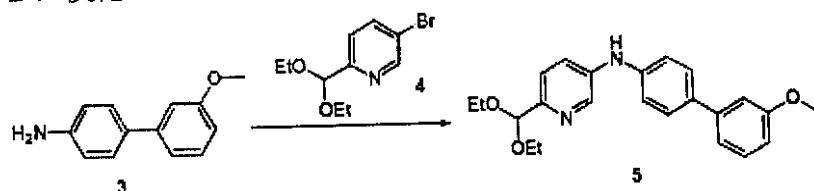
実験の詳細：無水テトラヒドロフラン（THF）（100 mL）中の、攪拌し、ガスを除去した化合物1（3 g、0.02モル）および化合物2（3.4 g、0.02モル）、および、KOH（5.28 g、0.1モル）およびTBBA（6.44 g、0.02モル）の混合物にN₂雰囲気下でPd（PPh₃）₄（2.31 g、2ミリモル）を加え、還流下で12時間攪拌した。固形物をろ過、除去後、ろ液を濃縮して乾燥した。残留物をカラムによって精製し、粗製物3を得、精製することなく、次のステップで用いた。

40

【0358】

【化158】

2. 反応スキーム：



【0359】

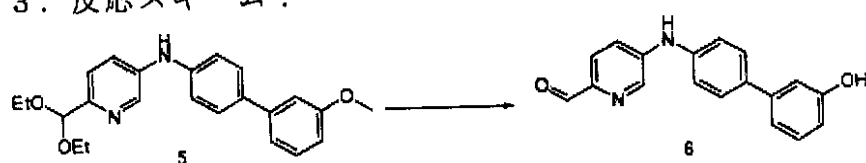
50

実験の詳細：トルエン（60 mL）中の、攪拌し、ガスを除去した化合物3（334 mg、1.7ミリモル）および化合物4（434 mg、1.7ミリモル）、および、*t*-BuONa（322 mg、3.4ミリモル）およびBINAP（420 mg、0.67モル）の混合物にN₂雰囲気下でPd₂(dba)₃（156 mg、0.017ミリモル）を加え、80 で48時間攪拌した。固形物をろ過、除去後、ろ液を濃縮して乾燥した。残留物をカラムで精製して、生成物5を得た。

【0360】

【化159】

3. 反応スキーム：



10

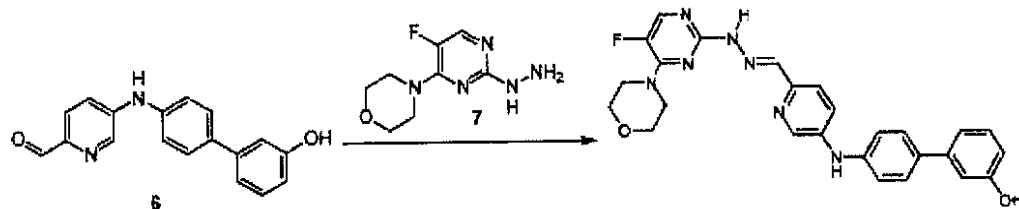
実験の詳細：ジクロロメタン（10 mL）中の化合物5（100 mg、0.3ミリモル）溶液を-30 で、N₂雰囲気下、BBr₃（393 mg、0.6 mmol）により処理し、次いで、室温で4時間攪拌した。反応物を氷水に注ぎ、Na₂CO₃を加えることにより調製した。結果の混合物をジクロロメタン（25 mL × 3）で抽出し、一つに混ぜ合わせた有機層をNa₂SO₄上で乾燥した。Na₂SO₄をろ過、除去後、ろ液を濃縮し、粗製物6を得た。

20

【0361】

【化160】

4. 反応スキーム：



30

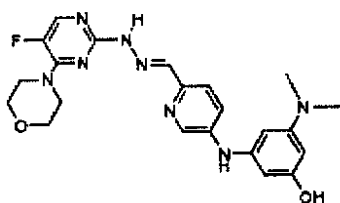
【0362】

実験の詳細：ジクロロメタン（10 mL）中の6（39 mg、0.13ミリモル）およびニコチンアルデヒド（29 mg、0.13ミリモル）の混合物を、3時間加熱、還流した。溶媒を除去後、残留物をクロマトグラフィーによって精製した後、黄色固形物の所望の化合物を得た。

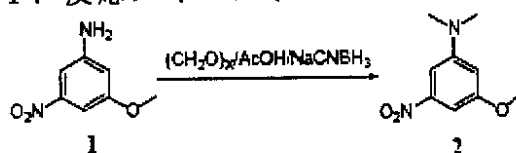
【0363】

【化161】

実施例15



1. 反応スキーム:



10

【0364】

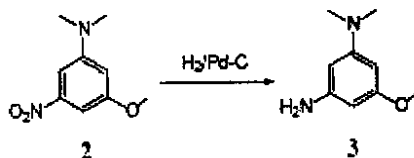
実験の詳細：酢酸（40 mL）中の化合物1（1.0 g、5.9ミリモル）に10で、パラホルムアルデヒド（1.8 g、59.3ミリモル）を加え、続いて、 NaCNBH_3 （1.8 g、28.8ミリモル）を加えた。室温で16時間攪拌したあと、溶液を氷水（100 mL）に注ぎ、濃縮 NaOH でpHを10に調製した。溶液を DCM （ 3×100 mL）で抽出した。一つに混ぜ合わせた有機層を乾燥し（ MgSO_4 ）、ろ過して、真空で濃縮することにより、化合物2を得た。

20

【0365】

【化162】

2. 反応スキーム:



30

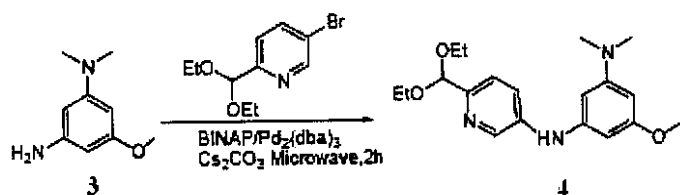
【0366】

実験の詳細：0.84 g（4.3ミリモル）の化合物2を1気圧水素下で、 Pd/C を用いて16時間水素化した。反応混合物をろ過し、ろ液を濃縮して、さらに精製をすることなく、化合物3を得た。

【0367】

【化163】

3. 反応スキーム:



40

【0368】

実験の詳細：10 mLの1,4-ジオキササン中の、250 mg（1.51ミリモル）の化合物3、0.2当モルの BINAP 、0.1当モルの $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ 、3当モルの Cs_2CO_3 および5-プロモ-2-ジエトキシメチル-ピリジン（0.783 g、3.01ミリモル）の溶液を150、マイクロ波下2時間反応させた。反応を LC-M によ

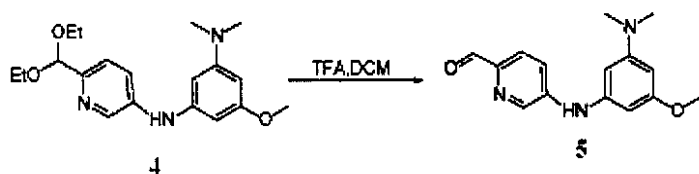
50

って監視した。混合物を濃縮し、残留物を分取薄層クロマトグラフィー（TLC）によって精製して、化合物4を得た。

【0369】

【化164】

4. 反応スキーム：



10

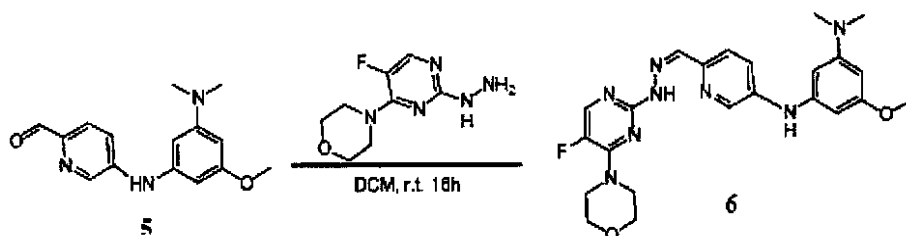
【0370】

実験の詳細：5 mLのDCM中の、300 mg（0.55ミリモル）の化合物4に4 mLのトリフルオロ酢酸（TFA）を加えた。反応混合物を室温で30分間攪拌した。混合物に氷水を加え、 NaHCO_3 で、 $\text{PH} = 10$ に塩基化し、DCM（15 mL * 3）で抽出した。一つに混ぜ合わされた有機層を水と食塩水で洗浄し、 MgSO_4 上で乾燥し、ろ過、濃縮して、化合物5を得た。

【0371】

【化165】

5. 反応スキーム：



20

【0372】

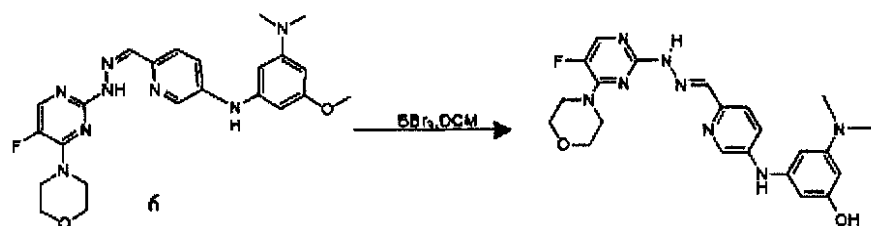
実験の詳細：10 mLのDCM中の、80 mg（0.295ミリモル）の化合物5および（5-フルオロ-4-モルホリン-4-イル-ピリジン-2-イル）-ヒドラジン（125 mg、0.59ミリモル）の溶液を25 で15時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、残留物を分取高速液体クロマトグラフィー（HPLC）により精製して、化合物6を得た。

30

【0373】

【化166】

6. 反応スキーム：



40

【0374】

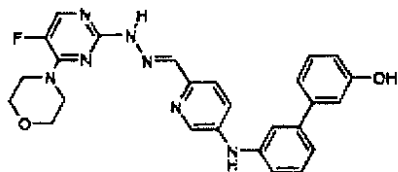
実験の詳細：無水DCM（5 mL）中の化合物6（40 mg、0.086ミリモル）に BBr_3 （22 mg、0.258ミリモル）を0 で滴下して加えた。反応混合物を室温で3時間攪拌した。メタノールにより反応を停止し、混合物を濃縮した。残留物を分取高速液体クロマトグラフィー（HPLC）により精製して、所望の化合物を得た。

50

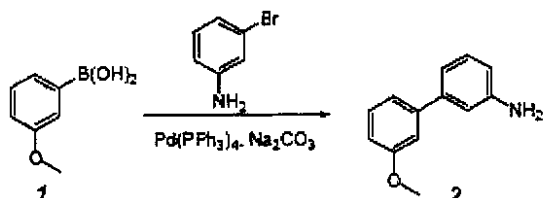
【 0 3 7 5 】

【 化 1 6 7 】

実施例 1 6



6. 反応スキーム :



10

【 0 3 7 6 】

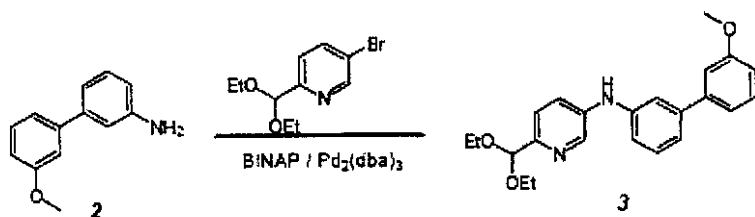
実験の詳細：30 ml のトルエン中の攪拌された 3 - プロモアニリン (0 . 8 6 g) 溶液に、 N_2 雰囲気下で、0 . 1 当モルの $Pd(PPh_3)_4$ 、5 ml の Na_2CO_3 飽和水溶液、および 10 ml のエタノール中の 3 - メトキシフェニルボロン酸 (0 . 7 5 g) の溶液を加えた。混合物を還流下で 15 時間しっかりと攪拌し、冷却し、10 ml の H_2O を加え、混合物を CH_2Cl_2 (20 ml \times 3) で抽出した。一つに混ぜ合わされた有機層を Na_2SO_4 で乾燥し、濃縮した。残留物をカラムクロマトグラフィー (PE / EA = 10 : 1) により、精製された化合物 2 を得た。

20

【 0 3 7 7 】

【 化 1 6 8 】

2. 反応スキーム :



30

【 0 3 7 8 】

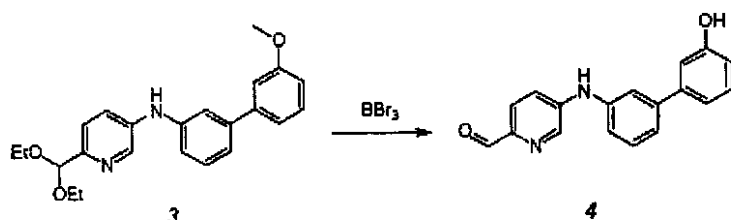
反応の詳細：ジオキサン (2 ml) 中の、化合物 2 (59 . 5 mg)、5 - プロモ - 2 - ジエトキシメチル - ピリジン (116 . 7 mg)、 $t - BuONa$ (86 . 4 mg)、 $BiNAP$ (36 . 7 mg)、および $Pd_2(dba)_3$ (27 . 4 mg) の溶液を 150 °C で、2 時間マイクロ波処理し、溶液をろ過して、濃縮した。残留物を分取薄層クロマトグラフィー (TLC) によって精製して、化合物 3 を得た。

40

【 0 3 7 9 】

【 化 1 6 9 】

3. 反応スキーム :



50

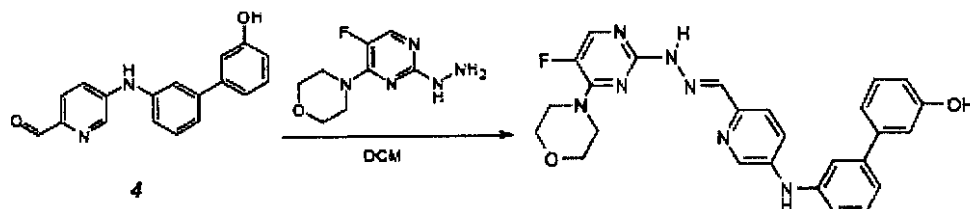
【0380】

反応の詳細：5 ml の DCM 中の化合物 3 (120 mg) の溶液に 1 ml の BBr_3 を加え、室温で一晩攪拌した。次いで、5 ml の H_2O を混合物に加え、エタノールで抽出して、濃縮した。粗製物を分取薄層クロマトグラフィー (TLC) によって精製して、化合物 4 を得た。

【0381】

【化170】

4. 反応スキーム：



10

【0382】

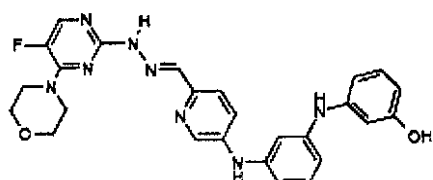
実験の詳細：5 ml の DCM 中の 43.5 mg の化合物 4 (120 mg) および 32 mg のヒドラジンの溶液を室温で一晩攪拌し、濃縮した。粗製物を分取薄層クロマトグラフィー (TLC) によって精製して、所望の化合物を得た。

【0383】

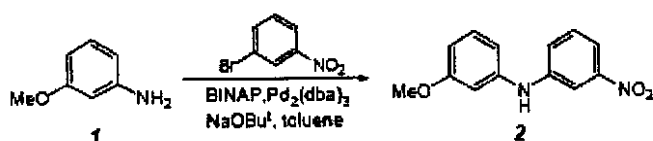
【化171】

20

実施例 17



1. 反応スキーム：



30

【0384】

実験の詳細：20 ml の無水トルエン中の、2.0 g (16.2 mmol、1.0 当モル) の化合物 1、0.05 当モルの BINAP、0.05 当モルの $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ 、1.2 当モルの $t\text{-BuONa}$ および 1-プロモ-3-ニトロ-ベンゼン (3.28 g、16.2 ミリモル、1.0 当モル) の溶液を 100 で 24 時間反応させた。反応を LC-MS で監視した。混合物を濃縮し、残留物をカラムクロマトグラフィーにより精製して、化合物 2 を得た。

