

(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2014-513079

(P2014-513079A)

(43) 公表日 平成26年5月29日(2014.5.29)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
C07D 471/04 (2006.01)	C07D 471/04 118	4C065
A61K 31/519 (2006.01)	C07D 471/04 CSP	4C084
A61K 31/5377 (2006.01)	A61K 31/519	4C086
A61K 31/541 (2006.01)	A61K 31/5377	
A61P 43/00 (2006.01)	A61K 31/541	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 361 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2014-504076 (P2014-504076)
 (86) (22) 出願日 平成24年4月9日 (2012.4.9)
 (85) 翻訳文提出日 平成25年12月9日 (2013.12.9)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2012/032803
 (87) 国際公開番号 W02013/043232
 (87) 国際公開日 平成25年3月28日 (2013.3.28)
 (31) 優先権主張番号 61/473, 683
 (32) 優先日 平成23年4月8日 (2011.4.8)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(71) 出願人 512091419
 アフラクシス・ホールディングス・インコーポレイテッド
 AFRAXIS HOLDINGS, INC.
 アメリカ合衆国92037カリフォルニア州ラ・ホヤ、ノース・トレイ・パインズ・ロード11099番、スイート290
 (74) 代理人 100109726
 弁理士 園田 吉隆
 (74) 代理人 100101199
 弁理士 小林 義教

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 神経系疾患及び癌の治療のための8-エチル-6-(アリアル)ピリド [2, 3-D]ピリミジン-7(8H)-オン

(57) 【要約】

ここに提供されるものはCNS疾患、例えば精神神経疾患又は神経線維腫症の治療のためのPAK阻害剤とPAK阻害剤を利用する方法である。ここにまた記載されるものは癌の治療のためのPAK阻害剤の利用方法である。

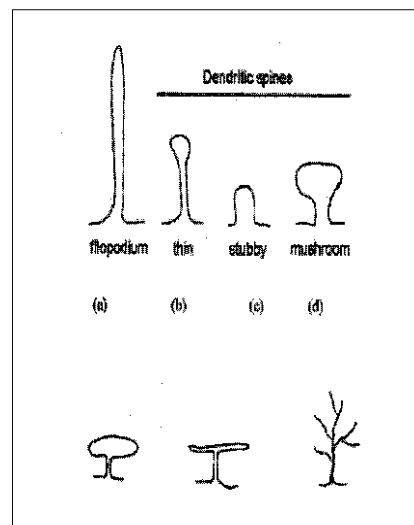
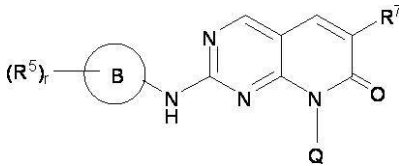


Figure 1
 ellipsoid (e) flattened (f) branched (g)

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

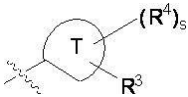
式 I の構造を有する化合物又はその薬学的に許容可能な塩又は N - オキシド：



式 I

ここで、

R⁷ は



であり；

ここで、環 T はアリール、又はヘテロアリール環であり；

R³ は置換又は未置換シクロアルキル、R³ の炭素原子を介して環 T に結合した置換又は未置換ヘテロアリール、又は R³ の炭素原子を介して環 T に結合した置換又は未置換ヘテロシクロアルキルであり；

Q は置換又は未置換アルキル、置換又は未置換ヘテロアルキル、置換又は未置換ヘテロシクロアルキル、置換又は未置換シクロアルキル、置換又は未置換シクロアルキルアルキル、置換又は未置換ヘテロシクロアルキルアルキル、置換又は未置換アリール、置換又は未置換アリールアルキル、置換又は未置換ヘテロアリール、又は置換又は未置換ヘテロアリールアルキルであり；

各 R⁴ は独立してハロゲン、-CN、-NO₂、-OH、-OCF₃、-OCH₂F、-OCF₂H、-CF₃、-SR⁸、-NR¹⁰S(=O)₂R⁹、-S(=O)₂N(R¹⁰)₂、-C(=O)R⁸、-OC(=O)R⁹、-CO₂R¹⁰、-N(R¹⁰)₂、-C(=O)N(R¹⁰)₂、-NR¹⁰C(=O)R¹⁰、-NR¹⁰C(=O)OR¹⁰、-NR¹⁰C(=O)N(R¹⁰)₂、置換又は未置換アルキル、置換又は未置換アルコキシ、置換又は未置換ヘテロアルキル、置換又は未置換シクロアルキル、又は置換又は未置換ヘテロシクロアルキルであり；

R⁸ は H 又は R⁹ であり；

R⁹ は置換又は未置換アルキル、置換又は未置換シクロアルキル、置換又は未置換ヘテロシクロアルキル、置換又は未置換アリール、又は置換又は未置換ヘテロアリールであり；

各 R¹⁰ は独立して H、置換又は未置換アルキル、置換又は未置換シクロアルキル、置換又は未置換ヘテロシクロアルキル、置換又は未置換アリール、又は置換又は未置換ヘテロアリールであるか；又は 2 つの R¹⁰ はそれらが結合する原子と共に複素環を形成し；

環 B はアリール又はヘテロアリールであり；

各 R⁵ は独立してハロゲン、-CN、-NO₂、-OH、-SR⁸、-S(=O)R⁹、-S(=O)₂R⁹、NR¹⁰S(=O)₂R⁹、-S(=O)₂N(R¹⁰)₂、-C(=O)R⁸、-OC(=O)R⁹、-CO₂R¹⁰、-N(R¹⁰)₂、-C(=O)N(R¹⁰)₂、-NR¹⁰C(=O)R¹⁰、-NR¹⁰C(=O)OR¹⁰、-NR¹⁰C(=O)N(R¹⁰)₂、-OR¹⁰、置換又は未置換アルキル、置換又は未置換アルコキシ、置換又は未置換ヘテロアルキル、置換又は未置換シクロアルキル、又は置換又は未置換ヘテロシクロアルキルであり；

r は 0 から 8 であり；かつ

s は 0 から 4 である。

【請求項 2】

R³ が置換又は未置換シクロアルキルである請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 3】

シクロアルキルがシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル又はシクロヘプチルである請求項 2 に記載の化合物。

【請求項 4】

環 T がヘテロアリール環である請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 5】

環 T が、ピロール、フラン、チオフェン、ピラゾール、イミダゾール、イソオキサゾール、オキサゾール、イソチアゾール、チアゾール、1, 2, 3 - トリアゾール、1, 3, 4 - トリアゾール、1 - オキサ - 2, 3 - ジアゾール、1 - オキサ - 2, 4 - ジアゾール、1 - オキサ - 2, 5 - ジアゾール、1 - オキサ - 3, 4 - ジアゾール、1 - チア - 2, 3 - ジアゾール、1 - チア - 2, 4 - ジアゾール、1 - チア - 2, 5 - ジアゾール、1 - チア - 3, 4 - ジアゾール、テトラゾール、ピリジン、ピリダジン、ピリミジン、及びピラジンから選択される請求項 4 に記載の化合物。

10

【請求項 6】

R³ が C 結合ヘテロシクロアルキルである請求項 5 に記載の化合物。

【請求項 7】

R³ が置換又は未置換 C 結合ヘテロアリールである請求項 5 に記載の化合物。

【請求項 8】

R³ がピロール、フラン、チオフェン、ピラゾール、イミダゾール、イソオキサゾール、オキサゾール、イソチアゾール、チアゾール、1, 2, 3 - トリアゾール、1, 3, 4 - トリアゾール、1 - オキサ - 2, 3 - ジアゾール、1 - オキサ - 2, 4 - ジアゾール、1 - オキサ - 2, 5 - ジアゾール、1 - オキサ - 3, 4 - ジアゾール、1 - チア - 2, 3 - ジアゾール、1 - チア - 2, 4 - ジアゾール、1 - チア - 2, 5 - ジアゾール、1 - チア - 3, 4 - ジアゾール、テトラゾール、ピリジン、ピリダジン、ピリミジン、及びピラジンから選択される請求項 7 に記載の化合物。

20

【請求項 9】

環 T がアリール環である請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 10】

環 T がフェニル環である請求項 9 に記載の化合物。

【請求項 11】

R³ が C 結合ヘテロシクロアルキルである請求項 10 に記載の化合物。

30

【請求項 12】

R³ が置換又は未置換 C 結合ヘテロアリールである請求項 10 に記載の化合物。

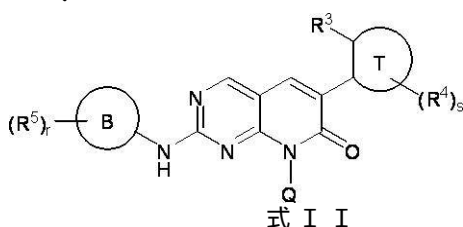
【請求項 13】

R³ がピロール、フラン、チオフェン、ピラゾール、イミダゾール、イソオキサゾール、オキサゾール、イソチアゾール、チアゾール、1, 2, 3 - トリアゾール、1, 3, 4 - トリアゾール、1 - オキサ - 2, 3 - ジアゾール、1 - オキサ - 2, 4 - ジアゾール、1 - オキサ - 2, 5 - ジアゾール、1 - オキサ - 3, 4 - ジアゾール、1 - チア - 2, 3 - ジアゾール、1 - チア - 2, 4 - ジアゾール、1 - チア - 2, 5 - ジアゾール、1 - チア - 3, 4 - ジアゾール、テトラゾール、ピリジン、ピリダジン、ピリミジン、及びピラジンから選択される請求項 12 に記載の化合物。

40

【請求項 14】

式 I I

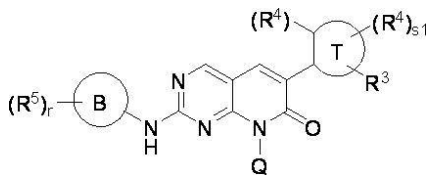


の構造を有する請求項 8 又は 13 に記載の化合物。

50

【請求項 15】

式 I I I

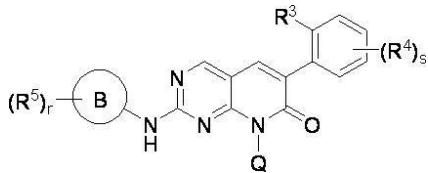


式 I I I

(ここで、s 1 は 0 から 3 である) の構造を有する請求項 8 又は 13 に記載の化合物。

【請求項 16】

式 I V :

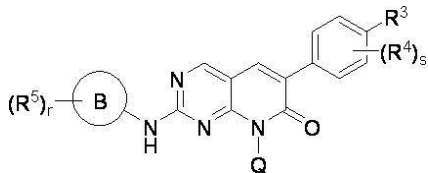


式 I V

の構造を有する請求項 13 に記載の化合物。

【請求項 17】

式 V :

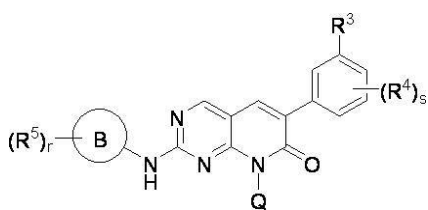


式 V

の構造を有する請求項 13 に記載の化合物。

【請求項 18】

式 V a :

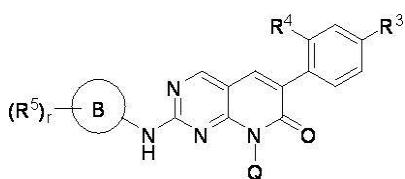


式 V a

の構造を有する請求項 13 に記載の化合物。

【請求項 19】

式 V b :

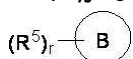


式 V b

の構造を有する請求項 13 に記載の化合物。

【請求項 20】

r が 0 から 7 であり、



10

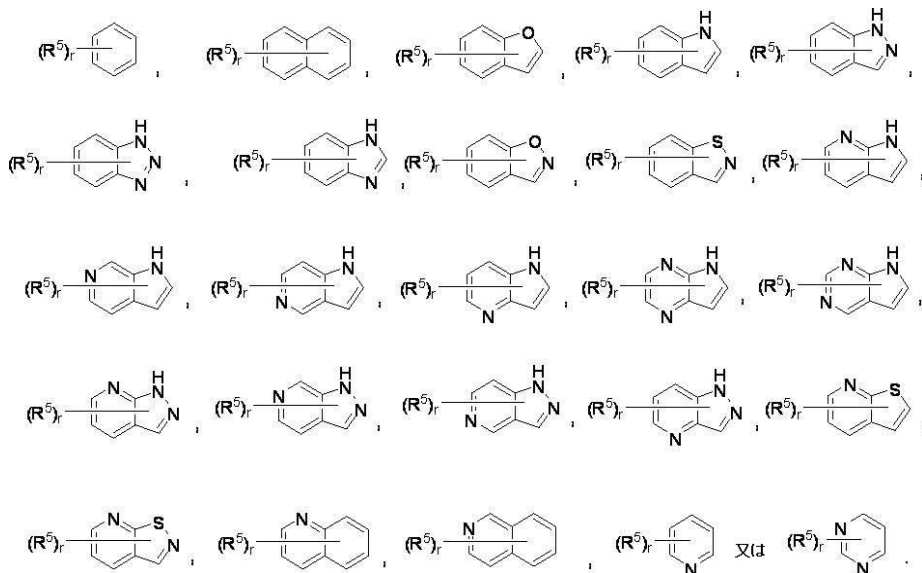
20

30

40

50

が



10

である請求項 8 又は 13 に記載の化合物。

【請求項 21】

R^5 がハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、置換又は未置換アルキル、 $-OR^{10}$ 、 $-NR^{10}$ 、 $S(=O)_2R^9$ 、 $-S(=O)_2N(R^{10})_2$ 、 $-N(R^{10})_2$ 、 $-C(=O)N(R^{10})_2$ 、 $-NR^{10}C(=O)R^{10}$ 、 $-NR^{10}C(=O)OR^{10}$ 、 $-NR^{10}C(=O)N(R^{10})_2$ 、又は置換又は未置換ヘテロシクロアルキルである請求項 20 に記載の化合物。

20

【請求項 22】

少なくとも一つの R^5 が $-NR^{10}S(=O)_2R^9$ 、 $-S(=O)_2N(R^{10})_2$ 、 $-N(R^{10})_2$ 、 $-C(=O)N(R^{10})_2$ 、 $-NR^{10}C(=O)R^{10}$ 、 $-NR^{10}C(=O)OR^{10}$ 、 $-NR^{10}C(=O)N(R^{10})_2$ 、又は置換又は未置換ヘテロシクロアルキルである請求項 20 に記載の化合物。

【請求項 23】

少なくとも一つの R^5 が $-N(R^{10})_2$ 、又は置換又は未置換ヘテロシクロアルキルである請求項 20 に記載の化合物。

30

【請求項 24】

少なくとも一つの R^5 が置換又は未置換ピペラジン、置換又は未置換ピペリジン、置換又は未置換ピロリジン、又は置換又は未置換モルホリンである請求項 20 に記載の化合物。

【請求項 25】

少なくとも一つの R^5 が $-OR^{10}$ である請求項 20 に記載の化合物。

【請求項 26】

R^4 が独立してハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCF_2H$ 、 $-CF_3$ 、 $-SR^8$ 、置換又は未置換アルキル、又は置換又は未置換アルコキシである請求項 8、13、又は 20 の何れか一項に記載の化合物。

40

【請求項 27】

s がゼロである請求項 8、13、又は 20 の何れか一項に記載の化合物。

【請求項 28】

Q が置換又は未置換アルキル、又は置換又は未置換ヘテロアルキルである請求項 8、13、又は 20 の何れか一項に記載の化合物。

【請求項 29】

Q が置換又は未置換シクロアルキル、又は置換又は未置換ヘテロシクロアルキルである請求項 8、13、又は 20 の何れか一項に記載の化合物。

【請求項 30】

50

Qが置換又は未置換シクロアルキルアルキル、又は置換又は未置換ヘテロシクロアルキルアルキルである請求項8、13、又は20の何れか一項に記載の化合物。

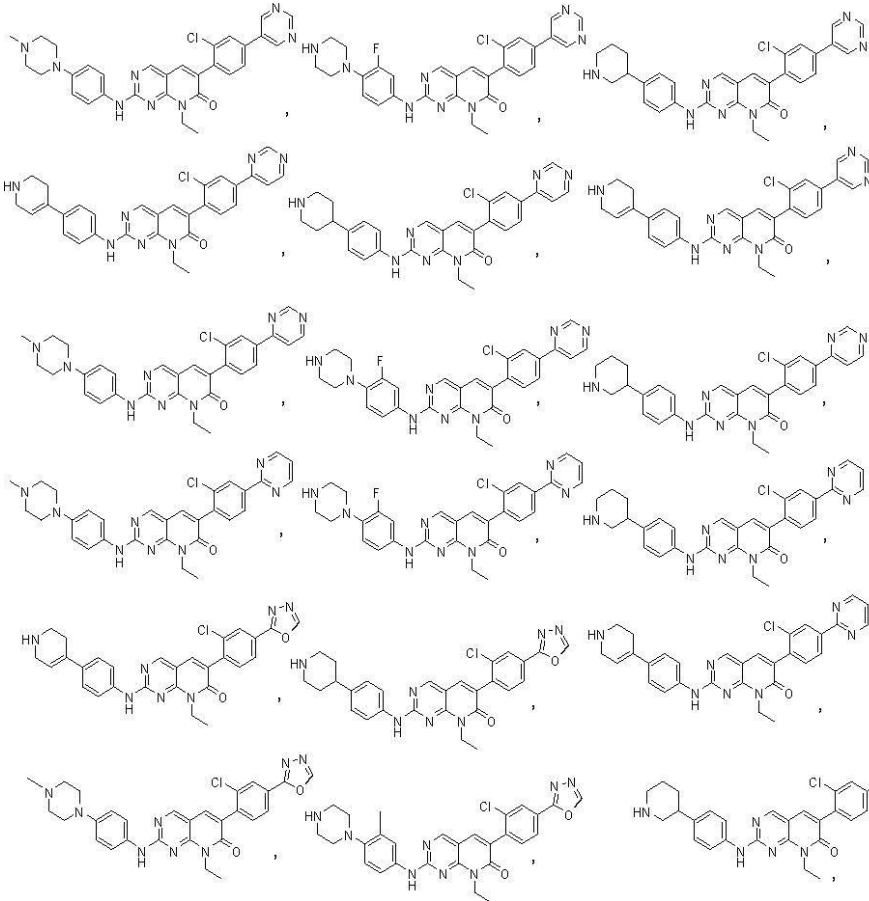
【請求項31】

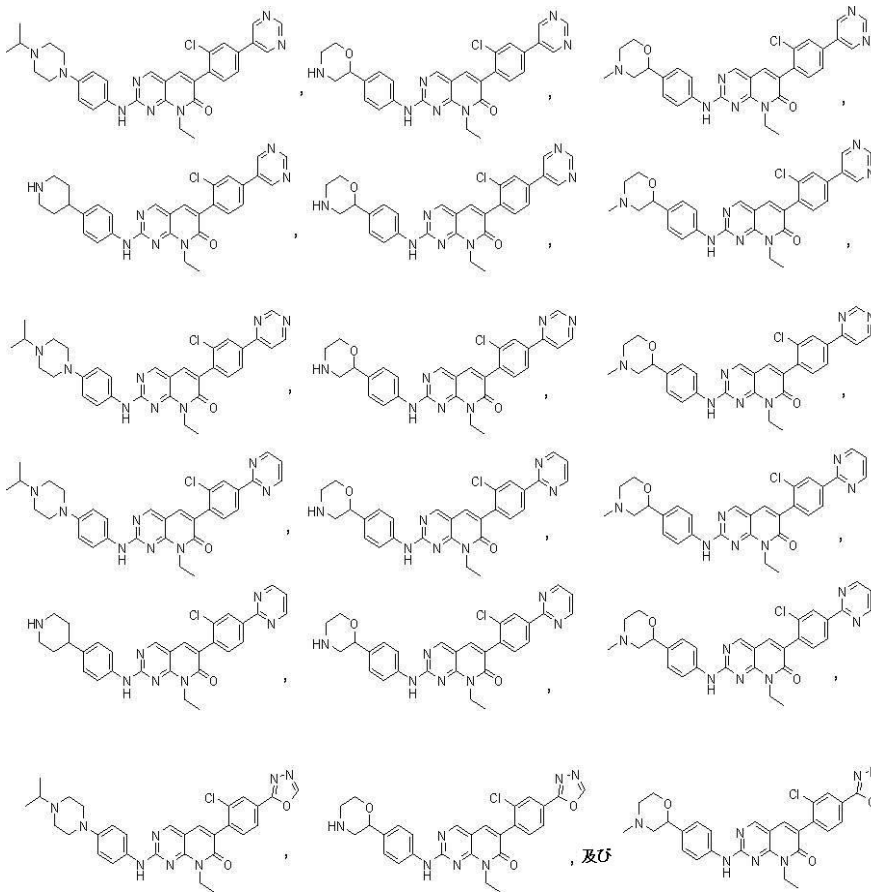
Qが置換又は未置換アリール、又は置換又は未置換ヘテロアリールである請求項8、13、又は20の何れか一項に記載の化合物。

【請求項32】

Qが置換又は未置換アリールアルキル、又は置換又は未置換ヘテロアリールアルキルである請求項8、13、又は20の何れか一項に記載の化合物。

【請求項33】





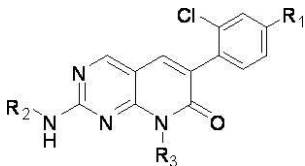
10

20

から選択される化合物。

【請求項 3 4】

構造：



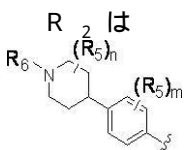
30

(ここで、

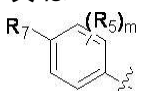
R₁ が R₁ の炭素原子を介してフェニル基に結合し、少なくとも一つの R₄ で置換されていてもよい 5 員又は 6 員のヘテロアリール基であり；

R₄ 及び R₅ はハロゲン、-CN、-NO₂、-OH、-OCF₃、-OCF₂H、-CF₃、-SR₈、-S(=O)R₉、-S(=O)₂R₉、-NR₁₀S(=O)₂R₉、-S(=O)₂N(R₁₀)₂、-OR₁₀、-C(=O)R₈、-OC(=O)R₉、-CO₂R₁₀、-N(R₁₀)₂、-C(=O)N(R₁₀)₂、-NR₁₀C(=O)R₁₀、-NR₁₀C(=O)OR₁₀、-NR₁₀C(=O)N(R₁₀)₂、置換又は未置換アルキル、置換又は未置換ヘテロアルキル、置換又は未置換シクロアルキル、及び置換又は未置換ヘテロシクロアルキルからそれぞれ独立して選択され；

40



又は



であり；

50

R_6 は H 又は置換又は未置換アルキルであり；
 n 及び m がそれぞれ独立して 0 から 4 の整数であり；
 R_7 は置換又は未置換アルキル - $N(R_8)_2$ であり；
 R_8 は H 又は R_9 であり；

R_9 は置換又は未置換アルキル、置換又は未置換シクロアルキル、置換又は未置換ヘテロシクロアルキル、置換又は未置換アリール、又は置換又は未置換ヘテロアリールであり；

各 R_{10} は独立して H、置換又は未置換アルキル、置換又は未置換シクロアルキル、置換又は未置換ヘテロシクロアルキル、置換又は未置換アリール又は置換又は未置換ヘテロアリールであるか、又は 2 つの R_{10} はそれらが結合する原子と共に複素環を形成し；か
 つ

10

R_3 は置換又は未置換アルキルである) を有する化合物；又はその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物又は N - オキシド。

【請求項 35】

R_1 が R_1 の炭素原子を介してフェニル基に結合した 5 員のヘテロアリール基である請求項 34 記載の化合物。

【請求項 36】

R_1 が R_1 の炭素原子を介してフェニル基に結合した 6 員のヘテロアリール基である請求項 34 記載の化合物。

【請求項 37】

20

R_1 がハロゲン、-CN、-NO₂、-OH、-OCF₃、-OCF₂H、-CF₃、SR₈、-S(=O)R₉、-S(=O)₂R₉、-NR₁₀S(=O)₂R₉、-S(=O)₂N(R₁₀)₂、-OR₁₀、-C(=O)R₈、-OC(=O)R₉、-CO₂R₁₀、-N(R₁₀)₂、-C(=O)N(R₁₀)₂、-NR₁₀C(=O)R₁₀、-NR₁₀C(=O)OR₁₀、-NR₁₀C(=O)N(R₁₀)₂、及び置換又は未置換アルキルから選択された少なくとも一つの R_4 で置換されている請求項 35 又は 36 に記載の化合物。

【請求項 38】

少なくとも一つの R_4 が C₁ - C₆ アルキル基である請求項 37 に記載の化合物。

【請求項 39】

30

C₁ - C₆ アルキル基がメチル、エチル、n - プロピル、イソ - プロピル、n - ブチル、イソ - ブチル、又は tert - ブチルである請求項 38 に記載の化合物。

【請求項 40】



であり； R_6 は H、又はメチル、エチル、n - プロピル、イソ - プロピル、n - ブチル、イソ - プロピル、又は tert - ブチルから選択される C₁ - C₆ アルキルである請求項 34 に記載の化合物。

40

【請求項 41】

R_6 が H である請求項 40 に記載の化合物。

【請求項 42】

R_6 がメチルである請求項 40 に記載の化合物。

【請求項 43】

R_6 がエチルである請求項 40 に記載の化合物。

【請求項 44】

R_6 がイソ - プロピルである請求項 40 に記載の化合物。

【請求項 45】

m は 0 であり、 n は 0 である請求項 40 に記載の化合物。

50

【請求項 4 6】

R₅ がハロゲンであり、n が 0 である請求項 4 0 に記載の化合物。

【請求項 4 7】

R₅ がフッ素である請求項 4 6 に記載の化合物。

【請求項 4 8】

R₃ がメチルである請求項 3 4 に記載の化合物。

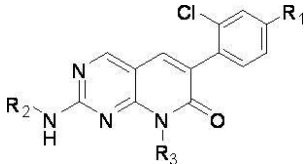
【請求項 4 9】

R₃ がエチルである請求項 3 4 に記載の化合物。

【請求項 5 0】

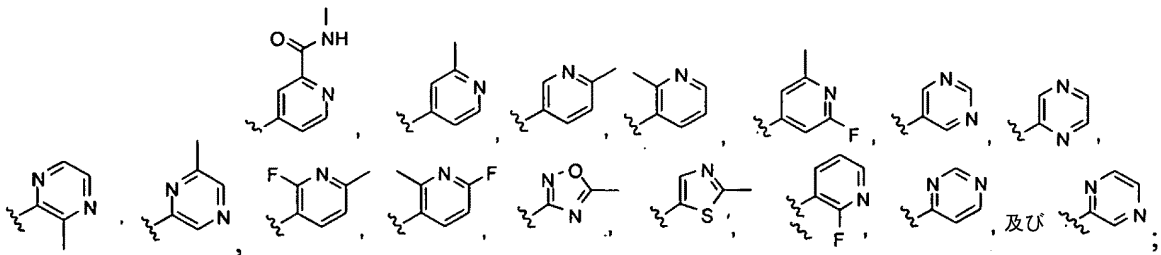
構造：

10



(ここで、

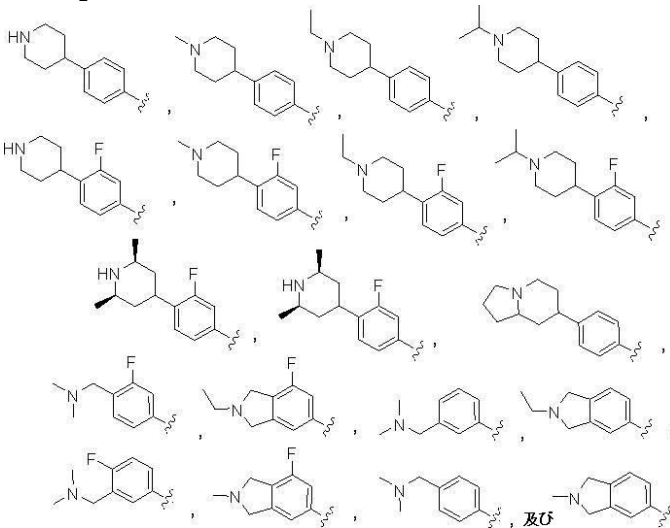
R₁ は



20

から選択され；

R₂ は



30

から選択され；かつ

R₃ がメチル又はエチルである)を有する化合物又はその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物又はN - オキシド。

【請求項 5 1】

請求項 1 - 5 0 の何れかの化合物とその薬学的に許容可能な賦形剤、担体、又はバインダーを含有する薬学的組成物。

【請求項 5 2】

p 2 1 活性化キナーゼの活性を阻害するか又は部分的に阻害する方法において、キナーゼを請求項 1 - 5 0 の何れか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容可能な塩、溶媒

50

和物、又はN - オキシド、又は請求項5 1に記載の組成物に接触させることを含む方法。

【請求項5 3】

p 2 1 活性化キナーゼがインピボで請求項1 - 5 0の何れか一項に記載の化合物又は請求項5 1に記載の組成物と接触させられる請求項5 2に記載の方法。

【請求項5 4】

p 2 1 活性化キナーゼがインピトロで請求項1 - 5 0の何れか一項に記載の化合物又は請求項5 1に記載の組成物と接触させられる請求項5 2に記載の方法。

【請求項5 5】

p 2 1 活性化キナーゼがPAK 1、PAK 2、PAK 3、PAK 4、PAK 5、又はPAK 6である請求項5 2に記載の方法。

10

【請求項5 6】

p 2 1 活性化キナーゼがグループIのp 2 1 活性化キナーゼである請求項5 2に記載の方法。

【請求項5 7】

請求項1から5 0の何れか一項に記載の化合物の治療的有効量又は請求項5 1に記載の組成物の投与が一又は複数のグループIのp 2 1 活性化キナーゼの実質的に完全な阻害を生じる請求項5 2に記載の方法。

【請求項5 8】

請求項1から5 0の何れか一項に記載の化合物の治療的有効量又は請求項5 1に記載の組成物の投与が一又は複数のグループIのp 2 1 活性化キナーゼの部分的な阻害を生じる請求項5 2に記載の方法。

20

【請求項5 9】

請求項1から5 0の何れか一項に記載の化合物の治療的有効量又は請求項5 1に記載の組成物の投与が樹状突起スパイン形態又はシナプス機能を調節する請求項5 2に記載の方法。

【請求項6 0】

請求項1から5 0の何れか一項に記載の化合物の治療的有効量又は請求項5 1に記載の組成物の投与が樹状突起スパイン密度を調節する請求項5 2に記載の方法。

【請求項6 1】

請求項1から5 0の何れか一項に記載の化合物の治療的有効量又は請求項5 1に記載の組成物の投与が樹状突起スパイン長を調節する請求項5 2に記載の方法。

30

【請求項6 2】

請求項1から5 0の何れか一項に記載の化合物の治療的有効量又は請求項5 1に記載の組成物の投与が樹状突起スパインネック直径を調節する請求項5 2に記載の方法。

【請求項6 3】

請求項1から5 0の何れか一項に記載の化合物の治療的有効量又は請求項5 1に記載の組成物の投与が樹状突起スパイン頭部直径を調節する請求項5 2に記載の方法。

【請求項6 4】

請求項1から5 0の何れか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、又はN - オキシドの治療的有効量、又は請求項5 1に記載の組成物を、それを必要とする個体に投与することを含む個体におけるCNS疾患の治療方法。

40

【請求項6 5】

CNS疾患が精神神経、神経変性又は神経発達疾患である請求項6 4に記載の方法。

【請求項6 6】

CNS疾患が統合失調症、アルツハイマー病、軽度認知障害、自閉症、自閉症スペクトラム障害、双極性疾患、及び鬱病である請求項6 4又は6 5に記載の方法。

【請求項6 7】

自閉症スペクトラム障害が脆弱X、レット・アスペルガー、及びアンゲルマン症候群から選択される請求項6 6に記載の方法。

【請求項6 8】

50

請求項 1 から 5 0 の何れか一項に記載の化合物の治療的有効量又は請求項 5 1 に記載の組成物の投与が CNS 疾患に付随する異常なシナプス可塑性を正常化又は部分的に正常化する請求項 6 4 に記載の方法。

【請求項 6 9】

請求項 1 から 5 0 の何れか一項に記載の化合物の治療的有効量又は請求項 5 1 に記載の組成物の投与が CNS 疾患に付随する異常な長期抑圧 (L T D) を正常化又は部分的に正常化する請求項 6 4 に記載の方法。

【請求項 7 0】

請求項 1 から 5 0 の何れか一項に記載の化合物の治療的有効量又は請求項 5 1 に記載の組成物の投与が CNS 疾患に付随する異常な長期増強 (L T P) を正常化又は部分的に正常化する請求項 6 4 に記載の方法。

10

【請求項 7 1】

癌に罹患した被験者の治療方法において、請求項 1 - 5 0 の何れか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、又は N - オキシドの治療的有効量、又は請求項 5 1 に記載の組成物を被験者に投与することを含む方法。

【請求項 7 2】

癌が、卵巣癌、乳癌、結腸直腸癌、脳癌、慢性骨髄性白血病、腎細胞癌、胃癌、白血病、肺癌、メラノーマ、前立腺癌、T細胞リンパ腫、肝細胞、膀胱癌、腎臓癌、神経膠芽腫、中皮腫、神経腫、髄膜腫、神経芽細胞腫、髄芽細胞腫、末梢性悪性神経鞘腫瘍、上衣腫、頭蓋咽頭腫、星状細胞腫、胚細胞腫、神経膠腫、混合膠腫、脈絡叢腫瘍、乏突起神経膠腫、末梢神経外胚葉性腫瘍、原始神経外胚葉性腫瘍 (P N E T)、CNS リンパ腫、下垂体腺腫、シュワン腫、頭頸部癌及び食道癌から選択される請求項 7 1 に記載の方法。

20

【請求項 7 3】

癌が NSCLC、SCLC、及び中皮腫から選択される請求項 7 1 に記載の方法。

【請求項 7 4】

癌が卵巣癌である請求項 7 1 に記載の方法。

【請求項 7 5】

腎臓癌が腎細胞癌である請求項 7 2 に記載の方法。

【請求項 7 6】

癌がシュワン腫である請求項 7 2 に記載の方法。

30

【請求項 7 7】

シュワン腫が両側性前庭シュワン腫である請求項 7 6 に記載の方法。

【請求項 7 8】

癌が頭頸部癌である請求項 7 2 に記載の方法。

【請求項 7 9】

癌が食道癌である請求項 7 2 に記載の方法。

【請求項 8 0】

食道癌が食道扁平上皮癌である請求項 7 9 に記載の方法。

【請求項 8 1】

癌が乳癌である請求項 7 2 に記載の方法。

40

【請求項 8 2】

癌が結腸直腸癌である請求項 7 2 に記載の方法。

【請求項 8 3】

神経系の癌に罹患した被験者の治療方法において、請求項 1 - 5 0 の何れか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、又は N - オキシドの治療的有効量、又は請求項 5 1 に記載の組成物を被験者に投与することを含む方法。

【請求項 8 4】

神経系の癌が末梢神経系の癌である請求項 8 3 に記載の方法。

【請求項 8 5】

神経系の癌が中枢神経系癌である請求項 8 3 に記載の方法。

50

- 【請求項 8 6】
中枢神経系の癌が神経線維腫症 1 型又は神経線維腫症 2 型に付随した腫瘍である請求項 8 5 に記載の方法。
- 【請求項 8 7】
神経線維腫症 1 型又は神経線維腫症 2 型に付随した腫瘍が、神経線維腫、視神経膠腫、悪性末梢性神経鞘腫瘍、シュワン腫、上衣腫、又は髄膜腫である請求項 8 6 に記載の方法。
- 【請求項 8 8】
シュワン腫が両側性前庭シュワン腫である請求項 8 7 に記載の方法。
- 【請求項 8 9】 10
癌が再発癌である請求項 7 1 から 8 8 の何れか一項に記載の方法。
- 【請求項 9 0】
癌が難治性癌である請求項 7 1 から 8 8 の何れか一項に記載の方法。
- 【請求項 9 1】
癌が悪性癌である請求項 7 1 から 8 8 の何れか一項に記載の方法。
- 【請求項 9 2】
非悪性腫瘍を持つ被験者の治療方法において、請求項 1 - 5 0 の何れか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、又は N - オキシドの治療的有効量、又は請求項 5 1 に記載の組成物を被験者に投与することを含む方法。
- 【請求項 9 3】 20
非悪性腫瘍が神経線維腫である請求項 9 2 に記載の方法。
- 【請求項 9 4】
第二の治療剤を投与することを更に含む請求項 7 1 から 9 3 の何れか一項に記載の方法。
- 【請求項 9 5】
第二の治療剤が抗癌剤である請求項 9 4 に記載の方法。
- 【請求項 9 6】
抗癌剤がアポトーシス促進剤又はキナーゼ阻害剤である請求項 9 5 に記載の方法。
- 【請求項 9 7】
アポトーシス促進剤がアポトーシス (I A P) タンパク質の阻害剤のアンタゴニストである請求項 9 6 に記載の方法。 30
- 【請求項 9 8】
I A P タンパク質のアンタゴニストが B V 6 又は G - 4 1 6 である請求項 9 7 に記載の方法。
- 【請求項 9 9】
キナーゼ阻害剤がレセプターチロシンキナーゼ (R T K) 阻害剤、非レセプターチロシンキナーゼ (非 R T K) 阻害剤、又はセリン / スレオニンキナーゼ阻害剤である請求項 9 8 に記載の方法。
- 【請求項 1 0 0】 40
キナーゼ阻害剤が、G F R 阻害剤、P D G F R 阻害剤、F G F R 阻害剤、V E G F R 阻害剤、及び H G F R 阻害剤を含む群から選択される R T K 阻害剤である請求項 9 9 に記載の方法。
- 【請求項 1 0 1】
R T K 阻害剤が、アファチニブ、ラパチニブ、ネラチニブ、エルロチニブ、ネラチニブ、パニダニブ、及びゲフィチニブを含む群から選択される E G F R 阻害剤である請求項 1 0 0 に記載の方法。
- 【請求項 1 0 2】
R T K 阻害剤が、アキシチニブ、パゾパニブ、ソラフェニブ及び M P 4 7 0 を含む群から選択される P D G F R 阻害剤である請求項 1 0 0 に記載の方法。
- 【請求項 1 0 3】 50

R T K 阻害剤が、ボナチニブ、A Z D 4 5 4 7、P D 1 7 3 0 7 4、T K I - 2 5 8、及び S U 5 4 0 2 を含む群から選択される F G F R 阻害剤である請求項 1 0 0 に記載の方法。

【請求項 1 0 4】

R T K 阻害剤が、アキシチニブ、A Z D 2 1 7 1、バゾパニブ、レゴラフェニブ、セマクサニブ、ソラフェニブ、チボザニブ、フォレチニブ、及びバンデタニブを含む群から選択される V E G F R 阻害剤である請求項 1 0 0 に記載の方法。

【請求項 1 0 5】

R T K 阻害剤が、P H A - 6 6 5 7 5 2、クリゾチニブ、P F - 0 2 3 4 1 0 6 6、K 2 5 2 a、S U 1 1 2 7 4、A R Q 1 9 7、フォレチニブ、S G X 5 2 3、及び M P 4 7 0 を含む群から選択される H G F R 阻害剤である請求項 1 0 0 に記載の方法。

10

【請求項 1 0 6】

キナーゼ阻害剤が M A P K 阻害剤である請求項 9 6 に記載の方法。

【請求項 1 0 7】

M A P K 阻害剤が R A F 阻害剤、M E K 阻害剤、E R K 阻害剤、又はその任意の組み合わせである請求項 1 0 6 に記載の方法。

【請求項 1 0 8】

M A P K 阻害剤が、V X - 7 0 2、J I P - 1 (1 5 3 - 1 6 3)、V X - 7 4 5、L Y 2 2 2 8 8 2 0、ピノレルピン、及び B I R B 7 9 6 を含む群から選択される請求項 1 0 6 に記載の方法。

20

【請求項 1 0 9】

M A P K 阻害剤が、ソラフェニブ、G D C - 0 8 7 9、及び B I X 0 2 1 8 9 を含む群から選択される E R K 阻害剤である請求項 1 0 6 に記載の方法。

【請求項 1 1 0】

M A P K 阻害剤が、A Z D 6 2 4 4、C I - 1 0 4 0、P D 0 3 2 5 9 0 1、R D E A 1 1 9、U O 1 2 6 - E t O H、P D 9 8 0 5 9、A S 7 0 3 0 2 6、P D 3 1 8 0 8 8、A Z D 8 3 3 0、T A K - 7 3 3、及び G S K 1 1 2 0 2 1 2 を含む群から選択される M E K 阻害剤である請求項 1 0 6 に記載の方法。

【請求項 1 1 1】

M A P K 阻害剤が、R A F 2 6 5、G D C - 0 8 7 9、P L X - 4 7 2 0、レゴラフェニブ、P L X 4 0 3 2、S B 5 9 0 8 8 5、及び Z M 3 3 6 3 7 2 を含む群から選択される R A F 阻害剤である請求項 1 0 6 に記載の方法。

30

【請求項 1 1 2】

キナーゼ阻害剤が、ラパマイシン、C C I - 7 7 9、エベロリムス、N V P - B E Z 2 3 5、P I - 1 0 3、テムシロリムス、A Z D 8 0 5 5、K U - 0 0 6 3 7 9 4、P F - 0 4 6 9 1 5 0 2、C H 1 3 2 7 9 9、R G 7 4 2 2、パロミド 5 2 9、P P 2 4 2、X L 7 6 5、G S K 1 0 5 9 6 1 5、P K I - 5 8 7、W A Y - 6 0 0、W Y E - 6 8 7、W Y E - 1 2 5 1 3 2、及び W Y E - 3 5 4 を含む群から選択される P I 3 K / A K T / m T O R 阻害剤である請求項 9 6 に記載の方法。

40

【請求項 1 1 3】

個体における神経線維腫症を治療する方法において、請求項 1 - 5 0 の何れか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、又は N - オキシドの治療的有效量、又は請求項 5 1 に記載の組成物を、それを必要とする個体に投与することを含んでなる方法。

【請求項 1 1 4】

神経線維腫症が神経線維腫症 1 型又は神経線維腫症 2 型である請求項 1 1 3 に記載の方法。

【請求項 1 1 5】

神経線維腫症の治療が、神経線維腫症に伴う徴候を軽減することを含む請求項 1 1 3 に記載の方法。

50

- 【請求項 1 1 6】
 神経線維腫症に伴う徴候が、神経線維腫症 1 型又は神経線維腫症 2 型に伴う徴候である請求項 1 1 5 に記載の方法。
- 【請求項 1 1 7】
 神経線維腫症 1 型に伴う徴候が認知障害を含む請求項 1 1 6 に記載の方法。
- 【請求項 1 1 8】
 神経線維腫症 2 型に伴う徴候が聴覚障害、単語認識、声調認識、耳鳴り、平衡、視力、又は神経圧迫から生じる病的状態を含む請求項 1 1 6 に記載の方法。
- 【請求項 1 1 9】
 R⁵ の少なくとも一つのが置換又は未置換ピペラジンである請求項 2 4 に記載の化合物 10
- 。 【請求項 1 2 0】
 ピペラジンが C₁ - C₆ アルキルで置換されている請求項 1 1 9 に記載の化合物。
- 【請求項 1 2 1】
 R⁵ の少なくとも一つのが置換又は未置換ピペリジンである請求項 2 4 に記載の化合物
- 。 【請求項 1 2 2】
 ピペリジンが C₁ - C₆ アルキルで置換されている請求項 1 2 1 に記載の化合物。
- 【請求項 1 2 3】
 R⁵ の少なくとも一つのが置換又は未置換ピロリジンである請求項 2 4 に記載の化合物 20
- 。 【請求項 1 2 4】
 ピロリジンが C₁ - C₆ アルキルで置換されている請求項 1 2 3 に記載の化合物。
- 【請求項 1 2 5】
 R⁵ の少なくとも一つのが置換又は未置換モルホリンである請求項 2 4 に記載の化合物
- 。 【請求項 1 2 6】
 モルホリンが C₁ - C₆ アルキルで置換されている請求項 1 2 5 に記載の化合物。
- 【請求項 1 2 7】
 中皮腫に罹患した被験者の治療方法において、請求項 1 - 5 0 の何れか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、又は N - オキシドの治療的有効量、又は請求項 5 1 に記載の組成物を被験者に投与することを含む方法。 30
- 【請求項 1 2 8】
 神経膠芽腫に罹患した被験者の治療方法において、請求項 1 - 5 0 の何れか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、又は N - オキシドの治療的有効量、又は請求項 5 1 に記載の組成物を被験者に投与することを含む方法。
- 【発明の詳細な説明】
- 【技術分野】
- 【0 0 0 1】
 (クロスリファレンス) 40
- この出願は、その全体が出典明示によりここに援用される 2 0 1 1 年 4 月 8 日出願の米国仮出願第 6 1 / 4 7 3 6 8 3 号の優先権を主張する。
- 【背景技術】
- 【0 0 0 2】
 神経系疾患は様々な衰弱性情動及び認知障害により特徴付けられ、中枢神経系 (C N S) 疾患及び末梢神経系 (P N S) 疾患として分類されうる。
 神経線維腫症 1 型 (N F 1) は末梢神経系の神経を冒す。神経線維腫症は P N S の良性神経鞘腫瘍であり、身体的醜悪化 (disfiguration) 及び疼痛から認知疾患までの広範囲の症状を生じる。神経線維腫症 2 型 2 (N F 2) は C N S を冒し、脳及び脊髄に腫瘍を引き起こす場合がある。 50

【 0 0 0 3 】

悪性腫瘍とも呼ばれる癌は細胞の異常増殖により特徴付けられる。乳癌、皮膚癌、肺癌、結腸癌、脳癌、前立腺癌、腎癌、卵巣癌、中枢神経癌、白血病、及びリンパ腫を含む 100 種を超える癌がある。癌の症状は癌の種類に基づいて大きく変わる。癌の治療は化学療法、放射線療法、及び外科手術を含む。

【 0 0 0 4 】

多くの癌には、細胞増殖、細胞極性、浸潤及びアクチン細胞骨格組織化を制御する増殖因子シグナル伝達ネットワーク及び発癌過程における中心的担い手である p 2 1 活性化キナーゼの発現及び / 又は活性化における変化が不随している。

癌及び神経系疾患の影響は罹患した者の生活の質並びにその家族の生活の質を荒廃させる。更に、癌及び神経系疾患が社会に甚大な医療負担を課す。

10

【 発明の概要 】

【 0 0 0 5 】

ここに記載されるものは p 2 1 活性化キナーゼ (P A K) 媒介性状態又は疾患の治療のための化合物及び組成物である。ここにまた記載されるものは神経系状態又は疾患を治療するための方法である。一実施態様では、ここに記載の化合物及び組成物は末梢神経系 (P N S) 疾患又は状態を治療するために使用される。他の実施態様では、ここに記載の化合物及び組成物は中枢神経系 (C N S) 疾患又は状態を治療するために使用される。

【 0 0 0 6 】

ここにまた記載されるものは癌又は非悪性腫瘍の個体を治療するための化合物、組成物及び方法である。一実施態様では、個体は癌 (例えば乳癌、皮膚癌、肺癌、結腸癌、脳癌、前立腺癌、腎癌、肝癌、中枢神経系癌、及びリンパ腫等を含む) に罹患しており、治療的有効量の p 2 1 活性化キナーゼ (P A K) の阻害剤、例えばここに記載の通りの P A K 1、P A K 2、P A K 3、P A K 4、P A K 5 又は P A K 6 の阻害剤を含む薬学的組成物を個体に投与する。他の実施態様では個体は非悪性腫瘍に罹患している。

20

【 0 0 0 7 】

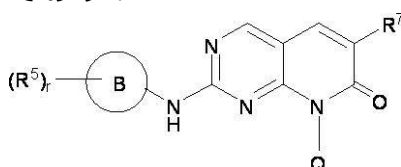
またここに記載されるものは、治療的有効量の p 2 1 活性化キナーゼ (P A K) の阻害剤、例えばここに記載された P A K 1、P A K 2、P A K 3 又は P A K 4 の阻害剤を含んでなる薬学的組成物を個体に投与することにより、C N S 疾患、例えば例を挙げるとただの統合失調症、脆弱 X 症候群 (F X S)、臨床的鬱病、加齢性認知機能低下、軽度認知障害、ハンチントン病、パーキンソン病、神経線維腫症、アルツハイマー病、てんかん、自閉症スペクトラム障害、精神遅滞、ダウン症候群等に罹患している個体を治療するための化合物、組成物及び方法である。P A K 活性化はスパイン形態形成において重要な役割を担っていることが示されている。ある例では、P A K 活性の減弱がスパイン形態形成における欠陥を低減させ、防止し又は逆転させる。幾つかの実施態様では、一又は複数の I 型 P A K (P A K 1、P A K 2 及び / 又は P A K 3) 及び / 又は II 型 P A K (P A K 4、P A K 5 及び / 又は P A K 6) の阻害剤が、限定するものではないが、異常なスパイン密度、スパインサイズ、スパイン形状、スパイン可塑性、シナプス機能、認知及び / 又は行動の改善に至るスパイン運動性又はスパイン可塑性を含む、樹状突起スパイン形態、密度、及び / 又は機能が異常である症状を被っている個体におけるスパイン形態形成の欠陥を

30

40

【 0 0 0 8 】

一態様は、式 I の構造を有する化合物又はその薬学的に許容可能な塩又は N - オキシドであり：

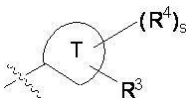


式 I

50

ここで、

R^7 は



であり；

ここで、環 T はアリール、又はヘテロアリール環であり；

R^3 は置換又は未置換シクロアルキル、 R^3 の炭素原子を介して環 T に結合した置換又は未置換ヘテロアリール、又は R^3 の炭素原子を介して環 T に結合した置換又は未置換ヘテロシクロアルキルであり；

Q は置換又は未置換アルキル、置換又は未置換ヘテロアルキル、置換又は未置換ヘテロシクロアルキル、置換又は未置換シクロアルキル、置換又は未置換シクロアルキルアルキル、置換又は未置換ヘテロシクロアルキルアルキル、置換又は未置換アリール、置換又は未置換アリールアルキル、置換又は未置換ヘテロアリール、又は置換又は未置換ヘテロアリールアルキルであり；

各 R^4 は独立してハロゲン、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OH$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCH_2F$ 、 $-OCF_2H$ 、 $-CF_3$ 、 $-SR^8$ 、 $-NR^{10}S(=O)_2R^9$ 、 $-S(=O)_2N(R^{10})_2$ 、 $-C(=O)R^8$ 、 $-OC(=O)R^9$ 、 $-CO_2R^{10}$ 、 $-N(R^{10})_2$ 、 $-C(=O)N(R^{10})_2$ 、 $-NR^{10}C(=O)R^{10}$ 、 $-NR^{10}C(=O)OR^{10}$ 、 $-NR^{10}C(=O)N(R^{10})_2$ 、置換又は未置換アルキル、置換又は未置換アルコキシ、置換又は未置換ヘテロアルキル、置換又は未置換シクロアルキル、又は置換又は未置換ヘテロシクロアルキルであり；

R^8 は H 又は R^9 であり；

R^9 は置換又は未置換アルキル、置換又は未置換シクロアルキル、置換又は未置換ヘテロシクロアルキル、置換又は未置換アリール、又は置換又は未置換ヘテロアリールであり；

各 R^{10} は独立して H、置換又は未置換アルキル、置換又は未置換シクロアルキル、置換又は未置換ヘテロシクロアルキル、置換又は未置換アリール、又は置換又は未置換ヘテロアリールであり；又は 2 つの R^{10} はそれらが結合する原子と共に複素環を形成し；

環 B はアリール又はヘテロアリールであり；

各 R^5 は独立してハロゲン、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OH$ 、 $-SR^8$ 、 $-S(=O)R^9$ 、 $-S(=O)_2R^9$ 、 $-NR^{10}S(=O)_2R^9$ 、 $-S(=O)_2N(R^{10})_2$ 、 $-C(=O)R^8$ 、 $-OC(=O)R^9$ 、 $-CO_2R^{10}$ 、 $-N(R^{10})_2$ 、 $-C(=O)N(R^{10})_2$ 、 $-NR^{10}C(=O)R^{10}$ 、 $-NR^{10}C(=O)OR^{10}$ 、 $-NR^{10}C(=O)N(R^{10})_2$ 、 $-OR^{10}$ 、置換又は未置換アルキル、置換又は未置換アルコキシ、置換又は未置換ヘテロアルキル、置換又は未置換シクロアルキル、又は置換又は未置換ヘテロシクロアルキルであり；

r は 0 から 8 であり；かつ

s は 0 から 4 である。

【0009】

一実施態様は環 T がアリール環である式 I の化合物である。他の実施態様は環 T がヘテロアリール環である式 I の化合物である。更に他の実施態様は、ここで環 T がピロール、フラン、チオフェン、ピラゾール、イミダゾール、イソオキサゾール、オキサゾール、イソチアゾール、チアゾール、1, 2, 3 - トリアゾール、1, 3, 4 - トリアゾール、1 - オキサ - 2, 3 - ジアゾール、1 - オキサ - 2, 4 - ジアゾール、1 - オキサ - 2, 5 - ジアゾール、1 - オキサ - 3, 4 - ジアゾール、1 - チア - 2, 3 - ジアゾール、1 - チア - 2, 4 - ジアゾール、1 - チア - 2, 5 - ジアゾール、1 - チア - 3, 4 - ジアゾール、テトラゾール、ピリジン、ピリダジン、ピリミジン、及びピラジンから選択される式 I の化合物である。また更なる実施態様は、 R^3 が C 結合ヘテロシクロアルキルである式 I の化合物である。他の実施態様は、 R^3 が置換又は未置換 C 結合ヘテロアリールであ

10

20

30

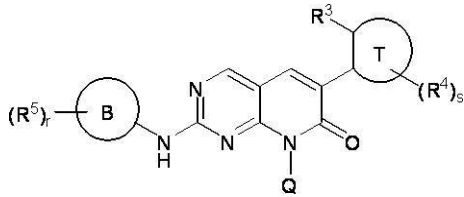
40

50

る式 I の化合物である。他の実施態様は、 R^3 が置換又は未置換シクロアルキルである式 I の化合物である。更なる実施態様では、シクロアルキルはシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、及びシクロヘキシルから選択される。

【 0 0 1 0 】

更に他の実施態様は式 I I の構造を有する化合物である：

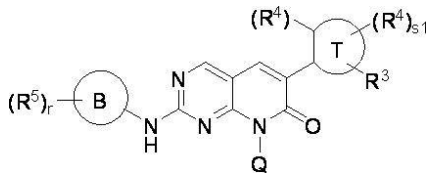


式 I I

10

【 0 0 1 1 】

更なる実施態様は式 I I I の構造を有する化合物である：



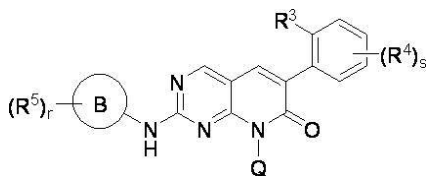
式 I I I

(ここで $s1$ は 0 から 3 である)。

20

【 0 0 1 2 】

また更なる実施態様は式 I V の構造を有する化合物である：

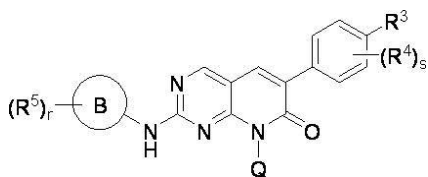


式 I V

【 0 0 1 3 】

他の実施態様は式 V の構造を有する化合物である：

30

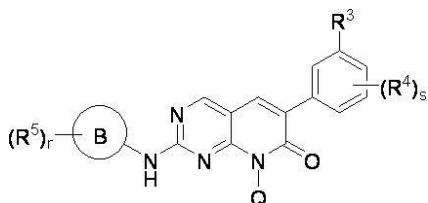


式 V

【 0 0 1 4 】

他の実施態様は式 V a の構造を有する化合物である：

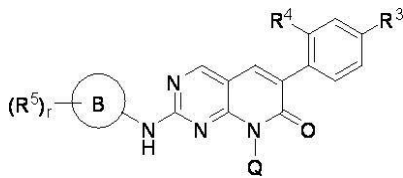
40



式 V a

【 0 0 1 5 】

他の実施態様は式 V b の構造を有する化合物である：



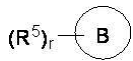
式 V b

【 0 0 1 6 】

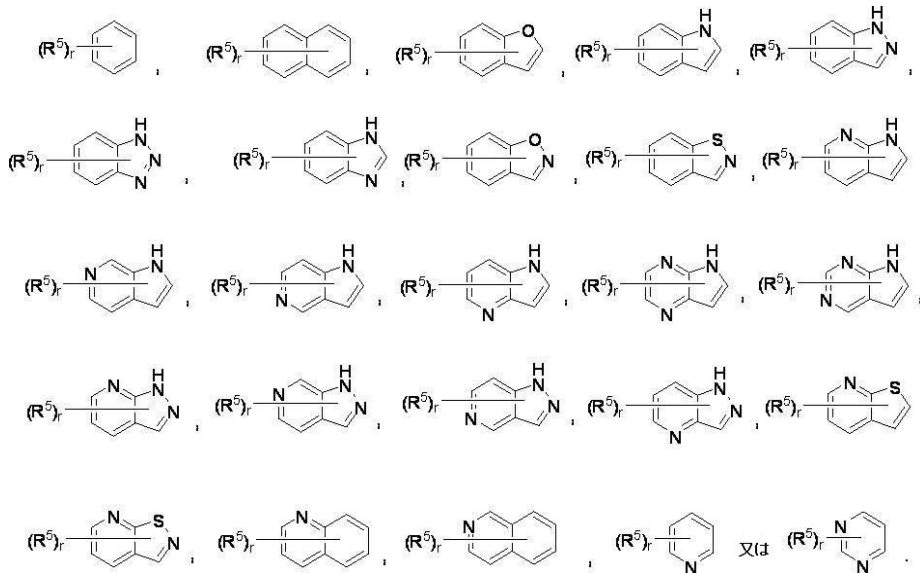
一実施態様は、 R^3 がピロール、フラン、チオフェン、ピラゾール、イミダゾール、イソキサゾール、オキサゾール、イソチアゾール、チアゾール、1, 2, 3 - トリアゾール、1, 3, 4 - トリアゾール、1 - オキサ - 2, 3 - ジアゾール、1 - オキサ - 2, 4 - ジアゾール、1 - オキサ - 2, 5 - ジアゾール、1 - オキサ - 3, 4 - ジアゾール、1 - チア - 2, 3 - ジアゾール、1 - チア - 2, 4 - ジアゾール、1 - チア - 2, 5 - ジアゾール、1 - チア - 3, 4 - ジアゾール、テトラゾール、ピリジン、ピリダジン、ピリミジン、及びピラジンから選択される式 I、II、III、IV、V、Va、又は Vb の化合物である。

【 0 0 1 7 】

更なる実施態様は、 r が 0 から 7 であり、



が



である式 I、II、III、IV、V、Va、又は Vb の化合物である。

【 0 0 1 8 】

他の実施態様は、 R^5 がハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、置換又は未置換アルキル、 $-OR^{10}$ 、 $-NR^{10}S(=O)_2R^9$ 、 $-S(=O)_2N(R^{10})_2$ 、 $-N(R^{10})_2$ 、 $-C(=O)N(R^{10})_2$ 、 $-NR^{10}C(=O)R^{10}$ 、 $-NR^{10}C(=O)OR^{10}$ 、 $-NR^{10}C(=O)N(R^{10})_2$ 、又は置換又は未置換ヘテロシクロアルキルである式 I、II、III、IV、V、Va、又は Vb の化合物である。

【 0 0 1 9 】

一実施態様は、少なくとも一つの R^5 が $-NR^{10}S(=O)_2R^9$ 、 $-S(=O)_2N(R^{10})_2$ 、 $-N(R^{10})_2$ 、 $-C(=O)N(R^{10})_2$ 、 $-NR^{10}C(=O)R^{10}$ 、 $-NR^{10}C(=O)OR^{10}$ 、 $-NR^{10}C(=O)N(R^{10})_2$ 、又は置換又は未置換ヘテロシクロアルキルである式 I、II、III、IV、V、Va、又は Vb の化合物である。

【 0 0 2 0 】

一実施態様は、少なくとも一つの R^5 が $-N(R^{10})_2$ 、又は置換又は未置換ヘテロ

シクロアルキルである式 I、II、III、IV、V、Va、又は Vb の化合物である。更なる実施態様は、少なくとも一つの R⁵ が置換又は未置換ピペラジン、置換又は未置換ピペリジン、置換又は未置換ピロリジン、又は置換又は未置換モルホリンである式 I、II、III、IV、V、Va、又は Vb の化合物である。一実施態様は、少なくとも一つの R⁵ が -OR¹⁰ である式 I、II、III、IV、V、Va、又は Vb の化合物である。他の実施態様は、R⁴ が独立してハロゲン、-CN、-OH、-OCF₃、-OCF₃、-OCF₂H、-CF₃、-SR⁸、置換又は未置換アルキル、又は置換又は未置換アルコキシである式 I、II、III、IV、V、Va、又は Vb の化合物である。

【0021】

一実施態様は、s がゼロである式 I、II、III、IV、V、Va、又は Vb の化合物である。

10

【0022】

更なる実施態様は、Q が置換又は未置換アルキル、又は置換又は未置換ヘテロアルキルである式 I、II、III、IV、V、Va、又は Vb の化合物である。他の実施態様は、Q が置換又は未置換シクロアルキル、又は置換又は未置換ヘテロシクロアルキルである式 I、II、III、IV、V、Va、又は Vb の化合物である。更なる実施態様は、Q が置換又は未置換シクロアルキルアルキル、又は置換又は未置換ヘテロシクロアルキルアルキルである式 I、II、III、IV、V、Va、又は Vb の化合物である。一実施態様は、Q が置換又は未置換アリール、又は置換又は未置換ヘテロアリールである式 I、II、III、IV、V、Va、又は Vb の化合物である。

20

【0023】

一実施態様は、Q が置換又は未置換アリールアルキル、又は置換又は未置換ヘテロアリールアルキルである式 I、II、III、IV、V、Va、又は Vb の化合物である。

【0024】

ここに提供されるものは治療的有効量の式 I、II、III、IV、V、Va、又は Vb の化合物、又はその薬学的に許容可能な塩又は N - オキシドと薬学的に許容可能な担体を含む含有する薬学的組成物であり、ここで式 I、II、III、IV、V、Va、又は Vb の化合物はここに記載の通りである。

【0025】

幾つかの実施態様では、ここに提供されるものは、治療的有効量の式 I - XV の化合物、又はその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、又は N - オキシドをそれを必要とする個体に投与することを含む神経系疾患の治療方法であり、ここで式 I - XV の化合物はここに記載の通りである。

30

【0026】

一実施態様では、神経系疾患は末梢神経系 (PNS) 疾患、他の実施態様では、神経系疾患は中枢神経系 (CNS) 疾患である。

ここに提供されるものは、幾つかの実施態様では、治療的有効量の式 I - XV の化合物、又はその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、又は N - オキシドをそれを必要とする個体に投与することを含む CNS 疾患の治療方法であり、ここで、式 I - XV の化合物はここに記載の通りである。

40

またここに提供されるものは、幾つかの実施態様では、治療的有効量の式 I - XV の化合物、又はその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、又は N - オキシドをそれを必要とする個体に投与することを含む精神神経症状の治療方法であり、ここで、式 I - XV の化合物はここに記載の通りである。

またここに提供されるものは、幾つかの実施態様では、治療的有効量の式 I - XV の化合物、又はその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、又は N - オキシドをそれを必要とする個体に投与することを含む神経変性疾患の治療方法であり、ここで、式 I - XV の化合物はここに記載の通りである。

またここに提供されるものは、幾つかの実施態様では、治療的有効量の式 I - XV の化合物、又はその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、又は N - オキシドをそれを必要とする

50

個体に投与することを含む神経発達疾患の治療方法であり、ここで、式 I - X V の化合物はここに記載の通りである。

またここに提供されるものは、幾つかの実施態様では、治療的有効量の式 I - X V の化合物、又はその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、又は N - オキシドをそれを必要とする個体に投与することを含む癌の治療方法であり、ここで、式 I - X V の化合物はここに記載の通りである。

【 0 0 2 7 】

幾つかの実施態様では、癌は卵巣癌、乳癌、結腸癌、脳癌、慢性骨髄性白血病、腎細胞癌、胃癌、白血病、肺癌、メラノーマ、前立腺癌、T細胞リンパ腫、肝細胞癌、膀胱癌、腎臓癌、神経膠芽腫、中皮腫、神経腫、髄膜腫、神経芽細胞腫、髄芽細胞腫、末梢性悪性神経鞘腫瘍、上衣腫、頭蓋咽頭腫、星状細胞腫、胚細胞腫、神経膠腫、混合膠腫、脈絡叢腫瘍、乏突起神経膠腫、末梢神経外胚葉性腫瘍、原始神経外胚葉性腫瘍 (P N E T)、C N S リンパ腫、下垂体腺腫、シュワン腫、頭頸部癌及び食道癌から選択される。幾つかの実施態様では、癌は N S C L C、S C L C、又は中皮腫から選択される。幾つかの実施態様では、癌は卵巣癌である。幾つかの実施態様では、腎臓癌は腎細胞癌である。幾つかの実施態様では、癌は髄膜腫である。幾つかの実施態様では、癌は頭頸部癌である。幾つかの実施態様では、癌は食道癌である。幾つかの実施態様では、食道癌は食道扁平上皮癌である。幾つかの実施態様では、癌は乳癌である。幾つかの実施態様では、癌は結腸直腸癌である。幾つかの実施態様では、癌はシュワン腫である。幾つかの実施態様では、シュワン腫は両側性前庭シュワン腫である。

10

20

【 0 0 2 8 】

またここに提供されるものは、幾つかの実施態様では、治療的有効量の式 I - X V の化合物、又はその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、又は N - オキシドをそれを必要とする個体に投与することを含む中枢神経系の癌に罹患した患者を治療する方法であり、ここで、式 I - X V の化合物はここに記載の通りである。ここで式 I - X V の化合物はここに記載の通りである。

【 0 0 2 9 】

幾つかの実施態様では、中枢神経系の癌は、神経線維腫症 1 型又は神経線維腫症 2 型を伴う腫瘍である。幾つかの実施態様では、神経線維腫症 1 型又は神経線維腫症 2 型を伴う腫瘍は、神経線維腫、視神経膠腫、悪性末梢性神経鞘腫瘍、シュワン腫、上衣腫、又は髄膜腫である。幾つかの実施態様では、シュワン腫は両側性前庭シュワン腫である。

30

【 0 0 3 0 】

幾つかの実施態様では、癌は再発癌である。幾つかの実施態様では、癌は難治性癌である。幾つかの実施態様では、癌は悪性癌である。幾つかの実施態様では非悪性腫瘍を治療する方法である。

【 0 0 3 1 】

またここに提供されるものは、幾つかの実施態様では、治療的有効量の式 I - X V の化合物、又はその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、又は N - オキシドを被験者に投与することを含む、神経系癌に罹患している被験者を治療する方法であり、ここで、式 I - X V の化合物はここに記載の通りである。

40

幾つかの実施態様では、神経系の癌は末梢神経系の腫瘍である。

【 0 0 3 2 】

幾つかの実施態様では、ここに記載の方法は第二の治療剤を投与することを更に含む。幾つかの実施態様では、第二の治療剤は抗癌剤である。幾つかの実施態様では、抗癌剤はアポトーシス促進剤又はキナーゼ阻害剤である。幾つかの実施態様では、抗癌剤はアポトーシス促進剤、キナーゼ阻害剤、又はレセプターチロシンキナーゼ阻害剤である。幾つかの実施態様では、アポトーシス促進剤はアポトーシス (I A P) タンパク質の阻害剤のアンタゴニストである。幾つかの実施態様では、I A P タンパク質のアンタゴニストは B V 6 又は G - 4 1 6 である。幾つかの実施態様では、キナーゼ阻害剤はレセプターチロシンキナーゼ (R T K) 阻害剤、非レセプターチロシンキナーゼ (非 R T K) 阻害剤、又は

50

セリン/スレオニンキナーゼ阻害剤である。幾つかの実施態様では、キナーゼ阻害剤は E G F R 阻害剤、P D G F R 阻害剤、F G F R 阻害剤、V E G F R 阻害剤、及び H G F R 阻害剤を含む群から選択される R T K 阻害剤である。幾つかの実施態様では、R T K 阻害剤は、アフチニブ、ラパチニブ、ネラチニブ、エルロチニブ、ネラチニブ、パナダニブ、及びゲフィチニブを含む群から選択される E G F R 阻害剤である。幾つかの実施態様では、R T K 阻害剤は、アキシチニブ、パゾパニブ、ソラフェニブ及び M P 4 7 0 を含む群から選択される P D G F R 阻害剤である。幾つかの実施態様では、R T K 阻害剤はボナチニブ、A Z D 4 5 4 7、P D 1 7 3 0 7 4、T K I - 2 5 8、及び S U 5 4 0 2 を含む群から選択される F G F R 阻害剤である。幾つかの実施態様では、R T K 阻害剤は、アキシチニブ、A Z D 2 1 7 1、パゾパニブ、レゴラフェニブ、セマクサニブ、ソラフェニブ、チボザニブ、フォレチニブ、及びパナダニブを含む群から選択される V E G F R 阻害剤である。幾つかの実施態様では、R T K 阻害剤は P H A - 6 6 5 7 5 2、クリゾチニブ、P F - 0 2 3 4 1 0 6 6、K 2 5 2 a、S U 1 1 2 7 4、A R Q 1 9 7、フォレチニブ、S G X 5 2 3、及び M P 4 7 0 を含む群から選択される H G F R 阻害剤である。幾つかの実施態様では、キナーゼ阻害剤は M A P K 阻害剤である。幾つかの実施態様では、M A P K 阻害剤は R A F 阻害剤、M E K 阻害剤、E R K 阻害剤、又はその任意の組合せである。幾つかの実施態様では、M A P K 阻害剤は V X - 7 0 2、J I P - 1 (1 5 3 - 1 6 3)、V X - 7 4 5、L Y 2 2 2 8 8 2 0、ピノレルピン、及び B I R B 7 9 6 を含む群から選択される。幾つかの実施態様では、M A P K 阻害剤はソラフェニブ、G D C - 0 8 7 9、及び B I X 0 2 1 8 9 を含む群から選択される E R K 阻害剤である。幾つかの実施態様では、M A P K 阻害剤は A Z D 6 2 4 4、C I - 1 0 4 0、P D 0 3 2 5 9 0 1、R D E A 1 1 9、U O 1 2 6 - E t O H、P D 9 8 0 5 9、A S 7 0 3 0 2 6、P D 3 1 8 0 8 8、A Z D 8 3 3 0、T A K - 7 3 3、及び G S K 1 1 2 0 2 1 2 を含む群から選択される M E K 阻害剤である。幾つかの実施態様では、M A P K 阻害剤は R A F 2 6 5、G D C - 0 8 7 9、P L X - 4 7 2 0、レゴラフェニブ、P L X 4 0 3 2、S B 5 9 0 8 8 5、及び Z M 3 3 6 3 7 2 を含む群から選択される R A F 阻害剤である。幾つかの実施態様では、キナーゼ阻害剤は、ラパマイシン、C C I - 7 7 9、エベロリムス、N V P - B E Z 2 3 5、P I - 1 0 3、テムシロリムス、A Z D 8 0 5 5、K U - 0 0 6 3 7 9 4、P F - 0 4 6 9 1 5 0 2、C H 1 3 2 7 9 9、R G 7 4 2 2、パロミド 5 2 9、P P 2 4 2、X L 7 6 5、G S K 1 0 5 9 6 1 5、P K I - 5 8 7、W A Y - 6 0 0、W Y E - 6 8 7、W Y E - 1 2 5 1 3 2、及び W Y E - 3 5 4 を含む群から選択される P I 3 K / A K T / m T O R 阻害剤である。

10

20

30

【0033】

またここに提供されるものは、幾つかの実施態様では、治療的有効量の式 I - X V の化合物、又はその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、又は N - オキシドをそれを必要とする個体に投与することを含む個体における神経線維腫症を治療する方法であり、ここで式 I - X V の化合物はここに記載の通りである。

【0034】

幾つかの実施態様では、神経線維腫症は神経線維腫症 1 型又は神経線維腫症 2 型である。幾つかの実施態様では、神経線維腫症の治療は、神経線維腫症に付随する症状を緩和することを含む。幾つかの実施態様では、神経線維腫症に付随する症状は神経線維腫症 1 型又は神経線維腫症 2 型に付随する症状である。幾つかの実施態様では、神経線維腫症 1 型に付随する症状は認知障害を含む。幾つかの実施態様では、神経線維腫症 2 型に付随する症状は聴覚障害、単語認識、声調認識、耳鳴り (tinitis)、平衡、視力、又は神経圧迫から生じる病的状態を含む。

40

【0035】

ここに提供されるものは、幾つかの実施態様では、p 2 1 活性化キナーゼを式 I - X V の化合物に接触させることを含む p 2 1 活性化キナーゼの調節方法である。

【0036】

上記方法の何れかの幾つかの実施態様では、式 I - X V の何れかの化合物は p 2 1 活性

50

化キナーゼの阻害剤である。幾つかの実施態様では、式 I - X V の何れかの化合物は P A K 1、P A K 2、P A K 3、P A K 4、P A K 5 又は P A K 6 の一又は複数を阻害する。上記方法の何れかの幾つかの実施態様では、式 I - X V の何れかの化合物は一又は複数の P A K 1、P A K 2 又は P A K 3 を阻害する。上記方法の何れかの幾つかの実施態様では、式 I - X V の何れかの化合物は P A K 1 と P A K 3 を阻害する。上記方法の何れかの幾つかの実施態様では、式 I - X V の何れかの化合物は P A K 1 と P A K 2 を阻害する。上記方法の何れかの幾つかの実施態様では、式 I - X V の何れかの化合物は P A K 1、P A K 2 及び P A K 3 を阻害する。上記方法の何れかの幾つかの実施態様では、式 I - X V の何れかの化合物は P A K 1 及び P A K 4 を阻害する。上記方法の何れかの幾つかの実施態様では、式 I - X V の何れかの化合物は P A K 1、P A K 2、P A K 3 及び P A K 4 を阻害する。

10

【0037】

上記方法の何れかの幾つかの実施態様では、式 I - X V の何れかの化合物は P A K 1 を阻害する。上記方法の何れかの幾つかの実施態様では、式 I - X V の何れかの化合物は P A K 2 を阻害する。上記方法の何れかの幾つかの実施態様では、式 I - X V の何れかの化合物は P A K 3 を阻害する。上記方法の何れかの幾つかの実施態様では、式 I - X V の何れかの化合物は P A K 4 を阻害する。

【0038】

上記方法の何れかの幾つかの実施態様では、治療的有効量の式 I - X V の何れかの化合物は一又は複数の I 型 p 2 1 活性化キナーゼの実質的に完全な阻害を生じせしめる。

20

上記方法の何れかの幾つかの実施態様では、治療的有効量の式 I - X V の何れかの化合物は一又は複数の I 型 p 2 1 活性化キナーゼの部分的阻害を引き起こす。

【0039】

一実施態様では C N S 疾患は神経変性疾患、神経発達疾患又は精神神経疾患である。

上記方法の何れかの幾つかの実施態様では、精神神経疾患は精神病性障害、気分障害又は認知障害である。

【0040】

上記方法の何れかの幾つかの実施態様では、C N S 疾患は、統合失調症、精神病、統合失調感情障害、統合失調症様、アルツハイマー病、加齢性認知機能低下、軽度認知障害、閉経に伴う認知機能低下、パーキンソン病、ハンチントン病、薬物乱用及び薬物依存症、脆弱 X、レット症候群、アンジェルマン症候群、アスペルガー症候群、自閉症、自閉症スペクトラム障害、神経線維腫症 I 型、神経線維腫症 II 型、結節性硬化症、臨床的鬱病、双極性障害、躁病、てんかん、精神遅滞、ダウン症候群、ニーマン・ピック病、海綿状脳症、ラフォラ病、メープルシロップ尿症、母性フェニルケトン尿症、異型高フェニルアラニン血症、全般性不安障害、ロウ症候群、ターナー症候群、強迫性障害、パニック障害、恐怖症、外傷後ストレス障害、神経性食欲不振症、及び神経性過食症である。

30

【0041】

上記方法の何れかの幾つかの実施態様では、式 I - X V の何れかの化合物は樹状突起スパイン形態又はシナプス機能を調節する。上記方法の何れかの幾つかの実施態様では、式 I - X V の何れかの化合物は樹状突起スパイン密度を調節する。上記方法の何れかの幾つかの実施態様では、式 I - X V の何れかの化合物は樹状突起スパイン長を調節する。上記方法の何れかの幾つかの実施態様では、式 I - X V の何れかの化合物は樹状突起スパインネック直径を調節する。上記方法の何れかの幾つかの実施態様では、式 I - X V の何れかの化合物は樹状突起スパイン頭部体積を調節する。上記方法の何れかの幾つかの実施態様では、式 I - X V の何れかの化合物は樹状突起スパイン頭部直径を調節する。上記方法の何れかの幾つかの実施態様では、式 I - X V の何れかの化合物は非成熟スパイン数に対する成熟スパイン数の比を調節する。上記方法の何れかの幾つかの実施態様では、式 I - X V の何れかの化合物はスパイン長に対するスパイン頭部直径の比を調節する。上記方法の何れかの幾つかの実施態様では、式 I - X V の何れかの化合物はシナプス機能を調節する。

40

50

【 0 0 4 2 】

上記方法の何れかの幾つかの実施態様では、式 I - X V の何れかの化合物は CNS 疾患に付随する異常なベースラインシナプス伝達を正常にするか又は部分的に正常にする。上記方法の何れかの幾つかの実施態様では、式 I - X V の何れかの化合物は CNS 疾患に付随する異常なシナプス可塑性を正常にするか又は部分的に正常にする。上記方法の何れかの幾つかの実施態様では、式 I - X V の何れかの化合物は CNS 疾患に付随する異常な長期抑圧 (L T D) を正常にするか又は部分的に正常にする。上記方法の何れかの幾つかの実施態様では、式 I - X V の何れかの化合物は CNS 疾患に付随する異常な長期増強 (L T P) を正常にするか又は部分的に正常にする。

【 0 0 4 3 】

上記方法の何れかの幾つかの実施態様では、式 I - X V の何れかの化合物は精神神経疾患のような CNS 疾患に付随する異常な感覚運動ゲーティングを正常にするか又は部分的に正常にする。上記方法の何れかの幾つかの実施態様では、式 I - X V の何れかの化合物は CNS 疾患に付随する陰性症状を低減又は逆転させる。そのような実施態様の幾つかでは、CNS 疾患に付随する陰性症状は幻覚幻聴、感情鈍麻、意欲消失、アロギー、快感消失又は不安な気分である。上記方法の何れかの幾つかの実施態様では、式 I - X V の何れかの化合物は CNS 疾患に付随する陽性症状を低減又は逆転させる。そのような実施態様の幾つかでは、CNS 疾患に付随する陽性症状は聴覚性、視覚性又は聴覚性幻覚である。

【 0 0 4 4 】

上記方法の何れかの幾つかの実施態様では、式 I - X V の何れかの化合物は CNS 疾患に付随する認知徴候を低減又は逆転させる。そのような実施態様の幾つかでは、CNS 疾患に付随する認知徴候は、実行機能、理解、推論、意思決定、計画、学習又は記憶における障害である。

【 0 0 4 5 】

上記方法の何れかの幾つかの実施態様では、式 I - X V の何れかの化合物は、CNS 疾患に付随する認知障害の進行を停止又は遅延させる。そのような実施態様の幾つかでは、認知障害は軽度認知障害である。幾つかの実施態様では、認知障害はアルツハイマー病に付随する。

【 0 0 4 6 】

上記方法の何れかの幾つかの実施態様では、式 I - X V の何れかの化合物は、CNS 疾患に付随する行動徴候を低減又は逆転させる。そのような実施態様の幾つかでは、行動徴候は例えば反復行動 (常同症)、過感受性、運動亢進、社会的相互関係の障害、自閉症等を含む。

【 0 0 4 7 】

上記方法の何れかの幾つかの実施態様では、該方法は CNS 疾患に付随する一又は複数の症状を緩和する第二の治療剤の投与を更に含む。

【 0 0 4 8 】

幾つかの実施態様では、第二の治療剤は、抗精神病薬、認知改善薬、I 型 m G l u R アンタゴニスト、m G l u R 5 アンタゴニスト、m G l u R 5 増強薬、向知性薬、7 ニコチンレセプターアゴニスト、アロステリック 7 ニコチンレセプター増強薬、向知性薬、栄養剤、抗酸化剤、神経保護薬、セクレターゼ阻害剤、セクレターゼ阻害剤又はアミロイド抗体である。

【 0 0 4 9 】

幾つかの実施態様では、それを必要とする個体への治療的有効量の式 I - X V の何れかの化合物の投与は、個体のための一又は複数の M A T R I C S 認知スコア、ウイスコンシンカード分類検査スコア、ミニメンタルステート検査 (M M S E) スコア、アルツハイマー病評価尺度 - 認知行動 (A D A S - c o g) スケールスコア、A D A S - B e h a v スコア、又はホプキンス言語学習テスト改訂スコアを改善する。

【 0 0 5 0 】

ここに提供されるものは、治療的有効量の式 I - X V の何れかの化合物を、それを必要

10

20

30

40

50

とする個体に投与することを含む CNS 疾患に付随する皮質前頭部低活性を逆転させる方法である。ここに提供されるものは、治療的有効量の式 I - X V の何れかの化合物を、それを必要とする個体に投与することを含む CNS 疾患に付随するニューロン萎縮及び/又はシナプス機能の喪失を低減し、安定化し、又は逆転させる方法である。ここに提供されるものは、治療的有効量の式 I - X V の何れかの化合物を、それを必要とする個体に投与することを含む CNS 疾患に付随する脳の神経組織の萎縮又は変性を低減し、安定化し、又は逆転させる方法である。

【0051】

ここに提供されるものは一又は複数の p 2 1 活性化キナーゼを式 I - X V の何れかの化合物に接触させることを含む一又は複数の p 2 1 活性化キナーゼの活性を阻害する方法である。幾つかの実施態様では、一又は複数の p 2 1 活性化キナーゼは式 I - X V の何れかの化合物にインピトロで接触させられる。幾つかの実施態様では、一又は複数の p 2 1 活性化キナーゼは式 I - X V の何れかの化合物にインピボで接触させられる。

10

【0052】

ここで提供されるものは、CNS 疾患の治療のための医薬の製造における式 I - X V の何れかの化合物の使用である。

【0053】

ここで使用される場合、式 I - X V の何れかの化合物は、式 I の化合物、式 I I の化合物、式 I I I の化合物、式 I V の化合物、式 V の化合物、式 V I の化合物、式 V I I の化合物、式 V I I I の化合物、式 I X の化合物、式 X の化合物、式 X I の化合物、式 X I I の化合物、式 X I I I の化合物、式 X I V の化合物、又は式 X V の化合物を含む。

20

【図面の簡単な説明】

【0054】

本開示の特徴は添付の特許請求の範囲に詳細に記載されている。本発明の特徴及び利点の更なる理解は、本発明の原理が利用される例示的な実施態様を述べる次の詳細な説明及び添付の図面を参照することによって得られる。

【図1】樹状突起スパインの例示的形狀を記述する。

【図2】小分子 P A K 阻害剤による樹状突起スパイン頭部直径の調節を記述する。

【図3】小分子 P A K 阻害剤による樹状突起スパイン長の調節を記述する。

【図4】小分子 P A K 阻害剤による N F 2 欠損モデルにおける腫瘍増殖阻害を記述する。

30

【図5】小分子 P A K 阻害剤による同所性 N F 2 マウスモデルにおける腫瘍増殖阻害を記述する。

【図6】小分子 P A K 阻害剤による N F 2 - / - シュワン腫細胞増殖の調節を記述する。

【図7】小分子 P A K 阻害剤による N F 2 - / - 中皮腫細胞 (N C I - H 2 2 6) における腫瘍増殖阻害を記述する。

【図8】小分子 P A K 阻害剤による P A K 1 増幅 N S C L C 細胞株 (E B C - 1) における腫瘍増殖阻害を記述する。

【図9】P A K 1 増幅 N S C L C 細胞株 (N C I - H 5 2 0) における腫瘍増殖阻害を記述する。

【図10】小分子 P A K 阻害剤による P A K 1 増幅 N S C L C 細胞株 (S K - M E S - 1) における腫瘍増殖阻害を記述する。