40

【0385】

【化172】

2. 反応スキーム：



【0386】

実験の詳細：2.5 g の化合物 2 を 1 気圧水素下で、Pd/C (0.25 g) を用いて

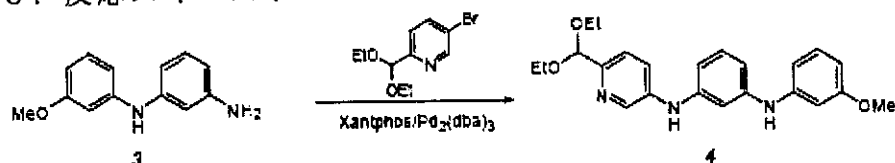
50

16時間水素化した。反応混合物をろ過し、ろ液を濃縮して、さらに精製をすることなく、化合物3を得た

【0387】

【化173】

3. 反応スキーム：



10

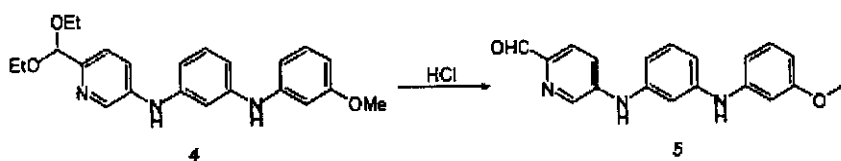
【0388】

実験の詳細：10 mLのトルエン中の、500 mg (2.33ミリモル)の化合物3、5-プロモ-2-ジエトキシメチルピリジン(607 mg、2.33ミリモル)、0.05当モルのxantphos、0.05当モルのPd₂(dba)₃および1.5当モルのt-BuONaの溶液を100 で24時間還流した。反応をLC-MSで監視した。混合物を濃縮し、残留物をカラムクロマトグラフィーで精製し、化合物4を得た。

【0389】

【化174】

4. 反応スキーム：



20

【0390】

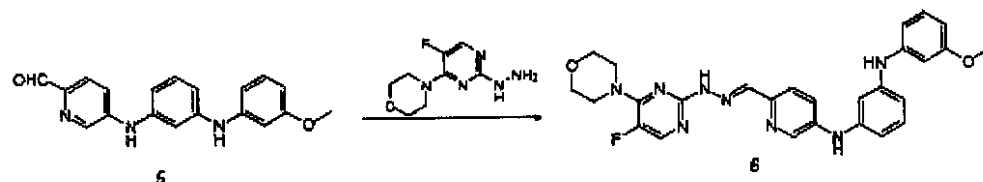
実験の詳細：100 mgの化合物4を1 mLのHCl (1 N水溶液) および10 mLのジオキサンで処理した。混合物を室温で4時間攪拌し、0.5 NのNaOH溶液でpHを8~9に調節した。DCMで抽出後、有機層をNa₂SO₄で乾燥、濃縮して、化合物5を得た。

30

【0391】

【化175】

5. 反応スキーム：



40

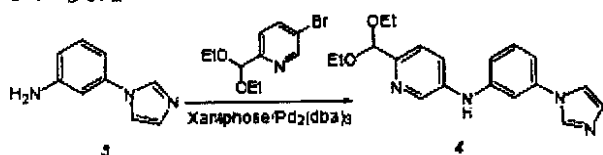
【0392】

実験の詳細：5 mLのDCM中の、50 mg (0.16ミリモル)の化合物5および(5-フルオロ-4-モルホリン-4-イルピリジン-2-イル)-ヒドラジン(50 mg、0.23ミリモル)の溶液を25 で15時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、残留物を分取高速液体クロマトグラフィー(HPLC)により精製して、化合物6を得た。

【0393】

【化179】

3. 反応スキーム：



【0400】

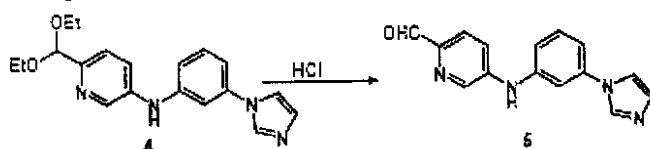
実験の詳細：10 mLのトルエン中の、500 mg (3.14ミリモル)の化合物3、0.1当モルのxantphos、0.1当モルのPd₂(dba)₃および1.5当モルのt-BuONaの溶液を130℃で15時間還流した。反応をLC-MSで監視し、水で洗浄し、酢酸エチルで抽出した。一つに混ぜ合わせた有機層を食塩水で洗浄し、MgSO₄上で乾燥した。混合物をろ過、濃縮し、残留物を分取薄層クロマトグラフィー(TLC)によって精製して、化合物4を得た。

10

【0401】

【化180】

4. 反応スキーム：



20

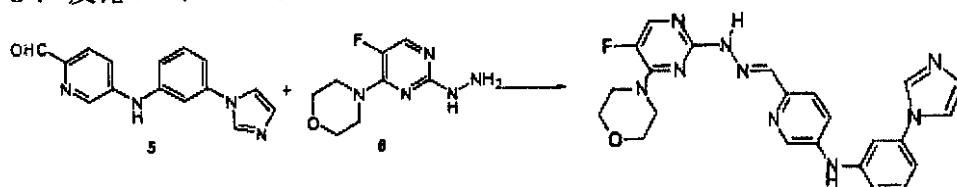
【0402】

実験の詳細：5 mLの1,4-ジオキサン中の、200 mgの化合物4に8 mLの4 NのHClを加え、80℃で2時間加熱した。反応混合物を2 N NaOHで、PH = 10に塩基化し、DCM (15 mL * 3)で抽出した。一つに混ぜ合わされた有機層を水と食塩水で洗浄し、MgSO₄上で乾燥し、ろ過、濃縮して、粗製物250 mgを得た。粗製物を分取薄層クロマトグラフィー(TLC)によって精製して、化合物5を得た。

【0403】

【化181】

5. 反応スキーム：



30

【0404】

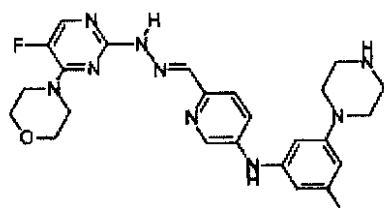
実験の詳細：5 mLのDCM中の、80 mgの化合物5および1当モルの化合物6を25℃で15時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、残留物を分取高速液体クロマトグラフィー(HPLC)により精製して、所望の化合物を得た。

40

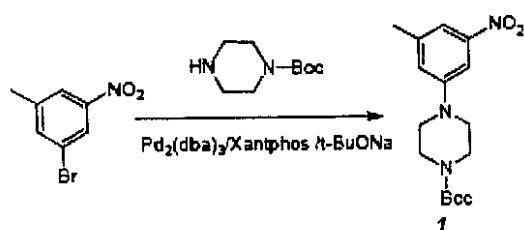
【0405】

【化182】

実施例19



1. 反応スキーム:



10

【0406】

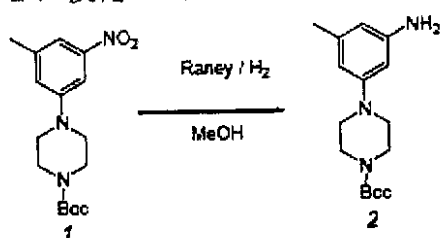
実験の詳細：20 mlの無水トルエン中の、1.50 gの1-ブロモ-3-メチル-5-ニトロ-ベンゼン、1.60 g (1.2当モル)のピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル、0.1当モルのxantphos、0.1当モルのPd₂(dba)₃および1.5当モルのt-BuONaの溶液を100 で4時間還流した。反応をLC-MSで監視し、水で洗浄して、酢酸エチルで抽出した。一つに混ぜ合わせた有機層を食塩水で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥した。混合物をろ過、濃縮し、残留物をシリカゲル上で10:1のPA:EAを溶離剤として用いて、カラムクロマトグラフィーにより精製した。減圧下で、適切な留分を組み合わせ、濃縮して、中間体1を得た。

20

【0407】

【化183】

2. 反応スキーム:



30

【0408】

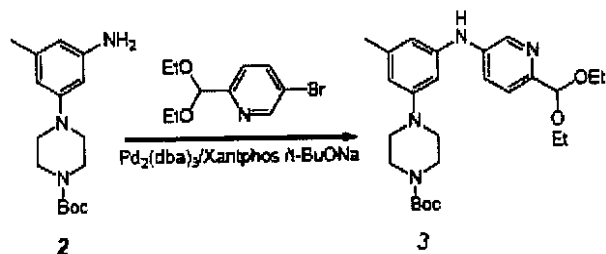
実験の詳細：1.6 gの中間体1を、1気圧水素下でラネーニッケルを用いて水素化した。反応混合物をろ過し、ろ液を濃縮して、さらに精製することなく、中間体2を得た。

40

【0409】

【化184】

3. 反応スキーム:



50

【0410】

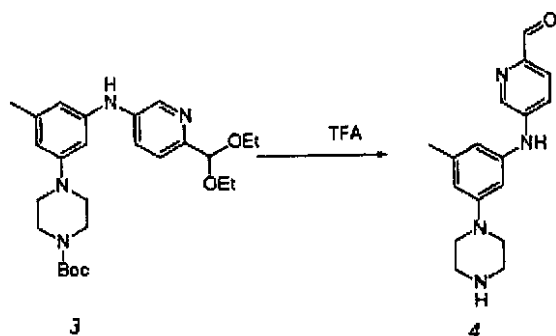
実験の詳細：20 mLのトルエン中の、1.20 gの中間体2、1.30 g（1.20当モル）の5-ブロモ-2-ジエトキシメチル-ピリジン、0.1当モルのxantphos、0.1当モルのPd₂(dba)₃および1.5当モルのt-BuONaの溶液を130で4時間還流した。反応をLC-MSで監視し、水で洗浄して、酢酸エチルで抽出した。一つに混ぜ合わされた有機層を食塩で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥した。混合物をろ過、濃縮し、残留物をシリカゲル上で4：1のPA：EAを溶離剤として用いて、カラムクロマトグラフィーにより精製した。減圧下で、適切な留分を組み合わせ、濃縮して、中間体3を得た。

【0411】

10

【化185】

4. 反応スキーム：



20

【0412】

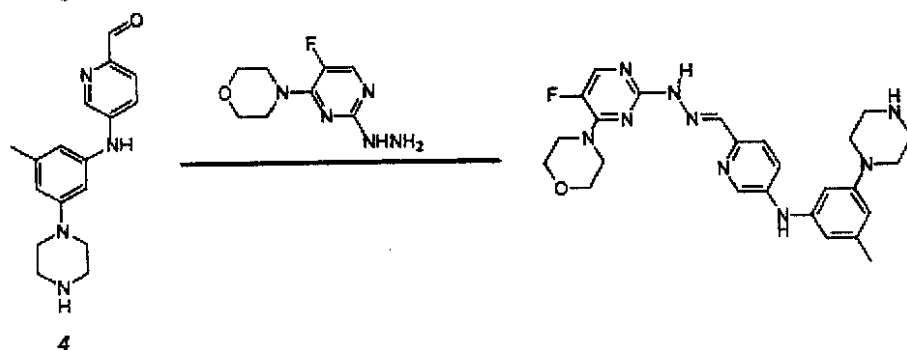
実験の詳細：200 mgの中間体3を10 mLのDCM中に溶解した。130 mgのTFAを反応混合物に滴下して加え、室温で3時間攪拌した。反応混合物を室温で30分間攪拌した。反応混合物をNaHCO₃で、中性にまで塩基化し、食塩水（で洗浄し）、Na₂SO₄上で乾燥し、ろ過、濃縮して、220 mgの粗製物を得た。粗製物を分取薄層クロマトグラフィー（TLC）によって精製して、中間体4を得た。

【0413】

30

【化186】

5. 反応スキーム：



40

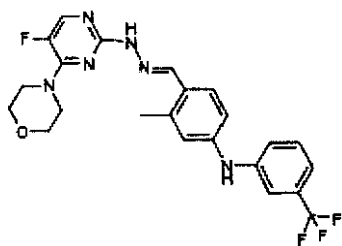
【0414】

実験の詳細：5 mLのDCM中の、50 mgの中間体4および1.0当モルの（5-フルオロ-4-モルホリン-4-イルピリジン-2-イル）-ヒドラジンの溶液を室温で3時間攪拌した。反応混合物を水と食塩水で洗浄し、濃縮して、残留物を得、分取高速液体クロマトグラフィー（HPLC）により精製して、所望の化合物を得た。

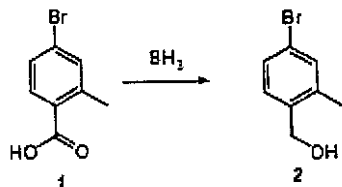
【0415】

【化187】

実施例20



1. 反応スキーム:



10

【0416】

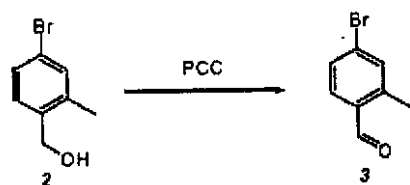
実験の詳細: 20 ml の THF 中の、3 g (13.95 ミリモル) の 4 - ブロモ - 2 - メチル - 安息香酸に、0 で、15 ml の 1 M BH₃ / THF を滴下して加えた。反応溶液を 1 時間室温になるまで放置し、50 ml の THF 50% 水溶液を滴下することにより、反応を停止した。混合物を Na₂CO₃ で処理し、濃縮した。残留物を Et₂O で抽出した。有機層を乾燥して、化合物 2 を得た。

20

【0417】

【化188】

2. 反応スキーム:



30

【0418】

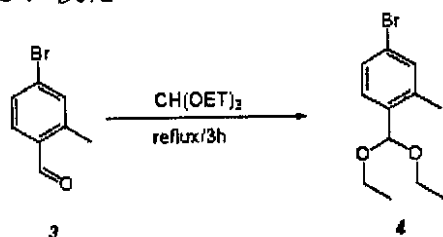
実験の詳細: 20 ml の DCM A 中の、2.4 g (11.9 ミリモル) の化合物 2 の溶液に、60 ml の DCM 中の PCC 5.1 g (23.8 ミリモル) のスラリーを加えた。反応溶液を室温で 1 時間攪拌し、300 ml のジメチルエーテルで希釈して、ろ過した。ろ液を濃縮して、化合物 3 を得た。

【0419】

【化189】

40

3. 反応スキーム:



【0420】

実験の詳細: 2.1 g (14 ミリモル) の溶液をエタノール溶液に加え、化合物 3 を 1

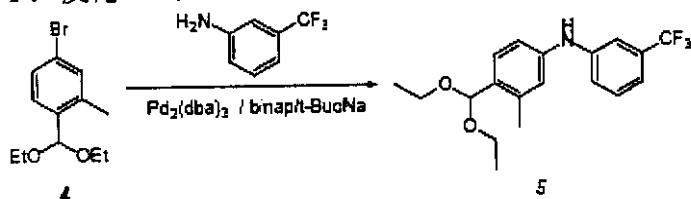
50

・ 9 g (9 . 5 5 ミリモル) 溶液とした。反応溶液を 3 時間加熱、還流し、次いで、濃縮した。固形物を NaHCO_3 で洗浄し、酢酸エチルで抽出した。有機層を乾燥し、化合物 4 を得た。

【 0 4 2 1 】

【 化 1 9 0 】

4. 反応スキーム :



10

【 0 4 2 2 】

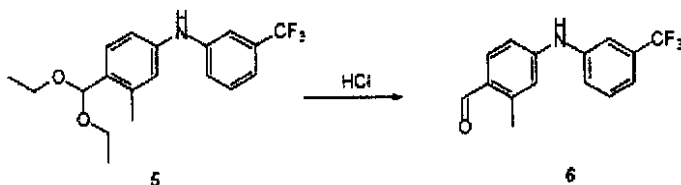
実験の詳細 : 0 . 7 g の化合物 4、0 . 4 1 g の 3 - トリフルオロメチル - フェニルアミン、0 . 3 2 g の $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ 、0 . 2 1 g の binap および 0 . 0 2 g の $t\text{-BuONa}$ を 3 5 m l のトルエンに加えた。反応溶液を一晩、加熱、還流し、濃縮した。粗製物をカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル / ヘキサン = 1 : 1) で精製し、化合物 5 を得た。

【 0 4 2 3 】

【 化 1 9 1 】

20

5. 反応スキーム :



【 0 4 2 4 】

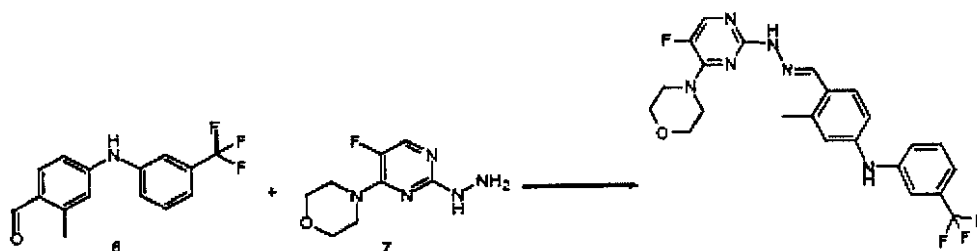
実験の詳細 : 1 0 m l のジオキサン中の、化合物 5 (0 . 2 g、1 . 0 当モル) の溶液を 4 m l の 1 N HCl で処理し、混合物を 2 時間、6 0 まで加熱した。冷却後、 NaHCO_3 を加えることにより、pH 8 に調整した。混合物をジクロロメタンで抽出し、有機層を水で洗浄し、 Na_2SO_4 を用いて乾燥し、蒸発乾固させた。粗製物をカラムクロマトグラフィーで精製し、化合物 6 を得た。

30

【 0 4 2 5 】

【 化 1 9 2 】

6. 反応スキーム :



40

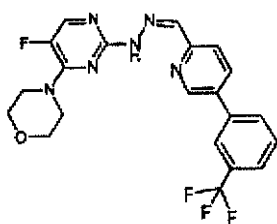
【 0 4 2 6 】

実験の詳細 : 5 m l 中の DCM 中の、8 0 m g の化合物 6 および 1 当モルの化合物 7 の溶液を、2 5 度で 1 5 時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、残留物を分取高速液体クロマトグラフィー (HPLC) により精製して、所望の化合物を得た。

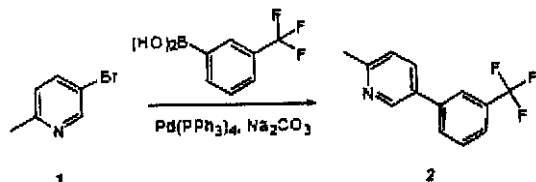
【 0 4 2 7 】

【化193】

実施例21



1. 反応スキーム：



10

【0428】

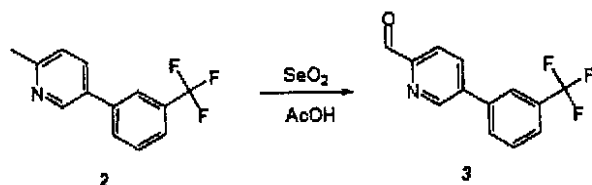
実験の詳細：15 mL のジオキサン中の、化合物 1 (0.5 g、1.0 当モル)、3-トリフルオロメチルフェニルボロン酸 (0.63 g、1.0 当モル)、 Na_2CO_3 (0.46 g、1.5 当モル) の混合物に、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0.33 g、0.1 当モル) を加え、反応混合物を N_2 雰囲気下で 16 時間還流した。冷却後、混合物をろ過し、ろ液を蒸発、乾燥させ、カラムクロマトグラフィーで精製して、化合物 2 を得た

20

【0429】

【化194】

2. 反応スキーム：



30

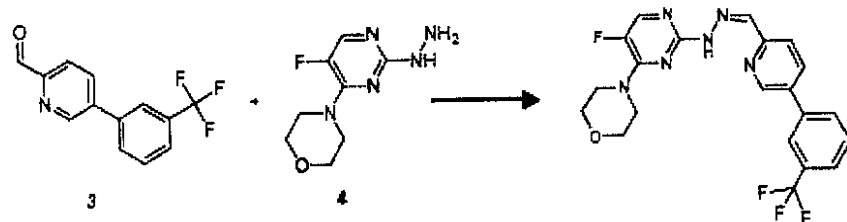
【0430】

実験の詳細：10 mL の酢酸中の、化合物 2 (0.2 g、1.0 当モル)、 SeO_2 (0.19 g、2.0 当モル) の混合物を N_2 下で 48 時間還流した。蒸発によって溶媒を除去し、残留物を水に溶解して、 NaHCO_3 飽和溶液で pH を 6 に調整し、ジクロロメタンで抽出した。有機層を回収し、乾燥、蒸発乾固した。粗製物をカラムクロマトグラフィーで精製して、化合物 3 を得た。

【0431】

【化195】

3. 反応スキーム：



40

【0432】

実験の詳細：5 mL のジクロロメタン中の、化合物 3 (30 mg、1.0 当モル) および化合物 4 (19 mg、1.0 当モル) の混合物を室温で一晩攪拌した。混合物を濃縮、

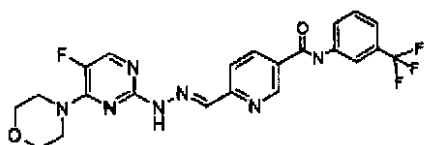
50

乾燥して、分取高速液体クロマトグラフィー（HPLC）により精製して、所望の化合物を得た。

【0433】

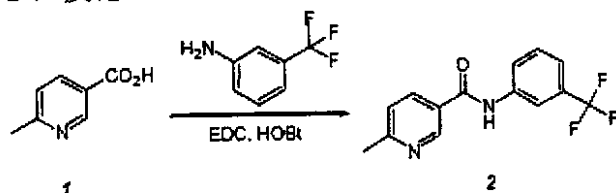
【化196】

実施例 2 2



10

1. 反応スキーム：



【0434】

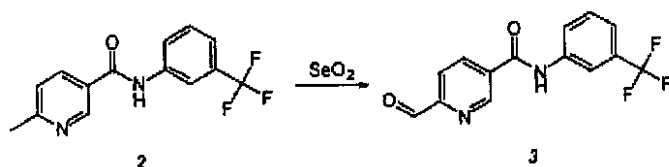
実験の詳細：15 mL のジクロロメタン中の、化合物 1（0.5 g、1.0 当モル）、トリフルオロメチルフェニルアミン（0.58 g、1.0 当モル）、EDC（1.05 g、1.5 当モル）、HOBT（50 mg、0.1 当モル）の混合物を室温で一晩攪拌した。混合物を 1 N NaOH 溶液で洗浄し、ジクロロメタンで抽出した。有機層を Na_2SO_4 上で乾燥し、濃縮乾固し、カラムクロマトグラフィーで精製して、化合物 2 を得た。

20

【0435】

【化197】

2. 反応スキーム：



30

【0436】

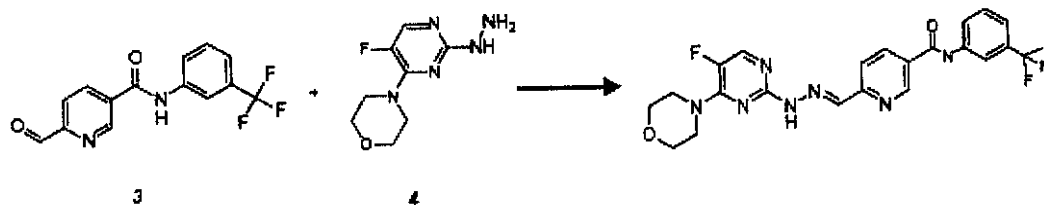
実験の詳細：10 mL の酢酸中の、化合物 2（0.2 g、1.0 当モル）、 SeO_2 （0.16 g、2.0 当モル）の混合物を、 N_2 下で、48 時間還流した。溶媒を蒸発によって除去し、残留物を水に溶解し、 NaHCO_3 飽和溶液で pH を 6 に調整して、ジクロロメタンで抽出した。有機層を回収し、乾燥し、蒸発乾固した。粗製物をカラムクロマトグラフィーで精製して、化合物 3 を得た。

40

【0437】

【化198】

3. 反応スキーム：



【0438】

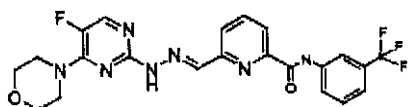
50

実験の詳細：5 mL のジクロロメタン中の、化合物 3 (40 mg、1.0 当モル) および化合物 4 (30 mg、1.0 当モル) の混合物を、室温で一晩攪拌した。沈殿物を回収し、ジクロロメタンで洗浄し、真空下で乾燥して、所望の化合物を得た。

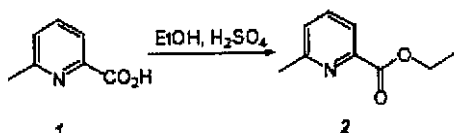
【0439】

【化199】

実施例 23



1. 反応スキーム：



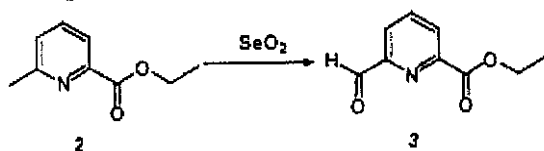
【0440】

実験の詳細：10 mL の EtOH 中の、化合物 1 (3.0、1.0 当モル) および 2 mL の 98% H_2SO_4 の溶液を 4 時間還流して、室温まで冷却し、蒸発させて乾燥し、水で希釈し、 $NaHCO_3$ により、pH を 8 に調整して、ジクロロメタンで抽出した。有機層を乾燥し、濃縮して、化合物 2 を得た。

【0441】

【化200】

2. 反応スキーム：



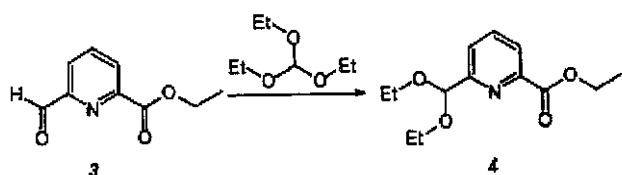
【0442】

実験の詳細：80 mL の酢酸中の、化合物 2 (1.7 g、1.0 当モル)、 SeO_2 (2.29 g、2.0 当モル) の混合物を、 N_2 下で、48 時間還流した。溶媒を蒸発によって除去し、残留を水に溶解して、 $NaHCO_3$ 飽和溶液で pH を 6 に調整して、ジクロロメタンで抽出した。有機層を回収し、乾燥し、蒸発乾固した。粗製物をカラムクロマトグラフィーで精製して、化合物 3 を得た。

【0443】

【化201】

3. 反応スキーム：



【0444】

実験の詳細：20 mL のエタノール中の、化合物 3 (1.1 g、1.0 当モル)、ジエトキシメトキシ-エタン (2.3 g、2.5 当モル) および $TsOH \cdot H_2O$ (0.12 g、0.1 当モル) の溶液を、5 時間還流した。溶媒を蒸発させ、固形物を酢酸エチルに溶解し、水で洗浄した。有機層を Na_2SO_4 上で乾燥し、蒸発させて、化合物 4 を得た。

10

20

30

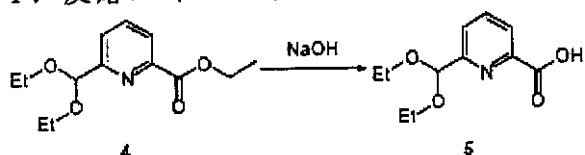
40

50

【0445】

【化202】

4. 反応スキーム：



【0446】

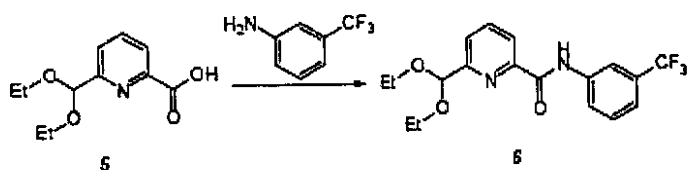
10

実験の詳細：メタノール（10 mL）中の化合物 4（0.6 g、1.0 当モル）の溶液に、4 mL の 1 N NaOH 溶液を加え、混合物を室温で一晩攪拌した。溶媒を蒸発させ、残留物を、5%クエン酸で酸性化し、pH を 6 とし、ジクロロメタンで抽出した。有機層を乾燥し、濃縮して、化合物 5 を得た。

【0447】

【化203】

5. 反応スキーム：



20

【0448】

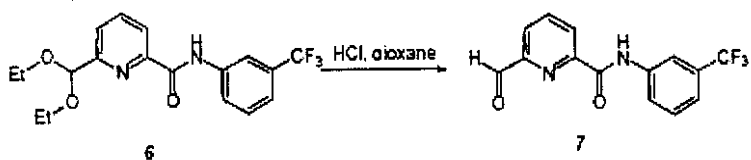
実験の詳細：10 mL のジクロロメタン中の、化合物 5（0.4 g、1.0 当モル）、トリフルオロメチルフェニルアミン（0.29 g、1.0 当モル）、EDC（0.51 g、1.5 当モル）、HOBT（25 mg、0.1 当モル）の混合物を、室温で一晩攪拌した。混合物を 1 N NaOH および水で洗浄し、ジクロロメタンで抽出した。有機層を Na₂SO₄ 上で乾燥し、濃縮、乾固し、カラムクロマトグラフィーで精製して、化合物 6 を得た。

30

【0449】

【化204】

6. 反応スキーム：



【0450】

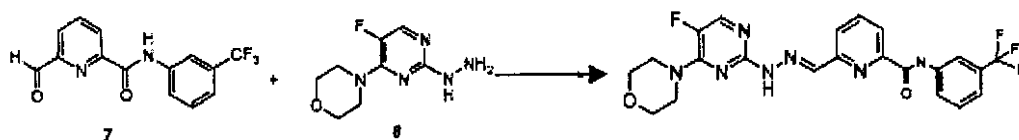
40

実験の詳細：10 mL ジオキサン中の、化合物 6（0.2 g、1.0 当モル）の溶液を 4 mL の 1 N HCl で処理し、混合物を 2 時間、60 °C まで加熱した。冷却後、NaHCO₃ を加えることにより、pH を 8 に調整した。混合物をジクロロメタンで抽出し、有機層を水で洗浄し、Na₂SO₄ によって乾燥し、蒸発乾固した。粗製物をカラムクロマトグラフィーにより精製して、化合物 7 を得た。

【0451】

【化205】

7. 反応スキーム:



【0452】

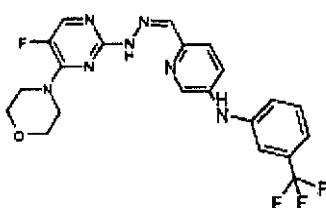
実験の詳細: 5 mL のジクロロメタン中の、化合物 7 (30 mg、1.0 当モル) および化合物 8 (19 mg、1.0 当モル) の混合物を室温で一晩攪拌した。沈殿物を回収し、ジクロロメタンで洗浄し、真空下で乾燥して、所望の化合物を得た。

10

【0453】

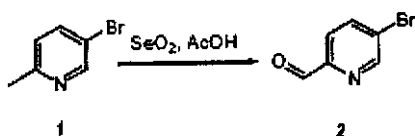
【化206】

実施例 24



20

1. 反応スキーム:



【0454】

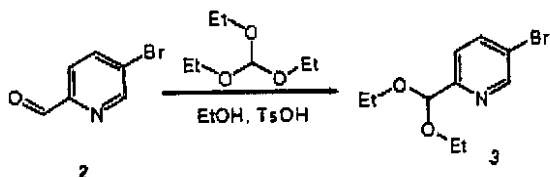
実験の詳細: 80 mL の酢酸中の、化合物 1 (2.0 g、1.0 当モル)、 SeO_2 (2.6 g、2.0 当モル) の混合物を、 N_2 下で、36 時間還流した。溶媒を蒸発によって除去し、残留物を水に溶解し、 $NaHCO_3$ 飽和溶液で pH を 6 に調整して、ジクロロメタンで抽出した。有機層を回収し、乾燥し、蒸発乾固した。粗製物をカラムクロマトグラフィーで精製して、化合物 2 を得た。

30

【0455】

【化207】

2. 反応スキーム:



40

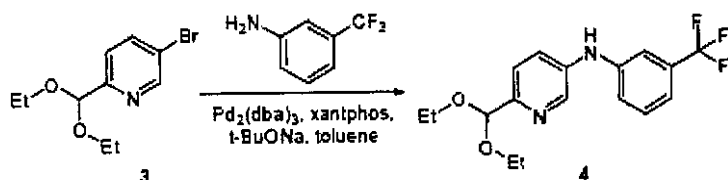
【0456】

実験の詳細: 8 mL のエタノール中の、化合物 2 (0.5 g、1.0 当モル)、ジエトキシメトキシ-エタン (1.0 g、2.5 当モル) および $TsOH \cdot H_2O$ (0.05 g、0.1 当モル) の溶液を 3 時間還流した。溶媒を蒸発させ、固形物を酢酸エチルに溶解し、水で洗浄した。有機層を Na_2SO_4 上で乾燥し、蒸発させて、化合物 3 を得た。

【0457】

【化208】

3. 反応スキーム：



【0458】

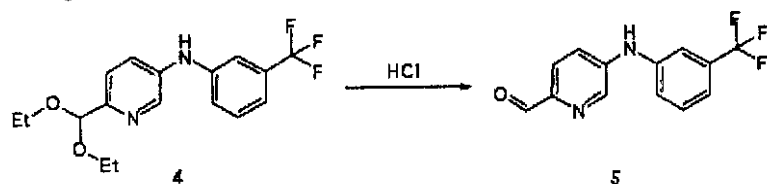
実験の詳細：15 mLのトルエン中の、化合物3（0.6 g、1.0当モル）、3-トリフルオロメチル-フェニルアミン（0.37 g、1.0当モル）t-BuONa（0.26 g、1.2当モル）の混合物に、N₂下で、N₂ Pd₂(dba)₃（42 mg、0.02当モル）およびxantphos（28 mg、0.02当モル）を加えた。混合物をN₂下で、16時間還流し、冷却、ろ過した。ろ液を濃縮し、カラムクロマトグラフィーで精製して、化合物4を得た。