40

【発明を実施するための形態】

【0055】

ここに提供されるものは、ある種の p 2 1 活性化キナーゼの阻害剤をそれを必要とする個体に投与することによる CNS 症状の治療方法である。そのようなキナーゼ阻害剤は一又は複数の P A K 1、P A K 2、P A K 3、P A K 4、P A K 5 又は P A K 6 キナーゼの阻害剤である。ある実施態様では、個体は、p 2 1 活性化キナーゼによって媒介される CNS 疾患、例えば精神神経及び/又は神経変性及び/又は神経発達疾患又は症状と診断され又は罹患が疑われる。ある例では、ここで提供されるものは、CNS 疾患 (例えば統合失調症、精神病、統合失調感情障害、統合失調症様、アルツハイマー病、加齢性認知機能

50

低下、軽度認知障害、閉経に伴う認知機能低下、パーキンソン病、ハンチントン病、薬物乱用及び薬物依存症、脆弱X、レット症候群、アンジェルマン症候群、アスペルガー症候群、自閉症、自閉症スペクトラム障害、神経線維腫症I、神経線維腫症II、結節性硬化症、臨床的鬱病、双極性障害、躁病、てんかん、精神遅滞、ダウン症候群、ニーマン・ピック病、海綿状脳症、ラフォラ病、メーブルシロップ尿症、母性フェニルケトン尿症、異型高フェニルアラニン血症、全般性不安障害、ターナー症候群、ロウ症候群、強迫性障害、パニック障害、恐怖症、外傷後ストレス障害、神経性食欲不振症、及び神経性過食症)と診断され又は罹患が疑われる個体に治療的有効量のPAK阻害剤を投与することにより、PAK活性を阻害することを含む、異常な樹状突起スパイン形態及び/又はスパイン密度及び/又はスパイン長及び/又はスパイン厚みにより特徴付けられる症状を治療する方法である。

10

【0056】

多くのCNS疾患は、ここで言及された多くの研究において記載されたように、異常な樹状突起スパイン形態、スパインサイズ、スパイン可塑性及び/又はスパイン密度に特徴付けられる。PAKキナーゼ活性はスパイン形態形成、成熟、及び維持に関与している。例えばKreis等(2007), J Biol Chem, 282(29):21497-21506; Hayashi等(2007), Proc Natl Acad Sci U S A., 104(27):11489-11494; Hayashi等(2004), Neuron, 42(5):773-787; Penzes等(2003), Neuron, 37:263-274を参照のこと。幾つかの実施態様では、一又は複数のPAKの阻害又は部分的阻害は異常な樹状突起スパイン形態及び/又はシナプス機能を正常に戻す。ここに記載の方法によって治療されるCNS疾患は、限定するものではないが、統合失調症、精神病、統合失調感情障害、統合失調症様、アルツハイマー病、加齢性認知機能低下、軽度認知障害、閉経に付随する認知機能低下、パーキンソン病、ハンチントン病、薬物乱用及び薬物依存症、脆弱X、レット症候群、アンジェルマン症候群、アスペルガー症候群、自閉症、自閉症スペクトラム障害、神経線維腫症I、神経線維腫症II、結節性硬化症、臨床的鬱病、双極性障害、躁病、てんかん、精神遅滞、ダウン症候群、ニーマン・ピック病、海綿状脳症、ラフォラ病、メーブルシロップ尿症、母性フェニルケトン尿症、異型高フェニルアラニン血症、全般性不安障害、強迫性障害、パニック障害、恐怖症、外傷後ストレス障害、神経性食欲不振症、及び神経性過食症を含む。

20

【0057】

ある例では、CNS疾患は異常な樹状突起スパイン形態、スパインサイズ、スパイン可塑性、スパイン運動性、スパイン密度及び/又は異常なシナプス機能を伴う。幾つかの例では、一又は複数のPAK1、PAK2、PAK3、PAK4、PAK5及び/又はPAK6キナーゼの活性化は不完全なスパイン形態形成、成熟、及び維持に関係している。ここに記載されているものは、ここに記載のCNS疾患に関連したPAK活性を抑制し又は低減させる(例えばスパイン形態、サイズ、可塑性スパイン運動性及び/又は密度における欠陥のレスキューのためにPAK阻害剤を投与することによる)方法である。従って、幾つかの実施態様では、ここに記載の方法はCNS疾患に罹患する個体を治療するために使用され、ここで疾患は異常な樹状突起スパイン密度、スパインサイズ、スパイン可塑性、スパイン形態、スパイン可塑性、又はスパイン運動性を伴う。

30

【0058】

幾つかの実施態様では、ここに記載の一又は複数のp21活性化キナーゼの何れかの阻害剤は、CNS疾患に付随する樹状突起スパイン形態及び/又は樹状突起スパイン密度及び/又はシナプス機能における欠陥を逆転させ又は部分的に逆転させる。幾つかの実施態様では、樹状突起スパイン形態及び/又は樹状突起スパイン密度及び/又はシナプス機能の調節は、精神症状のようなCNS疾患に関連した認知障害及び/又は陰性行動症状(例えば社会的ひきこもり、快感消失等)を軽減し又は逆転させる。幾つかの実施態様では、樹状突起スパイン形態及び/又は樹状突起スパイン密度及び/又はシナプス機能の調節は、CNS疾患に付随する認知障害の進行及び/又は身体の機能の喪失を停止し又は遅延させる。

40

【0059】

50

ある例では、脳細胞中の細胞変化が CNS 疾患の病因に寄与する。ある例では、脳の異常な樹状突起スパイン密度が CNS 疾患の病因に寄与する。ある例では、異常な樹状突起スパイン形態が CNS 疾患の病因に寄与する。ある例では、思春期中の樹状突起スパイン又はシナプスの異常な剪定が CNS 疾患の病因に寄与する。ある例では、異常なシナプス機能が CNS 疾患の病因に寄与する。幾つかの例では、一又は複数の PAK の活性化が異常な樹状突起スパイン密度及び/又は樹状突起形態及び/又はシナプス機能に関連し、CNS 疾患の病因に寄与する。ある例では、PAK 活性の調節（例えば PAK 活性の減弱、阻害又は部分的阻害）は異常な樹状突起スパイン形態及び/又は樹状突起スパイン密度及び/又はシナプス機能を逆転又は低減させる。ある実施態様では、一又は複数の I 型 PAK（一又は複数の PAK 1、PAK 2 及び/又は PAK 3）の活性の調節は、CNS 疾患に付随する異常な樹状突起スパイン形態及び/又は樹状突起スパイン密度及び/又はシナプス機能を逆転させ又は低減させる。

10

【0060】

異常な樹状突起スパイン形態及び/又は密度は以下に記載されるような多くの CNS 疾患に見出されている。従って、幾つかの実施態様では、ここに記載の方法は、異常な樹状突起スパイン密度、スパインサイズ、スパイン可塑性、スパイン形態、又はスパイン運動性に関連している CNS 疾患に罹患している個体を治療するために使用される。幾つかの実施態様では、ここに記載の方法は、CNS 疾患、例えば精神病性障害、例を挙げると、ここでの実施例 10 及び実施例 19 に記載のような精神病性障害に罹患している個体を治療するために使用される。精神病性障害の例は、限定するものではないが、統合失調症、統合失調感情障害、統合失調症様疾患、短期の精神病性障害、妄想性障害、共有精神病性障害 (Folie a Deux)、物質誘発精神病、及び一般的な薬物状態に起因する精神病を含む。例えば Black 等 (2004), *Am J Psychiatry*, 161:742-744; Broadbelt 等 (2002), *Schizophren Res*, 58:75-81; Glantz 等 (2000), *Arch Gen Psychiatry* 57:65-73; 及び Kalus 等 (2000), *Neuroreport*, 11:3621-3625 を参照のこと。ある例では、異常なスパイン形態形成は、統合失調症の徴候的な陰性症状（例えば、社会性低下、感情鈍麻、意欲消失、アロジア（統合失調性会話力低下）、性快感消失症又は不安な気分）、及び/又は認知障害と関連している。幾つかの例では、異常な突起スパイン形態形成は、統合失調症に徴候的な陽性徴候及び行動変化（例えば、引きこもり、離人症、食欲喪失、衛生観念の喪失、妄想、幻覚、外力で制御されているとの感覚など）と関連する。

20

30

【0061】

幾つかの実施態様では、ここに記載の方法は、気分障害で苦しんでいる個体の治療に使用される。気分障害の例は、限定するものではないが、例えば、この実施例 12 に記載された臨床的鬱病、双極性障害、気分循環症、及び気分変調症を含む。例えば、Hajszan 等 (2005), *Eur J Neurosci*, 21:1299-1303; Law 等 (2004) *Am J Psychiatry*, 161(10):1848-1855; Norrholm 等 (2001), *Synapse*, 42:151-163; 及び Rosoklija 等 (2000), *Arch Gen Psychiatry*, 57:349-356 を参照のこと。

【0062】

幾つかの実施態様では、ここに記載の方法は、神経変性疾患（例えば、パーキンソン病、アルツハイマー病（例えば、この実施例 12 に記載のもの）等）に罹患した個体を治療するために使用される。例えば Dickstein 等 (2007), *Aging Cell*, 6:275-284; 及び Page 等 (2002), *Neuroscience Letters*, 317:37-41 を参照のこと。幾つかの実施態様では、ここに記載の方法は、軽度認知障害 (MCI) に罹患したか又はその疑いがある個体を治療するために使用される。幾つかの実施態様では、ここに記載の方法は軽度認知障害 (MCI) に罹患したか又はその疑いがある個体において、軽度認知障害 (MCI) から初期認知症、中期認知症又は後期認知症への進行を停止し又は遅延させるために使用される。ある例では、アルツハイマー病は異常な樹状突起スパイン形態、スパインサイズ、スパイン可塑性、スパイン運動性、スパイン密度及び/又は異常なシナプス機能と関連している。ある例では、可溶性 アミロイド二量体及び/又はオリゴマーはシナプスでの PAK キナーゼ活性を増加させる。ある例では、アミロイドブラーク及び/又は不溶性 アミロイ

40

50

ド凝集体はシナプスでの P A K キナーゼ活性を増加させる。ある例では、増大した P A K キナーゼ活性は欠陥のあるスパイン形態形成、成熟、及び維持と関連する。ある例では、P A K 阻害剤は アミロイドブラークが検出されうる前のアルツハイマー病と診断された患者におけるシナプス機能の欠陥及び可塑性を逆転させる。幾つかの実施態様では、P A K 阻害剤は、可溶性 アミロイド二量体及び / 又はオリゴマーによって誘発されたシナプス形態、シナプス伝達及び / 又はシナプス可塑性における欠陥を逆転させる。幾つかの実施態様では、P A K 阻害剤は、アミロイドオリゴマー及び / 又は アミロイド含有ブラークによって誘発されたシナプス形態、シナプス伝達及び / 又はシナプス可塑性中の欠陥を逆転させる。

【 0 0 6 3 】

幾つかの実施態様では、ここに記載の方法は、例えば、ここでの実施例 2 0 に記載されるように、てんかんに罹患した個体を治療するために使用される。例えば、Wong (2005), *Epilepsy and Behavior*, 7:569-577 ; Swann等(2000), *Hippocampus*, 10:617-625 ; 及び Jiang等(1998), *J Neurosci*, 18(20):8356-8368を参照のこと。

10

【 0 0 6 4 】

幾つかの実施態様では、ここに記載の方法はパーキンソン病又はハンチントン病に罹患した個体を治療するために使用される。例えば、Neely等(2007), *Neuroscience*, 149(2):457-464 ; Spire等(2004), *Eur J Neurosci*, 19:2799-2807 ; Klapstein等(2001), *J Neurophysiol*, 86:2667-2677 ; Ferrante等(1991), *J Neurosci*, 11:3877-3887 ; 及び Graveland等(1985), *Science*, 227:770-773を参照のこと。

20

【 0 0 6 5 】

幾つかの実施態様では、ここに記載の方法は、精神遅滞、脆弱 X 症候群、自閉症スペクトラム障害などに罹患した個体を治療するために使用される。自閉症スペクトラム障害の例は、限定するものではないが、レット症候群、アンジェルマン症候群、アスペルガー症候群、脆弱 X 症候群又は結節性硬化症を含む。

【 0 0 6 6 】

幾つかの実施態様では、ここに記載の方法は、精神遅滞に罹患した個体を治療するために使用される。精神遅滞は大きな障害性認識機能及び順応行動の欠損によって特徴付けられる障害である。精神遅滞はしばしば 7 0 未満の知能指数 (I Q) スコアとして定義される。ある例では、精神遅滞はダウン症候群、胎児アルコール症候群、クライフェルター症候群、先天性甲状腺不全、ウィリアムズ症候群、スミス - レムリ - オピッツ症候群、ブレイダーウイリ症候群、レラン - マクダーミド症候群、モワット - ウイルソン症候群、織毛関連疾患又は口ウ症候群である。

30

【 0 0 6 7 】

幾つかの実施態様では、ここに記載の方法は、神経線維腫症に罹患した個体を治療するために使用される。神経線維腫症 (N F) は、またフォンレックリングハウス病とも呼ばれ、神経細胞が腫瘍を増殖させる常染色体優勢な遺伝的に承継した障害である (例えば、神経繊維腫、眼神経膠腫など) 。 N F 1 を患った患者は、神経系腫瘍の形成及び認知欠陥、例えば視覚的 - 空間的機能、注意力及び運動調整力における欠陥の増加したリスクを含む多くの異なる病気の症状を示す。

40

【 0 0 6 8 】

ここで使用される場合、N F はタイプ 1 N F 及びタイプ 2 N F を含む。ある例では、タイプ 1 N F はニューロフィブロミンからの遺伝又は自然変異の結果である。ある例では、N F タイプ 1 はこの病気に罹患した個体の学習障害と関連する。幾つかの例では、この病気は部分欠神発作性疾患と関連する。幾つかの例では、N F タイプ 1 は貧弱な言語、視覚的空間的技術、学習障害 (例えば、注意散漫活動亢進障害) 、頭痛、てんかん等と関連する。

【 0 0 6 9 】

タイプ 2 N F は遺伝又はマーリンの自然変異の結果である。ある例では、N F タイプ 2 は難聴、耳鳴り、頭痛、てんかん、白内障及び / 又は網膜異常、麻痺及び / 又は学習障害

50

の症状を引起す。NF 1 及び NF 2 を持った患者は神経系腫瘍形成の増加したリスク状態にある。タイプ 1 の患者において、これは皮膚及び網状の神経繊維腫、悪性末梢神経鞘腫瘍 (MPNST) 及び他の悪性腫瘍を含む一方、タイプ 2 の患者は多発性の頭部及び脊髄腫瘍を発症しうる。

【0070】

ある例では、NF と関連する発達性障害及び / 又は行動上の問題は、樹状突起スパイン形態における異常性及び / 又は樹状突起スパイン密度における異常性及び / 又はシナプス機能における異常性と関連がある。ある例では、樹状突起スパイン形態及び / 又は樹状突起スパイン密度及び / 又はシナプス機能における異常性は p 2 1 活性化キナーゼ (PAK) の活性化と関連する。ある例では、PAK 活性の調節 (例えば、PAK の阻害又は部分的阻害) は、樹状突起スパイン形態及び / 又は樹状突起スパイン密度及び / 又はシナプス機能における異常性を軽減し、逆転し又は減じて、それにより NF と関連した発達障害及び / 又は行動上の問題を逆転し又は部分的に逆転する。ある例では、PAK 活性の調節 (例えば、PAK の阻害又は部分的阻害) は樹状突起スパイン形態及び / 又は樹状突起スパイン密度及び / 又はシナプス機能における異常性を軽減し、逆転し又は減じ、それによって NF を有すると診断された個体の発作 (又は、脳卒中) の発生を減ずる。ある例では、PAK 活性の調節 (例えば、PAK の阻害又は部分的阻害) は、樹状突起スパイン形態及び / 又は樹状突起スパイン密度及び / 又はシナプス機能における異常性を軽減し、逆転し又は減じ、それによって NF と関連する学習障害を減じ又は逆転する。ある例では、PAK 活性の調節 (例えば、PAK の阻害又は部分的阻害) は、NF と関連した認識欠損を軽減し、逆転し又は減ずる。ある例では、PAK 活性の調節 (例えば、PAK の阻害又は部分的阻害) は、NF と関連した学習障害及び / 又は癲癇及び / 又は他の徴候を軽減し、逆転し又は減ずる。ある例では、PAK 活性の調節 (例えば、PAK の阻害又は部分的阻害) は、NF と関連した腫瘍発達の発生を軽減し、逆転し又は減ずる。

10

20

【0071】

幾つかの実施態様では、ここに記載の方法は、てんかん、ニーマン・ピック病、海面性脳炎、ラフォラ病、メーブルシロップ尿症、母性フェニルケトン尿症、異型フェニルケトン尿症、加齢性認知機能低下及び更年期と関連する認知力低下に罹患している個体を治療するために使用される。

【0072】

ある例では、CNS 疾患の発達は遺伝的成分と関連する。CNS 疾患に対して特定されたある種のリスク対立遺伝子と遺伝子。例えば、アルツハイマー病にとって、リスク対立遺伝子及び遺伝子は、アミロイド前駆体タンパク質 (APP) における変異、プレセニン 1 及び 2 における変異、イプシロン 4 対立遺伝子、12q のテロメア領域における 91bp 対立遺伝子、アポリポタンパク質 E - 4 (APOE4) 遺伝子、SORL1 遺伝子、リーリン遺伝子などを含む。例えば、ある例では、統合失調症の発症は DISC1 遺伝子の変異に関連する。ある例では、幾つかのリスク対立遺伝子又は遺伝子は CNS 疾患の病因に關与する。ある例では、CNS 疾患は数代の家族に伝わり、病気に対する体質又は罹り易さがある。ある例では、遺伝的、家族的及び環境的因子の組合せが病気の徴候発現に役目を果たす。ある例では、遺伝子の突然変異が、死の早期発症に導く CNS 疾患体質を生じる。

30

40

【0073】

樹状突起スパイン

樹状突起スパインは、シナプスの形成、維持、及び / 又は機能のための特殊構造として働くニューロン樹状突起からの小さな膜性突起である。樹状突起スパインはサイズ及び形状が様々である。ある例では、スパインは、多様な形状の球根状の頭部 (スパイン頭部)、及びスパインの頭部を樹状突起の軸部に連結する薄い首部を有する。ある例では、スパインの数及び形状は生理学上及び病理学上の事象によって調節される。ある例では、樹状突起スパイン頭部はシナプス接触の部位である。ある例では、樹状突起スパイン軸がシナプス接触の部位である。図 1 は異なった形状の樹状突起スパインの例を示す。樹状突起ス

50

パインは「可塑性」である。換言すれば、スパインはダイナミックであり、形状、体積、及び数を高度に調節されたプロセスで絶え間なく変化させている。ある例では、スパインは形状、体積、長さ、厚さ又は数を数時間の内に変化させる。ある例では、スパインの形状、体積、長さ、厚さ又は数の変化は数分内に生じる。ある例では、スパインの形状、体積、長さ、厚さ又は数の変化はシナプス伝導及び/又はシナプス可塑性の誘発に対応して生じる。例を挙げれば、樹状突起スパインは、無頭部（糸状仮足、例えば、図1 aに示す）、薄い（例えば、図1 bに示す）、短く太い（切り株状）（例えば図1 cに示す）、キノコ（薄い首部を持ったドアノブ頭部、例えば図1 dに示す）、楕円状（薄い首部を持った偏長の回転楕円体頭部、例えば図1 eに示す）、扁平（薄い首部を持った平たい頭部、例えば図1 fに示す）又は分岐した（例えば、図1 gに示す）ものがある。

10

【0074】

ある例では、成熟スパインは多様な形状をした球根状の約0.5~2 μmの直径の先端部又は頭部を持ち、0.1~1 μm長の薄い柄部で親の樹状突起に結合している。ある例では、未成熟の樹状突起スパインは糸状仮足様であって、1.5~4 μmの長さを持ち、検出可能な突起スパイン頭部は持たない。ある例では、スパイン密度は樹状突起の単位マイクロメートル当たり1~10個のスパインの範囲にあり、スパイン及び/又はニューロン細胞の成熟段階と共に変化する。ある例では、樹状突起スパイン密度は中程度の有スパインニューロン中で、10マイクロメートル当たり1から40のスパインの範囲に亘る。

【0075】

ある例では、樹状突起スパイン頭部の形状がシナプス機能を決定する。樹状突起スパイン形態及び/又は機能における欠陥は神経病理学的疾患において記載されてきた。例のみとして、樹状突起スパインの密度は統合失調症を持った患者からの錐体ニューロン中で減少することが示された（Glanz及びLewis, Arch Gen Psychiatry, 2000:57:65-73）。他の例では、脆弱性X症候群精神遅滞症の患者からのニューロンは、樹状突起スパインの全体密度の大きな増加を示し、併せて「未成熟の」糸状仮足様突起スパインの割合の増加及び「成熟した」キノコ形状突起スパインの対応する減少が見られた（Irvin等, Cerebral Cortex, 2000; 10:1038-1044）。多くの場合、ヒト脳からの試料中に見出された樹状突起スパイン欠陥が該病気の殺鼠剤モデル中で再現されて、欠陥のあるシナプス機能及び/又は可塑性と関連づけられた。ある例では、大きな突起スパイン頭部直径を持った樹状突起スパインは、より小さな頭部直径を持った樹状突起スパインに比べて、より安定なシナプスを形成する。ある例では、キノコ形状突起スパイン頭部は正常な又は部分的に正常なシナプス機能と関連する。ある例では、キノコ形状突起スパインは、減少した突起スパイン頭部サイズ、スパイン頭部体積及び/又は突起スパイン頭部直径を持った突起スパインと比べて、より健全な突起スパイン（例えば、正常な又は部分的に正常なシナプス）である。ある例では、PAK活性の阻害又は部分的阻害は、スパイン頭部直径及び/又は突起スパイン頭部体積の増加及び/又は突起スパイン長さの減少を生じ、それによって、CNS疾患に罹患しているか又は罹患していると疑われる個体のシナプス機能を正常化し又は部分的に正常化する。

20

30

【0076】

細胞増殖性疾患

幾つかの実施態様では、ここに記載の化合物と製剤は異常な細胞増殖によって特徴付けられる一又は複数の疾病又は疾患を治療するために利用される。幾つかの実施態様では、異常な細胞増殖によって特徴付けられる疾病又は疾患は癌である。幾つかの実施態様では、癌は悪性癌である。幾つかの実施態様では、癌は固形腫瘍である。幾つかの実施態様では、固形腫瘍は肉腫又は癌腫である。幾つかの実施態様では、癌は白血病又はリンパ腫である。幾つかの実施態様では、癌は再発癌である。幾つかの実施態様では、癌は難治性癌である。

40

【0077】

癌は異常な細胞の増殖（通常は単一細胞由来）である。細胞は正常な制御機構を失っており、よって連続的に増殖し、隣接組織に浸潤し、身体の遠位部分に転位し、細胞が栄養

50

分を引き出す新血管の増殖を促進する。幾つかの実施態様では、癌は悪性癌である。癌は身体の中の何れの組織からも発症しうる。細胞が成長し増殖すると、腫瘍と呼ばれる組織の塊を形成する。腫瘍という用語は異常な増殖又は塊を意味する。腫瘍は癌性（悪性）又は非癌性（良性）でありうる。癌性腫瘍は近くの組織に侵入し体中に広がりうる（転移する）。しかし、良性腫瘍は近くの組織には侵入せず、体中に広がらない。幾つかの実施態様では、癌は悪性癌である。幾つかの実施態様では、腫瘍は非悪性腫瘍である。癌は血液及び血液形成組織のもの（白血病及びリンパ腫）と「固形」腫瘍に分けることができる。「固形」腫瘍は癌腫又は肉腫でありうる。

【0078】

幾つかの実施態様では、癌は白血病又はリンパ腫である。幾つかの実施態様では、癌は白血病である。白血病は白血球細胞又は白血球細胞に発達する細胞の癌である。白血球細胞は骨髄の幹細胞から発達する。しばしば発達はうまくいかず、染色体片が再構成される。生じた異常な染色体が細胞分裂の正常な制御を妨害し、その結果、冒された細胞が制御不能に増殖し、癌性（悪性）になり、白血病を生じる。白血病細胞は最終的には骨髄を支配し、正常な血液細胞に発達する細胞の機能を置き換え又は抑制する。この正常な骨髄細胞機能の妨害は不十分な数の赤血球細胞（貧血を生じる）、白血球細胞（感染リスクを増大）、及び血小板（出血のリスクを増大）に至りうる。白血球細胞は、肝臓、脾臓、リンパ節、精巣、及び脳を含む他の器官にまた浸潤しうる。白血病は4種の主要タイプ：急性リンパ球性白血病、急性骨髄性白血病、慢性リンパ球性白血病、慢性骨髄性白血病に分類される。該タイプはそれらが如何に速く進行するかと癌になる白血球細胞のタイプと特性に従って定義される。急性白血病は速やかに進行し、非成熟細胞からなる。慢性白血病はゆっくり進行し、より成熟の細胞からなる。リンパ球性白血病はリンパ球又は通常はリンパ球をつくる細胞における癌性変化から発症する。骨髄性（ミエロイド）白血病は、通常は好中球、好塩基球、好酸球、及び単球をつくる細胞における癌性変化から発症する。白血病の更なるタイプは、ヘアリーセル白血病、慢性骨髄単球性白血病、及び若年性骨髄単球性白血病を含む。

【0079】

幾つかの実施態様では、癌はリンパ腫である。リンパ腫はリンパ系及び血液形成器官にあるリンパ球の癌である。リンパ腫はリンパ球として知られている特定のタイプの白血球細胞の癌である。これらの細胞は感染と闘うのを助ける。リンパ腫はB又はTリンパ球の何れかから発症しうる。Tリンパ球は免疫系の調節及びウイルス感染との闘いにおいて重要である。Bリンパ球は抗体を産生する。リンパ球は血流とリンパ管と呼ばれる環状チャネルのネットワークを通して身体のあらゆる部分まで動き回る。リンパ管のネットワーク全体に散在しているのはリンパ節であり、リンパ球の集合を収容する。癌性（リンパ腫細胞）になるリンパ球は単一リンパ節に閉じ込められるか又は骨髄、脾臓、又は実際には任意の他の器官まで広がりうる。リンパ腫の二つの主要なタイプは、過去にはホジキン病としても知られているホジキンリンパ腫と、非ホジキンリンパ腫である。非ホジキンリンパ腫はホジキンリンパ腫よりも一般的である。パーキットリンパ腫及び菌状息肉腫は非ホジキンリンパ腫のサブタイプである。ホジキンリンパ腫はリード・シュテルンベルク細胞の存在が特徴である。非ホジキンリンパ腫はホジキンリンパ腫ではない全てのリンパ腫である。非ホジキンリンパ腫は更に低悪性度リンパ腫と中悪性度リンパ腫に更に分けることができる。非ホジキンリンパ腫は、限定するものではないが、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫、濾胞性リンパ腫、粘膜関連リンパ組織リンパ腫（MALT）、小細胞リンパ球性リンパ腫、マンツル細胞リンパ腫、パーキットリンパ腫、縦隔B細胞性大細胞型リンパ腫、ワルデンシュトレームマクログロブリン血症、節性辺縁帯B細胞リンパ腫（NMZL）、脾臓周辺帯リンパ腫（SMZL）、節外周辺帯B細胞リンパ腫、血管内大細胞型B細胞リンパ腫、原発性体液性リンパ腫、及びリンパ腫様肉芽腫症を含む。

【0080】

幾つかの実施態様では、癌は固形腫瘍である。幾つかの実施態様では、固形腫瘍は肉腫又は癌腫である。幾つかの実施態様では、固形腫瘍は肉腫である。肉腫は骨、軟骨、脂肪

10

20

30

40

50

、筋肉、血管、又は他の結合又は支持組織の癌である。肉腫は限定するものではないが、骨癌、線維肉腫、軟骨肉腫、ユーイング肉腫、悪性血管内皮腫、悪性シュワン腫、骨肉腫、軟部肉腫（例えば胞状軟部肉腫、血管肉腫、葉状嚢肉腫、皮膚線維肉腫、類腱腫、類上皮肉腫、骨外性骨肉腫、線維肉腫、血管外皮腫、血管肉腫、カボジ肉腫、平滑筋肉腫、脂肪肉腫、リンパ管肉腫、リンパ肉腫、悪性線維性組織球腫、神経線維肉腫、横紋筋肉腫、及び滑膜肉腫）を含む。幾つかの実施態様では、癌はシュワン腫である。幾つかの実施態様では、シュワン腫は特発性シュワン腫である。幾つかの実施態様では、シュワン腫は悪性シュワン腫である。幾つかの実施態様では、シュワン腫は両側性前庭シュワン腫である。

【0081】

幾つかの実施態様では、固形腫瘍は癌腫である。癌腫は身体の表面を覆い、ホルモンをつくり、腺をつくる細胞である上皮細胞で始まる癌である。非限定的な例を挙げると、癌腫は乳癌、膵臓癌、肺癌、結腸癌、結腸直腸癌、直腸癌、腎癌、膀胱癌、胃癌、前立腺癌、肝癌、卵巣癌、脳癌、腔癌、外陰癌、子宮癌、口腔癌、陰茎癌、精巣癌、食道癌、皮膚癌、卵管癌、頭頸部癌、消化管間葉性癌、腺癌、皮膚又は眼内メラノーマ、肛門部癌、小腸の癌、内分泌系の癌、甲状腺の癌、副甲状腺の癌、副腎の癌、尿道の癌、腎盂の癌、尿管の癌、子宮内膜癌、子宮頸部癌、脳下垂体の癌、中枢神経系（CNS）の新生物、原発性CNSリンパ腫、脳幹神経膠腫、及び脊髄軸腫瘍を含む。幾つかの実施態様では、癌は乳癌である。幾つかの実施態様では、癌は卵巣癌である。幾つかの実施態様では、癌は頭頸部癌である。幾つかの実施態様では、癌は食道癌である。幾つかの実施態様では、癌は食道扁平上皮癌である。

【0082】

幾つかの実施態様では、癌は皮膚癌である。幾つかの実施態様では、皮膚癌は基底細胞癌である。基底細胞癌は全皮膚癌のおよそ90%より多くを占める。基底細胞癌は一般に進行が遅く滅多に広がらない。ある例では、基底細胞癌は広がり、骨及び皮膚の下の他の組織に浸潤する場合がある。幾つかの実施態様では、皮膚癌は扁平上皮癌である。扁平上皮癌は基底細胞癌より悪性度が高い場合がある。ある例では、扁平上皮癌は皮下の深くで増殖し身体の遠位に広がる可能性が高い。皮膚癌のこれらのタイプは非メラノーマ皮膚癌と呼ばれる。幾つかの実施態様では、皮膚癌は光線性（日光）角化症である。光線性角化症は扁平上皮癌に発達しうる前癌状態である。ある例では、光線性角化症は皮膚上の粗い赤又は褐色の鱗状パッチとして現れる。ある例では、それらはしばしば見るよりも容易に感じられる。ある例では、光線性角化症は身体の日光にさらされる領域に見出されるが、身体の他の部分にも見出すことができる。ある例では、皮膚癌はメラノーマである。メラノーマは皮膚色素をつくる細胞で始まる癌である。

【0083】

幾つかの実施態様では、癌は肺癌である。肺癌は肺（気管支）又は肺の小気嚢（肺胞）に供給するための気管から分岐する気道で始まりうる。肺癌は非小細胞肺癌（NSCLC）、小細胞肺癌、及び中皮腫を含む。幾つかの実施態様では、癌はNSCLCである。NSCLCは肺癌の約85から87%を占める。ある例では、NSCLCは小細胞肺癌よりもゆっくりと増殖する。しかし、ある例では、約40%の人々が診断されるときまでに、癌は胸の外側の他の部分に広がっている。NSCLCの例は扁平上皮癌、腺癌、及び大細胞癌を含む。幾つかの例では、癌は小細胞肺癌（SCLC）である。また燕麦細胞癌とも呼ばれる小細胞肺癌は全ての肺癌の約13から15%を占める。ある例では、SCLCは非常に侵襲的で、素早く広がる。ある例では、殆どの人々が診断されるときまでに、癌は身体の他の部分に転移している。幾つかの実施態様では、癌は中皮腫である。幾つかの実施態様では、中皮腫は悪性中皮腫である。ある例では、悪性中皮腫は、典型的には長期のアスベスト曝露による肺と胸腔の裏層（胸膜）又は腹部の裏層（腹膜）の珍しい癌性腫瘍である。

【0084】

幾つかの実施態様では、癌はCNS腫瘍である。CNS腫瘍は神経膠腫又は非神経膠腫

10

20

30

40

50

として分類されうる。幾つかの実施態様では、癌は神経膠腫である。ある例では、神経膠腫は悪性神経膠腫である。幾つかの実施態様では、神経膠腫は高悪性度神経膠腫である。幾つかの実施態様では、神経膠腫はびまん性内因性橋神経膠腫である。幾つかの実施態様では、癌は非神経膠腫である。非神経膠腫は髄膜腫、下垂体腺腫、原発性 CNS リンパ腫、及び髄芽細胞腫を含む。幾つかの実施態様では、癌は髄膜腫である。

【0085】

幾つかの実施態様では、癌は脳癌である。幾つかの実施態様では、脳癌は神経膠芽腫である。

【0086】

幾つかの例では、癌は神経膠腫である。神経膠腫の例は、星状細胞腫、乏突起神経膠腫（又は乏突起神経膠腫及び星状細胞腫エレメントの混合物）、及び上衣腫を含む。幾つかの実施態様では、癌は星状細胞腫である。星状細胞腫は、限定するものではないが、低悪性度星状細胞腫、未分化星状細胞腫、多形神経膠芽腫、毛様細胞性星状細胞腫、多形性黄色星状細胞腫、及び上衣下巨細胞性星状細胞腫を含む。多形神経膠芽腫は原発性脳腫瘍の最も一般的で最も悪性のものである。この腫瘍は子供を含む全ての年齢群で生じうるが、診断される平均年齢は55歳である。症状の発症はしばしば突然で、最も一般的には腫瘍効果及び局所神経症状に関係する。てんかんはまた比較的一般的である。頭蓋内出血が3%未満の患者における主症状でありうる。診断前の症状の期間は通常は短く、数日から数週間の範囲である。

10

【0087】

幾つかの実施態様では、癌は乏突起神経膠腫である。乏突起神経膠腫は低悪性度乏突起神経膠腫（又は神経膠腫）及び未分化乏突起神経膠腫を含む。

20

【0088】

幾つかの実施態様では、CNSの癌は神経線維腫症（NF）に付随する腫瘍である。幾つかの実施態様では、神経線維腫症は1型NF又は2型NFである。幾つかの実施態様では、神経線維腫症は1型NFである。神経線維腫症1型は皮膚の色の变化（色素沈着）と皮膚、脳、及び身体他の部分における神経に沿っての腫瘍の増殖によって特徴づけられる症状である。この症状の兆候及び徴候は罹患した人々の間で広く変わる。

【0089】

幼児期に始まり、神経線維腫症1型の殆ど全ての人々は多くのカフェオレ斑点を有しており、これは回りの領域よりも暗い皮膚上の平坦なパッチである。これらの斑点は個体が成長するに従ってサイズと数が増加する。脇の下と股間における斑点は典型的には幼児期後期に発症する。

30

【0090】

神経線維腫症1型を持つ殆どの成人は神経線維腫を発症し、これは、通常は皮膚の上又は直ぐ下に位置する非癌性（良性）腫瘍である。これらの腫瘍はまた脊髄の近くの神経又は身体の至るところの神経に沿って生じうる。神経線維腫症1型の人々のなかには神経に沿って増殖する癌性腫瘍を発症する人もいる。これらの腫瘍は、通常は青年期又は成人期において発症し、悪性末梢性神経鞘腫瘍と呼ばれる。神経線維腫症1型の人々ではまた脳腫瘍及び血液形成組織の癌（白血病）を含む他の癌を発症するリスクが増加している。幾つかの実施態様では、癌は神経線維腫である。

40

【0091】

小児期において、Lisch結節と呼ばれる良性の腫瘍が眼の着色部分（虹彩）にしばしば現れる。Lisch結節は視覚を妨害しない。罹患した個体のなかには眼から脳に至る神経（視神経）に沿って増殖する腫瘍をまた発症する人もいる。これらの腫瘍は、視神経膠腫と呼ばれ、弱視又は全くの失明に至る場合がある。ある場合には、視神経膠腫は視力に影響を及ぼさない。幾つかの実施態様では、癌は視神経膠腫である。

【0092】

幾つかの実施態様では、CNSの癌は神経線維腫症（NF）に付随する腫瘍である。幾つかの実施態様では、神経線維腫症は2型NFである。神経線維腫症2型は神経系におけ

50

る非癌性腫瘍の増殖によって特徴づけられる疾患である。神経線維腫症2型に付随した腫瘍は両側性前庭シュワン腫、聴神経腫、脳室上衣腫、又は髄膜腫と呼ばれる。これらの腫瘍は脳において又は内耳から脳に情報を運ぶ神経（聴神経）に沿って発達する。幾つかの実施態様では、癌は両側性前庭シュワン腫、聴神経腫、脳室上衣腫、又は髄膜腫である。

【0093】

この症状の兆候及び徴候は通常は青年期又は人の20代初めに現れるが、発症は如何なる年齢でも生じうる。前庭シュワン腫の最もよく起こる初期徴候は難聴、耳鳴（耳鳴り *tingitus*）、及び平衡の障害である。殆どの場合、これらの腫瘍は30歳までに両耳に生じる。腫瘍が脳又は脊髄の他の部分において発達する場合、兆候及び徴候はその位置に応じて変わる。腫瘍増殖の合併症は視力又は感覚の変化、腕又は脚のしびれ又は脱力、脳における体液の増量、及び著しい罹患及び死亡に至る神経圧迫を含みうる。神経線維腫症2型の人々のなかには一方又は両方の眼にしばしば小児期の初めに水晶体の混濁（白内障）を発症する人もまたいる。

10

【0094】

幾つかの実施態様では、癌は異常なNF1遺伝子発現又は活性によって特徴付けられる。幾つかの実施態様では、癌はNF1遺伝子発現又は活性の減少によって特徴付けられる。幾つかの実施態様では、NF1遺伝子発現又は活性は少なくとも約10%、少なくとも約20%、少なくとも約30%、少なくとも約40%、少なくとも約50%、少なくとも約60%減少させられる。他の実施態様では、NF1遺伝子発現又は活性は少なくとも約70%、少なくとも約75%、少なくとも約80%、又は少なくとも約85%減少させられる。好ましくは、NF1遺伝子発現又は活性は少なくとも約90%、少なくとも約95%、少なくとも約97%、少なくとも約98%、又は少なくとも約99%減少させられる。幾つかの実施態様では、癌はNF1遺伝子の変異によって特徴付けられる。

20

【0095】

幾つかの実施態様では、ここに開示された癌の何れかは異常なNF2遺伝子発現又は活性によって特徴付けられる。幾つかの実施態様では、癌はNF2遺伝子発現又は活性の減少によって特徴付けられる。幾つかの実施態様では、NF2遺伝子発現又は活性は少なくとも約10%、少なくとも約20%、少なくとも約30%、少なくとも約40%、少なくとも約50%、少なくとも約60%減少させられる。他の実施態様では、NF2遺伝子発現又は活性は少なくとも約70%、少なくとも約75%、少なくとも約80%、又は少なくとも約85%減少させられる。好ましくは、NF2遺伝子発現又は活性は少なくとも約90%、少なくとも約95%、少なくとも約97%、少なくとも約98%、又は少なくとも約99%減少させられる。幾つかの実施態様では、癌はNF2遺伝子の変異によって特徴付けられる。

30

【0096】

p21活性化キナーゼ（PAKs）

PAKは、PAK1、PAK2、及びPAK3を含む「従来型の」又はグループIのPAK及び「非従来型の」、又はPAK4、PAK5、及びPAK6を含むII型PAKで構成されているセリン-スレオニンキナーゼのファミリーを構成する。例えば、Zhao等(2005), *Biochem J*, 386:201-214を参照のこと。これらのキナーゼは小さなGTPアーゼ Rac 及び / 又は Cdc42 の下流で機能し、樹状形態形成及び維持（例えば Ethell 等(2005), *Prog in Neurobiol*, 75:161-205; Penzes 等(2003), *Neuron*, 37:263-274を参照）、運動性、形態形成、血管形成、及びアポトーシス（例えば Bokoch 等, 2003, *Annu. Rev. Biochem.*, 72:743; 及び Hofmann 等, 2004, *J. Cell Sci.*, 117:4343を参照）を含む多様な細胞機能を調節する。GTP結合 Rac 及び / 又は Cdc42 は不活性な PAK に結合し、PAK 自己抑制的ドメインによって課された立体的歪みを開放し、及び / 又は PAK リン酸化及び / 又は活性化を可能にする。活性型 PAK のマーカーとなる多くのリン酸化部位が特定されてきた。

40

【0097】

ある例では、PAKの上流側エフェクターは、限定するものではないが、TrkBレセ

50

プター；NMDAレセプター；アデノシンレセプター；エストロゲンレセプター；インテグリン、EphBレセプター；CDK5、FMRP；Cdc42を含むRhoファミリーGTPアーゼ、Rac（限定するものではないが、Rac1及びRac2を含む）、Chp、TC10、及びWrnch-1；グアニンヌクレオチド交換因子（「GEFs」）、例えば限定するものではないがGEFT、p21活性化キナーゼ相互作用交換因子（PIX）、カリリン-7、及びTiam1；Gタンパク質共役レセプターキナーゼ相互作用タンパク質1（GIT1）、及びスフィンゴシンを含む。

【0098】

ある例では、PAKの下流側エフェクターは、限定するものではないが、PAKキナーゼの基質、例えばミオシン軽鎖キナーゼ（MLCK）、制御性ミオシン軽鎖（R-MLC）、ミオシンI重鎖、ミオシンII重鎖、ミオシンVI、カルデスモン（Caldesmon）、デスミン（Desmin）、Op18/スタスミン（stathmin）、マーリン（Merlin）、フィラミン（Filamin）A、LIMキナーゼ（LIMK）、Ras、Raf、Mek、p47phox、BAD、カスパーゼ3、エストロゲン及び/又はプロゲステロンレセプター、RhoGEF、GEF-H1、NET1、Gz、ホスホグリセリン酸ムターゼ-B、RhoGDI、プロラクチン、p41Arc、コルタクチン及び/又はオーロラ-A（例えば例えばBokoch等、2003, Annu. Rev. Biochem., 72: 743；及びHofmann等、2004, J. Cell Sci., 117:4343を参照）を含む。細胞中のPAKに結合する他の物質はCIB；スフィンゴ脂質；リゾホスファチジン酸、G-タンパク質及び/又はサブユニット；PIX/COOL；GIT/PKL；Nef；パキシリン；NESH；SH3含有タンパク質（例えばNck及び/又はGrb2）；キナーゼ（例えばAkt、PDK1、PI3-キナーゼ/p85、Cdk5、Cdc2、Srcキナーゼ、Abl、及び/又はタンパク質キナーゼA（PKA））；及び/又はホスファターゼ（例えばホスファターゼPP2A、POPX1、及び/又はPOPX2）を含む。

【0099】

PAK阻害剤

ここに記載されているものはCNS疾患と関連する一又は複数の症状を治療するPAK阻害剤である。ここにまた記載されるものはCNS疾患と関連した一又は複数の認知障害及び/又は認知症及び/又は陰性症状及び/又は陽性症状を逆転し又は減ずるPAK阻害剤（例えば、ここに記載されたPAK阻害剤化合物）を含んでなる薬学的組成物である。ここにまた記載されるものはCNS疾患と関連した認知障害及び/又は認知症及び/又は陰性症状及び/又は陽性症状の進行を停止し又は遅延させるPAK阻害剤（例えば、ここに記載されたPAK阻害剤化合物）を含んでなる薬学的組成物である。ここに記載されるものは、CNS疾患の一又は複数の症状を治療するための医薬の製造へのPAK阻害剤の使用である。

【0100】

幾つかの実施態様では、PAK阻害剤は例えば一又は複数のI型PAKポリペプチド、例えば、PAK1、PAK2、及び/又はPAK3を阻害するI型PAK阻害剤である。幾つかの実施態様では、PAK阻害剤はPAK1阻害剤である。幾つかの実施態様では、PAK阻害剤はPAK2阻害剤である。幾つかの実施態様では、PAK阻害剤はPAK3阻害剤である。幾つかの実施態様では、PAK阻害剤はPAK1/PAK3混合阻害剤である。幾つかの実施態様では、PAK阻害剤はPAK1/PAK2混合阻害剤である。幾つかの実施態様では、PAK阻害剤はPAK1/PAK4混合阻害剤である。幾つかの実施態様では、PAK阻害剤はPAK1/PAK2/PAK4混合阻害剤である。幾つかの実施態様では、PAK阻害剤はPAK1/PAK2/PAK3/PAK4混合阻害剤である。幾つかの実施態様では、PAK阻害剤は全ての3つのI型PAK異性体（PAK1、2及びPAK3）を阻害し、等しい又は同様な効力で阻害する。幾つかの実施態様では、PAK阻害剤は一又は複数のII型PAKポリペプチド、例えばPAK4、PAK5、及び/又はPAK6を阻害するII型PAK阻害剤である。幾つかの実施態様では、PAK阻害剤はPAK4阻害剤である。幾つかの実施態様では、PAK阻害剤はPAK5阻害剤

10

20

30

40

50

である。幾つかの実施態様では、P A K 阻害剤は P A K 6 阻害剤である。

【 0 1 0 1 】

ある実施態様では、ここに記載された P A K 阻害剤は、P A K 5 及び P A K 6 の活性には影響を与えないで—又は複数の P A K 1、P A K 2、P A K 3、及び / 又は P A K 4 の活性を減じ又は阻害する。幾つかの実施態様では、ここに記載された P A K 阻害剤は P A K 4、P A K 5 及び / 又は P A K 6 の活性には影響を与えないで—又は複数の P A K 1、P A K 2 及び / 又は P A K 3 の活性を減じ又は阻害する。幾つかの実施態様では、ここに記載された P A K 阻害剤は—又は複数の P A K 1、P A K 2、P A K 3、及び / 又は—又は複数の P A K 4、P A K 5 及び / 又は P A K 6 の活性を減じ又は阻害する。幾つかの実施態様では、ここに記載された P A K 阻害剤は実質的に—又は複数の P A K の完全な阻害剤である。ここにおいて、「実質的に完全な阻害」は、例えば、—又は複数の標的 P A K の > 9 5 % の阻害を意味する。他の実施態様では、「実質的に完全な阻害」は、例えば、—又は複数の標的 P A K の > 9 0 % の阻害を意味する。他の幾つかの実施態様では、「実質的に完全な阻害」は、例えば、—又は複数の標的 P A K の > 8 0 % の阻害を意味する。幾つかの実施態様では、ここに記載された P A K 阻害剤は—又は複数の P A K の部分的阻害剤である。ここにおいて、「部分的阻害」は、例えば、—又は複数の標的 P A K の約 4 0 % ~ 約 6 0 % の間の阻害を意味する。他の実施態様では、「部分的阻害」は、例えば、—又は複数の標的 P A K の約 5 0 % ~ 約 7 0 % の間の阻害を意味する。ここにおいて、P A K 阻害剤は他のアイソフォームの活性には影響を与えないで、ある P A K アイソフォームの活性を実質的に阻害又は部分的に阻害する場合、これは、例えば、影響を受けないアイソフォームが他の実質的に阻害される又は部分的に阻害されるアイソフォームと同じ P A K 阻害剤濃度で接触したときに、影響を受けないアイソフォームの約 1 0 % 未満の阻害を意味する。他の例では、P A K 阻害剤は、他のアイソフォームの活性には影響を与えないで、ある P A K アイソフォームの活性を実質的に阻害又は部分的に阻害する場合、これは、例えば、影響を受けないアイソフォームが他の実質的に阻害される又は部分的に阻害されるアイソフォームと同じ P A K 阻害剤濃度で接触したときに、影響を受けないアイソフォームの約 5 % 未満の阻害を意味する。更に他の例では、P A K 阻害剤が、他のアイソフォームの活性には影響を与えないで、ある P A K アイソフォームの活性を実質的に阻害又は部分的に阻害する場合、これは、例えば、影響を受けないアイソフォームが他の実質的に阻害される又は部分的に阻害されるアイソフォームと同じ P A K 阻害剤濃度に接触したときに、影響を受けないアイソフォームの約 1 % 未満の阻害を意味する。

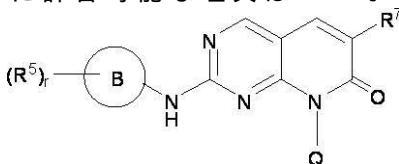
10

20

30

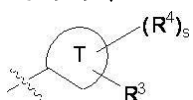
【 0 1 0 2 】

ある実施態様では、ここに提供されるものは式 I の構造を有する化合物又はその薬学的に許容可能な塩又は N - オキシ :



式 I

であり、ここで、R⁷ は



であり ;

ここで、環 T はアリール、又はヘテロアリール環であり ;

R³ は置換又は未置換シクロアルキル、R³ の炭素原子を介して環 T に結合した置換又は未置換ヘテロアリール、又は R³ の炭素原子を介して環 T に結合した置換又は未置換ヘテロシクロアルキルであり ;

Q は置換又は未置換アルキル、置換又は未置換ヘテロアルキル、置換又は未置換ヘテロ

40

50

シクロアルキル、置換又は未置換シクロアルキル、置換又は未置換シクロアルキルアルキル、置換又は未置換ヘテロシクロアルキルアルキル、置換又は未置換アリール、置換又は未置換アリールアルキル、置換又は未置換ヘテロアリール、又は置換又は未置換ヘテロアリールアルキルであり；

各 R^4 は独立してハロゲン、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OH$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCH_2F$ 、 $-OCF_2H$ 、 $-CF_3$ 、 $-SR^8$ 、 $-NR^{10}S(=O)_2R^9$ 、 $-S(=O)_2N(R^{10})_2$ 、 $-C(=O)R^8$ 、 $-OC(=O)R^9$ 、 $-CO_2R^{10}$ 、 $-N(R^{10})_2$ 、 $-C(=O)N(R^{10})_2$ 、 $-NR^{10}C(=O)R^{10}$ 、 $-NR^{10}C(=O)OR^{10}$ 、 $-NR^{10}C(=O)N(R^{10})_2$ 、置換又は未置換アルキル、置換又は未置換アルコキシ、置換又は未置換ヘテロアルキル、置換又は未置換シクロアルキル、又は置換又は未置換ヘテロシクロアルキルであり；

R^8 は H 又は R^9 であり；

R^9 は置換又は未置換アルキル、置換又は未置換シクロアルキル、置換又は未置換ヘテロシクロアルキル、置換又は未置換アリール、又は置換又は未置換ヘテロアリールであり；

各 R^{10} は独立して H 、置換又は未置換アルキル、置換又は未置換シクロアルキル、置換又は未置換ヘテロシクロアルキル、置換又は未置換アリール、又は置換又は未置換ヘテロアリールであり；又は2つの R^{10} はそれらが結合する原子と共に複素環を形成し；

環 B はアリール又はヘテロアリールであり；

各 R^5 は独立してハロゲン、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OH$ 、 $-SR^8$ 、 $-S(=O)R^9$ 、 $-S(=O)_2R^9$ 、 $NR^{10}S(=O)_2R^9$ 、 $-S(=O)_2N(R^{10})_2$ 、 $-C(=O)R^8$ 、 $-OC(=O)R^9$ 、 $-CO_2R^{10}$ 、 $-N(R^{10})_2$ 、 $-C(=O)N(R^{10})_2$ 、 $-NR^{10}C(=O)R^{10}$ 、 $-NR^{10}C(=O)OR^{10}$ 、 $-NR^{10}C(=O)N(R^{10})_2$ 、 $-OR^{10}$ 、置換又は未置換アルキル、置換又は未置換アルコキシ、置換又は未置換ヘテロアルキル、置換又は未置換シクロアルキル、又は置換又は未置換ヘテロシクロアルキルであり；又は2つの R^5 はそれらが結合する原子と共にシクロアルキル基又はヘテロシクロアルキル基を形成し；

r は0から8であり；かつ

s は0から4である。

【0103】

一実施態様は環 T がアリール環である式 I の化合物である。一実施態様では、アリール環はフェニル基である。他の実施態様は環 T がヘテロアリール環である式 I の化合物である。更に他の実施態様は、環 T がピロール、フラン、チオフェン、ピラゾール、イミダゾール、イソオキサゾール、オキサゾール、イソチアゾール、チアゾール、1, 2, 3-トリアゾール、1, 3, 4-トリアゾール、1-オキサ-2, 3-ジアゾール、1-オキサ-2, 4-ジアゾール、1-オキサ-2, 5-ジアゾール、1-オキサ-3, 4-ジアゾール、1-チア-2, 3-ジアゾール、1-チア-2, 4-ジアゾール、1-チア-2, 5-ジアゾール、1-チア-3, 4-ジアゾール、テトラゾール、ピリジン、ピリダジン、ピリミジン、及びピラジンから選択される式 I の化合物である。他の実施態様では、環 T はチアゾールである。

【0104】

更なる実施態様は、 R^3 が C 結合ヘテロシクロアルキルである式 I の化合物である。一実施態様では、 C 結合ヘテロシクロアルキルはオキサタン、アゼチジン、テトラヒドロフラン、ピロリジン、テトラヒドロチオフェン、ペペリジン、テトラヒドロピラン、及びモルホリンである。更なる実施態様では、 C 結合ヘテロシクロアルキルは少なくとも一つの $C_1 - C_6$ アルキル又はハロゲンで置換される。他の実施態様では、 $C_1 - C_6$ アルキルはメチル、エチル、又は n -プロピルである。一実施態様は R^3 が置換又は未置換 C 結合ヘテロアリールである式 I の化合物である。一実施態様では、 R^3 は、 C 結合ピロール、フラン、チオフェン、ピラゾール、イミダゾール、イソオキサゾール、オキサゾール、イソチアゾール、チアゾール、1, 2, 3-トリアゾール、1, 3, 4-トリアゾール、1

10

20

30

40

50

- オキサ - 2 , 3 - ジアゾール、 1 - オキサ - 2 , 4 - ジアゾール、 1 - オキサ - 2 , 5 - ジアゾール、 1 - オキサ - 3 , 4 - ジアゾール、 1 - チア - 2 , 3 - ジアゾール、 1 - チア - 2 , 4 - ジアゾール、 1 - チア - 2 , 5 - ジアゾール、 1 - チア - 3 , 4 - ジアゾール、 テトラゾール、 ピリジン、 ピリダジン、 ピリミジン、 及びピラジンから選択される。また他の実施態様では、 R^3 は C 結合チアゾールである。他の実施態様では、 R^3 は C 結合ピラゾールである。更なる実施態様では、 R^3 は C 結合オキサジアゾールである。他の実施態様では、 R^3 は置換又は未置換シクロアルキルである。更なる実施態様では、シクロアルキルはシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、及びシクロヘプチルから選択される。更なる実施態様では、 R^3 はシクロペンチルである。他の実施態様では、 R^3 はシクロヘキシルである。

10

【 0 1 0 5 】

更に他の実施態様では、 R^3 は、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OH$ 、 $-SR^8$ 、 $-S(=O)R^9$ 、 $-S(=O)_2R^9$ 、 $NR^{10}S(=O)_2R^9$ 、 $-S(=O)_2N(R^{10})_2$ 、 $-C(=O)R^8$ 、 $-OC(=O)R^9$ 、 $-CO_2R^{10}$ 、 $-N(R^{10})_2$ 、 $-C(=O)N(R^{10})_2$ 、 $-NR^{10}C(=O)R^{10}$ 、 $-NR^{10}C(=O)OR^{10}$ 、 $-NR^{10}C(=O)N(R^{10})_2$ 、 $-OR^{10}$ 、置換又は未置換アルキル、置換又は未置換アルコキシ、置換又は未置換ヘテロアルキル、置換又は未置換シクロアルキル、又は置換又は未置換ヘテロシクロアルキルから選択される少なくとも一つの基で置換された C 結合ヘテロアリアルである。一実施態様では、C 結合ヘテロアリアルは $C_1 - C_6$ アルキルで置換される。他の実施態様では、 $C_1 - C_6$ アルキルはメチル、エチル、 n -プロピル、イソ-プロピル、 n -ブチル、イソ-ブチル、又は *tert*-ブチルである。更なる実施態様では、C 結合ヘテロアリアルはメチルで置換される。他の実施態様では、エチルである。更なる実施態様では、 n -プロピル又はイソ-プロピルである。

20

【 0 1 0 6 】

ここにまた開示されるものは、 R^4 が独立してハロゲン、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OH$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCH_2F$ 、 $-OCF_2H$ 、 $-CF_3$ 、 $-SR^8$ 、 $-NR^{10}S(=O)_2R^9$ 、 $-S(=O)_2N(R^{10})_2$ 、 $-C(=O)R^9$ 、 $-OC(=O)R^8$ 、 $-CO_2R^{10}$ 、 $-N(R^{10})_2$ 、 $-C(=O)N(R^{10})_2$ 、 $-NR^{10}C(=O)R^{10}$ 、 $-NR^{10}C(=O)OR^{10}$ 、及び $-NR^{10}C(=O)N(R^{10})_2$ である式 I の化合物である。更なる実施態様では、 R^4 はハロゲンである。更に他の実施態様では、 R^4 は F、Cl、Br、又は I から選択される。他の実施態様では、 R^4 は F である。更に他の実施態様では、 R^4 は置換又は未置換アルキル、置換又は未置換アルコキシ、置換又は未置換ヘテロアルキル、置換又は未置換シクロアルキル、又は置換又は未置換ヘテロシクロアルキルである。一実施態様では、 R^4 はメチル、エチル、 n -プロピル、イソ-プロピル、 n -ブチル、イソ-ブチル又は *tert*-ブチルから選択される置換又は未置換アルキルである。他の実施態様では、 R^4 は OH である。更なる実施態様では、 R^4 は OCH_3 である。更に他の実施態様では、 R^4 は OCF_3 である。

30

【 0 1 0 7 】

他の実施態様では、 s は 1 である。更に他の実施態様では、 s は 0 である。

【 0 1 0 8 】

一実施態様は、Q が置換又は未置換アルキル、置換又は未置換ヘテロアルキル、置換又は未置換ヘテロシクロアルキル、置換又は未置換シクロアルキル、置換又は未置換シクロアルキルアルキル、置換又は未置換ヘテロシクロアルキルアルキル、置換又は未置換アリアル、置換又は未置換アリアルアルキル、置換又は未置換ヘテロアリアル、又は置換又は未置換ヘテロアリアルアルキルである式 I の化合物である。他の実施態様では、Q は置換又は未置換アルキルである。更なる実施態様では、Q は未置換メチル、エチル、 n -プロピル、イソ-プロピル、 n -ブチル、イソ-ブチル又は *tert*-ブチルである。更なる実施態様では、Q はエチルである。

40

【 0 1 0 9 】

更に他の実施態様では、環 B がアリアル環である式 I の化合物である。他の実施態様で

50

は、環 B は置換又は未置換フェニルである。更なる実施態様では、環 B は置換又は未置換ナフタレンである。更なる実施態様は、環 B がピロール、フラン、チオフェン、ピラゾール、イミダゾール、イソキサゾール、オキサゾール、イソチアゾール、チアゾール、1, 2, 3 - トリアゾール、1, 3, 4 - トリアゾール、1 - オキサ - 2, 3 - ジアゾール、1 - オキサ - 2, 4 - ジアゾール、1 - オキサ - 2, 5 - ジアゾール、1 - オキサ - 3, 4 - ジアゾール、1 - チア - 2, 3 - ジアゾール、1 - チア - 2, 4 - ジアゾール、1 - チア - 2, 5 - ジアゾール、1 - チア - 3, 4 - ジアゾール、テトラゾール、ピリジン、ピリダジン、ピリミジン、及びピラジンから選択されるヘテロアリアル環である式 I の化合物である。

【0110】

他の更なる実施態様では、 R^5 が $C_3 - C_6$ シクロアルキル環；又は 1 - 3 の N 原子、1 個の O 原子、1 個の S 原子を含む 3 - 6 員ヘテロシクロアルキル環；又はその任意の組み合わせであり、 R^5 はハロゲン、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OH$ 、 $-SR^8$ 、 $-S(=O)R^9$ 、 $-S(=O)_2R^9$ 、 $NR^{10}S(=O)_2R^9$ 、 $-S(=O)_2N(R^{10})_2$ 、 $-C(=O)R^8$ 、 $-OC(=O)R^9$ 、 $-CO_2R^{10}$ 、 $-N(R^{10})_2$ 、 $-C(=O)N(R^{10})_2$ 、 $-NR^{10}C(=O)R^{10}$ 、 $-NR^{10}C(=O)OR^{10}$ 、 $-NR^{10}C(=O)N(R^{10})_2$ 、 $-OR^{10}$ 、置換又は未置換アルキル、置換又は未置換アルコキシ、置換又は未置換ヘテロアルキル、置換又は未置換シクロアルキル又は置換又は未置換ヘテロシクロアルキルによって更に置換される式 I の化合物である。

【0111】

一実施態様では、 R^5 は $C_3 - C_6$ シクロアルキル環である。他の実施態様では、 $C_3 - C_6$ シクロアルキル環はシクロプロピルである。他の実施態様では、 $C_3 - C_6$ シクロアルキル環はシクロペンチルである。他の実施態様では、 $C_3 - C_6$ シクロアルキルはシクロヘキシルである。

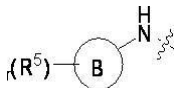
他の実施態様では、 R^5 は OH 又は CN である。更なる実施態様では、 R^5 は OCF_3 、又は CF_3 である。

一実施態様では、2 つの R^5 はそれらが結合する原子と共にシクロアルキル基を形成する。他の実施態様では、2 つの R^5 はそれらが結合する原子と共にヘテロシクロアルキル基を形成する。

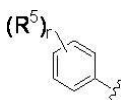
更に他の実施態様は、 r が 0 である式 I の化合物である。他の実施態様では、 r が 1 である。更なる実施態様では、 r は 2 である。

【0112】

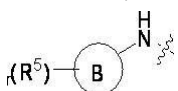
一実施態様は、



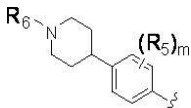
が



である式 I の化合物である。他の実施態様は、



が



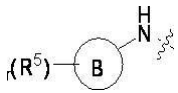
である式 I の化合物である。更なる実施態様は、

10

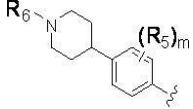
20

30

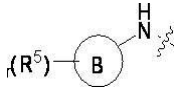
40



が

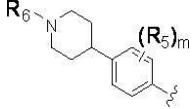


であり、R₆がC₁ - C₆アルキルであり、mが0、1、又は2である式Iの化合物である。更なる実施態様は、



10

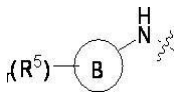
が



であり、R₆がメチルであり、mが0である式Iの化合物である。

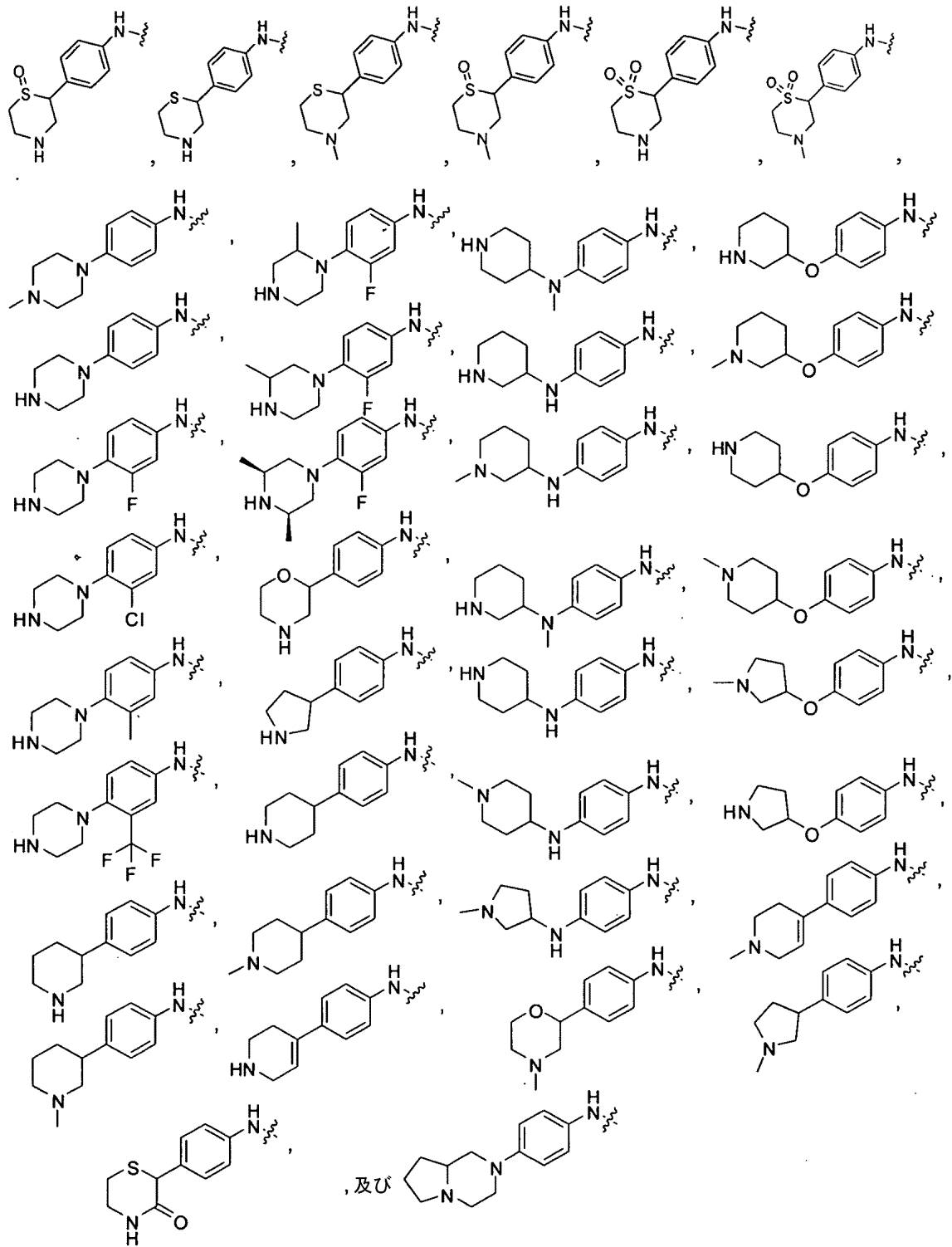
【0113】

一実施態様は、



20

が



10

20

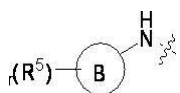
30

40

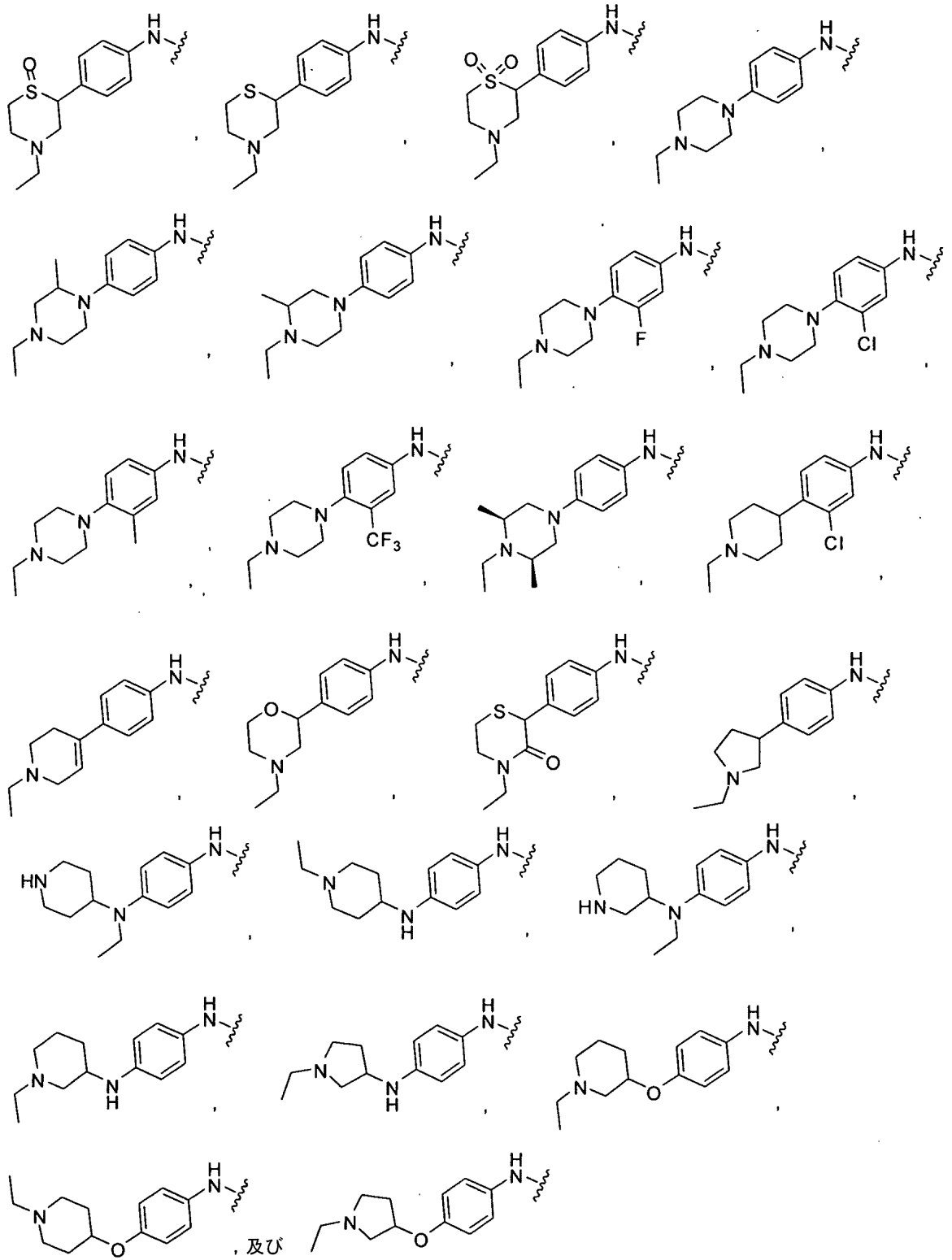
から選択される式 I の化合物である。

【 0 1 1 4 】

更に他の実施態様は、



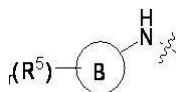
が



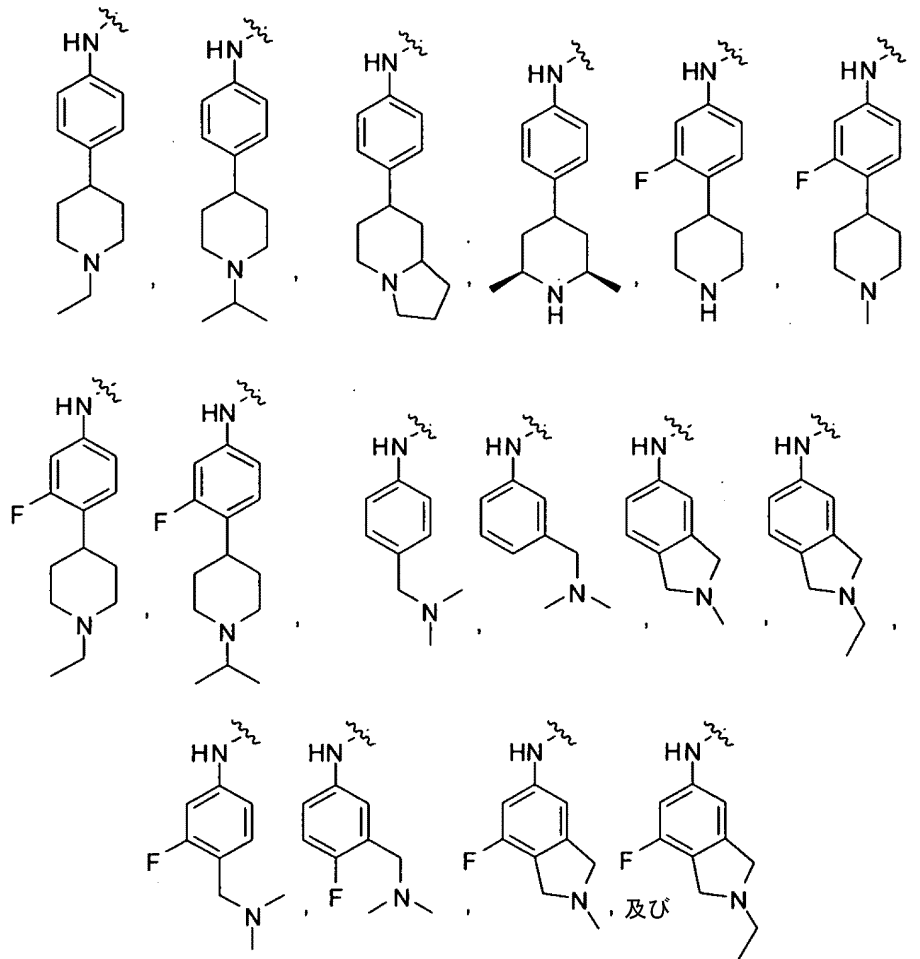
から選択される式 I の化合物である。

【 0 1 1 5 】

更に他の実施態様は、



が



10

20

から選択される式 I の化合物である。

【0116】

一実施態様では、 R^5 がハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、置換又は未置換アルキル、 $-OR^{10}$ 、 $-NR^{10}S(=O)_2R^9$ 、 $-S(=O)_2N(R^{10})_2$ 、 $-N(R^{10})_2$ 、 $-C(=O)N(R^{10})_2$ 、 $-NR^{10}C(=O)R^{10}$ 、 $-NR^{10}C(=O)OR^{10}$ 、 $-NR^{10}C(=O)N(R^{10})_2$ 、又は置換又は未置換ヘテロシクロアルキルである式 I の化合物である。一実施態様では、 R^5 は F、Cl、Br、又は I から選択される。他の実施態様では、 R^5 は F である。

30

【0117】

他の実施態様では、少なくとも一つの R^5 が $-NR^{10}S(=O)_2R^9$ 、 $-S(=O)_2N(R^{10})_2$ 、 $-N(R^{10})_2$ 、 $-C(=O)N(R^{10})_2$ 、 $-NR^{10}C(=O)R^{10}$ 、 $-NR^{10}C(=O)OR^{10}$ 、 $-NR^{10}C(=O)N(R^{10})_2$ 、又は置換又は未置換ヘテロシクロアルキルである式 I の化合物である。一実施態様では、少なくとも一つの R^5 が $-N(R^{10})_2$ 、又は置換又は未置換ヘテロシクロアルキルである式 I の化合物である。更に他の実施態様は、少なくとも一つの R^5 が置換又は未置換ピペラジン、置換又は未置換ピペリジン、置換又は未置換ピロリジン又は置換又は未置換モルホリンである式 I の化合物である。更なる実施態様では、少なくとも一つの R^5 が $-OR^{10}$ である式 I の化合物である。一実施態様は少なくとも一つの R^5 が $-OR^{10}$ であり、 R^{10} が H である式 I の化合物である。他の実施態様は、 R^{10} はメチル、エチル、*n*-プロピル、イソ-プロピル、*n*-ブチル、イソ-ブチル、及び *tert*-ブチルから選択されるアルキルである。

40

【0118】

一実施態様は、環 B が $-N(R^{10})_2$ で置換され、 R^{10} が H 及び置換又は未置換ヘ

50

テロシクロアルキルからそれぞれ独立して選択される式 I の化合物である。他の実施態様は、環 B が $-NHR^{10}$ で置換され、 R^{10} が置換又は未置換ピペラジン、置換又は未置換ピペリジン、置換又は未置換ピロリジン又は置換又は未置換モルホリンである式 I の化合物である。更なる実施態様は、環 B が $-N(CH_3)R^{10}$ で置換され、 R^{10} が置換又は未置換ピペラジン、置換又は未置換ピペリジン、置換又は未置換ピロリジン又は置換又は未置換モルホリンである式 I の化合物である。

【0119】

ここにまた提供されるものは、環 B が $-OR^{10}$ で置換され、 R^{10} が置換又は未置換ヘテロシクロアルキルである式 I の化合物である。他の実施態様は、環 B が $-OR^{10}$ で置換され、 R^{10} が置換又は未置換ピペラジン、置換又は未置換ピペリジン、置換又は未置換ピロリジン又は置換又は未置換モルホリンである式 I の化合物である。更に他の実施態様は環 B が少なくとも一つの CF_3 で置換された式 I の化合物である。

10

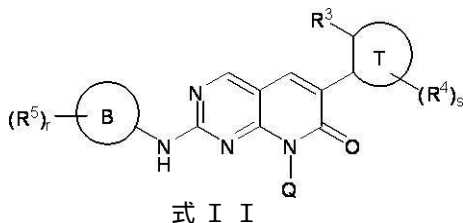
【0120】

更に他の実施態様では、環 B は少なくとも2つの R^5 で置換される。他の実施態様では、環 B はハロゲン及び置換又は未置換ヘテロシクロアルキルで置換される。他の実施態様では、環 B は少なくとも一つの F、Cl、Br、又は I 及び置換又は未置換ピペラジン、置換又は未置換ピペリジン、置換又は未置換ピロリジン、又は置換又は未置換モルホリンで置換される。

【0121】

他の態様は、式 I I の構造を有する化合物又はその薬学的に許容可能な塩又は N-オキシド：

20



であり、ここで、

環 T はアリール、又はヘテロアリール環であり；

R^3 は置換又は未置換シクロアルキル、 R^3 の炭素原子を介して環 T に結合した置換又は未置換ヘテロアリール、又は R^3 の炭素原子を介して環 T に結合した置換又は未置換ヘテロシクロアルキルであり；

30

各 R^4 は独立してハロゲン、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OH$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCF_2H$ 、 $-CF_3$ 、 $-SR^8$ 、 $-S(=O)R^9$ 、 $-S(=O)_2R^9$ 、 $-NR^{10}S(=O)_2R^9$ 、 $-S(=O)_2N(R^{10})_2$ 、 $-OR^{10}$ 、 $-C(=O)R^8$ 、 $-OC(=O)R^9$ 、 $-CO_2R^{10}$ 、 $-N(R^{10})_2$ 、 $-C(=O)N(R^{10})_2$ 、 $-NR^{10}C(=O)R^{10}$ 、 $-NR^{10}C(=O)OR^{10}$ 、 $-NR^{10}C(=O)N(R^{10})_2$ 、置換又は未置換アルキル、置換又は未置換ヘテロアルキル、置換又は未置換シクロアルキル又は置換又は未置換ヘテロシクロアルキルであり；

R^8 は H 又は R^9 であり；

40

R^9 は置換又は未置換アルキル、置換又は未置換シクロアルキル、置換又は未置換ヘテロシクロアルキル、置換又は未置換アリール、又は置換又は未置換ヘテロアリールであり；

各 R^{10} は独立して H、置換又は未置換アルキル、置換又は未置換シクロアルキル、置換又は未置換ヘテロシクロアルキル、置換又は未置換アリール又は置換又は未置換ヘテロアリールであり、又は2つの R^{10} はそれらが結合する原子と共に複素環を形成し；

s は 0 - 4 であり；

環 B はアリール又はヘテロアリールであり；

各 R^5 は独立してハロゲン、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OH$ 、 $-SR^8$ 、 $-S(=O)R^9$ 、 $-S(=O)_2R^9$ 、 $-NR^{10}S(=O)_2R^9$ 、 $-S(=O)_2N(R^{10})_2$ 、-

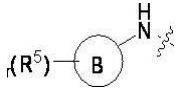
50

$C(=O)R^8$ 、 $-OC(=O)R^9$ 、 $-CO_2R^{10}$ 、 $-N(R^{10})_2$ 、 $-C(=O)N(R^{10})_2$ 、 $-NR^{10}C(=O)R^{10}$ 、 $-NR^{10}C(=O)OR^{10}$ 、 $-NR^{10}C(=O)N(R^{10})_2$ 、 $-OR^{10}$ 、置換又は未置換アルキル、置換又は未置換ヘテロアルキル、置換又は未置換シクロアルキル又は置換又は未置換ヘテロシクロアルキルであり；かつ

r は 0 - 8 である。

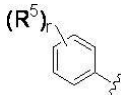
【 0 1 2 2 】

一実施態様は

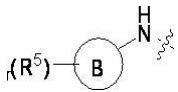


10

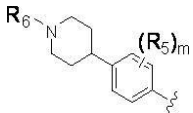
が



式 I I の化合物である。他の実施態様は、

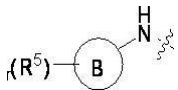


が

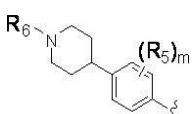


20

である式 I I の化合物である。更なる実施態様は、

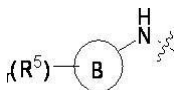


が

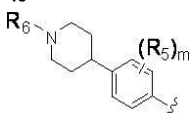


30

であり、 R_6 が $C_1 - C_6$ アルキルであり、m が 0、1、又は 2 である式 I I の化合物である。更なる実施態様は、



が

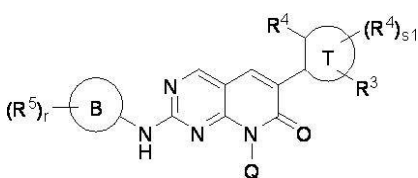


40

であり、 R_6 がメチルであり、m が 0 である式 I I の化合物である。

【 0 1 2 3 】

更なる実施態様は、式 I I I :



式 I I I

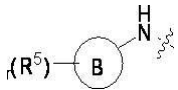
の構造を有する化合物であり、ここで s 1 は 0 から 3 であり、環 T、環 B、 R^3 、 R^4 、

50

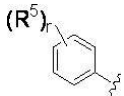
R⁵、Q 及び r はこれまでに記載した。

【 0 1 2 4 】

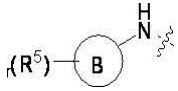
一実施態様は



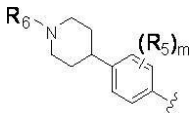
が



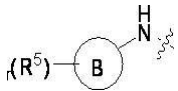
である式 I I I の化合物である。他の実施態様は、



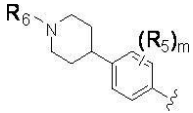
が



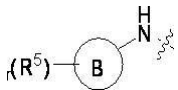
である式 I I I の化合物である。更なる実施態様は、



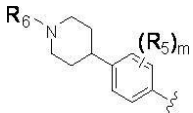
が



であり、R₆ が C₁ - C₆ アルキルであり、m が 0、1、又は 2 である式 I I I の化合物である。更なる実施態様は、



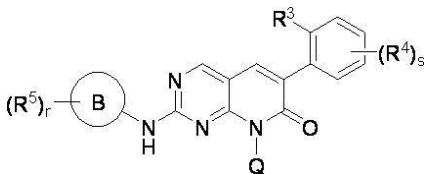
が



であり、R₆ がメチルであり、m が 0 である式 I I I の化合物である。

【 0 1 2 5 】

また更なる実施態様は、式 I V :



式 I V

の構造を有する化合物であり、ここで環 B、R³、R⁴、R⁵、Q、s 及び r はこれまでに記載した。

【 0 1 2 6 】

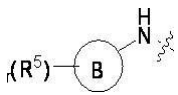
一実施態様は、

10

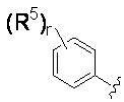
20

30

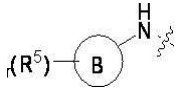
40



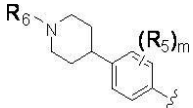
が



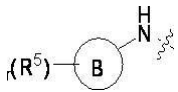
である式 I V の化合物である。他の実施態様は、



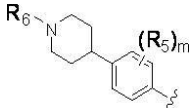
が



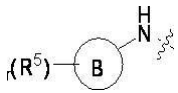
である式 I V の化合物である。更なる実施態様は、



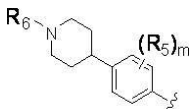
が



であり、R₆ が C₁ - C₆ アルキルであり、m が 0、1、又は 2 である式 I V の化合物である。更なる実施態様は、



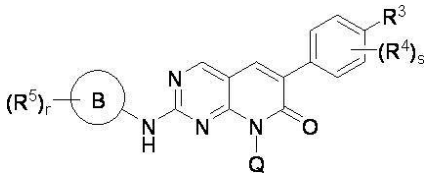
が



であり、R₆ がメチルであり、m が 0 である式 I V の化合物である。

【 0 1 2 7 】

他の実施態様は式 V :

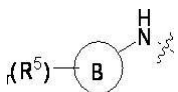


式 V

の構造を有する化合物であり、ここで環 B、R³、R⁴、R⁵、Q、s 及び r はこれまでに記載した。

【 0 1 2 8 】

一実施態様は、



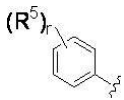
が

10

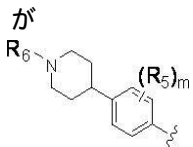
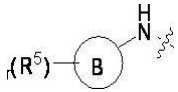
20

30

40

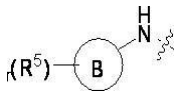


である式 V の化合物である。他の実施態様は、



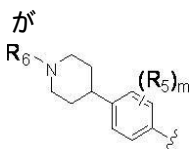
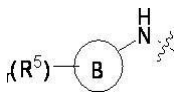
10

である式 V の化合物である。更なる実施態様は、



であり、 R_6 が $C_1 - C_6$ アルキルであり、 m が 0、1、又は 2 である式 V の化合物である。更なる実施態様は、

20

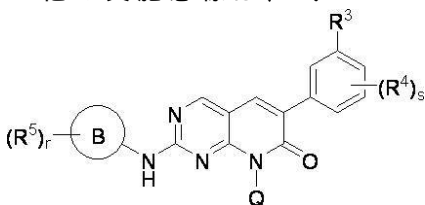


であり、 R_6 がメチルであり、 m が 0 である式 V の化合物である。

30

【 0 1 2 9 】

他の実施態様は、式 V a :



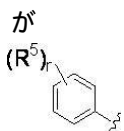
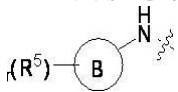
式 V a

の構造を有する化合物であり、ここで環 B、 R^3 、 R^4 、 R^5 、Q、s 及び r はこれまでに記載した。

40

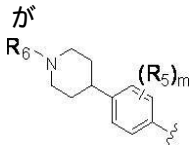
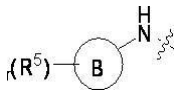
【 0 1 3 0 】

一実施態様は、

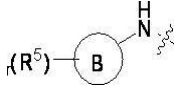


である式 V a の化合物である。他の実施態様は

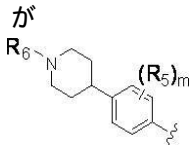
50



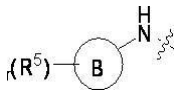
である式 V a の化合物である。更なる実施態様は、



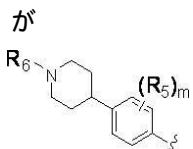
10



であり、R₆ が C₁ - C₆ アルキルであり、m が 0、1、又は 2 である式 V a の化合物である。更なる実施態様は、



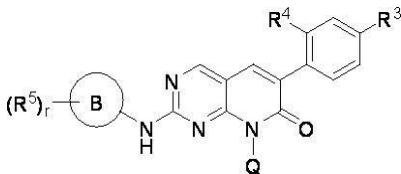
20



であり、R₆ がメチルであり、m が 0 である式 V a の化合物である。

【 0 1 3 1 】

他の実施態様は式 V b :



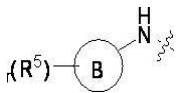
30

式 V b

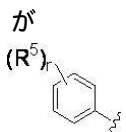
の構造を有する化合物であり、ここで、環 B、R³、R⁴、R⁵、Q 及び r はこれまでに記載した。

【 0 1 3 2 】

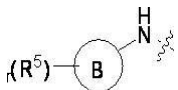
一実施態様は、



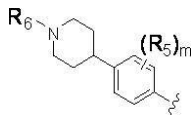
40



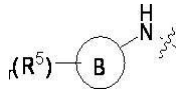
である式 V b の化合物である。他の実施態様は



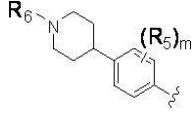
が



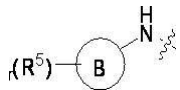
である式 V b の化合物である。更なる実施態様は、



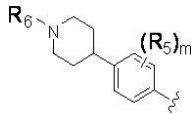
が



であり、 R_6 が $C_1 - C_6$ アルキルであり、 m が 0、1、又は 2 である式 V b の化合物である。更なる実施態様は、



が



であり、 R_6 がメチルであり、 m が 0 である式 V b の化合物である。

【 0 1 3 3 】

一実施態様は、 R^3 がピロール、フラン、チオフェン、ピラゾール、イミダゾール、イソキサゾール、オキサゾール、イソチアゾール、チアゾール、1, 2, 3 - トリアゾール、1, 3, 4 - トリアゾール、1 - オキサ - 2, 3 - ジアゾール、1 - オキサ - 2, 4 - ジアゾール、1 - オキサ - 2, 5 - ジアゾール、1 - オキサ - 3, 4 - ジアゾール、1 - チア - 2, 3 - ジアゾール、1 - チア - 2, 4 - ジアゾール、1 - チア - 2, 5 - ジアゾール、1 - チア - 3, 4 - ジアゾール、テトラゾール、ピリジン、ピリダジン、ピリミジン、及びピラジンから選択される式 I、II、III、IV、V、Va、又は Vb の化合物である。

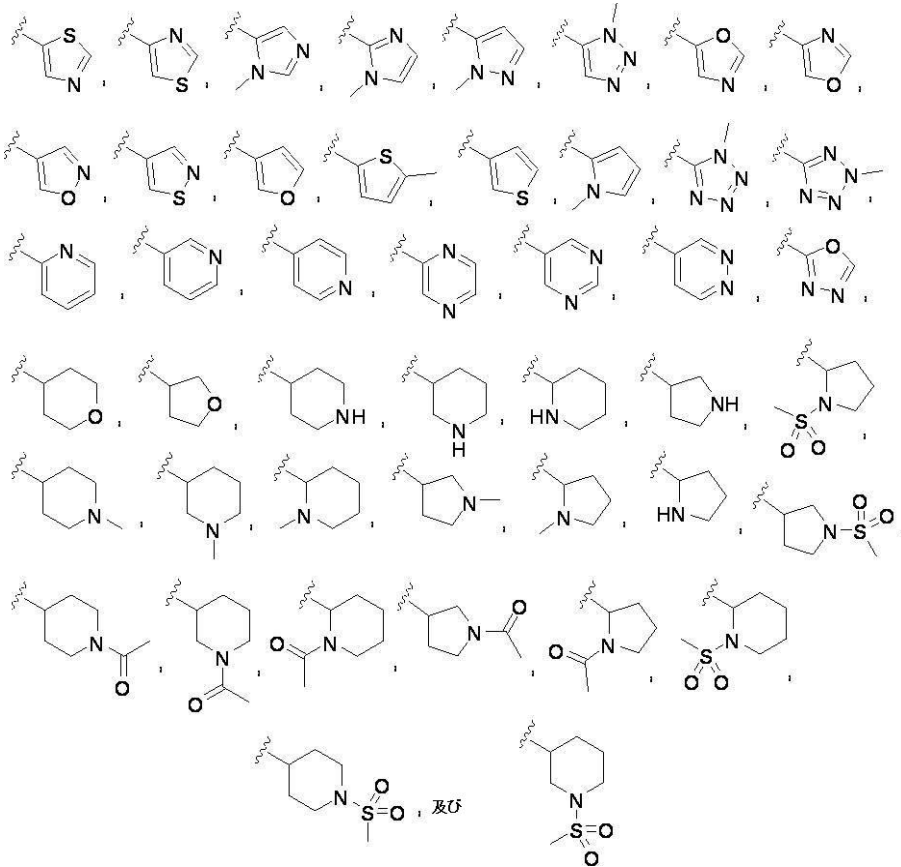
【 0 1 3 4 】

他の実施態様では、 R^3 が

10

20

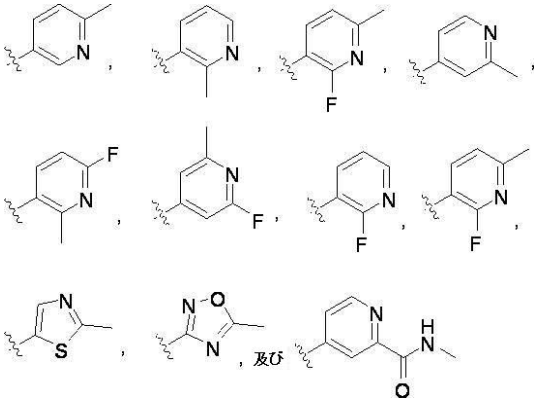
30



から選択される式 I、II、III、IV、V、Va、又は Vb の化合物である。

【0135】

更に他の実施態様では、R³ は



から選択される。

【0136】

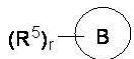
更に他の実施態様では、R³ は



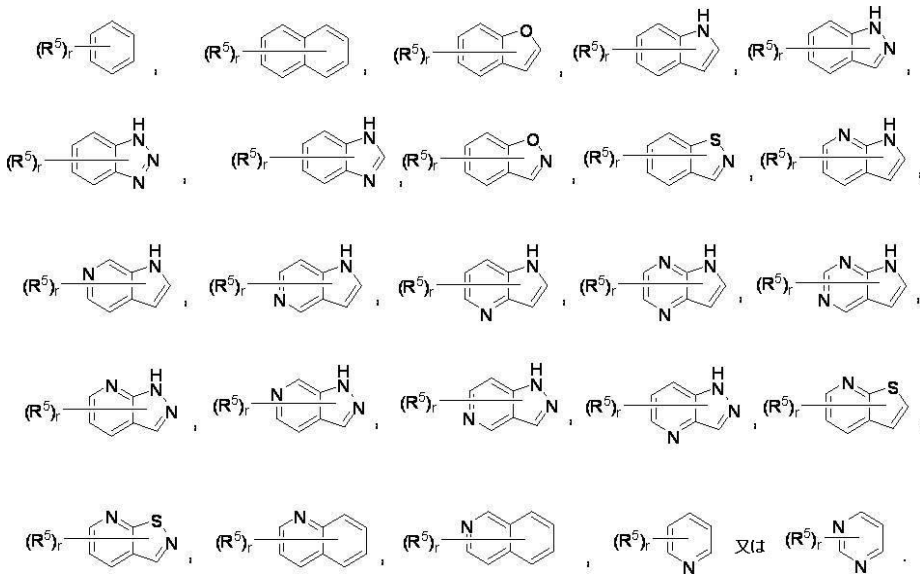
から選択される。

【0137】

更なる実施態様は、



が、



10

である式 I、II、III、IV、V、Va、又は Vb の化合物である。

【0138】

他の実施態様は、R⁵ がハロゲン、-CN、-OH、置換又は未置換アルキル、-OR¹⁰、-NR¹⁰S(=O)₂R⁹、-S(=O)₂N(R¹⁰)₂、-N(R¹⁰)₂、-C(=O)N(R¹⁰)₂、-NR¹⁰C(=O)R¹⁰、-NR¹⁰C(=O)OR¹⁰、-NR¹⁰C(=O)N(R¹⁰)₂、又は置換又は未置換ヘテロシクロアルキルである式 I、II、III、IV、V、Va、又は Vb の化合物である。

20

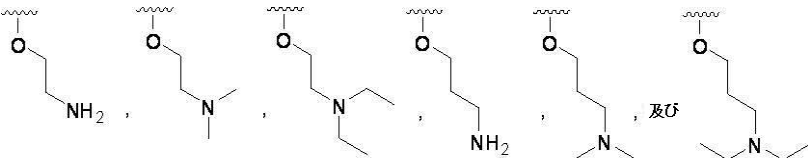
【0139】

一実施態様は、少なくとも一つの R⁵ が -NR¹⁰S(=O)₂R⁹、-S(=O)₂N(R¹⁰)₂、-N(R¹⁰)₂、-C(=O)N(R¹⁰)₂、-NR¹⁰C(=O)R¹⁰、-NR¹⁰C(=O)OR¹⁰、-NR¹⁰C(=O)N(R¹⁰)₂、又は置換又は未置換ヘテロシクロアルキルである式 I、II、III、IV、V、Va、又は Vb の化合物である。

【0140】

他の実施態様は、少なくとも一つの R⁵ が

30



から選択される式 I、II、III、IV、V、Va、又は Vb の化合物である。

【0141】

一実施態様は、少なくとも一つの R⁵ が -N(R¹⁰)₂、又は置換又は未置換ヘテロシクロアルキルである式 I、II、III、IV、V、Va、又は Vb の化合物である。更なる実施態様は、少なくとも一つの R⁵ が置換又は未置換ピペラジン、置換又は未置換ピペリジン、置換又は未置換ピロリジン、又は置換又は未置換モルホリンである式 I、II、III、IV、V、Va、又は Vb の化合物である。一実施態様は、少なくとも一つの R⁵ が -OR¹⁰ である式 I、II、III、IV、V、Va、又は Vb の化合物である。他の実施態様は、R⁴ が独立してハロゲン、-CN、-OH、-OCF₃、-OCF₃、-OCF₂H、-CF₃、-SR⁸、置換又は未置換アルキル、又は置換又は未置換アルコキシである式 I、II、III、IV、V、Va、又は Vb の化合物である。

40

【0142】

一実施態様は、s がゼロである式 I、II、III、IV、V、Va、又は Vb の化合物である。

【0143】

更なる実施態様は、Q が置換又は未置換アルキル、又は置換又は未置換ヘテロアルキル

50

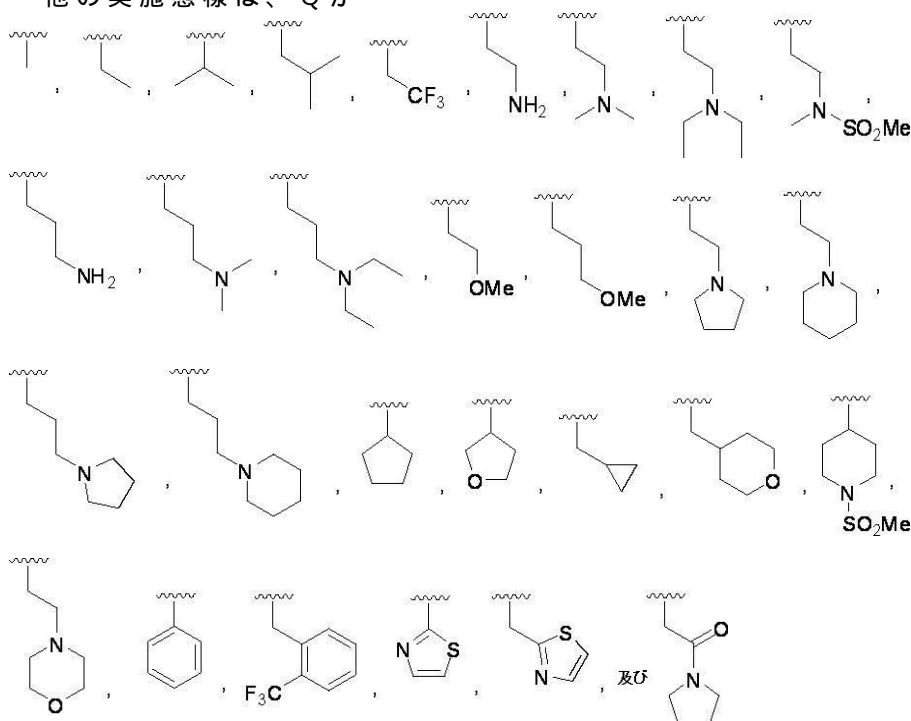
である式 I、II、III、IV、V、Va、又は Vb の化合物である。他の実施態様は、Q が置換又は未置換シクロアルキル、又は置換又は未置換ヘテロシクロアルキルである式 I、II、III、IV、V、Va、又は Vb の化合物である。更なる実施態様は、Q が置換又は未置換シクロアルキルアルキル、又は置換又は未置換ヘテロシクロアルキルアルキルである式 I、II、III、IV、V、Va、又は Vb の化合物である。一実施態様は、Q が置換又は未置換アリール、又は置換又は未置換ヘテロアリールである式 I、II、III、IV、V、Va、又は Vb の化合物である。

【0144】

一実施態様は、Q が置換又は未置換アリールアルキル、又は置換又は未置換ヘテロアリールアルキルである式 I、II、III、IV、V、Va、又は Vb の化合物である。

【0145】

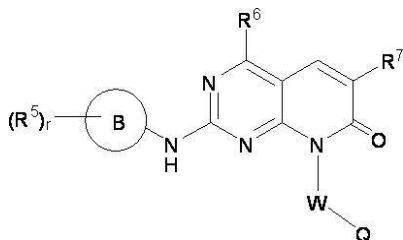
他の実施態様は、Q が



から選択される式 I、II、III、IV、V、Va、又は Vb の化合物である。

【0146】

またここに提供されるものは、幾つかの実施態様では、式 VI :



式 VI

の構造を有する化合物又はその薬学的に許容可能な塩又は N - オキシドであり、ここで、W は結合であり；

R⁶ は - CN、- OH、置換又は未置換アルコキシ、- N(R¹⁰)₂、置換又は未置換ヘテロアルキル、置換又は未置換シクロアルキル、置換又は未置換アリール又は置換又は未置換ヘテロアリールであり；

R⁷ はハロゲン、- CN、- OH、置換又は未置換アルコキシ、- C(=O)N(R¹⁰)₂、- CO₂R¹⁰、- N(R¹⁰)₂、アシル、置換又は未置換ヘテロアルキル、置換又は未置換シクロアルキル、置換又は未置換ヘテロシクロアルキル、置換又は未置換

10

20

30

40

50

アリール又は置換又は未置換ヘテロアリールであり；

Qは置換又は未置換アルキル、置換又は未置換ヘテロアルキル、置換又は未置換ヘテロシクロアルキル、置換又は未置換シクロアルキル、置換又は未置換シクロアルキルアルキル、置換又は未置換ヘテロシクロアルキルアルキル、置換又は未置換アリール、置換又は未置換アリールアルキル、置換又は未置換ヘテロアリール、置換又は未置換ヘテロアリールアルキル、又は環Aに縮合した置換又は未置換シクロアルキル又はヘテロシクロアルキルであり；

環Aは置換又は未置換アリール又は0 - 4のR⁴で置換されたヘテロアリールであり；

各R⁴は独立してハロゲン、-CN、-NO₂、-OH、-SR⁸、-S(=O)R⁹、
-S(=O)₂R⁹、-NR¹⁰S(=O)₂R⁹、-S(=O)₂N(R¹⁰)₂、
-C(=O)R⁸、-OC(=O)R⁹、-CO₂R¹⁰、-N(R¹⁰)₂、-C(=O)N(R¹⁰)₂、
-NR¹⁰C(=O)R¹⁰、-NR¹⁰C(=O)OR¹⁰、
-NR¹⁰C(=O)N(R¹⁰)₂、置換又は未置換アルキル、置換又は未置換アルコキシ、
置換又は未置換ヘテロアルキル、置換又は未置換シクロアルキル又は置換又は未置換ヘテロシクロアルキルであり；

10

R⁸はH又は置換又は未置換アルキルであり；

R⁹は置換又は未置換アルキル、置換又は未置換シクロアルキル、置換又は未置換アリール又は置換又は未置換ヘテロアリールであり；

各R¹⁰は独立してH、置換又は未置換アルキル、置換又は未置換シクロアルキル、置換又は未置換アリール又は置換又は未置換ヘテロアリールであり、又は2つのR¹⁰はそれらが結合する原子と共に複素環を形成し；

20

環BはR⁵で置換されたアリール又はヘテロアリールであり；

各R⁵は独立してハロゲン、-CN、-NO₂、-OH、-SR⁸、-S(=O)R⁹、
-S(=O)₂R⁹、NR¹⁰S(=O)₂R⁹、-S(=O)₂N(R¹⁰)₂、
-C(=O)R⁸、-OC(=O)R⁹、-CO₂R¹⁰、-N(R¹⁰)₂、-C(=O)N(R¹⁰)₂、
-NR¹⁰C(=O)R¹⁰、-NR¹⁰C(=O)OR¹⁰、-NR¹⁰C(=O)N(R¹⁰)₂、置換又は未置換アルキル、置換又は未置換アルコキシ、
置換又は未置換ヘテロアルキル、置換又は未置換シクロアルキル又は置換又は未置換ヘテロシクロアルキルであり；

rは0 - 8である。

30

【0147】

一実施態様は、式VIの構造を有する化合物又はその薬学的に許容可能な塩又はN - オキシドであり、

Wは結合であり；

R⁶は-CN、-OH、置換又は未置換アルコキシ、-N(R¹⁰)₂、置換又は未置換ヘテロアルキル、置換又は未置換シクロアルキル、置換又は未置換アリール又は置換又は未置換ヘテロアリールであり；

R⁷はハロゲン、-CN、-OH、置換又は未置換アルコキシ、-C(=O)N(R¹⁰)₂、
-CO₂R¹⁰、-N(R¹⁰)₂、アシル、置換又は未置換ヘテロアルキル、
置換又は未置換シクロアルキル、置換又は未置換ヘテロシクロアルキル、置換又は未置換アリール又は置換又は未置換ヘテロアリールであり；

40

Qは置換又は未置換ヘテロアルキル、置換又は未置換ヘテロシクロアルキル、置換又は未置換シクロアルキル、置換又は未置換シクロアルキルアルキル、置換又は未置換ヘテロシクロアルキルアルキル、置換又は未置換アリール、置換又は未置換アリールアルキル、置換又は未置換ヘテロアリール、又は置換又は未置換ヘテロアリールアルキルであり；

R⁸はH又は置換又は未置換アルキルであり；

R⁹は置換又は未置換アルキル、置換又は未置換シクロアルキル、置換又は未置換アリール又は置換又は未置換ヘテロアリールであり；

各R¹⁰は独立してH、置換又は未置換アルキル、置換又は未置換シクロアルキル、置換又は未置換アリール又は置換又は未置換ヘテロアリールであり、又は2つのR¹⁰はそ

50

れらが結合する原子と共に複素環を形成し；

環 B は R⁵ で置換されたアリール又はヘテロアリールであり；

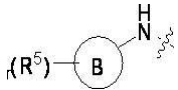
各 R⁵ は独立してハロゲン、-CN、-NO₂、-OH、-SR⁸、-S(=O)R⁹、
 -S(=O)₂R⁹、NR¹⁰S(=O)₂R⁹、-S(=O)₂N(R¹⁰)₂、
 -C(=O)R⁸、-OC(=O)R⁹、-CO₂R¹⁰、-N(R¹⁰)₂、-C(=O)
 N(R¹⁰)₂、-NR¹⁰C(=O)R¹⁰、-NR¹⁰C(=O)OR¹⁰、-N
 R¹⁰C(=O)N(R¹⁰)₂、置換又は未置換アルキル、置換又は未置換アルコキシ
 、置換又は未置換ヘテロアルキル、置換又は未置換シクロアルキル又は置換又は未置換ヘ
 テロシクロアルキルであり；

r は 0 - 8 である。

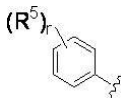
10

【0148】

一実施態様は、

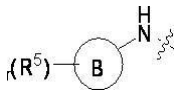


が

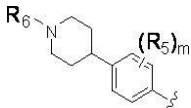


である式 VI の化合物である。他の実施態様は、

20

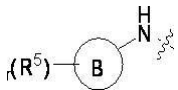


が

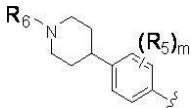


である式 VI の化合物である。更なる実施態様は、

30

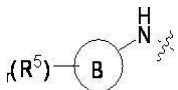


が

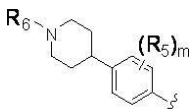


であり、R₆ が C₁ - C₆ アルキルであり、m が 0、1、又は 2 である式 VI の化合物で
 ある。更なる実施態様は、

40



が



であり、R₆ がメチルであり、m が 0 である式 VI の化合物である。

【0149】

他の実施態様は式 VI の構造の化合物又はその薬学的に許容可能な塩又は N - オキシド
 であり、ここで、

W は結合であり；

R⁶ は -CN、-OH、置換又は未置換アルコキシ、-N(R¹⁰)₂、置換又は未置

50

換ヘテロアルキル、置換又は未置換シクロアルキル、置換又は未置換アリール又は置換又は未置換ヘテロアリールであり；

R^7 はハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、置換又は未置換アルコキシ、 $-C(=O)N(R^{10})_2$ 、 $-CO_2R^{10}$ 、 $-N(R^{10})_2$ 、アシル、置換又は未置換ヘテロアルキル、置換又は未置換シクロアルキル、置換又は未置換ヘテロシクロアルキル、置換又は未置換アリール又は置換又は未置換ヘテロアリールであり；

Q は未置換アルキルであり；

R^8 はH又は置換又は未置換アルキルであり；

R^9 は置換又は未置換アルキル、置換又は未置換シクロアルキル、置換又は未置換アリール又は置換又は未置換ヘテロアリールであり；

各 R^{10} は独立してH、置換又は未置換アルキル、置換又は未置換シクロアルキル、置換又は未置換アリール又は置換又は未置換ヘテロアリールであり、又は2つの R^{10} はそれらが結合する原子と共に複素環を形成し；

環Bは R^5 で置換されたアリール又はヘテロアリールであり；

各 R^5 は独立してハロゲン、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OH$ 、 $-SR^8$ 、 $-S(=O)R^9$ 、 $-S(=O)_2R^9$ 、 $NR^{10}S(=O)_2R^9$ 、 $-S(=O)_2N(R^{10})_2$ 、 $-C(=O)R^8$ 、 $-OC(=O)R^9$ 、 $-CO_2R^{10}$ 、 $-N(R^{10})_2$ 、 $-C(=O)N(R^{10})_2$ 、 $-NR^{10}C(=O)R^{10}$ 、 $-NR^{10}C(=O)OR^{10}$ 、 $-NR^{10}C(=O)N(R^{10})_2$ 、置換又は未置換アルキル、置換又は未置換アルコキシ、置換又は未置換ヘテロアルキル、置換又は未置換シクロアルキル又は置換又は未置換ヘテロシクロアルキルであり；

r は0 - 8である。

【0150】

更に他の実施態様は式VIの構造の化合物又はその薬学的に許容可能な塩又はN - オキシドであり、ここで、

Wは結合であり；

R^6 は $-CN$ 、 $-OH$ 、置換又は未置換アルコキシ、 $-N(R^{10})_2$ 、置換又は未置換ヘテロアルキル、置換又は未置換シクロアルキル、置換又は未置換アリール又は置換又は未置換ヘテロアリールであり；

R^7 はハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、置換又は未置換アルコキシ、 $-C(=O)N(R^{10})_2$ 、 $-CO_2R^{10}$ 、 $-N(R^{10})_2$ 、アシル、置換又は未置換ヘテロアルキル、置換又は未置換シクロアルキル、置換又は未置換ヘテロシクロアルキル、置換又は未置換アリール又は置換又は未置換ヘテロアリールであり；

Qは置換アルキルであり；

R^8 はH又は置換又は未置換アルキルであり；

R^9 は置換又は未置換アルキル、置換又は未置換シクロアルキル、置換又は未置換アリール又は置換又は未置換ヘテロアリールであり；

各 R^{10} は独立してH、置換又は未置換アルキル、置換又は未置換シクロアルキル、置換又は未置換アリール又は置換又は未置換ヘテロアリールであり、又は2つの R^{10} はそれらが結合する原子と共に複素環を形成し；

環Bは R^5 で置換されたアリール又はヘテロアリール置換であり；

各 R^5 は独立してハロゲン、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OH$ 、 $-SR^8$ 、 $-S(=O)R^9$ 、 $-S(=O)_2R^9$ 、 $NR^{10}S(=O)_2R^9$ 、 $-S(=O)_2N(R^{10})_2$ 、 $-C(=O)R^8$ 、 $-OC(=O)R^9$ 、 $-CO_2R^{10}$ 、 $-N(R^{10})_2$ 、 $-C(=O)N(R^{10})_2$ 、 $-NR^{10}C(=O)R^{10}$ 、 $-NR^{10}C(=O)OR^{10}$ 、 $-NR^{10}C(=O)N(R^{10})_2$ 、置換又は未置換アルキル、置換又は未置換アルコキシ、置換又は未置換ヘテロアルキル、置換又は未置換シクロアルキル又は置換又は未置換ヘテロシクロアルキルであり；

r は0 - 8である。

【0151】

10

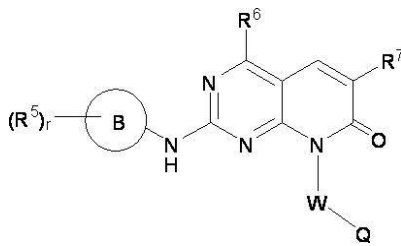
20

30

40

50

ここに提供されるものは、幾つかの実施態様では、式 V I I の構造を有する化合物又はその薬学的に許容可能な塩又は N - オキシド :



式 V I I

であり、ここで、

W は結合であり ;

R⁶ は置換又は未置換ヘテロアルキル、置換又は未置換シクロアルキル、置換又は未置換アリール又は置換又は未置換ヘテロアリールであり ;

R⁷ は H、ハロゲン、-CN、-OH、置換又は未置換アルキル、置換又は未置換アルコキシ、-C(=O)N(R¹⁰)₂、-CO₂R¹⁰、-N(R¹⁰)₂、アシル、置換又は未置換ヘテロアルキル、置換又は未置換シクロアルキル、置換又は未置換ヘテロシクロアルキル、置換又は未置換アリール又は置換又は未置換ヘテロアリールであり ;

Q は置換又は未置換アルキル、置換又は未置換ヘテロアルキル、置換又は未置換ヘテロシクロアルキル、置換又は未置換シクロアルキル、置換又は未置換シクロアルキルアルキル、置換又は未置換ヘテロシクロアルキルアルキル、置換又は未置換アリール、置換又は未置換アリールアルキル、置換又は未置換ヘテロアリール、置換又は未置換ヘテロアリールアルキル、又は環 A に縮合した置換又は未置換シクロアルキル又はヘテロシクロアルキルであり ;

環 A は置換又は未置換アリール又は 0 - 4 の R⁴ で置換されたヘテロアリールであり ;

各 R⁴ は独立してハロゲン、-CN、-NO₂、-OH、-SR⁸、-S(=O)R⁹、-S(=O)₂R⁹、-NR¹⁰S(=O)₂R⁹、-S(=O)₂N(R¹⁰)₂、-C(=O)R⁸、-OC(=O)R⁹、-CO₂R¹⁰、-N(R¹⁰)₂、-C(=O)N(R¹⁰)₂、-NR¹⁰C(=O)R¹⁰、-NR¹⁰C(=O)OR¹⁰、-NR¹⁰C(=O)N(R¹⁰)₂、置換又は未置換アルキル、置換又は未置換アルコキシ、置換又は未置換ヘテロアルキル、置換又は未置換シクロアルキル又は置換又は未置換ヘテロシクロアルキルであり ;

R⁸ は H 又は置換又は未置換アルキルであり ;

R⁹ は置換又は未置換アルキル、置換又は未置換シクロアルキル、置換又は未置換アリール又は置換又は未置換ヘテロアリールであり ;

各 R¹⁰ は独立して H、置換又は未置換アルキル、置換又は未置換シクロアルキル、置換又は未置換アリール又は置換又は未置換ヘテロアリールであり、又は 2 つの R¹⁰ はそれらが結合する原子と共に複素環を形成し ;

環 B は R⁵ で置換されたアリール又はヘテロアリールであり ;

各 R⁵ は独立してハロゲン、-CN、-NO₂、-OH、-SR⁸、-S(=O)R⁹、-S(=O)₂R⁹、NR¹⁰S(=O)₂R⁹、-S(=O)₂N(R¹⁰)₂、-C(=O)R⁸、-OC(=O)R⁹、-CO₂R¹⁰、-N(R¹⁰)₂、-C(=O)N(R¹⁰)₂、-NR¹⁰C(=O)R¹⁰、-NR¹⁰C(=O)OR¹⁰、-NR¹⁰C(=O)N(R¹⁰)₂、置換又は未置換アルキル、置換又は未置換アルコキシ、置換又は未置換ヘテロアルキル、置換又は未置換シクロアルキル又は置換又は未置換ヘテロシクロアルキルであり ;

r は 0 - 8 である。

【 0 1 5 2 】

一実施態様は Q が置換又は未置換アルキルである式 V I I の化合物である。更なる実施態様は、Q が置換アルキルである式 V I I の化合物である。更に他の実施態様は Q が未置

10

20

30

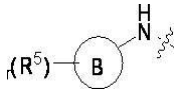
40

50

換アルキルである式 V I I の化合物である。更なる実施態様は、Q が置換又は未置換ヘテロアルキル、置換又は未置換ヘテロシクロアルキル、置換又は未置換シクロアルキル、置換又は未置換シクロアルキルアルキル、置換又は未置換ヘテロシクロアルキルアルキル、置換又は未置換アリール、置換又は未置換アリールアルキル、置換又は未置換ヘテロアリール、置換又は未置換ヘテロアリールアルキルである式 V I I の化合物である。

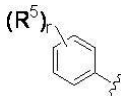
【 0 1 5 3 】

一実施態様は、

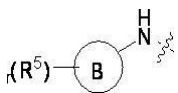


10

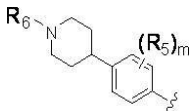
が



である式 V I I の化合物である。他の実施態様は、

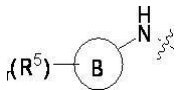


が

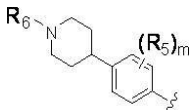


20

である式 V I I の化合物である。更なる実施態様は、

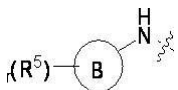


が

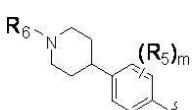


30

であり、R₆ が C₁ - C₆ アルキルであり、m が 0、1、又は 2 である式 V I I の化合物である。更なる実施態様は、



が

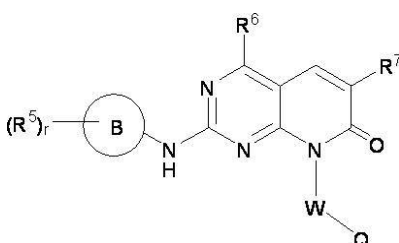


40

であり、R₆ がメチルであり、m が 0 である式 V I I の化合物である。

【 0 1 5 4 】

ここに提供されるものは、幾つかの実施態様では、式 V I I I の構造を有する化合物又はその薬学的に許容可能な塩又は N - オキシド :



50

式VIIII

であり、ここで、

Wは結合であり；

R⁶はH、又はハロゲンであり；

R⁷はアシル、置換又は未置換ヘテロアルキル、置換又は未置換シクロアルキル、置換又は未置換ヘテロシクロアルキル又は置換又は未置換ヘテロアリールであり；

Qは置換又は未置換アルキル、置換又は未置換ヘテロアルキル、置換又は未置換ヘテロシクロアルキル、置換又は未置換シクロアルキル、置換又は未置換シクロアルキルアルキル、置換又は未置換ヘテロシクロアルキルアルキル、置換又は未置換アリール、置換又は未置換アリールアルキル、置換又は未置換ヘテロアリール、置換又は未置換ヘテロアリールアルキル、又は環Aに縮合した置換又は未置換シクロアルキル又はヘテロシクロアルキルであり；

10

環Aは置換又は未置換アリール又は0 - 4のR⁴で置換されたヘテロアリールであり；

各R⁴は独立してハロゲン、-CN、-NO₂、-OH、-SR⁸、-S(=O)R⁹、-S(=O)₂R⁹、-NR¹⁰S(=O)₂R⁹、-S(=O)₂N(R¹⁰)₂、-C(=O)R⁸、-OC(=O)R⁹、-CO₂R¹⁰、-N(R¹⁰)₂、-C(=O)N(R¹⁰)₂、-NR¹⁰C(=O)R¹⁰、-NR¹⁰C(=O)OR¹⁰、-NR¹⁰C(=O)N(R¹⁰)₂、置換又は未置換アルキル、置換又は未置換アルコキシ、置換又は未置換ヘテロアルキル、置換又は未置換シクロアルキル又は置換又は未置換ヘテロシクロアルキルであり；

20

R⁸はH又は置換又は未置換アルキルであり；

R⁹は置換又は未置換アルキル、置換又は未置換シクロアルキル、置換又は未置換アリール又は置換又は未置換ヘテロアリールであり；

各R¹⁰は独立してH、置換又は未置換アルキル、置換又は未置換シクロアルキル、置換又は未置換アリール又は置換又は未置換ヘテロアリールであり、又は2つのR¹⁰はそれらが結合する原子と共に複素環を形成し；

環BはR⁵で置換されたアリール又はヘテロアリールであり；

各R⁵は独立してハロゲン、-CN、-NO₂、-OH、-SR⁸、-S(=O)R⁹、-S(=O)₂R⁹、NR¹⁰S(=O)₂R⁹、-S(=O)₂N(R¹⁰)₂、-C(=O)R⁹、-OC(=O)R⁸、-CO₂R¹⁰、-N(R¹⁰)₂、-C(=O)N(R¹⁰)₂、-NR¹⁰C(=O)R¹⁰、-NR¹⁰C(=O)OR¹⁰、-NR¹⁰C(=O)N(R¹⁰)₂、置換又は未置換アルキル、置換又は未置換アルコキシ、置換又は未置換ヘテロアルキル、置換又は未置換シクロアルキル又は置換又は未置換ヘテロシクロアルキルであり；

30

rは0 - 8である。

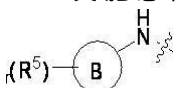
【0155】

一実施態様はQが置換又は未置換アルキルである式VIIIIの化合物である。更なる実施態様は、Qが置換アルキルである式VIIIIの化合物である。更に他の実施態様はQが未置換アルキルである式VIIIIの化合物である。更なる実施態様は、Qが置換又は未置換ヘテロアルキル、置換又は未置換ヘテロシクロアルキル、置換又は未置換シクロアルキル、置換又は未置換シクロアルキルアルキル、置換又は未置換ヘテロシクロアルキルアルキル、置換又は未置換アリール、置換又は未置換アリールアルキル、置換又は未置換ヘテロアリール、置換又は未置換ヘテロアリールアルキルである式VIIIIの化合物である。

40

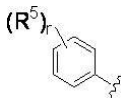
【0156】

一実施態様は

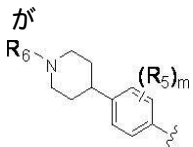
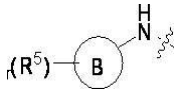


が

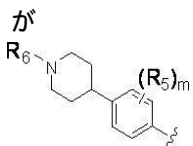
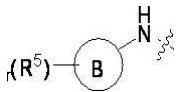
50



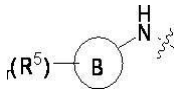
である式 V I I I の化合物である。他の実施態様は



である式 V I I I の化合物である。更なる実施態様は、



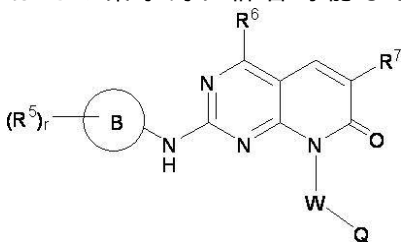
であり、R₆ が C₁ - C₆ アルキルであり、m が 0、1、又は 2 である式 V I I I の化合物である。更なる実施態様は、



であり、R₆ がメチルであり、m が 0 である式 V I I I の化合物である。

【 0 1 5 7 】

またここに提供されるものは、幾つかの実施態様では、式 I X の構造を有する化合物又はその薬学的に許容可能な塩又は N - オキシド :



式 I X

であり、ここで、

W は結合であり ;

R⁶ は置換又は未置換アルキルであり ;

R⁷ は置換又は未置換ヘテロアルキル、置換又は未置換シクロアルキル、又は置換又は未置換ヘテロシクロアルキルであり ;

Q は置換又は未置換アルキル、置換又は未置換ヘテロアルキル、置換又は未置換ヘテロシクロアルキル、置換又は未置換シクロアルキル、置換又は未置換シクロアルキルアルキル、置換又は未置換ヘテロシクロアルキルアルキル、置換又は未置換アリール、置換又は未置換アリールアルキル、置換又は未置換ヘテロアリール、置換又は未置換ヘテロアリールアルキル、又は環 A に縮合した置換又は未置換シクロアルキル又はヘテロシクロアルキ

10

20

30

40

50

ルであり；

環 A は置換又は未置換アリール又は 0 - 4 の R⁴ で置換されたヘテロアリール置換であり；

各 R⁴ は独立してハロゲン、-CN、-NO₂、-OH、-SR⁸、-S(=O)R⁹、-S(=O)₂R⁹、-NR¹⁰S(=O)₂R⁹、-S(=O)₂N(R¹⁰)₂、-C(=O)R⁸、-OC(=O)R⁹、-CO₂R¹⁰、-N(R¹⁰)₂、-C(=O)N(R¹⁰)₂、-NR¹⁰C(=O)R¹⁰、-NR¹⁰C(=O)OR¹⁰、-NR¹⁰C(=O)N(R¹⁰)₂、置換又は未置換アルキル、置換又は未置換アルコキシ、置換又は未置換ヘテロアルキル、置換又は未置換シクロアルキル又は置換又は未置換ヘテロシクロアルキルであり；

10

R⁸ は H 又は置換又は未置換アルキルであり；

R⁹ は置換又は未置換アルキル、置換又は未置換シクロアルキル、置換又は未置換アリール又は置換又は未置換ヘテロアリールであり；

各 R¹⁰ は独立して H、置換又は未置換アルキル、置換又は未置換シクロアルキル、置換又は未置換アリール又は置換又は未置換ヘテロアリールであるか、又は 2 つの R¹⁰ はそれらが結合する原子と共に複素環を形成し；

環 B は R⁵ で置換されたアリール又はヘテロアリールであり；

各 R⁵ は独立してハロゲン、-CN、-NO₂、-OH、-SR⁸、-S(=O)R⁹、-S(=O)₂R⁹、NR¹⁰S(=O)₂R⁹、-S(=O)₂N(R¹⁰)₂、-C(=O)R⁸、-OC(=O)R⁹、-CO₂R¹⁰、-N(R¹⁰)₂、-C(=O)N(R¹⁰)₂、-NR¹⁰C(=O)R¹⁰、-NR¹⁰C(=O)OR¹⁰、-NR¹⁰C(=O)N(R¹⁰)₂、置換又は未置換アルキル、置換又は未置換アルコキシ、置換又は未置換ヘテロアルキル、置換又は未置換シクロアルキル又は置換又は未置換ヘテロシクロアルキルであり；

20

r は 0 - 8 である。

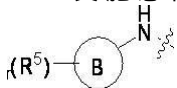
【0158】

一実施態様は Q が置換又は未置換アルキルである式 I X の化合物である。更なる実施態様は、Q が置換アルキルである式 I X の化合物である。更に他の実施態様は Q が未置換アルキルである式 I X の化合物である。更なる実施態様は、Q が置換又は未置換ヘテロアルキル、置換又は未置換ヘテロシクロアルキル、置換又は未置換シクロアルキル、置換又は未置換シクロアルキルアルキル、置換又は未置換ヘテロシクロアルキルアルキル、置換又は未置換アリール、置換又は未置換アリールアルキル、置換又は未置換ヘテロアリール、置換又は未置換ヘテロアリールアルキルである式 I X の化合物である。

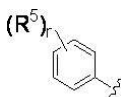
30

【0159】

一実施態様は、

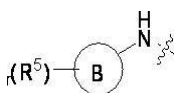


が

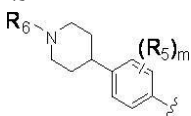


40

である式 I X の化合物である。他の実施態様は、

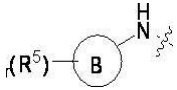


が

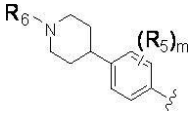


50

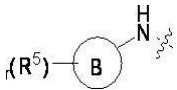
である式 I X の化合物である。更なる実施態様は、



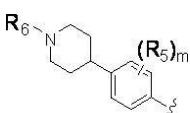
が



であり、 R_6 が $C_1 - C_6$ アルキルであり、 m が 0、1、又は 2 である式 I X の化合物である。更なる実施態様は、



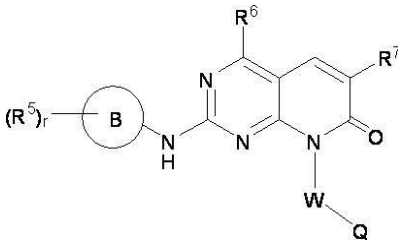
が



であり、 R_6 がメチルであり、 m が 0 である式 I X の化合物である。

【 0 1 6 0 】

ここに提供されるものは、幾つかの実施態様では、式 X の構造を有する化合物又はその薬学的に許容可能な塩又は N - オキシド：



式 X

であり、ここで、

W は結合であり；

R^6 は H であり；

R^7 はアシル、置換又は未置換ヘテロアルキル、置換又は未置換シクロアルキル、置換又は未置換ヘテロシクロアルキル又は置換又は未置換ヘテロアリールであり；

Q は置換又は未置換アルキル、置換又は未置換ヘテロアルキル、置換又は未置換ヘテロシクロアルキル、置換又は未置換シクロアルキル、置換又は未置換シクロアルキルアルキル、置換又は未置換ヘテロシクロアルキルアルキル、置換又は未置換アリール、置換又は未置換アリールアルキル、置換又は未置換ヘテロアリール、置換又は未置換ヘテロアリールアルキル、又は環 A に縮合した置換又は未置換シクロアルキル又はヘテロシクロアルキルであり；

環 A は置換又は未置換アリール又は R^4 で置換されたヘテロアリールであり；

各 R^4 は独立してハロゲン、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OH$ 、 $-SR^8$ 、 $-S(=O)R^9$ 、 $-S(=O)_2R^9$ 、 $-NR^{10}S(=O)_2R^9$ 、 $-S(=O)_2N(R^{10})_2$ 、 $-C(=O)R^8$ 、 $-OC(=O)R^9$ 、 $-CO_2R^{10}$ 、 $-N(R^{10})_2$ 、 $-C(=O)N(R^{10})_2$ 、 $-NR^{10}C(=O)R^{10}$ 、 $-NR^{10}C(=O)OR^{10}$ 、 $-NR^{10}C(=O)N(R^{10})_2$ 、置換又は未置換アルキル、置換又は未置換アルコキシ、置換又は未置換ヘテロアルキル、置換又は未置換シクロアルキル又は置換又は未置換ヘテロシクロアルキルであり；

R^8 は H 又は置換又は未置換アルキルであり；

R^9 は置換又は未置換アルキル、置換又は未置換シクロアルキル、置換又は未置換アリ

10

20

30

40

50

ール又は置換又は未置換ヘテロアリアルであり；

各 R^{10} は独立して H、置換又は未置換アルキル、置換又は未置換シクロアルキル、置換又は未置換アリアル又は置換又は未置換ヘテロアリアルであるか、又は 2 つの R^{10} はそれらが結合する原子と共に複素環を形成し；

環 B は R^5 で置換されたアリアル又はヘテロアリアルであり；

各 R^5 は独立してハロゲン、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OH$ 、 $-SR^8$ 、 $-S(=O)R^9$ 、 $-S(=O)_2R^9$ 、 $NR^{10}S(=O)_2R^9$ 、 $-S(=O)_2N(R^{10})_2$ 、 $-C(=O)R^9$ 、 $-OC(=O)R^8$ 、 $-CO_2R^{10}$ 、 $-N(R^{10})_2$ 、 $-C(=O)N(R^{10})_2$ 、 $-NR^{10}C(=O)R^{10}$ 、 $-NR^{10}C(=O)OR^{10}$ 、 $-NR^{10}C(=O)N(R^{10})_2$ 、置換又は未置換アルキル、置換又は未置換アルコキシ、置換又は未置換ヘテロアルキル、置換又は未置換シクロアルキル又は置換又は未置換ヘテロシクロアルキルであり；

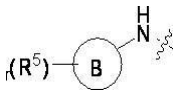
r は 0 - 8 である。

【0161】

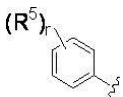
一実施態様は Q が置換又は未置換アルキルである式 X の化合物である。更なる実施態様は、Q が置換アルキルである式 X の化合物である。更に他の実施態様は Q が未置換アルキルである式 X の化合物である。更なる実施態様は、Q が置換又は未置換ヘテロアルキル、置換又は未置換ヘテロシクロアルキル、置換又は未置換シクロアルキル、置換又は未置換シクロアルキルアルキル、置換又は未置換ヘテロシクロアルキルアルキル、置換又は未置換アリアル、置換又は未置換アリアルアルキル、置換又は未置換ヘテロアリアル、置換又は未置換ヘテロアリアルアルキルである式 X の化合物である。

【0162】

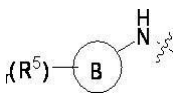
一実施態様は、



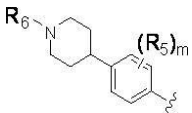
が



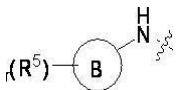
である式 X の化合物である。他の実施態様は、



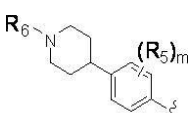
が



である式 X の化合物である。更なる実施態様は、



が



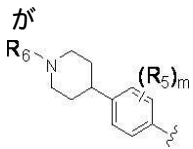
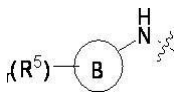
であり、 R_6 が $C_1 - C_6$ アルキルであり、m が 0、1、又は 2 である式 X の化合物である。更なる実施態様は、

10

20

30

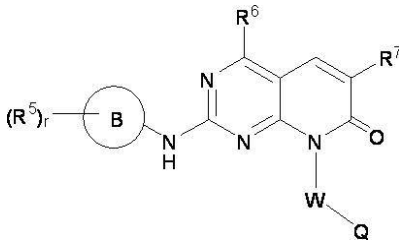
40



であり、 R_6 がメチルであり、 m が 0 である式 X の化合物である。

【 0 1 6 3 】

ここに提供されるものは、幾つかの実施態様では、式 X I の構造を有する化合物又はその薬学的に許容可能な塩又は N - オキシド：



式 X I

であり、ここで、

W は N - R^{1a} であり；

R^{1a} は H 又は置換又は未置換アルキルであり；

Q は置換又は未置換アルキル、置換又は未置換ヘテロアルキル、置換又は未置換ヘテロシクロアルキル、置換又は未置換シクロアルキル、置換又は未置換シクロアルキルアルキル、置換又は未置換ヘテロシクロアルキルアルキル、置換又は未置換アリール、置換又は未置換アリールアルキル、置換又は未置換ヘテロアリール、又は置換又は未置換ヘテロアリールアルキルであり；

環 B は R^5 で置換されたアリール又はヘテロアリールであり；

各 R^5 は独立してハロゲン、-CN、-NO₂、-OH、-SR⁸、-S(=O)R⁹、-S(=O)₂R⁹、NR¹⁰S(=O)₂R⁹、-S(=O)₂N(R¹⁰)₂、-C(=O)R⁸、-OC(=O)R⁹、-CO₂R¹⁰、-N(R¹⁰)₂、-C(=O)N(R¹⁰)₂、-NR¹⁰C(=O)R¹⁰、-NR¹⁰C(=O)OR¹⁰、-NR¹⁰C(=O)N(R¹⁰)₂、置換又は未置換アルキル、置換又は未置換アルコキシ、置換又は未置換ヘテロアルキル、置換又は未置換シクロアルキル又は置換又は未置換ヘテロシクロアルキルであり；

R^8 は H 又は置換又は未置換アルキルであり；

R^9 は置換又は未置換アルキル、置換又は未置換シクロアルキル、置換又は未置換アリール又は置換又は未置換ヘテロアリールであり；

各 R^{10} は独立して H、置換又は未置換アルキル、置換又は未置換シクロアルキル、置換又は未置換アリール又は置換又は未置換ヘテロアリールであるか、又は 2 つの R^{10} はそれらが結合する原子と共に複素環を形成し；

r は 0 - 8 であり；

R^6 は H、ハロゲン、-CN、-OH、置換又は未置換アルキル、置換又は未置換アルコキシ、置換又は未置換ヘテロアルキル、-N(R¹⁰)₂、置換又は未置換シクロアルキル、置換又は未置換アリール又は置換又は未置換ヘテロアリールであり；

R^7 は H、ハロゲン、-CN、-OH、アシル、置換又は未置換アルキル、置換又は未置換アルコキシ、-C(=O)N(R¹⁰)₂、-CO₂R¹⁰、-N(R¹⁰)₂、置換又は未置換ヘテロアルキル、置換又は未置換シクロアルキル、置換又は未置換ヘテロシクロアルキル、置換又は未置換アリール又は置換又は未置換ヘテロアリールである。

【 0 1 6 4 】

10

20

30

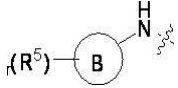
40

50

一実施態様はQが置換又は未置換アルキルである式X Iの化合物である。更なる実施態様は、Qが置換アルキルである式X Iの化合物である。更に他の実施態様はQが未置換アルキルである式X Iの化合物である。更なる実施態様は、Qが置換又は未置換ヘテロアルキル、置換又は未置換ヘテロシクロアルキル、置換又は未置換シクロアルキル、置換又は未置換シクロアルキルアルキル、置換又は未置換ヘテロシクロアルキルアルキル、置換又は未置換アリール、置換又は未置換アリールアルキル、置換又は未置換ヘテロアリール、置換又は未置換ヘテロアリールアルキルである式X Iの化合物である。

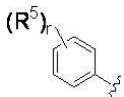
【0165】

一実施態様は、

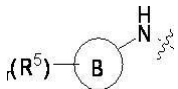


10

が

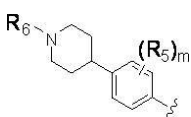


である式X Iの化合物である。他の実施態様は、

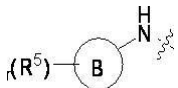


20

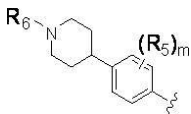
が



である式X Iの化合物である。更なる実施態様は、

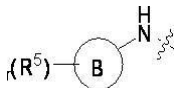


が

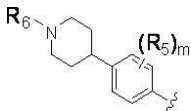


30

であり、R₆がC₁-C₆アルキルであり、mが0、1、又は2である式X Iの化合物である。更なる実施態様は、



が

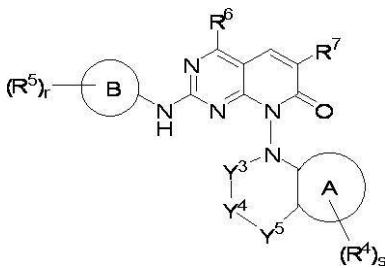


40

であり、R₆がメチルであり、mが0である式X Iの化合物である。

【0166】

更なる態様は、式X I Iの構造を有する化合物又はその薬学的に許容可能な塩又はN-オキシド：



式 X I I

であり、ここで、

Y^3 、 Y^4 及び Y^5 の各々は独立して $N-R^{1a}$ 、 CR^1R^2 、 SO_2 、又は $C=O$ であり； 10

R^{1a} は H 又は置換又は未置換アルキルであり；

R^1 及び R^2 はそれぞれ独立して H 又は置換又は未置換アルキルであり；

環 A は置換又は未置換アリール又はヘテロアリールであり；

各 R^4 は独立してハロゲン、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OH$ 、 $-SR^8$ 、 $-S(=O)R^9$ 、 $-S(=O)_2R^9$ 、 $-NR^{10}S(=O)_2R^9$ 、 $-S(=O)_2N(R^{10})_2$ 、 $-C(=O)R^8$ 、 $-OC(=O)R^9$ 、 $-CO_2R^{10}$ 、 $-N(R^{10})_2$ 、 $-C(=O)N(R^{10})_2$ 、 $-NR^{10}C(=O)R^{10}$ 、 $-NR^{10}C(=O)OR^{10}$ 、 $-NR^{10}C(=O)N(R^{10})_2$ 、置換又は未置換アルキル、置換又は未置換アルコキシ、置換又は未置換ヘテロアルキル、置換又は未置換シクロアルキル又は置換又は未置換ヘテロシクロアルキルであり； 20

R^8 は H 又は置換又は未置換アルキルであり；

R^9 は置換又は未置換アルキル、置換又は未置換シクロアルキル、置換又は未置換アリール又は置換又は未置換ヘテロアリールであり；

各 R^{10} は独立して H、置換又は未置換アルキル、置換又は未置換シクロアルキル、置換又は未置換アリール又は置換又は未置換ヘテロアリールであり、又は 2 つの R^{10} はそれらが結合する原子と共に複素環を形成し；

環 B は R^5 で置換されたアリール又はヘテロアリール置換であり；

各 R^5 は独立してハロゲン、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OH$ 、 $-SR^8$ 、 $-S(=O)R^9$ 、 $-S(=O)_2R^9$ 、 $NR^{10}S(=O)_2R^9$ 、 $-S(=O)_2N(R^{10})_2$ 、 $-C(=O)R^8$ 、 $-OC(=O)R^9$ 、 $-CO_2R^{10}$ 、 $-N(R^{10})_2$ 、 $-C(=O)N(R^{10})_2$ 、 $-NR^{10}C(=O)R^{10}$ 、 $-NR^{10}C(=O)OR^{10}$ 、 $-NR^{10}C(=O)N(R^{10})_2$ 、置換又は未置換アルキル、置換又は未置換アルコキシ、置換又は未置換ヘテロアルキル、置換又は未置換シクロアルキル又は置換又は未置換ヘテロシクロアルキルであり； 30

r は 0 - 8 であり；

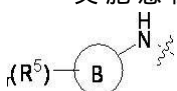
s は 0 - 4 であり；

R^6 は H、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、置換又は未置換アルキル、置換又は未置換アルコキシ、置換又は未置換ヘテロアルキル、 $-N(R^{10})_2$ 、置換又は未置換シクロアルキル、置換又は未置換アリール又は置換又は未置換ヘテロアリールであり； 40

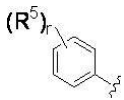
R^7 は H、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、アシル、置換又は未置換アルキル、置換又は未置換アルコキシ、 $-C(=O)N(R^{10})_2$ 、 $-CO_2R^{10}$ 、 $-N(R^{10})_2$ 、置換又は未置換ヘテロアルキル、置換又は未置換シクロアルキル、置換又は未置換ヘテロシクロアルキル、置換又は未置換アリール又は置換又は未置換ヘテロアリールである。

【0167】

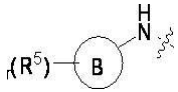
一実施態様は、



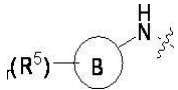
が



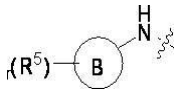
である式 X I I の化合物である。他の実施態様は



である式 X I I の化合物である。更なる実施態様は、



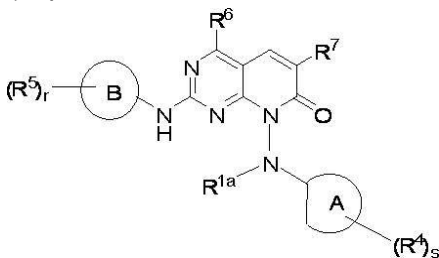
であり、 R_6 が $C_1 - C_6$ アルキルであり、 m が 0、1、又は 2 である式 X I I の化合物
である。更なる実施態様は、



であり、 R_6 がメチルであり、 m が 0 である式 X I I の化合物である。

【 0 1 6 8 】

幾つかの実施態様は、式 X I I I の化合物又はその薬学的に許容可能な塩又は N - オキシ
シド :



式 X I I I

であり、ここで、

R^{1a} は H 又は置換又は未置換アルキルであり ;

環 A は置換又は未置換アリール又はヘテロアリールであり ;

各 R^4 は独立してハロゲン、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OH$ 、 $-SR^8$ 、 $-S(=O)R^9$ 、 $-S(=O)_2R^9$ 、 $-NR^{10}S(=O)_2R^9$ 、 $-S(=O)_2N(R^{10})_2$ 、 $-C(=O)R^8$ 、 $-OC(=O)R^9$ 、 $-CO_2R^{10}$ 、 $-N(R^{10})_2$ 、 $-C(=O)N(R^{10})_2$ 、 $-NR^{10}C(=O)R^{10}$ 、 $-NR^{10}C(=O)OR^{10}$ 、 $-NR^{10}C(=O)N(R^{10})_2$ 、置換又は未置換アルキル、置換又は未置換アルコキシ、置換又は未置換ヘテロアルキル、置換又は未置換シクロアルキル又は置換又は未置換ヘテロシクロアルキルであり ;

10

20

30

40

50

R⁸ は H 又は置換又は未置換アルキルであり；

R⁹ は置換又は未置換アルキル、置換又は未置換シクロアルキル、置換又は未置換アリール又は置換又は未置換ヘテロアリールであり；

各 R¹⁰ は独立して H、置換又は未置換アルキル、置換又は未置換シクロアルキル、置換又は未置換アリール又は置換又は未置換ヘテロアリールであるか、又は 2 つの R¹⁰ はそれらが結合する原子と共に複素環を形成し；

環 B は R⁵ で置換されたアリール又はヘテロアリールであり；

各 R⁵ は独立してハロゲン、-CN、-NO₂、-OH、-SR⁸、-S(=O)R⁹、-S(=O)₂R⁹、NR¹⁰S(=O)₂R⁹、-S(=O)₂N(R¹⁰)₂、-C(=O)R⁸、-OC(=O)R⁹、-CO₂R¹⁰、-N(R¹⁰)₂、-C(=O)N(R¹⁰)₂、-NR¹⁰C(=O)R¹⁰、-NR¹⁰C(=O)OR¹⁰、-NR¹⁰C(=O)N(R¹⁰)₂、置換又は未置換アルキル、置換又は未置換アルコキシ、置換又は未置換ヘテロアルキル、置換又は未置換シクロアルキル又は置換又は未置換ヘテロシクロアルキルであり；

10

r は 0 - 8 であり；

s は 0 - 4 であり；

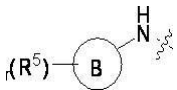
R⁶ は H、ハロゲン、-CN、-OH、置換又は未置換アルキル、置換又は未置換アルコキシ、置換又は未置換ヘテロアルキル、-N(R¹⁰)₂、置換又は未置換シクロアルキル、置換又は未置換アリール又は置換又は未置換ヘテロアリールであり；

R⁷ は H、ハロゲン、-CN、-OH、アシル、置換又は未置換アルキル、置換又は未置換アルコキシ、-C(=O)N(R¹⁰)₂、-CO₂R¹⁰、-N(R¹⁰)₂、置換又は未置換ヘテロアルキル、置換又は未置換シクロアルキル、置換又は未置換ヘテロシクロアルキル、置換又は未置換アリール又は置換又は未置換ヘテロアリールである。

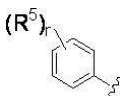
20

【0169】

一実施態様は、

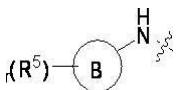


が

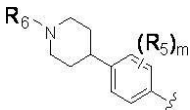


30

である式 X I I I の化合物である。他の実施態様は、

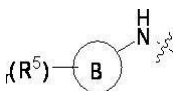


が

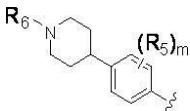


40

である式 X I I I の化合物である。更なる実施態様は、

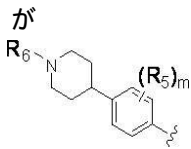
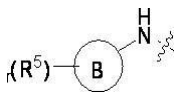


が



であり、R₆ が C₁ - C₆ アルキルであり、m が 0、1、又は 2 である式 X I I I の化合物である。更なる実施態様は、

50



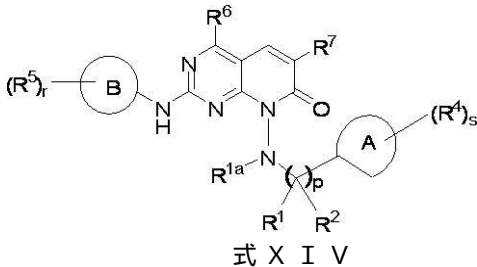
であり、 R_6 がメチルであり、 m が 0 である式 X I I I の化合物である。

【 0 1 7 0 】

幾つかの実施態様は式 X I V の化合物又はその薬学的に許容可能な塩又は N - オキシド

10

:



式 X I V

であり、ここで、

p は 1、2 又は 3 であり； R^1 及び R^2 はそれぞれ独立して H 又は置換又は未置換アルキルであり；又は R^1 と R^2 はそれらが結合する炭素と共に $C_3 - C_6$ シクロアルキル環を形成し；

20

R^{1a} は H 又は置換又は未置換アルキルであり；

環 A は置換又は未置換アリール又はヘテロアリールであり；

各 R^4 は独立してハロゲン、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OH$ 、 $-SR^8$ 、 $-S(=O)R^9$ 、 $-S(=O)_2R^9$ 、 $-NR^{10}S(=O)_2R^9$ 、 $-S(=O)_2N(R^{10})_2$ 、 $-C(=O)R^8$ 、 $-OC(=O)R^9$ 、 $-CO_2R^{10}$ 、 $-N(R^{10})_2$ 、 $-C(=O)N(R^{10})_2$ 、 $-NR^{10}C(=O)R^{10}$ 、 $-NR^{10}C(=O)OR^{10}$ 、 $-NR^{10}C(=O)N(R^{10})_2$ 、置換又は未置換アルキル、置換又は未置換アルコキシ、置換又は未置換ヘテロアルキル、置換又は未置換シクロアルキル又は置換又は未置換ヘテロシクロアルキルであり；

30

R^8 は H 又は置換又は未置換アルキルであり；

R^9 は置換又は未置換アルキル、置換又は未置換シクロアルキル、置換又は未置換アリール又は置換又は未置換ヘテロアリールであり；

各 R^{10} は独立して H、置換又は未置換アルキル、置換又は未置換シクロアルキル、置換又は未置換アリール又は置換又は未置換ヘテロアリールであるか、又は 2 つの R^{10} はそれらが結合する原子と共に複素環を形成し；

環 B は R^5 で置換されたアリール又はヘテロアリールであり；

各 R^5 は独立してハロゲン、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OH$ 、 $-SR^8$ 、 $-S(=O)R^9$ 、 $-S(=O)_2R^9$ 、 $-NR^{10}S(=O)_2R^9$ 、 $-S(=O)_2N(R^{10})_2$ 、 $-C(=O)R^8$ 、 $-OC(=O)R^9$ 、 $-CO_2R^{10}$ 、 $-N(R^{10})_2$ 、 $-C(=O)N(R^{10})_2$ 、 $-NR^{10}C(=O)R^{10}$ 、 $-NR^{10}C(=O)OR^{10}$ 、 $-NR^{10}C(=O)N(R^{10})_2$ 、置換又は未置換アルキル、置換又は未置換アルコキシ、置換又は未置換ヘテロアルキル、置換又は未置換シクロアルキル又は置換又は未置換ヘテロシクロアルキルであり；

40

r は 0 - 8 であり；

s は 0 - 4 であり；

R^6 は H、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、置換又は未置換アルキル、置換又は未置換アルコキシ、置換又は未置換ヘテロアルキル、 $-N(R^{10})_2$ 、置換又は未置換シクロアルキル、置換又は未置換アリール又は置換又は未置換ヘテロアリールであり；

50

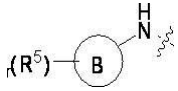
R^7 は H、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、アシル、置換又は未置換アルキル、置換又は未置換アルコキシ、 $-C(=O)N(R^{10})_2$ 、 $-CO_2R^{10}$ 、 $-N(R^{10})_2$ 、置換又は未置換ヘテロアルキル、置換又は未置換シクロアルキル、置換又は未置換ヘテロシクロアルキル、置換又は未置換アリール又は置換又は未置換ヘテロアリールである。

【0171】

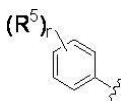
式 X I V の幾つかの実施態様では、環 A はヘテロアリール環である。式 X I V の幾つかの実施態様では、環 A はアリール環である。式 X I V の幾つかの実施態様では、環 A はヘテロシクロアルキル環である。式 X I V の幾つかの実施態様では、環 A はシクロアルキル環である。

【0172】

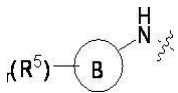
一実施態様は、



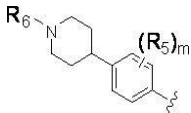
が



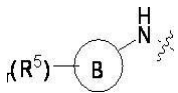
である式 X I V の化合物である。他の実施態様は、



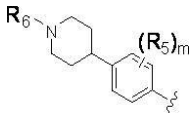
が



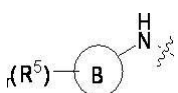
である式 X I V の化合物である。更なる実施態様は、



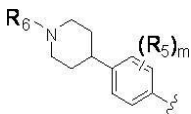
が



であり、 R_6 が $C_1 - C_6$ アルキルであり、 m が 0、1、又は 2 である式 X I V の化合物である。更なる実施態様は、



が



であり、 R_6 がメチルであり、 m が 0 である式 X I V の化合物である。

【0173】

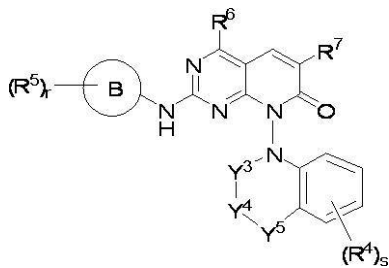
幾つかの実施態様は式 X V の化合物又はその薬学的に許容可能な塩又は N - オキシド :

10

20

30

40



式 X V

であり、ここで、

Y³、Y⁴ 及び Y⁵ の各々は独立して N - R^{1 a}、C R¹ R²、S O₂、又は C = O であり；

R^{1 a} は H 又は置換又は未置換アルキルであり；

R¹ 及び R² はそれぞれ独立して H 又は置換又は未置換アルキルであり；

各 R⁴ は独立してハロゲン、-CN、-NO₂、-OH、-S R⁸、-S(=O) R⁹、-S(=O)₂ R⁹、-N R^{1 0} S(=O)₂ R⁹、-S(=O)₂ N(R^{1 0})₂、-C(=O) R⁸、-OC(=O) R⁹、-CO₂ R^{1 0}、-N(R^{1 0})₂、-C(=O) N(R^{1 0})₂、-N R^{1 0} C(=O) R^{1 0}、-N R^{1 0} C(=O) O R^{1 0}、-N R^{1 0} C(=O) N(R^{1 0})₂、置換又は未置換アルキル、置換又は未置換アルコキシ、置換又は未置換ヘテロアルキル、置換又は未置換シクロアルキル又は置換又は未置換ヘテロシクロアルキルであり；

R⁸ は H 又は置換又は未置換アルキルであり；

R⁹ は置換又は未置換アルキル、置換又は未置換シクロアルキル、置換又は未置換アリール又は置換又は未置換ヘテロアリールであり；

各 R^{1 0} は独立して H、置換又は未置換アルキル、置換又は未置換シクロアルキル、置換又は未置換アリール又は置換又は未置換ヘテロアリールであるか、又は 2 つの R^{1 0} はそれらが結合する原子と共に複素環を形成し；

環 B は R⁵ で置換されたアリール又はヘテロアリールであり；

各 R⁵ は独立してハロゲン、-CN、-NO₂、-OH、-S R⁸、-S(=O) R⁹、-S(=O)₂ R⁹、N R^{1 0} S(=O)₂ R⁹、-S(=O)₂ N(R^{1 0})₂、-C(=O) R⁸、-OC(=O) R⁹、-CO₂ R^{1 0}、-N(R^{1 0})₂、-C(=O) N(R^{1 0})₂、-N R^{1 0} C(=O) R^{1 0}、-N R^{1 0} C(=O) O R^{1 0}、-N R^{1 0} C(=O) N(R^{1 0})₂、置換又は未置換アルキル、置換又は未置換アルコキシ、置換又は未置換ヘテロアルキル、置換又は未置換シクロアルキル又は置換又は未置換ヘテロシクロアルキルであり；

r は 0 - 8 であり；

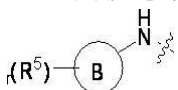
s は 0 - 4 であり；

R⁶ は H、ハロゲン、-CN、-OH、置換又は未置換アルキル、置換又は未置換アルコキシ、置換又は未置換ヘテロアルキル、-N(R^{1 0})₂、置換又は未置換シクロアルキル、置換又は未置換アリール又は置換又は未置換ヘテロアリールであり；

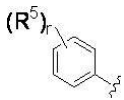
R⁷ は H、ハロゲン、-CN、-OH、アシル、置換又は未置換アルキル、置換又は未置換アルコキシ、-C(=O) N(R^{1 0})₂、-CO₂ R^{1 0}、-N(R^{1 0})₂、置換又は未置換ヘテロアルキル、置換又は未置換シクロアルキル、置換又は未置換ヘテロシクロアルキル、置換又は未置換アリール又は置換又は未置換ヘテロアリールである。

【0174】

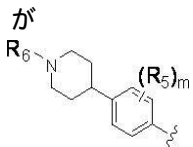
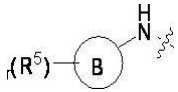
一実施態様は、



が

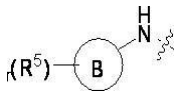


である式 X V の化合物である。他の実施態様は、



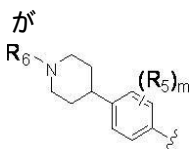
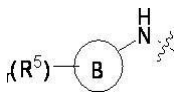
10

である式 X V の化合物である。更なる実施態様は、



であり、 R_6 が $C_1 - C_6$ アルキルであり、 m が 0、1、又は 2 である式 X V の化合物である。更なる実施態様は、

20

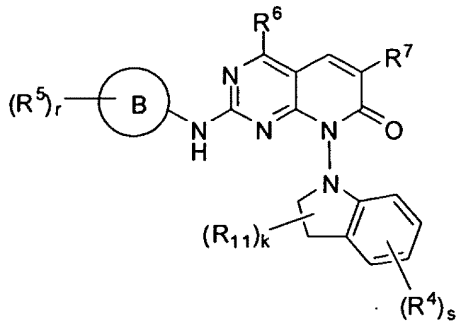


であり、 R_6 がメチルであり、 m が 0 である式 X V の化合物である。

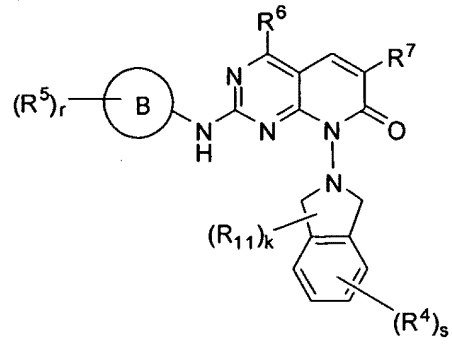
30

【 0 1 7 5 】

幾つかの実施態様では、化合物は式 X V A、式 X V B、式 X V C 又は式 X V D の構造を有しており又はその薬学的に許容可能な塩又は N - オキシド :

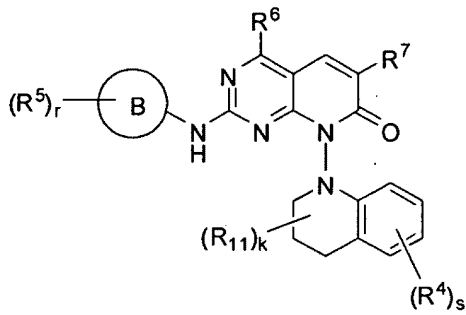


式 XVA

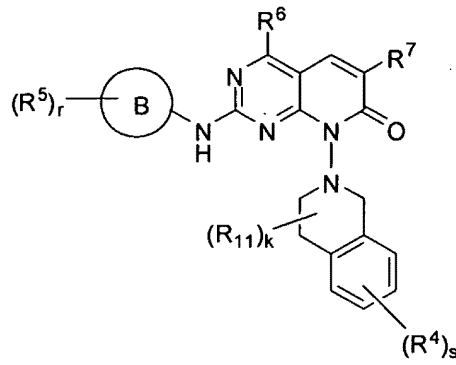


式 XVB

10



式 XVC



式 XVD

20

であり、ここで、

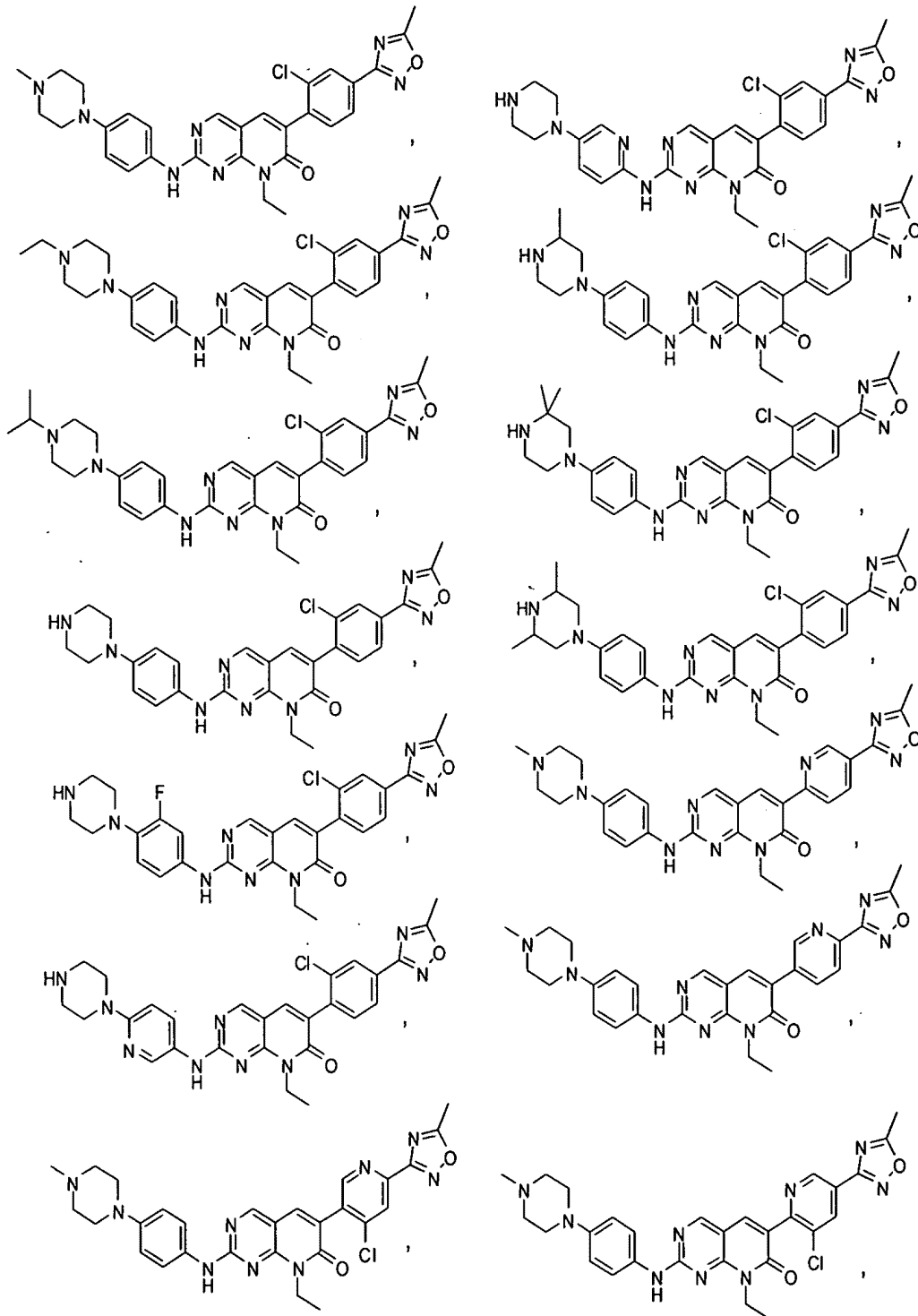
各 R^{11} は独立して H、ハロゲン、置換又は未置換アルキル、置換又は未置換アルコキシであり、あるいは 2 つの R^{11} がそれらが結合する炭素原子と共に C = O を形成し；かつ

k が 1 - 4 である。

【0176】

更なる態様は、構造：

30

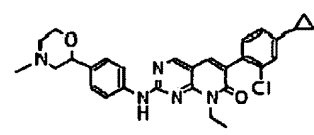
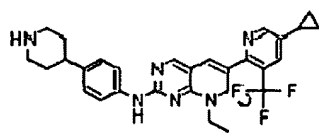
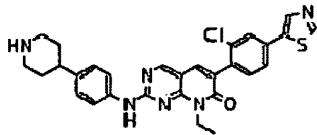
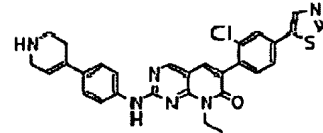
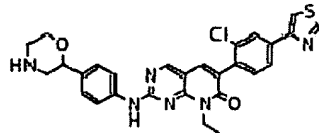
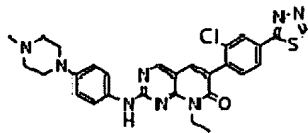


10

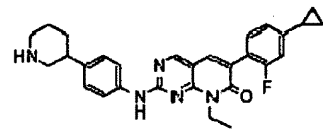
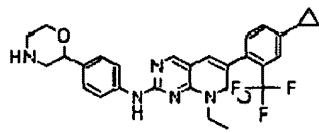
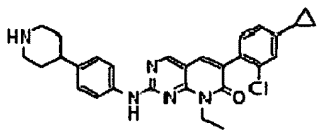
20

30

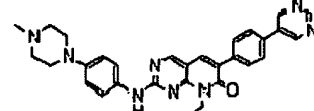
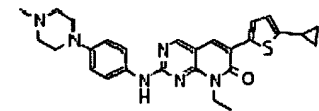
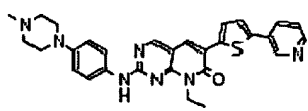
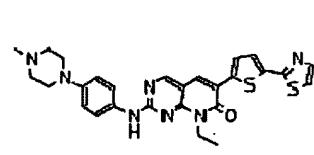
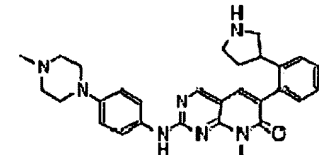
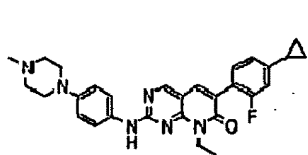
40



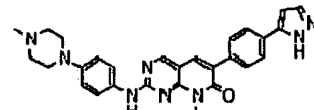
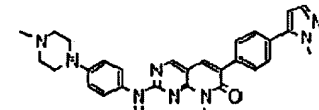
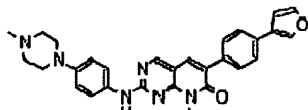
10