10

【0459】

【化209】

4. 反応スキーム：



20

【0460】

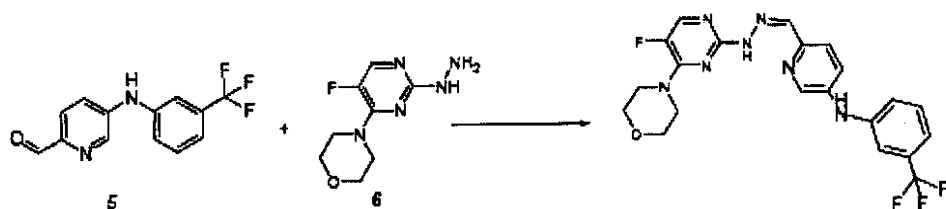
実験の詳細：10 mLのジオキサン中の、化合物4（0.25 g、1.0当モル）の溶液を4 mLの1N HClで処理し、混合物を2時間、60℃まで加熱した。冷却後、NaHCO₃を加えることにより、pHを8に調節した。混合物をジクロロメタンで抽出し、有機層を水で洗浄し、Na₂SO₄を用いて乾燥、蒸発乾固した。粗製物をカラムクロマトグラフィーで精製することにより、化合物5を得た。

30

【0461】

【化210】

5. 反応スキーム：



40

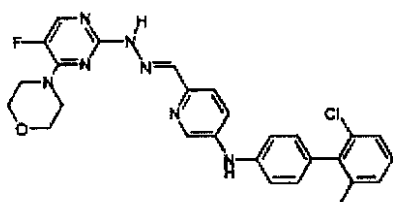
【0462】

実験の詳細：5 mLのジクロロメタン中の、化合物5（30 mg、1.0当モル）および化合物6（19 mg、1.0当モル）を室温で一晩攪拌した。沈殿物を回収し、ジクロロメタンで洗浄し、真空下で乾燥して、所望の化合物を得た。

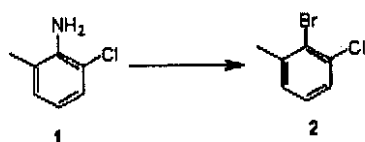
【0463】

【化211】

実施例25



1. 反応スキーム:



10

【0464】

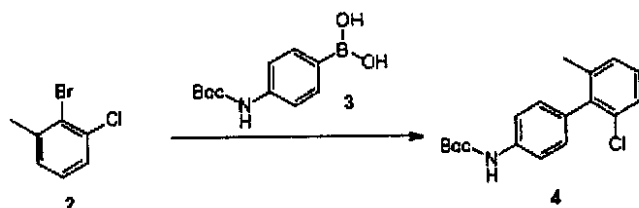
実験の詳細：HBr水溶液（30 mL）中の、化合物1（14 g、0.1モル）に、 H_2O （10 mL）中の $NaNO_2$ （8.3 g、0.15モル）溶液を0℃で30分にわたって加えた。60分間攪拌した後、反応混合物を、HBr（16 mL）水溶液中のCuBr（14 g、0.1モル）溶液に80℃で加えた。加え終えた後、反応混合物を同温度で2時間攪拌した。室温まで冷却後、反応混合物をEA（100 mL×3）で抽出した。一つに混ぜ合わせた有機層を食塩水で洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥した。 Na_2SO_4 をろ過により除去後、ろ液を濃縮、乾燥した。残留物をカラムにより精製して、生成物2を得た。

20

【0465】

【化212】

2. 反応スキーム:



30

【0466】

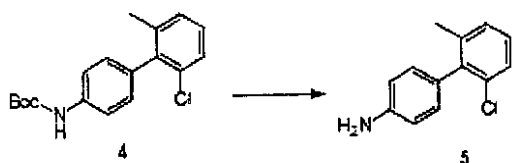
実験の詳細：無水THF（100 mL）中の、攪拌し、ガスを除去した化合物2（4.11 g、0.02モル）、化合物3（4.74 g、0.02モル）、KOH（5.28 g、0.1モル）およびTBBA（6.44 g、0.02モル）の混合物に $Pd(PPh_3)_4$ （2.31 g、2ミリモル）を N_2 雰囲気下で加え、還流下で、12時間攪拌した。固形物をろ過、除去後、ろ液を濃縮して、乾燥した。残留物をカラムを用いて精製し、生成物4を得た。

40

【0467】

【化213】

3. 反応スキーム:



50

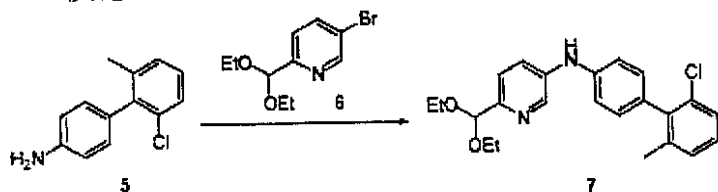
【0468】

実験の詳細：ジクロロメタン（10 mL）中の、4（1 g、3ミリモル）の溶液をTFA（1 mL）で処理し、次いで、室温で6時間攪拌した。溶媒を減圧下で除去し、生成物5を得、精製することなく、次のステップで用いた。

【0469】

【化214】

4. 反応スキーム：



10

【0470】

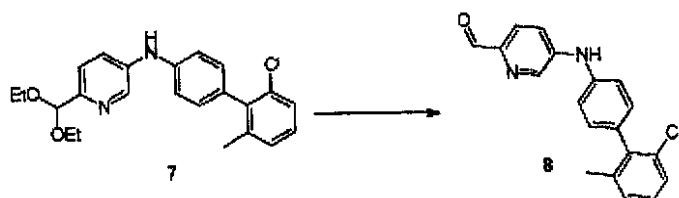
実験の詳細：トルエン（60 mL）中の、攪拌し、ガスを除去した化合物5（619 mg、2.4ミリモル）および化合物6（520 mg、2.4ミリモル）、および、tBuONa（460 mg、4.8ミリモル）およびBINAP（599 mg、6.9モル）の混合物に、Pd₂(dba)₃（221 mg、0.024ミリモル）をN₂雰囲気下で加え、80℃で48時間攪拌した。固形物をろ過、除去した後、ろ液を濃縮、乾燥した。残留物をカラムで精製し、生成物7を得た。

20

【0471】

【化215】

5. 反応スキーム：



30

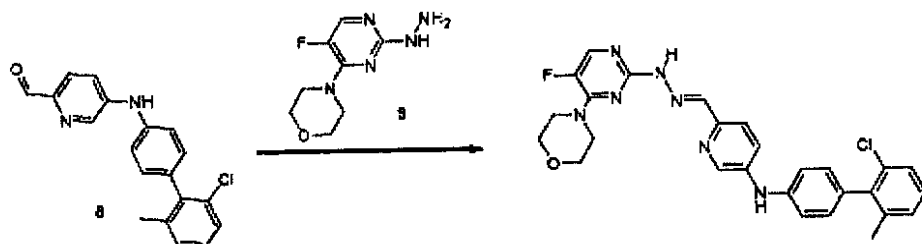
【0472】

実験の詳細：ジクロロメタン（10 mL）中の、化合物7（396 mg、0.1ミリモル）を-30℃、N₂雰囲気下で、BBr₃（146 mg、0.6ミリモル）によって処理し、次いで、室温で4時間攪拌した。反応物を氷水に注ぎ、Na₂CO₃を加えることにより調整した。結果の混合物をジクロロメタン（25 mL × 3）で抽出し、一つに混ぜ合わされた有機層をNa₂SO₄上で乾燥した。Na₂SO₄をろ過、除去した後、ろ液を濃縮し、粗製物8を得、精製することなく、次のステップで使用した。

【0473】

【化216】

6. 反応スキーム：



40

【0474】

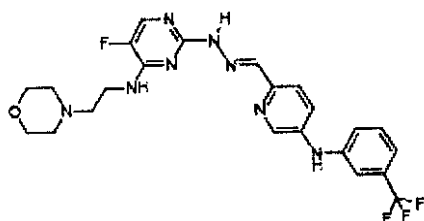
50

実験の詳細：無水 CH_2Cl_2 (300 mL) 中の、化合物 8 (32.2 mg、0.1 ミリモル) および化合物 9 (21 mg、0.1 ミリモル) の溶液を、還流下で 6 時間攪拌した。溶媒を減圧下で除去した。残留物を分取薄層クロマトグラフィー (TLC) で分離して、所望の化合物を得た。

【0475】

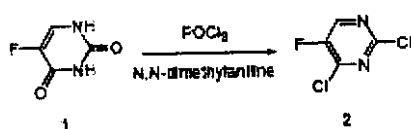
【化217】

実施例 26



10

1. 反応スキーム：



20

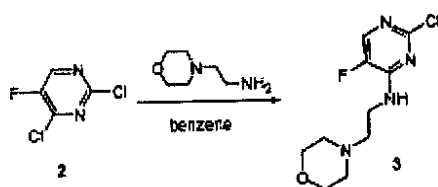
【0476】

実験の詳細：N,N-ジメチルアニリン (70 mL) 中の、5-フルオロ-1H-ピリミジン-2,4-ジオン (113 g、0.5 モル) 溶液を POCl_3 (500 mL) で処理し、次いで、2 時間還流した。室温まで冷却後、反応混合物を氷水に注いだ。結果の混合物を酢酸エチル (100 mL x 3) で抽出した。一つに混ぜ合わされた有機層を NaHCO_3 飽和水溶液、次いで、食塩水で洗浄した。溶媒を減圧下で除去し、化合物 2 を得た。

【0477】

【化218】

2. 反応スキーム：



30

【0478】

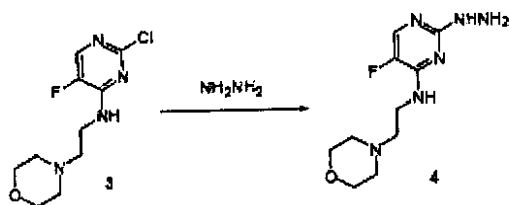
実験の詳細：エタノール (300 mL) 中の、化合物 2 (20.8 g、0.194 モル) の溶液にモルホリン (21.6 g、0.25 モル) を -10°C で、15 分にわたって滴下して加えた。混合物を室温で 0.5 時間攪拌し、次いで、15 分間 50°C まで加熱した。室温まで冷却し、水で希釈した後、固形物が沈殿した。固形物をろ過することにより回収し、水で洗浄して、化合物 3 を得た。

40

【0479】

【化219】

3. 反応スキーム：



【0480】

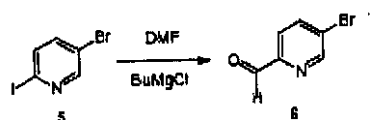
10

実験の詳細：エタノール（40 mL）中の、3（4.6 g、17.5ミリモル）およびヒドラジン（8.75 g、87.5ミリモル）の溶液を、6時間、加熱、還流した。冷却、沈殿後、沈殿物をろ過により回収し、エタノールで洗浄して、化合物4を得た。

【0481】

【化220】

4. 反応スキーム：



20

【0482】

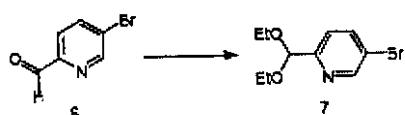
実験の詳細：無水THF（100 mL）中の、化合物5（14 g、50ミリモル）の溶液を -15℃、N₂ 雰囲気下で、BuMgCl（37.5 mL、60ミリモル）によって処理した。加え終えた後、混合物を同温度で1時間攪拌した。無水DMF（0.54 g、7.5ミリモル）を反応混合物に、0℃で、30分にわたって加え、1時間、室温まで暖めた。反応混合物に2 M HCl（80 mL）を加えることにより、反応を停止した。結果の混合物を酢酸エチル（50 mL × 3）で抽出した。一つに混ぜ合わされた有機層をNa₂SO₄上で乾燥した。溶液を濃縮して、乾燥した。残留物をカラムによって分離し、化合物6を得た。

30

【0483】

【化221】

5. 反応スキーム：



【0484】

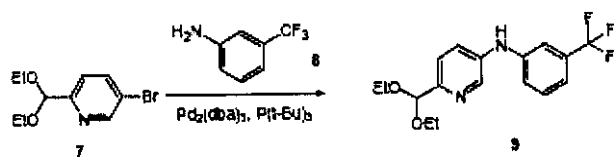
40

実験の詳細：オルトギ酸トリメチル（15 mL）中の化合物6（4.5 g、22.5ミリモル）の溶液を、微量のTsOHの存在下で、一晩加熱した。反応混合物を酢酸エチル（100 mL）で希釈し、5% Na₂CO₃水溶液で洗浄した。有機層を分離し、Na₂SO₄上で乾燥した。溶媒を濃縮して、化合物7を得た。

【0485】

【化222】

6. 反応スキーム：



【0486】

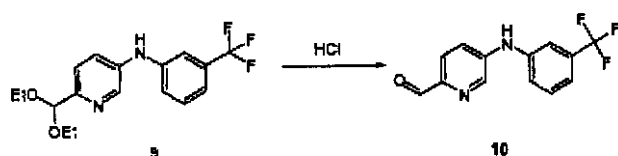
実験の詳細：攪拌し、ガスを除去した、トルエン（60 mL）中の、化合物7（1.3 g、5ミリモル）および化合物8（0.97 g、6ミリモル）、および、tBuONa（0.7 g、7ミリモル）およびP（t-Bu）₃（15 mg）混合物に、N₂雰囲気下で、Pd₂（dba）₃（23 mg）を加え、還流下で12時間攪拌した。固形物を、ろ過して除去した後、ろ液を濃縮、乾燥した。残留物をカラムで精製して、生成物9を得た。

10

【0487】

【化223】

7. 反応スキーム：



20

【0488】

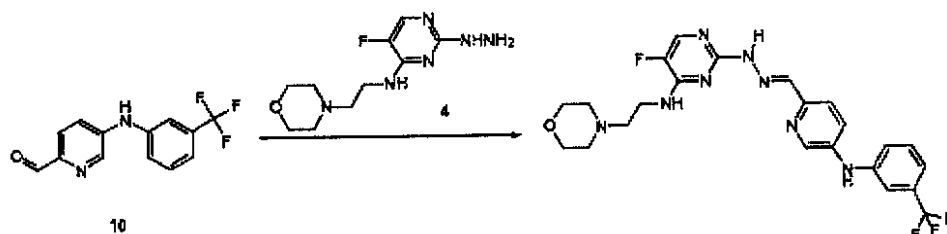
実験の詳細：ジクロロメタン（10 mL）中の、化合物9（200 mg、0.58ミリモル）の溶液を、-30℃、N₂雰囲気下で、BBr₃（146 mg、0.6ミリモル）によって処理し、次いで、室温で4時間攪拌した。反応物を氷水に注ぎ、続いて、Na₂CO₃を加えることにより、調整した。結果の混合物をジクロロメタン（25 mL × 3）で抽出し、一つに混ぜ合わせた有機層をNa₂SO₄上で乾燥した。Na₂SO₄をろ過して除去した後、ろ液を濃縮して、粗製物10を得た。

30

【0489】

【化224】

8. 反応スキーム：



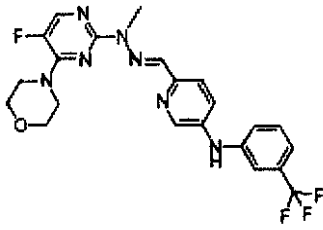
40

実験の詳細：無水CH₂Cl₂（300 mL）中の、化合物10（48.7 mg、0.2ミリモル）および化合物4（63 mg、0.2ミリモル）を還流下で、6時間攪拌した。溶媒を減圧下で除去した。残留物を分取薄層クロマトグラフィー（TLC）で分離して、所望の化合物を得た。

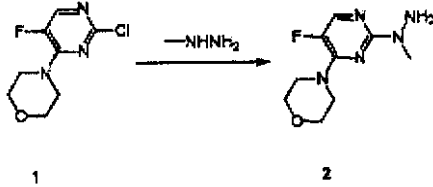
【0490】

【化 2 2 5】

実施例 2 7



1. 反応スキーム :