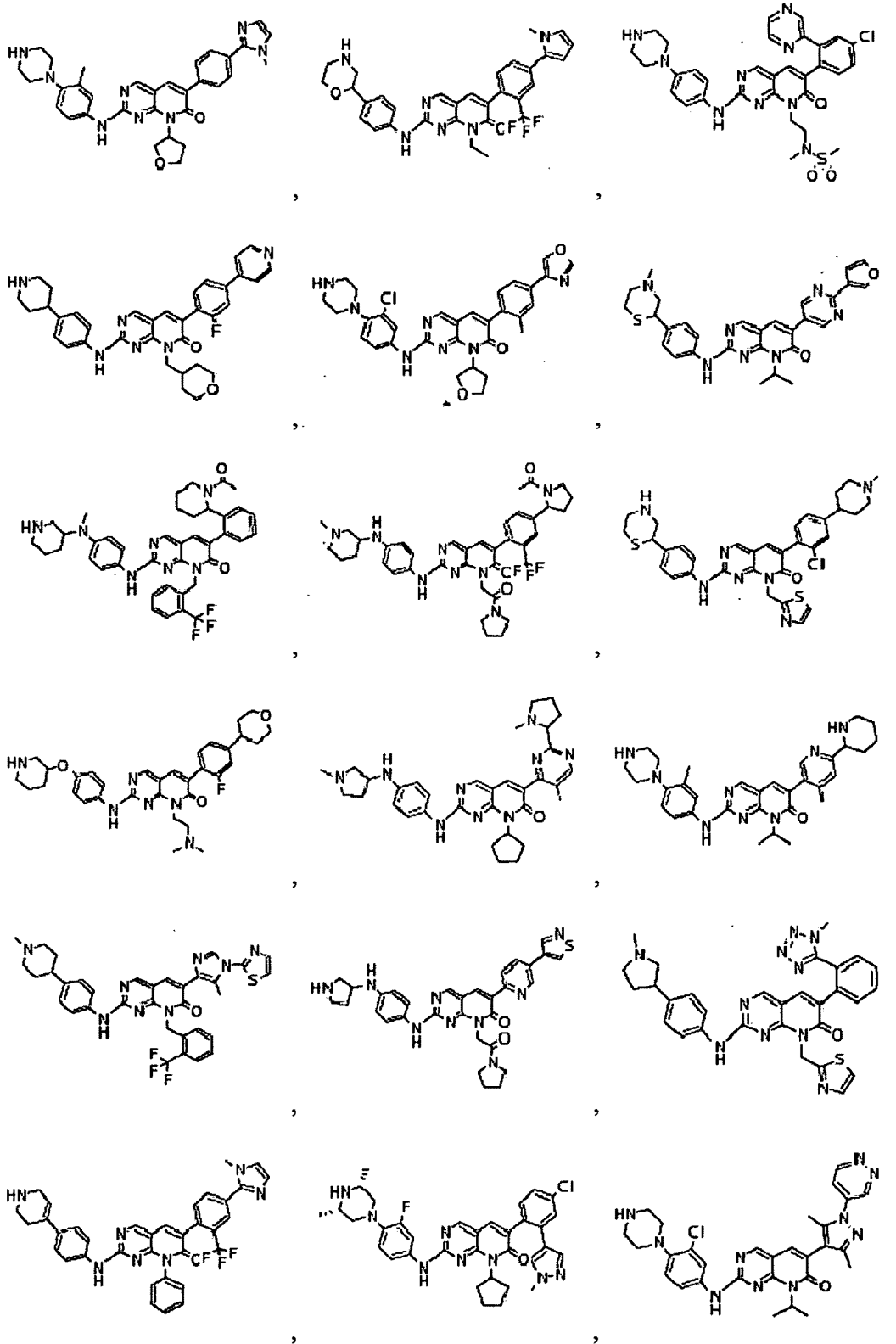
20



30



40

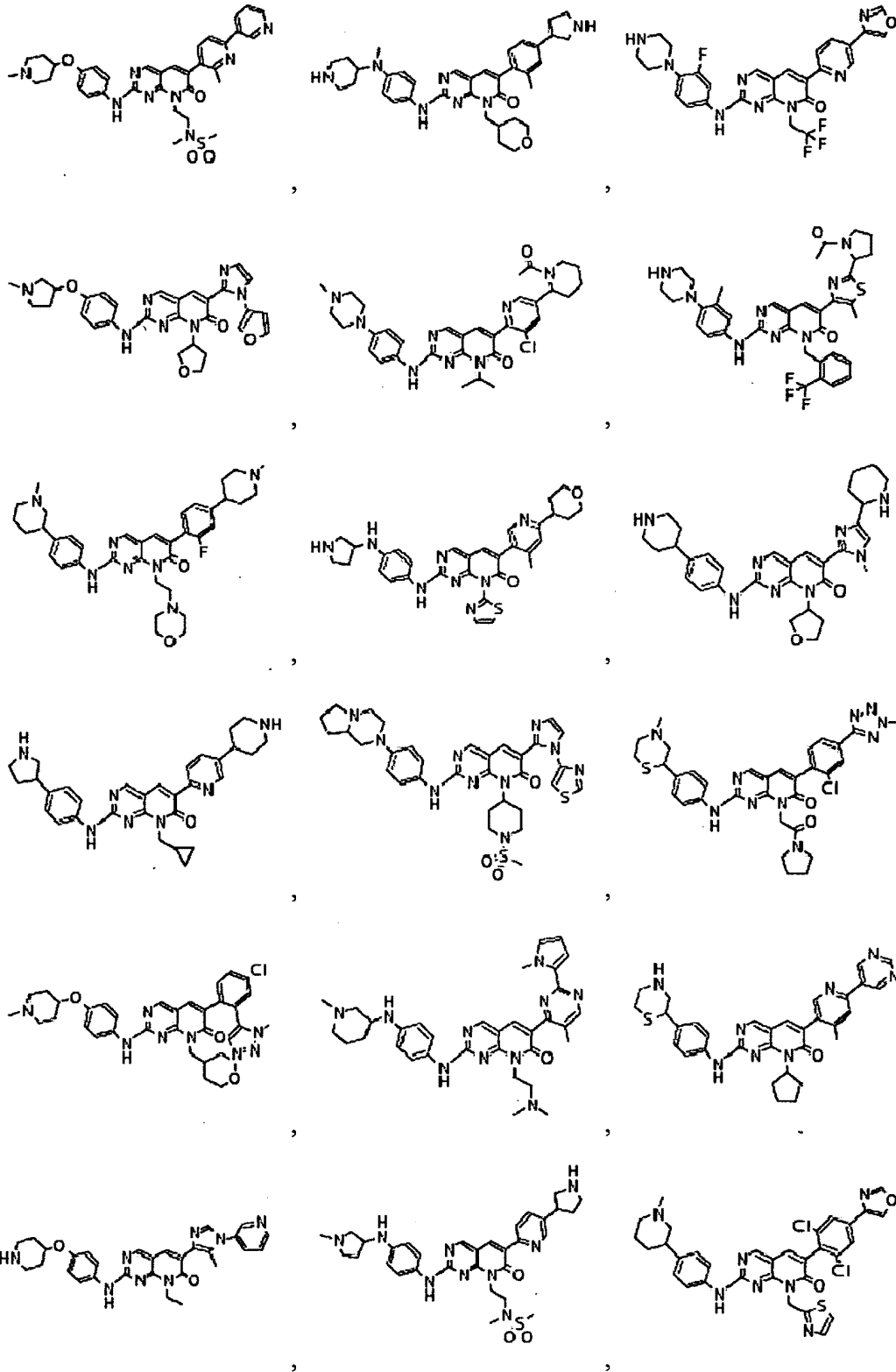


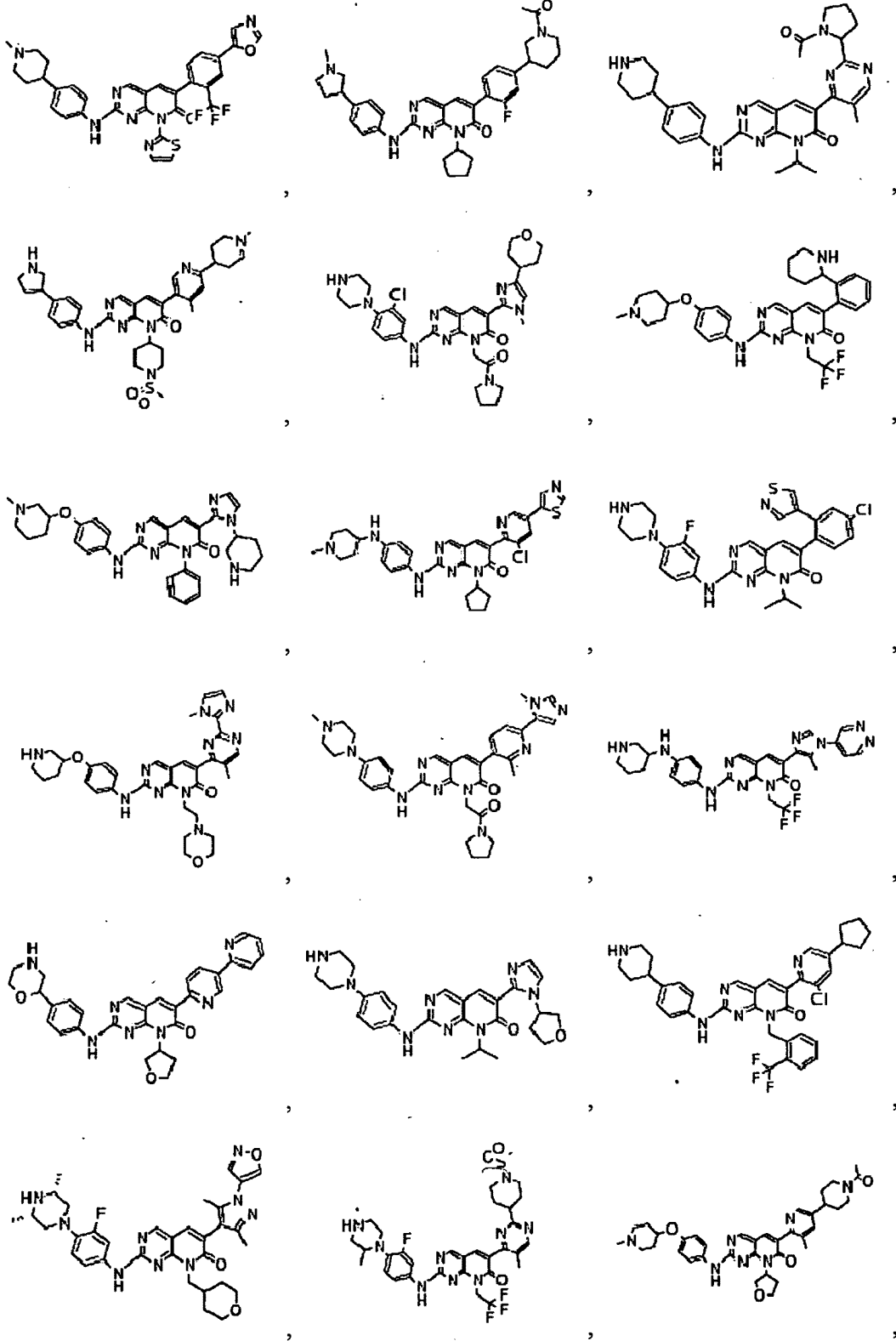
10

20

30

40



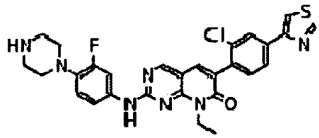


10

20

30

40



,

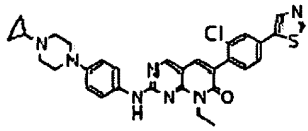
,

,

,

,

,



,

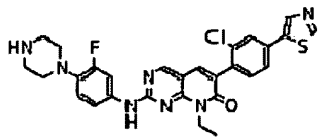
,

,

,

,

,



,

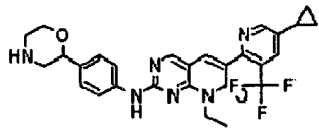
,

,

,

,

,



,

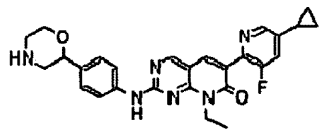
,

,

,

,

,



,

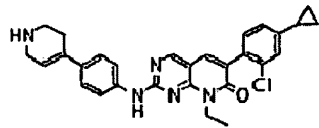
,

,

,

,

,



,

,

,

,

,

,

,

,

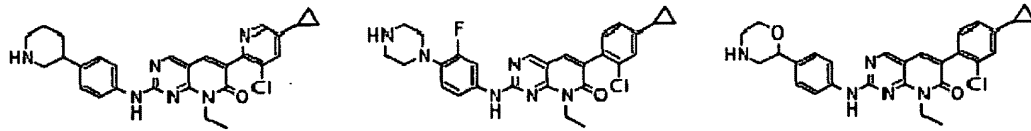
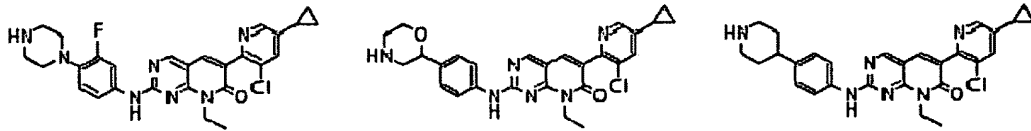
,

10

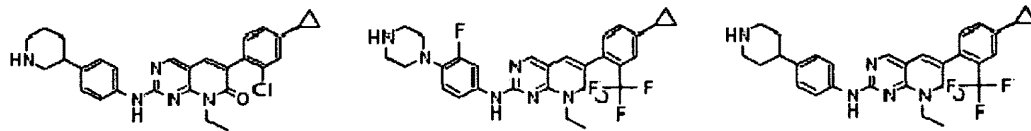
20

30

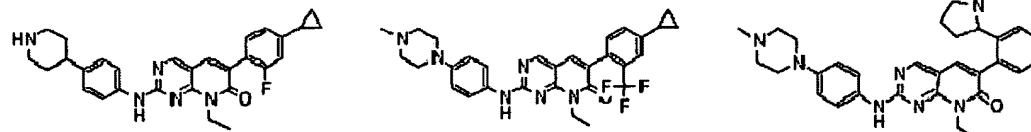
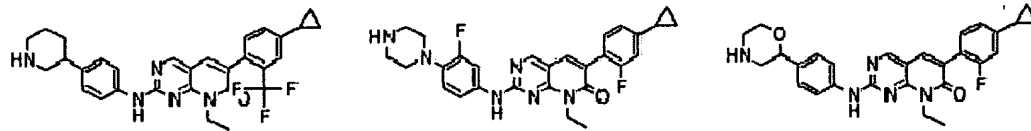
40



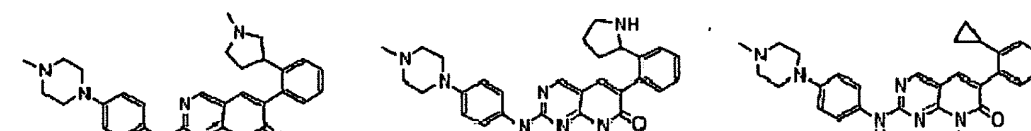
10



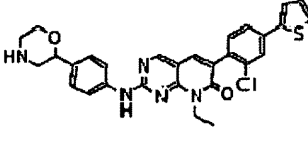
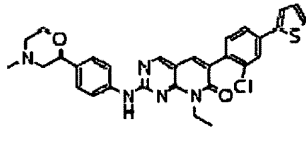
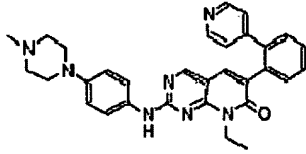
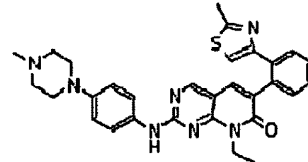
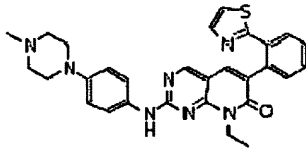
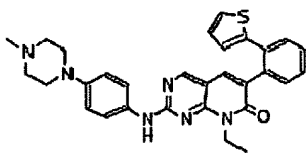
20



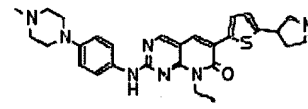
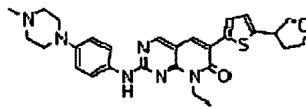
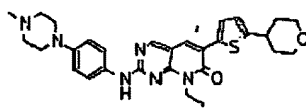
30



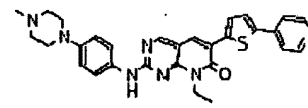
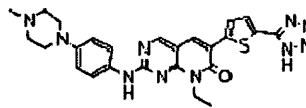
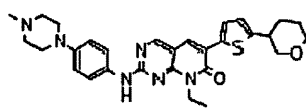
40



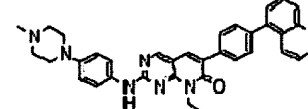
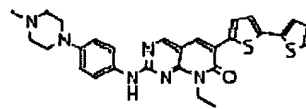
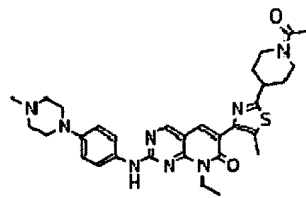
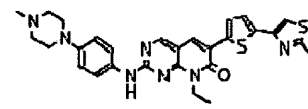
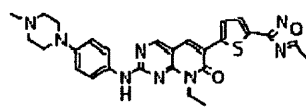
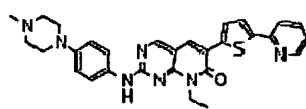
10



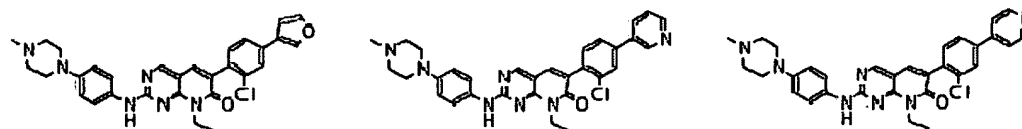
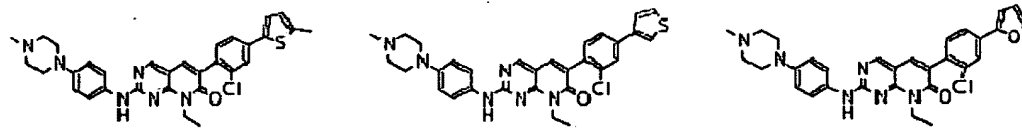
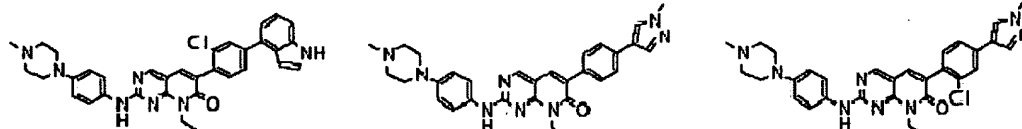
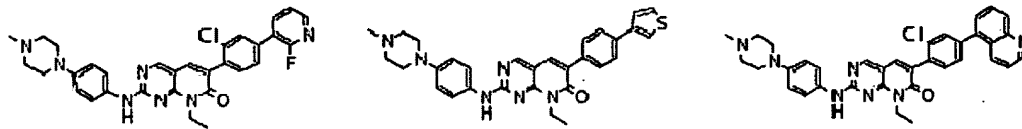
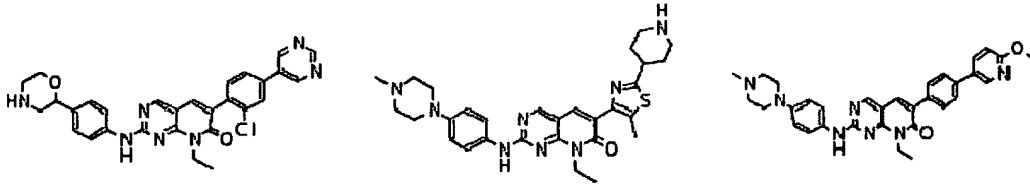
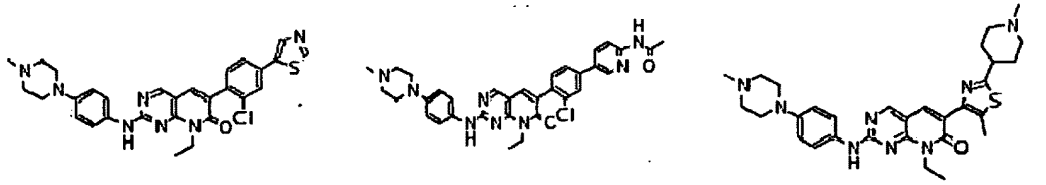
20



30



40

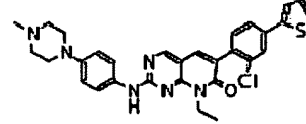
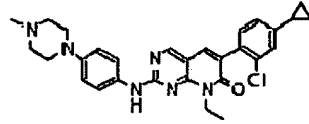
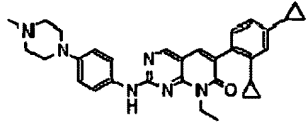
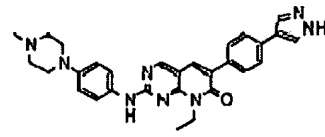
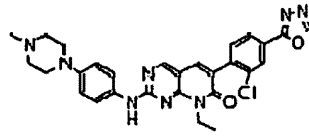
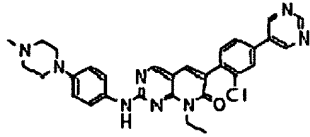


10

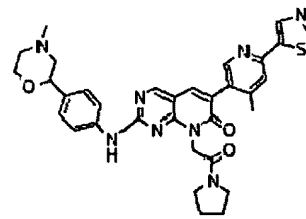
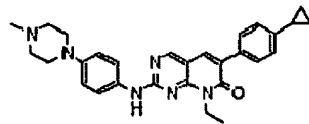
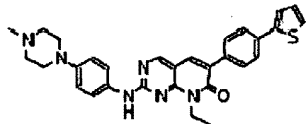
20

30

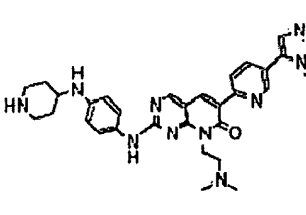
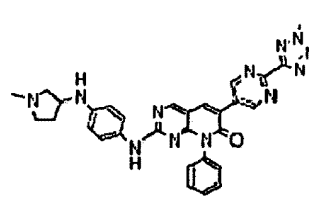
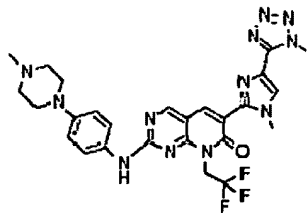
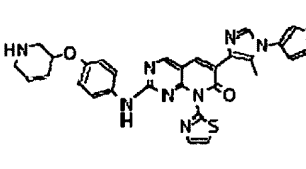
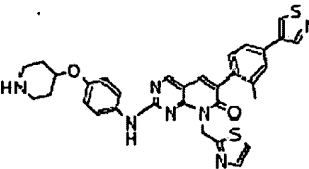
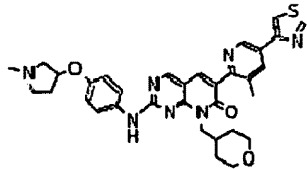
40



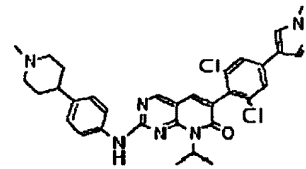
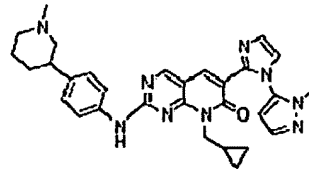
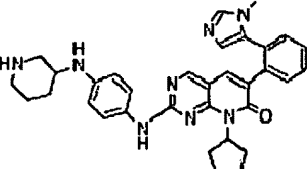
10



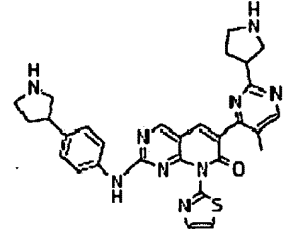
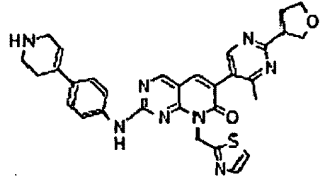
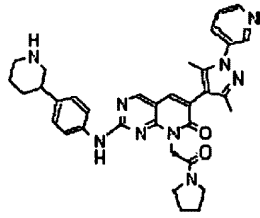
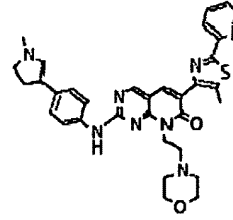
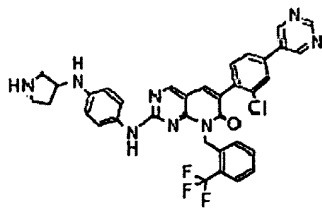
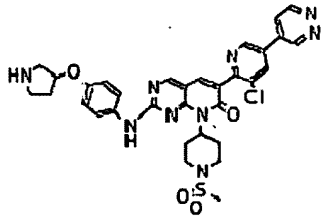
20



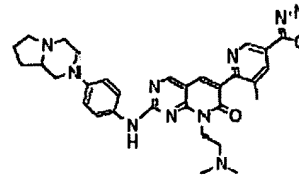
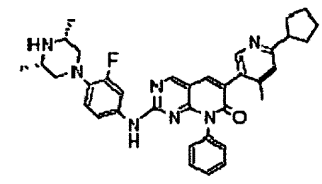
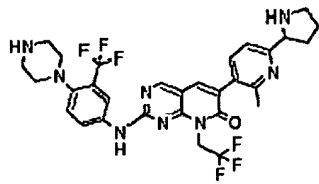
30



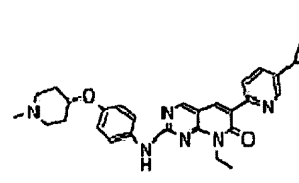
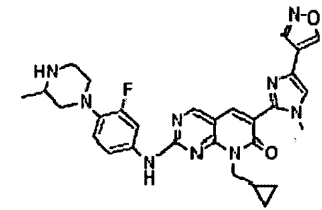
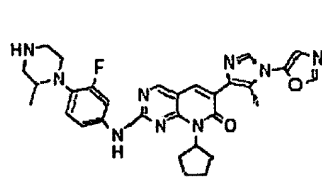
40



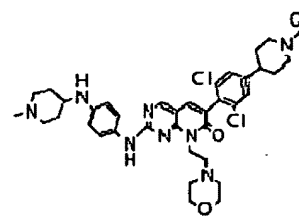
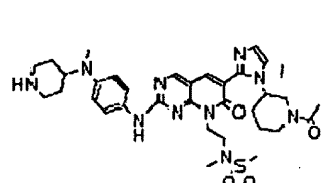
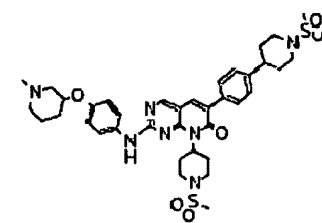
10



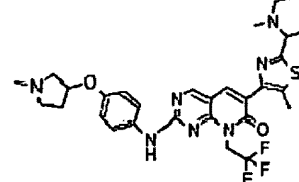
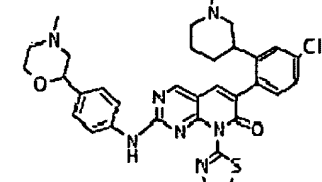
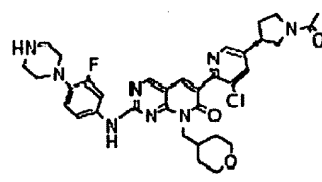
20

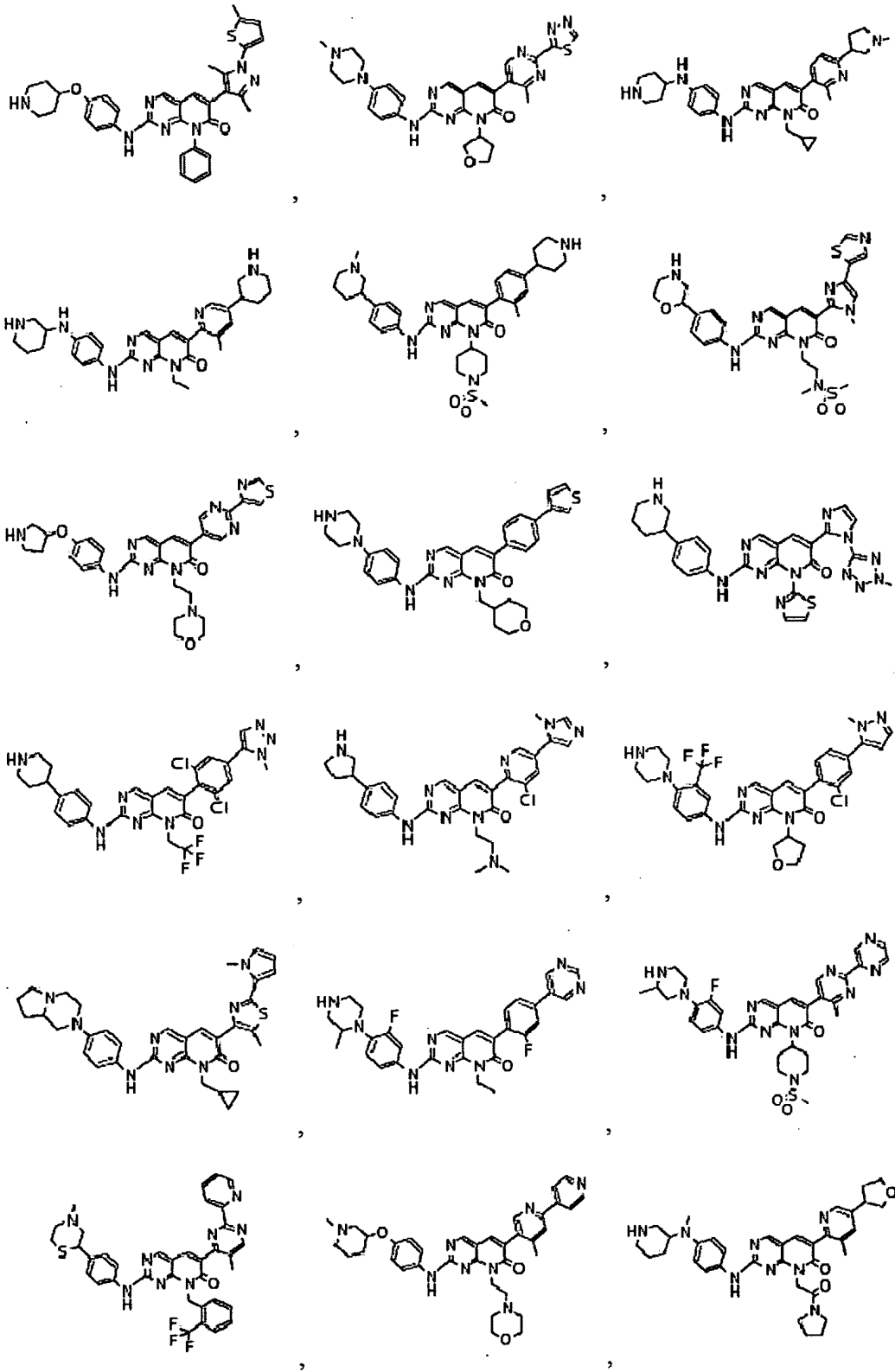


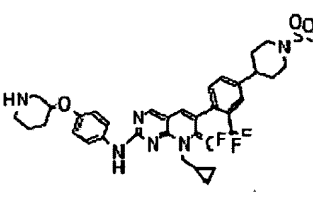
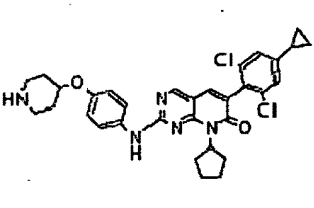
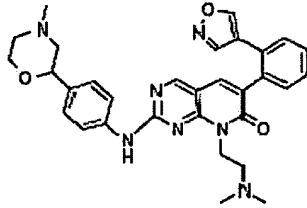
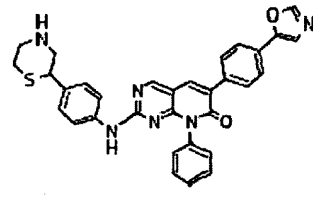
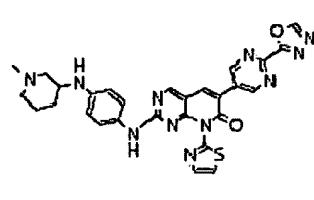
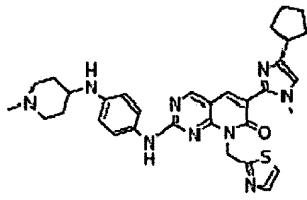
30



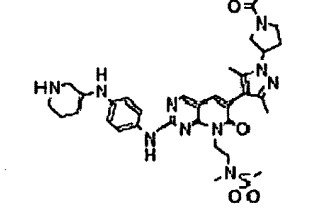
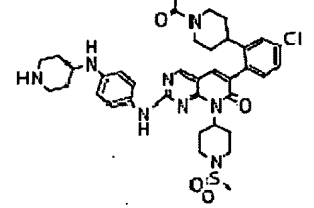
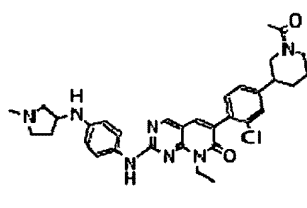
40



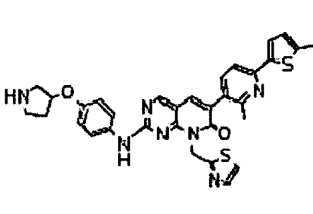
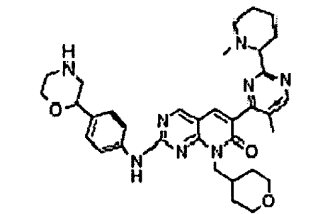
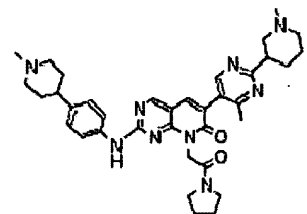




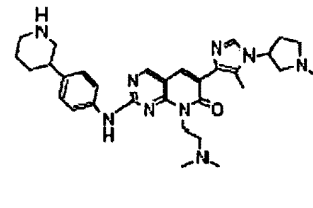
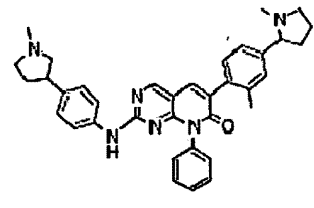
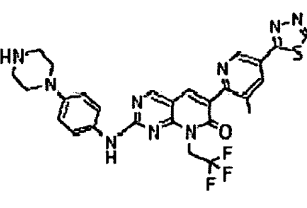
10



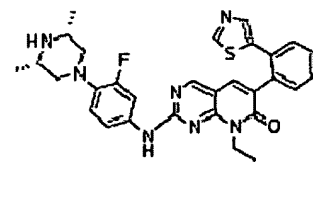
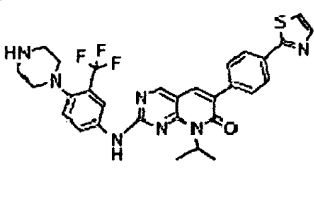
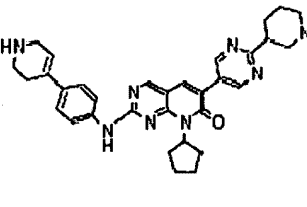
20

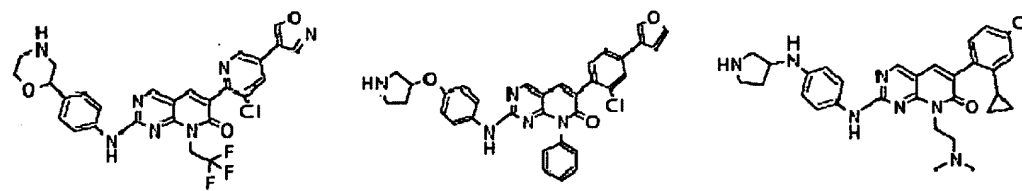
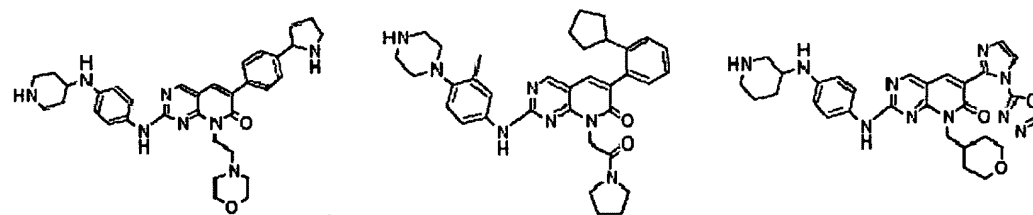
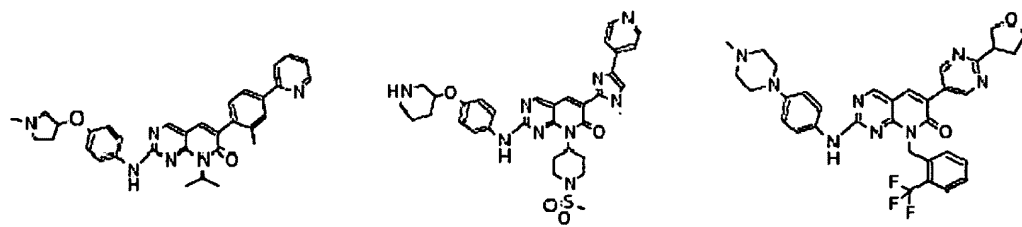
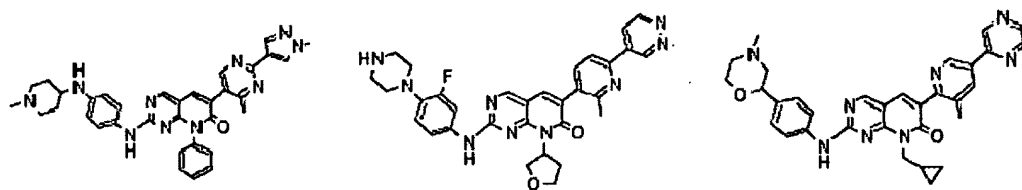
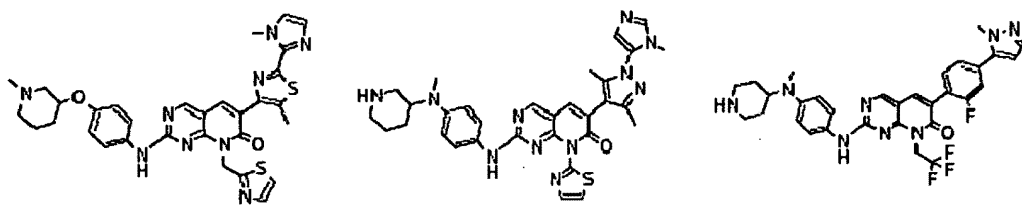
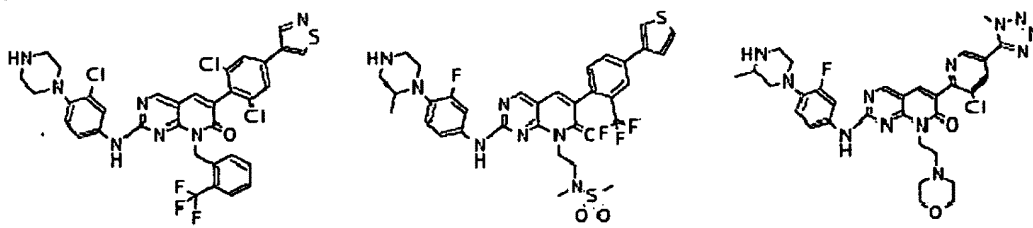


30



40



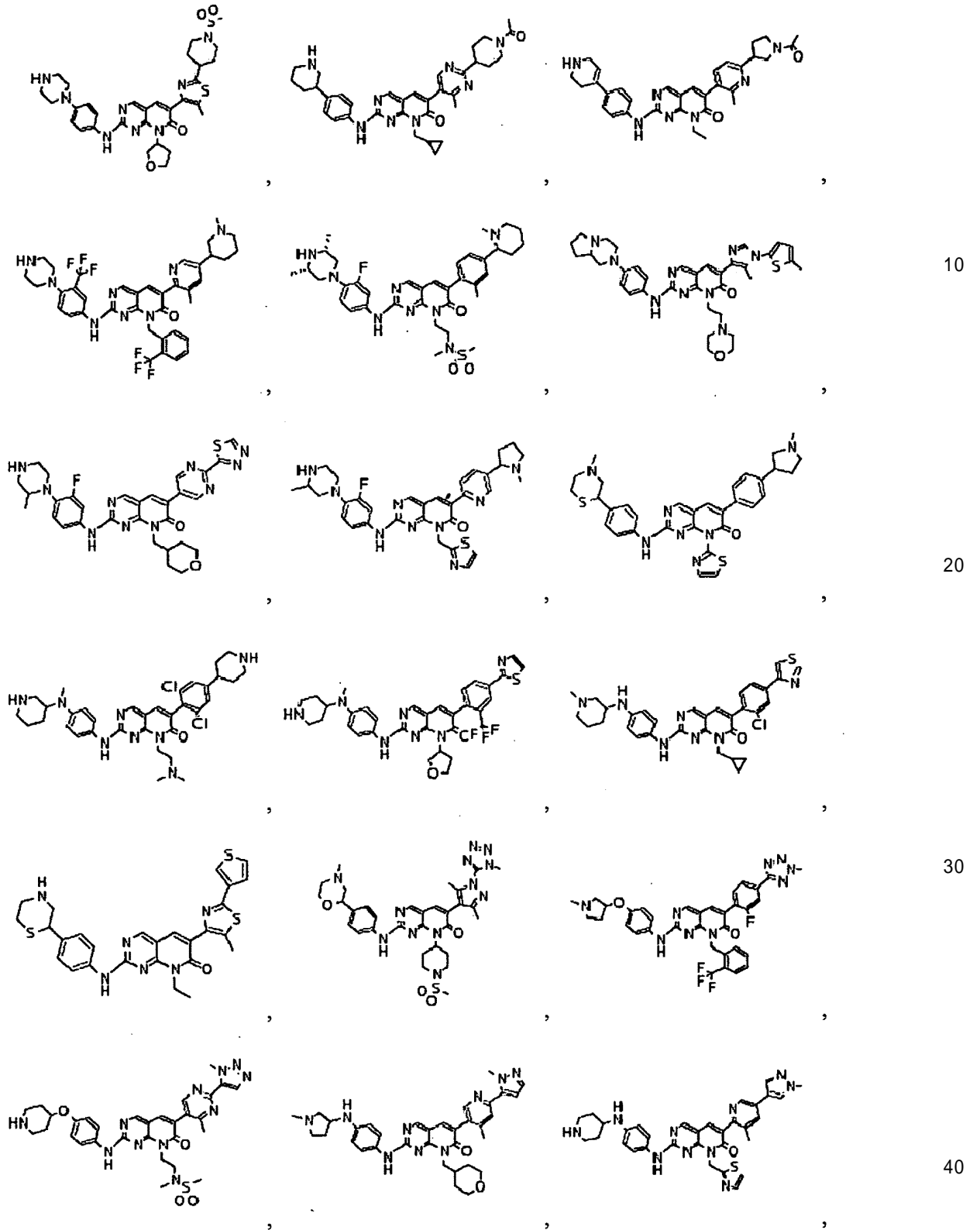


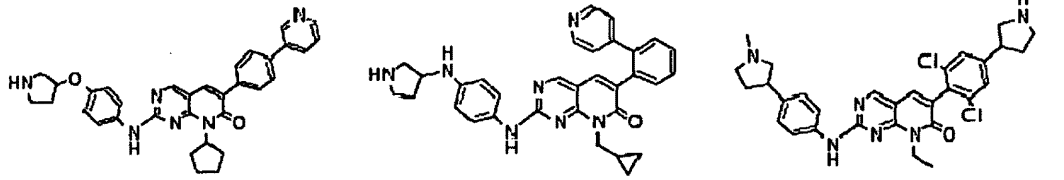
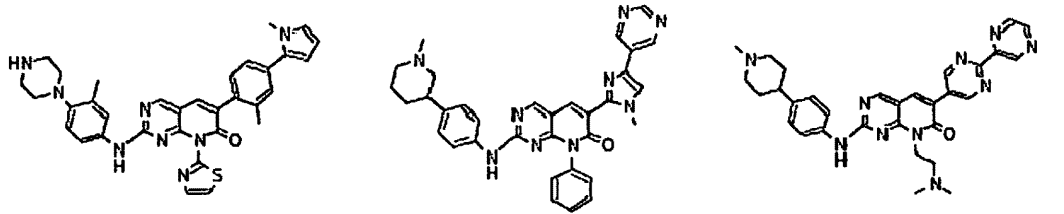
10

20

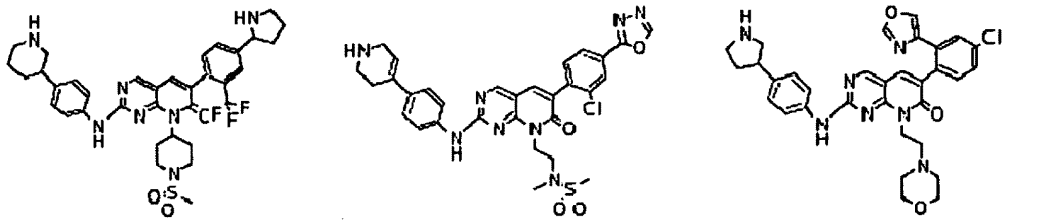
30

40

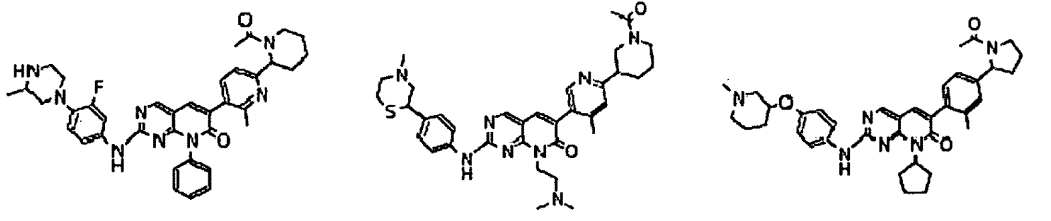
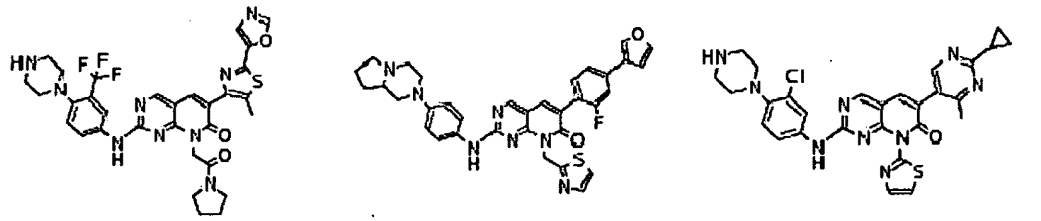




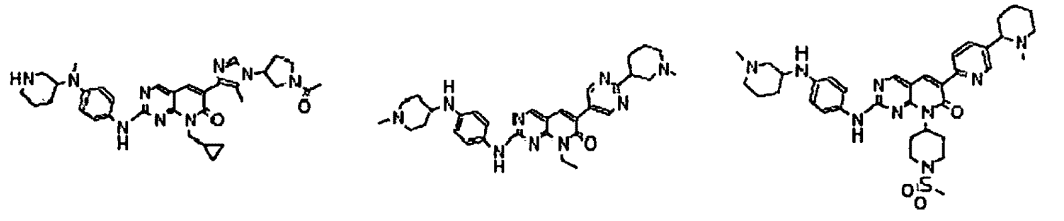
10



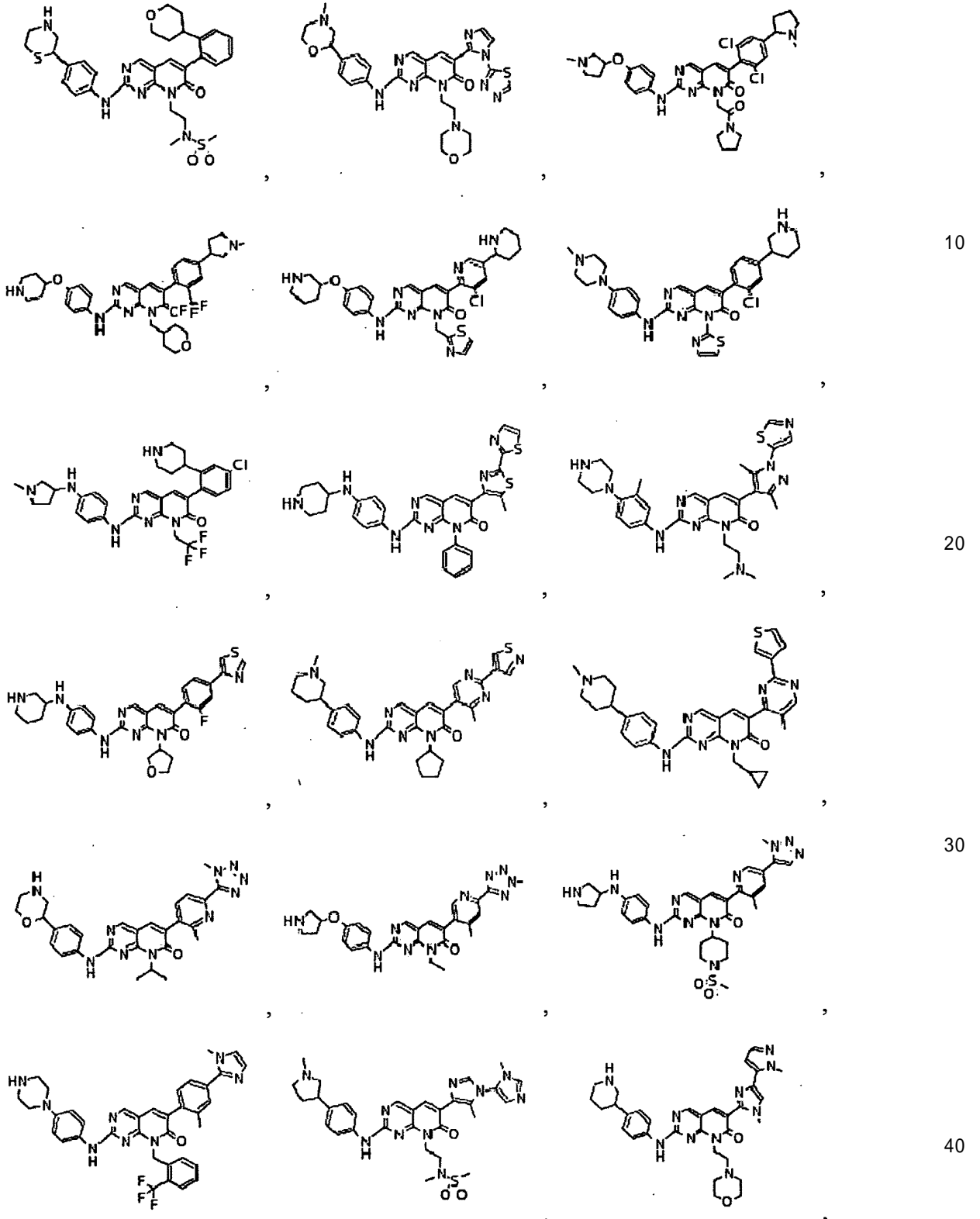
20

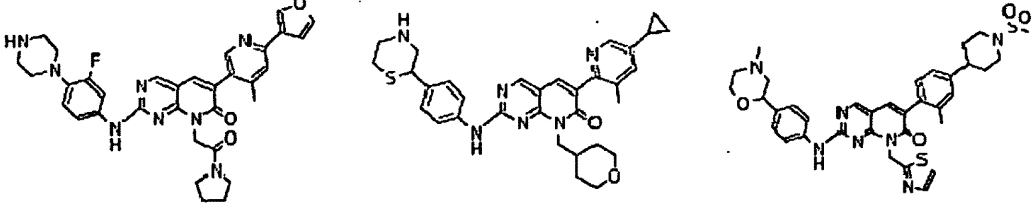
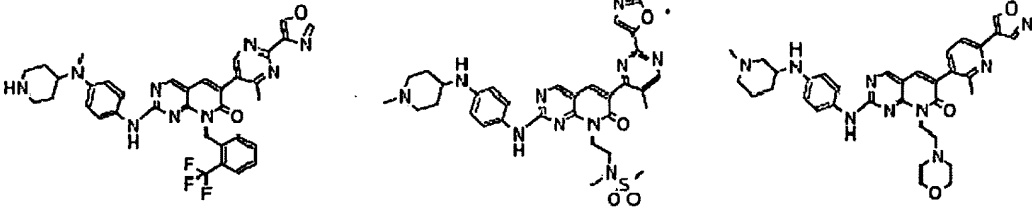
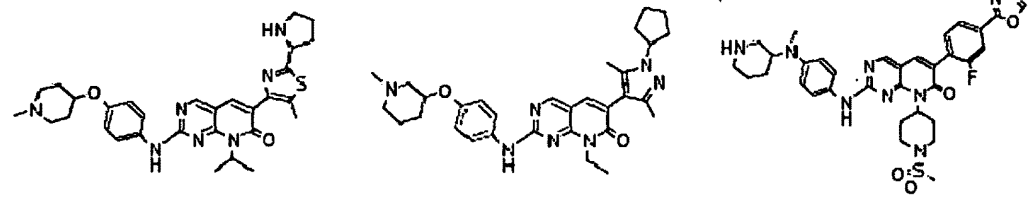
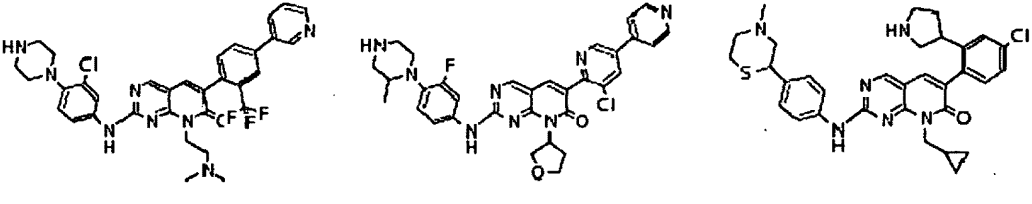
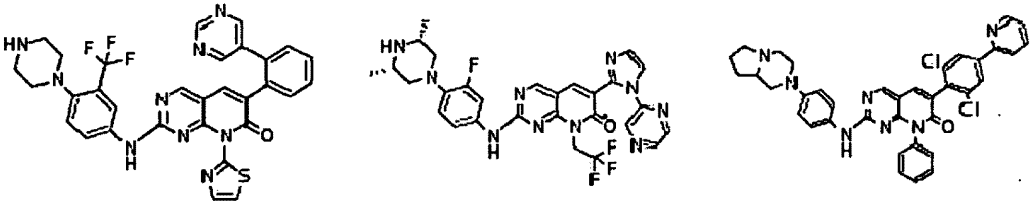
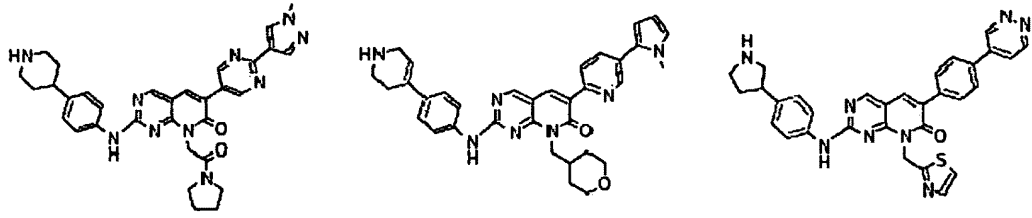


30



40



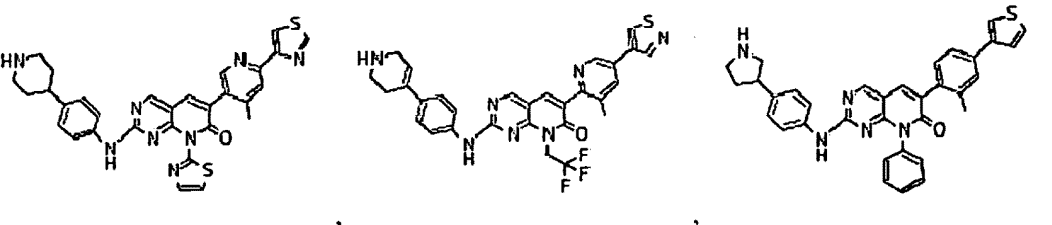
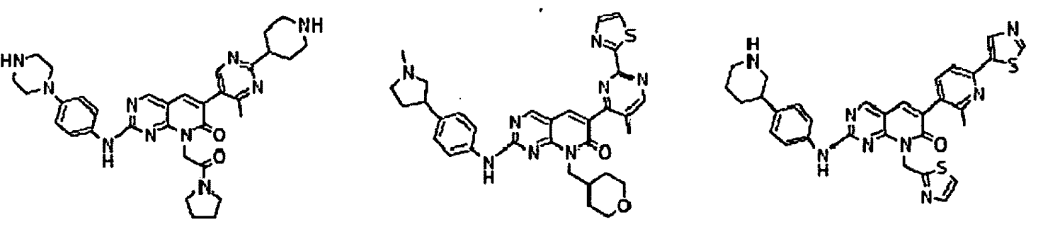
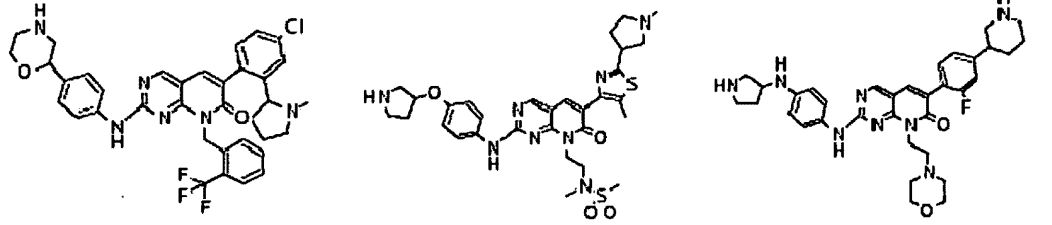
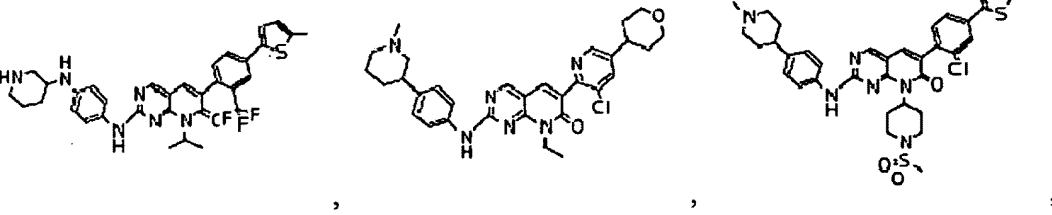
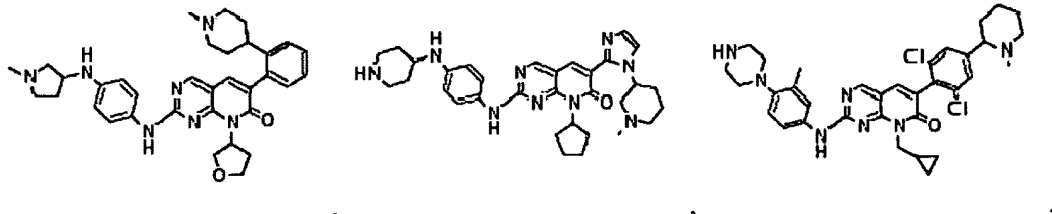
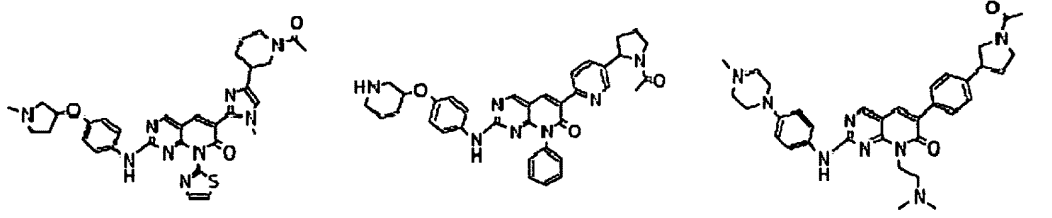


10

20

30

40

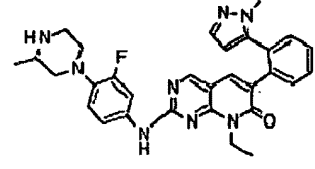
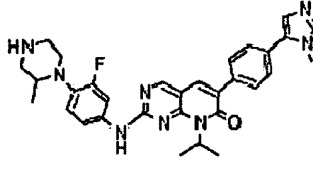
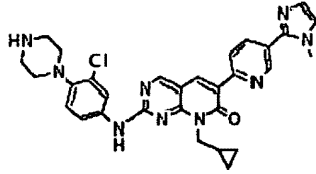
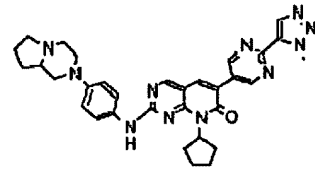
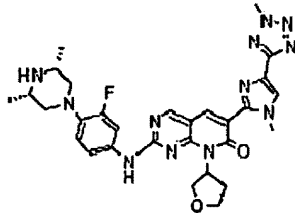
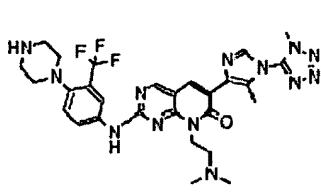


10

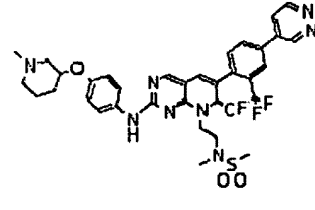
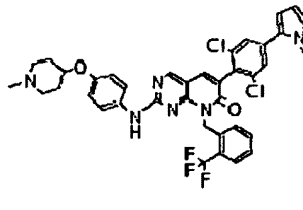
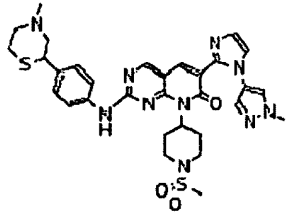
20

30

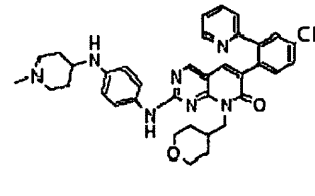
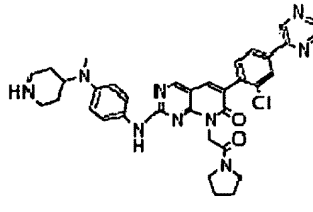
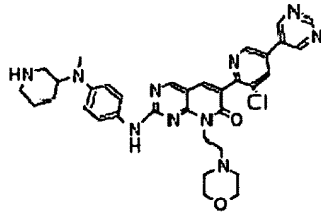
40



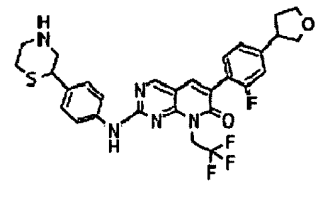
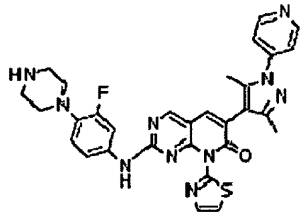
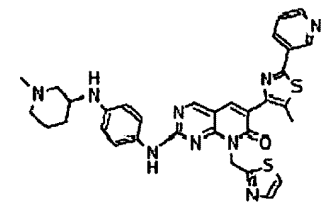
10



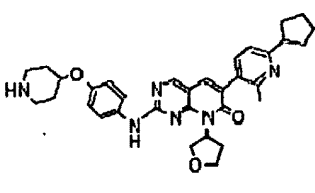
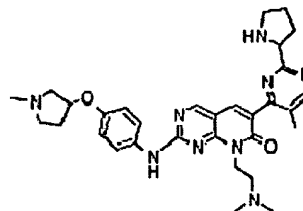
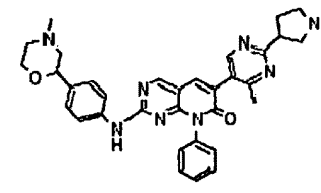
20

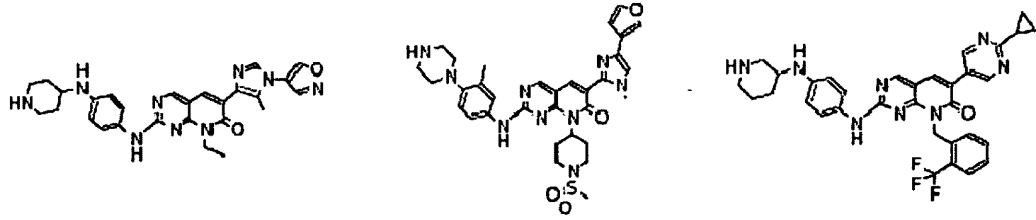
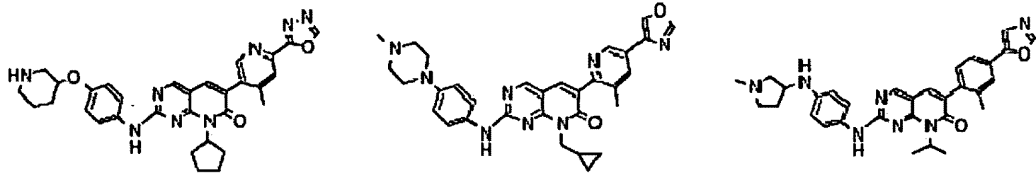


30

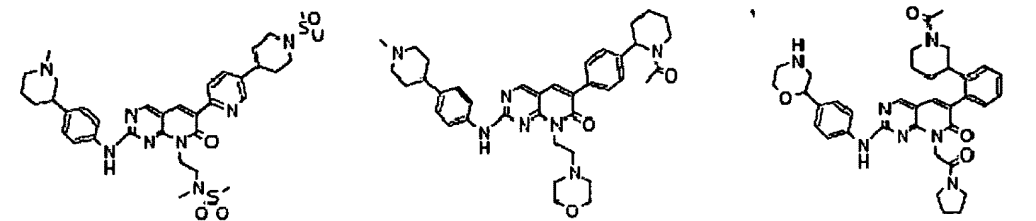


40

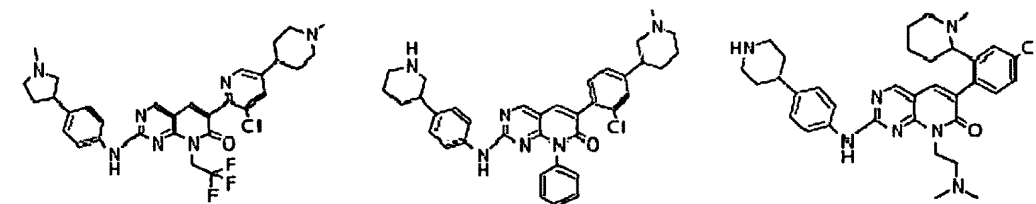
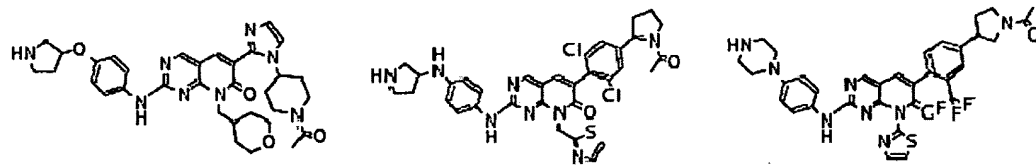




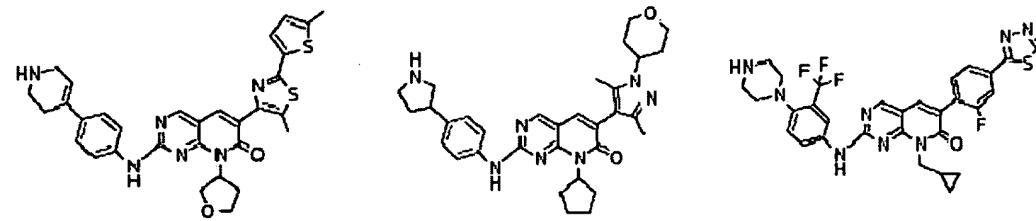
10



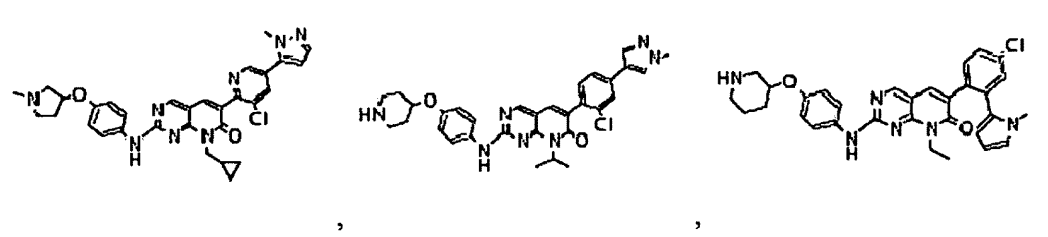
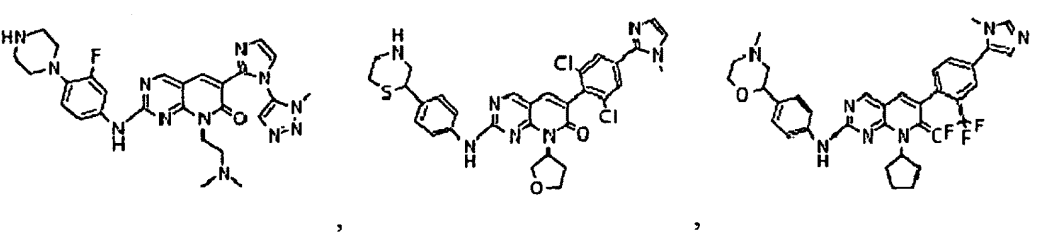
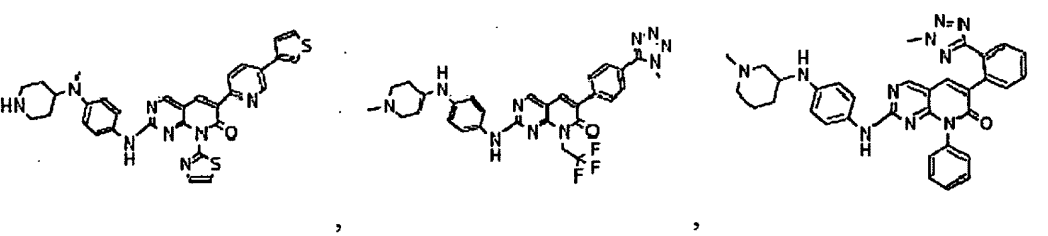
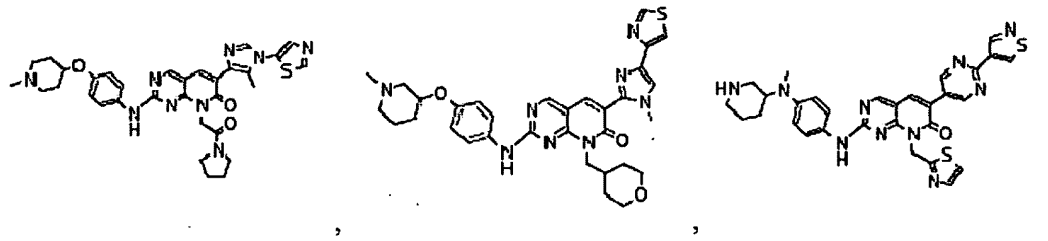
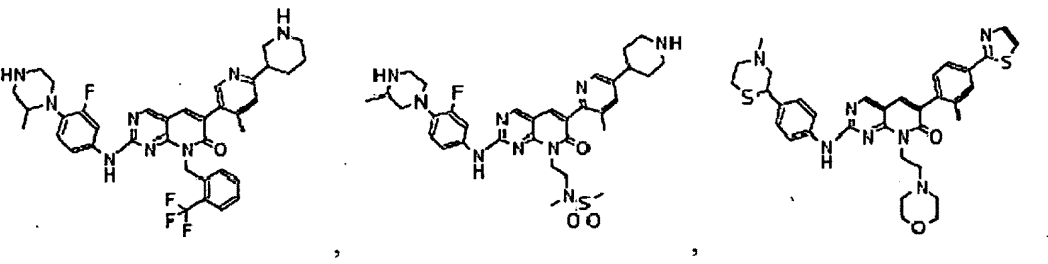
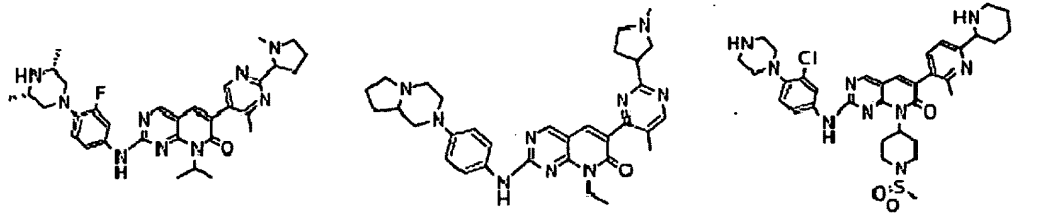
20



30



40

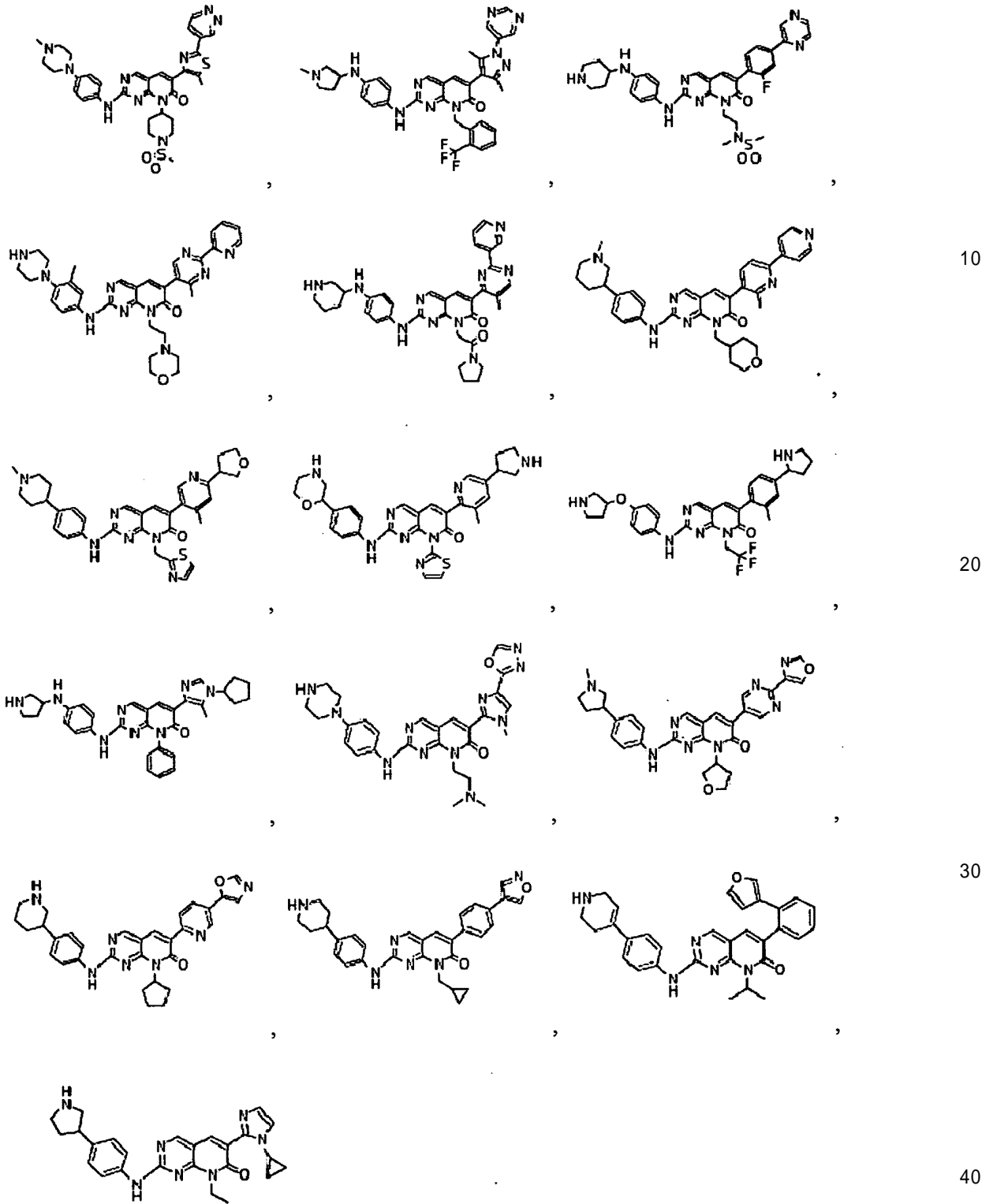


10

20

30

40

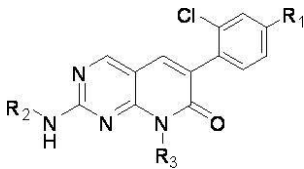


及び

又はその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、又はN - オキシドである。

【0177】

一態様は、構造：

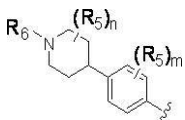


を有する化合物であり、ここで、

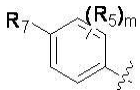
R_1 は R_1 の炭素原子を介してフェニル基に結合し、少なくとも一つの R_4 で置換されていてもよい5員又は6員のヘテロアリール基であり；

R_4 と R_5 はそれぞれ独立してハロゲン、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OH$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCF_2H$ 、 $-CF_3$ 、 $-SR^8$ 、 $-S(=O)R^9$ 、 $-S(=O)_2R^9$ 、 $-NR^{10}$ 、 $S(=O)_2R^9$ 、 $-S(=O)_2N(R^{10})_2$ 、 $-OR^{10}$ 、 $-C(=O)R^8$ 、 $-OC(=O)R^9$ 、 $-CO_2R^{10}$ 、 $-N(R^{10})_2$ 、 $-C(=O)N(R^{10})_2$ 、 $-NR^{10}C(=O)R^{10}$ 、 $-NR^{10}C(=O)OR^{10}$ 、 $-NR^{10}C(=O)N(R^{10})_2$ 、置換又は未置換アルキル、置換又は未置換ヘテロアルキル、置換又は未置換シクロアルキル、及び置換又は未置換ヘテロシクロアルキルから選択され；

R_2 は



又は



であり；

R_6 はH又は置換又は未置換アルキルであり；

n と m はそれぞれ独立して0から4の整数であり；

R_7 は置換又は未置換アルキル $-N(R_8)_2$ であり；

R_8 はH又は R_9 であり；

R_9 は置換又は未置換アルキル、置換又は未置換シクロアルキル、置換又は未置換ヘテロシクロアルキル、置換又は未置換アリール、又は置換又は未置換ヘテロアリールであり；

各 R_{10} は独立してH、置換又は未置換アルキル、置換又は未置換シクロアルキル、置換又は未置換ヘテロシクロアルキル、置換又は未置換アリール又は置換又は未置換ヘテロアリールであるか、又は2つの R_{10} はそれらが結合する原子と共に複素環を形成し；

R_3 は置換又は未置換アルキルであり；又はその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物又はN-オキシドである。

【0178】

他の実施態様では、 R_1 は R_1 の炭素原子を介してフェニル基に結合した5員ヘテロアリール基である。他の実施態様では、 R_1 は R_1 の炭素原子を介してフェニル基に結合した6員ヘテロアリール基である。更なる実施態様では、5員又は6員ヘテロアリール基は、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OH$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCF_2H$ 、 $-CF_3$ 、 $-SR^8$ 、 $-S(=O)R^9$ 、 $-S(=O)_2R^9$ 、 $-NR_{10}$ 、 $S(=O)_2R^9$ 、 $-S(=O)_2N(R_{10})_2$ 、 $-OR_{10}$ 、 $-C(=O)R^8$ 、 $-OC(=O)R^9$ 、 $-CO_2R_{10}$ 、 $-N(R_{10})_2$ 、 $-C(=O)N(R_{10})_2$ 、 $-NR_{10}C(=O)R_{10}$ 、 $-NR_{10}C(=O)OR_{10}$ 、 $-NR_{10}C(=O)N(R^{10})_2$ 、置換又は未置換アルキルから選択される少なくとも一つの R_4 で置換される。他の実施態様では、5-又は6員ヘテロアリール基は少なくとも一つの $C_1 - C_6$ アルキル基で置換される。他の実施態様では、 $C_1 - C_6$ アルキル基はメチル、エチル、 n -プロピル、イソ-プロピル、 n -ブチル、イソ-ブチル、又はtert-ブチルである。

【0179】

10

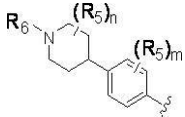
20

30

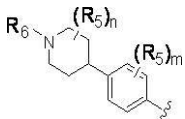
40

50

他の実施態様では、R₂は



であり；ここで、R₆はH、又はメチル、エチル、n-プロピル、イソ-プロピル、n-ブチル、イソ-プロピル、及びtert-ブチルから選択されるC₁-C₆アルキルである。他の実施態様ではR₂は



であり；ここでR₆はメチル、エチル、n-プロピル、イソ-プロピル、n-ブチル、イソ-プロピル、及びtert-ブチルから選択されるC₁-C₆アルキルである。更なる実施態様では、R₆はメチルである。更なる実施態様では、R₆はエチルである。他の更なる実施態様では、R₆はイソ-プロピルである。更に他の実施態様では、R₆は水素である。更なる実施態様では、R₅はハロゲンである。他の実施態様では、R₅はClである。更なる実施態様では、R₅はFである。他の更なる実施態様では、R₅はBrである。他の実施態様では、mは1であり、nは0である。他の実施態様では、mは0であり、nは0である。

10

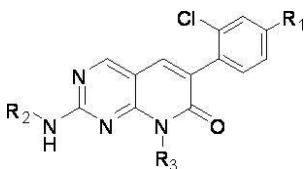
【0180】

一実施態様ではR₃はメチルである。他の実施態様では、R₃はエチルである。

20

【0181】

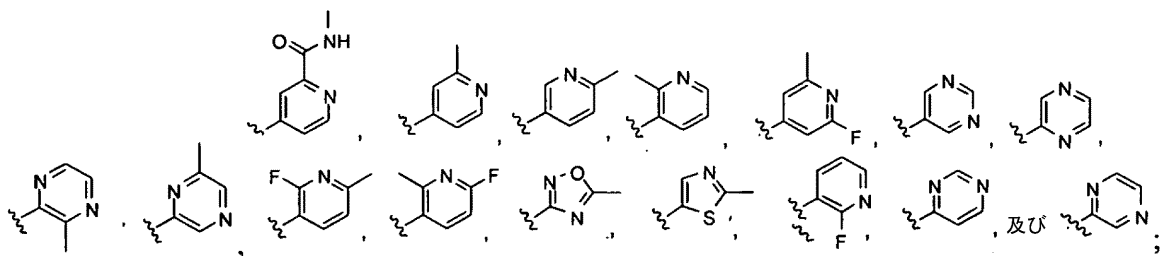
一態様は、構造：



を有する化合物で、ここで、

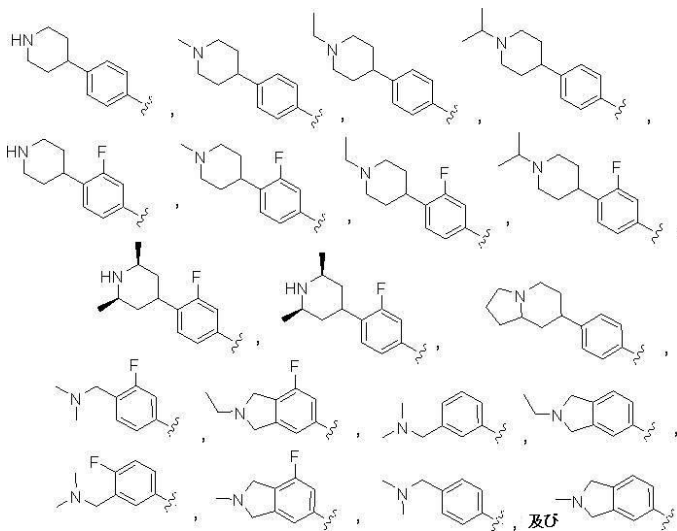
R₁は

30



から選択され、

R₂は



10

から選択され；かつ

R₃ はメチル又はエチルであり；又はその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物又はN - オキシドである。

【0182】

幾つかの実施態様では、PAK阻害剤は小分子である。ここで言及される場合、「小分子」はサイズが約5キロダルトン(kDa)未満の有機分子である。幾つかの実施態様では、小分子は、約4kDa、3kDa、約2kDa、又は約1kDa未満である。幾つかの実施態様では、小分子は約800ダルトン(Da)、約600Da、約500Da、約400Da、約300Da、約200Da、又は約100Daより小さい。幾つかの実施態様では、小分子は約4000g/molより小さく、約3000g/mol、2000g/molより小さく、約1500g/molより小さく、約1000g/molより小さく、約800g/molより小さく、又は約500g/molより小さい。幾つかの実施態様では、小分子は非高分子である。典型的には、小分子は、タンパク質、ポリペプチド、ポリヌクレオチド、オリゴヌクレオチド、多糖類、糖タンパク質、又はプロテオグリカンではないが、しかし約40までのアミノ酸のペプチドを含む。小分子の誘導体は、元の小分子と同じ構造的コアを共有する分子のことであるが、その分子は元の小分子から一連の化学反応によって調製される。一例として、小分子のプロドラッグはその小分子の誘導体である。小分子のアナログは元の小分子と同一の又は類似の構造的コアを共有する分子に言及し、そのアナログは、元の小分子と同様な又は関連した経路で、又は当該技術分野で認められた変形方法によって合成される。