10

【 0 4 9 1】

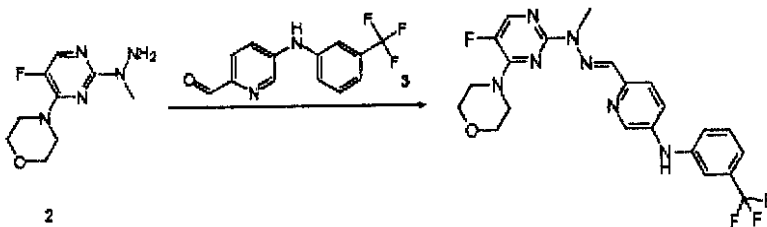
実験の詳細：エタノール（40 mL）中の、3（2.4 g、11ミリモル）およびメチルヒドラジン（2 g、45ミリモル）の溶液を6時間、加熱、還流した。冷却、沈殿後、沈殿物をろ過によって回収し、エタノールで洗浄して、化合物2を得た。

20

【 0 4 9 2】

【化 2 2 6】

2. 反応スキーム :



30

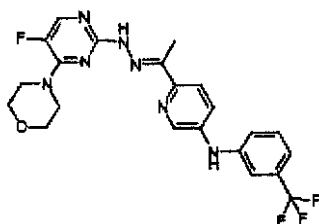
【 0 4 9 3】

実験の詳細：無水 CH_2Cl_2 （300 mL）中の化合物2（28 mg、0.1ミリモル）および化合物3（37 mg、0.1ミリモル）溶液を還流下で、6時間攪拌した。溶媒を減圧下で除去した。残留物を分取薄層クロマトグラフィー（TLC）で分離して、所望の化合物を得た。

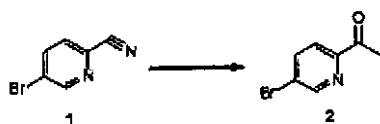
【 0 4 9 4】

【化 2 2 7】

実施例 2 8



1. 反応スキーム：



10

【0 4 9 5】

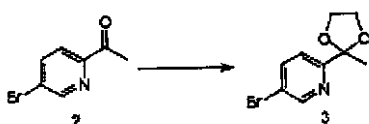
実験の詳細：無水 THF (100 mL) 中の、1 (2 g、0.011 モル) の溶液を -20 で、MeMgCl (15 mL、0.038 モル) によって処理し、同温度で、2 時間攪拌した。反応混合物に NH₄Cl 飽和水溶液を加えることにより、反応を停止した。結果の混合物を、酢酸エチル (100 mL × 3) で抽出した。一つに混ぜ合わせた有機層を食塩水で洗浄した。溶媒を減圧下で除去し、化合物 2 を得た。

20

【0 4 9 6】

【化 2 2 8】

2. 反応スキーム：



【0 4 9 7】

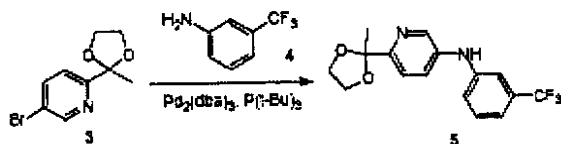
実験の詳細：アニリン (100 mL) 中の、化合物 2 (2 g、0.01 モル) およびエチレングリコール (3 g、0.048 モル) の溶液を微量の TsOH の存在下で、3 時間加熱した。反応混合物を、酢酸エチル (100 mL) で希釈し、5% Na₂CO₃ 水溶液で洗浄した。有機層を分離し、Na₂SO₄ 上で乾燥した。溶媒を濃縮して、化合物 3 を得た。

30

【0 4 9 8】

【化 2 2 9】

3. 反応スキーム：



40

【0 4 9 9】

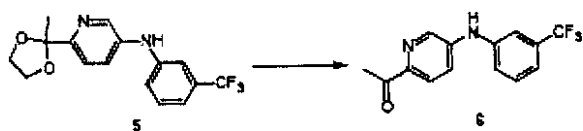
実験の詳細：攪拌し、ガスを除去したトルエン (30 mL) 中の化合物 3 (0.4 g、1.6 ミリモル) および化合物 4 (0.3 g、1.9 ミリモル)、および、t BuONa (0.22 g、2 ミリモル) および P(t-Bu)₃ (59 mg) に Pd₂(dba)₃ (29 mg) を N₂ 雰囲気下に加え、還流下で、12 時間攪拌した。固形物をろ過して除去した後、ろ液を濃縮して、乾燥した。残留物をカラムで精製して、生成物 5 を得た。

50

【0500】

【化230】

4. 反応スキーム：



【0501】

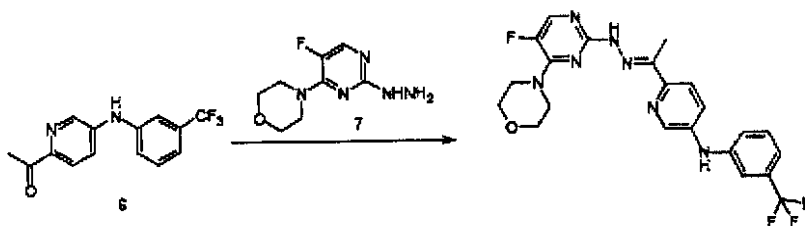
実験の詳細：ジクロロメタン（10 mL）中の、化合物 5（100 mg、0.3 ミリモル）の溶液を、-30、N₂ 雰囲気下で、BBr₃（146 mg、0.6 ミリモル）によって処理し、次いで、室温で、4 時間攪拌した。反応物を氷水に注ぎ、次いで、Na₂CO₃ を加えることにより、調製された。結果の混合物をジクロロメタン（25 mL × 3）で抽出し、一つに混ぜ合わされた有機層を Na₂SO₄ 上で乾燥した。Na₂SO₄ をろ過して除去した後、ろ液を濃縮して、粗製物 6 を得た。

10

【0502】

【化231】

5. 反応スキーム：



20

【0503】

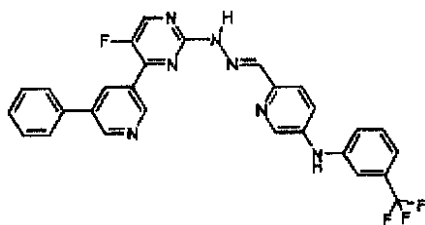
実験の詳細：無水 CH₂Cl₂（300 mL）中の、化合物 6（64 mg、0.2 ミリモル）および化合物 7（45 mg、0.2 ミリモル）の溶液を還流下で 6 時間攪拌した。溶媒を減圧下で除去した。残留物を分取薄層クロマトグラフィー（TLC）によって精製して、所望の化合物を得た。

30

【0504】

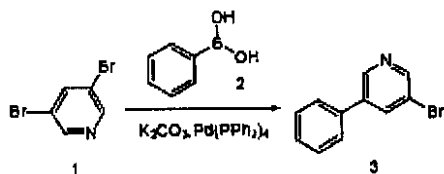
【化232】

実施例 29



40

1. 反応スキーム：



【0505】

実験の詳細：2 M Na₂CO₃ 水溶液（25 mL）およびトルエン（40 mL）中の

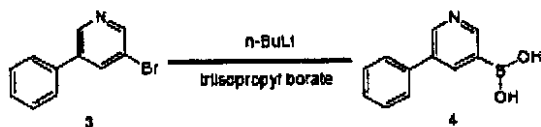
50

、1 (5.2 g、22ミリモル) および2 (2.44 g、20ミリモル) の混合物を、Pd (PPh₃)₄ (0.57 g、0.05ミリモル) と共に還流下で一晩攪拌した。反応混合物を酢酸エチル (100 mL × 3) で抽出した。一つに混ぜ合わされた有機層を食塩水で洗浄した。溶媒を減圧下で除去し、乾燥した。残留物をカラムで精製して3を得た。

【0506】

【化233】

2. 反応スキーム：



10

【0507】

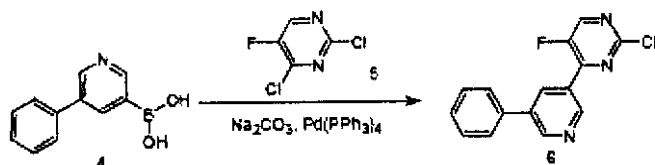
実験の詳細：無水トルエン (50 mL) 中の、化合物3 (0.78 g、3.3ミリモル) およびトリイソプロピルホウ酸 (1 mL、4ミリモル) の溶液を -60 °C、N₂ 雰囲気下で、n-BuLi (1.5 mL、3.75ミリモル) で処理した。加え終わった後、混合物を -10 °C で1時間攪拌した。反応混合物に2 M HCl水溶液を加えることにより反応を停止した。Na₂CO₃を加えることにより水層をpH = 8とし、酢酸エチル (50 mL × 3) で抽出した。一つに混ぜ合わせた有機層を食塩水で洗浄した。溶媒を減圧下で除去し、乾燥した。残留物をカラムで分離して、4を得た。

20

【0508】

【化234】

3. 反応スキーム：



30

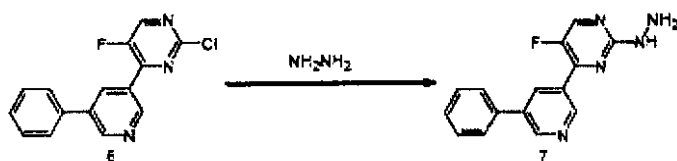
【0509】

実験の詳細：攪拌し、ガスを除去した2 M Na₂CO₃水溶液 (250 mL) およびトルエン (40 mL) 中の、化合物4 (2.8 g、14ミリモル) および化合物5 (7 g、42ミリモル) の混合物を、Pd (PPh₃)₄ (0.57 g、0.05ミリモル) と共に、還流下で、一晩攪拌した。反応混合物を酢酸エチル (100 mL × 3) で抽出した。一つに混ぜ合わされた有機層を食塩水で洗浄した。溶媒を減圧下で除去し、乾燥した。残留物をカラムによって分離し、6を得た。

【0510】

【化235】

4. 反応スキーム：



40

【0511】

実験の詳細：エタノール (50 mL) 中の6 (0.53 g、1.9ミリモル) およびヒドラジン (0.52 g、8.8ミリモル) の溶液を還流下で6時間攪拌した。冷却、沈殿

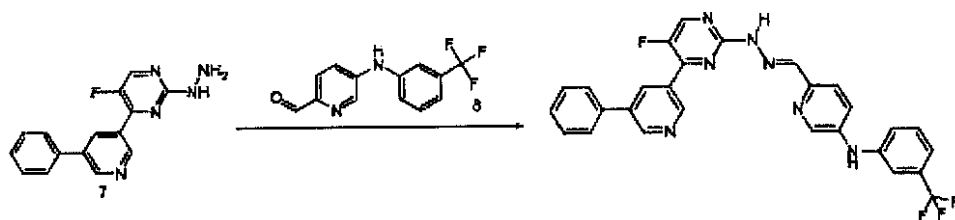
50

後、沈殿物をろ過により回収し、エタノールで洗浄して、化合物 7 を得た。

【 0 5 1 2 】

【 化 2 3 6 】

5. 反応スキーム：



10

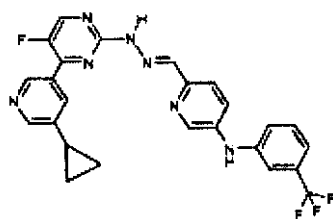
【 0 5 1 3 】

実験の詳細：無水 CH_2Cl_2 (300 mL) 中の、化合物 7 (53 mg、0.13 ミリモル) および化合物 8 (79 mg、0.13 ミリモル) の溶液を還流下で、6 時間攪拌した。溶媒を減圧下で除去した。残留物を分取薄層クロマトグラフィー (TLC) で分離して、所望の化合物を得た。

【 0 5 1 4 】

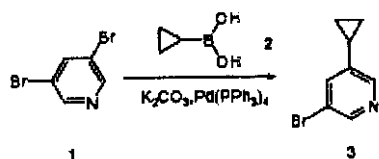
【 化 2 3 7 】

実施例 3 0



20

1. 反応スキーム：



30

【 0 5 1 5 】

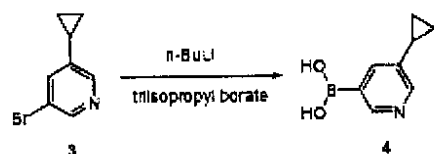
実験の詳細：2 M Na_2CO_3 水溶液 (15 mL) およびトルエン (30 mL) 中の、1 (3.1 g、13 ミリモル) および 2 (1 g、12 ミリモル) の混合物を、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0.4 g、0.029 ミリモル) と共に、還流下で一晩攪拌した。反応混合物を酢酸エチル (100 mL x 3) で抽出した。一つに混ぜ合わされた有機層を食塩水で洗浄した。溶媒を減圧下で除去し、乾燥した。残留物をカラムにより分離して、3 を得た。

40

【 0 5 1 6 】

【 化 2 3 8 】

2. 反応スキーム：



【 0 5 1 7 】

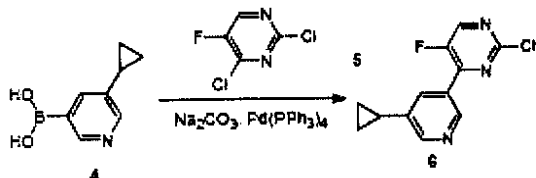
50

実験の詳細：実験の詳細：無水トルエン（50 mL）中の、化合物3（2.0 g、10ミリモル）およびトリイソプロピルホウ酸（7 mL、30ミリモル）の溶液を -60、N₂雰囲気下で、n-BuLi（12 mL、30ミリモル）で処理した。加え終わった後、混合物を -10 で1時間攪拌した。反応混合物に2 mL HCl水溶液を加えることにより反応を停止した。Na₂CO₃を加えることにより水層をpH = 8とし、酢酸エチル（50 mL × 3）で抽出した。一つに混ぜ合わせた有機層を食塩水で洗浄した。溶媒を減圧下で除去し、乾燥した。残留物をカラムで分離して、4を得た。

【0518】

【化239】

3. 反応スキーム：



10

【0519】

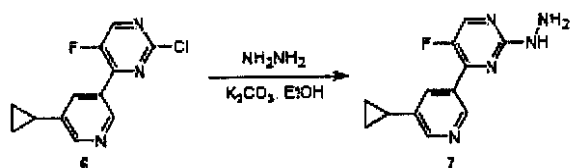
実験の詳細：攪拌し、ガスを除去した2 M Na₂CO₃水溶液（3.5 mL）およびトルエン（40 mL）中の、化合物4（0.5 g、3ミリモル）および化合物5（1.5 g、9ミリモル）の混合物を、Pd(PPh₃)₄（94 mg、0.003ミリモル）と共に、還流下で、一晩攪拌した。反応混合物を酢酸エチル（100 mL × 3）で抽出した。一つに混ぜ合わされた有機層を食塩水で洗浄した。溶媒を減圧下で除去し、乾燥した。残留物をカラムによって分離し、6を得た

20

【0520】

【化240】

4. 反応スキーム：



30

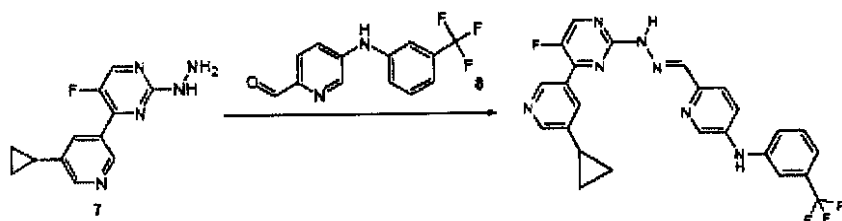
【0521】

実験の詳細：エタノール（50 mL）中の6（0.24 g、1ミリモル）およびヒドラジン（0.3 g、4.7ミリモル）の溶液を還流下で6時間攪拌した。冷却、沈殿後、沈殿物をろ過により回収し、エタノールで洗浄して、化合物7を得た。

【0522】

【化241】

5. 反応スキーム：



40

【0523】

実験の詳細：無水CH₂Cl₂（300 mL）中の、化合物7（70 mg、0.29ミリモル）および化合物8（83 mg、0.3ミリモル）の溶液を還流下で、6時間攪拌し

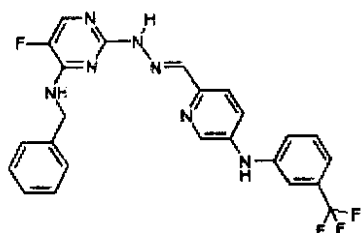
50

た。溶媒を減圧下で除去した。残留物を分取薄層クロマトグラフィー（TLC）で分離して、所望の化合物を得た。

【0524】

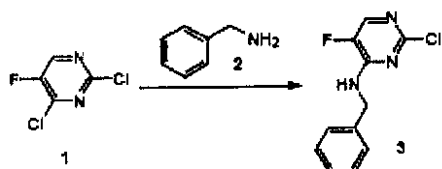
【化242】

実施例31



10

1. 反応スキーム：



【0525】

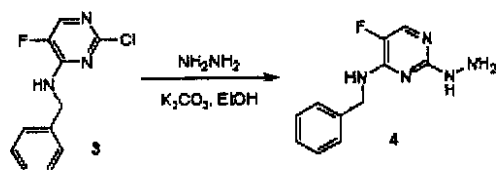
20

実験の詳細：エタノール（100 mL）中の化合物2（0.83 g、5ミリモル）の溶液にベンジルアミン（0.54 g、5ミリモル）を滴下して加えた。2時間攪拌後、反応混合物を水で希釈した。結果の混合液を、酢酸エチル（50 mL × 3）で抽出した。一つに混ぜ合わされた有機層をNa₂SO₄上で乾燥した。溶媒を濃縮して、化合物3を得た。

【0526】

【化243】

2. 反応スキーム：



30

【0527】

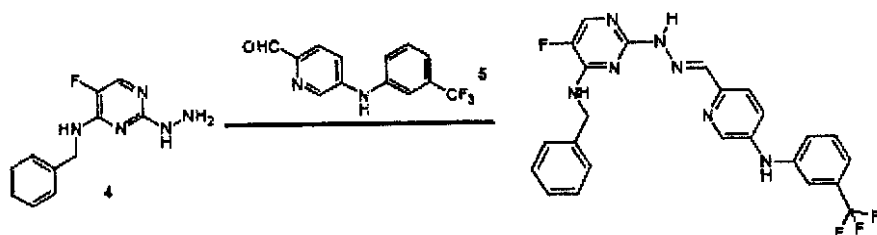
実験の詳細：エタノール（40 mL）中の3（1.18 g、5ミリモル）およびヒドラジン（5 mL）の溶液を6時間、加熱、還流した。冷却、沈殿後、沈殿物をろ過により回収し、エタノールで洗浄して、化合物4を得た。

【0528】

【化244】

40

3. 反応スキーム：



【0529】

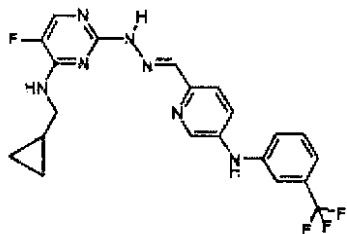
50

実験の詳細：無水 CH_2Cl_2 (300 mL) 中の、化合物4 (48.7 mg、2ミリモル) および化合物5 (63 mg、0.2ミリモル) の溶液を還流下で、6時間攪拌した。溶媒を減圧下で除去した。残留物を分取薄層クロマトグラフィー (TLC) で分離して、所望の化合物を得た。

【0530】

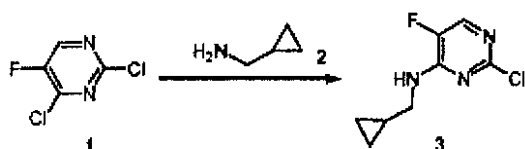
【化245】

実施例32



10

1. 反応スキーム：



20

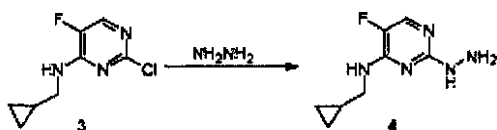
【0531】

実験の詳細：エタノール (100 mL) 中の、化合物2 (0.83 g、5ミリモル) の溶液に、化合物3 (0.35 g、5ミリモル) を滴下して加えた。2時間攪拌後、反応混合物を水で希釈した。結果の混合物を酢酸エチル (50 mL x 3) で抽出した。一つに混ぜ合わされた有機層を Na_2SO_4 上で乾燥した。溶媒を濃縮して、化合物3を得た。

【0532】

【化246】

2. 反応スキーム：



30

【0533】

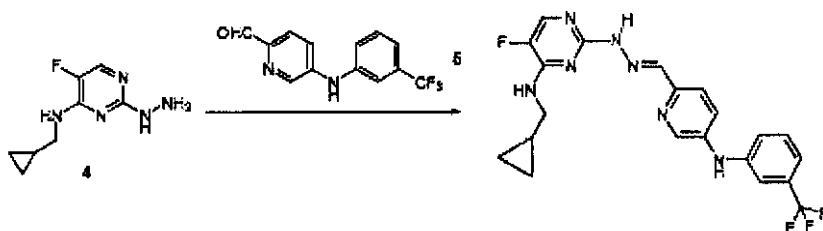
実験の詳細：エタノール (40 mL) 中の、3 (1.0 g、5ミリモル) およびヒドラジン (5 mL) の溶液を6時間加熱、還流した。冷却、沈殿後、沈殿物をろ過により回収し、エタノールで洗浄して、化合物4を得た。

【0534】

【化247】

40

3. 反応スキーム：



50

【0535】

実験の詳細：無水 CH_2Cl_2 （300 mL）中の、化合物4（480 mg、2ミリモル）および化合物5（60 mg、0.2ミリモル）の溶液を還流下で、6時間攪拌した。溶媒を減圧下で除去した。残留物を分取薄層クロマトグラフィー（TLC）で分離して、所望の化合物を得た。

【0536】

全ての出版物、特許、またはその他の引用への参照は、参考として本書に組み入れられている。

【図面の簡単な説明】

【0537】

図の説明

【図1】図1は、非変換ベクター制御Ba/F3細胞（IL-3依存性）、および「野生型」p210^{Bcr-Abl}（p210^{Bcr-Abl-wt}と名づけられている）を発現するBa/F3細胞、さらにp210^{Bcr-Abl-T315I}薬剤耐性突然変異体を発現するBa/F3細胞について、化合物2（C2）の濃度が異なる場合に、成長および生存度に与える影響を表している。明細書に詳細に記載されているように、細胞数および生存度は、自動細胞カウンターで測定した。細胞数は無地の棒で表されており、細胞の生存度は途中がぶつ切れになった棒で表されている。STI-571は、強力にP210細胞ラインの成長（灰色の棒）を抑制するが、STI-571は、T315I細胞ラインの成長（白色の棒）を10 μMの濃度であっても抑制することができないということに注意されたい。500 nM C2は、この投与量 反応の系列内の最大の特異性の差を示している。T315I細胞ライン（白色の棒）につき、濃度10 μMにおけるSTI-571と、濃度500 nMにおけるC2を比較せよ。略語：DMSO：ジメチルスルホキシド（薬剤を溶解するために用いた溶媒）。

【図2】図2は、非変換ベクター制御Ba/F3細胞（IL-3依存性）、およびp210^{Bcr-Abl-T315I}薬剤耐性突然変異体を発現するBa/F3細胞について、化合物6（C6）の濃度が異なる場合に、成長および生存度に与える影響を表している。その他の詳細は、図1に従う。

【図3】図3は、スクリーニングで同定された多様な化合物を、プロトセラムテインを発現する細胞ラインおよびセラムテインを発現する細胞ラインに及ぼすそれらの化合物の効果について比較することにより、特異性の差の多様な定量を表している。化合物3は、対応プロトセラムテインに対するよりも、セラムテインに対しはるかに高い効果を及ぼす化合物を同定するための方法の能力の最良の例を表している（パネルE）。パネルA：対照DMSO処置、B：負の異種間の特異性の差、C：軽度に正の異種間の特異性の差、D：重度に正の同種間の特異性の差、E：正の異種間の特異性の差。説明については、本文を参照せよ。

【図4】図4は、自己リン酸化活性につき定量した組換P210^{Bcr-Abl}野生型およびT315I突然変異体キナーゼドメインの放射線写真である。200 ngのタンパク質を被験物質群と共に、標準自己リン酸化反応条件下で、約10分間予備インキュベートし、その後、放射線で標識をつけたATPを加え、反応を30分で約30分間行い、その後、検体をSDS-PAGEにより分離した。ゲルは、銀染色し、真空下で乾燥し、さらにエックス線フィルムに露光した。濃度が10 μMのSTI571は、野生型P210^{Bcr-Abl}に対しては効果を有したが、T315Iキナーゼドメインに対しては最大濃度100 μMにおいても事実上効果がなかった。「P210細胞ライン」は、p210^{Bcr-Abl-wt}を発現する細胞群を意味する。「T315I細胞ライン」は、p210^{Bcr-Abl-T315I}を発現する細胞群を意味する。

【図5】図5は、本発明の代表的な化合物群の化学構造を示している。

【図6】図6は、本発明の代表的な化合物群の化学構造を示している。

【図7】図7は、本発明の代表的な化合物群の化学構造を示している。

【図8】図8は、本発明の代表的な化合物群の化学構造を示している。

10

20

30

40

50

- 【図 9】図 9 は、本発明の代表的な化合物群の化学構造を示している。
- 【図 10】図 10 は、本発明の代表的な化合物群の化学構造を示している。
- 【図 11】図 11 は、本発明の代表的な化合物群の化学構造を示している。
- 【図 12】図 12 は、本発明の代表的な化合物群の化学構造を示している。
- 【図 13】図 13 は、本発明の代表的な化合物群の化学構造を示している。
- 【図 14】図 14 は、被検細胞および対照細胞に関して、細胞特異性の差が 1 である仮想化合物の成長率に及ぼす抑制効果を示している。
- 【図 15】図 15 は、被検細胞および対照細胞に関して、細胞特異性の差が 40 である仮想化合物の成長率に及ぼす抑制効果を示している。
- 【図 16】図 16 は、細胞毒性のみかけ IC_{50} より大幅に低い濃度における、イマチニブメシレートの前駆体の成長抑制効果を示している。
- 【図 17】図 17 は、p210^{Bcr-Abl-T315I} 薬剤耐性突然変異体を発現する Ba/F3 細胞について、C2 および種々の C2 類似体の濃度が異なる場合に、成長に与える効果を示している。
- 【図 18】図 18 は、濃度が 20 μ M の C2 および種々の C2 類似体の存在下での T315I 突然変異体キナーゼドメインに対する標準無細胞タンパク質キナーゼ自己リン酸化アッセイの結果を示している。