20

30

【0183】

ある実施態様では、ここに記載された化合物は一又は複数のキラル中心を有する。従って、全ての立体異性体が本明細書で想定されている。多様な実施態様では、ここに記載された化合物は、光学活性又はラセミ体で存在する。ここに記載された化合物は、ラセミの、光学活性の、幾何異性の及び立体異性の形態、又はここに記載された治療的に有益な特性を有するそれらの組合せを網羅すると理解されるべきである。光学活性体の調製は何れかの適切な方法、例えば、非限定的例として、ラセミ体の再結晶法による分割により、光学活性な出発物質からの合成により、不斉合成により、又はキラル固定相を用いたクロマトグラフィ分離により達成される。幾つかの実施態様では、一又は複数の異性体の混合物が、ここに記載された治療的化合物として利用される。ある実施態様では、ここに記載された化合物は一又は複数のキラル中心を含む。これらの化合物は、エナンチオ選択的合成及び/又はエナンチオマー又はジアステレオマー混合物の分離を含む何れの方法によっても調製される。化合物及びそれらの異性体の分割は、非限定的例として、化学的方法、酵素的方法、分別結晶法、蒸留、クロマトグラフィなどを含む何れの方法によっても達成される。

40

【0184】

50

様々な実施態様では、ここに記載された薬学的に許容可能な塩は、非限定的例として、硝酸塩、塩化物、臭化物、リン酸塩、硫酸塩、酢酸塩、ヘキサフルオロリン酸塩、クエン酸塩、グルコン酸塩、安息香酸塩、プロピオン酸塩、酪酸塩、スルホサリチル酸塩、マレイン酸塩、ラウリン酸塩、リンゴ酸塩、フマル酸塩、コハク酸塩、酒石酸塩、アムソン酸塩、パモ酸塩、p - トルエンスルホン酸塩、メシル酸塩などを含む。更に、薬学的に許容可能な塩は、非限定的例として、アルカリ土類塩（例えば、カルシウム又はマグネシウム）、アルカリ金属塩（例えば、ナトリウム依存性の又はカルシウム）、アンモニウム塩などを含む。

【0185】

ここに記載された化合物は、また一又は複数の原子が同じ原子数を持つが原子質量又は質量数が通常天然に見出される原子質量又は質量数とは異なる原子で置換されている同位体標識化合物も含む。ここに記載される化合物へ含めるのに適した同位体の例は、限定するものではないが、 ^2H 、 ^3H 、 ^{11}C 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{36}Cl 、 ^{18}F 、 ^{123}I 、 ^{125}I 、 ^{13}N 、 ^{15}N 、 ^{15}O 、 ^{17}O 、 ^{18}O 、 ^{32}P 、 ^{35}S などを含む。幾つかの実施態様では、同位体標識された化合物は、薬剤及び/又は基質の組織分布研究に有用である。幾つかの実施態様では、重水素などの重い同位体での置換は、より大きな代謝安定性（例えば、増加したインビボ半減期又は減少した投与必要量）に由来するある種の治療的利益をもたらす。幾つかの実施態様では、陽電子放射同位体、例えば ^{11}C 、 ^{18}F 、 ^{15}O 及び ^{13}N による置換は、基質レセプター占有試験のための陽電子放出トポグラフィ（PET）研究に有用である。同位体標識化合物は、任意の適切な方法によって、又は、そうでなければ採用される非標識試薬に代えて、適切な同位体標識試薬を用いる方法により、調製される。

【0186】

ここに記載された化合物、及び異なる置換基を有するその他の関連化合物は、ここに記載の方法及び材料を用いて、例えばFieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis, Volumes 1-17 (John Wiley and Sons, 1991); Rodd's Chemistry of Carbon Compounds, Volumes 1-5 and Supplementals (Elsevier Science Publishers, 1989); Organic Reactions, Volumes 1-40 (John Wiley and Sons, 1991), Larock's Comprehensive Organic Transformations (VCH Publishers Inc., 1989), March, Advanced Organic Chemistry 4版, (Wiley 1992); Carey及びSundberg, Advanced Organic Chemistry 4版, Vols. A and B (Plenum 2000, 2001)、及びGreen及びWuts, Protective Groups in Organic Synthesis 3版, (Wiley 1999)（それらの全てはそのような開示について出典明示により援用する）に記載されたようにして合成される。ここに記載された化合物の一般的調製方法は、適当な試薬及び条件を用いて、ここに提供された式に見出される様々な置換基の導入に対して修正される。一指針として、次の合成法が利用される。

【0187】

ここに記載された化合物は、市販品として入手可能な化合物から出発して任意の適切な方法を用いて合成され、又はここに記載された手順を使用して調製される。

【0188】

求核試薬との求電子試薬の反応による共有結合の形成

ここに記載された化合物は、求電子試薬及び/又は求核試薬を用いて修飾されて、新たな官能基又は置換基を形成する。「共有結合及びその前駆体の例」と題する表Aは、共有結合及び共有結合を生じる前駆体官能基の選択された非限定的例の一覧を示す。表Aは、共有結合を与える求電子試薬と求核試薬の可能な組合せの多様性に対するガイダンスとして使用される。前駆体官能基は求電子群及び求核群として示される。

【0189】

10

20

30

40

表A: 共有結合とその前駆体の例

共有結合生成物	求電子試薬	求核試薬
カルボキサミド	活性化エステル	アミン/アニリン
カルボキサミド	アシルアジド	アミン/アニリン
カルボキサミド	ハロゲン化アシル	アミン/アニリン
エステル	ハロゲン化アシル	アルコール/フェノール
エステル	アシルニトリル	アルコール/フェノール
カルボキサミド	アシルニトリル	アミン/アニリン
イミン	アルデヒド	アミン/アニリン
ヒドラゾン	アルデヒド又はケトン	ヒドラジン
オキシム	アルデヒド又はケトン	ヒドロキシルアミン
アルキルアミン	ハロゲン化アルキル	アミン/アニリン
エステル	ハロゲン化アルキル	カルボン酸
チオエーテル	ハロゲン化アルキル	チオール
エーテル	ハロゲン化アルキル	アルコール/フェノール
チオエーテル	スルホン酸アルキル	チオール
エステル	スルホン酸アルキル	カルボン酸
エーテル	スルホン酸アルキル	アルコール/フェノール
エステル	無水物	アルコール/フェノール
カルボキサミド	無水物	アミン/アニリン
チオフェノール	ハロゲン化アリール	チオール
アリールアミン	ハロゲン化アリール	アミン
チオエーテル	アジリジン	チオール
ボロン酸エステル	ボロネート	グリコール
カルボキサミド	カルボン酸	アミン/アニリン
エステル	カルボン酸	アルコール
ヒドラジン	ヒドラジド	カルボン酸
N-アシル尿素又は無水物	カルボジイミド	カルボン酸
エステル	ジアゾアルカン	カルボン酸
チオエーテル	エポキシド	チオール
チオエーテル	ハロアセトアミド	チオール
アンモトリアジン	ハロトリアジン	アミン/アニリン
トリアジニルエーテル	ハロトリアジン	アルコール/フェノール

10

20

30

40

共有結合生成物	求電子試薬	求核試薬
アミジン	イミドエステル	アミン/アニリン
尿素	イソシアネート	アミン/アニリン
ウレタン	イソシアネート	アルコール/フェノール
チオ尿素	イソチオシアネート	アミン/アニリン
チオエーテル	マレイミド	チオール
亜リン酸エステル	ホスホラミダイト	アルコール
シリルエーテル	ハロゲン化シリル	アルコール
アルキルアミン	スルホン酸エステル	アミン/アニリン
チオエーテル	スルホン酸エステル	チオール
エステル	スルホン酸エステル	カルボン酸
エーテル	スルホン酸エステル	アルコール
スルホンアミド	ハロゲン化スルホニル	アミン/アニリン
スルホン酸エステル	ハロゲン化スルホニル	フェノール/アルコール

10

20

【0190】

保護基の使用

記載された反応において、反応におけるその望まれない関与を避けるために、反応性官能基、例えばヒドロキシ、アミノ、イミノ、チオ又はカルボキシ基を保護することが必要であり、これらの反応性官能基は最終製品に望まれる。保護基は反応性部分の幾つか又は全てをブロックするために、また保護基が除去されるまでそのような基が化学反応に関与するのを阻止するために使用される。幾つかの実施態様では、各保護基は異なる手段で除去可能であることが考えられる。全く異なる反応条件下で開裂される保護基は差次的除去の要求を満たす。

30

【0191】

幾つかの実施態様では、保護基は酸、塩基、還元条件（例えば、水素化分解）、及び/又は酸化条件によって除去される。トリチル、ジメトキシトリチル、アセタール及び *t*-ブチルジメチルシリルなどの基は酸に不安定で、水素化分解で除去可能である *Cbz* 基、及び塩基に不安定な *Fmoc* 基で保護されたアミノ基の存在下でカルボキシ及びヒドロキシ反応性部分を保護するために使用される。カルボン酸及びヒドロキシ反応性部分は、例えば、*t*-ブチルカルバメートなどの酸反応性の基又は酸及び塩基の双方に反応性であるが加水分解によって除去可能であるカルバメートでブロックされたアミンの存在下で、限定するものではないが、メチル、エチル及びアセチルなどの塩基反応性の基でブロックされる。

40

【0192】

幾つかの実施態様では、カルボン酸及びヒドロキシ反応性の部分はベンジル基のような加水分解的に除去可能な保護基でブロックされる一方、酸と水素結合が可能なアミノ基は *Fmoc* のような塩基反応性の基でブロックされる。カルボン酸反応性の部分はここで例示されるような単純なエステル化合物へ転換させることによって保護され、それはアルキルエステルへの変換を含み、又は 2, 4-ジメトキシベンジルのような酸化的に除去可能な保護基でブロックされる一方、共存するアミノ基はフッ化物で反応性のシリルカルバメートでブロックされる。

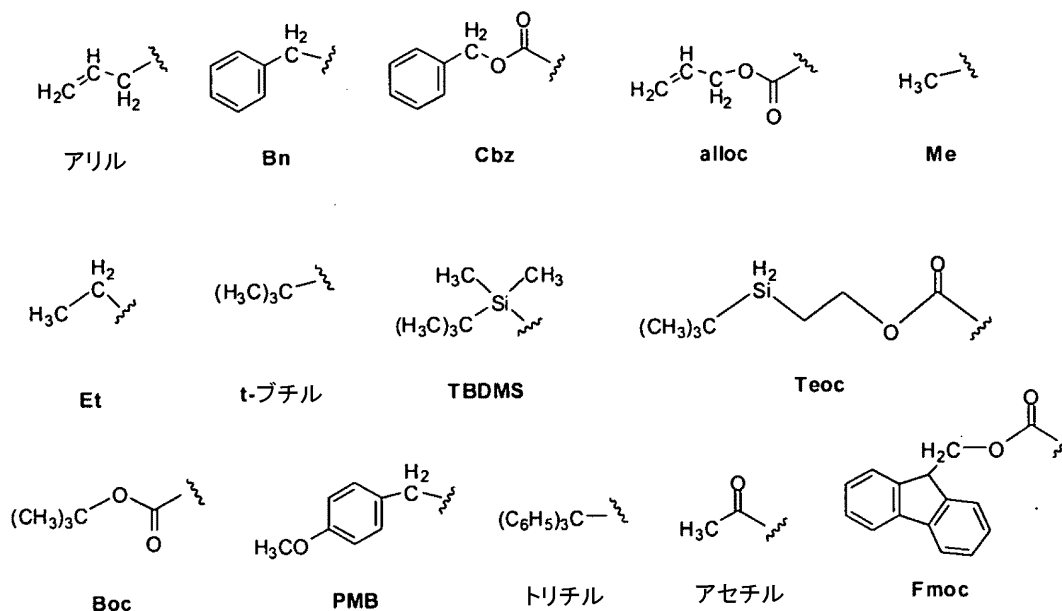
【0193】

50

アリルブロック基は、安定であり、続いて金属又はパイ酸触媒で除去されるから、酸 - 及び塩基 - 保護基の存在下で有用である。例えば、アリルでブロックされたカルボン酸は、酸反応性の *t*-ブチルカーバメート又は塩基反応性のアセトアミン保護基の存在下で Pd⁰ 触媒反応で脱保護される。また、保護基の他の形態は、化合物又は中間体が結合している樹脂である。残基が樹脂に結合している限り、その官能基はブロックされて、反応しない。一端樹脂から離れると、官能基は反応することができる。

【 0 1 9 4 】

典型的なブロック / 保護基は次から選択される：



10

20

【 0 1 9 5 】

他の保護基、加えて保護基の創製及びその除去へ適用可能な技術の詳細な説明は、その開示に対して出典明示によりここに援用される Greene 及び Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3版, John Wiley & Sons, New York, NY, 1999、及び Kocienski, *Protective Groups*, Thieme Verlag, New York, NY, 1994 に記載されている。

30

【 0 1 9 6 】

特定の定義

ここで使用される場合、「治療」、「治療する (treat)」、又は「治療する (treating)」という用語は治療的利益及び / 又は予防的利益を達成することを含む。治療的利益とは、根底にある障害又は治療されている症状の根絶又は改善を含むことを意味する。例えば、ハンチントン病の個体において、治療的利益は病気の進行の軽減又は部分的及び / 又は完全な停止、又は病気の部分的又は完全な逆転を含む。また、治療的利益は根底にある状態と関連した一又は複数の生理学上の又は心理学上の徴候の根絶又は改善でも達成され、例えば、患者が依然としてその病気に罹患している事実にも拘わらず、ある改善が患者に観察される。例えば、てんかんを患っている個体において、治療的利益は発作の軽減又は部分的及び / 又は完全な停止、又は発作頻度の低減を含む。治療の予防的利益は、症状の阻止、症状の進行の遅延、又は症状の起こり易さの低減を含む。ここにおいて、「治療」、「治療する (treat)」、又は「治療する (treating)」は予防を含む。

40

【 0 1 9 7 】

ここで使用される場合、「異常なスパインサイズ」なる語句は、同一年齢の正常な個体 (例えば、マウス、ラット又はヒト) における同一の脳領域 (例えば、CA1 領域、前頭前野皮質) におけるスパイン体積又は表面積に対して有意に外れる CNS 疾患と関連した樹状突起スパイン体積又は樹状突起スパイン表面積 (例えば、スパイン頭部及び / 又はスパイン首部の体積又は表面積) を表す；そのような異常性は、例えば、組織試料、適切な

50

動物モデル、死体分析、又は他のモデル系を含む方法によって、適当であると決定される。

【0198】

「欠陥のあるスパイン形態」又は「異常なスパイン形態」又は「異常なスパイン形態」なる語句は、同じ年齢の正常な個体（例えば、マウス、ラット又はヒト）における同一の脳領域で観察される樹状突起スパイン形状、体積、表面積、長さ、幅（例えば、ネック直径）、スパイン頭部直径、スパイン頭部体積、スパイン頭部表面積、スパイン密度、成熟スパインの未成熟スパインに対する比、スパイン体積のスパイン長に対する比等に対する、CNS疾患と関連した異常な樹状突起スパイン形状、体積、表面積、長さ、幅（例えば、ネック直径）、スパイン密度、成熟スパインの未成熟スパインに対する比、スパイン体積のスパイン長に対する比等を意味する；そのような異常性又は欠陥は、例えば、組織試料、関連した動物モデル、死体分析又は他のモデル系を含む方法によって適当であると決定される。

10

【0199】

「異常なスパイン機能」又は「欠陥のあるスパイン機能」又は「異常なスパイン機能」なる語句は、樹状突起スパインが、同一年齢の正常な個体における同一の脳領域中での樹状突起スパインと比べて、CNS疾患と関連した刺激依存性の形態的又は機能的変化（例えば、AMPA及び/又はNMDAレセプター、LTP、LTD等の活性化後の）を受ける欠陥を表す。スパイン機能における「欠陥」は、例えば、樹状突起スパイン可塑性の低下、（例えば、樹状突起スパイン形態又は樹状突起スパイン中でのアクチン再配列における異常に小さな変化）、又は樹状突起可塑性の過剰レベル、（例えば、樹状突起スパイン形態又は樹状突起スパイン中におけるアクチン再配列の異常に大きな変化）を含む。そのような異常性又は欠陥は、例えば、組織試料、適切な動物モデル、死体分析又は他のモデル系を含む方法によって適当であると決定される。

20

【0200】

「異常なスパイン運動性」なる語句は、CNS疾患と関連した樹状突起スパインの、同一年齢の正常な個体における同一の脳領域における樹状突起スパインと比べての、顕著に低い又は高い動きを表す。スパイン形態（例えば、スパイン長さ、密度など）又はシナプス可塑性又はシナプス機能（例えば、LTP、LTDなど）又はスパイン運動性における何らかの欠陥は、例えば、前頭皮質、海馬、扁桃体、CA1領域、前頭前野皮質などを含む脳の如何なる領域でも生じる。そのような異常性又は欠陥は、例えば組織試料、関連した動物モデル、死体分析又は他のモデル系を含む方法によって、適当であると決定される。

30

【0201】

ここで使用される場合、「生物学的に活性な」なる語句は生物システム及び/又は生物において活性を有する任意の物質の特徴を表す。例えば、生物に投与されたときに、その生物に生物学的効果を持つ物質は生物学的に活性であると考えられる。特定の実施態様では、タンパク質又はポリペプチドが生物学的に活性である場合、該タンパク質又はポリペプチドの少なくとも一つの生物学的活性を共有するそのタンパク質又はポリペプチドの一部は、典型的には「生物学的に活性な」部分と称される。

40

【0202】

ここに記載されるように、CNS疾患は脊髄又は脳の何れかに悪影響を及ぼす場合がある疾患である。例としてのみ挙げるならば、CNS疾患は、統合失調症、精神病、統合失調感情障害、統合失調症様、アルツハイマー病、加齢性認知機能低下、軽度認知障害、閉経に付随する認知機能低下、パーキンソン病、ハンチントン病、薬物乱用及び薬物依存症、脆弱X、レット症候群、アンジェルマン症候群、アスペルガー症候群、自閉症、自閉症スペクトラム障害、神経線維腫症I、神経線維腫症II、結節性硬化症、臨床的鬱病、双極性障害、躁病、てんかん、精神遅滞、ダウン症候群、ニーマン・ピック病、海綿状脳症、ラフォラ病、メープルシロップ尿症、母性フェニルケトン尿症、異型高フェニルアラニン血症、全般性不安障害、ターナー症候群、ロウ症候群、強迫性障害、パニック障害、恐

50

怖症、外傷後ストレス障害、神経性食欲不振症、及び神経性過食症を含む。

【0203】

ここで使用される場合、精神遅滞は、顕著に障害性の認知機能及び適応行動における欠損で特徴付けられる障害である。例としてのみ挙げるならば、精神遅滞は、ダウン症候群、胎児アルコール症候群、クラインフェルター症候群、先天性甲状腺不全、ウイリアムス症候群、スミス-レムリ-オピッツ症候群、プレイダーウイリ症候群、レラン-マクダーミド症候群、モワット-ウイルソン症候群、繊毛関連疾患又はロウ症候群である。

【0204】

ここで使用される場合、「皮質下認知症」なる用語は、ハンチントン病に関係した症状（例えば、計画、認知的柔軟性、抽象的思考、ルール習得能力、適切な行動開始、不適切な行動禁止のような実行機能における欠損；短期間の記憶欠損、長期間の記憶困難、エピソード（人生の記憶）、操作（どのように行動を実行するかの記憶）及び仕事の記憶など）における欠損のような記憶欠損を表す。ある例では、「認知症への進行」は神経心理学上の又は行動上の試験で特定され、追跡され又は診断される。他の例では、「認知症への進行」は、神経画像処理又は脳スキャンによって特定され、追跡され又は診断される。

10

【0205】

ここで使用される場合、「有効量」なる用語は、全身性に投与されたときに、有益な又は所望の結果、例えば、有益な又は所望の臨床的結果又は増強された認知、記憶、気分又は他の所望の効果を発揮するのに十分な量である。有効量はまた予防的効果を生じる量、例えば、CNS疾患と関連した病理学上の又は望ましくない症状の発現を遅らせ、減らし又は消滅させる量である。有効量は場合によっては一又は複数の投与で投与される。治療の観点から、ここに記載された組成物の「有効量」は、例えば、認知症へ向かう認知機能低下、精神遅滞などのCNS疾患の進行を緩和し、軽減し、改善し、安定化し、逆転し又は遅らせるために十分な量である。「有効量」は、単独で又は疾病又は疾患を治療するために使用される一又は複数の薬剤と併せて用いられる任意のPAK阻害剤を含む。ここに記載される治療剤の「有効量」は、患者の主治医又は他の医療提供者によって決定されるであろう。治療的有效量がどうなるかに影響する因子は、PAK阻害剤の吸収プロファイル（例えば、その脳内への取り込み速度）、病気の開始から経過した時間、及び年齢、身体的状態、他の病的状態の存在、及び治療を受けている個体の栄養状態を含む。加えて、患者が受けている他の投薬、例えば、PAK阻害薬と組合せて用いられる抗鬱剤は、投与されるべき治療薬の治療的有效量の決定に典型的に影響するであろう。

20

30

【0206】

ここで使用される場合、「阻害剤」なる用語は、標的分子、例えばp21活性化キナーゼの一又は複数の生物学的活性を阻害することができる（部分的阻害又はアロステリック阻害を含む）分子を表す。阻害剤は、例えば、標的分子の活性を弱め又は抑制し、及び/又はシグナル伝達を弱め又は抑制することによって作用する。幾つかの実施態様では、ここに記載されたPAK阻害剤は、一又は複数のPAKの実質的に完全な阻害を引き起こす。幾つかの実施態様では、「部分的阻害剤」なる語句は、例えば標的分子の活性を部分的に弱め又は抑制することによって、及び/又はシグナル伝達を部分的に弱め又は抑制することによって、部分的応答を誘発することができる分子を表す。ある例では、部分的阻害剤は阻害剤の空間的配置、電子的特性又は幾つかの他の物理化学的及び/又は生物学的特性を模倣する。ある例では、阻害剤の高いレベルの存在下で、部分的阻害剤は標的分子の占有に対して阻害剤と競合し、阻害剤単独に対して、有効性の低下をもたらす。幾つかの実施態様では、ここに記載されたPAK阻害剤は、一又は複数のPAKの部分的阻害剤である。幾つかの実施態様では、ここに記載されたPAK阻害剤はPAKのアロステリック分子である。幾つかの実施態様では、ここに記載されたPAK阻害剤は、PAKのp21結合ドメインをブロックする。幾つかの実施態様では、ここに記載されたPAK阻害剤は、PAKのATP結合部位をブロックする。幾つかの実施態様では、PAK阻害剤は「I型」キナーゼ阻害剤である。ある実施態様では、PAK阻害剤はPAKをその不活性コンホメーションで安定化する。幾つかの実施態様では、PAK阻害剤はPAKの「DFG

40

50

- 外」コンホメーションを安定化する。

【0207】

幾つかの実施態様では、PAK阻害剤は、PAKと少なくとも一つのその天然の結合相手（例えば、CdC42又はRac）の間の結合を弱め、破壊し、及び/又は除去する。ある例では、PAKと少なくとも一つのその天然の結合相手の間の結合は、PAK阻害剤の存在下よりも、PAK阻害剤の不存在下において、より強い（例えば、90%、80%、70%、60%、50%、40%、30%又は20%）。あるいは、又は追加的に、PAK阻害剤は、例えば、直接的に触媒部位に結合することによって、又は例えば、触媒部位が基質に接近できないようになるようにPAKのコンホメーションを変えることによって、PAKのホストランスメラーゼ活性を阻害する。幾つかの実施態様では、PAK阻害剤は、少なくとも一つのその標的基質、例えば、LIMキナーゼ1（LIMK1）、ミオシン軽鎖キナーゼ（MLCK）、コルタクチンを；又はそれ自身を、リン酸化する能力を阻害する。PAK阻害剤は、無機及び/又は有機化合物を含む。

10

【0208】

幾つかの実施態様では、ここに記載されたPAK阻害剤は樹状突起スパイン長を増加させる。幾つかの実施態様では、ここに記載されたPAK阻害剤は樹状突起スパイン長を減少させる。幾つかの実施態様では、ここに記載されたPAK阻害剤は樹状突起ネック直径を増加させる。幾つかの実施態様では、ここに記載されたPAK阻害剤は樹状突起ネック直径を減少させる。幾つかの実施態様では、ここに記載されたPAK阻害剤は樹状突起スパイン頭部直径を増加させる。幾つかの実施態様では、ここに記載されたPAK阻害剤は、樹状突起スパイン頭部直径を減少させる。幾つかの実施態様では、ここに記載されたPAK阻害剤は樹状突起スパイン頭部体積を増加させる。幾つかの実施態様では、ここに記載されたPAK阻害剤は樹状突起スパイン頭部体積を減少させる。幾つかの実施態様では、ここに記載されたPAK阻害剤は樹状突起スパイン表面積を増加させる。幾つかの実施態様では、ここに記載されたPAK阻害剤は樹状突起スパイン表面積を減少させる。幾つかの実施態様では、ここに記載されたPAK阻害剤は樹状突起スパイン密度を増加させる。幾つかの実施態様では、ここに記載されたPAK阻害剤は樹状突起スパイン密度を減少させる。幾つかの実施態様では、ここに記載されたPAK阻害剤はキノコ形状の突起スパインの数を増加させる。幾つかの実施態様では、ここに記載されたPAK阻害剤はキノコ形状の突起スパインの数を減少させる。

20

30

【0209】

幾つかの実施態様では、ここに記載の方法に適したPAK阻害剤は直接的PAK阻害剤である。幾つかの実施態様では、ここに記載の方法に適したPAK阻害剤は間接的PAK阻害剤である。幾つかの実施態様では、ここに記載の方法に適したPAK阻害剤はPAK活性を、約1.1倍～約100倍、例えば、約1.2倍、1.5倍、1.6倍、1.7倍、2.0倍、3.0倍、5.0倍、6.0倍、7.0倍、8.5倍、9.7倍、10倍、12倍、14倍、15倍、20倍、30倍、40倍、50倍、60倍、70倍、90倍、95倍、又はPAK活性の基本的レベルに対して約1.1倍～約100倍の間の任意の他の量だけ減少させる。幾つかの実施態様では、PAK阻害剤は可逆的なPAK阻害剤である。他の実施態様では、PAK阻害剤は非可逆的PAK阻害剤である。直接的PAK阻害剤はCNS疾患を治療するための医薬の製造に使用されてもよい。

40

【0210】

幾つかの実施態様では、ここに記載の方法に使用されるPAK阻害剤は、PAK活性に対する100µM未満のインピトロED₅₀（例えば、10µM未満、5µM未満、4µM未満、3µM未満、1µM未満、0.8µM未満、0.6µM未満、0.5µM未満、0.4µM未満、0.3µM未満、0.2µM未満、0.1µM未満、0.08µM未満、0.06µM未満、0.05µM未満、0.04µM未満、0.03µM未満、0.02µM未満、0.01µM未満、0.0099µM未満、0.0098µM未満、0.0097µM未満、0.0096µM未満、0.0095µM未満、0.0094µM未満、0.0093µM未満、0.0092µM未満又は0.0090µM未満）を有する

50

。

【0211】

幾つかの実施態様では、ここに記載の方法に使用されるPAK阻害剤は、PAK活性に対する100 μ M未満のインビトロED₅₀（例えば、10 μ M未満、5 μ M未満、4 μ M未満、3 μ M未満、1 μ M未満、0.8 μ M未満、0.6 μ M未満、0.5 μ M未満、0.4 μ M未満、0.3 μ M未満、0.2 μ M未満、0.1 μ M未満、0.08 μ M未満、0.06 μ M未満、0.05 μ M未満、0.04 μ M未満、0.03 μ M未満、0.02 μ M未満、0.01 μ M未満、0.0099 μ M未満、0.0098 μ M未満、0.0097 μ M未満、0.0096 μ M未満、0.0095 μ M未満、0.0094 μ M未満、0.0093 μ M未満、0.0092 μ M未満又は0.0090 μ M未満）を有する

10

。

【0212】

ここで使用される場合、シナプス機能はシナプス伝達及び/又はシナプス可塑性を表し、シナプス可塑性の安定化を含む。ここで使用される場合、「シナプス可塑性の欠陥」又は「異常なシナプス可塑性」は、そのシナプスの刺激に引続く異常なシナプス可塑性を表す。幾つかの実施態様では、シナプス可塑性の欠陥はLTPの減少である。幾つかの実施態様では、シナプス可塑性の欠陥はLTDの増加である。幾つかの実施態様では、シナプス可塑性の欠陥は迷走性の（例えば、揺らいでいる、ランダムに増加している又は減少している）シナプス可塑性である。ある例では、シナプス可塑性の尺度はLTP及び/又はLTD（例えば、シータバースト刺激、LTPへの高周波刺激、LTDへの低周波（例えば、1Hz）刺激によって誘発される）、及び安定化後のLTP及び/又はLTDである。幾つかの実施態様では、LTP及び/又はLTDの安定化は、前頭皮質、海馬、前頭前野皮質、扁桃体又はそれらの任意の組合せを含む脳の任意の領域で生ずる。

20

【0213】

ここで使用される場合、「シナプス可塑性の安定化」は、誘導（例えば、シータバースト刺激、LTPへの高周波刺激、LTDへの低周波（例えば1Hz）刺激）に続く安定なLTP又はLTDを表す。

【0214】

「シナプス伝達の異常な安定化」（例えば、LTP又はLTDの異常な安定化）は、誘導パラダイム（例えば、シータバースト刺激、LTPへの高周波刺激、LTDへの低周波（例えば、1Hz）刺激による）又は薬理的又は電気生理学的手段による長期間の脆弱性に続くシナプス伝達の安定なベースラインの確立の失敗を表す。

30

【0215】

ここで使用される場合、「シナプス伝達」又は「ベースラインシナプス伝達」は、正常な個体（例えば、CNS疾患を患っていない個体）の、又は正常な個体の動物モデルに対して予測された、EPSP及び/又はIPSP振幅及び周波数、ニューロンの興奮性、又は集合スパイク域値を表す。ここで使用される場合、「異常なシナプス伝達」又は「欠陥のあるシナプス伝達」は、正常な個体の、又は正常な個体の動物モデルに対して予測された、シナプス伝達に比べたシナプス伝達の何らかの偏差を表す。幾つかの実施態様では、CNS疾患を患っている個体は、正常な個体の又は正常な個体の動物モデルについて予測されたベースラインシナプス伝達に比べて、ベースラインシナプス伝達の減少であるベースラインシナプス伝達の欠陥を有する。幾つかの実施態様では、CNS疾患を患っている個体は、正常な個体の又は正常な個体の動物モデルについて予測されたベースラインシナプス伝達に比べて、ベースラインシナプス伝達の増加であるベースラインシナプス伝達の欠陥を有する。

40

【0216】

ここで使用される場合、「感覚運動ゲーティング」は、例えば、プレパルス抑制（PPI）及び/又はヒト驚愕反応慣れの測定で評価される。幾つかの実施態様では、感覚運動ゲーティングの欠陥は、感覚運動ゲーティングの欠損である。幾つかの実施態様では、感覚運動ゲーティングの欠陥は、感覚運動ゲーティングの増進である。

50

【0217】

ここで使用される場合、「異常なシナプス可塑性の正常化」は、CNS疾患を患っているか、その疑いがあるか又は罹り易い個体において、正常な個体の又は正常な個体の動物モデルについて予測されたシナプス可塑性と実質的に同一であるシナプス可塑性のレベルへの異常なシナプス可塑性の変化を表す。ここで使用される場合、実質的な同一は、例えば、正常な個体で測定されたシナプス可塑性の約90%～約110%、又は正常な個体の動物モデルから予測されるレベルへを意味する。他の実施態様では、実質的な同一は、例えば、正常な個体で測定されたシナプス可塑性の約80%～約120%、又は正常な個体の動物モデルから予測されるレベルへを意味する。更に他の実施態様では、実質的な同一は、例えば、正常な個体で測定された、又は正常な個体の動物モデルから予測されるシナプス可塑性の約70%～約130%を意味する。ここで使用される場合、「異常なシナプス可塑性の部分的正常化」は、CNS疾患を患っているか、その疑いがあるか又は罹り易い個体における異常なシナプス可塑性の、正常な個体の、又は正常な個体の動物モデルから予測される可塑性に傾く何れかの変化を表す。ここで使用される場合、「部分的に正常化されたシナプス可塑性」又は「部分的に正常なシナプス可塑性」は、正常な個体の、又は正常な個体の動物モデルから予測されるシナプス可塑性の、例えば、±約25%、±約35%、±45%、±約55%、±約65%又は±約75%である。幾つかの実施態様では、CNS疾患を患っているか、その疑いがあるか又は罹り易い個体における異常なシナプス可塑性の正常化又は部分的正常化は、異常なシナプス可塑性が、正常な個体の又は正常な個体の動物モデルから予測されるシナプス可塑性より高い場合に、異常なシナプス可塑性を低下させることである。幾つかの実施態様では、CNS疾患を患っているか、その疑いがあるか又は罹り易い個体における異常なシナプス可塑性の正常化又は部分的正常化は、異常なシナプス可塑性が、正常な個体の又は正常な個体の動物モデルから予測されるシナプス可塑性より低い場合に、異常なシナプス可塑性を増加させることである。幾つかの実施態様では、CNS疾患を患っているか、その疑いがあるか又は罹り易い個体におけるシナプス可塑性の正常化又は部分的正常化は、正常な個体の又は正常な個体の動物モデルから予測されるシナプス可塑性と比較して、迷走性の（例えば、揺らいでいる、ランダムに増加している又は減少している）シナプス可塑性から正常な（例えば、安定な）又は部分的に正常な（例えば、より揺らぎの少ない）シナプス可塑性への変化である。幾つかの実施態様では、CNS疾患を患っているか、その疑いがあるか又は罹り易い個体におけるシナプス可塑性の正常化又は部分的正常化は、正常な個体の又は正常な個体の動物モデルから予測されるシナプス可塑性と比較して、非安定化シナプス可塑性から正常な（例えば、安定な）又は部分的に正常な（例えば、部分的に安定な）シナプス可塑性への変化である。

10

20

30

【0218】

ここで使用される場合、「異常なベースラインシナプス伝達の正常化」は、CNS疾患を患っているか、その疑いがあるか又は罹り易い個体における異常なベースラインシナプス伝達の、正常な個体の又は正常な個体の動物モデルから予測されるベースラインシナプス伝達と実質的に同一のベースラインシナプス伝達のレベルへの変化を表す。ここで使用される場合、実質的に同一は、正常な個体で測定された、又は正常な個体の動物モデルから予測されるベースラインシナプス伝達の、例えば、約90%～約110%を意味する。他の実施態様では、実質的に同一は、正常な個体で測定された、又は正常な個体の動物モデルから予測されるベースラインシナプス伝達の、例えば、約80%～約120%を意味する。更に他の実施態様では、実質的に同一は、正常な個体で測定された、又は正常な個体の動物モデルから予測されるベースラインシナプス伝達の、例えば、約70%～約130%を意味する。ここで使用される場合、「異常なベースラインシナプス伝達の部分的正常化」は、CNS疾患を患っているか、その疑いがあるか又は罹り易い個体において、異常なベースラインシナプス伝達の、正常な個体の、又は正常な個体の動物モデルから予測されるベースラインシナプス伝達へ傾く何れかの変化を表す。ここで使用される場合、「部分的に正常化されたベースラインシナプス伝達」又は「部分的に正常なベースライ

40

50

ンシナプス伝達」は、正常な個体の測定された、又は正常な個体の動物モデルから予測されるベースラインシナプス伝達の、例えば、±約25%、±約35%、±約45%、±約55%、±約65%又は±約75%である。幾つかの実施態様では、CNS疾患を患っているか、その疑いがあるか又は罹り易い個体における異常なベースラインシナプス伝達の正常化又は部分的正常化は、異常なベースラインシナプス伝達が正常な個体の、又は正常な個体の動物モデルから予測されるベースラインシナプス伝達より高い場合、異常なベースラインシナプス伝達を低下させることである。幾つかの実施態様では、CNS疾患を患っているか、その疑いがあるか又は罹り易い個体における異常なベースラインシナプス伝達の正常化又は部分的正常化は、異常なベースラインシナプス伝達が正常な個体の、又は正常な個体の動物モデルから予測されるベースラインシナプス伝達より低い場合、異常なベースラインシナプス伝達を増加させることである。幾つかの実施態様では、CNS疾患を患っているか、その疑いがあるか又は罹り易い個体におけるベースラインシナプス伝達の正常化又は部分的正常化は、迷走性の（例えば、揺らいでいる、ランダムに増加している又は減少している）ベースラインシナプス伝達から、正常な個体の、又は正常な個体の動物モデルから予測されるベースラインシナプス伝達と比べて正常な（例えば安定な）又は部分的に正常な（例えば、より揺らぎが少ない）ベースラインシナプス伝達への変化である。幾つかの実施態様では、CNS疾患を患っているか、その疑いがあるか又は罹り易い個体における異常なベースラインシナプス伝達の正常化又は部分的正常化は、非安定化ベースラインシナプス伝達から、正常な個体の、又は正常な個体の動物モデルから予測されるベースラインシナプス伝達と比べて正常な（例えば、安定な）又は部分的に正常な（例えば、部分的に安定な）ベースラインシナプス伝達への変化である。

10

20

30

40

50

【0219】

ここで使用される場合、「異常なシナプス機能の正常化」は、CNS疾患を患っているか、その疑いがあるか又は罹り易い個体における異常なシナプス機能の、正常な個体の、又は正常な個体の動物モデルから予測されるシナプス機能と、実質的に同一のシナプス機能レベルへの変化を表す。ここで使用される場合、実質的に同一の安定性は、正常な個体における、又は正常な個体の動物モデルから予測されるシナプス機能の、例えば、約90%～約110%を意味する。他の実施態様では、実質的に同一の安定性は、正常な個体の、又は正常な個体の動物モデルから予測されるシナプス機能の、例えば、約80%～約120%を意味する。更に他の実施態様では、実質的に同一の安定性は、正常な個体の、又は正常な個体の動物モデルから予測されるシナプス機能の、例えば、約70%～約130%を意味する。ここで使用される場合、「異常なシナプス機能の部分的正常化」は、CNS疾患を患っているか、その疑いがあるか又は罹り易い個体における、正常な個体の、又は正常な個体の動物モデルから予測されるシナプス機能へ傾く異常なシナプス機能の何れかの変化である。ここで使用される場合、「部分的に正常化されたシナプス機能」又は「部分的に正常なシナプス機能」は、正常な個体で測定された、又は正常な個体の動物モデルから予測されるシナプス機能の、例えば、±約25%、±約35%、±約45%、±約55%、±約65%又は±約75%である。幾つかの実施態様では、CNS疾患を患っているか、その疑いがあるか又は罹り易い個体における異常なシナプス機能の正常化又は部分的正常化は、異常なシナプス機能が、正常な個体又は正常な個体の動物モデルから予測されるレベルより高い場合、異常なシナプス機能を低下させることである。幾つかの実施態様では、CNS疾患を患っているか、その疑いがあるか又は罹り易い個体における異常なシナプス機能の正常化又は部分的正常化は、異常なシナプス機能が正常な個体又は正常な個体の動物モデルから予測されるレベルより低い場合、異常なシナプス機能を増加させることである。幾つかの実施態様では、CNS疾患を患っているか、その疑いがあるか又は罹り易い個体におけるシナプス機能の正常化又は部分的正常化は、迷走性の（例えば、揺らいでいる、ランダムに増加している又は減少している）シナプス機能から、正常な個体の、又は正常な個体の動物モデルから予測されるシナプス機能と比べて正常な（例えば、安定な）又は部分的に正常な（例えば、より揺らぎが少ない）シナプス機能への変化である。幾つかの実施態様では、CNS疾患を患っているか、その疑いがあるか又は罹り易

い個体における異常なシナプス機能の正常化又は部分的正常化は、非安定化シナプス機能から、正常な個体の又は正常な個体の動物モデルから予測されるシナプス機能レベルと比べて、正常な（例えば、安定な）又は部分的に正常な（例えば、部分的に安定な）シナプス機能への変化である。

【0220】

ここで使用される場合、「異常な長期増強（LTP）の正常化」は、CNS疾患を患っているか、その疑いがあるか又は罹り易い個体における異常なLTPの、正常な個体の、又は正常な個体の動物モデルから予測されるLTPと実質的に同一であるLTPのレベルへの変化を表す。ここで使用される場合、実質的に同一は、例えば、正常な個体の又は正常な個体の動物モデルから予測されるLTPの約90%～約110%を意味する。他の実施態様では、実質的に同一は、例えば、正常な個体の又は正常な個体の動物モデルから予測されるLTPの約80%～約120%を意味する。更なる他の実施態様では、実質的に同一は、例えば、正常な個体の又は正常な個体の動物モデルから予測されるLTPの約70%～約130%を意味する。ここにおいて「異常なLTPの部分的正常化」は、CNS疾患を患っているか、その疑いがあるか又は罹り易い個体における異常なLTPの、正常な個体の又は正常な個体の動物モデルから予測されるLTPへ傾く何れかの変化を表す。ここで使用される場合、「部分的に正常化されたLTP」又は「部分的に正常なLTP」は、例えば、正常な個体で測定された又は正常な個体の動物モデルから予測されるLTPの、±約25%、±約35%、±約45%、±約55%、±約65%又は±約75%である。幾つかの実施態様では、CNS疾患を患っているか、その疑いがあるか又は罹り易い個体における異常なLTPの正常化又は部分的正常化は、異常なLTPが、正常な個体又は正常な個体の動物モデルから予測されるLTPより高い場合は、異常なLTPを低下させることである。幾つかの実施態様では、CNS疾患を患っているか、その疑いがあるか又は罹り易い個体における異常なLTPの正常化又は部分的正常化は、異常なLTPが正常な個体又は正常な個体の動物モデルから予測されるLTPより低い場合は、異常なLTPを増加させることである。幾つかの実施態様では、CNS疾患を患っているか、その疑いがあるか又は罹り易い個体において、LTPの正常化又は部分的正常化は、正常な個体又は正常な個体の動物モデルから予測されるLTPに比べて迷走性の（例えば、揺らいでいる、ランダムに増加している又は減少している）なLTPから正常な（例えば安定な）又は部分的に正常な（例えば、より揺らぎの少ない）LTPへの変化である。幾つかの実施態様では、CNS疾患を患っているか、その疑いがあるか又は罹り易い個体での異常なLTPの正常化又は部分的正常化は、正常な個体又は正常な個体の動物モデルから予測されるLTPに比べて、非安定化LTPから正常な（例えば、安定な）又は部分的に正常な（例えば、部分的に安定な）LTPへの変化である。

【0221】

ここで使用される場合、「異常な長期抑圧（LTD）の正常化」は、CNS疾患を患っているか、その疑いがあるか又は罹り易い個体中の異常なLTDの、正常な個体又は正常な個体の動物モデルから予測されるLTDと実質的に同一のLTDのレベルへの変化を表す。ここで使用される場合、実質的に同一は、正常な個体における又は正常な個体の動物モデルから予測されるLTDの、例えば、約90%～約110%を意味する。他の実施態様では、実質的に同一は、正常な個体における又は正常な個体の動物モデルから予測されるLTDの、例えば、約80%～約120%を意味する。更なる他の実施態様では、実質的に同一は、正常な個体における又は正常な個体の動物モデルから予測されるLTDの、例えば、約70%～約130%を意味する。ここで使用される場合、「異常なLTDの部分的正常化」は、CNS疾患を患っているか、その疑いがあるか又は罹り易い個体において、異常なLTDの、正常な個体又は正常な個体の動物モデルから予測されるLTDに傾く何れかの変化を表す。ここで使用される場合、「部分的に正常化されたLTD」又は「部分的に正常なLTD」は、正常な個体で測定された又は正常な個体の動物モデルから予測されるLTDの、例えば、±約25%、±約35%、±約45%、±約55%、±約65%又は±約75%である。幾つかの実施態様では、CNS疾患を患っているか、その疑

10

20

30

40

50

いがあるか又は罹り易い個体における異常なLTDの正常化又は部分的正常化は、異常なLTDが正常な個体又は正常な個体の動物モデルから予測されるLTDより高い場合は、異常なLTDを低下させることである。幾つかの実施態様では、CNS疾患を患っているか、その疑いがあるか又は罹り易い個体における異常なLTDの正常化又は部分的正常化は、異常なLTDが正常な個体又は正常な個体の動物モデルから予測されるLTDより低い場合は、異常なLTDを増加させることである。幾つかの実施態様では、CNS疾患を患っているか、その疑いがあるか又は罹り易い個体における異常なLTDの正常化又は部分的正常化は、正常な個体又は正常な個体の動物モデルから予測されるLTPに比べて迷走性の（例えば、揺らいでいる、ランダムに増加している又は減少している）なLTDから正常な（例えば安定な）又は部分的に正常な（例えば、より揺らぎの少ない）LTDへの変化である。幾つかの実施態様では、CNS疾患を患っているか、その疑いがあるか又は罹り易い個体での異常なLTDの正常化又は部分的正常化は、正常な個体又は正常な個体の動物モデルから予測されるLTDに比べて、非安定化LTDから正常な（例えば、安定な）又は部分的に正常な（例えば、部分的に安定な）LTDへの変化である。

10

20

30

40

50

【0222】

ここで使用される場合、「異常な感覚運動ゲーティングの正常化」は、CNS疾患を患っているか、その疑いがあるか又は罹り易い個体中の異常な感覚運動ゲーティングの、正常な個体又は正常な個体の動物モデルから予測される感覚運動ゲーティングと実質的に同一の感覚運動ゲーティングのレベルへの変化を表す。ここで使用される場合、実質的に同一は、正常な個体における又は正常な個体の動物モデルから予測される感覚運動ゲーティングの、例えば、約90%～約110%を意味する。他の実施態様では、実質的に同一は、正常な個体における又は正常な個体の動物モデルから予測される感覚運動ゲーティングの、例えば、約80%～約120%を意味する。更なる他の実施態様では、実質的に同一は、正常な個体における又は正常な個体の動物モデルから予測される感覚運動ゲーティングの、例えば、約70%～約130%を意味する。ここで使用される場合、「異常な感覚運動ゲーティングの部分的正常化」は、CNS疾患を患っているか、その疑いがあるか又は罹り易い個体において、異常な感覚運動ゲーティングの、正常な個体又は正常な個体の動物モデルから予測される感覚運動ゲーティングに傾く何れかの変化を表す。ここで使用される場合、「部分的に正常化された感覚運動ゲーティング」又は「部分的に正常な感覚運動ゲーティング」は、正常な個体で測定された又は正常な個体の動物モデルから予測される感覚運動ゲーティングの、例えば、±約25%、±約35%、±約45%、±約55%、±約65%又は±約75%である。幾つかの実施態様では、CNS疾患を患っているか、その疑いがあるか又は罹り易い個体における異常な感覚運動ゲーティングの正常化又は部分的正常化は、異常な感覚運動ゲーティングが正常な個体又は正常な個体の動物モデルから予測される感覚運動ゲーティングより高い場合は、異常な感覚運動ゲーティングを低下させることである。幾つかの実施態様では、CNS疾患を患っているか、その疑いがあるか又は罹り易い個体における異常な感覚運動ゲーティングの正常化又は部分的正常化は、異常な感覚運動ゲーティングが正常な個体又は正常な個体の動物モデルから予測される感覚運動ゲーティングより低い場合は、異常な感覚運動ゲーティングを増加させることである。幾つかの実施態様では、CNS疾患を患っているか、その疑いがあるか又は罹り易い個体における異常な感覚運動ゲーティングの正常化又は部分的正常化は、正常な個体又は正常な個体の動物モデルから予測される感覚運動ゲーティングに比べて迷走性の（例えば、揺らいでいる、ランダムに増加している又は減少している）な感覚運動ゲーティングから正常な（例えば安定な）又は部分的に正常な（例えば、より揺らぎの少ない）感覚運動ゲーティングへの変化である。幾つかの実施態様では、CNS疾患を患っているか、その疑いがあるか又は罹り易い個体での異常な感覚運動ゲーティングの正常化又は部分的正常化は、正常な個体又は正常な個体の動物モデルから予測される感覚運動ゲーティングに比べて、非安定化感覚運動ゲーティングから正常な（例えば、安定な）又は部分的に正常な（例えば、部分的に安定な）感覚運動ゲーティングへの変化である。

【0223】

ここで使用される場合、核酸配列の「発現」は、一又は複数の次の事象を表す：(1) DNA配列から(例えば、転写による)RNAテンプレートの生産；(2) RNA転写のプロセッシング(例えば、スプライシング、エディティング、5'キャップ形成、及び/又は3'端形成による)；(3) ポリペプチド又はタンパク質へのRNAの翻訳；(4) ポリペプチド又はタンパク質の翻訳後の修飾。

【0224】

ここで使用される場合、「PAKポリペプチド」又は「PAKタンパク質」又は「PAK」なる用語は、p21-活性化セリン/スレオニンタンパク質キナーゼのファミリーに属するタンパク質を表す。これらはPAKの哺乳類アイソフォーム、例えば、PAK1、PAK2、PAK3を含むI型PAKタンパク質(しばしば、グループA PAKタンパク質と称される)を含み、同様に、PAK4、PAK5、及び/又はPAK6を含むII型PAKタンパク質(時には、グループB PAKタンパク質と称される)を含む。PAKポリペプチド又はPAKタンパク質として、低級真核性アイソフォームもまた含まれ、例えば、酵母Ste20(Leberter等, 1992, EMBO J., 11:4805; 出典明示によりここに援用)及び/又はタマホコリカビ属(Dictyostelium)単頭ミオシンI重鎖キナーゼ(Wu等, 1996, J. Biol. Chem., 271:31787; 出典明示によりここに援用)がある。PAKアミノ酸配列の代表的な例は、限定するものではないが、ヒトPAK1(ジェンバンク受託番号AAA65441)、ヒトPAK2(ジェンバンク受託番号AAA65442)、ヒトPAK3(ジェンバンク受託番号AAC36097)、ヒトPAK4(ジェンバンク受託番号NP__005875及びCAA09820)、ヒトPAK5(ジェンバンク受託番号CAC18720及びBAA94194)、ヒトPAK6(ジェンバンク受託番号NP__064553及びAAF82800)、ヒトPAK7(ジェンバンク受託番号Q9P286)、シーエレガンスPAK(ジェンバンク受託番号BAA11844)、キイロショウジョウバエPAK(ジェンバンク受託番号AAC47094)、及びラットPAK1(ジェンバンク受託番号AAB95646)を含む。幾つかの実施態様では、PAKポリペプチドは、ジェンバンク受託番号AAA65441、AAA65442、AAC36097、NP__005875、CAA09820、CAC18720、BAA94194、NP__064553、AAF82800、Q9P286、BAA11844、AAC47094、及び/又はAAB95646の配列と、少なくとも70%~100%同一、例えば、少なくとも75%、80%、85%、86%、87%、88%、90%、91%、92%、94%、95%、96%、97%、98%又は約70%~約100%の間の他の何れかのパーセント同一であるアミノ酸配列を含んでなる。幾つかの実施態様では、I型PAKポリペプチドは、ジェンバンク受託番号AAA65441、AAA65442及び/又はAAC36097の配列と少なくとも70%~100%同一、例えば、少なくとも75%、80%、85%、86%、87%、88%、90%、91%、92%、94%、95%、96%、97%、98%又は約70%~約100%の間の他のパーセント同一なアミノ酸配列を含んでなる。

【0225】

PAKタンパク質をコードしているPAK遺伝子の代表的な例は、限定するものではないが、ヒトPAK1(ジェンバンク受託番号(ジェンバンク受託番号)U24152)、ヒトPAK2(ジェンバンク受託番号U24153)、ヒトPAK3(ジェンバンク受託番号AF068864)、ヒトPAK4(ジェンバンク受託番号AJ011855)、ヒトPAK5(ジェンバンク受託番号AB040812)、及びヒトPAK6(ジェンバンク受託番号AF276893)を含む。幾つかの実施態様では、PAK遺伝子は、ジェンバンク受託番号U24152、U24153、AF068864、AJ011855、AB040812、及び/又はAF276893の配列と少なくとも70%~100%同一、例えば、少なくとも75%、80%、85%、86%、87%、88%、90%、91%、92%、94%、95%、96%、97%、98%又は約70%~約100%の他の何れかのパーセント同一であるヌクレオチド配列を含んでなる。幾つかの実施態様では、I型PAK遺伝子は、ジェンバンク受託番号U24152、U24153、及び/又はA

10

20

30

40

50

F 0 6 8 8 6 4 の配列と少なくとも 70% ~ 100% 同一、例えば、少なくとも 75%、80%、85%、86%、87%、88%、90%、91%、92%、94%、95%、96%、97%、98%、又は約 70% ~ 約 100% の何れか他のパーセントと同一であるヌクレオチド配列を含んでなる。

【0226】

2つのアミノ酸配列又は2つの核酸のパーセント相同性を決定するために、配列を最適な比較目的のために整列する（例えば、最初のアミノ酸又は核酸配列の配列の中に、第2のアミノ又は核酸配列との最適な整列のために間隙を導入することができる）。対応するアミノ酸位置又はヌクレオチド位置のアミノ酸残基又はヌクレオチドが、次に比較される。最初の配列中の位置が、同一のアミノ酸残基又はヌクレオチドによって第2の配列中に
10
対応する位置として占められるとき、その分子はその位置で同一である。2つの配列間のパーセント相同性は、その配列で共有される同一位置の数の関数である（つまり、% 同一性 = 同一の位置の # / 位置（例えば、重複位置）の全 # × 100）。一実施態様では、2つの配列は同一の長さである。

【0227】

2つの配列間のパーセント相同性を決定するために、K a r l i n 及び A l t s c h u l (1990) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 87:2264-2268) のアルゴリズムで、K a r l i n 及び A l t s c h u l (1993) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 90:5873-5877) 中で修正されたアルゴリズムが使用される。そのようなアルゴリズムは、Altschul等(1990) J. Mol. Biol. 215:403-410のNBLAST及びXBLASTプログラム中に取り込まれている
20
。BLASTヌクレオチドサーチは、ここに記載され又は開示された核酸分子に相同なヌクレオチド配列を得るために、NBLASTプログラム、スコア = 100、ワード長さ = 12で実行される。BLASTタンパク質サーチは、XBLASTプログラム、スコア = 50、ワード長さ = 3で実行される。比較目的の間隙を付与された整列を得るために、Gapped BLASTが、Altschul等(1997) Nucleic Acids Res. 25:3389-3402に記載されるようにして、利用される。BLAST及びGapped BLASTプログラムを利用する際に、それぞれのプログラム（例えば、XBLAST及びNBLAST）のデフォルトパラメーターが用いられる。更なる詳細のために、National Center for Biotechnology Information (www:ncbi.nlm.nih.gov) のウェブサイト
30
を参照のこと。ここに記載の方法に使用するのに適切なタンパク質はまたここに記載された何れかのタンパク質PAK阻害剤のアミノ酸配列に比べて、1~15の間のアミノ酸変化、例えば、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14又は15アミノ酸置換、欠損又は付加を有するタンパク質を含有する。他の実施態様では、変化したアミノ酸配列は、ここに記載された何れかのタンパク質PAK阻害剤のアミノ酸配列に比べて、少なくとも75%同一、例えば、77%、80%、82%、85%、88%、90%、92%、95%、97%、98%、99%又は100%同一である。そのような配列 - 変異タンパク質は、その変化したアミノ酸配列が十分な生物学的活性を、ここに記載された組成物及び方法において機能的であるべく保持する限り、ここに記載の方法に適している。アミノ酸置換が為される場合、その置換は同類アミノ酸置換であるべきである。通常のアミノ酸の間で、例えば、「同類ア
40
ミノ酸置換」は、以下の群のそれぞれのアミノ酸間での置換によって説明される：(1) グリシン、アラニン、バリン、ロイシン、及びイソロイシン、(2) フェニルアラニン、チロシン、及びトリプトファン、(3) セリン及びスレオニン、(4) アスパルテート及びグルタメート、(5) グルタミン及びアスパラギン、並びに(6) リジン、アルギニン及びヒスチジン。BLOSUM62テーブルはタンパク質配列セグメントの約2000の局所的多数整列から誘導されたアミノ酸置換マトリックスであり、関連タンパク質の500以上の群の高度な保存（又は、同類）領域を表す（Henikoff等(1992), Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 89:10915-10919）。従って、BLOSUM62置換頻度は、ここに記載されたアミノ酸配列中に導入されてよい同類アミノ酸置換を特定するために使用される。アミノ酸置換を主に化学的特性に基づいて設計することは可能であるが（上記で議論した様
50

に)、用語「同類アミノ酸置換」は好ましくは、-1より大きなBLOSUM62値によって表される置換を表す。例えば、もしその置換が、0、1、2又は3のBLOSUM62値によって特徴付けされるなら、アミノ酸置換は保存的(又は、同類的)である。このシステムによれば、好ましい同類アミノ酸置換は、少なくとも1(例えば、1、2又は3)のBLOSUM62値によって特徴付けられる一方、より好ましい同類アミノ酸置換は少なくとも2(例えば、2又は3)のBLOSUM62値で特徴付けられる。

【0228】

ここで使用される場合、「PAK活性」なる用語は、他に特定されない限り、限定されないが、一又は複数のPAKアイソフォームの、少なくとも一つのPAKタンパク質-タンパク質相互作用、PAKホスホトランスフェラーゼ活性(分子間又は分子内)、転位、等を含む。

10

【0229】

ここで使用される場合、「PAK阻害剤」は、直接又は間接的にPAK活性を減少させる任意の分子、化合物又は組成物を表す。幾つかの実施態様では、PAK阻害剤はPAK mRNA及び/又はタンパク質のレベルを、又は、PAK mRNA及び/又はタンパク質の半減期を、阻害し、減少させ、及び/又は破壊し、そのような阻害剤は「清澄剤」と呼ばれる。幾つかの実施態様では、PAK阻害剤は、PAKの活性を阻害し、減少させ、及び/又は破壊するPAKアンタゴニストである。幾つかの実施態様では、PAK阻害剤はまた、PAKとその天然の結合相手(例えば、PAKキナーゼ、Racタンパク質、cdc42タンパク質、LIMキナーゼに対する基質)、又は、標準法を用いて測定されるような病理学上の条件下でPAKの結合相手であるタンパク質、との間の相互作用を中断し、阻害し又は破壊する。幾つかの実施態様では、PAK阻害剤は、例えば一又は複数のI型PAKポリペプチド、例えば、PAK1、PAK2、及び/又はPAK3を阻害するI型PAK阻害剤である。幾つかの実施態様では、PAK阻害剤はPAK1阻害剤である。幾つかの実施態様では、PAK阻害剤はPAK2阻害剤である。幾つかの実施態様では、PAK阻害剤はPAK3阻害剤である。幾つかの実施態様では、PAK阻害剤は混合PAK1/PAK3阻害剤である。幾つかの実施態様では、PAK阻害剤は、阻害する全ての3つのI型PAKアイソフォーム(PAK1、PAK2及びPAK3)を、等しい又は同様な効能でもって阻害する。幾つかの実施態様では、PAK阻害剤は一又は複数のII型PAKポリペプチド、例えばPAK4、PAK5、及び/又はPAK6を阻害するII型PAK阻害剤である。幾つかの実施態様では、PAK阻害剤はPAK4阻害剤である。幾つかの実施態様では、PAK阻害剤はPAK5阻害剤である。幾つかの実施態様では、PAK阻害剤はPAK6阻害剤である。幾つかの実施態様では、PAK阻害剤はPAK7阻害剤である。ここで使用される場合、PAK5ポリペプチドは、PAK7ポリペプチドと実質的に相同である。

20

30

【0230】

幾つかの実施態様では、PAK阻害剤は、PAK及び少なくとも一つのその天然の結合相手(例えば、Cdc42又はRac)の間の結合を減少させ、破壊し、及び/又は除去する。ある例では、PAK及び少なくとも一つのその天然の結合相手の間の結合は、PAK阻害剤の存在下でよりも、PAK阻害剤の不存在下で、より強い(例えば、90%、80%、70%、60%、50%、40%、30%又は20%だけ)。幾つかの実施態様では、PAK阻害剤は、PAK及び病気の状態にある細胞又は組織中に異常に蓄積し又は凝集するタンパク質の間の結合を阻害し、減らし、又は破壊する。ある例では、PAK及び細胞又は組織中に凝集し又は蓄積する少なくとも一つのタンパク質の間の結合は、阻害剤の存在下におけるよりは、PAK阻害剤の不在下でより強い(例えば、90%、80%、70%、60%、50%、40%、30%又は20%だけ)。

40

【0231】

ここで使用される「個体」又は「個体、」は、哺乳類である。幾つかの実施態様では、個体は動物、例えば、ラット、マウス、イヌ又はサルである。幾つかの実施態様では、個体はヒト患者である。幾つかの実施態様では、「個体」又は「個体」はヒトである。幾つ

50

かの実施態様では、個体はCNS疾患に罹患し、又はCNS疾患を患っている疑いがあり、又はCNS疾患に罹り易い。

【0232】

幾つかの実施態様では、PAK阻害剤を含んでなる薬理的組成物は「末梢性に投与される」又は「末梢性に投与される」。ここで使用される場合、これらの用語は例えば、CNSへ直接的に投与されない個体への治療薬である薬剤投与の何れかの形態を表し、例えば、薬剤を血液-脳関門の非脳側で接触させる。ここで使用される場合、「末梢投与」は、静脈内の、動脈内の、皮下の、筋肉内の、腹腔内の、経皮の、吸入による、口腔経由の、鼻腔内の、直腸の、経口の、非経口の、舌下の又は経鼻の投与を含む。幾つかの実施態様では、PAK阻害剤は脳内経路で投与される。

10

【0233】

「ポリペプチド」及び「タンパク質」なる用語は、ここでは互換的に用いられて、アミノ酸残基のポリマーを表す。つまり、ポリペプチドに関する記述は、等しくタンパク質の記述に適用され、その逆も成り立つ。その用語は、天然に生じるアミノ酸ポリマーと同様に、一又は複数のアミノ酸残基が非天然発生アミノ酸、例えば、アミノ酸アナログであるアミノ酸ポリマーにも適用される。ここで使用される場合、その用語は全長タンパク質（例えば、抗原）を含むどのような長さのアミノ酸鎖をも網羅し、アミノ酸残基はペプチド共有結合で結合している。

【0234】

「アミノ酸」なる用語は、天然に生じる及び非天然発生アミノ酸、並びに天然に生じるアミノ酸と同様に機能するアミノ酸アナログ及びアミノ酸模倣体を表す。天然にコードされたアミノ酸は20の一般的アミノ酸（アラニン、アルギニン、アスパラギン、アスパラギン酸、システイン、グルタミン、グルタミン酸、グリシン、ヒスチジン、イソロイシン、ロイシン、リジン、メチオニン、フェニルアラニン、プロリン、セリン、スレオニン、トリプトファン、チロシン、及びバリン）並びにピロリシン及びセレノシステインである。アミノ酸アナログは、天然に生じるアミノ酸と同一の基本的化学構造、つまり、水素、カルボキシル基、アミノ基、及びR基に結合している炭素を有し、例えば、ホモセリン、ノルロイシン、メチオニンスルホキシド、メチオニンメチルスルホニウムである。そのようなアナログは修飾されたR基（例えば、ノルロイシン）又は修飾されたペプチド骨格を有するが、天然に生じるアミノ酸の同一の基本的化学構造を保持する。

20

30

【0235】

ここでは、アミノ酸は、そのよく知られた3文字標記又はIUPAC-IUB生物化学命名法委員会で推奨されている1文字符号の何れかで表される。ヌクレオチドも同様に、一般的に受け入れられている1文字コードで表されてもよい。

【0236】

「核酸」なる用語は、デオキシリボヌクレオチド、デオキシリボヌクレオシド、リボヌクレオチド又はリボヌクレオチド及び一重又は二重鎖形状の何れかにあるそれらのポリマーを表す。特に限定されない限り、その用語は参照核酸と同様な結合特性を有し、天然に生じるヌクレオチドと同じように代謝される天然ヌクレオチドの既知のアナログを含む核酸を網羅する。特に他に限定されない限り、この用語はまた、PNA（ペプチド核酸）を含むオリゴヌクレオチドアナログ、アンチセンス技術で用いられるDNAのアナログ（フォスフォロチオエート、フォスフォロアミデートなど）を表す。他に示されない限り、特別な核酸配列もまた、保存的に修飾されたそれらの変異体（変性されたコドン置換を限定的ではなく含む）及び相補的配列並びに明確に示された配列を黙示的に包含する。特に、変性されたコドン置換は、一又は複数の選択された（又は全ての）コドンの3番目の位置が混合塩基及び/又はデオキシイノシン残基で置換された配列を発生させることによって達成され得る（Batzer等, *Nucleic Acid Res.* 19:5081 (1991); Ohtsuka等, *J. Biol. Chem.* 260:2605-2608 (1985); 及びCassol等(1992); Rossolini等, *Mol. Cell. Probes* 8:91-98 (1994)）。

40

【0237】

50

「単離された」及び「精製された」なる用語は、実質的に又は本質的にその自然の環境から離され又は濃縮された物質を指す。例えば、単離された核酸は、普通は試料中でその核酸又は他の核酸又は成分（タンパク質、脂質など）の側に在る核酸から分離された核酸である。他の例では、ポリペプチドは、もしそれが実質的にその自然環境から離され又は濃縮されるならば、精製される。核酸及びタンパク質の精製及び単離の方法は文書化された方法論である。

【0238】

「抗体」なる用語は、天然の又は部分的もしくは全てが合成的に製造された免疫グロブリンを記述する。その用語はまた抗原結合ドメインであるか又はそれに相同な結合ドメインを有する何れかのポリペプチド又はタンパク質をも包含する。CDRグラフト抗体もまたこの用語によって考慮される。

10

【0239】

ここで使用される抗体なる用語はまた抗原に特異的に結合する能力を維持している抗体の一又は複数の断片を意味すると理解されるであろう（一般的にHolliger等, Nature Biotech. 23 (9) 1126-1129 (2005)を参照）。そのような抗体の非限定的例は、(i) Fab断片：VL、VH、CL及びCH1ドメインからなる1価の断片；(ii) F(ab')₂断片：ヒンジ領域においてジスルフィド結合で結合された2つのFab断片を含んでなる2価の断片；(iii) VH及びCH1ドメインからなるFd断片；(iv) 抗体の単一アームのVL及びVHドメインからなるFv断片、(v) dAb断片(Ward等, (1989) Nature 341:544-546)、これはVHドメインからなる；及び(vi) 単離された相補性決定領域(CDR)を含む。更に、Fv断片の2つのドメインのVL及びVHは別々の遺伝子によってコードされているが、それらは組換え法を用いて、それらドメインを単一のタンパク鎖とすることができる合成リンカーによって随意に合体され、そのタンパク鎖中ではVL及びVH領域が対となって1価の分子（単鎖Fv(scFv)として知られている）を形成する；例えばBird等(1988) Science 242:423-426；及びHuston等(1988) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 85:5879-5883；及びOsbourn等(1998) Nat. Biotechnol. 16:778を参照のこと）。そのような一本鎖抗体もまた抗体なる用語に含まれることが意図される。完全なIgG分子又は他のアイソタイプをコードしている発現ベクターを発生させるために、特定のscFvのいずれのVH及びVL配列もヒト免疫グロブリン一定領域cDNA又はゲノム配列に随意に結合される。VH及びVLもまたタンパク質化学又は組換えDNA技術を用いて、免疫グロブリンのFab、Fv又は他の断片の発生に随意に使用される。一本鎖抗体の他の形態、例えばダイアボディもまた包含される。

20

30

【0240】

「F(ab')₂」及び「F(ab)'''」部分は場合によっては免疫グロブリン（モノクローナル抗体）をペプシン及びパインなどのタンパク分解酵素で処理することによって製造され、2本のH鎖のそれぞれのヒンジ領域間に存在するジスルフィド結合の近くで免疫グロブリンを消化することによって産生された抗体断片を含む。例えば、パインは2つのH鎖のそれぞれのヒンジ領域の間に存在するジスルフィド結合のIgG上流側を開裂して、VL（L鎖可変領域）及びCL（L鎖一定領域）を含んでなるL鎖、及びVH（H鎖可変領域）及びCH1（H鎖の一定領域中の1領域）を含んでなるH鎖断片がそれらのC末端領域でジスルフィド結合を通じて結合している2つの同種抗体断片を産生する。これら2つの同種抗体断片のそれぞれはF(ab)'''と称される。ペプシンはまた2つのH鎖のそれぞれのヒンジ領域の間に存在するジスルフィド結合のIgG下流側を開裂して、2つの上述のF(ab)'''がヒンジ領域で結合している断片より若干大きな抗体断片を産生する。この抗体断片はF(ab)'''₂と称される。

40

【0241】

Fab断片はまた、軽鎖の定常ドメイン及び重鎖の第1ドメイン(CH1)を含む。F(ab)'''断片は、抗体ヒンジ領域から一又は複数のシステインを含んでいる重鎖CH1ドメインのカルボニル末端で幾つかの残基を付加することにより、Fab断片から相違する。F(ab)'''-SHはここで使用される場合、定常ドメインのシステイン残基がフリーのチオ

50

ール基を有する F a b ' に対する表示である。F (a b ') 2 抗体断片は元々、ヒンジシステインをそれらの間に持つ一対の F a b ' 断片として製造された。抗体断片の他の化学的カップリングは文書化されている。

【 0 2 4 2 】

「 F v 」は、完全な抗原認識力及び抗原結合部位を含む最小抗体断片である。この領域は、1本の重鎖及び1本の軽鎖可変ドメインの強固な非共有結合の2量体からなる。各可変ドメインの3つの高頻度可変領域が相互作用をして、V H - V L 2 量体の表面上の抗原結合部位を形成するのはこの配置においてである。まとめると、6つの高頻度可変領域は抗原結合特異性を抗体に与える。しかしながら、単一の可変ドメイン（又は3つのみの抗原特異的な高頻度可変領域を含んでなる F v の半分）でさえも、全体の結合部位より低い親和性ではあるが、抗原を認識し結合する能力を有する。

10

【 0 2 4 3 】

「単鎖 F v 」又は「 s F v 」抗体断片は、抗体の V H 、 V L 、又は V H 及び V L 双方のドメインを含んでなり、両方のドメインは単一のポリペプチド鎖中に存在する。幾つかの実施態様では、F v ポリペプチドは、V H 及び V L ドメインの間に、s F v が抗原結合にとって所望の構造を形成することを可能にするポリペプチドリンカーを更に含んでなる。s F v の概説には、例えば例えば Pluckthun in The Pharmacology of Monoclonal Antibodies, Vol. 113, Rosenberg 及び Moore 編 Springer-Verlag, New York, pp. 269 315 (1994) を参照のこと。

【 0 2 4 4 】

「キメラ」抗体は、異なった哺乳類の組合せから誘導された抗体を含む。哺乳類は、例えば、ラビット、マウス、ラット、ヤギ、又はヒトである。異種哺乳類の組合せは、ヒト及びマウス起源からの断片の組合せを含む。

20

【 0 2 4 5 】

幾つかの実施態様では、ここに記載された抗体は、モノクローナル抗体 (M A b) 、典型的には、マウスモノクローナル抗体のヒト型化によって誘導されるキメラヒト - マウス抗体である。そのような抗体は、例えば、抗原投与に対応して特定のヒト抗体を生産するために「改変された」トランスジェニックマウスから得られる。この技術において、ヒト重鎖及び軽鎖部位の構成要素が、内因性の重鎖及び軽鎖部位の標的とされた中断を含む胚肝細胞（又は、E S 細胞）系列から誘導されたマウス株に導入される。幾つかの実施態様では、トランスジェニックマウスはヒト抗原特異的なヒト抗体を合成し、及びそのマウスはヒト抗体を分泌性のハイブリドーマの製造に使用される。

30

【 0 2 4 6 】

「置換されていてもよい」又は「置換された」なる用語は、参照基が一又は複数の追加の基で置換されたことを意味する。ある実施態様では、一又は複数の追加の基は、個別に及び独立にアミド、エステル、アルキル、シクロアルキル、ヘテロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロアリサイクリック、ヒドロキシ、アルコキシ、アリールオキシ、アルキルチオ、アリールチオ、アルキルスルホキシド、アリールスルホキシド、エステル、アルキルスルホン、アリールスルホン、シアノ、ハロゲン、アルコイル、アルコイルオキシ、イソシアナート、チオシアナート、イソチオシアナート、ニトロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、フルオロアルキル、アミノ、アルキル - アミノ、ジアルキルアミノ、アミドから選択される。一実施態様では、参照基は一又は複数のハロゲンで置換される。他の実施態様では、参照基は一又は複数のアルキルで置換される。

40

【 0 2 4 7 】

「アルキル」基は脂肪族炭化水素基を表す。アルキル基への言及は、「飽和アルキル」及び/又は「不飽和アルキル」を含む。飽和又は不飽和を問わず、アルキル基は分岐鎖、直鎖又は環式の基を含む。例としてのみ挙げるならば、アルキルは、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、n - ブチル、イソブチル、sec - ブチル、t - ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、及びヘキシルを含む。幾つかの実施態様では、アルキル基は、限定するものではないが、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、

50

イソブチル、*t*-ブチル、ペンチル、ヘキシル、エテニル、プロペニル、ブテニル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル等を含む。「低級アルキル」は、 $C_1 - C_6$ アルキルである。「ヘテロアルキル」基は、アルキル基の何れかの炭素を、適当な数の結合水素原子を持つヘテロ原子で置換する（例えば、 CH_2 基に対してNH基又はO基）。

【0248】

「アルコキシ」基は（アルキル）O-基を表し、ここで、アルキルはここで定義されるものである。

「アルキルアミン」なる用語は $-N(アルキル)_x H_y$ 基を表し、ここでアルキルはここで定義される通りであり、 x 及び y は、 $x = 1$ 、 $y = 1$ 及び $x = 2$ 、 $y = 0$ の群から選択される。 $x = 2$ のとき、アルキル基は、それらに結合している窒素と一緒に、任意に環式の環系を形成する。

【0249】

「アミド」は、式 $C(O)NHR$ 又は $NHC(O)R$ を有する化学的部分であり、ここで、 R はアルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール（環炭素で結合）及びヘテロアリサイクリック（環炭素で結合）から選択される。

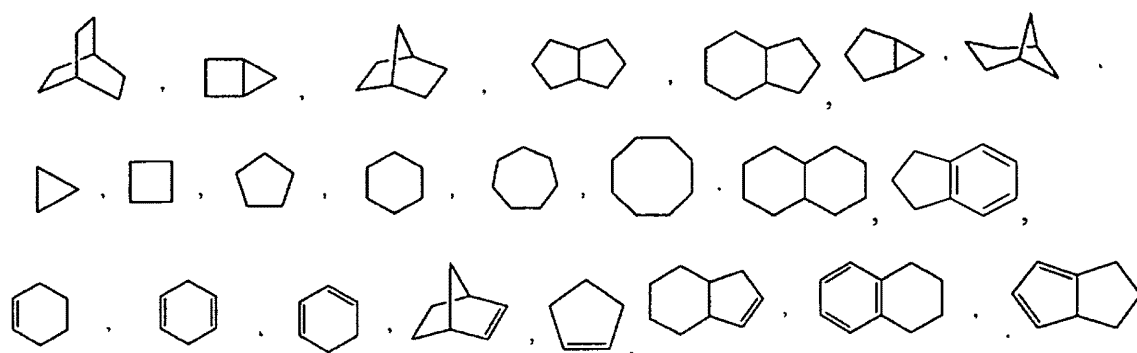
「エステル」なる用語は式 $-C(=O)OR$ を有する化学的部分を表し、ここで、 R はアルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール及びヘテロアリサイクリックからなる群から選択される。

【0250】

ここで使用される場合、「アリール」なる用語は芳香環を表し、ここで環を形成している原子のそれぞれは炭素原子である。ここに記載されたアリール環は、5、6、7、8、9又は9を超える炭素原子を有する環を含む。アリール基は随意に置換される。アリール基の例は、限定するものではないが、フェニル及びナフタレニルを含む。

【0251】

「シクロアルキル」なる用語は単環式の又は多環式の前芳香族基を表し、ここで、環を形成している原子のそれぞれは（即ち、骨格原子）は炭素原子である。多様な実施態様では、シクロアルキルは飽和した又は部分的に不飽和である。幾つかの実施態様では、シクロアルキルは芳香環と縮合している。シクロアルキル基は、3～10の環原子を有する基を含む。シクロアルキル基の説明的な例は、限定するものではないが、以下の部分を含む



など。単環式のシクロアルキルは、限定するものではないが、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、及びシクロオクチルを含む。2環式のシクロアルキルは、限定するものではないが、テトラヒドロナフチル、インダニル、テトラヒドロペナレンなどを含む。多環式のシクロアルキルは、アダマンタン、ノルボルナンなどを含む。シクロアルキルなる用語は「不飽和非芳香族炭素環式」又は「非芳香族不飽和炭素環式」基を含み、その両方とも、本明細書で定義されるように、少なくとも一つの炭素炭素二重結合又は一つの炭素炭素三重結合を含有する非芳香族炭素環式を表す。

【0252】

「ヘテロ環」なる用語は1～4個のそれぞれO、S及びNから選択された環ヘテロ原子を含むヘテロ芳香環及びヘテロ脂環式基を表す。ある例では、それぞれのヘテロ環式基は4～10原子をその環系中に含み、但し、当該基の環は2つの隣接したO又はS原子を含まない。非芳香族ヘテロ環式基はその環系中に3原子を持つ基を含むが、芳香族ヘテロ環式基はその環系中に少なくとも5原子を含まなければならない。ヘテロ環式基はベンゾ縮合環系を含む。3員環ヘテロ環式基の例はアジリジニル（アジリジンから誘導）である。4員環ヘテロ環式基の例はアゼチジニル（アゼチジンから誘導）である。5員環ヘテロ環式基の例はチアゾイルである。6員環ヘテロ環式基の例はピリジニルであり、10員環ヘテロ環式基の例はキノリニルである。非芳香族ヘテロ環式基の例は、ピロリジニル、テトラヒドロフラニル、ジヒドロフラニル、テトラヒドロチエニル、テトラヒドロピラニル、ジヒドロピラニル、テトラヒドロチオピラニル、ペペリジノ、モルホリノ、チオモルホリノ、チオキサニル、ピペラジニル、アジリジニル、アゼチジニル、オキセタニル、チエタニル、ホモペペリジニル、オキセパニル、チエパニル、オキサゼピニル、ジアゼピニル、チアゼピニル、1,2,3,6-テトラヒドロピリジニル、2-ピロリニル、3-ピロリニル、インドリニル、2H-ピラニル、4H-ピラニル、ジオキサニル、1,3-ジオキサニル、ピラゾリニル、ジチアニル、ジチオラニル、ジヒドロピラニル、ジヒドロチエニル、ジヒドロフラニル、ピラゾリジニル、イミダゾリニル、イミダゾリジニル、3-アザピシクロ[3.1.0]ヘキサニル、3-アザピシクロ[4.1.0]ヘプタニル、3H-インドリル及びキノリジニルである。芳香族ヘテロ環式基の例は、ピリジニル、イミダゾリル、ピリミジニル、ピラゾリル、トリアゾリル、ピラジニル、テトラゾリル、フリル、チエニル、イソキサゾリル、チアゾイル、オキサゾリル、イソチアゾイル、ピロリル、キノリニル、イソキノリニル、インドリル、ベンズイミダゾリル、ベンゾフラニル、シンノリニル、インダゾリル、インドーリジニル、フタラジニル、ピリダジニル、トリアジニル、イソインドリル、プテリジニル、プリニル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、フラザニル、ベンゾフラザニル、ベンゾチオフエニル、ベンゾチアゾイル、ベンゾオキサゾリル、キナゾリニル、キノキサリニル、ナフチリジニル、及びフロピリジニルである。

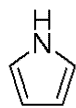
10

20

【0253】

「ヘテロアリアル」又は、それに代えて「ヘテロ芳香環」なる用語は、窒素、酸素及び硫黄から選択された一又は複数の環ヘテロ原子を含むアリアル基を表す。N含有「ヘテロ芳香環」又は「ヘテロアリアル」部分は、少なくとも一つの環骨格原子が窒素原子である芳香族基を表す。ある実施態様では、ヘテロアリアル基は単環式の又は多環式である。単環式ヘテロアリアル基の例は、限定するものではないが、以下を含む：

30



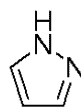
ピロール
(ピロリル)



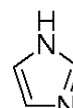
フラン
(フラニル)



チオフェン
(チオフェニル)



ピラゾール
(ピラゾリル)



イミダゾール
(イミダゾリル)



イソオキサゾール
(イソオキサゾリル)



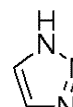
オキサゾール
(オキサゾリル)



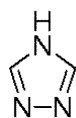
イソチアゾール
(イソチアゾリル)



チアゾール
(チアゾリル)



1,2,3-トリアゾール
(1,2,3-トリアゾリル)



1,3,4-トリアゾール
(1,3,4-トリアゾリル)



1-オキサ-2,3-ジアゾール
(1-オキサ-2,3-ジアゾリル)



1-オキサ-2,4-ジアゾール
(1-オキサ-2,4-ジアゾリル)



1-オキサ-2,5-ジアゾール
(1-オキサ-2,5-ジアゾリル)



1-オキサ-3,4-ジアゾール
(1-オキサ-3,4-ジアゾリル)



1-チア-2,3-ジアゾール
(1-チア-2,3-ジアゾリル)



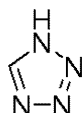
1-チア-2,4-ジアゾール
(1-チア-2,4-ジアゾリル)



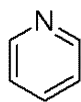
1-チア-2,5-ジアゾール
(1-チア-2,5-ジアゾリル)



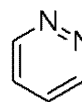
1-チア-3,4-ジアゾール
(1-チア-3,4-ジアゾリル)



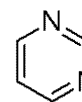
テトラゾール
(テトラゾリル)



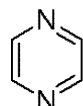
ピリジン
(ピリジニル)



ピリダジン
(ピリダジニル)



ピリミジン
(ピリミジニル)



ピラジン
(ピラジニル)



1,3,5-トリアジン
(トリアジニル)

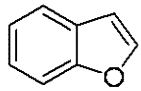
【 0 2 5 4 】

2環式ヘテロアリアル基の例は、限定されることなく、以下を含む：

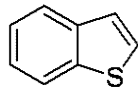
10

20

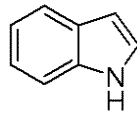
30



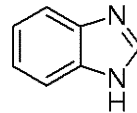
ベンゾフラン
(ベンゾフラニル)



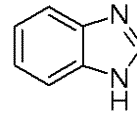
ベンゾチオフェン
(ベンゾチオフェニル)



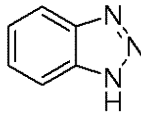
インドール
(インドリル)



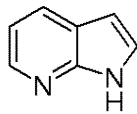
ベンズイミダゾール
(ベンズイミダゾイル)



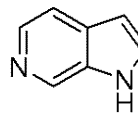
インダゾール
(インダゾリル)



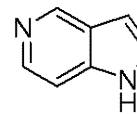
ベンゾトリアゾール
(ベンゾトリアゾリル)



ピロロ[2,3-b]ピリジン
(ピロロ[2,3-b]ピリジニル)

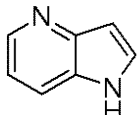


ピロロ[2,3-c]ピリジン
(ピロロ[2,3-c]ピリジニル)

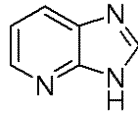


ピロロ[3,2-c]ピリジン
(ピロロ[3,2-c]ピリジニル)

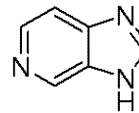
10



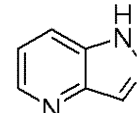
ピロロ[3,2-b]ピリジン
(ピロロ[3,2-b]ピリジニル)



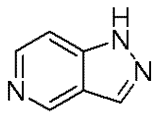
イミダゾ[4,5-b]ピリジン
(イミダゾ[4,5-b]ピリジニル)



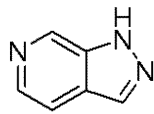
イミダゾ[4,5-c]ピリジン
(イミダゾ[4,5-c]ピリジニル)



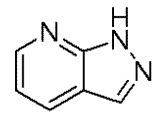
ピラゾロ[4,3-d]ピリジン
(ピラゾロ[4,3-d]ピリジニル)



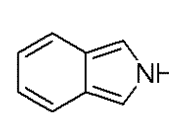
ピラゾロ[4,3-d]ピリジン
(ピラゾロ[4,3-d]ピリジニル)



ピラゾロ[3,4-c]ピリジン
(ピラゾロ[3,4-c]ピリジニル)

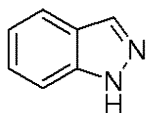


ピラゾロ[3,4-b]ピリジン
(ピラゾロ[3,4-b]ピリジニル)

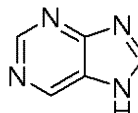


イソインドール
(イソインドリル)

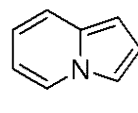
20



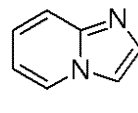
インダゾール
(インダゾリル)



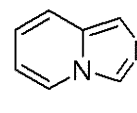
プリン
(プリニル)



インドリジン
(インドリニル)

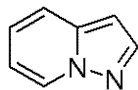


イミダゾ[1,2-a]ピリジン
(イミダゾ[1,2-a]ピリジニル)

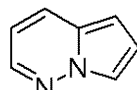


イミダゾ[1,5-a]ピリジン
(イミダゾ[1,5-a]ピリジニル)

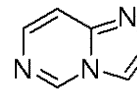
30



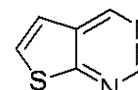
ピラゾロ[1,5-a]ピリジン
(ピラゾロ[1,5-a]ピリジニル)



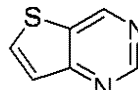
ピロロ[1,2-b]ピリダジン
(ピロロ[1,2-b]ピリダジニル)



イミダゾ[1,2-c]ピリミジン
(イミダゾ[1,2-c]ピリミジニル)

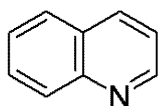
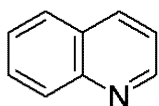
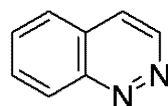
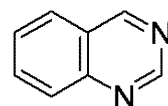
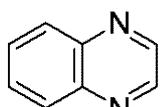
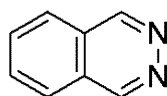
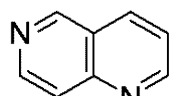
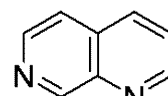


チエノピリミジン
(チエノピリミジニル)

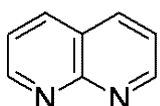
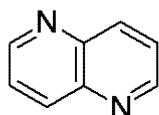
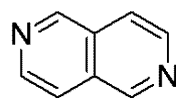
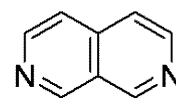


チエノピリミジン
(チエノピリミジニル)

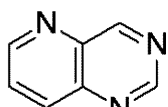
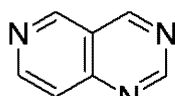
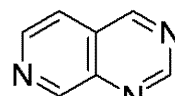
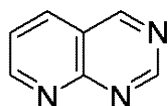
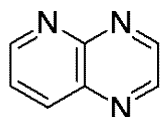
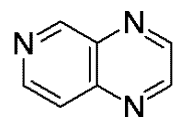
40

キノリン
(キノリニル)イソキノリン
(イソキノリニル)シノリン
(シノリニル)キノゾリン
(アザキノゾリン)キノキサリン
(キノキサニル)フタラジン
(フタラジニル)1,6-ナフチリジン
(1,6-ナフチリジニル)1,7-ナフチリジン
(1,7-ナフチリジニル)

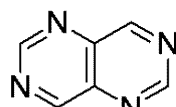
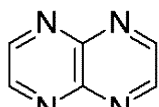
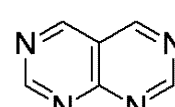
10

1,8-ナフチリジン
(1,8-ナフチリジニル)1,5-ナフチリジン
(1,5-ナフチリジニル)2,6-ナフチリジン
(2,6-ナフチリジニル)2,7-ナフチリジン
(2,7-ナフチリジニル)

20

ピリド[3,2-d]ピリミジン
(ピリド[3,2-d]ピリミジニル)ピリド[4,3-d]ピリミジン
(ピリド[4,3-d]ピリミジニル)ピリド[3,4-d]ピリミジン
(ピリド[3,4-d]ピリミジニル)ピリド[2,3-d]ピリミジン
(ピリド[2,3-d]ピリミジニル)ピリド[2,3-b]ピラジン
(ピリド[2,3-b]ピラジニル)ピリド[3,4-b]ピラジン
(ピリド[3,4-b]ピラジニル)

30

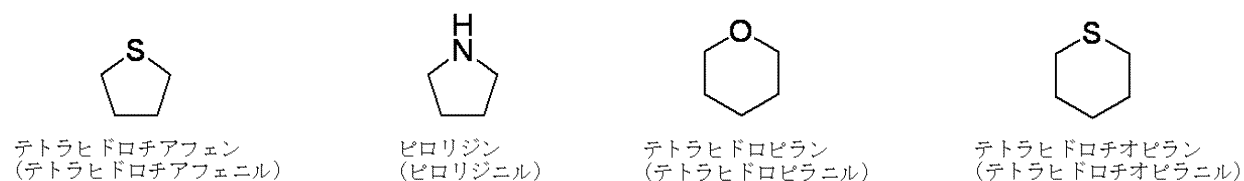
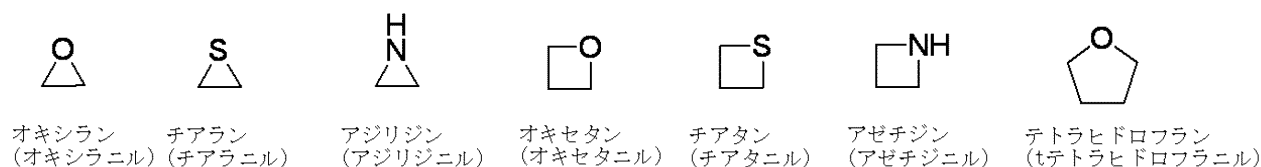
ピリミド[5,4-d]ピリミジン
(ピリド[5,4-d]ピリミジニル)ピラジノ[2,3-b]ピラジン
(ピラジノ[2,3-b]ピラジニル)ピリミド[4,5-d]ピリミジン
(ピリド[4,5-d]ピリミジニル)

等。

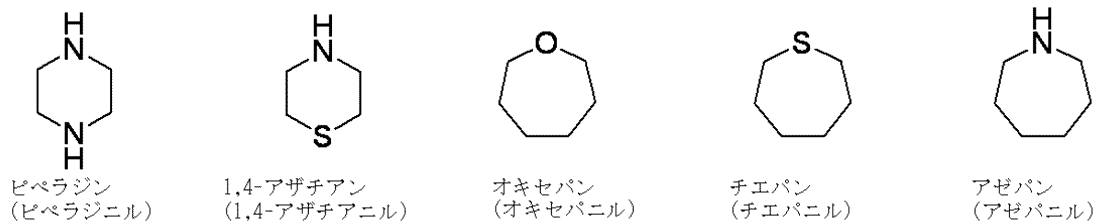
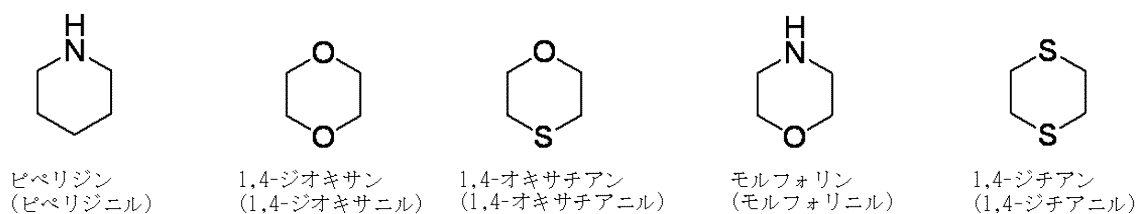
【0255】

40

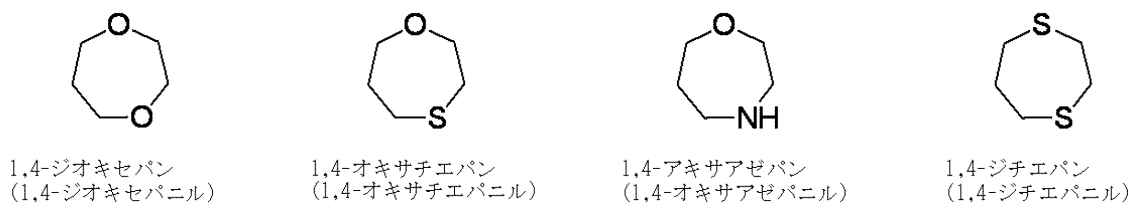
「ヘテロ脂環式」基又は「ヘテロ環」基又は「ヘテロシクロアルキル」基又は「ヘテロシクリル」基は、シクロアルキル基を表し、ここで、少なくとも一つの骨格環原子は、窒素、酸素及び硫黄から選択されたヘテロ原子である。幾つかの実施態様では、それらの基は、アリール又はヘテロアリールと縮合している。飽和ヘテロシクロアルキル基の例は、以下を含む：



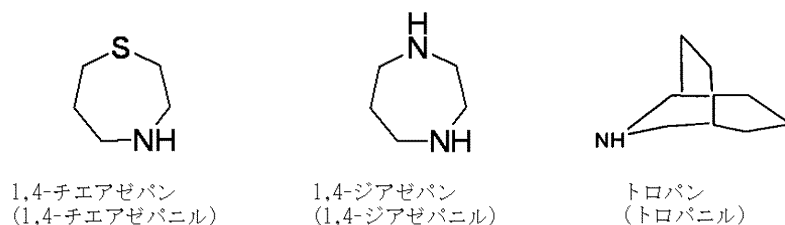
10



20



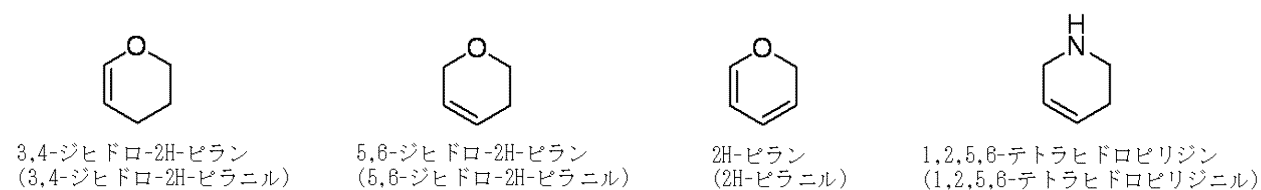
30



【 0 2 5 6 】

40

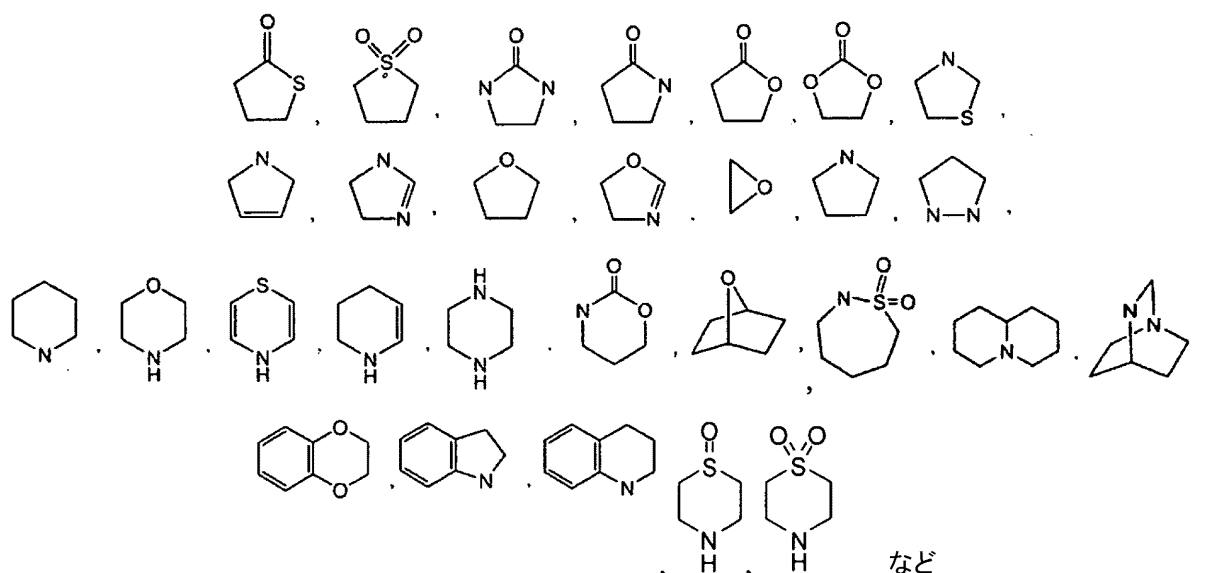
部分的に不飽和のヘテロシクリル又はヘテロシクロアルキル基の例は、以下を含む：



【 0 2 5 7 】

ヘテロシクロ又はヘテロシクロアルキル基の他の説明的な例はまた非芳香族ヘテロ環と称され、以下を含む：

50



【0258】

ヘテロ脂環式なる用語はまた限定するものではないが単糖類、2単糖類及びオリゴ糖類を含む炭水化物の全ての環形態を含む。

「ハロ」又は、それに代えて「ハロゲン」なる用語は、フルオロ、クロロ、プロモ及びヨードを意味する。

「ハロアルキル」及び「ハロアルコキシ」なる用語は、一又は複数のハロゲンで置換されたアルキル及びアルコキシ構造を含む。実施態様では、ここで、一又は複数のハロゲンがその基に含まれるが、ハロゲンは同一又は異なる。「フルオロアルキル」及び「フルオロアルコキシ」なる用語は、ハロアルキル及びハロアルコキシ基をそれぞれ含み、ここで、ハロはフッ素である。

【0259】

「ヘテロアルキル」なる用語は、炭素以外の原子、例えば、酸素、窒素、硫黄、リン、シリコン又はそれらの組合せから選択された一又は複数の骨格鎖原子を有する置換されていてもよいアルキル、アルケニル及びアルキニル基を含む。ある実施態様では、ヘテロ原子は、ヘテロアルキル基の何れかの内部位置にある。例は、限定するものではないが、 $-CH_2-O-CH_3$ 、 $-CH_2-CH_2-O-CH_3$ 、 $-CH_2-NH-CH_3$ 、 $-CH_2-CH_2-NH-CH_3$ 、 $-CH_2-N(CH_3)-CH_3$ 、 $-CH_2-CH_2-NH-CH_3$ 、 $-CH_2-CH_2-N(CH_3)-CH_3$ 、 $-CH_2-S-CH_2-CH_3$ 、 $-CH_2-CH_2-S(O)-CH_3$ 、 $-CH_2-CH_2-S(O)_2-CH_3$ 、 $-CH=CH-O-CH_3$ 、 $-Si(CH_3)_3$ 、 $-CH_2-CH=N-OCH_3$ 、及び $-CH=CH-N(CH_3)-CH_3$ を含む。幾つかの実施態様では、2つまでのヘテロ原子は連続しており、例えば、例としては、 $-CH_2-NH-OCH_3$ 及び $-CH_2-O-Si(CH_3)_3$ である。

【0260】

「シアノ」基は、CN基を表す。

「イソシアナート」基は、NCO基を表す。

「チオシアナート」基は、CNS基を表す。

「イソチオシアナート」基はNCS基を表す。

「アルコイルオキシ」は、 $RC(=O)O-$ 基を表す。

「アルコイル」は、 $RC(=O)-$ 基を表す。

【0261】

化合物の合成

幾つかの実施態様では、式Iの化合物、II、III、IV、V、Va、又はVbの化合物はスキーム1及び実施例セクションに記載の手順に従って合成される。

10

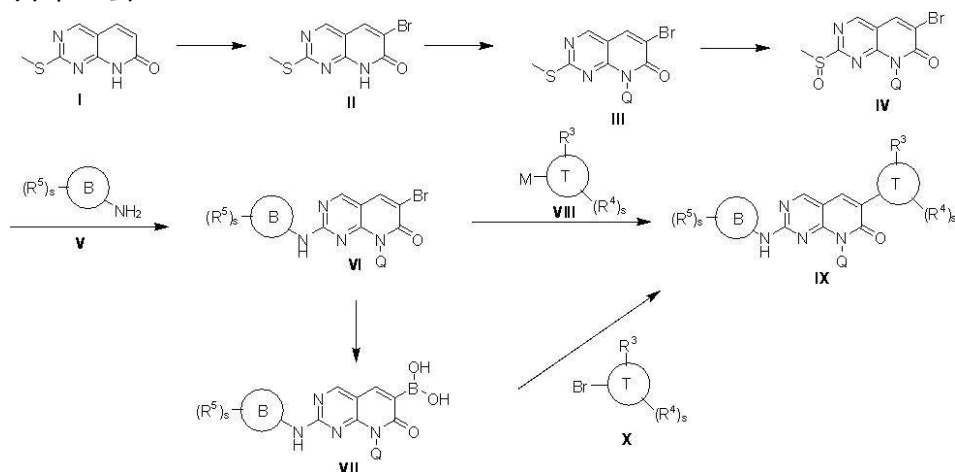
20

30

40

50

スキーム 1



10

【0262】

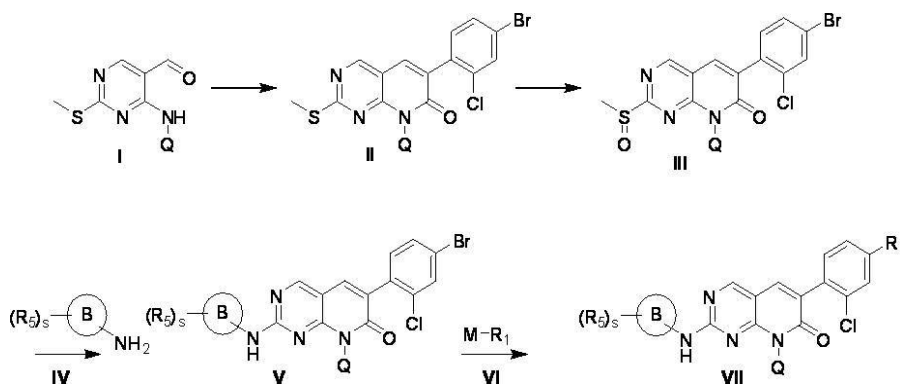
一般に、ここに記載された式IXの化合物は、(メチルチオ) - ピリドピリミジノンIのそのプロモ誘導体IIへの転換によって合成される。例えばハロゲン含有Qでのアルキル化によるコアのNHでの置換は、置換化合物IIIを形成する。スルファニル化合物IVの、例えばクロロ過安息香酸などの酸化剤を用いる酸化は、スルフィニル化合物Vを生じる。B環(V)の付加は、式VIの化合物を生じる。Mが例えばボロン酸、ボロン酸エステル、アルキル錫、亜鉛原子、又は他の同様な部分を表すT環(VIII)の付加は、化合物IXを生成する。あるいは、VIはそのボロン酸VIIに転換させることができ、環T(X)はハロゲン原子を経由して結合されてIXを生成しうる。ここに記載された手順は例としてのみ挙げられており、決してここに記載された化合物を製造する方法を限定すべきものではない。

20

【0263】

他の実施態様では、ここに記載の化合物はスキーム2及び実施例セクションに記載の手順に従って合成される。

スキーム 2



30

【0264】

一般に、ここに記載された式VIIの化合物は、(メチルチオ) - 4 - Q - 置換 - アミノ - ピリミジン - カルバルデヒドIの4 - プロモ - 2 - クロロフェニル - ピリド - ピリミジノンIIへの転換によって合成される。例えばクロロペル安息香酸のような酸化剤を使用するスルファニル化合物IIIの酸化はスルフィニル化合物IIIを生じる。B環(IV)の付加は式Vの化合物を生じる。Mが例えばボロン酸、ボロン酸エステル、アルキル錫、亜鉛原子、又は他の同様な部分を表すR₁置換基の付加は、化合物VIIを生成する。ここに記載された手順は例としてのみ挙げられており、決してここに記載された化合物を製造する方法を限定すべきものではない。

40

【0265】

方法

ここに提供されるものは治療的有効量のp21活性化キナーゼ阻害剤(例えば式I-X

50

Vの化合物)をそれを必要とする個体に投与することを含んでなるCNS疾患を治療する方法である。ここで提供される方法の幾つかの実施態様では、p21活性化キナーゼ阻害剤の投与は、CNS疾患(例えば統合失調症の陰性症状)の一又は複数の行動症状(例えば、社会的引きこもり、離人症、食欲喪失、衛生観念の喪失、妄想、幻覚、鬱病、感情鈍麻、意欲消失、快感消失、アロギー、外的力でコントロールされているという感覚など)を軽減し又は逆転する。ここで提供される方法の幾つかの実施態様では、p21活性化キナーゼ阻害剤(例えば、式I-XVの化合物)の投与は、CNS疾患に付随する一又は複数の陰性症状及び/又は認知障害(例えば、統合失調症と関連した実行機能、理解、推論、意思決定、計画、学習又は記憶の障害、アルツハイマー病、FXS、自閉症等)を軽減し又は逆転する。

10

【0266】

ここでまた提供されるものは治療的に有効量のPAK阻害剤(例えば、式I-XVの化合物)を、それを必要とする個体(例えば、統合失調症、パーキンソン病、アルツハイマー病、てんかん等を患っており又は有する疑いのある個体)に投与することを含んでなる、樹状突起スパイン形態及び/又はシナプス機能の調節方法である。幾つかの実施態様では、樹状突起スパイン形態及び/又はシナプス機能の調節は、CNS疾患と関連した陰性症状及び/又は認知障害を軽減し又は逆転する。幾つかの実施態様では、樹状突起スパイン形態及び/又はシナプス機能の調節は、CNS疾患と関連した症状(例えば、認知障害及び/又は身体機能の喪失の進行)の更なる低下を中断し又は遅延させる。幾つかの実施態様では、樹状突起スパイン形態及び/又はシナプス機能の調節は、疾患の症状を安定化し又は逆転する(例えば、てんかん性の発作の頻度を減らし、軽度認知障害を安定化し、及び初期認知症の進行を阻害する)。ここに提供される幾つかの実施態様では、p21活性化キナーゼ阻害剤の投与は、CNS疾患(例えば、アルツハイマー病)と関連した記憶及び/又は認知力の進行的喪失を中断し又は遅延させる。

20

【0267】

ここに提供されるものは治療的に有効量のPAK阻害剤(例えば、式I-XVの化合物)を、それを必要とする個体(例えば、ここに記載された何れかのCNS疾患に罹患しており又は罹患の疑いがある個体)に投与することを含んでなるシナプス機能又はシナプス可塑性の調節の方法である。シナプス機能又は可塑性の調節は、例えば、LTP、LTDなどの欠陥の軽減又は逆転を含む。

30

【0268】

LTPの欠陥は、例えば、CNS疾患を患っている又は有する疑いのある個体における脳の何れかの領域におけるLTPの増加又はLTPの減少を含む。LTDの欠陥は、例えばCNS疾患を患っている又は有する疑いのある個体において、脳の何れかの領域(例えば、側頭葉、頭頂葉、前頭皮質、帯状回、前頭前野皮質、皮質又は海馬又は脳内の何れかの他の領域又はそれらの組合せ)におけるLTDの減少又はLTDの増加を含む。

【0269】

本方法の幾つかの実施態様では、PAK阻害剤(例えば、式I-XVの化合物)の投与は、CNS疾患を患っている又は有する疑いのある個体において、長期増強(LTP)を増加させることによってシナプス機能(例えば、シナプス伝達及び/又は可塑性)を調節する。ここに記載の方法の幾つかの実施態様では、PAK阻害剤(例えば、式I-XVの化合物)の、それを必要とする個体への投与は、前頭前野皮質又は皮質又は海馬又は脳内の何れかの他の領域又はそれらの組合せに於ける長期増強(LTP)を増加させることによってシナプス機能(例えば、シナプス伝達及び/又は可塑性)を調節する。ここに記載の方法の幾つかの実施態様では、PAK阻害剤の投与は、CNS疾患を患っている又は有する疑いのある個体において、長期抑圧(LTD)を軽減させることによってシナプス機能(例えば、シナプス伝達及び/又は可塑性)を調節する。ここに記載の方法の幾つかの実施態様では、PAK阻害剤のそれを必要とする個体への投与は、前頭前野皮質又は皮質又は海馬又は脳内の何れかの他の領域又はそれらの組合せに於ける長期抑圧(LTD)を減少させることによってシナプス機能(例えば、シナプス伝達及び/又は可塑性)を調節

40

50

する。

【0270】

ここに記載の方法の幾つかの実施態様では、P A K阻害剤の投与は、シナプス機能（即ち、シナプス伝達及び/又はシナプス可塑性）の欠陥（可溶性 アミロイド2量体又はオリゴマーによって誘発された）を逆転する。ここに記載の方法の幾つかの実施態様では、P A K阻害剤の投与は、シナプス機能（即ち、シナプス伝達及び/又はシナプス可塑性）の欠陥（不溶性 アミロイドオリゴマー及び/又は アミロイド含有ブラークによって誘発された）を逆転する。

【0271】

ここに提供されるものは、治療的に有効量のP A K阻害剤（例えば、式I - X Vの化合物）を、それを必要とする個体（例えば、C N S疾患に罹患しており又は罹患の疑いがある個体）に投与することを含んでなるシナプス可塑性の安定化方法である。ここに記載の方法の幾つかの実施態様では、P A K阻害剤の投与はL T P又はL T Dを誘導（例えば、シータバースト刺激、L T Pへの高周波刺激、L T Dへの低周波（例えば、1 H z）刺激による）後に安定化する。

10

【0272】

ここに提供されるものは、治療的に有効量のP A K阻害剤（例えば、式I - X Vの化合物）を、それを必要とする個体（例えば、C N S疾患に罹患しており又は罹患の疑いがある個体）に投与することを含んでなるシナプス伝達の安定化方法である。ここに記載の方法の幾つかの実施態様では、P A K阻害剤の投与はL T P又はL T Dを誘導（例えば、シータバースト刺激、L T Pへの高周波刺激、L T Dへの低周波（例えば、1 H z）刺激による）後に安定化する。

20

【0273】

またここで提供されるものは、治療的に有効量のP A K阻害剤（例えば、式I - X Vの化合物）を、それを必要とする個体（例えば、C N S疾患に罹患しており又は罹患の疑いがある個体）に投与することを含んでなる、認識的仕事の遂行の間の皮質の前頭葉機能低下を軽減又は逆転する方法である。ここに記載の方法の幾つかの実施態様では、C N S疾患に罹患しているか又は罹患の疑いがある個体へのP A K阻害剤の投与は、前頭皮質の欠損、例えば、認知作業課題（例えば、ウィスコンシンカードソーティングテスト、ミニメンタルステートテスト（M M S E）、M A T R I C S認知バッテリー、B A C Sスコア、アルツハイマー病評価スケール - 認知サブスケール（A D A S - C o g）、アルツハイマー病評価スケール - 行動サブスケール（A D A S - B e h a v）、ホプキンス言語学習テスト - 改訂版など）の遂行中における前頭皮質活性化の欠損を軽減し、個体の認知スコアを改善する。

30

【0274】

ここに提供されるものは、ハイリスク遺伝子（例えば、アミロイド前駆体タンパク質（A P P）の突然変異、プレセニン1及び2の突然変異、イプシロン4対立遺伝子、12qのテロメア領域中の91bp対立遺伝子、アポリポタンパクE - 4（A P O E 4）遺伝子、S O R L 1遺伝子、リーリン遺伝子、D I S C 1遺伝子又は任意の他のハイリスク対立遺伝子）中の突然変異によって引き起こされる樹状突起スパイン形態又はシナプス機能における異常性を逆転させる方法であって、治療的に有効量のP A K阻害剤（例えば、式I - X Vの化合物）をそれを必要とする個体に投与することを含む方法である。ここに記載の方法の幾つかの実施態様では、C N S疾患（例えば、D I S C 1遺伝子における変異は個体を統合失調症にかかり易くし、A P O E 4遺伝子における変異は個体をアルツハイマー病にかかり易くする）を発症するリスクの高い個体へのP A K阻害剤の予防的投与は、樹状突起スパイン形態及び/又はシナプス機能の異常性を逆転し、C N S疾患の発症を防止する。

40

【0275】

ここに提供されるものは、治療的に有効量のP A K阻害剤（例えば、式I - X Vの化合物）を、それを必要とする個体（例えば、C N S疾患に罹患しており又は罹患の疑いがある

50

る個体)に投与することを含んでなる、シナプスでのP A Kの増加した活性化によって引き起こされる樹状突起スパイン形態又はシナプス機能の異常性を安定化し、低減し又は逆転する方法である。ここに記載の方法の幾つかの実施態様では、シナプスにおけるP A Kの増加した活性化はアミロイドによって引き起こされる。ある例では、シナプスにおけるP A Kの増加した活性化はP A Kのシナプスからサイトゾルへの再分布によって引き起こされる。ここに記載の方法の幾つかの実施態様では、治療的に有効量のP A K阻害剤(例えば、式I - X Vの化合物)の、それを必要とする個体(例えば、C N S疾患に罹患しており又は罹患の疑いがある個体)への投与は、ニューロンにおけるP A Kのシナプスからサイトゾルへの再分布を減らし又は阻害し、それによって、シナプスにおけるP A Kの増加した活性化で引き起こされた樹状突起スパイン形態又はシナプス機能の異常性を安定化し、低減し又は逆転する。

10

【0276】

ここに提供されるものは、治療的に有効量のP A K阻害剤(例えば、式I - X Vの化合物)を、それを必要とする個体(例えば、N Cに対するハイリスク対立遺伝子を持った個体)に投与することを含んでなる、C N S疾患の発症を遅らせる方法である。ここに提供されるものは、治療的に有効量のP A K阻害剤を、それを必要とする個体(例えば、C N S疾患に対してハイリスク対立遺伝子を持った個体)に投与することを含んでなる、樹状突起スパイン密度の損失を遅らせる方法である。ここに提供されるものは、治療的に有効量のP A K阻害剤(例えば、式I - X Vの化合物)を、それを必要とする個体(例えば、C N S疾患に罹患しており又は罹患の疑いがある個体)に投与することを含んでなる、スパイン密度、形状、スパイン長さ、スパイン頭部体積又は突起スパイン首部直径などの調節方法である。ここに提供されるものは、治療的に有効量のP A K阻害剤を、それを必要とする個体(例えば、C N S疾患に罹患しており又は罹患の疑いがある個体)に投与することを含んでなる、成熟した樹状突起スパインの未成熟の樹状突起スパインに対する比の調節方法である。ここに提供されるものは、治療的に有効量のP A K阻害剤(例えば、式I - X Vの化合物)を、それを必要とする個体(例えば、C N S疾患に罹患しており又は罹患の疑いがある個体)に投与することを含んでなる、樹状突起スパイン頭部体積の樹状突起スパイン長さに対する比の調節方法である。

20

【0277】

ここに記載の方法の幾つかの実施態様では、P A K阻害剤の投与(例えば、P A K阻害剤の維持投与)は、個体における一又は複数の症状又は病理の再発発生率(例えば、精神病性エピソード、てんかん性の発作などの再発)を減らす。ここに記載の方法の幾つかの実施態様では、P A K阻害剤の投与は実質的に完全なP A Kの阻害を引き起こし、及び樹状突起スパイン形態及び/又はシナプス機能を正常なレベルへ回復する。ここに記載の方法の幾つかの実施態様では、P A K阻害剤の投与はP A Kの部分的阻害を引き起こし、及び樹状突起スパイン形態及び/又はシナプス機能を正常なレベルへ回復する。

30

【0278】

ここに提供されるものは、C N S疾患と関連したニューロンの衰え及び/又は神経組織の萎縮及び/又は神経組織の変性を、安定化し、低減し又は逆転する方法である。ここに記載の方法の幾つかの実施態様では、C N S疾患(例えば、アルツハイマー病、パーキンソン病など)を患っており又は有する疑いのある個体へのP A K阻害剤の投与は、側頭葉、頭頂葉、前頭皮質、帯状回などのニューロンの衰え及び/又は萎縮及び/又は変性を安定化し、軽減し又は逆転する。ここに記載の方法の幾つかの実施態様では、C N S疾患に罹患しており又は罹患の疑いがある個体へのP A K阻害剤の投与は、記憶及び/又は認知及び/又は身体機能の制御における欠損を安定化し、減らし又は逆転する。

40

【0279】

ある例では、C N S疾患は樹状突起スパイン密度の減少と関連する。ここに記載の方法の幾つかの実施態様では、P A K阻害剤の投与は樹状突起スパイン密度を増加させる。ある例では、C N S疾患は樹状突起スパイン長さの増加と関連する。ここに記載の方法の幾つかの実施態様では、P A K阻害剤の投与は樹状突起スパイン長さを減少させる。ある例

50

では、CNS疾患は樹状突起スパイン首部直径の減少と関連する。ここに記載の方法の幾つかの実施態様では、PAK阻害剤の投与は樹状突起スパイン首部直径を増加させる。ある例では、CNS疾患は、樹状突起スパイン頭部直径及び/又は樹状突起スパイン頭部表面積及び/又は樹状突起スパイン頭部体積の減少と関連する。ここに記載の方法の幾つかの実施態様では、PAK阻害剤の投与は樹状突起スパイン頭部直径及び/又は樹状突起スパイン頭部体積及び/又は樹状突起スパイン頭部表面積を増加させる。

【0280】

ある例では、CNS疾患は、未成熟スパインの増加及び成熟スパインの減少と関連する。ここに記載の方法の幾つかの実施態様では、PAK阻害剤の投与は、未成熟スパインの、成熟スパインに対する比を調節する。ある例では、CNS疾患は、切り株状のスパインの増加及びキノコ状のスパインの減少と関連する。ここに記載の方法の幾つかの実施態様では、PAK阻害剤の投与は、切り株状スパインのキノコ状スパインに対する比を調節する。

10

【0281】

ここに記載の方法の幾つかの実施態様では、PAK阻害剤の投与は、PAK阻害剤の不存在下におけるスパイン：頭部の比に比べて、スパイン：頭部の比、例えば、スパイン体積の頭部体積に対する比、スパイン長さのスパイン頭部直径に対する比、スパイン表面積のスパイン頭部表面積に対する比などを調節する。ある実施態様では、ここに記載の方法に適したPAK阻害剤は、スパイン頭部の体積、スパイン頭部の幅、スパイン頭部の表面積、スパイン軸の長さ、スパイン軸の直径、又はそれらの組合せを調節する。幾つかの実施態様では、ここに提供されるものは、スパイン頭部の体積、スパイン頭部の幅、スパイン頭部の表面積、スパイン軸の長さ、スパイン軸の直径、又はそれらの組合せを、樹状突起スパインを含んでなるニューロンをここに記載された有効量のPAK阻害剤と接触させることによって調節する方法である。特定の実施態様では、ニューロンはインビボでPAK阻害剤と接触させられる。

20

【0282】

ここに、また提供されるものは、治療的に有効量の式I-XVの化合物を、それを必要としている被験者に投与することを含んでなる、被験者の癌を治療する方法である。ここで使用される場合、「癌」は、異常で制御不能な細胞分裂によって引き起こされる任意の悪性増殖又は腫瘍を含む。癌の例は、膵臓癌、消化器間質腫瘍、肺癌、胃癌、脳癌、腎癌、乳癌、頭頸部癌、骨髄腫、白血病、リンパ腫、腺癌、メラノーマ等を含む。

30

【0283】

一実施態様は、治療的に有効量の式Iの化合物を、それを必要としている被験者に投与することを含んでなる被験者の癌を治療する方法であり、ここで、癌は卵巣癌、乳癌、結腸癌、脳癌、CML、腎細胞癌、胃癌、白血病、NSCLC、CNS、メラノーマ、前立腺癌、T細胞リンパ腫、肝細胞癌、膀胱癌、神経膠芽腫、中皮腫、神経腫、及び髄膜腫から選択される。一実施態様では、乳癌はタモキシフェン耐性又は不耐性乳癌である。他の実施態様では、CMLはイマチニブ耐性又は不耐性CMLである。

【0284】

一実施態様は、式I-XVの化合物をp21活性化キナーゼを、PAK発現又は活性化が変えられたように接触させることを含んでなるp21活性化キナーゼを調節する方法である。PAKキナーゼは癌細胞シグナル伝達ネットワークの鍵となる制御剤であると同定されており、そのネットワークではPAKキナーゼが必須の生物学的プロセスを制御している。これらのプロセスは、細胞骨格の動力学、エネルギー恒常性、細胞生存、分化、足場非依存性増殖、有糸分裂、及びホルモン依存性を含む。PAK発現又は活性化の変化によるこれらのプロセスの調節不全は、多くのヒト癌で報告されている。例えば、それが関連している程度でここに出典明示により援用されるKumar R, Gururaj AE, Barnes CJ, p21-activated kinases in cancer, Nat Rev Cancer, 2006; 6: 459-471を参照のこと。

40

【0285】

他の実施態様は、治療的に有効量の式I-XVの化合物を、それを必要としている被験

50

者に投与することを含んでなる被験者の癌を治療する方法であり、癌は、膵臓癌、消化器間質腫瘍、肺癌、胃癌、脳癌、腎癌、乳癌、頭頸部癌、骨髄腫、白血病、リンパ腫、腺癌、骨癌、皮膚又は眼球内メラノーマ、子宮癌、卵巣癌、直腸癌、肛門領域の癌、胃癌、結腸癌、卵管の癌腫、子宮内膜の癌腫、頸部の癌腫、腔の癌腫、外陰の癌腫、ホジキン病、食道癌、小腸癌、内分泌系の癌、甲状腺の癌、副甲状腺の癌、副腎の癌、柔組織の肉腫、尿道の癌、陰茎の癌、前立腺癌、リンパ球性リンパ腫、膀胱癌、腎臓細胞癌、腎盂の癌、中枢神経系（CNS）の新生物、原発性CNSリンパ腫、脊髄の軸索腫瘍、脳幹神経膠腫、下垂体腺腫、又は一又は複数の前記癌の組合せから選択される。

【0286】

ある実施態様では、ここに記載された化合物又は化合物を含んでなる組成物が予防的及び/又は治療的治療のために投与される。治療的適用では、組成物は既に疾患又は病気に罹っている個体に、疾患又は病気の症状を治癒するか又は少なくとも部分的に抑止するために十分な量で投与される。様々な例では、この用途に対する有効量は、疾患又は病気の重症度及び経過、以前の療法、個体の健康状態、体重、及び薬剤への反応、及び担当医の判断に依存する。

10

【0287】

幾つかの実施態様では、治療的に有効量のPAK阻害剤を含む組成物が、CNSの症状は明らかには現れていないがCNS疾患を発症するリスクが高いと特定され、例えば、個体がCNS疾患を発症するより高いリスクと関連した変異又は多型のキャリアーであると特定された個体（例えば、例えばHall等(2006), Nat Neurosci., 9(12):1477-8を参照）、又はCNS疾患の高い発生率を持つ家系からの個体に予防的に投与される。幾つかの実施態様では、疾患の発症に先だって、MRIが個体における脳形態上の変化を検出するために使用される（例えば、例えばToga等(2006), TINS, 29(3):148-159を参照）。例えば、ある例では、統合失調症の発症の典型的な年齢は思春期後である。ある例では、統合失調症の発症の典型的な年齢は、男性で20 - 28歳の間、女性で26 - 32歳の間である。例えば、ある例では、アルツハイマー病の発症の典型的な年齢は、約55 - 80歳である。従って、幾つかの実施態様では、PAK阻害剤は、CNS疾患の発症の確定した及び/又は典型的な年齢範囲に達する約1年から約10年前の間、例えば、1、2、3、4、5、6、7、8、9又は10年前にリスクがある個体に予防的に投与される。

20

【0288】

予防的適用では、化合物又はここに記載された化合物を含む組成物は、特定の疾患、障害又は病気に罹り易いか又はそうでなければリスクがある個体に投与される。この用途のある実施態様では、投与される化合物の正確な量は個体の健康状態、体重などに依存する。更に、ある例では、ここに記載された化合物又は組成物が個体に投与されるとき、この用途に対する有効量は、疾病、疾患又は症状の重症度及び経過、以前の療法、個体の健康状態及び薬剤への反応、及び担当医の判断に依存する。

30

【0289】

ある例では、ここに記載された化合物又は組成物の選択された用量の投与に引続き、個体の症状が改善しない場合、医師の裁量で、ここに記載された化合物又は組成物の投与が、個体の障害、疾患又は病気の症状を改善し又は他に制御し又は制限するために、場合によっては慢性的に、つまり、個体の生存期間中を含む延長された期間、投与される。

40

【0290】

ある実施態様では、与えられた薬剤の有効量は、多くの因子の一又は複数、例えば、特定の化合物、疾患又は症状及びその重篤度、治療を必要としている個体又はホストのアイデンティティ（例えば、体重）に依存して変化し、症例をめぐる特定の環境、例えば、投与されている特定の薬剤、投与経路、治療されている症状、及び治療されている個体又はホストに応じて決定される。幾つかの実施態様では、投与される用量は最大耐量までの量を含む。ある実施態様では、ここに記載された化合物の約0.02 ~ 約5000 mg / 日、約1 ~ 約1500 mg / 日、約1 ~ 約100 mg / 日、約1 ~ 約50 mg / 日又は約1 ~ 約30 mg / 日又は約5 ~ 約25 mg / 日が投与される。様々な実施態様では、所望

50

の用量が、単一の用量で、又は同時に（又は短期間にわたって）もしくは適当な間隔を置いて、例えば、1日当たり2回、3回、4回又はより多くの分割用量として、分割して投与される投与量で、簡便に提供される。

【0291】

ある例では、個体の治療レジメンに関しては膨大な多様性があり、ここに記載された範囲内で、これらの推奨された値からかなり逸脱することが考えられる。ここに記載された投与量は、多くの変動要因、例えば、非限定的例として、使用される化合物の活性、治療されるべき疾患又は病気、投与態様、個体の要求、治療されている疾患又は病気の重症度、及び医師の判断に依存して随意に変更される。

【0292】

そのような治療レジメンの毒性及び治療の有効性は、細胞培養又は実験動物における薬剤学的手順によって随意に決定され、限定するものではないが、LD₅₀（集団の50%致死用量）及びED₅₀（集団の50%で治療的に有効な用量）の決定を含む。毒性及び治療的効果の間の用量比が治療指数であり、LD₅₀とED₅₀の比として表すことができる。高い治療指数を示す化合物が好ましい。ある実施態様では、細胞培養アッセイ及び動物実験から得られるデータが、ヒトでの使用の用量範囲を処方する際に使用される。特定の実施態様では、ここに記載された化合物の投薬量は、最少毒性でのED₅₀を含む循環濃度の範囲内に存在する。用量はこの範囲内で、採用された剤型及び利用される投与経路に依存して随意に変化する。

【0293】

併用療法

幾つかの実施態様では、一又は複数のPAK阻害剤が、CNS疾患を患っている個体を治療するために、一又は複数の他の治療薬と組み合わせて用いられる。PAK阻害剤と第二の治療薬（例えば、典型的な又は非典型的な抗精神病薬、mGluR1アンタゴニスト、mGluR5アンタゴニスト、mGluR5増強剤、mGluR2アゴニスト、アルファ7ニコチンレセプターアゴニスト又は増強剤、抗酸化剤、神経保護薬、栄養素、抗コリン薬、セクレターゼ阻害剤など）との組合せは使用されるべき双方の薬剤の減少した用量を許容し、それによって、高用量の単剤療法に伴う副作用の起こりやすさを低減する。一実施態様では、併用療法では、第二活性薬剤の用量が対応する単剤療法に対して少なくとも50%削減される一方、PAK阻害剤は単剤療法の用量に対して削減されない；更なる実施態様では、第二活性薬剤の用量削減は、少なくとも75%である；また更なる実施態様では、第二活性薬剤の用量削減は、少なくとも90%である。幾つかの実施態様では、第二治療剤は単剤療法の用量と同一の用量で投与され、治療レジメンへのPAK阻害剤の追加は、第二治療剤で単剤療法により治療されないCNS疾患の症状を軽減する。上述の全ての症状の徴候及び診断基準は、Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4版, American Psychiatric Association (2005) (DSM-IV)に詳細に記載されている。

【0294】

幾つかの実施態様では、PAK阻害剤及び第二治療剤の組合せは相乗的である（例えば、組合せの効果は、各薬剤単独の効果より良好である）。幾つかの実施態様では、PAK阻害剤及び第二治療剤の組合せは相加的である（例えば、活性薬剤の組合せの効果は、各薬剤単独の効果とほぼ同一である）。幾つかの実施態様では、相加的效果は、PAK阻害剤及び第二治療剤が同一の調節経路を調節していることによる。幾つかの実施態様では、相加的效果は、PAK阻害剤及び第二治療剤が異なる調節経路を調節していることによる。幾つかの実施態様では、相加的效果は、PAK阻害剤及び第二治療剤が、CNS疾患の異なる症状群を治療していることによる（例えば、PAK阻害剤が統合失調症の陰性症状を治療し、第二治療剤が統合失調症の陽性症状を治療する）。幾つかの実施態様では、第二治療剤の投与は、PAK阻害剤の投与だけでは治療されない同一又は異なる症状又は一群の症状の残りを治療する。

【0295】

10

20

30

40

50

幾つかの実施態様では、P A K阻害剤及び第二治療剤の組合せの投与は、第二治療剤によって生じる副作用（例えば、抗精神病薬又は向知性薬によって生じる副作用）を軽減する。幾つかの実施態様では、第二治療剤の投与は、投与されたP A K阻害剤の代謝を阻害し（例えば、第二治療剤は、P A K阻害剤を分解する肝臓酵素を阻害する）、それによって、P A K阻害剤の効能を増大させる。幾つかの実施態様では、P A K阻害剤及び第二治療剤の組合せの投与は（例えば、樹状突起スパイン形態を調節する第二薬剤（例えば、ミノシリン））、P A K阻害剤の治療指数を改善する。

【0296】

精神障害を治療するための薬剤

被験者が精神障害（例えば、統合失調症）に罹患しているか又は罹患のリスクがある場合は、ここに記載されたP A K阻害剤組成物は、場合によっては一又は複数の薬剤又は精神障害を治療する方法と共に、任意の組合せで使用される。あるいは、ここに記載されたP A K阻害剤組成物は、精神障害を治療するために薬剤を処方されていた患者に投与される。幾つかの実施態様では、抗精神病薬と組み合わせたP A K阻害剤の投与は相乗効果を有し、抗精神病薬での単剤療法又はP A K阻害剤での単剤療法に比べて改善された治療的成果を与える。あるいは、ここに記載されたP A K阻害剤組成物は、抗精神病薬に対して無反応の又は不満足にしか治療されない患者に投与される。

【0297】

幾つかの実施態様では、ここに記載されたP A K阻害剤組成物は、5 - H T 2 Aアンタゴニスト活性を持つ抗精神病薬と組合わせて投与される。幾つかの実施態様では、ここに記載されたP A K阻害剤組成物は、選択的5 - H T 2 Aアンタゴニストと組み合わせて投与される。

【0298】

精神病性障害を治療するための治療剤/治療の例は、限定するものではないが、以下の何れかを含む：典型的な抗精神病薬、例えば、クロルプロマジン（L a r g a c t i l、T h o r a z i n e）、フルフェナジン（P r o l i x i n）、ハロペリドール（H a l d o l、S e r e n a c e）、モリンドン、チオチキセン（N a v a n e）、チオリダジン（M e l l a r i l）、トリフルオペラジン（S t e l a z i n e）、ロキサピン、ペルフェナジン、プロクロルペラジン（C o m p a z i n e、B u c c a s t e m、S t e m e t i l）、ピモジド（O r a p）、ズクロペンチキソール；及び非典型的な抗精神病薬、例えば、L Y 2 1 4 0 0 2 3、クロザピン、リスペリドン、オランザピン、クエチアピン、ジプラシドン、アリピプラゾール、パリペリドン、アセナピン、イロペリドン、セルチンドール、ゾテピン、アミスルプリド、ピフェブルノクス、及びメルペロン。

【0299】

気分障害を治療するための薬剤

被験者が気分障害（例えば、臨床的に重篤な抑鬱）に罹患しているか又は罹患のリスクがある場合は、ここに記載されたP A K阻害剤組成物が、場合によっては気分障害を治療する一又は複数の薬剤又は治療の方法と共に、任意の組合せで用いられる。あるいは、ここに記載されたP A K阻害剤組成物は、気分障害の治療のために薬剤を処方されていた患者に投与される。あるいは、ここに記載されたP A K阻害剤組成物は、気分障害薬に対して無反応の又は不満足にしか治療されない患者に投与される。

【0300】

気分障害を治療するための治療剤/治療の例は、限定するものではないが、以下の何れかを含む：選択的セロトニン再取り込み阻害剤（S S R I s）、例えば、シタロプラム（C e l e x a）、エシタロプラム（L e x a p r o、E s i p r a m）、フルオキセチン（P r o z a c）、パロキセチン（P a x i l、S e r o x a t）、セルトラリン（Z o l o f t）、フルボキサミン（L u v o x）；セロトニン - ノルエピネフリン再取り込み阻害剤（S N R I s）、例えば、ベンラフェキシン（E f f e x o r）、デスベンラフェキシン、ネファゾドン、ミルナシبران、デュロキセチン（C y m b a l t a）、ピシファジン；3環式の抗鬱剤、例えば、アミトリプチリン、アモキサピン、ブトリプチリン、

10

20

30

40

50

クロミブラミン、デシブラミン、ドスレピン、ドキセピン、イムブラミン、ロフェブラミン、ノルトリプチリン；モノアミンオキシダーゼ阻害剤（MAOIs）、例えば、イソカルボキサジド、リネゾリド、モクロベミド、ニアラミド、フェネルジン、セレギリン、トラニルシプロミン、トリミブラミン；及び他の薬剤、例えば、ミルタザピン、レボキセチン、ピロキサジン、マルプロチリン、及びプロピオン。

【0301】

てんかんを治療する薬剤

被験者がてんかんに罹患しているか又は罹患のリスクがある場合は、ここに記載されたPAK阻害剤組成物が、随意にてんかんを治療する一又は複数の薬剤又は治療の方法と共に任意の組合せで用いられる。あるいは、ここに記載されたPAK阻害剤組成物は、てんかんの治療のために薬剤を処方されていた患者に投与される。あるいは、ここに記載されたPAK阻害剤組成物は、てんかん治療剤に対して難治性の又は不満足にしか治療されない患者に投与される。

10

【0302】

てんかんを治療するための治療剤/治療法の例は、限定するものではないが、以下の何れかを含む：カルバマゼピン、クロバザム、クロナゼパム、エトスクシミド、フェルバメート、フォスフェニトイン、ギャバペンチン、ラモトリジン、レベチラセタム、オキシカルバゼピン、ファノバルピタール、フェニトイン、プレガバリン、プリミドン、バルプロ酸ナトリウム、チアガビン、トピラメート、バルプロ酸セミナトリウム、バルプロ酸、ピガバトリン、及びゾニサミド。

20

【0303】

ハンチントン病を治療する薬剤

被験者がハンチントン病に罹患しているか又は罹患のリスクがある場合は、ここに記載されたPAK阻害剤組成物が、場合によってはハンチントン病を治療する一又は複数の薬剤又は方法と共に任意の組合せで用いられる。あるいは、ここに記載されたPAK阻害剤組成物は、ハンチントン病を治療する薬剤を処方されていた患者へ投与される。あるいは、ここに記載されたPAK阻害剤組成物は、ハンチントン病を治療する薬剤で難治性の又は不満足に治療されていた患者へ投与される。

【0304】

ハンチントン病を治療するための治療剤/治療法の例は、限定するものではないが、以下の何れかを含む：オメガ3脂肪酸、ミラキソン、ハロペリドール、ドーパミンレセプターブロッカー、クレアチン、シスタミン、システアミン、クロナゼパム、クロザピン、コエンザイムQ10、ミノサイクリン、抗酸化剤、抗鬱剤（特に、限定するものではないが、選択的セロトニン再取り込み阻害剤SSRI、例えば、セルトラリン、フルオキセチン、及びパロキセチン）、選択ドーパミンアンタゴニスト、例えばテトラベナジン；及び変異ハンチンチンのRNAiノックダウン（mHtt）。

30

【0305】

パーキンソン病を治療する薬剤

被験者がパーキンソン病に罹患しているか又は罹患のリスクがある場合は、ここに記載されたPAK阻害剤組成物が、場合によってはパーキンソン病を治療する一又は複数の薬剤又は方法と共に任意の組合せで用いられる。あるいは、ここに記載されたPAK阻害剤組成物は、パーキンソン病を治療する薬剤を処方されていた患者へ投与される。あるいは、ここに記載されたPAK阻害剤組成物は、パーキンソン病を治療する薬剤で難治性の又は不満足に治療されていた患者へ投与される。

40

【0306】

パーキンソン病を治療するための治療剤/治療法の例は、限定するものではないが、以下の何れかを含む：L-ドーパ、カルビドーパ、ベンセラジド、トルカポン、エンタカポン、プロモクリプチン、ペルゴリド、プラミペキソール、ロビニロール、カベルゴリン、アポモルヒネ、リスリド、セレギリン又はラサギリン。

【0307】

50

グループ I mGluR アнтаゴニスト

幾つかの実施態様では、一又は複数の PAK 阻害剤が一又は複数のグループ I 代謝型グルタミン酸レセプター (mGluR) アнтаゴニスト (例えば、mGluR5 アнтаゴニスト) と組み合わせて、CNS 疾患を患っている個体を治療するために使用される。PAK 阻害剤とグループ I mGluR アнтаゴニストとの組合せは、使用されるべき双方の薬剤の削減された用量を可能にし、それによって、単剤療法よりも高い用量と関連した副作用の起こりやすさを低減する。

【0308】

幾つかの実施態様では、インビボでの遺伝子工学 (mGluR5 ノックアウト異種接合動物を用いての) によるグループ I mGluR (mGluR5) からのシグナル伝達の減衰は、樹状突起スパイン及び行動欠陥の逆転に導く。ある例では、個体が CNS 疾患に罹患しているか又は罹患のリスクがある場合は、ここに記載された PAK 阻害剤組成物が、場合によってはグループ I mGluR アнтаゴニストの 1 つと一緒に使用される。グループ I mGluR アнтаゴニストは、mGluR1 選択的アンタゴニスト、mGluR5 選択的アンタゴニスト又は mGluR1 及び mGluR5 の双方に拮抗するアンタゴニストであるアンタゴニストを含む。幾つかの実施態様では、PAK 阻害剤組成物は mGluR5 - 選択的アンタゴニストと組み合わせて使用される。幾つかの実施態様では、PAK 阻害剤組成物は、mGluR1 選択的アンタゴニストと組み合わせて使用される。幾つかの実施態様では、PAK 阻害剤組成物は、mGluR1 及び mGluR5 の双方に拮抗するグループ I mGluR アнтаゴニスト (即ち、mGluR1 又は mGluR5 に選択的でないアンタゴニスト) と組み合わせて使用される。ここで使用される場合、「選択的アンタゴニスト」なる用語は、第二レセプター (例えば mGluR1) の拮抗作用に対する ED₅₀ から少なくとも約 10 倍～約 1000 倍低い、例えば、11、20、30、40、50、100、105、125、135、150、200、300、400、500、600、700、800、900 倍、又は約 10 倍～約 1000 倍の他の倍だけ低い、第一レセプター (例えば、mGluR5) に拮抗する ED₅₀ を有するアンタゴニストを示す。

【0309】

グループ I mGluR アнтаゴニストの例は、限定するものではないが、以下の何れかを含む：(E)-6-メチル-2-スチリル-ピリジン (SIB1893)、6-メチル-2-(フェニルアゾ)-3-ピリジノール、アルファメチル-4-カルボキシフェニルグリシン (MCPG) 又は 2-メチル-6-(フェニルエチニル)-ピリジン (MPEP)。グループ I mGluR アнтаゴニストの例はまた例えば米国特許出願第 10/076618 号；同第 10/211523 号；及び同第 10/766948 号に記載されたアンタゴニストを含む。グループ I mGluR アнтаゴニストの例は、限定するものではないが、例えば、米国特許第 7205411 号及び米国特許出願第 11/523873 号に記載されたアンタゴニストを含む。グループ I mGluR アнтаゴニストの例は、限定するものではないが、例えば、米国特許第 6482824 号に記載されたアンタゴニストを含む。

【0310】

幾つかの実施態様では、mGluR グループ I アнтаゴニストは、AIDA (1-アミノインダン-1,5-ジカルボン酸)；ACDPP (3-アミノ-6-クロロ-5-ジメチル酸アミノ-N-2-ピリジニルピラジニカルボキサミド塩酸塩)；DL-AP3 (DL-2-アミノ-3-ホスホプロピオン酸)；BAY-36-7620 ((3aS,6aS)-ヘキサヒドロ-5-メチレン-6a-(2-ナフタレニルメチル)-1H-シクロペンタ[c]フラン-1-オン)；フェノバム；4CPG ((S)-4-カルボキシフェニルグリシン)；(S)-4C3HPG ((S)-4-カルボキシ-3-ヒドロキシフェニルグリシン)；CPCCOEt (7-ヒドロキシイミノシクロプロパン[b]クロメン-1a-カルボン酸エチルエステル)；LY367385 ((S)-(+)-a-アミノ-4-カルボキシ-2-メチルベンゼン酢酸)；LY456236 塩酸塩 (6-メトキシ-N-

10

20

30

40

50

(4 - メトキシフェニル)キナゾリン - 4 - アミン、MPMQ 塩酸塩) ; 3 - MATIDA (a - アミノ - 5 - カルボキシ - 3 - メチル - 2 - チオフェン酢酸) ; MCPG (- メチル - 4 - カルボキシフェニルグリシン) ; MPEP (2 - メチル - 6 - (フェニルエチニル) - ピリジン) ; (MTEP) 3 - [(2 - メチル - 1, 3 - チアゾール - 4 - イル)エチニル] - ピリジン ; PHCCC (N - フェニル - 7 - (ヒドロキシイミノ)シクロプロパ [b] クロメン - 1 a - カルボキサミド ; SIB1757 (6 - メチル - 2 - (フェニルアゾ) - 3 - ピリジノール ; SIB1893 (2 - メチル - 6 - (2 - フェニルエテニル)ピリジン ; YM298198 塩酸塩 (6 - アミノ - N - シクロヘキシル - N, 3 - ジメチル酸チアアゾロ [3, 2 - a] ベンズイミダゾール - 2 - カルボキサミド塩酸塩) ; (YM - 193167 (6 - アミノ - N - シクロヘキシル - N, 3 - ジメチル酸チアアゾロ [3, 2 - a] ベンズイミダゾール - 2 - カルボキサミド) ; (NPS2390 (キノキサリン - 2 - カルボン酸アダマンタン - 1 - イルアミド) ; 3 - (5 - (ピリジン - 2 - イル) - 2 H - テトラゾール - 2 - イル)ベンゾニトリル ; 3 - [3 - フルオロ - 5 - (5 - ピリジン - 2 - イル - 2 H - テトラゾール - 2 - イル)フェニル] - 4 - メチルピリジン ; 3 - フルオロ - 5 - (5 - ピリジン - 2 - イル - 2 H - テトラゾール - 2 - イル)ベンゾニトリル ; N - シクロヘキシル - 6 - { [(2 - メトキシエチル) (メチル)アミノ]メチル} - N - メチルチアアゾロ [3, 2 - a] ベンズイミダゾール - 2 - カルボキサミド (YM - 202074) ; デスメチル - YM298198 (6 - アミノ - N - シクロヘキシル - 3 - メチルチアアゾロ [3, 2 - a] ベンズイミダゾール - 2 - カルボキサミド塩酸塩) ; MPEP 塩酸塩 (2 - メチル - 6 - (フェニルエチニル)ピリジン塩酸塩) ; (S) - MCPG ((S) - a - メチル - 4 - カルボキシフェニルグリシン) ; (RS) - MCPG ((RS) - a - メチル - 4 - カルボキシフェニルグリシン) ; E4CPG ((RS) - a - エチル - 4 - カルボキシフェニルグリシン) ; ヘキシルホモイボテニック酸 (a - アミノ - 4 - ヘキシル - 2, 3 - ジヒドロ - 3 - オキソ - 5 - イソオキサゾールプロパン酸 ; ヘキシルHIBO) ; (S) - ヘキシルホモイボテニック酸 ((S) - a - アミノ - 4 - ヘキシル - 2, 3 - ジヒドロ - 3 - オキソ - 5 - イソオキサゾールプロパン酸 ; (S) - ヘキシルHIBO) ; EMQMCM (3 - エチル - 2 - メチル - キノリン - 6 - イル) - (4 - メトキシ - シクロヘキシル) - メタノンメタンスルホネート) ; JNJ16259685 ; R214127 (1 - (3, 4 - ジヒドロ - 2 H - ピラノ [2, 3 - b] キノリン - 7 - イル) - 2 - フェニル - 1 - エタノン) ; (S) - 3 - カルボキシ - 4 - ヒドロキシフェニルグリシン ((S) - 3C4HPG) ; 抗mGlu5 阻害ペプチド ([K] - SSPKYDTLIRDYTQSSSSL) ; DFB (3, 3' - Diフルオロベンズアルダジン) ; DMeOB ([(3 - メトキシフェニル)メチレン]ヒドラゾン - 3 - メトキシベンズアルデヒド) ; 抗mGlu5 (([K] - SSPKYDTLIRDYTQSSSSL) ; レルゾール ; 又はそれらの組合せである。

10

20

30

40

50

【0311】

幾つかの実施態様では、グループImGluRの修飾薬は、S - (4 - フルオロ - フェニル) - { 3 - [3 - (4 - フルオロ - フェニル) - [1, 2, 4]オキサジアゾール - 5 - イル] - ピペリジン - 1 - イル} - メタノン (ADX47273) (陽性アロステリック修飾薬) ; 4 - [1 - (2 - フルオロピリジン - 3 - イル) - 5 - メチル - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 4 - イル] - N - イソプロピルN - メチル - 3, 6 - ジヒドロピリジン - 1 (2 H) - カルボキサミド (FTIDC) ; 6 - (3 - メトキシ - 4 - (ピリジン - 2 - イル)フェニル)イミダゾール [2, 1 - b] チアゾール ; 2 - (2 - メトキシ - 4 - (4 - (ピリジン - 2 - イル)オキサゾール - 2 - イル)フェニル)アセトニトリル ; 2 - (4 - (ベンゾ [d] オキサゾール - 2 - イル) - 2 - メトキシフェニル)アセトニトリル ; 2 - (4 - (2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 2 - イルアミノ) 4 a, 5, 6, 7, 8, 8 a - ヘキサヒドロキナゾリン - 2 イルチオ)エタノール ; 又はそれらの組合せである。

【0312】

幾つかの実施態様では、グループImGluRアンタゴニスト (例えば、mGluR

5 アンタゴニスト) が P A K 阻害剤と組み合わせて投与される場合、グループ I m G l u R アンタゴニストの用量は、約 0 . 0 0 1 m g / k g / 日 ~ 約 3 0 . 0 m g / k g / 日に、例えば、約 0 . 0 0 5 m g / k g / 日、0 . 0 0 9 m g / k g / 日、0 . 0 1 0 m g / k g / 日、0 . 0 5 0 m g / k g / 日、0 . 2 0 m g / k g / 日、0 . 5 0 m g / k g / 日、0 . 7 5 m g / k g / 日、1 . 0 m g / k g / 日、2 . 0 m g / k g / 日、3 . 5 m g / k g / 日、4 . 5 m g / k g / 日、5 . 0 m g / k g / 日、6 . 2 m g / k g / 日、6 . 8 m g / k g / 日、7 . 0 m g / k g / 日、1 0 . 0 m g / k g / 日、1 5 m g / k g / 日、2 0 m g / k g / 日、2 5 m g / k g / 日に、又は約 0 . 0 0 1 m g / k g / 日 ~ 約 1 0 . 0 m g / k g / 日、約 0 . 0 0 1 m g / k g / 日 ~ 約 2 0 . 0 m g / k g / 日又は約 0 . 0 1 m g / k g / 日 ~ 約 2 0 . 0 m g / k g / 日の他の用量にわたる。

10

【0313】

幾つかの実施態様では、併用治療は、治療的有効量のここに記載の P A K 阻害剤及びグループ I m G l u R アンタゴニスト (例えば m G l u R 5 選択的アンタゴニスト) を含んでなる薬理的組成物である併用投薬量を投与することを含む。幾つかの実施態様では、薬理的組成物は、P A K 阻害剤化合物及び米国特許第 7 2 0 5 4 1 1 号から選択された m G l u R 5 選択的アンタゴニストを含む。

【0314】

m G l u R アゴニスト

幾つかの実施態様では、P A K 阻害剤と組み合わせて使用される第二治療剤はグループ I m G l u R 1 アゴニストである。m G l u R 1 アゴニスト及び / 又は m G l u R 1 増強剤の例は、限定的では無く、A C P T - I ((1 S , 3 R , 4 S) - 1 - アミノシクロペンタン - 1 , 3 , 4 - トリカルボン酸) ; L - A P 4 (L - (+) - 2 - アミノ - 4 - ホスホノ酪酸) ; (S) - 3 , 4 - D C P G ((S) - 3 , 4 - ジカルボキシフェニルグリシン) ; (R S) - 3 , 4 - D C P G ((R S) - 3 , 4 - ジカルボキシフェニルグリシン) ; (R S) - 4 - ホスホフェニルグリシン ((R S) P P G) ; A M N 0 8 2 (N ' - ビス (ジフェニルメチル) - 1 , 2 - エタンジアミン二塩酸塩) ; D C G - I V ((2 S , 2 ' R , 3 ' R) - 2 - (2 ' , 3 ' - ジカルボキシシクロプロピル) グリシン) などを含む。幾つかの実施態様では、m G l u R 1 アゴニストは A M N 0 8 2 である。幾つかの実施態様では、第二治療剤は m G l u R 2 / 3 アゴニスト又は m G l u R 2 / 3 増強剤である。m G l u R 2 / 3 アゴニストの例は、限定するものではないが、L Y 3 8 9 7 9 5 ((-) - 2 - チア - 4 - アミノピシクロ - ヘキサン - 4 , 6 - ジカルボキシレート) ; L Y 3 7 9 2 6 8 ((-) - 2 - オキサ - 4 - アミノピシクロ - ヘキサン - 4 , 6 - ジカルボキシレート) ; L Y 3 5 4 7 4 0 ((+) - 2 - アミノピシクロ - ヘキサン - 2 , 6 - ジカルボキシレート) ; D C G - I V ((2 S , 2 ' R , 3 ' R) - 2 - (2 ' , 3 ' - ジカルボキシシクロプロピル) グリシン) ; 2 R , 4 R - A P D C (2 R , 4 R - 4 - アミノピロリジン - 2 , 4 - ジカルボキシレート) 、 (S) - 3 C 4 H P G ((S) - 3 - カルボキシ 4 - ヒドロキシフェニルグリシン) ; (S) - 4 C 3 H P G ((S) - 4 - カルボキシ 3 - ヒドロキシフェニルグリシン) ; L - C C G - I ((2 S , 1 ' S , 2 ' S) - 2 - (カルボキシシクロプロピル) グリシン) ; 及び / 又はそれらの組合せを含む。m G l u R 2 アゴニスト又は m G l u R 2 増強剤の例は、限定するものではないが、A D X 7 1 1 4 9 (A d d e x P a r t n e r) m G l u R 2 のポジティブアロステリック修飾薬を含む。m G l u R 5 アゴニスト又は m G l u R 5 増強剤の例は、限定するものではないが、M P E P 、 (R S) - 2 - クロロ - 5 - ヒドロキシフェニルグリシン (C H P G) 、 1 S , 3 R - 1 - アミノ - 1 , 3 - シクロペンタンジカルボキシレート (A C P D) などを含む。

20

30

40

【0315】

アルファ7ニコチンレセプター修飾薬

幾つかの実施態様では、一又は複数の P A K 阻害剤は、一又は複数のアルファ7ニコチンレセプター修飾薬と組み合わせて、C N S 疾患を患っている個体を治療するために使用される。アルファ7ニコチンレセプター修飾薬は、アルファ7ニコチンレセプターアゴニ

50

スト、アルファ7ニコチンレセプターアンタゴニスト、及び/又はアルファ7ニコチンレセプター修飾薬ポジティブアロステリック増強剤を含む。PAK阻害剤のアルファ7ニコチンレセプター修飾薬との組合せは、使用されるべき双方の薬剤の削減された用量を可能にし、それによって、高用量の単剤療法に伴う副作用の起こりやすさを低減する。

【0316】

アルファ7ニコチンレセプターアゴニストの例は、限定するものではないが、(+)-N-(1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イル)ベンゾ[b]フラン-2-カルボキサミド、PHA-709829、PNU-282987、A-582941、TC-1698、TC-5619、GTS-21、SSR180711、トロピセトロンなどを含む。アルファ7ニコチンレセプターアンタゴニストの例は、-コノトキシン、キノリジジンなどを含む。アルファ7ニコチンレセプターアロステリック増強剤は、PNU-120596、NS-1738、XY4083、A-867744、EVP-6124(エンピボ)などを含む。

10

【0317】

コリンエステラーゼ阻害剤

被験者がアルツハイマー病に罹患しているか又は罹患のリスクがある場合は、ここに記載されたPAK阻害剤組成物が、場合によってはアルツハイマー病を治療する一又は複数の薬剤又は方法と共に任意の組合せで用いられる。幾つかの実施態様では、ここに記載されたPAK阻害剤組成物は、アセチルコリンエステラーゼ阻害剤で処方されていた患者へ投与される。幾つかの実施態様では、PAK阻害剤の投与は、アセチルコリンエステラーゼ阻害剤と組み合わせられて、アセチルコリンエステラーゼ阻害剤での単剤療法又はPAK阻害剤での単剤療法に比べて相乗効果を有し、改善された治療的成果をもたらす。あるいは、ここに記載されたPAK阻害剤組成物は、アセチルコリンエステラーゼ阻害剤に対して無反応性の又は不満足に治療されている個体へ投与される。アセチルコリンエステラーゼ阻害剤の例は、ドネペジル(アリセプト)、ガランタミン(ラザダイン)、リバスチグミン(イクセロン及びイクセロンパッチ)を含む。

20

【0318】

ムスカリン修飾薬

幾つかの実施態様では、ここに記載されたPAK阻害剤組成物は、ムスカリンレセプター修飾薬と組み合わせて患者へ投与される。幾つかの実施態様では、ムスカリンレセプター修飾薬は、M1ムスカリンレセプターアゴニストである。幾つかの実施態様では、ムスカリンレセプター修飾薬は、AF102B、AF150(S)、AF267B、N-{1-[3-(3-オキソ-2,3-ジヒドロベンゾ[1,4]オキサジン-4-イル)プロピル]ピペリジン-4-イル}-2-フェニルアセタミド、BRL-55473、NXS-292、NXS-267、MCD-386、AZD-6088、N-デスメチルクロザピン又は同様な化合物である。幾つかの実施態様では、ムスカリンレセプター修飾薬は、M1ムスカリンレセプターのポジティブアロステリック修飾薬である。ポジティブアロステリックM1ムスカリンレセプター修飾薬の例は、限定するものではないが、VU0119498、VU0027414、VU0090157、VU0029767、BQCA、TBPB又は77-LH-28-1を含む。幾つかの実施態様では、ムスカリンレセプター修飾薬はM4ムスカリンレセプターアゴニストである。幾つかの実施態様では、ムスカリンレセプター修飾薬はM4ムスカリンのポジティブアロステリック修飾薬である。ポジティブアロステリックM4ムスカリンレセプター修飾薬の例は、限定するものではないが、VU0010010、VU0152099、VU0152100又はLY2033298を含む。

30

40

【0319】

NMDAレセプターアンタゴニスト

被験者がアルツハイマー病に罹患しているか又は罹患のリスクがある場合は、ここに記載されたPAK阻害剤組成物が、場合によってはアルツハイマー病を治療する一又は複数の薬剤又は方法と共に任意の組合せで用いられる。幾つかの実施態様では、ここに記載さ

50

れた P A K 阻害剤組成物は、N M D A レセプターアンタゴニストを処方されていた患者へ投与される。ここに記載の方法及び組成物において有用な N M D A レセプターアンタゴニストの例は、限定するものではないが、メマンチンを含む。

【0320】

神経保護薬

幾つかの実施態様では、ここに記載された P A K 阻害剤又はその組成物は、神経保護薬、例えば、ミノサイクリン、レスベラトロールなどと組み合わせて投与される。

【0321】

栄養素

幾つかの実施態様では、ここに記載された P A K 阻害剤又はその組成物は、例えば、グリア由来神経因子 (G D N F)、脳由来神経因子 (B D N F) などを含む栄養素と組み合わせて投与される。

10

【0322】

抗酸化剤

被験者が C N S 疾患 (例えば、アルツハイマー病、軽度認知障害) に罹患しているか又は罹患のリスクがある場合、ここに記載された P A K 阻害剤組成物が、場合によっては C N S 疾患を治療する一又は複数の薬剤又は方法と共に任意の組合せで用いられる。幾つかの実施態様では、ここに記載された P A K 阻害剤組成物は、抗酸化剤を摂取しているか又は処方されていた患者へ投与される。ここに記載の方法及び組成物にとって有用な抗酸化剤の例は、限定するものではないが、ユビキノン、熟成ガーリック抽出物、クルクミン、リポ酸、ベータカロチン、メラトニン、レスベラトロール、イチョウ抽出物、ビタミン C、ビタミン E などを含む。

20

【0323】

金属タンパク質低減化合物

被験者が C N S 疾患 (例えば、アルツハイマー病、パーキンソン病) に罹患しているか又は罹患のリスクがある場合、ここに記載された P A K 阻害剤組成物が、場合によっては C N S 疾患を治療する一又は複数の薬剤又は方法と共に任意の組合せで用いられる。幾つかの実施態様では、ここに記載された P A K 阻害剤組成物は、金属タンパク質低減薬剤が処方されていた患者へ投与される。ここに記載の方法及び組成物に有用な金属タンパク質低減薬剤の例は、限定するものではないが、8 - ヒドロキシキノリン、ヨードクロルヒドロキシキン又はそれらの誘導体などを含む。

30

【0324】

ベータセクレターゼ阻害剤

被験者が C N S 疾患 (例えば、アルツハイマー病) に罹患しているか又は罹患のリスクがある場合、ここに記載された P A K 阻害剤組成物が、場合によっては C N S 疾患を治療する一又は複数の薬剤又は方法と共に任意の組み合わせで用いられる。幾つかの実施態様では、ここに記載された P A K 阻害剤組成物は、アミロイドセクレターゼ阻害剤で処方されていた患者へ投与される。ここに記載の方法及び組成物において有用なベータセクレターゼ阻害剤の例は、限定的ではなく L Y 4 5 0 1 3 9、J. Med. Chem. 50 (18): 4261-4264 に記載された 2 - アミノキナゾリン化合物などを含み、そこに記載されたベータセクレターゼ阻害剤は出典明示によりここに援用される。

40

【0325】

ガンマセクレターゼ阻害剤

被験者が C N S 疾患 (例えば、アルツハイマー病) に罹患しているか又は罹患のリスクがある場合、ここに記載された P A K 阻害剤組成物は、場合によっては C N S 疾患を治療する一又は複数の薬剤又は方法と共に任意の組み合わせで用いられる。幾つかの実施態様では、ここに記載された P A K 阻害剤組成物は、アミロイドセクレターゼ阻害剤で処方されていた患者へ投与される。ここに記載の方法及び組成物において有用なベータセクレターゼ阻害剤の例は、限定的ではなく L Y - 4 1 1 5 7 5、(2 S) - 2 - ヒドロキシ - 3 - メチル - N - ((1 S) - 1 - メチル - 2 - { [(1 S) - 3 - メチル - 2 - オキソ

50

- 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1 H - 3 - ベンズアゼピン - 1 - イル } アミノ } - 2
 - オキソエチル) ブタンアミド (セマガセスタット)、(R) - 2 - (3 - フルオロ - 4
 - フェニルフェニル) プロパン酸 (タレンフルビル) などを含む。

【0326】

抗体

被験者が CNS 疾患 (例えば、アルツハイマー病) に罹患しているか又は罹患のリスクがある場合、ここに記載された PAK 阻害剤組成物が、場合によっては CNS 疾患を治療する一又は複数の薬剤又は方法と共に任意の組み合わせで用いられる。幾つかの実施態様では、ここに記載された PAK 阻害剤組成物は、アミロイド抗体で処方されていた患者へ投与される。ここに記載の方法及び組成物において有用な抗体の例は、限定的でなくアミロイド抗体 (例えば、パピネオズマブ)、PAK 抗体 (例えば、ABIN237914) などを含む。

【0327】

他の薬剤

幾つかの実施態様では、一又は複数の PAK 阻害剤は、樹状突起スパイン形態又はシナプス機能を調節する一又は複数の薬剤と組み合わせて使用される。樹状突起スパイン形態を調節する薬剤の例は、ミノサイクリン、栄養素 (例えば、脳由来神経栄養因子、グリア細胞由来神経栄養因子) 又はスパイン運動性を調節する麻酔剤を含む。幾つかの実施態様では、一又は複数の PAK 阻害剤は、認知を調節する一又は複数の薬剤と組み合わせて使用される。幾つかの実施態様では、第二治療剤は、認知を増強する向知性薬である。向知性薬の例は、限定するものではないが、ピラセタム、プラミラセタム、オキシラセタム、及びアニラセタムを含む。

【0328】

血液脳関門通過促進剤

ある例では、PAK 阻害剤は、場合によっては血液脳関門通過促進剤と組み合わせて投与される。ある実施態様では、PAK 阻害剤の輸送を促進する薬剤が PAK 阻害剤に共有結合される。ある例では、ここに記載された PAK 阻害剤は、脂溶性の担体へ共有結合され又は脂溶性担体との共製剤によって修飾される。幾つかの実施態様では、PAK 阻害剤は、例えば、DHA、又は脂肪酸のような脂溶性の担体へ共有結合される。幾つかの実施態様では、PAK 阻害剤は、人工的な低密度リポタンパク質粒子へ共有結合される。ある例では、担体系は、血液脳関門を横切ったのここに記載された PAK 阻害剤の通過を促進し、限定するものではないが、血液脳関門を横切って薬剤種を送達するジヒドロピリジンピリジニウム塩担体レドックス系の使用を含む。ある例では、ここに記載された PAK 阻害剤は脂溶性ホスホネート誘導体に結合する。ある例では、ここに記載された PAK 阻害剤は、PEG - オリゴマー / ポリマー又はアプロチニン誘導体及びアナログにコンジュゲートされる。ある例では、ここに記載された PAK 阻害剤の血液脳関門を横切ったの流入の増加は、ここに記載された PAK 阻害剤を修飾し (例えば、化合物上の荷電基数を低減し又は増加させることによって)、血液脳関門トランスポーターに対する親和性を増強することによって達成される。ある例では、PAK 阻害剤は、血液脳関門を横切ったの流入を減らし又は阻害する薬剤、例えば、P 糖タンパク質ポンプ (PGP) で誘発された流入の阻害剤 (例えば、シクロスポリン、SCH66336 (ロナファルニブ、Schering)) と同時投与される。

【0329】

幾つかの実施態様では、式 I - XV の化合物は、例えば、場合によっては、そこに記載されたキナーゼ阻害剤及び / 又は PAK 阻害剤の開示に対して出典明示によりその全てがここに援用される、米国特許第 5863532 号、同第 6191169 号、同第 6248549 号、及び同第 6498163 号 ; 米国特許出願公開第 200200045564 号、第 20020086390 号、第 20020106690 号、第 20020142325 号、第 20030124107 号、第 20030166623 号、第 20040091992 号、第 20040102623 号、第 20040208880 号、第 200500

10

20

30

40

50

203114号、第20050037965号、第20050080002号、及び第20050233965号、第20060088897号；欧州特許公開第1492871号；PCT国際公開第9902701号；PCT国際公開第2008/047307号；Kumar等，(2006)，Nat. Rev. Cancer，6:459；及びEswaran等，(2007)，Structure，15:201-213に記載された化合物である。

【0330】

幾つかの実施態様では、式I - XVの化合物は、限定するものではないが、BMS - 387032；SNS - 032；CHI4 - 258；TKI - 258；EKB - 569；JNJ - 7706621；PKC - 412；スタウロスポリン；SU - 14813；スニチニブ；N - (3 - クロロ - 4 - フルオロ - フェニル) - 7 - メトキシ - 6 - (3 - モルホリン - 4 - イルプロポキシ)キナゾリン - 4 - アミン(ゲフィチニブ)、VX - 680；MK - 0457；それらの組合せ；又はそれらの塩、プロドラッグを含む化合物と場合によっては組み合わせて投与される。

10

【0331】

幾つかの実施態様では、式I - XVの化合物は、以下のアミノ酸配列：
HTIHVGFDAVTGEFTGMPEQWARLLQTSNITKSEQKKNPQ
AVLDVLEFYNSKKTSSNSQKYMSFTDKS
と約80%～約100%同一、例えば、85%、90%、92%、93%、95%、96%、97%、98%、99%、又は約80%～約100%の間の他のパーセント同一のアミノ酸配列を含んでなるポリペプチド場合によっては組み合わせて投与される。

20

【0332】

上記配列は、例えばZhao等(1998)に記載されているPAK1ポリペプチドのPAK自己抑制的ドメイン(PAD)ポリペプチドアミノ酸83 - 149に対応する。幾つかの実施態様では、PAK阻害剤は上記PADアミノ酸配列を含んでなる融合タンパク質である。幾つかの実施態様では、細胞透過を促進するために、融合ポリペプチド(例えば、N末端又はC末端)は多塩基性タンパク質形質導入ドメイン(PTD)アミノ酸配列、例えばRKKRRQR；YARAAARQARA；THRLPRRRRR；又はGGRRARRRRRを更に含んでなる。

【0333】

幾つかの実施態様では、脳内への取り込みを増強するために、融合ポリペプチドは、米国特許出願第11/245546に記載されているようなヒトインスリンレセプター抗体を更に含んでなる。

30

【0334】

幾つかの実施態様では、式I - XVの化合物は、例えばZhao等(2006)，Nat Neurosci，9(2):234-242に記載されている次のアミノ酸配列：PPVIAPREHTKSVYTRSと少なくとも60%～100%、例えば、65%、70%、75%、80%、85%、90%、92%、93%、95%、96%、97%、98%、99%同一、又は約60%～約100%同一の間の他のパーセント同一の配列を含んでなるペプチド阻害剤と場合によっては組み合わせて投与される。幾つかの実施態様では、ペプチド配列は上記のPTDアミノ酸配列を更に含んでなる。

40

【0335】

幾つかの実施態様では、式I - XVの化合物は、FMRP1タンパク質(ジェンバンク受託番号Q06787)と少なくとも80%～100%同一、例えば、85%、90%、92%、93%、95%、96%、97%、98%、99%又は約80%～約100%の間の他の何れかのパーセント同一のアミノ酸配列を含んでなるポリペプチドと場合によっては組み合わせて投与され、ここで、該ポリペプチドはPAK(例えば、PAK1、PAK2、PAK3、PAK4、PAK5及び/又はPAK6)と結合することができる。幾つかの実施態様では、式I - XVの化合物は、FMRP1タンパク質(ジェンバンク受託番号Q06787)と少なくとも80%～100%、例えば、85%、90%、92%、93%、95%、96%、97%、98%、99%又は約80%～約100%の間の何れ

50

かのパーセント同一のアミノ酸配列を含んでなるポリペプチドと場合によっては組み合わせて投与され、ここで該ポリペプチドはグループ I P A K、例えば P A K 1 に結合することができる (例えば Hayashi 等 (2007), Proc Natl Acad Sci USA, 104(27):11489-11494 を参照)。幾つかの実施態様では、式 I - X V の化合物は、ヒト F M R P 1 タンパク質 (つまり、K H 1 及び K H 2 ドメインを含む) のアミノ酸 2 0 7 - 4 2 5 の配列と少なくとも 8 0 % ~ 1 0 0 %、例えば、8 5 %、9 0 %、9 2 %、9 3 %、9 5 %、9 6 %、9 7 %、9 8 %、9 9 % 又は約 8 0 % ~ 約 1 0 0 % の間の何れかのパーセント同一のアミノ酸配列を有する F M R P 1 タンパク質の断片を含んでなるポリペプチドと場合によっては組み合わせて投与され、ここで該ポリペプチドは P A K 1 に結合することができる。