10

【図 5】

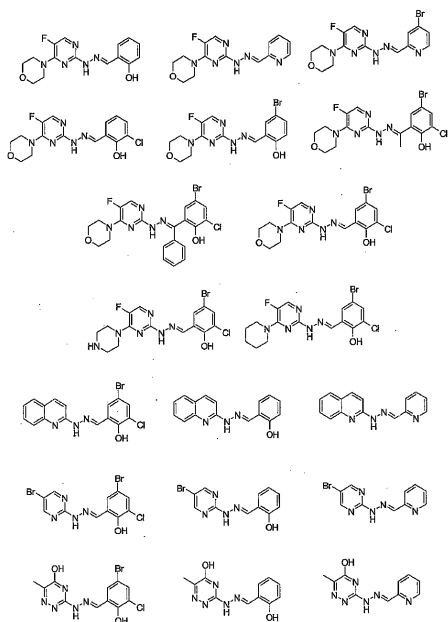


Fig. 5

【図 6】

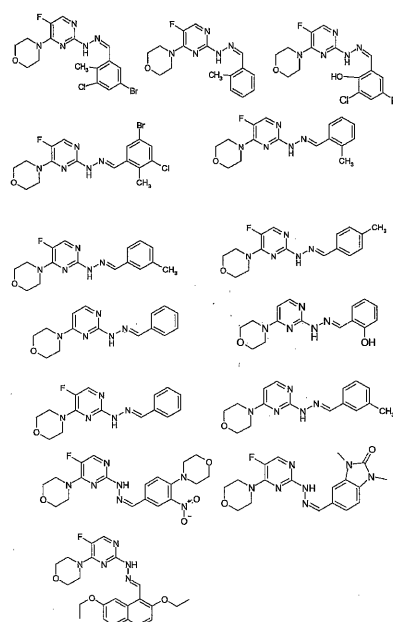


Fig. 6

【 図 7 】

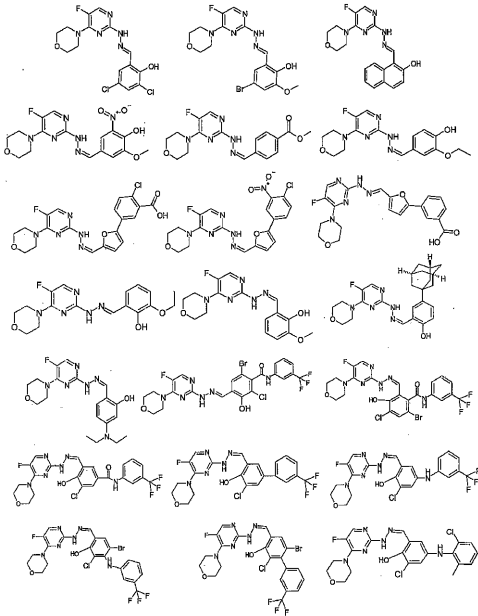


Fig. 7

【 図 8 】

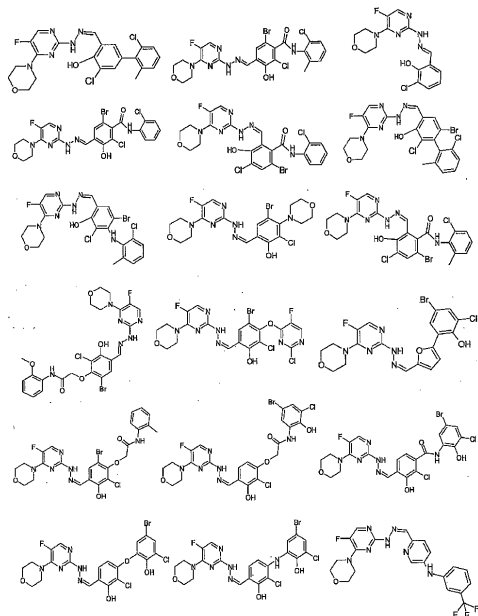


Fig. 8

【 図 9 】

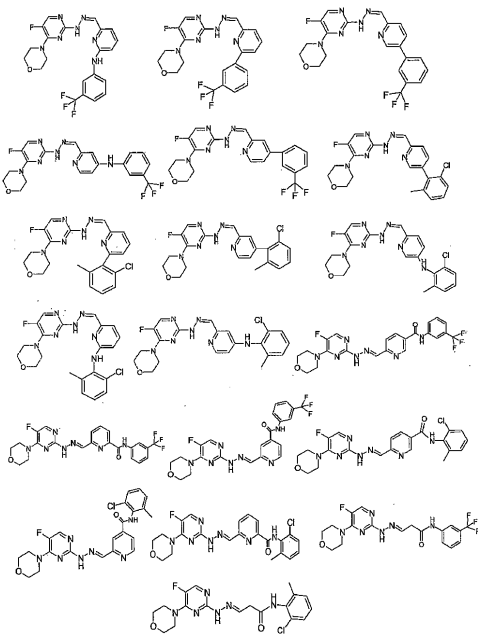


Fig. 9

【 図 10 】

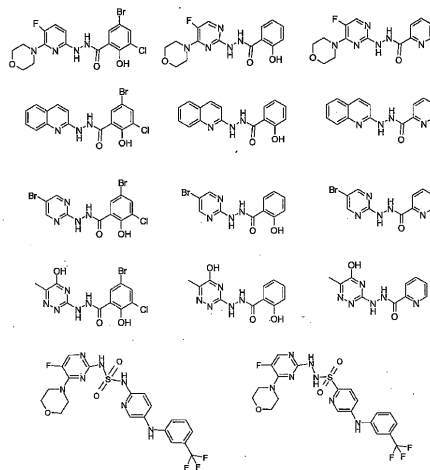


Fig. 10

【 図 1 1 】

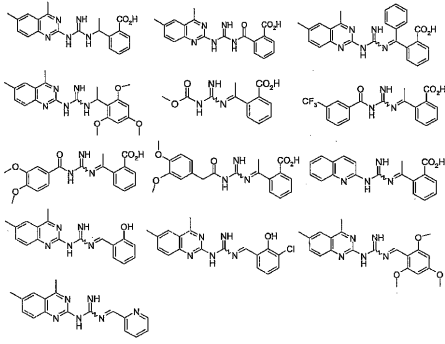


Fig. 11

【 図 1 2 】

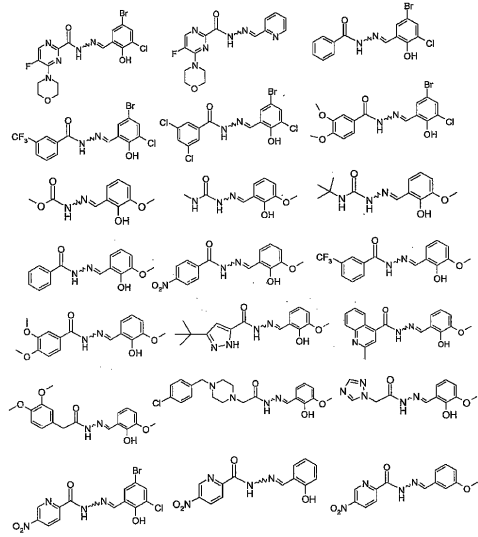


Fig. 12

【 図 1 3 】

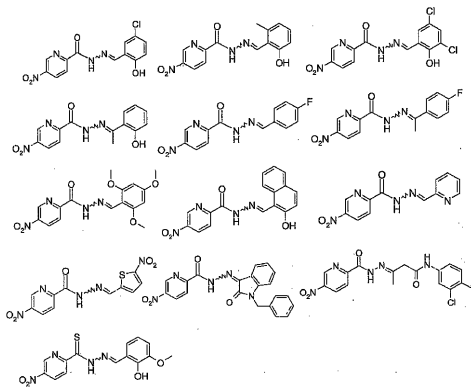


Fig. 13

【 図 1 】



Fig. 1

【 図 2 】

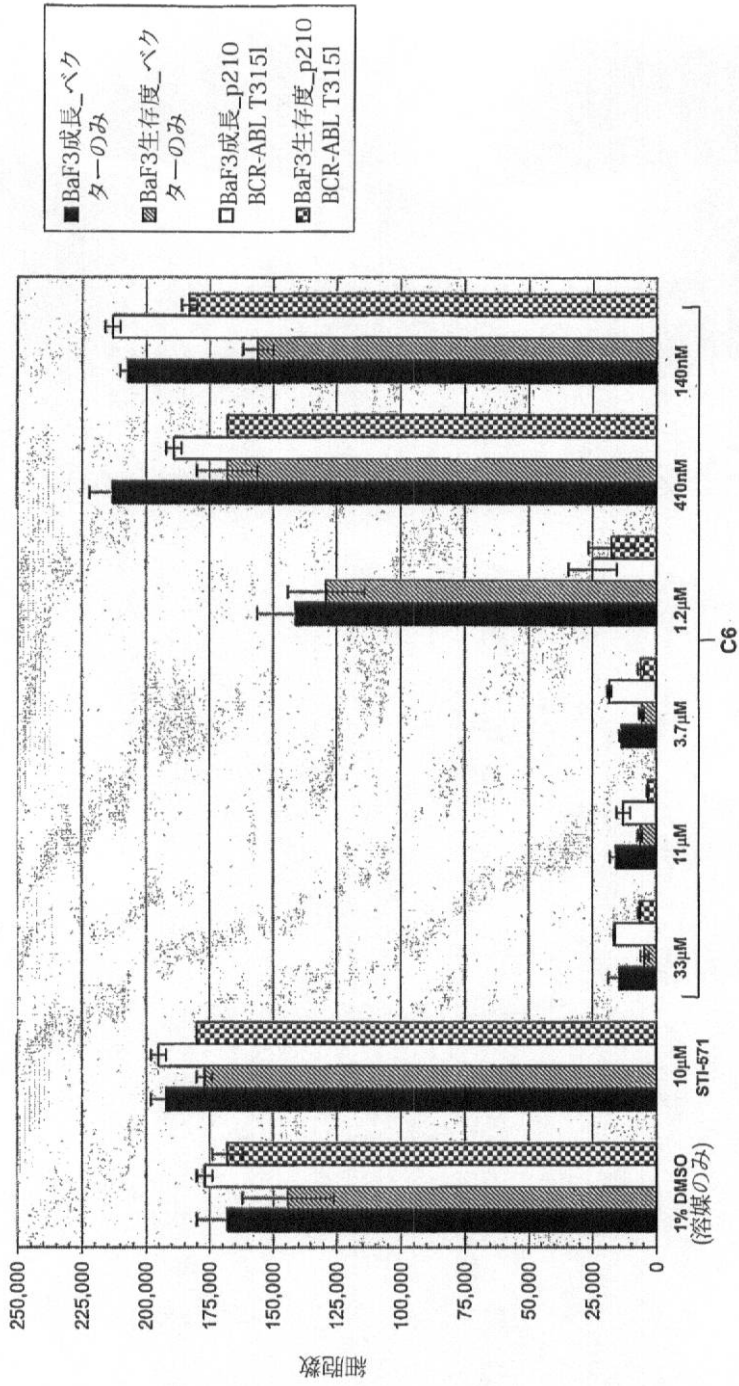


Fig. 2

【 図 3 】

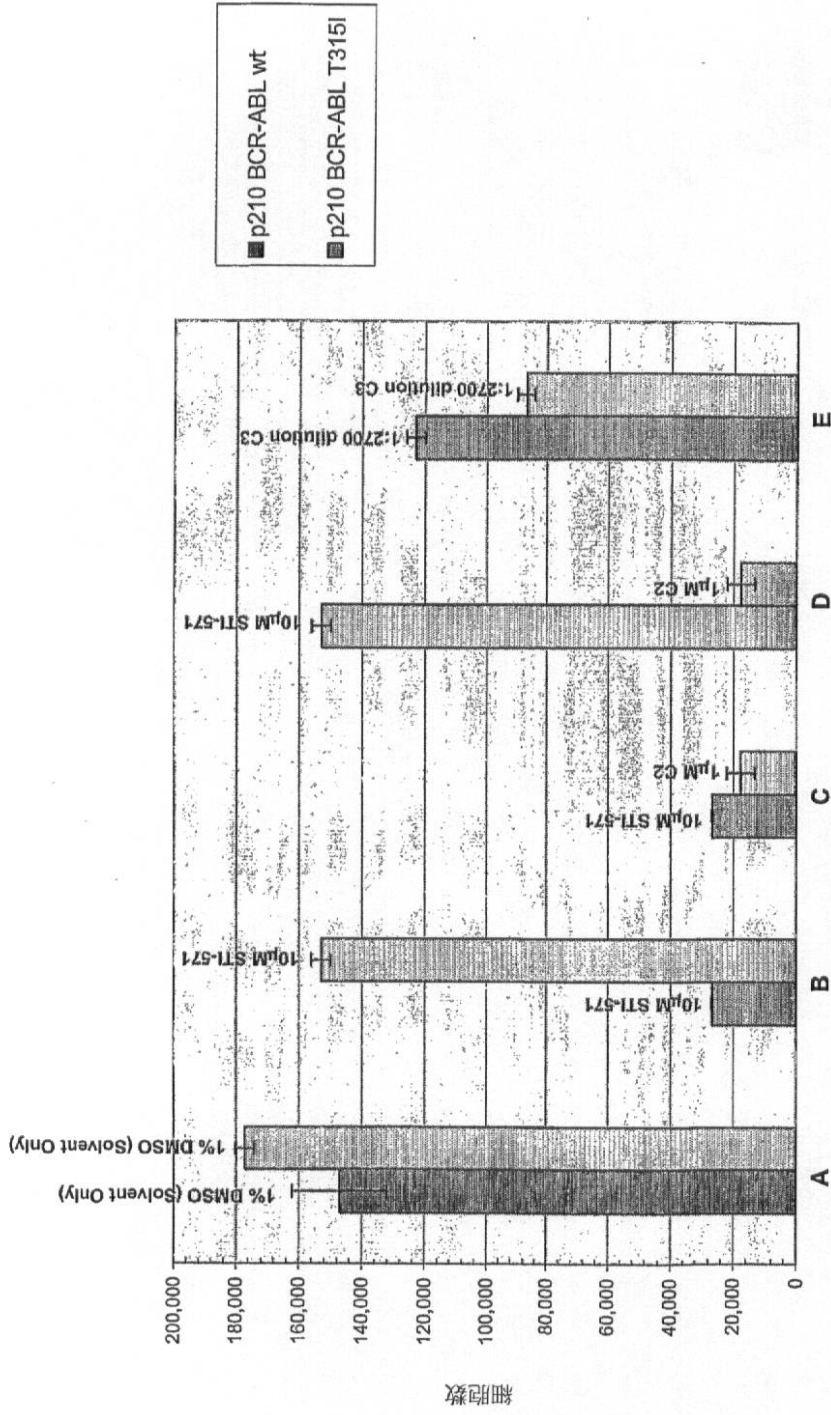


Fig. 3

【 図 4 】

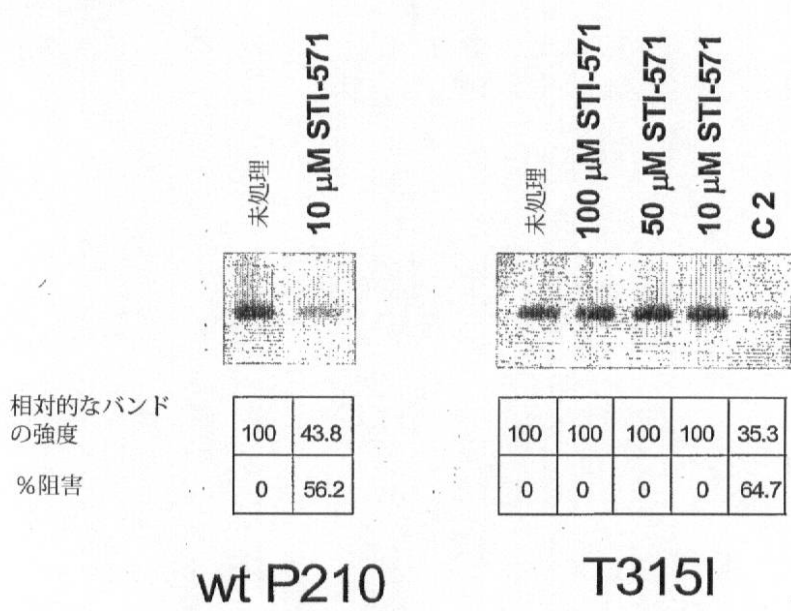


Fig. 4

【 図 1 4 】

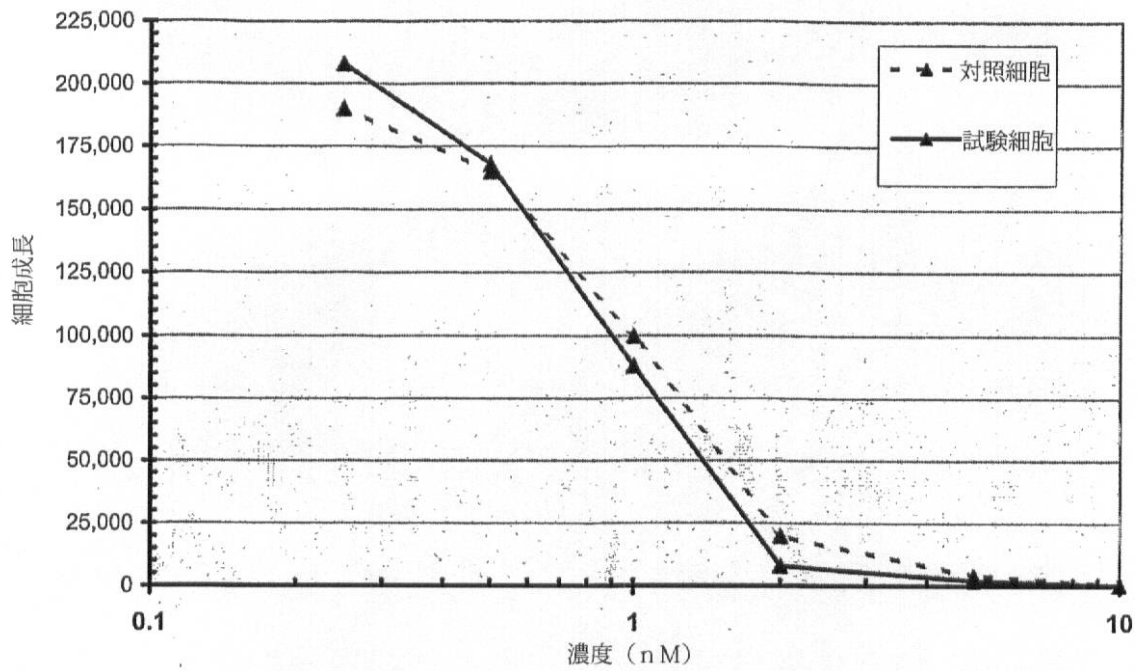


Fig. 14

【 図 1 5 】

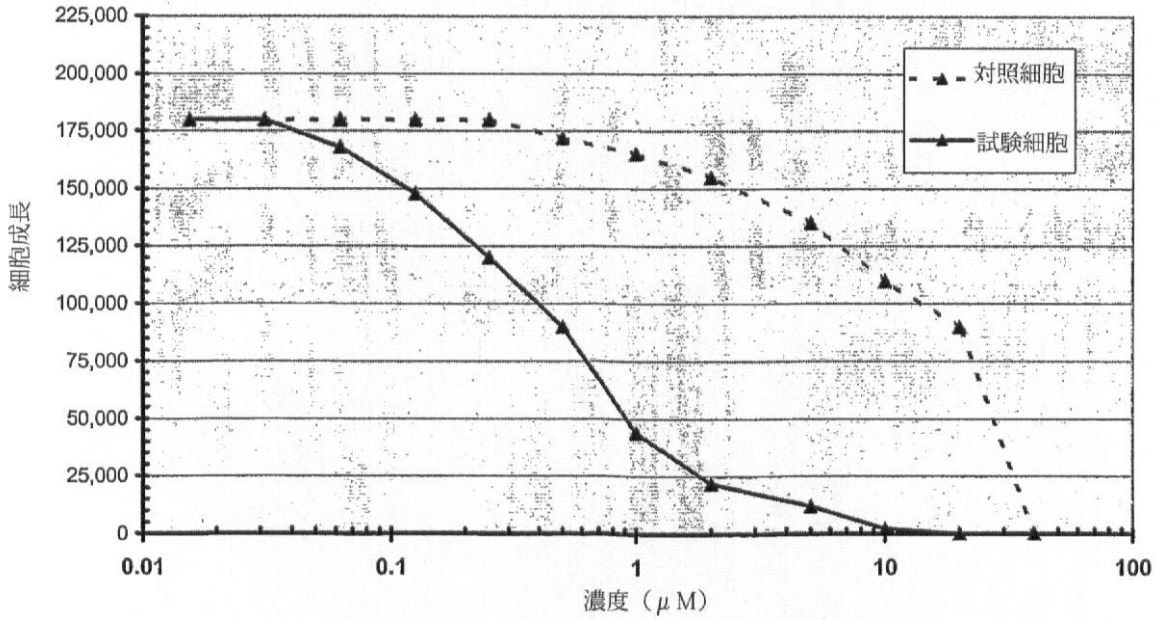


Fig. 15

【 図 1 6 】

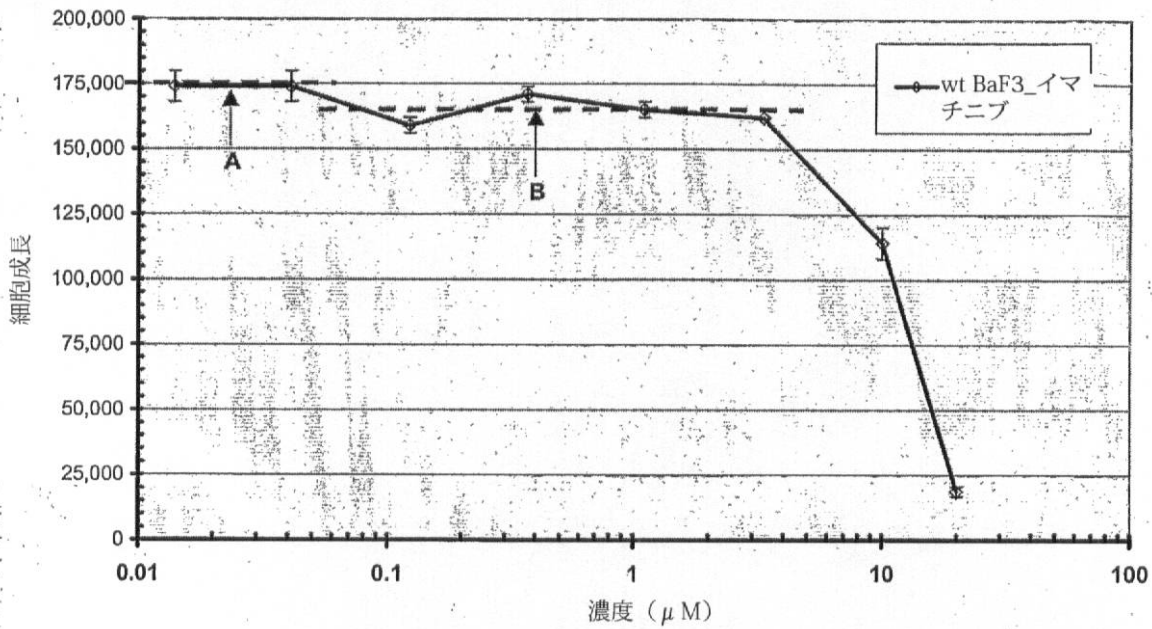


Fig. 16

【 図 17 】

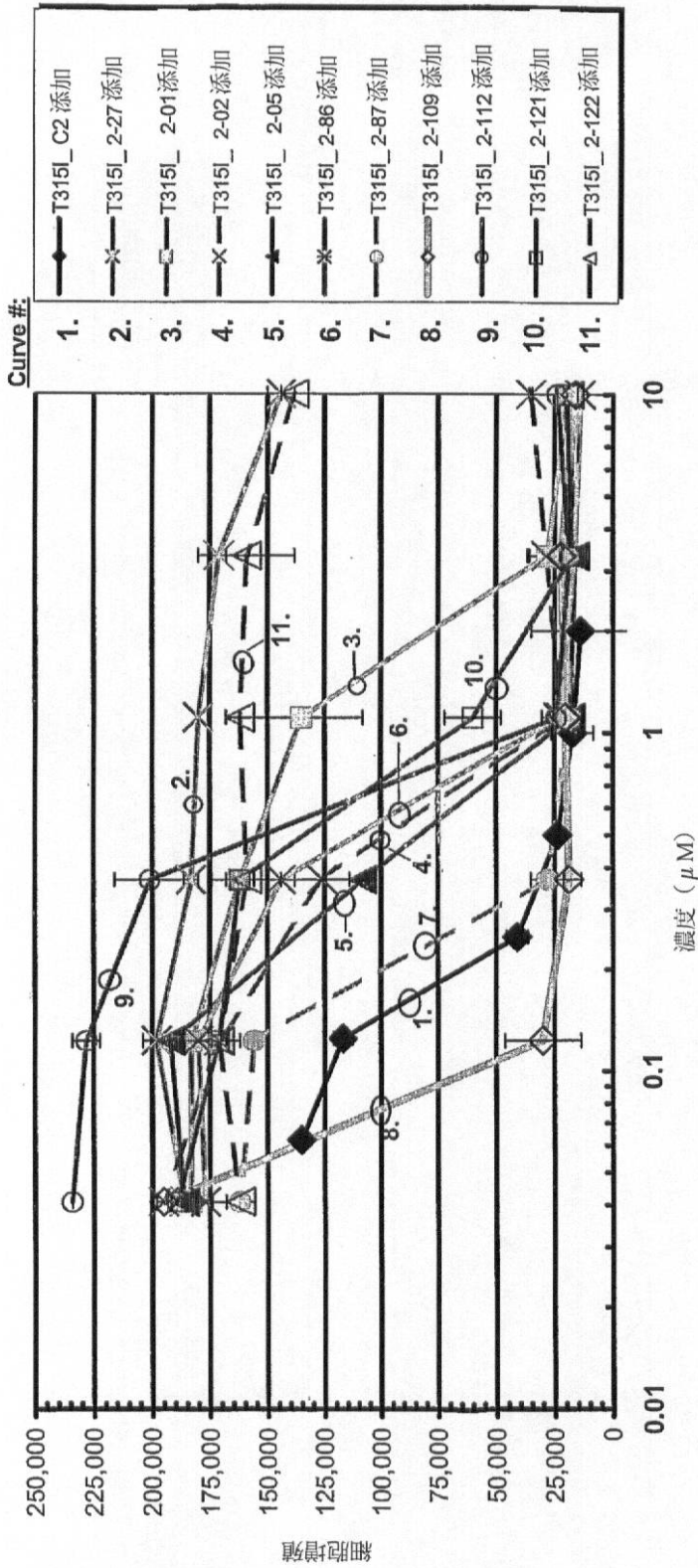


Fig. 17

【 図 1 8 】

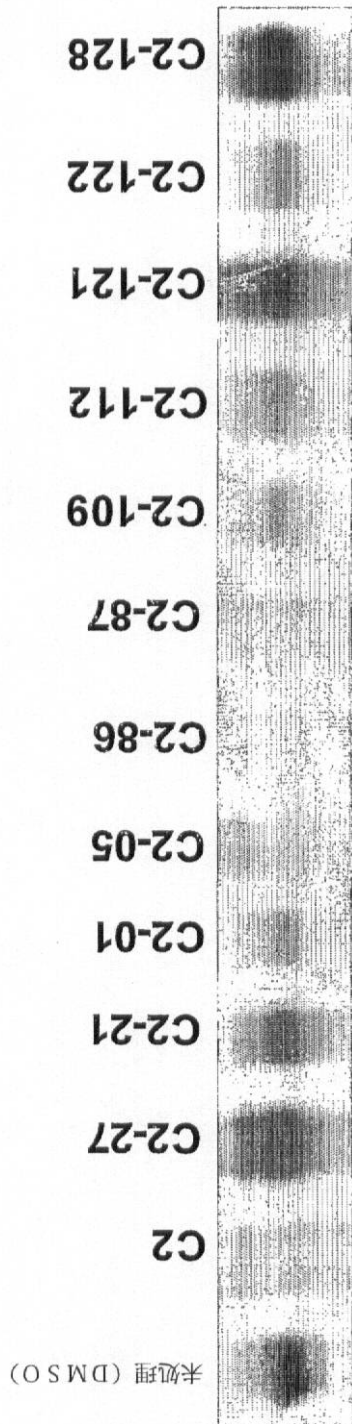


Fig. 18

【 手続補正書 】

【 提出日 】 平成20年2月7日 (2008.2.7)

【 手続補正 1 】

【 補正対象書類名 】 特許請求の範囲

【 補正対象項目名 】 全文

【 補正方法 】 変更

【 補正の内容 】

【 特許請求の範囲 】

【 請求項 1 】

タンパク質の抑制剤としての化合物を同定する方法であって、前記化合物が、タンパク質の抑制剤であり、対応するフェノレスポンス [phenoresponse] を調節す

る第1の化合物と比較して、改善された細胞特異性を有し、

- a) 前記第1の化合物で処理を施した被検細胞のフェノレスポンス [phenoresponse] の調節を測定するステップと、
- b) 前記第1の化合物で処理を施した対照細胞のフェノレスポンス [phenoresponse] の調節を測定するステップと、
- c) 被検化合物で処理を施した前記被検細胞のフェノレスポンス [phenoresponse] の調節を測定するステップと、
- d) 前記被検化合物で処理を施した前記対照細胞のフェノレスポンス [phenoresponse] の調節を測定するステップと、
- e) 前記第1の化合物の前記細胞特異性の差、および前記被検化合物の前記細胞特異性の差を決定するステップと、
- f) 前記被検化合物の前記細胞特異性の差が、前記第1の化合物の前記細胞特異性の差よりも大きい場合、改善された細胞特異性を有するとして、前記被検化合物を同定するステップと、を含む、方法。

【請求項2】

前記細胞特異性の差は、前記対照細胞の IC_{50} を、前記被検細胞の IC_{50} で割ることで決定される、請求項1に記載の方法。

【請求項3】

タンパク質の活性化剤としての化合物を同定する方法であって、前記化合物が、タンパク質の活性化剤であり、対応するフェノレスポンス [phenoresponse] を調節する第1の化合物と比較して、改善された細胞特異性を有し、

- a) 前記第1の化合物で処理を施した被検細胞のフェノレスポンス [phenoresponse] の調節を測定するステップと、
- b) 前記第1の化合物で処理を施した対照細胞のフェノレスポンス [phenoresponse] の調節を測定するステップと、
- c) 被検化合物で処理を施した前記被検細胞のフェノレスポンス [phenoresponse] の調節を測定するステップと、
- d) 前記被検化合物で処理を施した前記対照細胞のフェノレスポンス [phenoresponse] の調節を測定するステップと、
- e) 前記第1の化合物の前記細胞特異性の差、および前記被検化合物の前記細胞特異性の差を決定するステップと、
- f) 前記被検化合物の前記細胞特異性の差が、前記第1の化合物の前記細胞特異性の差よりも大きい場合、改善された細胞特異性を有するとして、前記被検化合物を同定するステップと、を含む、方法。

【請求項4】

前記細胞特異性の差は、前記被検細胞の IC_{50} を、前記対照細胞の IC_{50} で割ることで決定される、請求項3に記載の方法。

【請求項5】

タンパク質の抑制剤であり、対応するフェノレスポンス [phenoresponse] を調節する第1の化合物の最適化を改善する方法であって、

- a) 被検細胞のフェノレスポンス [phenoresponse] における、前記第1の化合物の IC_{50} を測定するステップと、
- b) 対照細胞のフェノレスポンス [phenoresponse] における、前記第1の化合物の IC_{50} を測定するステップと、
- c) 前記被検細胞のフェノレスポンス [phenoresponse] における、前記第1の化合物と同一骨格を共有する被検化合物の IC_{50} を測定するステップと、
- d) 前記対照細胞のフェノレスポンス [phenoresponse] における、前記被検化合物の IC_{50} を測定するステップと、
- e) 前記被検化合物の前記細胞特異性の差が、前記第1の化合物の前記細胞特異性の差よりも大きい場合、前記第1の化合物の改良型として、前記被検化合物を同定するステ

ップと、を含む、方法。

【請求項 6】

前記タンパク質は、対応するアミノ酸位において、対応するスレオニンからイソロイシンへの突然変異を含む、P 2 1 0^{B c r - A b 1 - T 3 1 5 I}または p 1 9 0^{B c r - A b 1}である、請求項 5 に記載の方法。

【請求項 7】

タンパク質の活性化剤であり、対応するフェノレスポンス [p h e n o r e s p o n s e] を調節する第 1 の化合物の最適化を改善する方法であって、

a) 被検細胞のフェノレスポンス [p h e n o r e s p o n s e] における、前記第 1 の化合物の I C₅₀ を測定するステップと、

b) 対照細胞のフェノレスポンス [p h e n o r e s p o n s e] における、前記第 1 の化合物の I C₅₀ を測定するステップと、

c) 前記被検細胞のフェノレスポンス [p h e n o r e s p o n s e] における、前記第 1 の化合物と同一骨格を共有する被検化合物の I C₅₀ を測定するステップと、

d) 前記対照細胞のフェノレスポンス [p h e n o r e s p o n s e] における、前記被検化合物の I C₅₀ を測定するステップと、

e) 前記被検化合物の前記細胞特異性の差が、前記第 1 の化合物の前記細胞特異性の差よりも大きい場合、前記第 1 の化合物の改良型として、前記被検化合物を同定するステップと、を含む、方法。

【請求項 8】

ステップ (e) の前記最適化された化合物を選択するステップと、ステップ (a) ~ (d) を繰り返すステップと、を含む、請求項 5 ~ 7 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 9】

前記タンパク質はセラムテインである、請求項 5 ~ 7 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 10】