【 0 3 3 6 】

幾つかの実施態様では、式 I - X V の化合物は、ハンチンチン (h t t) タンパク質 (ジェンバンク受託番号 N P 0 0 2 1 0 2、g i 9 0 9 0 3 2 3 1) の少なくとも 5、少なくとも 1 0、少なくとも 2 0、少なくとも 3 0、少なくとも 4 0、少なくとも 5 0、少なくとも 6 0、少なくとも 7 0、少なくとも 8 0、少なくとも 9 0 の連続するアミノ酸と、少なくとも 8 0 % ~ 1 0 0 %、例えば、8 5 %、9 0 %、9 2 %、9 3 %、9 5 %、9 6 %、9 7 %、9 8 %、9 9 % 又は約 8 0 % ~ 約 1 0 0 % の間の他の何れかのパーセント同一のアミノ酸配列を含んでなるポリペプチドと場合によっては組み合わせて投与され、ここで、該ポリペプチドはグループ 1 P A K (例えば、P A K 1、P A K 2、及び / 又は P A K 3) と結合することができる。幾つかの実施態様では、式 I - X V の化合物は、ハンチンチン (h t t) タンパク質 (ジェンバンク受託番号 N P 0 0 2 1 0 2、g i 9 0 9 0 3 2 3 1) の少なくとも一部と少なくとも 8 0 % ~ 1 0 0 %、例えば、8 5 %、9 0 %、9 2 %、9 3 %、9 5 %、9 6 %、9 7 %、9 8 %、9 9 % 又は約 8 0 % ~ 約 1 0 0 % の間の他の何れかのパーセント同一のアミノ酸配列を含んでなるポリペプチドと場合によっては組み合わせて投与され、ここで、該ポリペプチドは P A K 1 に結合することができる。幾つかの実施態様では、式 I - X V の化合物は、h t t 遺伝子 (即ち、ポリグルタメートドメインを含まない断片) のエクソン 1 でコードされた配列の外側であるヒトハンチンチンタンパク質の少なくとも 5、少なくとも 1 0、少なくとも 2 0、少なくとも 3 0、少なくとも 4 0、少なくとも 5 0、少なくとも 6 0、少なくとも 7 0、少なくとも 8 0、少なくとも 9 0、又は少なくとも 1 0 0 の連続するアミノ酸の配列と、少なくとも 8 0 % ~ 1 0 0 %、例えば、8 5 %、9 0 %、9 2 %、9 3 %、9 5 %、9 6 %、9 7 %、9 8 %、9 9 % 又は約 8 0 % ~ 約 1 0 0 % の間の他の何れかのパーセント同一のアミノ酸配列を持ったヒトハンチンチンタンパク質の断片を含んでなるポリペプチドと場合によっては組み合わせて投与され、ここで、該ポリペプチドは P A K に結合することができる。幾つかの実施態様では、式 I - X V の化合物は、h t t 遺伝子 (即ち、ポリグルタメートドメインを含まない断片) のエクソン 1 でコードされた配列の外側である少なくとも 8 0 % 同一のアミノ酸配列を持ったヒトハンチンチンタンパク質の断片を含んでなるポリペプチドと場合によっては組み合わせて投与され、ここで、該ポリペプチドは P A K に結合することができる。

【 0 3 3 7 】

p 2 1 活性化キナーゼの上流調節因子

ある実施態様では、式 I - X V の化合物は、P A K 上流のシグナル伝達経路で作用する分子 (P A K の上流調節因子) の活性に影響する間接的 P A K 修飾薬 (例えば、間接的 P A K 阻害剤) と場合によっては組み合わせて投与される。P A K の上流エフェクターは、限定するものではないが、T r k B レセプター; N M D A レセプター; E p h B レセプター; アデノシンレセプター; エストロゲンレセプター; インテグリン; F M R P; C d c 4 2、R a c (限定するものではないが、R a c 1 及び R a c 2 を含む)、C D K 5、P I 3 キナーゼ、N C K、P D K 1、E K T、G R B 2、C h p、T C 1 0、T c 1、及び W r c h - 1 を含む R h o ファミリー G T P アーゼ; 例えば限定するものではないが、G E F T、G E F の D b 1 ファミリーメンバー、p 2 1 活性化キナーゼ相互作用交換因子 (P I X)、D E F 6、ジジミン 1、V a v 1、V a v 2、D b s、D O C K 1 8 0 ファミ

10

20

30

40

50

リーメンバー、カリリン7、及びチアム1などのグアニンヌクレオチド交換因子(「GEF」); Gタンパク質結合レセプターキナーゼ相互作用タンパク質1(GIT1)、CIB1、フィラミンA、Etk/Bmx、及びスフィンゴシンを含む。

【0338】

NMDAレセプターの修飾薬は、限定するものではないが、1-アミノアダマンタン、デキストロメトルファン、デキストロファン、イボガイン、ケタミン、亜酸化窒素、フェンシクリジン、リルゾール、チレタミン、メマンチン、ネラメキサソ、ジゾシルピン、アプチガネル、レマシミド、7-クロロキヌレネート、DCKA(5,7-ジクロロキヌレン酸)、キヌレン酸、1-アミノシクロプロパンカルボン酸(ACPC)、AP7(2-アミノ-7-ホスホノヘプタン酸)、APV(R-2-アミノ-5-ホスホノペンタノエート)、CPPene(3-[(R)-2-カルボキシピペラジン-4-イル]-プロパ-2-エニル-1-ホスホン酸); (+)-(1S,2S)-1-(4-ヒドロキシフェニル)-2-(4-ヒドロキシ-4-フェニルピペリジノ)-1-プロパノール; (1S,2S)-1-(4-ヒドロキシ-3-メトキシフェニル)-2-(4-ヒドロキシ-4-フェニルピペリジノ)-1-プロパノール; (3R,4S)-3-(4-(4-フルオロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジノ)-1-イル)-クロマン-4,7-ジオール; (1R*,2R*)-1-(4-ヒドロキシ-3-メチルフェニル)-2-(4-(4-フルオロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジノ)-1-イル)-プロパン-1-オール-メシレート; 及び/又はそれらの組合せを含む。

10

【0339】

エストロゲンレセプターの修飾薬は、限定するものではないが、PPT(4,4',4''-(4-プロピル-[1H]-ピラゾール-1,3,5-トリイル)トリスフェノール); SKF-82958(6-クロロ-7,8-ジヒドロキシ-3-アリル-1-フェニル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン); エストロゲン; エストラジオール; 非限定的に17-エストラジオール、エストロン、エストリオール、ER-131、フィットエストロゲン、MK101(bioNovo)を含むエストラジオール誘導体; VG-1010(bioNovo); DPN(ジアリールプロピオリトリル); ERB-041; WAY-202196; WAY-214156; ゲニステイン; エストロゲン; エストラジオール; 非限定的に17-エストラジオール、エストロン、エストリオール、ベンゾピラン及びトリアゾロ-テトラヒドロフルオレノンを含む米国特許第7279499号、及びParker等, Bioorg. & Med. Chem. Ltrs. 16: 4652-4656 (2006)(それぞれがそのような開示について出典明示によりここに援用される)に開示されたエストラジオール誘導体を含む。

20

30

【0340】

TrkBの修飾薬は、例として、BDNF及びGDNFを含む神経栄養因子を含む。EphBの修飾薬は、XL647(Exelixis)、国際公開第2006081418号及び米国特許出願公開第20080300245号(それぞれがそのような開示について出典明示によりここに援用される)に記載されているEphB修飾薬化合物等を含む。

【0341】

インテグリンの修飾薬は、例示として、ATN-161、PF-04605412、MED1-522、ボロシキシマブ、ナタリズマブ、ボロシキシマブ、Ro27-2771、Ro27-2441、エタラシズマブ、CNTO-95、JSM6427、シレンジチド、R411(Roche)、EMD121974、J. Med. Chem., 2002, 45 (16), pp 3451-3457(そのような開示について出典明示によりここに援用)に記載されているインテグリンアンタゴニスト化合物等を含む。

40

【0342】

アデノシンレセプター修飾薬は、例として、テオフィリン、8-シクロペンチル-1,3-ジメチルキサンチン(CPX)、8-シクロペンチル-1,3-ジプロピルキサンチン(DPCPX)、8-フェニル-1,3-ジプロピルキサンチン、PSB36、イストラデフィリン、SCH-58261、SCH-442416、ZM-241385、CV

50

T - 6 8 8 3、MRS - 1 7 0 6、MRS - 1 7 5 4、PSB - 6 0 3、PSB - 0 7 8 8、PSB - 1 1 1 5、MRS - 1 1 9 1、MRS - 1 2 2 0、MRS - 1 3 3 4、MRS - 1 5 2 3、MRS - 3 7 7 7、MRE3008F20、PSB - 1 0、PSB - 1 1、VUF - 5 5 7 4、N6 - シクロペンチルアデノシン、CCPA、2' - MeCCPA、GR79236、SDZWAG99、ATL - 1 4 6 e、CGS - 2 1 6 8 0、レガデノソン、5' - N - エチルカルボキサミドアデノシン、BAY60 - 6 5 8 3、LUF - 5 8 3 5、LUF - 5 8 4 5、2 - (1 - ヘキシニル) - N - メチルアデノシン、CF - 1 0 1 (IB - MECA)、2 - Cl - IB - MECA、CP - 5 3 2 9 0 3、MRS - 3 5 5 8、ロスバスタチン、KW - 3 9 0 2、SLV320、メフロキン、レガデノソンなどを含む。

10

【0343】

幾つかの実施態様では、PAKレベルを低減する化合物は、PAK転写もしくは翻訳を減じ、又はRNAもしくはタンパク質レベルを減らす。幾つかの実施態様では、PAKレベルを低減する化合物はPAKの上流エフェクターである。幾つかの実施態様では、細胞中のRhoファミリーGTPアーゼChp及びcdc42の活性化型の外因性発現は、同時にPAKタンパク質のターンオーバーを増大させ、細胞中におけるそのレベルを有意に低下させながら、PAKの増加した活性化を生じる (Hubsman等(2007) Biochem. J. 404: 487-497)。PAK清澄剤は、一又は複数のRhoファミリーGTPアーゼの発現を増加させる薬剤及び/又はRhoファミリーGTPアーゼの活性を調節する一又は複数のグアニンヌクレオチド交換因子(GEFs)を含み、ここでは、RhoファミリーGTPアーゼ及び/又はGEFの過剰発現が、細胞中におけるPAKタンパク質をより低いレベルにさせる。PAK清澄剤はまたRhoファミリーGTPアーゼのアゴニスト、並びにRhoファミリーGTPアーゼを活性化するGTP交換因子のアゴニスト、例えば限定するものではないが、RhoファミリーGTPアーゼを活性化するDbpファミリーのGEFのアゴニストを含む。

20

【0344】

RhoファミリーGTPアーゼの過剰発現は、場合によっては、核酸発現コンストラクトを細胞中に導入する方法により、又はGTPアーゼをコードしている内因性遺伝子の転写を誘導する化合物を投与することによる。幾つかの実施態様では、RhoファミリーGTPアーゼは、Rac (例えば、Rac1、Rac2又はRac3)、cdc42、Chp、TC10、Tcl1又はWrnch - 1である。例えば、RhoファミリーGTPアーゼは、Rac1、Rac2、Rac3又はcdc42を含む。RhoファミリーGTPアーゼをコードする細胞中に導入される遺伝子は、場合によっては、その遺伝子からの変異体、例えば、より活性な型 (例えば、構成的に活性な型、Hubsman等(2007) Biochem. J. 404: 487-497) をコードする。幾つかの実施態様では、PAK清澄剤は、例えばRhoファミリーGTPアーゼをコードする核酸であり、ここでは、RhoファミリーGTPアーゼが構成的又は誘導性プロモータから発現される。PAKレベルは、幾つかの実施態様では、RhoファミリーGTPアーゼをコードしている内因性の遺伝子の発現を直接的又は間接的に増強する化合物によって減少させられる。

30

【0345】

幾つかの実施態様では、式I - XVの化合物は、場合によってはPAK清澄剤と組み合わせて投与される。

40

【0346】

幾つかの実施態様では、式I - XVの化合物は、場合によっては、PAKの上流エフェクターの活性化又は活性を直接的又は間接的に減少させる化合物と組み合わせて投与される。例えば、幾つかの実施態様では、Rac及びcdc42のような小さなRho - ファミリーGTPアーゼのGTPase活性を阻害する化合物は、それによって、PAKキナーゼの活性化を減少させる。幾つかの実施態様では、PAK活性化を減少させる化合物は、cdc42活性化を阻害し、細胞中の膜及びGTPに結合するセクラミンによるものである (Pelish等(2005) Nat. Chem. Biol. 2: 39-46)。幾つかの実施態様では、PAK活

50

性化は、EHT1864、つまり、グアニンヌクレオチドに結合し、下流エフェクターと会合し結合するのを防止することによりRac1、Rac1b、Rac2及びRac3機能を阻害する小分子によって減少させられる(Shutes等(2007) J. Biol. Chem. 49: 3566-35678)。幾つかの実施態様では、PAK活性化は、Rac1に直接的に結合してRac特異的RhoGEFによるその活性化を阻害する小分子であるNSC23766によっても減少させられる(Gao等(2004) Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 101: 7618-7623)。幾つかの実施態様では、PAK活性化は、様々な組織及び細胞型においてマトリックスメタロプロテアーゼ及びカテプシンDにより23kDaプロラクチンホルモンの開裂から産生されたプロラクチンの16kDa断片(16k PRL)によっても減少させられる。

16k PRLは、創傷のような細胞刺激にตอบสนองしてRac1活性化を低減することによって、Ras-Tiam1-Rac1-Pak1シグナル伝達経路をダウンレギュレートする(Lee等(2007) Cancer Res67:11045-11053)。幾つかの実施態様では、PAK活性化はNMDA及び/又はAMPAレセプターの阻害によって減少する。AMPAレセプターの修飾薬の例は、非限定的にケタミン、MK801、CNQX(6-シアノ-7-ニトロキノキサリン-2,3-ジオン);NBQX(2,3-ジヒドロキシ-6-ニトロ-7-スルファモイル-ベンゾ[f]キノキサリン-2,3-ジオン);DNQX(6,7-ジニトロキノキサリン-2,3-ジオン);キヌレン酸;2,3-ジヒドロキシ-6-ニトロ-7-スルファモイルベンゾ-[f]キノキサリン;PCPなどを含む。幾つかの実施態様では、PAK活性化はTrkB活性化の阻害によって減少する。幾つかの実施態様では、PAK活性化は、TrkBのBDNF活性化の阻害によって減少する。幾つかの実施態様では、式I-XVの化合物が場合によってはBDNFに対する抗体と組み合わせて投与される。幾つかの実施態様では、PAK活性化は、TrkBレセプター;NMDAレセプター;EphBレセプター;アデノシンレセプター;エストロゲンレセプター;インテグリン;Cdc42、Rac(限定するものではないが、Rac1及びRac2を含む)、CDK5、PI3キナーゼ、NCK、PDK1、EKT、GRB2、Chp、TC10、Tcl、及びWrch-1を含むRhoファミリーGTPアーゼ;限定するものではないが、GEFT、GEFのDb1ファミリーメンバー、p21活性化キナーゼ相互作用交換因子(PIX)、DEF6、ジジミン1、Vav1、Vav2、Dbs、DOCK180ファミリーメンバー、カリリン7、及びチアム1のようなグアニンヌクレオチド交換因子(「GEF」);Gタンパク質共役レセプターキナーゼ相互作用タンパク質1(GIT1)、CIB1、フィラミンA、Etk/Bmxの阻害によって、及び/又はFMRP及び/又はスフィンゴシンへの結合によって、減少させられる。

【0347】

幾つかの実施態様では、式I-XVの化合物は、場合によっては、細胞中におけるPAKレベルを減少させる化合物、例えば、RhoファミリーGTPアーゼの活性化状態を促進するグアニン交換因子(GEF)の活性を直接的又は間接的に増加させる化合物、例えばRhoファミリーGTPアーゼを活性化するGEFのアゴニスト、例えば、限定するものではないが、Rac又はcdc42と組み合わせて投与される。GEFの活性化は、TrkB、NMDA又はEphBレセプターを活性化させる化合物によってもなされる。

【0348】

幾つかの実施態様では、PAK清澄剤はRhoファミリーGTPアーゼを活性化するGEFをコードしている核酸であり、そこでは、GEFが構成的又は誘導性プロモータから発現される。幾つかの実施態様では、グアニンヌクレオチド交換因子(GEF)、例えば限定するものではないが、RhoファミリーGTPアーゼを活性化させるGEFが細胞中に過剰発現され、一又は複数のRhoファミリーGTPアーゼの活性化レベルを増加させ、それによって、細胞中のPAKレベルを低下させる。GEFは、例えば、GTPアーゼのDb1ファミリーメンバー、例えば限定するものではないが、GEFT、PIX(例えば、アルファPIX、ベータPIX)、DEF6、ジジミン1、Vav1、Vav2、Dbs、DOCK180ファミリーメンバー、hPEM-2、FLJ00018、カリリン、Tiam1、STEF、DOCK2、DOCK6、DOCK7、DOCK9、Asf、

10

20

30

40

50

E h G E F 3 又は G E F - 1 を含む。幾つかの実施態様では、P A K レベルは、G E F をコードしている内因性遺伝子の発現を直接的又は間接的に増強する化合物によっても減少させられる。細胞中に導入される核酸コンストラクトから発現される G E F は、幾つかの実施態様では、変異体 G E F、例えば野生型に対して増強された活性を有する変異体である。

【 0 3 4 9 】

清澄剤は場合によっては G E F として作用して c d c 4 2 ヌクレオチド交換を促進するネズミチフス菌 (*Salmonella typhimurium*) 毒素 S p o E のような細菌毒素である (Buchwald等(2002) EMBO J. 21: 3286-3295 ; Schlumberger等(2003) J. Biological Chem. 278: 27149-27159)。毒素、例えば、S o p E、その断片又は、毒素の少なくとも5、少なくとも10、少なくとも20、少なくとも30、少なくとも40、少なくとも50、少なくとも60、少なくとも70、少なくとも80、少なくとも90、又は少なくとも100の連続するアミノ酸の配列と、少なくとも80%~100%、例えば、85%、90%、92%、93%、95%、96%、97%、98%、99%又は約80%~約100%の間の他の何れかのパーセント同一のアミノ酸配列を持ったペプチド又はポリペプチドも、場合によっては P A K 活性の下方調節因子として使用される。毒素は、場合によっては、細胞中に導入された核酸コンストラクトから細胞中で産生される。

10

【 0 3 5 0 】

P A K の上流調節因子の修飾薬

幾つかの実施態様では、式 I - X V の化合物は場合によっては P A K 上流調節因子の修飾薬と組み合わせて投与される。幾つかの実施態様では、P A K の上流調節因子の修飾薬は P A K の間接的阻害剤である。ある例では、P A K 上流調節因子の修飾薬は P D K 1 の修飾薬である。ある例では、P D K 1 の修飾薬は、P D K 1 の活性を減らし又は阻害する。ある例では、P D K 1 阻害剤はアンチセンス化合物である (例えば、米国特許第 6 1 2 4 2 7 2 号に記載された何れかの P D K 1 阻害剤であり、その P D K 1 阻害剤は、出典明示によりここに援用される)。ある例では、P D K 1 阻害剤は、例えば米国特許第 7 3 4 4 8 7 0 号及び同第 7 0 4 1 6 8 7 号に記載された化合物であり、その P D K 1 阻害剤は出典明示によりここに援用される。幾つかの実施態様では、間接的な P A K 阻害剤は P I 3 キナーゼの修飾薬である。ある例では、P I 3 キナーゼの修飾薬は P I 3 キナーゼ阻害剤である。ある例では、P I 3 キナーゼ阻害剤はアンチセンス化合物である (例えば、国際公開第 2 0 0 1 / 0 1 8 0 2 3 号に記載された何れかの P I 3 キナーゼ阻害剤であり、その P I 3 キナーゼ阻害剤は出典明示によりここに援用される)。ある例では、P I 3 キナーゼ阻害剤は 3 - モルホリノ - 5 - フェニルナフタレン - 1 (4 H) - オン (L Y 2 9 4 0 0 2)、又は L Y 2 9 4 0 0 2 のペプチドベース共有結合コンジュゲート (例えば、S F 1 1 2 6、Semaphore pharmaceuticals) である。ある実施態様では、間接的 P A K 阻害剤は C d c 4 2 の修飾薬である。ある実施態様では、C d c 4 2 の修飾薬は C d c 4 2 阻害剤である。ある実施態様では、C d c 4 2 阻害剤はアンチセンス化合物 (例えば、米国特許第 6 4 1 0 3 2 3 号に記載された何れかの C d c 4 2 阻害剤で、その C d c 4 2 阻害剤は出典明示によりここに援用される) である。ある例では、P A K の間接的阻害剤は G R B 2 の修飾薬である。ある例では、G R B 2 の修飾薬は G R B 2 の阻害剤である。ある例では、G R B 2 阻害剤は例えば米国特許第 7 2 2 9 9 6 0 号に記載された G R b 2 阻害剤であり、その G R B 2 阻害剤は出典明示によりここに援用される。ある実施態様では、P A K の間接的阻害剤は N C K の修飾薬である。ある実施態様では、P A K の間接的阻害剤は E T K の修飾薬である。ある例では、E T K の修飾薬は E T K の阻害剤である。ある例では、E T K 阻害剤は化合物、例えば、 - シアノ - (3 , 5 - ジ - t - プチル - 4 - ヒドロキシ) チオシンナミド (A G 8 7 9) である。

20

30

40

【 0 3 5 1 】

幾つかの実施態様では、間接的 P A K 阻害剤は P A K の転写及び / 又は翻訳を減ずることによって作用する。間接的 P A K 阻害剤は、幾つかの実施態様では、P A K の転写及び / 又は翻訳を減ずる。例えば、幾つかの実施態様では、P A K 転写又は翻訳の調節は、P

50

A K 転写又は翻訳の特異的又は非特異的阻害剤の投与を通して生じる。幾つかの実施態様では、P A K 遺伝子の上流領域又は P A K m R N A の 5 ' U T R に結合するタンパク質又は非タンパク質因子が、転写又は翻訳に対するその影響について転写及び翻訳アクセシを用いてアクセシされる(例えば Baker, 等(2003) J. Biol. Chem. 278: 17876-17884; J i a n g 等(2006) J. Chromatography A 1133: 83-94; N o v o a 等(1997) Biochemistry 36: 7802-7809; B r a n d i 等(2007) Methods Enzymol. 431: 229-267を参照)。P A K 阻害剤は、D N A 又は R N A 結合タンパク質又は転写もしくは翻訳のレベルを減ずる因子又はその修飾型を含む。他の実施態様では、式 I - X V の化合物は、場合によっては、P A K の転写又は翻訳を正に調節するタンパク質又は他の化合物の修飾型(例えば、突然変異型又は化学修飾型)である薬剤と組み合わせて投与され、そこで、修飾型が P A K の転写又は翻訳を減じる。更なる他の実施態様では、転写又は翻訳阻害剤は、P A K の転写又は翻訳を正に調節するタンパク質又は化合物のアンタゴニストであり、又は転写又は翻訳を抑制するタンパク質のアゴニストである。

10

【0352】

転写開始部位のその上流以外の遺伝子の領域及び 5 ' U T R 以外の m R N A 領域(例えば、限定するものではないが、遺伝子又は 3 ' U T R の m R N A の領域 3 '、又は遺伝子もしくは m R N A の何れかのイントロン配列内の領域)は、転写、翻訳、m R N A プロセッシング、m R N A 輸送、及び m R N A 安定化のエフェクターが結合する配列も含む。幾つかの実施態様では、式 I - X V の化合物は、場合によっては、m R N A プロセッシング、輸送又は安定化に影響する内因性タンパク質に対して相同性を有し、又は m R N A プロセッシング、輸送又はターンオーバーに影響する一又は複数のタンパク質のアンタゴニスト又はアゴニストであるポリペプチドを含んでなる清澄剤と組み合わせて投与され、阻害剤は、P A K m R N A 輸送又はプロセッシングの妨害によって又は P A K m R N A の半減期を低減することによって、P A K タンパク質の発現を減じる。P A K 清澄剤は、幾つかの実施態様では、P A K m R N A の輸送又はプロセッシングを妨害し、又は P A K m R N A の半減期を低減することによる。

20

【0353】

例えば、P A K 清澄剤は、例えば、m R N A 及び / 又はタンパク質安定性に直接的に影響を及ぼすことによって P A K アイソフォームの R N A 及び / 又はタンパク質半減期を減少させる。ある実施態様では、P A K 清澄剤は、P A K m R N A 及び / 又はタンパク質がヌクレアーゼ、プロテアーゼ、及び / 又はプロテアソームに対して、より接近し易く、及び / 又は感受性にする。幾つかの実施態様では、式 I - X V の化合物は、場合によっては、P A K m R N A のプロセッシングを減じ、それによって P A K 活性薬剤を低減する薬剤と組み合わせて投与される。例えば、P A K 清澄剤は、プレ m R N A スプライシング、5 ' 末端形成(例えばキャッピング)、3 ' 末端プロセッシング(例えば開裂及び / 又はポリアデニル化)、核外輸送及び / 又は細胞質中の翻訳機構及び / 又はリボソームとの会合のレベルで機能する。幾つかの実施態様では、P A K 清澄剤は、P A K m R N A 及び / 又はタンパク質レベルの減少、P A K m R N A 及び / 又はタンパク質の半減期の減少を、少なくとも約 5 %、少なくとも約 10 %、少なくとも約 20 %、少なくとも約 30 %、少なくとも約 40 %、少なくとも約 50 %、少なくとも約 60 %、少なくとも約 80 %、少なくとも約 90 %、少なくとも約 95 % 又は実質的に 100 % だけ、生じせしめる。

30

40

【0354】

幾つかの実施態様では、清澄剤は、一又は複数の P A K アイソフォーム R N A に対して産生された一又は複数の R N A i 又はアンチセンスオリゴヌクレオチドを含む。幾つかの実施態様では、式 I - X V の化合物は、場合によっては、一又は複数の P A K アイソフォーム R N A に対して産生された一又は複数のリボザイムを含んでなる薬剤と組み合わせて投与される。R N A i コンストラクト、アンチセンスオリゴヌクレオチド、及びリボザイムの設計、合成、及び使用は、例えば Dykxhoorn 等(2003) Nat. Rev. Mol. Cell. Biol. 4: 457-467; Hannon 等(2004) Nature 431: 371-378; Sarver 等(1990) Science 247:1222-1

50

225 ; Been等(1986) Cell 47:207-216)に見出される。幾つかの実施態様では、P A K 遺伝子の転写を阻害するために、三重らせん構造を誘導する核酸コンストラクトも細胞に導入される (Helene (1991) Anti Cancer Drug Des. 6:569-584)。

【 0 3 5 5 】

例えば、清澄剤は、幾つかの実施態様では、R N A i 分子又は R N A i 分子を産生する核酸コンストラクトである。R N A i 分子は、一本鎖が二重鎖構造の各末端に 2 - 3 ヌクレオチドの一本鎖オーバーハングを有する少なくとも約 17 塩基の二重鎖 R N A を含んでなり、そこでは、二重鎖 R N A の一つの鎖が、そのダウンレギュレーションが望まれる標的 P A K R N A 分子に実質的に相補的である。「実質的に相補的」とは、二重鎖領域内の一又は複数のヌクレオチドが、反対のストランドのヌクレオチドに相補的でないことを意味する。ミスマッチの耐性が、場合によっては個々の R N A i 構造に対して、標的 R N A 又はタンパク質をダウンレギュレートするその能力に基づいて評価される。幾つかの実施態様では、R N A i が、一又は複数の低分子ヘアピン R N A s (「s h R N A s」)として、又は一又は複数の s h R N A s を産生するように転写された一又は複数の D N A コンストラクトとして細胞中へ導入され、そこでは、s h R N A s が細胞内で一又は複数の R N A i 分子を産生するようにプロセッシングされる。

10

【 0 3 5 6 】

三重らせん構造を生じさせるための s i R N A、s h R N A、アンチセンス R N A、リボザイム又は核酸の発現のための核酸コンストラクトが、場合によっては R N A 分子又は組換え D N A コンストラクトとして導入される。遺伝子発現を低減するための D N A コンストラクトが、場合によっては、所望の R N A 分子が哺乳類の細胞中で転写的に活性なプロモータから、例えば、S V 4 0 プロモータ、ヒトサイトメガロウイルス前初期プロモータ (C M V プロモータ) 又はポル I I I 及び / 又はポル I I プロモータから既知の方法を用いて発現されるように、設計される。幾つかの目的のためには、ウイルス又はプラスミドに基づいた核酸コンストラクトを使用することが望ましい。ウイルスコンストラクトは非限定的にレトロウイルスコンストラクト、レンチウイルスコンストラクトを含み、又はポックスウイルス、単純ヘルペスウイルス、アデノウイルス又はアデノ随伴ウイルス (A A V) に基づいている。

20

【 0 3 5 7 】

他の実施態様では、式 I - X V の化合物が、場合によっては、P A K 活性を減少させるポリペプチドと組み合わせて投与される。P A K のタンパク質及びペプチド阻害剤は、場合によっては P A K の天然基質、例えば、ミオシン軽鎖キナーゼ (M L C K)、制御性ミオシン軽鎖 (R - M L C)、ミオシン I 重鎖、ミオシン I I 重鎖、ミオシン V I、カルデスモン、デスミン、O p 1 8 / スタスミン、マーリン、フィラミン A、L I M キナーゼ (L I M K)、コルタクチン、コフィリン、R a s、R a f、M e k、p 4 7 (フォックス)、B A D、カスパーゼ 3、エストロゲン及び / 又はプロゲステロンレセプター、N E T 1、G z、ホスホグリセリン酸ムターゼ B、R h o G D I、プロラクチン、p 4 1 A r c、コルタクチン及び / 又はオーロラ A に基づく。幾つかの実施態様では、式 I - X V の化合物は、場合によっては、P A K 自体の配列に基づく薬剤、例えば、P A K 分子がそのホモ二量体状態にあるときにパートナー P A K 分子の触媒的ドメインに結合する P A K タンパク質の N 末端部分の自己抑制的ドメインと組み合わせて投与される (Zhao等(1998) Mol. Cell Biol. 18:2153-2163 ; Knaus等(1998) J. Biol. Chem. 273: 21512-21518 ; Hofman等(2004) J. Cell Sci. 117: 4343-4354)。幾つかの実施態様では、P A K のポリペプチド阻害剤は、ペプチドが P A K の天然結合パートナー又は基質と同様の結合特性を有するペプチド模倣体を含んでなる。

30

40

【 0 3 5 8 】

幾つかの実施態様では、ここで提供されるものは、P A K タンパク質レベルをダウンレギュレートする化合物である。幾つかの実施態様では、ここに記載された化合物は P A K の上流調節因子又は下流標的の活性を活性化し又は増加する。幾つかの実施態様では、ここに記載された化合物は、P A K のタンパク質をダウンレギュレートする。ある例では、

50

ここに記載された化合物は、細胞中の P A K の量を低減することによって、C N S 疾患に関連した少なくとも一つの症状を軽減する。幾つかの実施態様では、細胞中の P A K タンパク質レベルを低減する化合物は、細胞中の P A K 活性も低減する。幾つかの実施態様では、P A K タンパク質レベルを低減する化合物は、細胞中の P A K 活性に実質的な影響を持たない。幾つかの実施態様では、細胞中の P A K 活性を増加させる化合物は、細胞中の P A K タンパク質レベルを減少させる。

【 0 3 5 9 】

幾つかの実施態様では、細胞中の P A K タンパク質量を減少させる化合物は、P A K の上流エフェクター又は下流調節因子の活性を調節することによって、P A K の転写及び/又は翻訳を減少させ、又は P A K m R N A 又はタンパク質のターンオーバー速度を増加させる。幾つかの実施態様では、P A K 発現又は P A K レベルは、P A K 自体のコンホメーション、化学修飾、結合状態又は活性に基づくフィードバック制御によって影響される。幾つかの実施態様では、P A K 発現又は P A K レベルは、P A K シグナル伝達経路によって直接的又は間接的に作動された分子のコンホメーション、化学修飾、結合状態又は活性に基づいたフィードバック制御によって影響される。ここで使用される場合、「結合状態」は、P A K、P A K の上流調節因子、又は P A K の下流エフェクターの何れか又はその組合せがモノマー状態にあるか又はそれ自体とのオリゴマー複合体であるかどうか、又はそれが他のポリペプチド又は分子に結合しているかどうかを表す。例えば、P A K の下流標的は、P A K によりリン酸化される時、幾つかの実施態様では、P A K 発現を直接的又は間接的にダウンレギュレートし、又は P A K m R N A 又はタンパク質の半減期を減少させる。P A K の下流標的は、限定するものではないが、ミオシン軽鎖キナーゼ (M L C K)、制御性ミオシン軽鎖 (R - M L C)、ミオシン I 重鎖、ミオシン I I 重鎖、ミオシン V I、カルデスモン、デスミン、O p 1 8 / スタスミン、マーリン、フィラミン A、L I M キナーゼ (L I M K)、R a s、R a f、M e k、p 4 7 ^{P h o x}、B A D、カスパーゼ 3、エストロゲン及び/又はプロゲステロンレセプター、N E T 1、G z、ホスホグリセリン酸ムターゼ B、R h o G D I、プロラクチン、p 4 1 ^{A r c}、コルタクチン及び/又はオーロラ - A を含む。P A K レベルのダウンレギュレーターは、リン酸化状態にある P A K の下流標的又はその断片及び超リン酸化状態にある P A K の下流標的又はその断片を含む。

【 0 3 6 0 】

P A K の下流標的の断片は、下流調節因子の少なくとも 5、少なくとも 10、少なくとも 20、少なくとも 30、少なくとも 40、少なくとも 50、少なくとも 60、少なくとも 70、少なくとも 80、少なくとも 90、又は少なくとも 100 の連続するアミノ酸の配列と、少なくとも 80% ~ 100%、例えば、85%、90%、92%、93%、95%、96%、97%、98%、99% 又は約 80% ~ 約 100% の間の他の何れかのパーセント同一のアミノ酸配列を持った何れかの断片を含み、そこでは、P A K の下流標的の断片が P A K m R N A もしくはタンパク質発現をダウンレギュレートすることができ、又は P A K m R N A もしくはタンパク質のターンオーバーを増加させることができる。幾つかの実施態様では、P A K の下流調節因子の断片は P A K によって認識されるリン酸化部位を含む配列を含んでなり、そこでは、その部位がリン酸化される。

【 0 3 6 1 】

幾つかの実施態様では、式 I - X V の化合物は、場合によっては、下流標的のリン酸化が P A K レベルのダウンレギュレーションへと導くレベルのままであるように、P A K の下流標的の脱リン酸化を阻害する、ペプチド、ポリペプチド又は小分子を含む P A K のレベルを減少させる化合物と組み合わせて投与される。

【 0 3 6 2 】

幾つかの実施態様では、P A K 活性は、P A K の上流調節因子及び/又は下流標的の活性化及び/又は阻害を経て減少され又は阻止される。幾つかの実施態様では、P A K のタンパク質発現がダウンレギュレートされる。幾つかの実施態様では、細胞中の P A K 量が減少する。幾つかの実施態様では、細胞中の P A K タンパク質レベルを減らす化合物は、

細胞中の P A K 活性も減少させる。幾つかの実施態様では、P A K タンパク質レベルを減少させる化合物は、細胞中の P A K 活性を減少させない。幾つかの実施態様では、細胞中の P A K 活性を増加させる化合物は、細胞中の P A K タンパク質レベルを減少させる。

【 0 3 6 3 】

ある例では、式 I - X V の化合物は、場合によっては、ウイルス発現ベクター、例えば A A V ベクター、レンチウイルスベクター、アデノウイルスベクター、又は H S V ベクターの投与によって個体の一又は複数の脳領域へ送達されるポリペプチドと組み合わせて投与される。治療的タンパク質の送達のための多くのウイルスベクターが例えば米国特許第 7 2 4 4 4 2 3 号、同第 6 7 8 0 4 0 9 号、同第 5 6 6 1 0 3 3 号に記載されている。幾つかの実施態様では、発現されるべき P A K 阻害剤ポリペプチドは、誘導性プロモータ（例えば、t e t オペレーターを含むプロモーター）の制御下にある。誘導性ウイルス発現ベクターは、例えば、米国特許第 6 9 5 3 5 7 5 号に記載されたベクターを含む。P A K 阻害剤ポリペプチドの誘導性発現は、個体に投与される誘導剤（例えば、テトラサイクリン）の用量を変化させることにより P A K 阻害剤ポリペプチド発現のタイトに制御された可逆性の増加を可能とする。

【 0 3 6 4 】

抗癌剤

被験者が細胞増殖疾患（例えば癌）に罹患しているか罹患のリスクがある場合、被験者は、幾つかの実施態様では、一又は複数の抗癌療法との任意の組合せで式 I - V I I I の化合物で治療される。幾つかの実施態様では、一又は複数の抗癌療法は外科手術、化学療法、放射線療法、光線力学的治療、遺伝子療法又は免疫療法を含む。幾つかの実施態様では、抗癌療法は外科手術を含み、ここで癌又はその一部が被験者から物理的に除去される。ある例では、病型、ステージ及び個体の年齢及び症状がどのようなタイプの外科手術が実施されうるかを決定する。ある例では、抗癌療法は化学療法を含む。ある例では、化学療法は癌細胞を殺す薬剤を使用する。ある例では、これらの薬剤は急速に分裂する細胞を標的とし、この細胞分裂を阻害しようとする。幾つかの実施態様では、抗癌療法は放射線療法を含む。ある例では、放射線療法は癌細胞を破壊し腫瘍を縮ませるために高エネルギー X 線を使用する。ある例では、放射線は器械で体外からである（例えば外部放射線）。他の例では、放射線は薄いプラスチック管を通して癌細胞中又はその回りに直接位置させられる放射性物質からである（例えば体内照射又はインプラント照射）。幾つかの実施態様では、抗癌療法は光線力学的治療を含む。ある例では、光線力学的治療は光からのエネルギーを使用して癌細胞を破壊し、外科手術と併用されるとまた効果的な場合がある。ある例では、抗癌療法は遺伝子療法を含む。このアプローチ法は健康な細胞を破壊するというよりも腫瘍を標的とする治療を可能にする。幾つかの実施態様では、抗癌療法は免疫療法を含む。免疫療法（又は生物療法）は癌細胞と闘うために身体自体の免疫系を使用することによって癌を治療する。他の名称がこの治療法にしばしば充てられる：生体応答修飾物質（B R M）。

【 0 3 6 5 】

ここに開示されるものは、被験者に P A K 阻害剤を投与することを含む被験者における神経線維腫症（N F）に付随する腫瘍を治療する方法である。ここに更に開示されるものは被験者に二以上の薬剤を投与することを含む被験者における神経線維腫症（N F）に付随する腫瘍を治療する方法であって、ここで薬剤の少なくとも一つは P A K 阻害剤である。幾つかの実施態様では、神経線維腫症は 1 型神経線維腫症である。幾つかの実施態様では、神経線維腫症は 2 型神経線維腫症である。幾つかの実施態様では、該方法は抗癌剤を投与することを更に含む。幾つかの実施態様では、第二の薬剤は抗癌剤である。幾つかの実施態様では、抗癌剤は m T O R 阻害剤、V E G F 阻害剤である。幾つかの実施態様では、m T O R 阻害剤はラパマイシン又はエベロリムスである。幾つかの実施態様では、抗癌剤は A Z D 2 1 7 1、A Z D 6 2 4 4 硫酸水素塩、ベバシズマブ、P T C 2 9 9、ピルフェニドン、ソラフェニブ、シロリムス、イミキモド、ラパチニブ、ニロチニブ、スニチニブ、スニチニブリンゴ酸塩、A M N 1 0 7、P E G- イントロン、又はその任意の組み合

10

20

30

40

50

わせから選択される。幾つかの実施態様では、第二の薬剤は抗神経線維腫症剤である。ある例では、抗神経線維腫症剤は口バスタチンである。幾つかの実施態様では、該方法は陽子線治療を施すことを更に含む。他の実施態様では、該方法は光線力学的治療を施すことを更に含む。幾つかの実施態様では、光線力学的治療はLS11を含む。幾つかの実施態様では、該方法は放射線治療を施すことを更に含む。

【0366】

ここに開示されるものは、被験者にPAK阻害剤を投与することを含む被験者における中皮腫を治療する方法である。ここに更に開示されるものは被験者に二以上の薬剤を投与することを含む被験者における中皮腫を治療する方法であって、ここで薬剤の少なくとも一つはPAK阻害剤である。幾つかの実施態様では、中皮腫は悪性中皮腫である。幾つかの実施態様では、該方法は抗癌剤を投与することを更に含む。幾つかの実施態様では、第二の薬剤は抗癌剤である。幾つかの実施態様では、抗癌剤は、エベロリムス、シスプラチン、イマチニブメシル酸塩、ペメトレキセド、エルロチニブ、ペバシズマブ、ダサチニブ、ZD1839、セマクサニブ、ゲフィチニブ、ゲムシタピン、アミホスチン、チオ硫酸ナトリウム、マイトマイシンC、ピンブラスチン硫酸塩、ピノレルビン酒石酸塩、ガンシクロピル、ラルチトレキセド、カルボプラチン、ドキシソルピシン、オンコナーゼ、ポリノスタット、ボルテゾミブ、パゾパニブ、カペシタピン、パタラニブ、リロツムマブ、トラベクテジン、GC1008、ゾレドロン酸、PF-03446962、又はその任意の組み合わせから選択される。幾つかの実施態様では、該方法はペントスタチン、シクロホスファミド及びSS1Pを投与することを更に含む。幾つかの実施態様では、該方法はオキサリプラチン及びゲムシタピンを投与することを更に含む。幾つかの実施態様では、該方法はカルボプラチンを投与することを更に含む。幾つかの実施態様では、該方法はバルプロ酸塩及びドキシソルピシンを投与することを更に含む。

10

20

【0367】

ここに開示されるものは、被験者にPAK阻害剤を投与することを含む被験者における髄膜腫を治療する方法である。ここに更に開示されるものは被験者に二以上の薬剤を投与することを含む被験者における髄膜腫を治療する方法であって、ここで薬剤の少なくとも一つはPAK阻害剤である。幾つかの実施態様では、髄膜腫は再発性又は手術不能髄膜腫である。幾つかの実施態様では、髄膜腫は難治性髄膜腫である。幾つかの実施態様では、該方法は抗癌剤を投与することを更に含む。幾つかの実施態様では、第二の薬剤は抗癌剤である。幾つかの実施態様では、抗癌剤はスニチニブ、スニチニブリンゴ酸塩、SOM230C、SOM230B、ヒドロキシ尿素、パタリニブ、ベラパミル、イマチニブメシル酸塩、エベロリムス、ペバシズマブ、パノビノスタット、エルロチニブ、エルロチニブ塩酸塩、ゲフィチニブ、ピオグリタゾン、イホスファミド、ラパチニブ、エンチノスタット、イクサベピロン、トポテカン塩酸塩、エンザスタウリン塩酸塩、フェニル酪酸ナトリウム、テモゾロミド、カルボプラチン、メシル酸タラボスタット、タロトレキシン、プスルファン、セマキシニブ、フィルグラスチム、ペグフィルグラスチム、トラベクテジン、O6-ベンジルグアニン、テモゾロミド、ABT-751、ロミデプシン、AZD2171、サリドマイド、クリゾチニブ、イスピネシブ、シレンジチド、又はその任意の組み合わせから選択される。幾つかの実施態様では、該方法は放射線療法を施すことを更に含む。幾つかの実施態様では、放射線療法は炭素イオン線治療、プロトン照射、陽子線照射治療、又は強度変調放射線治療を含む。幾つかの実施態様では、該方法は定位放射線照射を更に含む。幾つかの実施態様では、該方法はヒドロキシ尿素及びベラパミルを投与することを更に含む。幾つかの実施態様では、該方法はエベロリムス及びペバシズマブを投与することを更に含む。

30

40

【0368】

ここに開示されるものは、被験者にPAK阻害剤を投与することを含む被験者における神経膠腫を治療する方法である。ここに更に開示されるものは被験者に二以上の薬剤を投与することを含む被験者における神経膠腫を治療する方法であって、ここで薬剤の少なくとも一つはPAK阻害剤である。幾つかの実施態様では、神経膠腫は悪性神経膠腫である

50

。幾つかの実施態様では、神経膠腫は高悪性度神経膠腫又はテント上高悪性度神経膠腫である。幾つかの実施態様では、神経膠腫はびまん性内在性橋神経膠腫である。幾つかの実施態様では、神経膠腫は再発性神経膠腫である。幾つかの実施態様では、該方法は抗癌剤を投与することを更に含む。幾つかの実施態様では、第二の薬剤は抗癌剤である。幾つかの実施態様では、抗癌剤はテモゾロミド、ベパシズマブ、イリノテカン、タラボルフィンナトリウム、エルロチニブ塩酸塩、シレンジチド、クレノラニブ、ナルトレキソン、IL13-PE38QQR、AZD6244、XL765、AZD8055、131-I-TM-601、ANG1005、パシタニブ、エベロリムス、バルプロ酸、PEG-インターフェロン-2B、2B3-101、リトナビル、ロピナビル、カルボプラチン、ジクロロ酢酸、サロミド、又はその任意の組み合わせから選択される。幾つかの実施態様では、該方法は放射線治療を更に含む。幾つかの実施態様では、該方法はベパシズマブ、グリベック（登録商標）、エベロリムス、又はその任意の組み合わせを投与することを更に含む。幾つかの実施態様では、放射線療法は強度変調放射線治療（IMRT）、定位放射線照射（SRSS）、術中照射療法（IORT）、画像誘導放射線療法（IGRT）から選択される。幾つかの実施態様では、該方法は免疫療法又は標的療法を更に含む。幾つかの実施態様では、該方法はワクチン療法を更に含む。幾つかの実施態様では、ワクチン療法はDCVax（登録商標）-Lを含む。

10

【0369】

ここに開示されるものは、被験者にPAK阻害剤を投与することを更に含む被験者におけるシュワン腫を治療する方法である。ここに更に開示されるものは被験者に二以上の薬剤を投与することを更に含む被験者におけるシュワン腫を治療する方法であって、ここで薬剤の少なくとも一つはPAK阻害剤である。幾つかの実施態様では、該方法は抗癌剤を投与することを更に含む。幾つかの実施態様では、第二の薬剤は抗癌剤である。幾つかの実施態様では、抗癌剤はベパシズマブ、エベロリムス、RAD001、ラパチニブ、ニロチニブ、アフィニトール（登録商標）、パゾパニブ、イホスファミド、ダサチニブ、ソラフェニブ、ダカルバジン、エルロチニブ、エルロチニブ塩酸塩、イマチニブメシル酸塩、又はその任意の組み合わせから選択される。幾つかの実施態様では、ゲムシタピン及びドセタキセルを投与することを更に含む。幾つかの実施態様では、該方法は放射線治療を更に含む。ある例では、放射線療法は定位放射線治療、分割プロトン照射から選択される。幾つかの実施態様では、該方法は陽子線治療又は外科手術を更に含む。

20

30

【0370】

ここに開示されるものは、被験者にPAK阻害剤を投与することを更に含む被験者における肺癌を治療する方法である。ここに更に開示されるものは被験者に二以上の薬剤を投与することを更に含む被験者における肺癌を治療する方法であって、ここで少なくとも一つのNSCLCは進行NSCLCである。他の実施態様では、肺癌はSCLCである。幾つかの実施態様では、該方法は抗癌剤を投与することを更に含む。幾つかの実施態様では、第二の薬剤は抗癌剤である。幾つかの実施態様では、抗癌剤はシスプラチン、ゲムシタピン、ペメトレキセド、ドセタキセル、ピノレルピン、又は又はその任意の組み合わせから選択される幾つかの実施態様では、抗癌剤はエンドスター、ポリノスタット、ニモツズマブ、カルボプラチン、マパツムマブ、パクリタキセル、BI BW 2992、ISIS EIF 4E、フィギツムマブ、エルロチニブ、カバジタキセル-XRP6258、GRN1005、パニツムマブ、AMG706、ダサチニブ、エピルピシン、NRX194204、パシタニブ、ARQ197、Lacani x（商標）、又はその任意の組み合わせである。幾つかの実施態様では、該方法は放射線治療、気管支内療法、外科手術、化学療法、又はその任意の組み合わせを更に含む。幾つかの実施態様では、放射線療法は原体照射法、プロトン照射療法、外照射療法での熱剥離、又はその任意の組み合わせを含む。幾つかの実施態様では、気管支内療法は光線力学的治療を含む。幾つかの実施態様では、該方法はワクチン療法を更に含む。幾つかの実施態様では、ワクチン療法は組換えヒトrEGF-P64K/モンタニドワクチンを含む。

40

【0371】

50

被験者が細胞増殖性疾患（例えば、形質細胞性骨髄腫、神経膠腫、中皮腫、神経線維腫症、シュワン腫、乳癌、NSCLC、SCLC、卵巣癌、頭頸部癌及び食道扁平上皮癌）に罹患しているか又は罹患のリスクがある場合、被験者は、幾つかの実施態様では、I - XVの化合物を—又は複数の他の抗癌剤と何れかに組合せて治療される。幾つかの実施態様では、—又は複数の抗癌剤はアポトーシス促進性の薬剤である。抗癌剤の例は、非限定的に以下の任意のものを含む：ゴシフォール、ゲナセンズ、ポリフェノールE、クロロフシン、オールトランスレチノイン酸（ATRA）、プリオスタチン、腫瘍壊死因子関連アポトーシス誘導性リガンド（TRAIL）、5 - アザ - 2' - デオキシシチジン、オールトランスレチノイン酸、ドキシソルピシン、ピンクリスチン、エトポシド、ゲムシタピン、イマチニブ（Gleevec（登録商標））、ゲルダナマイシン、17 - N - アリルアミノ - 17 - デメトキシゲルダナマイシン（17 - AAG）、フラボピリドール、LY294002、ボルテゾミブ、トラスツマブ、BAY11 - 7082、PKC412又はPD184352、タキソール（登録商標）、それは「パクリタキセル」とも呼ばれ、微小管形成を増強し及び安定化することによって作用する抗癌薬であり、及びタキソテル（登録商標）のようなタキソール（登録商標）のアナログ。基本的なタキサン骨格を共通の構造的特徴として有する化合物は、安定化された微小管のために、G2 - Mフェーズにある細胞を阻止する能力も有することが示され、幾つかの実施態様では、ここに記載された化合物と組み合わせて、癌を治療するために有用である。

10

【0372】

式I - XVの化合物と組み合わせて使用される抗癌剤の更なる例は、マイトジェン活性化タンパク質キナーゼシグナル伝達の阻害剤、例えば、U0126、PD98059、PD184352、PD0325901、ARRY - 142886、SB239063、SP600125、BAY43 - 9006、ワートマニン又はLY294002；Syk阻害剤；mTOR阻害剤；及び抗体（例えばリツキサン）を含む。

20

【0373】

不可逆性Btk阻害剤化合物と組み合わせて用いられうる他の抗癌剤は、アドリアマイシン、ダクチノマイシン、プレオマイシン、ピンブラスチン、シスプラチン、アシピシン；アクリルピシン；アコダゾール塩酸塩；アクロニン；アドゼレシン；アルデスロイキン；アルトレタミン；アンボマイシン（ambomycin）；酢酸アメタントロン；アミノグルテチミド；アムサクリン；アナストロゾール；アンスラマイシン；アスパラギナーゼ；アスペルリン；アザシチジン；アゼテバ；アゾトマイシン；バチマスタット；ベンゾデバ；ピカルタミド；ビスアントレン塩酸塩；ビスナフィドジメシレート；ビゼレシン；プレオマイシン硫酸塩；プレキナールナトリウム；プロピリミン；プスルファン；カクチノマイシン；カルステロン；カラセミド；カルベチマー；カルボプラチン；カルムスチン；カルピシン塩酸塩；カルゼレシン；カデフィンゴル；クロラムブシル；シロレマイシン；クラドリピン；クリスナトルメシレート；シクロホスホアミド；シタラビン；ダカルバジン；ダウノルピシン塩酸塩；デシタピン；ドキシソルマブラチン；デザグアニン；デザグアニンメシレート；ジアジクオン；ドキシソルピシン；ドキシソルピシン塩酸塩；ドロロキシフェン；ドロロキシフェンクエン酸塩；ドロモスタノロンプロピオネート；デュアゾマイシン；エダトレキサート；エフルオルニチン塩酸塩；エルサミツルシン；エンロプラチン；エンプロメート；エニプロピジン；エピルピシン塩酸塩；エルプロゾール；エソルピシン塩酸塩；エストラムスチン；エストラムスチンリン酸ナトリウム；エタニダゾール；エトポシド；エトポシドリン酸塩；エトプリン；ファドロゾール塩酸塩；フザラビン；フェンレチニデ；フロクスウリジン；フルダラビンリン酸塩；フルオロウラシル；フルロシタピン；ホスキドン；ホストリエシンナトリウム；ゲムシタピン；ゲムシタピン塩酸塩；ヒドロキシウレア；イダルピシン塩酸塩；イホスファミド；イルモホシン；インターロイキンII（組換えインターロイキンII又はrIL2を含む）、インターフェロンアルファ2a；インターフェロンアルファ2b；インターフェロンアルファn1；インターフェロンアルファn3；インターフェロンベータ - 1a；インターフェロンガンマ - 1b；イプロプラチン；イリノテカン塩酸塩；ランレオチド酢酸塩；レトロゾール；リユープロリド酢酸塩；

30

40

50

リアロゾール塩酸塩；イオメトレクソルナトリウム；ロムスチン；ロソキサントロン塩酸塩；マソプロコール；マイタンシン；メクロレタミン塩酸塩；メゲストロール酢酸塩；メレンゲスツロール酢酸塩；メルファラン；メノガリル；メルカプトプリン；メトトレキサート；メトトレキサートナトリウム；メトプリン；メツレデパ；ミチンドマイド；ミトカルシン；ミトクロミン；ミトギリン；ミトマルシン；マイトマイシン；ミトスパー；ミトタン；ミトキサントロン塩酸塩；マイコフェノール酸；ノコダゾール；ノガラマイシン；オルマブラチン；オキシスラン；ペガスバルガーゼ；ペリオマイシン；ペンタマスチン；ペプロマイシン硫酸塩；ペルホスファミド；ピノプロマン；ピノスルファン；ピロキサントロン塩酸塩；プリカマイシン；プロメスタン；ポルフィマーナトリウム；ポルフィロマイシン；プレドニムスチン；プロカルバジン塩酸塩；プロマイシン；プロマイシン塩酸塩；ピラゾフリン；リボプリン；ログレチミデ；サフィンゴール；サフィンゴール塩酸塩；セムスチン；シムトラゼン；スバルホセイトナトリウム；スバルホマイシン；スピロゲルマニウム塩酸塩；スピロムスチン；スピロブラチン；ストレプトニゲリン；ストレプトゾシン；スロフェヌール；タリソマイシン；テコガランナトリウム；テガフル；テロキサントロン塩酸塩；テモポルフィン；テニボシド；テロキシロン；テストラクトン；チアミプリン；チオグアニン；チオテパ；チアゾフリン；チラパザミン；トレミフェンクエン酸塩；トレストロン酢酸塩；トリシリピンリン酸塩；トリメトレキセート；トリメトレキセートグルクロネート；トリプトレリン；ツプロゾール塩酸塩；ウラシルマスタード；ウレデパ；パブレオチド；ベルテポルフィン；ピンブラスチン硫酸塩；ピンクリスチン硫酸塩；ピンデシン；ピンデシン硫酸塩；ピネピジン硫酸塩；ピングリシネート硫酸塩；ピンレウロシン硫酸塩；ピノレルピン酒石酸塩；ピンロシジン硫酸塩；ピンゾルジン硫酸塩；ポロゾール；ゼニブラチン；ジノスタチン；ゾルピシン塩酸塩を含む。

10

20

【0374】

幾つかの実施態様において式 I - XV の化合物と組み合わせて用いられる他の抗癌剤は、以下を含む：20 - エピ - 1，25ジヒドロキシビタミンD3；5 - エチニルウラシル；アピラテロン；アクラルピシン；アシルフルベン；アデサイペノール；アドゼレシン；アクレスロイキン；ALL - TKアンタゴニスト；アルトレタミン；アンバムスチン；アミドックス；アミホスチン；アミノレプリン酸；アムルピシン；アムサクリン；アナアグレリド；アナストロゾール；アンドログラホリド；血管形成阻害剤；アンタゴニストD；アンタゴニストG；アンタレリックス；抗背方化形態形成タンパク質 - 1；抗アンドロゲン剤、前立腺癌；抗エストロゲン剤；アンチネオプラストン；アンチセンスオリゴヌクレオチド；アフィジコリングリシネート；細胞死遺伝子修飾薬；細胞死調節因子；アプリニク酸；アラ - C D P - D L - P T B A；アルギニンデアミナーゼ；アスラクリン；アタメスタン；アトリムスチン；アクシナスタチン1；アクシナスタチン2；アクシナスタチン3；アザセトロン；アザ毒素；アザチロシン；バッカチンIII誘導体；バラノル；バチマスタット；BCR / ABLアンタゴニスト；ベンゾクロリン；ベンゾイルスタウロスポリン；ベータラクタム誘導体；ベータアレチン；ベータカルマイシンB；ブツリニック酸；b F G F阻害剤；ピカルタミド；ピサントレン；ビスアジリジニルスペルミン；ビスナフィド；ビストラテンA；ビゼレシン；プレフレート；プロピリミン；ブドチタン；ブチオニンスルホキシミン；カルシポトリオール；カルフォスチンC；カンプトテシン誘導体；カナリボックスIL - 2；カペシタピン；カルボキサミドアミノ - トリアゾール；カルボキサミドトリアゾール；CaRest M3；CARN700；軟骨誘導阻害剤；カルゼレシン；カゼインキナーゼ阻害剤（ICOS）；カスタノスペルミン；セロピンB；セトロレリックス；クロルンス；クロロキノキサリンスルホナミド；シカプロスト；シスポルフィリン；クラドリピン；クロミフェンアナログ；クロトリマゾール；コリスマイシンA；コリスマイシンB；コンプレタスタチンA4；コンプレタスタチンアナログ；コナゲニン；クランベシジン816；クリスナトル；クリストファイシン8；クリストファイシンA誘導体；クラシンA；シクロペンタアンスラキノン；シクロプラタム；サイペマイシン；シタラピンオクホスファート；細胞溶解因子；サイトスタチン；ダクリキシマブ；デシタピン；デヒドロジデミンB；デスロレリン；デキサメサゾン；デキシホスファミ

30

40

50

ド；デキシラゾキサシ；デクスベラパミル；ジアジキオン；ジデミンB；ジドックス；ジ
 エチルノルスベルミン；ジヒドロ-5-アザシチジン；9-ジオキサマイシン；ジフェニ
 ルスピロムスチン；ドコサノル；ドラセトロン；ドキシフルリジン；ドロロキシフェン；
 ドロナピノル；デュオカルマイシンSA；オブセレン；エコムスチン；エデルフォシン；
 エドレコロマブ；エフロミチン；エレメン；エミテフル；エビルピシン；エプリステリド
 ；エストラムスチンアナログ；エストロゲンアゴニスト；エストロゲンアンタゴニスト；
 エタニダゾール；エトポシドリン酸塩；エキセメスタン；ファドロゾール；ファザラビン
 ；フェンレチニド；フィルグラスチム；フマステリド；フラボピリドール；フレゼラスチ
 ン；フルアステロン；フルダラビン；フルオロダウノルニシン塩酸塩；フォルフェニメク
 ス；フォルメスタン；ホストリエシン；ホテムスチン；ガドリニウムテキサフィリン；硝
 酸ガリウム；ガロシタピン；ガニレリックス；ゼラチナーゼ阻害剤；ゲムシタピン；グル
 タチオン阻害剤；ヘブスルファミン；ヘルグリン；ヘキサメチレンビスアセタミド；ヒペリ
 シン；イバンドロニック酸；イダルピシン；イドキシフェン；イドラマントン；イルモホ
 シン；イロマスター；イミダゾアクリドン；イミキモド；免疫促進ペプチド；インスリ
 ン様増殖因子-1レセプター阻害剤；インターフェロンアゴニスト；インターフェロン；
 インターロイキン；イオベンゲアン；ヨードドキシソルピシン；イボメアノル、4-；イロ
 プラクト；イルソグラジン；イソベンガゾール；イソホモハリコンドリンB；イタセトロ
 ン；ジャスプラキノリド；カハラリドF；ラメラリン-Nトリ酢酸塩；ランレオチド；レ
 イナマイシン；レノグラスチム；レンチナン硫酸塩；レプトルスタチン；レトロゾール；
 白血病阻害因子；白血球アルファインターフェロン；リュープロリド+エストロゲン+ブ
 ロゲステロン；ロイプロレリン；レバミソール；リラゾール；鎖状ポリアミンアナログ；
 脂溶性ジスアッカリドペプチド；脂溶性白金化合物；リソクリナアミド7；ロバプラチン
 ；ロムブリシン；ロメトレキソール；ロニダミン；ロソキサントロン；ロバスタチン；ロ
 キソリピン；ルトトテカン（ルロトテカン）；レテチウムテキサフィリン；リソフィリン
 ；可溶性ペプチド；マイタンシン；マンノスタチンA；マリマスタット；マソプロコール
 ；マスピン；マトリライシン阻害剤；マトリックスメタロプロテアーゼ阻害剤；メノガリ
 ル；メルパロン；メテレリン；メチオニナーゼ；メトクロプラミド；MIF阻害剤；ミフ
 ェプリストン；ミルテフォシン；ミリモスチム；不適正二重鎖RNA；ミトグアゾン；ミ
 トラクトル；マイトマイシンアナログ；ミトナフィド；ミト毒素線維芽細胞増殖因子-サ
 ポリン；ミトキサントロン；モファロテン；モルグラモスチム；モノクロナル抗体、ヒ
 ト絨毛性性腺刺激ホルモン；モノホスホリル脂質A+ミオバクテリウム細胞壁sk；モビ
 ダモル；多発性薬剤耐性遺伝子阻害剤；多発性腫瘍抑圧因子1-依存治療；マスタード抗
 癌剤；マイカパーオキシドB；抗酸菌細胞壁抽出物；ミラボロン；N-アセチルジナリン
 ；N-置換ベンズアミド；ナファレリン；ナグレスチップ；ナロクソン+ペンタゾシン；
 ナパビン；ナフテルピン；ナルトグラスチム；ナダプラチン；ネモルピシン（ネモルピシ
 ン）；ネリドロニン酸；中性エンドペプチダーゼ；ニルタミド；ニサマイシン；一酸化窒素
 修飾薬；ニトロキシド抗酸化剤；ニトルリン；O6-ベンジルグアニン；オクトレオチド
 ；オキセノン；オリゴヌクレオチド；オナプリストン；オンダセトロン；オンダセトロン
 ；オラシン；経口サイトカイン誘発剤；オルマプラチン；オサテロン；オキサリプラチン
 ；オキサウノマイシン；パラウアミン；バルミトイルリゾキシシン；パミドロニン酸；パナキ
 シトリオール；パノミフェン；パラバクチン；パゼリブチン；ペガスバルガーゼ；ペルデシ
 ン；ペントサンポリ硫酸ナトリウム；ペントスタチン；ペントラゾール；パーフルブロン
 ；パーホスファミド；ペリリルアルコール；フェナジノマイシン；フェニル酢酸塩；ホス
 ファターゼ阻害剤；ピシバニル；ピロカルピン塩酸塩；ピラルピシン；ピリトレキシム；
 プラセチンA；プラセチンB；プラスミノゲン活性化因子阻害剤；白金錯体；白金化合
 物；白金-トリアミン錯体；ポルフィマーナトリウム；ポルフィロマイシン；プレドニゾ
 ン；プロピルビスアクリドン；プロスタグランジンJ2；プロテアソーム阻害剤；タンパ
 ク質A-由来免疫修飾薬；タンパク質キナーゼC阻害剤；タンパク質キナーゼC阻害剤、
 ミクロアルガル；タンパク質チロシンホスファターゼ阻害剤；プリンヌクレオシドホスホ
 リラーゼ阻害剤；ブルプリン；ピラゾロアクリジン；ピリドキシル化ヘモグロビンポリオ

10

20

30

40

50

キシエチレリエ共役体； r a f アンタゴニスト；ラルチトレキセド；ラモセトロン； r a s
 s ファルネシルタンパク質トランスフェラーゼ阻害剤； r a s 阻害剤； r a s - G A P 阻
 害剤；レテリプチン脱メチル体；レニウム R e 1 8 6 エチドロネート；リゾキシム；リボ
 ザイム； R . s u b . 1 1 レチナミド；ログレチミド；ロヒツカイン；ロムルチド；ロキ
 ニメクス；ルビジノン B 1；ルボキシ 1；サフィンゴール；サイントピン； S a r C N U
 ；サルコフィトル A；サルグラモスチン； S d i 1 模擬体；セムスチン；セネセンス誘導
 体 1；センスオリゴヌクレオチド；シグナル伝達阻害剤；シグナル伝達修飾薬；単一鎖抗
 原 - 結合タンパク質；シゾフラン；ソブゾキサム；ナトリウムボロカブテート；ナトリウ
 ムフェニル酢酸塩；ソルベロル；ソマトメジン結合タンパク質；ソメルミン；スパルフォ
 シック酸；スピカマイシン D；スピロムスチン；スプレノペンチン；スポンジスタチン 1
 ；スクアラミンテム細胞阻害剤；幹細胞分裂阻害剤；スチピアミド；ストロメライシン阻
 害剤；サルフィノシン；超活性血管作用性腸ペプチドアンタゴニスト；スラジスタ；スラ
 ミン；スワインソニン；合成グリコサミノグリカン；タリムスチン；タモキシフェンメチ
 オジド；タウロムスチン；タザロテン；テコガランナトリウム；テガフル；テルラピリ
 リウム；テロメラーゼ阻害剤；テンポルフィン；テモゾロミド；テニボシド；テトラクロ
 ロデカオキシド；テトラゾミン；タリブラスチン；チオコラリン；トロンボポエチン；ト
 ロンボポエチン模倣体；チマルファシン；チモポエチンレセプターアゴニスト；チモトリ
 ナン；甲状腺刺激ホルモン；エチルエチノプルプリン錫；チラパザミン；チタノセンピク
 ロライド；トプセンチン；トレミフェン；全能性幹細胞因子；翻訳阻害剤；トレチノイン
 ；トリアセチルウリジン；トリシリピン；トリメトレキセート；トリプトレリン；トロピ
 セトロン；ツロステリド；チロシンキナーゼ阻害剤；チロホスチン； U B C 阻害剤；ウベ
 ニメクス；非尿生殖器洞 - 誘導増殖阻害因子；ウロキナーゼレセプターアンタゴニスト；
 パプレオチド；パリオリン B；ベクター系、エリスロサイト遺伝子療法剤；ペラレゾル；
 ペラミン；ベルジンス；ペリテポルフィン；ピノレルピン；ピンキサルチン；ピタキシム
 ；ポロゾール；ゾナテロン；ゼニプラチン；ゼラスコルブ；及びジノスタチンスチマラマ
 ー。

10

20

【 0 3 7 5 】

更なる実施態様において式 I - X V の化合物と組み合わせて用いられる更に他の抗癌剤
 は、アルキル化剤、代謝拮抗薬、天然産物又はホルモン、例えば、ナイトロジェンマスタ
 ード（例えば、メクロエタミン、シクロホスファミド、クロラムブシル等）、アルキルス
 ルホネート（例えば、ブスルファン）、ニトロソウレア（例えば、カルムスチン、ロムシ
 チン）又はトリアゼン（デカルバジンなど）を含む。代謝拮抗薬の例は、非限定的に葉酸
 アナログ（例えば、メトトレキサート）又はピリミジンアナログ（例えば、シタラビン）
 、プリンアナログ（例えば、メルカプトプリン、チオグアニン、ペントスタチン）を含む
 。

30

【 0 3 7 6 】

式 I - X V の化合物と組み合わせて有用な天然産物の例は、限定するものではないが、
 ビンカルカロイド（例えば、ビンブラスチン、ピンクリスチン）、エピポドフィロトキ
 シン（例えば、エトポシド）、抗生物質（例えば、ダウノルピシン、ドキシソルピシン、ブ
 レオマイシン）、酵素（例えば、 L - アスパラギナーゼ）又は生物学的応答調節剤（例え
 ば、インターフェロン ）を含む。

40

【 0 3 7 7 】

更なる実施態様で式 I - X V の化合物と組み合わせて用いられるアルキル化剤の例は、
 限定するものではないが、ナイトロジェンマスタード（例えば、メクロレタミン、シクロ
 ホスファミド、クロラムブシル、メルファラン）、エチルエニミン及びメチルメラミン（
 例え、ヘキサメチルメラミン、チオテパ）、アルキルスルホネート（例えば、ブスルフ
 ザン）、ニトロソウレア（例えば、カルムスチン、ロムスチン、セムスチン、ストレプト
 ゾシン）又はトリアゼン（デカルバゼンなど）を含む。代謝拮抗薬の例は、限定するもの
 ではないが、葉酸アナログ（例えば、メトトレキサート）又はピリミジンアナログ（例え
 ば、フルオロウラシル、フロクスウリジン、シタラビン）、プリンアナログ（例えば、メ

50

ルカプトブリン、チオグアニン、ペントスタチン)を含む。

【0378】

式I - XVの化合物と組み合わせて採用されるホルモン及びアンタゴニストの例は、限定するものではないが、アドレノコルチコステロイド(例えば、プレドニゾン)、プロゲステレン(例えば、ヒドロキシプロゲステロンカブロン酸エステル、メゲストロール酢酸エステル、メドロキシプロゲステロン酢酸エステル)、エストロゲン(例えば、ジエチルスチルベストール、エチニルエストラジオール)、抗エストロゲン(例えば、タモキシフェン)、アンドロゲン(例えば、テストステロンプロピオン酸エステル、フルオキシメステロン)、抗アンドロゲン(例えば、フルタミド)、ゴナドロピン放出ホルモンアナログ(例えば、リュープロリド)を含む。癌の治療又は予防のためのここに記載の方法及び組成物の中で用いられる他の薬剤は、白金配位錯体(例えば、シスプラチン、カルボラチン)、アントラセンジオン(例えば、ミトキサントロン)、置換尿素(例えば、ヒドロキシ尿素)、メチルヒドラジン誘導体(例えば、プロカルバジン)、副腎皮質抑制剤(例えば、ミトタン、アミノグルテチミド)を含む。

【0379】

安定化された微小管のために、細胞をG2 - M相中に停止させることで作用し、他の実施態様では式I - XVの化合物と組み合わせて使用される抗癌剤の例は、限定するものではないが、以下の市販薬及び開発中の医薬を含む：エルプロゾール(R - 55104としても知られる)、ドラスタチン10(DLS - 10及びNSC - 376128としても知られる)、ミボブリンイセチオナート(CI - 980としても知られる)、ピンクリスチン、NSC - 639829、ディスコデルモリド(NVP - XX - A - 296としても知られる)、ABT - 751(Abbott、E - 7010としても知られる)、アルトルヒルチン(例えば、アルトルヒルチンA及びアルトルヒルチンC)、スポンジスタチン(例えば、スポンジスタチン1、スポンジスタチン2、スポンジスタチン3、スポンジスタチン4、スポンジスタチン5、スポンジスタチン6、スポンジスタチン7、スポンジスタチン8、及びスポンジスタチン9)、セマドチン塩酸塩(LU - 103793及びNSC - D - 669356としても知られる)、エポチロン(例えば、エポチロンA、エポチロンB、エポチロンC(デスオキシエポチロンA又はdepoAとしても知られる)、エポチロンD(KOS - 862、depoB、及びデスオキシエポチロンBとも称される)、エポチロンE、エポチロンF、エポチロンB N - オキシド、エポチロンA N - オキシド、16 - アザ - エポチロンB、21 - アミノエポチロンB(BMS - 310705としても知られる)、21 - ヒドロキシエポチロンD(デスオキシエポチロンF及びdepoFとしても知られる)、26 - フルオロエポチロン)、アウリスタチンPE(NSC - 654663としても知られる)、ソプリドチン(TZT - 1027としても知られる)、LS - 4559 - P(Pharmacia、LS - 4577としても知られる)、LS - 4578(Pharmacia、LS - 477 - Pとしても知られる)、LS - 4477(Pharmacia)、LS - 4559(Pharmacia)、RPR - 112378(Aventis)、ピンクリスチン硫酸塩、DZ - 3358(Daiichi)、FR - 182877(Fujisawa、WS - 9885Bとしても知られる)、GS - 164(Takeda)、GS - 198(Takeda)、KAR - 2(Hungarian Academy of Sciences)、BSF - 223651(BASF、ILX - 651及びLU - 223651としても知られる)、SAH - 49960(Lilly/Novartis)、SDZ - 268970(Lilly/Novartis)、AM - 97(Armad/Kyowa Hakko)、AM - 132(Armad)、AM - 138(Armad/Kyowa Hakko)、IDN - 5005(Indena)、クリプトファイシン52(LY - 355703としても知られる)、AC - 7739(Ajinomoto、AVE - 8063A及びCS - 39.HClとしても知られる)、AC - 7700(Ajinomoto、AVE - 8062、AVE - 8062A、CS - 39 - L - Ser.HCl、及びRPR - 258062Aとしても知られる)、ピチレブアミド、ツブリシンA、カナデンゾル、センタウライジン(NSC - 106969としても

10

20

30

40

50

知られる)、T-138067 (Tularik、T-67、TL-138067及びT
 I-138067としても知られる)、COBRA-1 (Parker Hughes I
 nstitute、DDE-261及びWHI-261としても知られる)、H10 (K
 ansas State University)、H16 (Kansas State U
 niversity)、オンコジンA1 (BTO-956及びDIMEとしても知られ
 る)、DDE-313 (Parker Hughes Institute)、フィジアノ
 リドB1、ラウリマリド、SPA-2 (Parker Hughes Institute
)、SPA-1 (Parker Hughes Institute、SPIKET-Pと
 しても知られる)、3-IAABU (Cytoskeleton/Mt. Sinai S
 chool of Medicine、MF-569としても知られる)、ナルコシン (N
 SC-5366としても知られる)、ナスカピン、D-24851 (Asta Medi
 ca)、A-105972 (Abbott)、ヘミアステリン、3-BAABU (Cyt
 oskeleton/Mt. Sinai School of Medicine、MF-
 191としても知られる)、TMPN (Arizona State Universit
 y)、パナドセンアセチルアセチルアセトネート、T-138026 (Tularik)
 、モンサトロール、イナノシン (NSC-698666としても知られる)、3-1AAB
 E (Cytoskeleton/Mt. Sinai School of Medicin
 e)、A-204197 (Abbott)、T-607 (Tularik、T-9006
 07としても知られる)、RPR-115781 (Aventis)、エルテロピン (例
 えば、デスメチルエルテロピン、デスエチルエルテロピン、イソエルテロピンA、及びZ
 -エルテロピン)、カリバエオシド、カリバエオリン、ハリコンドリンB、D-6413
 1 (Asta Medica)、D-68144 (Asta Medica)、ジアゾナミ
 ドA、A-293620 (Abbott)、NPI-2350 (Nereus)、タカロ
 ノリドA、TUB-245 (Aventis)、A-259754 (Abbott)、ジ
 アゾスタチン、(-)-フェニラスチン (NSCL-96F037としても知られる)、
 D-68838 (Asta Medica)、D-68836 (Asta Medica)
 、ミオセベリンB、D-43411 (Zentaris、D-81862としても知られ
 る)、A-289099 (Abbott)、A-318315 (Abbott)、HTI
 -286 (SPA-110、トリフルオロアセテート塩としても知られる) (Wyeth
)、D-82317 (Zentaris)、D-82318 (Zentaris)、SC
 -12983 (NCI)、レスベラスタチンホスフェート ナトリウム、BPR-OY-
 007 (National Health Research Institutes)、
 及びSSR-250411 (Sanofi)。

【0380】

一又は複数のPAK阻害剤及び第二治療剤の任意の組合せも、ここに記載された何れか
 の方法と適合性がある。ここに記載されたPAK阻害剤組成物はまた治療されるべき病気
 にとってのその治療的価値に対して選択される他の治療剤と組み合わせて随意に使用され
 る。一般的に、ここに記載された組成物、及び併用療法が採用される実施態様では、他の
 薬剤は、同一の薬学的組成物で投与されなければならないことはなく、異なる物理的及び
 化学的特徴のために、異なる経路で随意に投与される。初期投与は一般的に、確立された
 プロトコルに従って行われ、ついで、観察された効果に基づき、用量、投与態様及び投与
 時間がそれ以降変更される。

【0381】

ある例において、ここに記載された少なくとも一つのPAK阻害剤組成物を他の治療剤
 と組み合わせて投与することが適当である。例としてのみ挙げるならば、もし、ここに記
 載されたPAK阻害剤組成物の一つを受け入れた際の患者が経験した副作用の一つが悪心
 であるなら、当初の治療剤と組み合わせて抗悪心薬を投与することが適当である。又は、
 例としてのみ挙げるならば、PAK阻害剤の治療的有効性はアジュバントの投与により増
 強される(即ち、それ自身では、アジュバントは最小限の治療的利益しか有しないが、他
 の治療剤と組み合わせると、患者にとって総体としての治療的利益が増強される)。又は

、例としてのみ挙げるならば、患者が経験する利益は P A K 阻害剤を、治療的利益も有する他の治療剤（その治療的レジメンも含む）と一緒に投与することで増加する。何れにせよ、治療されるべき疾病、疾患又は症状に拘わらず、患者が経験する相対的利益は、その二つの治療剤の単なる相加的利益であるか、又は患者が相乗的利益を経験するかの何れかである。

【0382】

薬剤が治療的組合せで使用されるとき、治療的に有効な用量は変化する。医薬及び他の薬剤の治療的に有効な用量を実験的に決定する適切な方法は、例えば、規則正しい投薬の使用、即ち、毒性のある副作用を最小限にするために、より頻繁でより低用量を与えることを含む。併用療法は更に、患者の臨床的管理を助けるために、様々な時間で開始し停止する周期的治療を含む。

10

【0383】

とにかく、複数の治療剤が（その内の一つはここに記載された P A K 阻害剤である）何れかの順序で又は同時にさえ投与される。もし同時になら、多くの治療剤が、単一の統合された剤形で又は複数の剤形で（例としてのみ挙げるならば、単一の丸薬又は2つの別々の丸薬の何れかとして）随意に投与される。幾つかの実施態様では、治療剤の一つが多くの用量で与えられ、又は両方が多くの用量で与えられる。もし同時になければ、複数の用量間のタイミングは、ゼロ週間以上から4週間未満まで随意に変化する。加えて、組合せ方法、組成物及び製剤は二つの薬剤のみの使用に限定されるべきではない；多くの治療的組合せの使用もまた想定される。

20

【0384】

ここで開示された併用療法を構成する薬学的薬剤は場合によっては組み合わせた剤形又は実質的に同時の投与を意図した別個の剤形である。併用療法を構成する薬学的薬剤はまた場合によっては逐次的に投与され、何れかの治療的化合物が2段階投与を要求するレジメンによって投与される。2段階投与レジメンは、場合によっては活性薬剤の逐次投与又は別々の活性薬剤の空間的に分離された投与を要求する。多数回投与工程間の時間的間隔は数分から数時間にわたり、各薬学的薬剤の特性、例えば、薬学的薬剤の効能、溶解度、バイオアベイラビリティ、血漿半減期及び動態プロファイルに依存する。標的分子濃度の概日変動が最適な投薬間隔を決定するために随意に使用される。

30

【0385】

加えて、P A K 阻害剤は、場合によっては患者に追加の又は相乗的利益を与える手順と組み合わせて用いられる。例としてのみ挙げるならば、患者はここに記載の方法に治療的及び/又は予防的利益を見出すことが期待され、ここで、P A K 阻害剤及び/又は他の治療剤との組合せの薬学的組成物は、その個体がある疾患又は症状と相関する変異遺伝子のキャリアーであるかどうかを決定するため、遺伝的検査と組み合わされる。

【0386】

P A K 阻害剤及び追加の療法は、疾患又は症状の発症前、発症の間もしくは発症後に、随意に施され、P A K 阻害剤を含む組成物を投与するタイミングは、幾つかの実施態様において変化する。よって、例えば、P A K 阻害剤は予防的に使用され、症状又は疾患を発症する傾向を持った個体に、疾患又は症状の発生を阻害するために連続的に投与される。P A K 阻害剤及び組成物は、場合によっては、症状の発症中又は発症後できるだけ早く個体に投与される。化合物の投与は、場合によっては症状の発症の最初の48時間以内に、好ましくは症状の発症の最初の48時間以内に、より好ましくは症状の発症の最初の6時間以内に、最も好ましくは症状の発症の最初の3時間以内に投与される。初期の投与は場合によっては何れかの実際経路によって、例えば、静脈内注射、ボラス注入、5分～約5時間にわたる注入、丸薬、カプセル、経皮パッチ、口腔送達等又はそれらの組合せによって行われる。P A K 阻害剤は、場合によっては、疾患又は症状の発症が検知され又は疑われた後に実施可能な限り早く、疾患の治療に必要な時間の長さ、例えば、約1ヶ月から約3ヶ月間、投与される。治療の長さは場合によっては各個体について変化し、長さはついで、既知の基準を用いて決定される。例えば、P A K 阻害剤を含む P A K 阻害剤又は製

40

50

剤は、少なくとも2週間、好ましくは約1ヶ月～約5年間、より好ましくは、約1ヶ月～約3年間、投与される。

【0387】

幾つかの実施態様では、化合物の特定の選択は、個体の症状についての主治医の診断及びその判断並びに適切な治療プロトコルに依存する。化合物は、場合によっては、疾病、疾患、又は症状の性質、個体の症状、及び使用される化合物の現実の選択に依存して、一緒に（例えば、同時に、本質的に同時に又は同一の治療プロトコル内で）又は逐次的に投与される。ある例では、治療プロトコルの間の各治療剤の投与の順序、及び投与の繰返し回数の決定は、治療されている疾患及び個体の症状の評価に基づく。

【0388】

幾つかの実施態様では、医薬が併用療法で使用されるとき、治療的に有効な投薬量は変化する。併用療法レジメンで使用される医薬及び他の薬剤の治療的に有効な投薬量を実験的に決定する方法は文献に記載されている。

【0389】

ここに記載された併用療法の幾つかの実施態様では、同時投与される化合物の投薬量は、用いられる共薬剤のタイプ、用いられる特定の薬剤、治療されている疾患又は症状などに応じて変化する。加えて、一又は複数の生物学的に活性な薬剤と同時投与されるとき、ここに提供される化合物は、場合によっては生物学的に活性な薬剤と同時に又は逐次的にの何れかで投与される。ある例では、もし逐次的に投与されるならば、主治医は、ここに記載された治療用化合物を追加の治療剤と組み合わせた適当な列を決定するであろう。

【0390】

多くの治療剤（その内の少なくとも一つはここに記載された治療用化合物である）が場合によっては何れかの順序で又は同時にさえも投与される。もし同時なら、多くの治療剤は場合によっては単一の合体した剤型で又は複数の形態で（例としてのみ挙げるならば、単一の丸薬又は二つの別々の丸薬の何れかとして）提供される。ある例では、治療剤の一つが場合によっては複数の用量で与えられる。他の例では、両方とも場合によっては複数の用量として与えられる。もし、同時でなければ、複数投薬間のタイミングは、任意の適切なタイミング、例えば、ゼロ週間より多く4週間未満である。幾つかの実施態様では、CNS疾患の症状の逆転又は軽減を達成するために、追加の治療剤が利用され、その際、ここに記載された治療剤（例えば、式I-XVの何れか1つの化合物）が逐次的に投与される。加えて、併用方法、組成物及び製剤は二つの薬剤だけの使用に限定されるべきではない；（二つ又はより多くのここに記載の化合物を含む）多くの治療的組合せの使用もまた想定される。

【0391】

ある実施態様では、救済が求められている症状を治療し、予防し又は軽減するための投与計画が様々な因子に応じて修正される。これらの因子は、個体が罹患している疾患、並びに年齢、体重、性別、食事、及び個体の医学的病状を含む。よって、様々な実施態様では、実際に用いられる投与計画は、ここに記載の投与計画から変化し及び外れる。