前記被検化合物は、前記第 1 化合物に比べ、より高い I C₅₀ 値を有する、請求項 5 ~ 7 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 11】

前記被検化合物は、前記第 1 化合物に比べ、より低い I C₅₀ 値を有する、請求項 5 ~ 7 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 12】

物質が、検知可能なフェノレスポンス [p h e n o r e s p o n s e] を誘発することができる、タンパク質の特異的抑制剤であるかどうかを決定するための方法であって、

a) 前記タンパク質を発現し、前記細胞内の前記タンパク質の存在および機能的活性と関連づけられるフェノレスポンス [p h e n o r e s p o n s e] を誘発することができる被検細胞を、前記物質で培養するステップと、

b) 前記タンパク質を低レベルで発現するか、または前記タンパク質を発現せず、前記細胞内の前記タンパク質の存在および機能的活性と関連づけられる検知可能なフェノレスポンス [p h e n o r e s p o n s e] をより低い程度で誘発することができる、あるいは全く誘発しない対照細胞を培養するステップと、

c) 前記物質で処理を施した前記被検細胞の前記フェノレスポンス [p h e n o r e s p o n s e] と、前記物質で処理を施した前記対照細胞の前記フェノレスポンス [p h e n o r e s p o n s e] を比較するステップと、

d) 前記物質が、前記被検細胞の前記フェノレスポンス [p h e n o r e s p o n s e] を、前記対照細胞より大きい程度で調節することができる場合、前記物質は前記タンパク質の特異的抑制剤であることを決定するステップと、を含む、方法。

【請求項 13】

物質が、検知可能なフェノレスポンス [p h e n o r e s p o n s e] を誘発することができる、タンパク質の特異的活性化剤であるかどうかを決定するための方法であって、

a) 前記タンパク質を発現し、前記細胞内の前記タンパク質の存在および機能的活性

と関連づけられるフェノレスポンス [p h e n o r e s p o n s e] を誘発することができる被検細胞を、前記物質で培養するステップと、

b) 前記タンパク質を低レベルで発現するか、または前記タンパク質を発現せず、前記細胞内の前記タンパク質の存在および機能的活性と関連づけられる検知可能なフェノレスポンス [p h e n o r e s p o n s e] をより低い程度で誘発することができる、あるいは全く誘発しない対照細胞を培養するステップと、

c) 前記物質で処理を施した前記被検細胞の前記フェノレスポンス [p h e n o r e s p o n s e] と、前記物質で処理を施した前記対照細胞の前記フェノレスポンス [p h e n o r e s p o n s e] を比較するステップと、

d) 前記物質が、前記被検細胞の前記フェノレスポンス [p h e n o r e s p o n s e] を、前記対照細胞よりも大きい程度で調節することができる場合、前記物質は前記タンパク質の特異的活性化剤であることを決定するステップと、を含む、方法。

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/US06/45394
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC: C12Q 1/50(2006.01) USPC: 435/17 According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) U.S. : 435/17 Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) PubMed		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X --- Y	HURON et al. A Novel Pyridopyrimidine Inhibitor of Abl kinase is a Picomolar Inhibitor of Bcr-abl-driven K562 Cells and Is Effective against STI571-resistant Bcr-abl Mutants. <i>Clinical Cancer Research</i> . April 2003, Vol. 9, page 1267-1273.	1, 2, 5, 6, 8, 11, 12 ----- 3, 4, 7, 9, 10 and 13
X --- Y	VON BUBNOFF et al. Inhibition of Wild-Type and Mutant Bcr-Abl by Pyrido-Pyrimidine-Type Small Molecule Kinase Inhibitors. <i>Cancer Research</i> . 01 October 2003, Vol. 63, page 6395-6404.	1, 2, 5, 6, 8, 11, 12. ----- 3, 4, 7, 9, 10 and 13
<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 "B" earlier application or patent published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family	
Date of the actual completion of the international search 24 October 2007 (24.10.2007)		Date of mailing of the international search report 07 NOV 2007
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) 273-3201		Authorized officer Jon Weber <i>Helicia D. Roberts</i> Telephone No. 571-272-0522 <i>for</i>

フロントページの続き

(51) Int.Cl.		F I		テーマコード(参考)
C 0 7 D 401/14	(2006.01)	C 0 7 D 401/14		
A 6 1 K 31/5377	(2006.01)	A 6 1 K 31/5377		
A 6 1 K 31/506	(2006.01)	A 6 1 K 31/506		
A 6 1 P 43/00	(2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 0 5	
A 6 1 P 35/00	(2006.01)	A 6 1 P 35/00		

- (31)優先権主張番号 60/751,030
(32)優先日 平成17年12月16日(2005.12.16)
(33)優先権主張国 米国(US)
(31)優先権主張番号 60/783,106
(32)優先日 平成18年3月13日(2006.3.13)
(33)優先権主張国 米国(US)
(31)優先権主張番号 60/785,904
(32)優先日 平成18年3月23日(2006.3.23)
(33)優先権主張国 米国(US)
(31)優先権主張番号 60/785,817
(32)優先日 平成18年3月23日(2006.3.23)
(33)優先権主張国 米国(US)
(31)優先権主張番号 60/789,379
(32)優先日 平成18年4月4日(2006.4.4)
(33)優先権主張国 米国(US)
(31)優先権主張番号 US06/33890
(32)優先日 平成18年8月29日(2006.8.29)
(33)優先権主張国 米国(US)

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

(72)発明者 ジェラルド・エム・ハウシー
アメリカ合衆国・ミシガン・48034・サウスフィールド・ストリームウッド・レーン・285
20

Fターム(参考) 2G045 AA24 FB04
4B063 QA01 QQ08 QS31
4C063 AA01 AA03 BB09 CC29 DD12 EE01
4C086 AA10 BC42 BC73 GA07 GA08 GA12 NA14 ZB21 ZB26