【0392】

薬学的組成物及び投与方法の例

ある実施態様では、ここに提供されるものは、ここに記載された何れかの化合物（例えば、式I-XVの化合物）の治療的有効量を含んでなる組成物である。

【0393】

薬学的組成物は、活性化合物の薬学的に使用される調製物へのプロセッシングを容易にする賦形剤及び助剤を含む一又は複数の生理学的に許容される担体を使用して製剤化される。適当な製剤は、選択される投与経路に依存する。薬学的組成物の概要は、例えば、Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 19版(Ea hston, Pa.: Mack Publishing Company, 1995); Hoover, John E., Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., Easton, Pennsylvania 1975; Liberman, H.A.及びLachman, L.編, Pharmaceutical Dosage Forms, Marcel Decker, New York, N.Y., 1980; 及びPharmaceutical

10

20

30

40

50

Dosage Forms and Drug Delivery Systems, 7版(Lippincott Williams & Wilkins, 1999)に見出される。

【0394】

一又は複数のPAK阻害剤及び薬学的に許容し得る希釈剤、賦形剤又は担体を含む薬学的組成物がここに提供される。加えて、PAK阻害剤は、場合によっては、併用療法におけるように他の活性成分と混合される薬学的組成物として投与される。幾つかの実施態様では、薬学的組成物は、他の医学的又は薬学的薬剤、担体、例えば保存、安定化、湿潤又は乳化剤、溶液プロモータ、浸透圧を調節するための塩、及び/又は緩衝剤を含む。加えて、薬学的組成物は、他の治療的に価値ある物質もまた含む。

【0395】

薬学的組成物は、ここで使用される場合、PAK阻害剤と他の化学的成分、例えば、担体、安定化剤、希釈剤、分散剤、懸濁剤、増粘剤、及び/又は賦形剤との混合物を表す。薬学的組成物は、PAK阻害剤の生物への投与を促進する。ここに提供される治療又は使用の方法を実施するに際しては、PAK阻害剤の治療的な有効量が、薬学的組成物として、治療されるべき症状、病気、又は疾患を有する哺乳類に投与される。好ましくは、哺乳類はヒトである。治療的な有効量は、症状の重篤度及びステージ、個体の年齢及び相対的健康状態、用いられるPAK阻害剤の効能及び他の因子に依存して変化する。PAK阻害剤は、場合によっては単独で、又は混合物の成分としての一又は複数の治療剤と組み合わせ、用いられる。

【0396】

ここに記載された薬学的製剤は、場合によっては限定するものではないが、経口、非経口(例えば、静脈内、皮下、筋肉内)、鼻腔内、口腔、局所的、直腸又は経皮の投与経路を含む多くの投与経路で個体に投与される。例としてのみ挙げるならば、実施例26aは非経口製剤を記述し、実施例26fは直腸製剤を記述する。ここに記載された薬学的製剤は、限定するものではないが、水性液体分散液、自己乳化性分散液、固体溶液、リポソーム分散液、エアロゾル、固体剤形、粉剤、即時放出性製剤、制御放出性製剤、即時溶解性製剤、錠剤、カプセル、丸薬、遅延放出製剤、徐放性製剤、パルス放出性製剤、多粒子製剤、及び即時及び制御放出性混合製剤を含む。

【0397】

薬学的組成物は、少なくとも一つのPAK阻害剤を、活性成分として、フリー酸又はフリー塩基形態で、又は薬学的に許容し得る塩の形態で含むであろう。加えて、ここに記載の方法及び薬学的組成物は、N-オキシド、結晶形態(多形態としても知られる)、並びに同一タイプの活性を有するこれらPAK阻害剤の活性な代謝物の使用を含む。幾つかの状況では、PAK阻害剤は互変異性体として存在する。全ての互変異性体は、ここに提示された化合物の範囲内に含まれる。加えて、PAK阻害剤は、非溶媒和物並びに薬学的に許容し得る溶媒、例えば、水、エタノール等との溶媒和物として存在する。ここで提示されたPAK阻害剤の溶媒和物は、ここで開示されたものとも考えられる。

【0398】

「担体物質」は、薬剤学で一般に使用される任意の賦形剤を含み、ここに開示されたPAK阻害剤のような化合物との適合性及び所望の剤形の放出プロファイル特性に基づいて選択されるべきである。例示的な担体物質は、例えば、結合剤、懸濁剤、崩壊剤、充填剤、界面活性剤、可溶化剤、安定化剤、滑剤、湿潤剤、希釈剤などを含む。

【0399】

更に、ここに記載された薬学的組成物は、PAK阻害剤を含むが、治療される患者によって経口摂取されるための水性経口分散液、液体、ゲル、シロップ、エリキシル剤、スラリー、懸濁液など、固体経口剤形、エアロゾル、制御放出性製剤、即時溶解性製剤、発泡性製剤、凍結乾燥製剤、錠剤、粉剤、丸薬、糖衣錠、カプセル剤、遅延放出性製剤、徐放性製剤、パルス放出性製剤、多粒子製剤、及び即時放出性及び制御放出性混合製剤を限定するものでなく含む任意の適切な剤形に製剤される。幾つかの実施態様では、PAK阻害剤を含んでなる製剤は固体医薬分散体である。固体分散体は、融解(又は溶解)、溶媒又

10

20

30

40

50

は融解 - 溶媒法によって調製された固体状態にある不活性担体又はマトリックス中の一又は複数の活性成分の分散体である。(Chiou及びRiegelman, Journal of Pharmaceutical Sciences, 60, 1281 (1971))。一又は複数の活性剤の固体希釈剤中の分散体は、機械的混合なしに達成される。固体分散体は、固体状態分散体とも呼ばれる。幾つかの実施態様では、ここに記載された何れかの化合物(例えば、式I - XVの化合物)が噴霧乾燥分散体(SDD)として製剤される。SDDは、ポリマーマトリックス中の薬物の単一相非晶質分子分散体である。それは薬物及びポリマーを溶媒(例えば、アセトン、メタノール等)に溶解し、その溶液を噴霧乾燥することによって調製される固体溶液である。溶媒は液滴から急速に蒸発し、急速にポリマー及び薬物混合物を固化して、薬物を非晶質分子状分散体として非晶質形態でトラップする。幾つかの実施態様では、そのような非晶質分散体はカプセルに充填され、及び/又は再構成用の経口粉剤に構成される。薬物を含むSDDの溶解性は、薬剤の結晶形態又は薬物の非SDD非晶質形態の溶解性よりも高い。ここに記載の方法の幾つかの実施態様では、PAK阻害剤は、ここに記載された適当な剤形に構成されたSDDとして投与される。

10

20

30

40

50

【0400】

経口使用のための薬剤学的調製物は、一又は複数の固形賦形剤をPAK阻害剤と混合し、生じる混合物の場合によっては粉碎し、顆粒の混合物を加工処理し、所望なら、錠剤又は糖衣錠を得るために適切な助剤を添加した後に得られる。適切な賦形剤は、例えば、ラクトース、スクロース、マンニトール又はソルビトールを含む糖などのフィラー; 例えば、トウモロコシデンプン、小麦デンプン、コメデンプン、ポテトデンプン、ゼラチン、トラガカントガム、メチルセルロース、微結晶性セルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ナトリウムカルボキシメチルセルロースのようなセルロース調製物; 又は例えばポリビニルピロリドン(PVP又はポビドン)又はリン酸カルシウムのような他のものを含む。所望なら、例えば、架橋結合クロスカルメロスナトリウム、ポリビニルピロリドン、寒天又はアルギン酸又はそれらの塩、例えばアルギン酸ナトリウムのような崩壊剤が添加される。

【0401】

糖衣錠は適切なコーティングを備える。この目的のために、濃縮された糖溶液が通常使用され、それはアラビアゴム、タルク、ポリビニルピロリドン、カルボポールゲル、ポリエチレングリコール、及び/又は二酸化チタン、ラッカー溶液、及び適切な有機溶媒又は溶媒混合物を任意に含む。染料又は顔料が、場合によっては、特定のため又は活性化合物用量の異なる組合せを特徴付けるために、錠剤又は糖衣錠コーティングに任意に添加される。

【0402】

幾つかの実施態様では、ここで開示された固形剤形は、錠剤(懸濁体錠剤、即融解性錠剤、噛み崩壊性錠剤、即崩壊性錠剤、発泡性錠剤、又はカプレットを含む)、丸薬、粉剤(無菌包装粉剤、デイスペンサブル粉剤又は発泡性粉剤を含む)、カプセル(ソフト又はハードカプセルの双方を含み、例えば、動物由来ゼラチン又は植物由来HPMCで作製されたカプセル、又は「スプリンクルカプセル」を含む)、固体分散体、固体溶液、生分解性剤形、制御放出製剤、パルス放出性剤形、多粒子剤形、ペレット、顆粒又はエアロゾルの形態である。例として、実施例26bは、カプセルである固体投薬製剤を記載している。他の実施態様では、薬学的製剤は粉剤の形態にある。更に他の態様では、薬学的製剤は錠剤の形態にあり、限定するものではないが、速融解性錠剤を含む。加えて、PAK阻害剤の薬学的製剤は、場合によっては単一のカプセル又は多数のカプセル剤形として投与される。幾つかの実施態様では、薬学的製剤は2又は3又は4のカプセル又は錠剤で投与される。

【0403】

他の態様では、剤形はマイクロカプセル化製剤を含む。幾つかの実施態様では、一又は複数の他の適合性物質がマイクロカプセル化物質中に存在する。例示的物質は、限定するものではないが、pH修正剤、破壊促進剤、消泡剤、抗酸化剤、香味料、及び結合剤など

の担体材料、懸濁化剤、崩壊剤、充填剤、界面活性剤、可溶化剤、安定化剤、滑剤、湿潤剤、及び希釈剤を含む。

【0404】

PAK阻害剤を含む製剤の放出を遅延させるために有用な例示的マイクロカプセル化物質は、限定するものではないが、Klucel（登録商標）又はNisso HPCのようなヒドロキシプロピルセルロースエーテル（HPC）；低置換ヒドロキシプロピルセルロースエーテル（L-HPC）；Seppifilm-LC、Pharmacoat（登録商標）、Metolose SR、Methocel（登録商標）-E、Opadry YS、PrimaFlo、Benecel MP824、及びBenecel MP843のようなヒドロキシプロピルメチルセルロースエーテル（HPMC）；Methocel（登録商標）-Aのようなメチルセルロースポリマー、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートステアレートアクアット（HF-LS、HF-LG、HF-MS）及びMetolose（登録商標）；E461、Ethocel（登録商標）、Aqualon（登録商標）-EC、Surelease（登録商標）のようなエチルセルロース（EC）及びその混合物；Opadry AMBのようなポリビニルアルコール（PVA）；Natosol（登録商標）のようなヒドロキシエチルセルロース；Aqualon（登録商標）-CMCのようなカルボキシメチルセルロース及びカルボキシメチルセルロースの塩（CMC）；ポリビニルアルコール及びKollicoat IR（登録商標）のようなポリエチレングリコールコポリマー；モノグリセリド（Myverol）；トリグリセリド（KLX）；ポリエチレングリコール；変性食用デンプン；Eudragit（登録商標）EPO、Eudragit（登録商標）L30D-55、Eudragit（登録商標）FS30D Eudragit（登録商標）L100-55、Eudragit（登録商標）L100、Eudragit（登録商標）S100、Eudragit（登録商標）RD100、Eudragit（登録商標）E100、Eudragit（登録商標）L12.5、Eudragit（登録商標）S12.5、Eudragit（登録商標）NE30D、及びEudragit（登録商標）NE40Dのような、アクリリックポリマー及びアクリリックポリマーとセルロースエーテルの混合物；セルロースアセテートフタレート；HPMC及びステアリン酸の混合物のようなセピフィルム；シクロデキストリン；及びこれらの物質の混合物を含む。

【0405】

記載された製剤を含む薬学的な固形の経口剤形は、PAK阻害剤を含むが、場合によっては、PAK阻害剤の制御放出をもたらすように、更に製剤化される。制御放出は、PAK阻害剤が取り込まれている剤形から、長期間に亘って所望のプロファイルに従ってのPAK阻害剤の放出を意味する。制御放出プロファイルは、例えば、持続放出、持効性放出、パルス放出、及び遅延放出プロファイルを含む。即時放出性組成物とは対照的に、制御放出組成物は長期間にわたり、予め定められたプロファイルに従って個体への薬剤送達を可能にする。そのような放出速度は、長期間にわたって薬剤の治療的に有効なレベルを提供し、それによって、長期間の薬理的応答を提供する一方、一般的な即時放出型剤形に比べて副作用を最小化する。そのような長期間の応答は、対応する短期作動型、即時放出性の調製物では達成されない多くの固有の利益をもたらす。

【0406】

他の実施態様では、ここに記載された製剤は、PAK阻害剤を含むが、パルス剤形を使用して送達される。パルス剤形は、制御されたラグタイム後の予め定められた時点で、又は特定の部位で、一又は複数の即時放出性パルスを提供することが可能である。PAK阻害剤を含む、ここに記載された製剤を含むパルス剤形は、限定するものではないが、米国特許第5011692号、第5017381号、第5229135号、及び第5840329号に記載されたものを含む様々なパルス製剤を使用して場合によっては投与される。本製剤での使用に適切な他のパルス剤形は、限定するものではないが、例えば、米国特許第4871549号、第5260068号、第5260069号、第5508040号、第5567441号及び第5837284号を含む。

【0407】

経口投与のための液体剤の剤形は、場合によっては、限定するものではないが、薬学的に許容し得る水性経口分散液、エマルジョン、溶液、エリキシル剤、ゲル、及びシロップを含む群から選択された水性懸濁液である。例えばSingh等, Encyclopedia of Pharmaceutical Technology, 2版, pp. 754-757 (2002)を参照のこと。PAK阻害剤に加えて、液体剤形は場合によっては添加剤、例えば(a)崩壊剤；(b)分散剤；(c)湿潤剤；(d)少なくとも一つの保存料、(e)粘度増加剤、(f)少なくとも一つの甘味料、及び(g)少なくとも一つの香味剤を含む。幾つかの実施態様では、水性分散液は結晶形成阻害剤を更に含む。

【0408】

幾つかの実施態様では、ここに記載された薬学的剤形は、自己乳化性薬物送達系(SED DS)である。エマルジョンは、通常は液滴の形態にある他の相中の一つの非混和相の分散液である。一般に、エマルジョンは激しい機械的分散によって作製される。SED DSは、エマルジョン又はマイクロエマルジョンとは対照的に、過剰の水に添加されると、如何なる外部の機械的分散又は攪拌なしにエマルジョンを自動的に形成する。SED DSの利益は、溶液全体に液滴を分散させるために穏やかな混合のみが必要とされるという点である。加えて、水又は水性相が場合によっては投与の直前に添加され、これが不安定な又は疎水性の活性成分の安定性を確実にする。よって、SED DSは、疎水性活性成分の経口及び非経口の送達のための有効な送達系を提供する。幾つかの実施態様では、SED DSは、疎水性活性成分のバイオアベイラビリティの改善をもたらす。自己乳化性剤形を製造する方法は、限定するものではないが、例えば、米国特許第5858401号、第6667048号、及び第6960563号を含む。

【0409】

適切な鼻腔内剤形は、例えば米国特許第4476116号、第5116817号及び第6391452号に記載されたものを含む。鼻腔剤形は一般に活性成分に加えて大量の水を含む。pH調整剤、乳化剤又は分散剤、保存料、界面活性剤、ゲル化剤、又は緩衝及び他の安定化及び可溶化剤のような少量の他の成分が場合によっては存在する。

【0410】

吸入による投与では、PAK阻害剤は、場合によっては、エアロゾル、ミスト又は粉剤の形態にある。ここに記載された薬学的組成物は、適切な噴射剤、例えばジクロロジフルオロメタン、トリクロロフルオロメタン、ジクロロテトラフルオロエタン、二酸化炭素又は他の適切なガスを用いた加圧パック又はネブライザーからのエアロゾルスプレー提供形態で簡便に送達される。加圧されたエアロゾルの場合、投薬量単位は、計量された量を送達する弁を備えることにより決定される。例えば、例としてのみ挙げるならば、吸入具又は吸入器(insufflator)に使用されるゼラチンのカプセル及びカートリッジが、PAK阻害剤とラクトース又はデンプンのような適切な粉末基剤の粉末混合物を含んで剤形化される。例として、実施例26eは吸入剤形を記載する。

【0411】

PAK阻害剤を含む口腔剤形は、限定するものではないが、米国特許第4229447号、第4596795号、第4755386号、及び第5739136号を含む。加えて、ここに記載された口腔投与形態は、場合によっては、剤形を口腔粘膜に付着させるのも役立つ生体内分解性(加水分解性)ポリマー担体を更に含む。口腔剤形は、予め定められた期間にわたって徐々に生体内分解するように構築されており、その期間、PAK阻害剤の送達が本質的に全体を通して提供される。口腔薬物送達は、経口薬物投与で遭遇する不利益、例えば、吸収の遅さ、胃腸管に存在する流体による活性剤の分解及び/又は肝臓での初回通過不活化を回避する。生体内分解性(加水分解性)ポリマー担体は一般に口腔粘膜の湿った表面に付着する親水性(水可溶性及び水膨潤性)ポリマーを含む。ここで有用なポリマー担体の例は、アクリル酸ポリマー及びコポリマー、例えば、「カルボマー」(B.F. Goodrichから入手されるカルボポール(登録商標)は一つのそのようなポリマーである)として知られるものを含む。ここに記載された口腔剤形中に取り込ま

10

20

30

40

50

れる他の成分はまた崩壊剤、希釈剤、結合剤、滑剤、香料、着色料、保存料などを非限定的に含む。口腔又は舌下投与では、組成物は場合によっては従来の方法で製剤化された錠剤、トローチ剤又はゲルの形態を採る。例示として、実施例 26c 及び 26d は舌下製剤を記載している。

【0412】

P A K 阻害剤の経皮製剤は、例えば、米国特許第 3598122 号、同第 3598123 号、同第 3710795 号、同第 3731683 号、同第 3742951 号、同第 3814097 号、同第 3921636 号、同第 3972995 号、同第 3993072 号、同第 3993073 号、同第 3996934 号、同第 4031894 号、同第 4060084 号、同第 4069307 号、同第 4077407 号、同第 4201211 号、同第 4230105 号、同第 4292299 号、同第 4292303 号、同第 5336168 号、同第 5665378 号、同第 5837280 号、同第 5869090 号、同第 6923983 号、同第 6929801 号及び同第 6946144 号に記載されたものによって投与される。例示として、実施例 26g は局所製剤を記載している。

10

【0413】

ここに記載された経皮製剤は、少なくとも三つの成分：(1) P A K 阻害剤の製剤；(2) 透過増強剤；及び(3) 水性アジュバントを含む。加えて、経皮製剤は、例えば、限定するものではないが、ゲル化剤、クリーム及び軟骨基材成分などを含む。幾つかの実施態様では、経皮製剤は、吸収を増強し経皮製剤の皮膚からの除去を防止するために、織布又は不織布の裏打ち材料を更に含む。他の実施態様では、ここに記載された経皮製剤は、皮膚中への拡散を促進するために、飽和した又は過飽和した状態を維持する。

20

【0414】

幾つかの実施態様では、P A K 阻害剤の経皮投与に適切な製剤は、経皮送達デバイス及び経皮送達パッチを用い、ポリマー又は接着剤中に溶解され及び/又は分散された脂溶性のエマルジョン又は緩衝水溶液である。そのようなパッチは、薬学的薬剤の連続的、パルス放出的、又は必要に応じた送達のために場合によっては構築される。また更に、P A K 阻害剤の経皮送達は、場合によっては、イオン導入パッチなどの手段によって達成される。加えて、経皮パッチ剤は、P A K 阻害剤の制御された送達を提供する。吸収速度は、場合によっては速度制御膜の使用によって又は P A K 阻害剤をポリマーマトリックス又はゲル内にトラップすることによって遅延させられる。逆に、吸収増強剤が吸収を増加させるために使用される。吸収増強剤又は担体は、皮膚を通しての通過を助けるために吸収性の薬学的に許容し得る溶媒を含む。例えば、経皮のデバイスは、裏打ち部材、場合によっては担体と共に P A K 阻害剤を収容するリザーバ、場合によっては P A K 阻害剤をホストの皮膚へ制御され予め決められた速度で長期間に亘って送達するための速度制御バリアー、及びデバイスの皮膚への取り付けを確保するための手段を含んでなる包帯の形状にある。

30

【0415】

筋肉内、皮下、又は静脈内の注射に適切な P A K 阻害剤を含む製剤は、生理学的に許容し得る無菌の水性又は非水性溶液、分散液、懸濁液又はエマルジョン、及び無菌の注射可能な溶液又は分散液中に再構成するための無菌の粉剤を含む。適切な水性及び非水性担体、希釈剤、溶媒又はビヒクルの例は、水、エタノール、ポリオール(プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、グリセロール、クレモホール等)、それらの適切な混合物、植物油(例えばオリーブ油)及びオレイン酸エチルのような注入可能な有機エステルを含む。例えば、レシチンのようなコーティングの使用により、分散液の場合に必要なとされる粒子サイズの維持により、また界面活性剤の使用により、適当な流動性が保持される。皮下注射に適切な製剤は、保存剤、湿潤剤、乳化剤、及び分散剤のような任意の添加剤も含む。

40

【0416】

静脈内注射にとって、P A K 阻害剤は場合によっては水性溶液中で、好ましくは生理学的に適合性がある緩衝剤、例えば H a n k 溶液、R i n g e r 溶液又は生理学的食塩緩衝剤で製剤化される。経粘膜投与にとって、バリアーが透過されるために適当な透過剤が製

50

剤に使用される。他の非経口注入では、適当な製剤は、好ましくは生理学的に適合性の緩衝剤又は賦形剤を伴った水性又は非水性溶液を含む。

【0417】

非経口の注入は場合によってはボラス注入又は持続注入を含む。注入のための製剤は、場合によっては、例えば、添加された保存料を伴ったアンプルの又は多用量容器の単位剤形で提供される。幾つかの実施態様では、ここに記載された薬学的組成物は、無菌の懸濁液、溶液、又は油性もしくは水性のビヒクル中のエマルジョンとして、非経口注入に適した形態であり、懸濁、安定化及び/又は分散剤のような製剤用薬剤を含む。非経口投与のための薬学的製剤は、水可溶性形態にあるPAK阻害剤の水溶液を含む。加えて、PAK阻害剤の懸濁液は、場合によっては適当な油性注入懸濁液として適切に調製される。

10

【0418】

幾つかの実施態様では、PAK阻害剤は局所的に投与され、様々な局所的に投与可能な組成物、例えば溶液、懸濁液、ローション、ゲル、ペースト、薬用スチック、香油、クリーム又は軟膏に製剤化される。そのような薬学的組成物は場合によっては可溶化剤、安定化剤、張度亢進剤、緩衝剤及び保存料を含む。

【0419】

PAK阻害剤は、また場合によっては、一般的な坐薬基剤、例えばカカオバター又は他のグリセリド、並びに合成ポリマー、例えばポリビニルピロリドン、PEG等を含む、浣腸、直腸ゲル剤、直腸泡剤、直腸エアロゾル、坐薬、ゼリー坐薬又は停留浣腸のような直腸組成物に製剤化される。組成物の坐薬剤形態では、低融点ワックス、例えば、限定しないが、場合によってはカカオバターと組み合わせた脂肪酸グリセリド混合物が最初に融解する。

20

【0420】

投薬方法及び治療レジメンの例

PAK阻害剤は、場合によっては、少なくとも部分的に症状の改善から利益を得るであろうCNS疾患の予防的及び/又は治癒的治療のための医薬の調製に使用される。加えて、そのような治療を必要としている個体におけるここに記載の疾患又は症状の何れかの治療方法は、ここに記載のPAK阻害剤、又はその薬学的に許容し得る塩、薬学的に許容し得るN-オキシド、薬学的に活性な代謝物、薬学的に許容し得るプロドラッグ、又は薬学的に許容し得る溶媒和物の少なくとも一つを含む薬学的組成物を、治療的に有効量で当該個体へ投与することを含む。

30

【0421】

患者の病気が改善しない場合、医師の裁量で、PAK阻害剤の投与は場合によっては慢性的に、つまり、患者の一生の期間を通じてを含む長期間、患者の疾患又は疾病の症状を軽減し又は別に制御し又は制限するために、投与される。

【0422】

患者の状態が改善しない場合、医師の裁量で、PAK阻害剤の投与は場合によっては連続的に投与される；あるいは、投与されている薬物の用量が一時的に減らされ、又は一時的にある期間停止される（つまり、「休薬日」）。休薬日の長さは、場合によっては、2日～1年の間で変化し、例としてのみ挙げるならば、2日、3日、4日、5日、6日、7日、10日、12日、15日、20日、28日、35日、50日、70日、100日、120日、150日、180日、200日、250日、280日、300日、320日、350日又は365日を含む。休薬日の間の用量削減は、10% - 100%を含み、例としてのみ挙げるならば、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%又は100%を含む。

40

【0423】

患者の症状の改善がひとたび起これば、必要なら、維持用量が投与される。続いて、投薬量又は投与頻度又は双方が、症状の関数として、改善された疾病、疾患又は症状が維持されるレベルまで低減させられる。幾つかの実施態様では、患者は、何らかの症状の再発

50

時に長期ベースで間欠的な治療を必要とする。

【0424】

幾つかの実施態様では、ここに記載された薬学的組成物は、正確な投薬量の単一投与に適した単位剤形である。単位剤形では、製剤は、一又は複数のPAK阻害剤の適当な量を含んでいる単位用量に分割される。幾つかの実施態様では、単位投薬量は製剤の個別の量を含んでいるパッケージの形態にある。非限定的例は、パッケージされた錠剤又はカプセル剤、及びバイアル又はアンプル中の粉剤である。幾つかの実施態様では、水懸濁液組成物が単一用量の再密閉不能容器にパッケージされる。あるいは、多用量の再密閉可能容器が使用され、その場合には、組成物中に保存料を含めることが典型的である。例としてのみ挙げるならば、非経口注入用の製剤は単位剤形で提供され、これは限定するものではないがアンプルを含み、又は、多用量容器では、添加保存料を伴う。

10

【0425】

PAK阻害剤に適した毎日の投薬量は、約0.01から約2.5mg/kg体重である。限定するものではないが、ヒトを含む大きな哺乳類における指示された毎日の投薬量は、約0.5mgから約1000mgまでの範囲にあり、簡便には、限定するものではないが、1日当たり4回まで、又は徐放性剤形を含む分割された用量で投与される。経口投与用の適切な単位剤形は、約1~約500mg活性成分、約1~約250mg活性成分又は約1~約100mg活性成分を含む。前記の範囲は単に示唆的であるが、個体の治療レジメンに関する変数の数は多く、これらの推奨値からのかなりの逸脱も珍しくはないからである。そのような投薬量は、場合によっては、限定しないが、使用されるPAK阻害剤の活性、治療されるべき疾患又は症状、投与態様、個体の要求、治療される疾患又は症状の重篤度、及び医師の判断と、多くの変動因子に応じて変更される。

20

【0426】

そのような治療的レジメンの毒性及び治療的効果は、場合によっては、限定するものではないが、LD50（集団の50%致死量）及びED50（集団の50%の治療的に有効な投与量）の決定を含み、細胞培養又は実験動物において決定される。毒性的及び治療的効果の間の用量比は治療指数であり、LD50とED50の比として表される。高い治療指数を示すPAK阻害剤が好ましい。細胞培養アッセイ及び動物試験から得られたデータが、場合によっては、ヒトで使用される投薬量の範囲の処方使用される。そのようなPAK阻害剤の投薬量は、好ましくは、最少毒性でのED50を含む循環濃度の範囲内にある。投薬量は、用いられる剤形と利用される投与経路に応じてこの範囲内において任意に変化する。

30

【0427】

PAK阻害剤の同定及び特徴付けのためのアッセイ

小分子PAK阻害剤は、場合によっては、例えばYu等(2001), J Biochem (Tokyo); 129(2):243-251; Rininsland等(2005), BMC Biotechnol, 5:16; 及びAllen等(2006), ACS Chem Biol; 1(6):371-376に記載されているように、ハイスループットインビトロ又は細胞内アッセイにおいて同定される。ここに記載の方法に適したPAK阻害剤は、天然の（例えば、植物抽出物）及び合成の双方を含む様々な供給源から入手可能である。例えば、候補PAK阻害剤はコンビナトリアルライブラリー、つまり、多数の化学的「構築ブロック」を組み合わせることによる化学的合成又は生物学的合成の何れかによって生成される多様な化学的化合物のコレクションから単離される。例えば、線形コンビナトリアル化学ライブラリー、例えばポリペプチドライブラリーが、アミノ酸と呼ばれる一組の化学的構築ブロックを所定の化合物長さ（つまり、ポリペプチド化合物中のアミノ酸の数）に対してあらゆる可能な形で組み合わせることによって形成される。何百万の化学的化合物を、所望に応じて、化学的構築ブロックのそのようなコンビナトリアル混合を通して合成することができる。理論的には、100の相互交換可能な化学的構築ブロックの系統的なコンビナトリアル混合は、一億の4量体化合物又は百億の5量体化合物の合成を生じる。Gallop等(1994), J. Med. Chem. 37(9), 1233を参照のこと。ライブラリーの各メンバーは、単数であるか、及び/又は混合物の一部（例えば「圧縮ライブラリー」）でありうる。ライブ

40

50

ラリーは、精製された化合物を含み得、及び/又は「汚れ」（つまり、多量の不純物を含んでいる）ていてもよい。コンビナトリアルケミカルライブラリーの調製及びスクリーニングは文書化された方法である。Cabilly編, *Methods in Molecular Biology*, Humana Press, Totowa, NJ, (1998)を参照のこと。コンビナトリアルケミカルライブラリーは、限定するものではないが、例えばHobbs等(1993), *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 90, 6909に記載されているように、ダイバーソマー (diversomers)、例えば、ヒダントイン、ベンゾジアゼピン、及びジペプチド; Chen等(1994), *J. Amer. Chem. Soc.*, 116: 2661に記載されているような、小化合物ライブラリーのアナログ有機化合物; Cho等(1993), *Science* 261, 1303に記載されているような、オリゴカルバメート; Campbell等(1994), *J. Org. Chem.*, 59: 658に記載されているようなペプチジルホスホネート; 及び小有機分子ライブラリー、例えば、チアゾリジノン及びメタチアザノン (米国特許第5549974号)、ピロリジン (米国特許第5525735号及び同第5519134号)、ベンゾジアゼピン (米国特許第5288514号)を含む。加えて、数多くのコンビナトリアルライブラリーが商業的に入手可能であり、例えば例えばComGeneX社 (Princeton, NJ); Asinex社 (Moscow, Russia); Tripos社 (St. Louis, MO); ChemStar社 (Moscow, Russia); 3D Pharmaceuticals社 (Exton, PA); 及びMartek Biosciences社 (Columbia, MD)から商業的に入手可能である。

10

【0428】

コンビナトリアルライブラリー調製装置は商業的に入手可能である (例えばAdvanced Chem Tech, Louisville, KYからの357 MPS, 390 MPS; Rainin, Woburn, MAからのSymphony; Applied Biosystems, Foster City, CAからの433A; 及びMillipore, Bedford, MAからの9050 Plusを参照)。多くのロボットシステムが溶液相化学に対してまた開発されている。これらのシステムは、Takeda Chemical Industries社 (Osaka, Japan)によって開発された自動合成装置のような自動ワークステーションと、ロボットアームを利用する多くのロボットシステム (Zymate II)を含む。上記の装置の何れも、ここに記載の方法に適した小分子PAK阻害剤によって実施されるマニュアル合成操作を模倣するPAK阻害剤の特定及び特徴付けのためのコンビナトリアルライブラリーを生成するために随意に使用される。上記装置の何れも、ここに記載の方法に適した小分子PAK阻害剤を同定し特徴付けするために随意に使用される。ここに開示された多くの実施態様では、PAK阻害剤、PAK結合分子、及びPAK清澄剤がポリペプチド又はタンパク質として開示される (ここで、ポリペプチドは2つ以上のアミノ酸を含む)。これらの実施態様では、発明者はまたPAK阻害剤、結合分子、及び清澄剤が該ポリペプチドに基づくペプチド模擬体も含むと考えるが、ここで、ペプチド模擬体はPAK又はその調節因子の結合又は基質相互作用特性を再現することによってPAK又はその上流又は下流調節因子と相互作用する。核酸アプタマーもまたペプチド又は核酸以外の小分子と同様に、PAK阻害剤、結合分子、及び清澄剤として考慮される。例えば、幾つかの実施態様では、小分子PAK結合パートナー、阻害剤又は清澄剤又は小分子アゴニスト又はPAK修飾薬又は標的のアンタゴニストが、PAK又はその修飾薬又は標的の構造及び相互作用分子との結合相互作用の、「合理的薬物設計」を用いた解析に基づいて設計され又は選択される (例えばJacobsen等(2004) *Molecular Interventions* 4:337-347; Shi等(2007) *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 17:6744-6749を参照)。

20

30

40

【0429】

潜在的PAK阻害剤の同定は、例えば、候補阻害剤の存在下でPAKのインビトロキナーゼ活性をアッセイすることによって決定される。そのようなアッセイにおいて、組換え手段によって産生されるPAK及び/又は特徴的なPAK断片が、放射標識されたホスフェートを含むホスフェートドナー (例えば、ATP)の存在下で基質と接触させられ、PAK依存性の取り込みが測定される。「基質」は、PAKによって触媒される反応においてATPのようなドナー分子から - ホスフェート基を受け取ることができる適切なヒドロキシル部分を含む任意の物質を含む。基質は、PAKの内因性の基質、つまり、未修飾

50

細胞中で天然に生じる P A K によってリン酸化される天然に生じる物質、又は生理学的条件においては P A K では普通はリン酸化されないが、用いられた条件ではリン酸化される任意の他の物質でありうる。基質はタンパク質又はペプチドであり得、リン酸化反応は基質のセリン及び / 又はスレオニン残基で生じうる。例えば、そのようなアッセイにおいてよく用いられる特定の基質は、限定するものではないが、ヒストンタンパク質及びミエリン塩基性タンパク質を含む。幾つかの実施態様では、P A K 阻害剤は I M A P (登録商標) 技術を用いて同定される。

【 0 4 3 0 】

基質の P A K 依存性リン酸化の検出は、放射標識ホスフェートの取り込みの測定以外の、多くの手段によって定量することができる。例えば、ホスフェート基の取り込みは、電気泳動性、クロマトグラフィー特性、光吸収度、蛍光、及びリン光のような基質の生理化学的特性に影響し得る。あるいは、基質のリン酸化型を非リン酸化型から選択的に認識するモノクローナル又はポリクローナル抗体が産生され得、それによって抗体が P A K キナーゼ活性の指示薬として機能するのを可能にする。

10

【 0 4 3 1 】

ハイスループット P A K キナーゼアッセイは、例えば、各ウエルが P A K キナーゼ又はその活性断片を含み、各ウエルに基質が共有結合し、 P^{32} 放射標識 A T P 及び潜在的 P A K 阻害剤候補を伴うマイクロタイプレート中で実施することができる。マイクロタイプレートは、96 ウエル又は 1536 ウエルを、コンビナトリアルライブラリー化合物の大規模スクリーニング用を含みうる。リン酸化反応が完結した後に、プレートを洗浄して結合基質を残す。ついで、プレートは、ホスフェート基取り込みが、オートラジオグラフィー又は抗体検出によって検出される。候補 P A K 阻害剤が、P A K ホスホトランスフェラーゼ能単独に比べて、基質に対する P A K ホスホトランスフェラーゼ能の量を減少させるその能力によって同定される。

20

【 0 4 3 2 】

潜在的 P A K 阻害剤の同定は、例えば、A T P 結合部位及び / 又は基質結合部位のような P A K の触媒部位へのインビトロ競合的結合アッセイを介してまた決定されうる。A T P 結合部位での結合アッセイでは、A T P 結合部位に対して高い親和性を持ったスタウロスポリンのような既知のタンパク質キナーゼ阻害剤が使用される。スタウロスポリンは固定され、蛍光標識、放射線標識又は検出が可能な任意の方法で標識されうる。標識されたスタウロスポリンは組換え的に発現された P A K タンパク質又はその断片中に、潜在的 P A K 阻害剤候補と一緒に導入される。候補は、濃度依存的方法で、固定化スタウロスポリンと P A K タンパク質への結合に対するその競合能について試験される。P A K に結合するスタウロスポリンの量が、候補阻害剤の P A K に対する親和性に逆比例する。潜在的阻害剤は、スタウロスポリンの P A K に対する定量可能な結合を減少させるであろう。例えば、例えば Fabian 等 (2005) Nat. Biotech., 23:329 を参照のこと。P A K に対する A T P 結合部位についてのこの競合的結合アッセイから同定された候補は、ついで、P A K 特異性に対して他のキナーゼに対する選択性について更にスクリーニングされるであろう。

30

【 0 4 3 3 】

潜在的 P A K 阻害剤の同定は、例えば、阻害剤候補の存在下での P A K 活性の細胞内アッセイによっても決定されうる。この目的のために特に改変された細胞を含む、様々な細胞株及び組織が使用されうる。阻害剤の細胞内スクリーニングでは、候補は、P A K 活性の下流効果をモニターすることによって P A K 活性をアッセイしうる。そのような効果は、限定するものではないが、末梢性アクチン微小突起の形成及び / 又はストレス繊維の関連した損失並びに他の細胞反応、例えば増殖、増殖阻害、分化又はアポトーシスなどを含む。例えば Zhao 等, (1998) Mol. Cell. Biol. 18:2153 を参照のこと。例えば、P A K 酵母アッセイにおいて、酵母細胞は、通常はグルコース培地で増殖する。しかしながら、ガラクトースに暴露すると、細胞内 P A K 発現が誘導され、今度は酵母細胞が死ぬ。P A K 活性を阻害する候補化合物は、酵母細胞が P A K 活性化のために死ぬのを防ぐその能力によって同定される。

40

50

【0434】

あるいは、細胞ベースアッセイにおいて、最初に様々な細胞株又は組織をP A K阻害剤候補で処理し、ついで細胞溶解及びP A K媒介事象の検出によって、P A Kの下流標的のP A K媒介リン酸化が観察されうる。この実験で使用される細胞株は、この目的のために特別に改変された細胞を含みうる。P A K媒介事象は、限定するものではないが、下流P A KメディエーターのP A K媒介リン酸化を含む。例えば、下流P A Kメディエーターのリン酸化は、リン酸化P A Kメディエーターを特異的に認識するが非リン酸化型は認識しない抗体を使って検出することができる。これらの抗体は文献に記載されており、キナーゼスクリーニング行動で広範に使用されてきた。ある例では、E G F又はスフィンゴシンで刺激されたH e L a細胞の処理後に、下流P A Kシグナル伝達事象を検出するためにホスホL I M K抗体が使用される。

10

【0435】

潜在的P A K阻害剤の同定は、例えば、特定の欠陥を有し又は生物内の異なる細胞に到達し及び/又は影響を及ぼす候補物質の能力を測定するために使用されうるマーカーを有するように改変されたトランスジェニック動物を含む動物モデルの使用を含むインビボアッセイによって、また決定されうる。例えば、D I S C 1ノックアウトマウスは、シナプス可塑性及び行動に、樹状突起スパインの増加した数及び長い未成熟スパインの豊富さから来る欠陥を持つ。よって、P A K阻害剤の同定は、候補物質をD I S C 1ノックアウトマウスに投与し、シナプス可塑性及び行動の欠陥における逆転をP A K阻害に対する読み出し値として観察することを含みうる。

20

【0436】

例えば、脆弱性X症候群精神遅滞1(F M R 1)ノックアウトマウスは、増加した数の樹状突起スパイン及び豊富な長い未成熟スパインに由来してシナプス可塑性及び行動に欠陥を有する。例えばComery等,(1997) Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 94:5401-04を参照のこと。P A KはF M R 1遺伝子の下流エフェクターであるので、内因性P A K活性を阻害するP A Kのドミナントネガティブ導入遺伝子の使用の際に該欠陥は逆転する。Hayashi等(2007) Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 104:11489-94を参照のこと。よって、P A K阻害剤の同定は、候補物質をF M R 1ノックアウトマウスに投与し、シナプス可塑性及び行動欠陥における逆転をP A K阻害の読み出し値として観察することを含みうる。

30

【0437】

例えば、アルツハイマー病に対する適切な動物モデルはヒト突然変異遺伝子のノックイン又は導入遺伝子であり、A P P (A P P s w e)の「スエーデン型」変異の導入遺伝子、家族性/早期発症A Dに見出されるプレセニリン1及びプレセニリン2からの変異型を発現する導入遺伝子を含む。而して、P A K阻害剤の同定は、候補物質をノックイン動物に投与することとシナプス可塑性及び行動欠陥における逆転をP A K阻害の読み出し値として観察することを含みうる。

【0438】

候補物質の動物への投与は、限定するものではないが、経口、経鼻、口腔及び/又は局所投与を含む何らかの臨床的又は非臨床的経路による。加えて又はあるいは、投与は、気管内注入、気管支注入、皮膚内、皮下、筋肉内、腹腔内、吸入、及び/又は静脈内注射でありうる。

40

【0439】

スパイン形態における変化は任意の適切な方法を使用して、例えば、3 D及び/又は4 Dリアルタイムのインタラクティブイメージング及び視覚化の使用により検出される。ある例では、I m a r i sパッケージ(Bitplane Scientific Solutionsから入手可能)は、共焦点及び広角顕微鏡データから得られる3 D及び4 D顕微鏡データセットの視覚化、分割及び解釈に対する機能を提供する。

【実施例】

【0440】

次の特定の実施例は、単に例示的なものと理解されるべきで、残りの開示を決して何で

50

あれ限定するものではない。

【0441】

実施例において特記しない限り、全ての合成化学は、標準的な実験室用ガラス器具によって行われた。市販の試薬は受入れたまま使用した。分析的LC/MSは、可変波長検出器を有するAgilent 1200システム及びAgilent 6140シングル四重極質量分光計、陽イオン及び陰イオン交換可能走査計によって行った。保持時間は、抽出した220nmクロマトグラムから決定した。¹H NMRは、Bruker DRX-400を用い、400MHzで行った。マイクロ波反応は、Biotage Initiatorにおいて行い、加熱時間及び圧力をコントロールするソフトウェアを用いて行った。水素化反応は、特記しない限り、市販の触媒カートリッジを用いてH-Cubeで実施した。シリカゲルクロマトグラフィーは手作業で行った。

10

【0442】

分取HPLCは、220nmにおけるUV検出器を有するWaters 1525/2487で行い、手作業で分取した。

【0443】

分析的LC/MS方法A

HPLCカラム：Zorbax SB-C18 21.2×100mm、40 で保持

HPLC勾配：0.4mL/分、95：5：0.1水：アセトニトリル：ギ酸で0.1分、ついで5：95：0.1水：アセトニトリル：ギ酸で3.9分、0.5分保持。

20

【0444】

分析的LC/MS方法B

HPLCカラム：Kinetex、2.6µm、C18、50×2.1mm、40 で保持。

HPLC勾配：1.0mL/分、95：5：0.1水：アセトニトリル：ギ酸から2.5分で5：95：0.1水：アセトニトリル：ギ酸とし、0.5分保持。

【0445】

分析的LC/MS方法Cは、API 165シングル四重極質量分光計に接続した島津システムで行った。保持時間は220nmクロマトグラムから決定した。

HPLCカラム：Phenomenex、C18、2.5µm、20×2mm、25 で保持。

30

HPLC勾配：0.5mL/分、95：5：0.02水：アセトニトリル：CF₃COOHから2.9分で5：95：0.02水：アセトニトリル：CF₃COOHとし、0.9分保持。

【0446】

分析的LC/MS方法Dは、可変波長検出器を有するAgilent 1200システム及びAgilent 6110シングル四重極質量分光計、陽イオン及び陰イオン走査計(AS/F)によって行った。保持時間は220nmクロマトグラムから決定した。

【0447】

分析的LC/MS方法Eは、可変波長検出器を有するAgilent 1100システム及びAgilent G1964Aシングル四重極質量分光計、陽イオン及び陰イオン走査計(AX)によって行った。保持時間は220nmクロマトグラムから決定した。

40

【0448】

分析的LC/MS方法Fは、可変波長検出器を有するAgilent 1100システム及びAgilent G1964Aシングル四重極質量分光計、陽イオン及び陰イオン走査計(I/E/W)によって行った。保持時間は220nmクロマトグラムから決定した。

【0449】

分析的LC/MS方法Gは、可変波長検出器を有するAgilent 1200システム及びAgilent 6110シングル四重極質量分光計、陽イオン及び陰イオン交換可能走査計(AN/B)によって行った。保持時間は220nmクロマトグラムから決定した。

50

【0450】

分析的LC/MS方法Hは、可変波長検出器を有するAgilent 1200システム及びAgilent G1965Aシングル四重極質量分光計、陽イオン及び陰イオン走査計(N)によって行った。保持時間は220nmクロマトグラムから決定した。

【0451】

分析的LC/MS方法Jは、可変波長検出器を有するAgilent 1100システム及びAgilent G1946Dシングル四重極質量分光計、陽イオン及び陰イオン走査計(AY)によって行った。保持時間は220nmクロマトグラムから決定した。

【0452】

分取HPLC方法A：分取HPLCは220nmにおけるUV検出器を有するWaters 1525/2487で行い、手作業で分取した。

HPLCカラム：Zorbax SB-C18 21.2×100mm。

HPLC勾配：20mL/分、95：5：0.1水：メタノール：ギ酸から5：95：0.1水：メタノール：ギ酸で行い；勾配形状はそれぞれについて個別に最適化した。

【0453】

分取HPLC方法B：

HPLCカラム：Reprosil-Pur C18-AQ 250×20mm。

HPLC勾配：25mL/分、25：75：0.02アセトニトリル：水：トリフルオロ酢酸から100：0：0.02のアセトニトリル：水：トリフルオロ酢酸で行い；勾配形状はそれぞれについて個別に最適化した。

【0454】

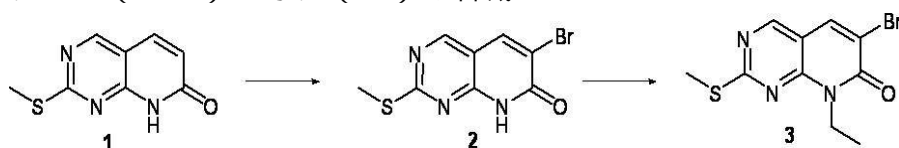
実施例1：6-(2-クロロ-4-[1,3,4]オキサジアゾール-2-イル-フェニル)-8-エチル-2-[4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-フェニルアミノ]-8H-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン(8)の合成

【0455】

中間体化合物の調製：

【0456】

中間体1：6-ブロモ-8-エチル-2-(メチルチオ)ピリド[2,3-d]ピリミジン-7(8H)-オン(3)の合成



【0457】

工程1：6-ブロモ-2-(メチルチオ)ピリド[2,3-d]ピリミジン-7(8H)-オン(2)の合成

2-(メチルチオ)ピリド[2,3-d]ピリミジン-7(8H)-オン(1, 1.00g, 5.18mmol)の無水ジメチルホルムアミド(25mL)溶液中、N-ブロモスクシンイミド(0.99g, 5.59mmol)を室温で滴下し、反応混合物は18時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、固体を熱水(1×20mL)で磨り潰し、濾過し、イソプロパノールで洗浄し、表題化合物を淡い黄色固体として得た(0.68g, 2.50mmol, 48%)。ESMS m/z 272 (M+H)⁺；¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) ppm 12.88 (br. s., 1H)、8.84 (s, 1H)、8.47 (s, 1H)、2.57 (s, 3H)。

【0458】

工程2：6-ブロモ-8-エチル-2-(メチルチオ)ピリド[2,3-d]ピリミジン-7(8H)-オン(3)の合成

NaH(60%, 0.15g, 3.75mmol)の無水ジメチルホルムアミド(10mL)懸濁液に6-ブロモ-2-(メチルチオ)ピリド[2,3-d]ピリミジン-7(8H)-オン(2, 0.68g, 2.50mmol)を室温に加え、反応物を50で0.

10

20

30

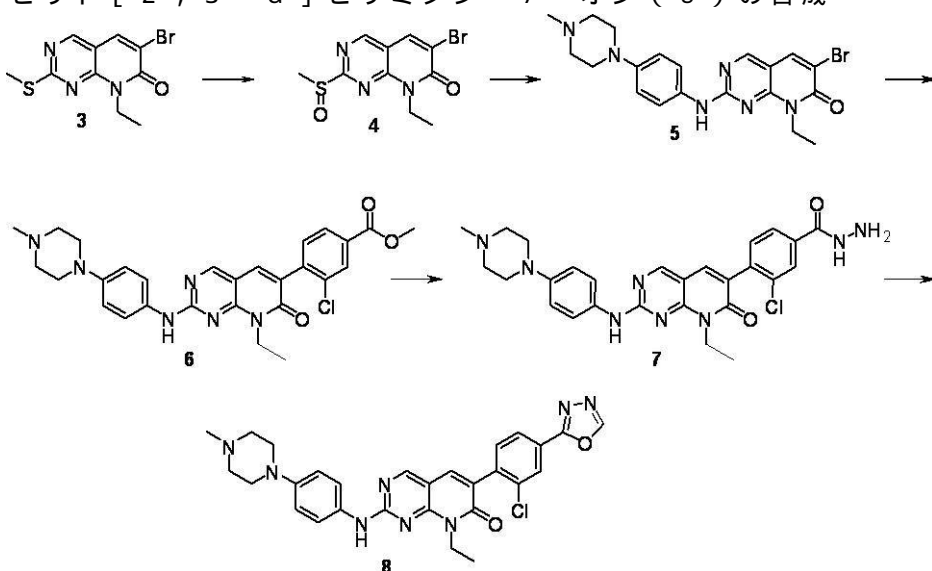
40

50

5時間攪拌した。反応混合物を室温に冷まし、臭化エチル(0.22 mL、0.32 g、2.93 mmol)を加え、反応混合物を50 で1.5時間攪拌した。混合物を氷水(10 g)に注ぎ、白色沈殿を集め、6-ブロモ-8-エチル-2-(メチルチオ)ピリド[2,3-d]ピリミジン-7(8H)-オンを得た(3.057 g、1.90 mmol、76%)。ESMS m/z 300 ($M+H$)⁺。この材料は、更なる精製なしに用いた。

【0459】

6-(2-クロロ-4-[1,3,4]オキサジアゾール-2-イル-フェニル)-8-エチル-2-[4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-フェニルアミノ]-8H-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン(8)の合成



【0460】

工程3: 6-ブロモ-8-エチル-2-メタンスルフィニル-8H-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン(4)の合成

6-ブロモ-8-エチル-2-メチルスルファニル-8H-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン(3.096 g、3.19 mmol)のジクロロメタン(40 mL)溶液に、3-クロロ過安息香酸(77%、0.68 g、3.04 mmol)のジクロロメタン(10 mL)溶液を0-5 で加え、混合物を0-5 で1時間攪拌した。反応混合物を10%重炭酸ナトリウム溶液(1×20 mL)及び水(1×20 mL)で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、濃縮した。表題化合物を淡い黄色固体として得た(0.98 g、3.10 mmol、97%)。ESMS m/z 316 ($M+H$)⁺。

【0461】

工程4: 6-ブロモ-8-エチル-2-[4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-フェニルアミノ]-8H-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン(5)の合成

6-ブロモ-8-エチル-2-メタンスルフィニル-8H-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン(4.600 mg、1.90 mmol)及び4-(4-メチルピペラジノ)アニリン(363 mg、1.90 mmol)を120 で3時間攪拌した。反応混合物をジクロロメタン:メタノール(100:3 100:5)でカラムクロマトグラフィーにより精製し、表題化合物(340 mg、0.77 mmol、40%)を黄色固体として得た。ESMS m/z 443 ($M+H$)⁺; ¹H NMR(400 MHz、CDCl₃) ppm 8.47(s、1H) 7.92(s、1H) 7.51(d、J=8.8 Hz、2H) 7.24(br.s.、1H) 6.96(d、J=8.8 Hz、2H) 4.48(q、J=7.0 Hz、2H) 3.13-3.29(m、4H) 2.53-2.64(m、4H) 2.36(s、3H) 1.35(t、J=7.0 Hz、3H)。

【0462】

10

20

30

40

50

工程 5 : 3 - クロロ - 4 - { 8 - エチル - 2 - [4 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - フェニルアミノ] - 7 - オキソ - 7 , 8 - ジヒドロピリド [2 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル } 安息香酸メチルエステル (6) の合成

アルゴン下、6 - プロモ - 8 - エチル - 2 - [4 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - フェニルアミノ] - 8 H - ピリド [2 , 3 - d] ピリミジン - 7 - オン (5、110 mg、0.25 mmol)、2 - クロロ - 4 - (メトキシカルボニル) ベンゼンボロン酸 (58 mg、0.27 mmol)、 K_3PO_4 (58 mg、0.27 mmol) 及び $PdCl_2(dppf)$ (20 mg、0.02 mmol) を、脱気したジメチルホルムアミド及び水 (20 : 1、4.5 mL) の混合溶媒中で混合した。生成した懸濁液を、140 において 30 分、マイクロ波反応容器において照射した。反応混合物を蒸発させ、残留物をジクロロメタン : メタノール (95 : 5) を用いて溶出させるカラムクロマトグラフィーにより精製した。表題化合物を黄色固体として得た (78 mg、0.15 mmol、60%)。ESMS m/z 533 ($M+H$)⁺; ¹H NMR (400 MHz、 $CDCl_3$) ppm 8.55 (s、1H) 8.15 (d、 $J=1.5$ Hz、1H) 7.97 (dd、 $J=7.9、1.5$ Hz、1H) 7.51 - 7.64 (m、3H) 7.48 (d、 $J=7.8$ Hz、1H) 7.27 (br. s.、1H) 6.97 (d、 $J=9.0$ Hz、2H) 4.49 (q、 $J=7.3$ Hz、2H) 3.95 (s、3H) 3.18 - 3.35 (m、4H) 2.67 (br. s.、4H) 2.42 (br. s.、3H) 1.38 (t、 $J=7.3$ Hz、3H)。

10

【 0463 】

工程 6 : 3 - クロロ - 4 - { 8 - エチル - 2 - [4 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - フェニルアミノ] - 7 - オキソ - 7 , 8 - ジヒドロ - ピリド [2 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル } - 安息香酸ヒドラジド (7) の合成

3 - クロロ - 4 - { 8 - エチル - 2 - [4 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - フェニルアミノ] - 7 - オキソ - 7 , 8 - ジヒドロ - ピリド [2 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル } 安息香酸メチルエステル (6、77 mg、0.14 mmol) のエタノール (4 mL) 及びヒドラジンハイドレート (1 mL) の混合物を 2 時間加熱還流した。反応混合物を冷却し、黄色沈殿を集め、2 - プロパノール及びジエチルエーテルで洗浄し、表題化合物を黄色固体として得た (40 mg、0.08 mmol、57%)。ESMS m/z 533 ($M+H$)⁺; ¹H NMR (400 MHz、 $DMSO-d_6$) ppm 9.94 (br. s.、2H) 8.77 (s、1H) 7.95 (d、 $J=1.5$ Hz、1H) 7.87 (s、1H) 7.83 (dd、 $J=7.8、1.5$ Hz、1H) 7.66 (d、 $J=9.0$ Hz、2H) 7.51 (d、 $J=7.8$ Hz、1H) 6.94 (d、 $J=9.0$ Hz、2H) 4.56 (br. s.、2H) 4.36 (q、 $J=7.0$ Hz、2H) 3.05 - 3.15 (m、4H) 2.42 - 2.48 (m、4H) 2.22 (s、3H) 1.28 (t、 $J=7.0$ Hz、3H)。

20

30

【 0464 】

工程 7 : 6 - (2 - クロロ - 4 - [1 , 3 , 4] オキサジアゾール - 2 - イル - フェニル) - 8 - エチル - 2 - [4 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - フェニルアミノ] - 8 H - ピリド [2 , 3 - d] ピリミジン - 7 - オン (8) の合成

3 - クロロ - 4 - { 8 - エチル - 2 - [4 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - フェニルアミノ] - 7 - オキソ - 7 , 8 - ジヒドロ - ピリド [2 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル } 安息香酸ヒドラジド (7、30 mg、0.06 mmol) をオルトギ酸トリエチル (5 mL) に懸濁させ、トリフルオロ酢酸 (1 mL) を加えた。生成した反応混合物を、2 時間、130 で加熱した。揮発性物質を除去し、残留物をジクロロメタン (1 × 20 mL) に取り込み、10% 水酸化ナトリウム溶液 (2 × 10 mL) で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、蒸発させた。残留物をジクロロメタン : メタノール (95 : 5) を用いてカラムクロマトグラフィーにより精製した。表題化合物を黄色固体として得た (18 mg、0.03 mmol、50%)。ESMS m/z 543 ($M+H$)⁺; ¹H NMR (400 MHz、 $CDCl_3$) ppm 8.57 (s、1H) 8.5

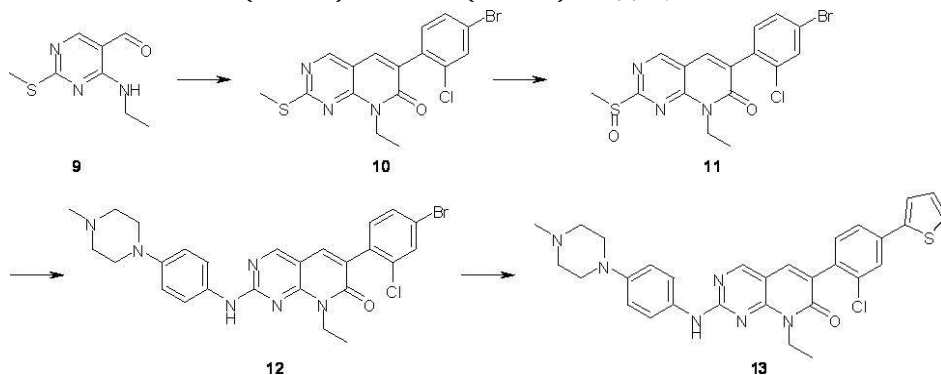
40

50

0 (s、1H) 8.21 (d、J = 1.5 Hz、1H) 8.04 (dd、J = 8.0、1.5 Hz、1H) 7.62 (s、1H) 7.52 - 7.60 (m、3H) 7.29 (br. s.、1H) 6.98 (d、J = 9.0 Hz、2H) 4.50 (q、J = 6.8 Hz、2H) 3.16 - 3.27 (m、4H) 2.56 - 2.65 (m、4H) 2.37 (s、3H) 1.39 (d、J = 6.8 Hz、3H)。

【0465】

実施例2：6-[2-クロロ-4-(チオフェン-2-イル)フェニル]-8-エチル-2-(4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニルアミノ)ピリド[2,3-d]ピリミジン-7(8H)-オン(13)の合成

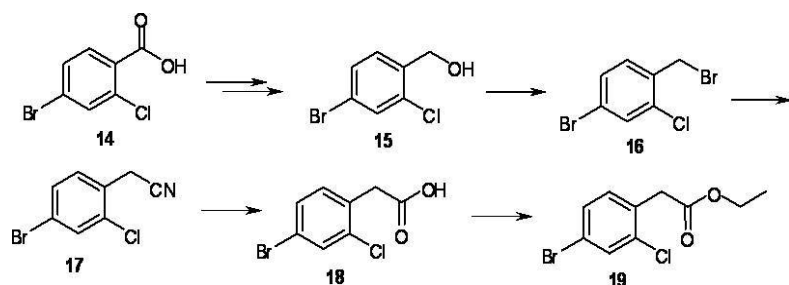


10

【0466】

中間体化合物の調製

中間体2：4-ブロモ-2-クロロフェニル酢酸エチル(19)の合成



20

30

【0467】

工程1：(4-ブロモ-2-クロロフェニル)メタノール(15)の合成

4-ブロモ-2-クロロ安息香酸(14、92.0g、0.39mol)を乾燥テトラヒドロフラン(920mL)に溶解させ、-15℃に冷却した。クロロギ酸イソブチリル(51.0mL、0.39mol)に続き、N-メチルモルホリン(43.5mL、0.39mol)を加えた。生成した混合物を-15℃において、10分攪拌し、-25℃に冷却し、沈殿したN-メチルモルホリン塩酸塩を濾過した。濾液を-5℃に温め、水素化ホウ素ナトリウム(22.19g、0.586mol)の水溶液(190mL)を、混合物の温度が0℃を下回るように保ちながら滴下した。0℃で1時間攪拌し、揮発性物質を蒸発させ、残留物を水(500mL)及びジクロロメタン(450mL)で希釈した。層を分離し、水層をジクロロメタン(150mL)で抽出した。有機層を合わせ、水(150mL)で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、蒸発させた。生成物を白色の結晶固体として得た(86.1g、0.39mol、99%)。

40

【0468】

工程2：4-ブロモ-1-ブロモメチル-2-クロロベンゼン(16)の合成

三臭化リン(40.5mL、0.431mol)を(4-ブロモ-2-クロロフェニル)メタノール(15、86.1g、0.386mol)のジクロロエタン(430mL)溶液に0℃で滴下した。反応混合物を10分間この温度で攪拌し、続いて0.5時間10℃で攪拌した。混合物を0℃に冷却し、水酸化ナトリウム溶液(600mL、2N)を滴下した。二層を分離し、水層をジクロロエタン(200mL)で抽出した。有機層を合

50

わせ、水(200 mL)で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、真空で蒸発させた。粗生成物(91 g)を減圧下(7 mmHg)で蒸留し、4-ブロモ-1-ブロモメチル-2-クロロベンゼンを無色の油状物として得た(62.5 g、0.22 mol、57%)。

【0469】

工程3：(4-ブロモ-2-クロロフェニル)アセトニトリル(17)の合成

4-ブロモ-1-ブロモメチル-2-クロロベンゼン(16、62.5 g、0.22 mol)のジクロロエタン(522 mL)及び水(480 mL)の攪拌溶液にテトラブチル塩化アンモニウム(5.05 g)、続いてシアン化カリウム(43.2 g、75.8 mmol)の水溶液(523 mL)を加えた。溶液を室温で4時間攪拌した。層を分離し、水層をジクロロエタン(100 mL)で抽出した。有機層を合わせ、水(100 mL)で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、蒸発させた。粗生成物(52 g)を減圧下(1 mmHg)で蒸留し、(4-ブロモ-2-クロロフェニル)-アセトニトリルを得た(45.5 g、0.220 mol、90%)。

10

【0470】

工程4：(4-ブロモ-2-クロロフェニル)酢酸(18)の合成

(4-ブロモ-2-クロロフェニル)アセトニトリル(17、45.5 g、0.22 mol)に675 mL水酸化ナトリウム溶液(8.2%)を加え、4時間加熱還流した。均一溶液を室温に冷却し、濃塩酸(117 mL)を加えた。混合物をジクロロメタンで抽出した(500、200 mL)。有機層を合わせ、水(100 mL)で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過した。濾液を炭(4.5 g)で処置し、濾過し、蒸発させた。残留物をヘキサン(200 mL)で磨り潰し、(4-ブロモ-2-クロロフェニル)-酢酸(44.6 g、0.18 mol、81%)を白色結晶固体として得た。ESMS m/z 497 [2M-H] -。

20

【0471】

工程5：(4-ブロモ-2-クロロフェニル)酢酸エチルエステル(19)の合成

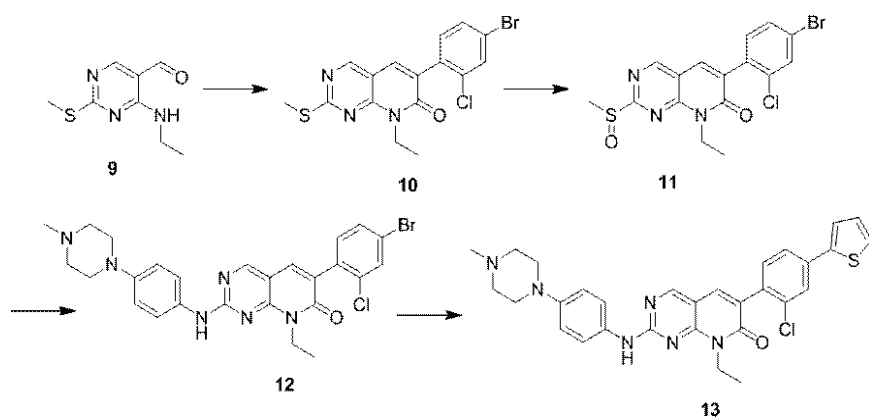
(4-ブロモ-2-クロロフェニル)-酢酸(18、44.03 g、0.18 mol)をメタノール(440 mL)に溶解させ、塩化チオニル(44.0 mL、0.61 mol)を滴下した。混合物を1時間還流し、蒸発させた。残留物をトルエンに取り込み、蒸発させた(2×100 mL)。油状の粗生成物をジクロロメタン(300 mL)に溶解させ、水(2×100 mL)で洗浄し、有機溶液を硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、蒸発させた。残留物を室温の高真空下(0.2 mmHg)で乾燥し、表題化合物を得、固化し、淡い黄色の低融解性結晶固体を得た(45.5 g、0.16 mol、93%)。ESMS m/z 294 [M+H+NH₃]⁺; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): 7.55 (d, J = 1.8 Hz)、7.37 (1H, dd, J = 8、2、1.8 Hz)、7.16 (1H, d, J = 8.2 Hz)、4.18 (2H, q)、3.71 (2H, s)、1.26 (3H, t)。

30

【0472】

6-[2-クロロ-4-(チオフエン-2-イル)フェニル]-8-エチル-2-(4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニルアミノ)ピリド[2,3-d]ピリミジ-7(8H)-オン(13)の合成

40



10

20

30

40

50

【0473】

工程1：6-(4-ブromo-2-クロロフェニル)-8-エチル-2-(メチルチオ)ピリド[2,3-d]ピリミジン-7(8H)-オン(10)の合成

4-エチルアミノ-2-(メチルチオ)ピリミジン-5-カルボアルデヒド(9、1.00g、5.07mmol)の無水ジメチルアセトアミド(10mL)溶液に、4-ブromo-2-クロロフェニル酢酸エチル(1.70g、6.12mmol)及び炭酸セシウム(3.30g、10.13mmol)を加えた。反応混合物を100℃で2時間攪拌した。混合物を氷水に注ぎ、オレンジ色の固体を集め、水で洗浄し、乾燥し、Telodyne-Iscoによりヘキサン：酢酸エチル(1:0.4:1)勾配で精製し、表題化合物を白色固体(0.30g、0.73mmol、14%)として得た。ESMS m/z 410(M+H)⁺; ¹H NMR(400MHz、CDCl₃) ppm 8.65(s、1H)、7.66(d、J=1.5Hz、1H)、7.63(s、1H)、7.47(dd、J=8.3、1.5Hz、1H)、7.26(d、J=8.3Hz、1H)、4.55(q、J=7.0Hz、2H)、2.66(s、3H)、1.37(t、J=7.0Hz、3H)。

【0474】

工程2：6-(4-ブromo-2-クロロフェニル)-8-エチル-2-(メチルスルフィニル)ピリド[2,3-d]ピリミジン-7(8H)-オン(11)の合成

6-(4-ブromo-2-クロロフェニル)-8-エチル-2-(メチルチオ)-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7(8H)-オン(10、1.30g、3.16mmol)のジクロロメタン(20mL)溶液に3-クロロ過安息香酸(77%、0.57g、2.54mmol)のジクロロメタン(5mL)溶液を0-5℃で滴下し、混合物を5時間攪拌した。反応混合物を飽和重炭酸ナトリウム溶液(2×20mL)及び水(10mL)で洗浄し、有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、蒸発させた。粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィでジクロロメタン：酢酸エチル(5:1.5:2.2:1.1:1)を用いて精製し、表題化合物をオフホワイトの固体として得た(0.96g、2.25mmol、71%)。ESMS m/z 426(M+H)⁺。

【0475】

工程3：6-(4-ブromo-2-クロロフェニル)-8-エチル-2-(4-(4-メチルピペラジン-1-イル)-フェニルアミノ)ピリド[2,3-d]ピリミジン-7(8H)-オン(12)の合成

6-(4-ブromo-2-クロロフェニル)-8-エチル-2-(メチルスルフィニル)ピリド[2,3-d]ピリミジン-7(8H)-オン(11、0.60g、1.41mmol)及び4-(4-メチルピペラジノ)アニリン(0.27g、1.41mmol)を150℃で4時間攪拌した。冷却した反応混合物をジクロロメタン(50mL)に取り込み、10%NaOH(1×25mL)、続いて水(1×20mL)で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、蒸発させた。残留物をカラムクロマトグラフィによりクロロホルム：メタノール(100:3)で溶出して精製し、表題化合物を黄色固体として得た(0.32g、0.58mmol、41%)。ESMS m/z 553(M+H)

)⁺; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) ppm 8.53 (s, 1H)、7.65 (d, J = 1.8 Hz, 1H)、7.52 - 7.59 (m, 3H)、7.45 (dd, J = 8.2, 1.9 Hz, 1H)、7.28 (d, J = 8.2 Hz, 1H)、6.97 (d, J = 8.8 Hz, 2H)、4.48 (q, J = 7.0 Hz, 2H)、3.17 - 3.26 (m, 4H)、2.55 - 2.70 (m, 4H)、2.37 (s, 3H)、1.37 (t, J = 7.0 Hz, 3H)。

【0476】

工程4: 6-[2-クロロ-4-(チオフェン-2-イル)フェニル]-8-エチル-2-(4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニルアミノ)ピリド[2,3-d]ピリミジン-7(8H)-オン(13)の合成

6-(4-プロモ-2-クロロフェニル)-8-エチル-2-(4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニルアミノ)ピリド[2,3-d]ピリミジン-7(8H)-オン(12, 50 mg, 0.09 mmol)、チオフェン-2-ボロン酸(35 mg, 0.27 mmol)、K₃PO₄(57 mg, 0.27 mmol)及びPdCl₂(dppf)(7 mg, 0.01 mmol)を固体として混合し、アルゴン下で置換した。ジメチルホルムアミド:水(20:1, 2.0 mL)の混合物に、20分アルゴンバブリングした。溶媒を加え、固体及び懸濁液に140 で30分、マイクロ波照射で加熱した。反応混合物を蒸発させ、粗生成物をカラムクロマトグラフィーによりジクロロメタン:メタノール(100:3)で溶出して精製した。生成物を、アセトニトリルを還流して磨り潰し、表題化合物を黄色固体として得た(48 mg, 0.09 mmol, 100%)。ESMS m/z 557 (M+H)⁺; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) ppm 8.54 (s, 1H)、7.72 (s, 1H)、7.51 - 7.60 (m, 4H)、7.40 (d, J = 8.0 Hz, 1H)、7.30 - 7.36 (m, 2H)、7.27 (s, 1H)、7.08 - 7.13 (m, 1H)、6.97 (d, J = 8.8 Hz, 2H)、4.50 (q, J = 7.0 Hz, 2H)、3.16 - 3.28 (m, 4H)、2.54 - 2.69 (m, 4H)、1.39 (t, J = 7.0 Hz, 3H)。

【0477】

工程4': 6-[2-クロロ-4-(チオフェン-2-イル)フェニル]-8-エチル-2-(4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニルアミノ)ピリド[2,3-d]ピリミジン-7(8H)-オンヒドロクロライド(13)の合成

6-(4-プロモ-2-クロロフェニル)-8-エチル-2-(4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニルアミノ)ピリド[2,3-d]ピリミジン-7(8H)-オン(12, 666 mg, 1.2 mmol)、チオフェン-2-ボロン酸(192 mg, 1.5 mmol)、NaHCO₃(504 mg, 6 mmol)、Pd(PPh₃)₄(50 mg)、ジオキサン(30 mL)及び水(6 mL)をマイクロ波用チューブに加え、アルゴンで除去した。反応物は、140 で1.5時間、マイクロ波により加熱され、LC/MSによりモニターした。反応混合物を蒸発させ、固体をクロロホルム(100 mL)で抽出した。固体を除去し、濾液を蒸発させ、シリカゲルクロマトグラフィー(CHCl₃+5% MeOH)により精製し、表題化合物を黄色固体として得た(82 mg, 5%)。LCMS m/z 557 (M+H)⁺、Rt 1.84分。

【0478】

塩酸塩は、遊離塩基のクロロホルム溶液中、過量の塩酸-ジオキサンを加えることにより定量的に得られた。LCMS m/z 557 (M+H)⁺; Rt 1.84分。

【0479】

実施例3-4b:

以下の化合物は、実施例2の方法により、工程1においては適当なアリアル酢酸エステルを、及び工程3においては適切なアニリンを用いて合成した。アニリンにおいて二級アミンを有する実施例は、適当なBoc保護アミノアニリンを用いて合成し、最終工程において、有機溶媒中、塩酸溶液で処置して実施例化合物を製造し、通常、塩酸塩として単離した。この方法で、実施例3を、2-[5-メチル-2-(n-tert-ブトキシカ

10

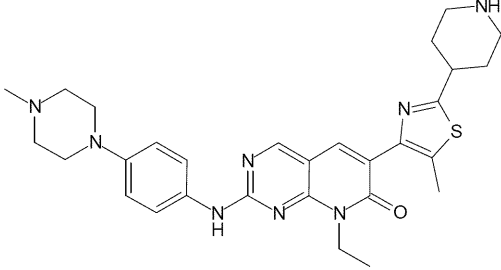
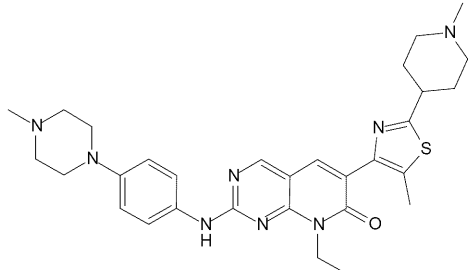
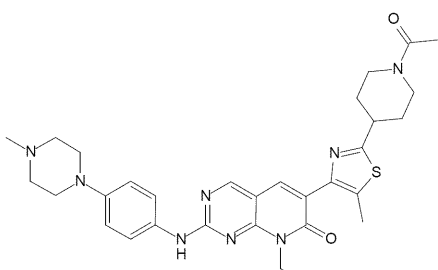
20

30

40

50

ルポニルピペリジン) - 1, 3 - チアゾール - 4 - イル] 酢酸メチル及び 4 - (4 - メチルピペラジノ) アニリンを用いて調製した。実施例 4 a 及び実施例 4 b は、実施例 3 からそれぞれ酢酸無水物を用いた還元的メチル化により調製した。

実施例	構造	MW	LCMS 法	LCMS イオン	Rt
3		544.7	B	545	0.96
4a		558.8	B	560	0.98
4b		586.8	B	587	1.16

10

20

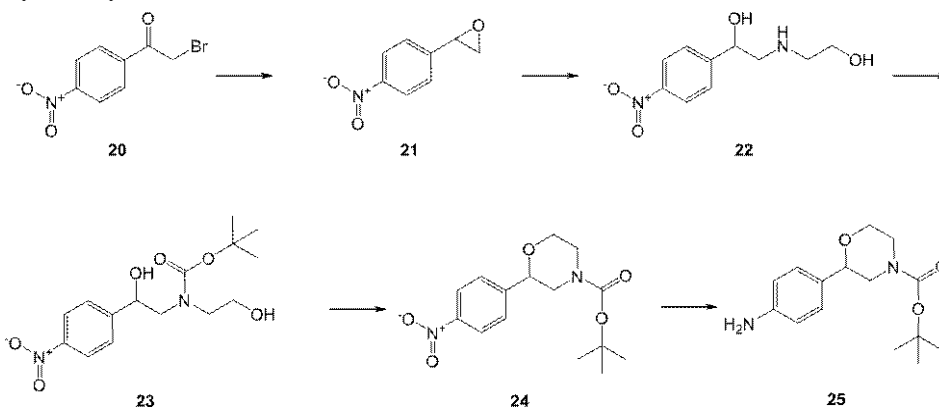
30

【 0 4 8 0 】

実施例 5 - 9 :

中間体化合物の調製 :

2 - (4 - アミノ - フェニル) - モルホリン - 4 - カルボン酸 tert - ブチルエステル (2 5) の合成



40

【 0 4 8 1 】

工程 1 : 2 - (4 - ニトロ - フェニル) - オキシラン (2 1) の合成

50

氷冷した 4 - ニトロフェナシルプロマイド 20 (80 g、0.33 mol) のメタノール (800 mL) の攪拌懸濁液に水素化ホウ素ナトリウム (13.64 g、0.36 mol) を少量ずつ加えた。0 - 5 で 2 時間攪拌した後、炭酸カリウム (45.20 g、0.33 mol) を少量ずつ、同一の温度で加えた。懸濁液を室温で 18 時間攪拌し、塩水 (600 mL) で希釈し、ジエチルエーテル (600 mL、500 mL) で抽出し、有機層を合わせ、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、蒸発させた。表題化合物を淡い黄色固体として得た (54.87 g、0.33 mmol、100%)。

【0482】

工程 2 : 2 - (2 - ヒドロキシ - エチルアミノ) - 1 - (4 - ニトロ - フェニル) - エタノール (22) の合成

2 - (4 - ニトロ - フェニル) - オキシラン 21 (24.1 g、0.15 mol) のエタノールアミン (500 mL) 混合物を 40 で 2 時間攪拌し、続いて室温で 18 時間攪拌した。反応物は酢酸エチル (200 mL) 及び水 (200 mL) に分散し、水層を酢酸エチル (4 × 100 mL) で抽出した。有機層を合わせ、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、蒸発させた。残留物をアセトニトリルで磨り潰し、収集し、表題化合物を白色固体として得た (19.80 g、0.09 mmol、60%)。ESMS m/z 227 (M + H)⁺ ;

【0483】

工程 3 : (2 - ヒドロキシエチル) - [2 - ヒドロキシ - 2 - (4 - ニトロ - フェニル) - エチル] - カルバミン酸 tert - ブチルエステル (23) の合成

2 - (2 - ヒドロキシ - エチルアミノ) - 1 - (4 - ニトロ - フェニル) - エタノール (10.00 g、44.2 mmol) のジクロロメタン (80 mL) 溶液にトリエチルアミン (6.15 mL、4.46 g、44.2 mmol)、続いてジ - tert - ブチルジカルボキシラート (9.65 g、44.2 mmol) を加え、ジクロロメタン (20 mL) に溶解させた。反応混合物を、室温で 4 時間攪拌し、水 (50 mL) で洗浄し、水層を酢酸エチル (2 × 50 mL) で逆抽出した。有機層を合わせて硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、蒸発させた。残留物をジイソプロピルエーテルで磨り潰し、集めた。表題化合物を白色固体として得た (12.04 g、36.9 mmol)。ESMS m/z 349 (M + Na)⁺ ;

【0484】

工程 4 : 2 - (4 - ニトロ - フェニル) - モルホリン - 4 - カルボン酸 tert - ブチルエステル (24) の合成

(2 - ヒドロキシエチル) - [2 - ヒドロキシ - 2 - (4 - ニトロ - フェニル) - エチル] - カルバミン酸 tert - ブチルエステル 23 (5.50 g、16.8 mmol) 及びトリフェニルホスフィン (5.17 g、19.7 mmol) のトルエン (80 mL) の氷冷攪拌混合物にトリエチルアミン (6.15 mL、4.46 g、44.2 mmol)、続いてジ - tert - ブチルアゾジカルボキシラート (3.10 mL、19.7 mmol) のトルエン (30 mL) 溶液を滴下した。反応混合物を室温で 18 時間攪拌し、水 (50 mL) で洗浄し、水層を酢酸エチル (2 × 50 mL) で逆抽出した。有機層を合わせ、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、蒸発させた。残留物は、ジクロロメタンで溶出させるカラムクロマトグラフィーにより精製した。得られた生成物をジイソプロピルエーテルで磨り潰し、集めた。表題化合物を白色固体として得た (3.56 g、11.5 mmol、68%)。ESMS m/z 253 (M + H - tBu)⁺ ; ¹H NMR (400 MHz、CDCl₃) ppm 8.23 (d、J = 8.3 Hz、2H) 7.57 (d、J = 8.3 Hz、2H) 4.53 (d、J = 10.3 Hz、1H) 4.20 (br. s.、1H) 4.06 (d、J = 11.3 Hz、1H) 3.94 (br. s.、1H) 3.66 - 3.75 (m、1H) 3.06 (br. s.、1H) 2.76 (br. s.、1H) 1.50 (s、9H)。

【0485】

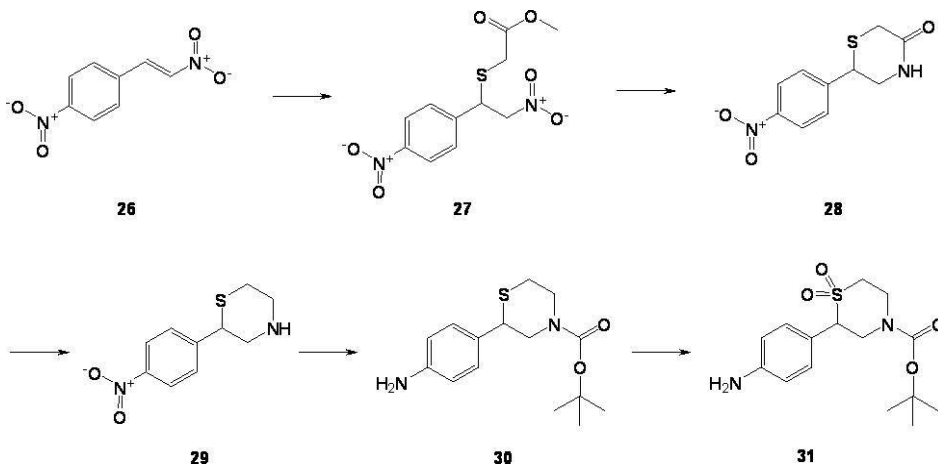
工程 5 : 2 - (4 - アミノ - フェニル) - モルホリン - 4 - カルボン酸 tert - ブチル

エステル(25)の合成

2-(4-ニトロ-フェニル)-モルホリン-4-カルボン酸tert-ブチルエステル24(20mg、0.064mmol)及びPd/C(5%、2mg)のメタノール混合物を、水素雰囲気下で24時間攪拌した。触媒を濾過し、メタノールで洗浄した。濾液を蒸発させ、表題化合物をオフホワイトの固体として得た(14mg、0.050mmol、78%)。ESMS m/z 223 (M+H-tBu)⁺; ¹H NMR (400MHz、DMSO-d₆) ppm 7.00 (d、J=8.3Hz、2H) 6.52 (d、J=8.3Hz、2H) 5.04 (s、2H) 4.15 (dd、J=10.5、2.5Hz、1H) 3.88 (dd、J=11.8、2.5Hz、1H) 3.76 (d、J=12.8Hz、2H) 3.48 (td、J=11.7、2.8Hz、1H) 2.92 (br.s、1H) 2.77 (br.s、1H) 1.41 (s、9H)。

【0486】

2-(4-アミノフェニル)-チオモルホリン-S,S-ジオキソド-4-カルボン酸tert-ブチルエステル(31)の合成



【0487】

工程1: [2-ニトロ-1-(4-ニトロフェニル)-エチルスルファニル]-酢酸メチルエステル(27)の合成

1-ニトロ-4-(2-ニトロ-ビニル)-ベンゼン26(5.26g、27.09mmol)及びトリエチルアミン(4.45mL、31mmol)のテトラヒドロフラン(80mL)の氷冷攪拌溶液に、メルカプト酢酸メチルエステル(2.75mL、30.7mmol)を一度に加えた。反応混合物を3分間攪拌し、濃HCl(3.55mL)を加えた。沈殿したトリエチルアミンHCl塩を、パーライトにより濾過して除去した。濾液を蒸発させ、残留物をジクロロメタン(100mL)に取り込み、1MのHCl(20mL)、水(2×20mL)で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、蒸発させた。表題化合物27をピンク色の低融点の結晶性物質として得た(8.11g、27mmol、99%)。ESMS m/z 323 (M+Na)⁺。

【0488】

工程2: 6-(4-ニトロフェニル)-チオモルホリン-3-オン(28)の合成

酢酸(240mL)を72に加熱し、続いてZn(25.38g、388mmol)及び[2-ニトロ-1-(4-ニトロフェニル)-エチルスルファニル]-酢酸メチルエステル27(3.00g、10.00mmol)を一度に加えた。よく攪拌した懸濁液を0.5時間加熱還流し、活性炭で濾過し、蒸発させた。ジクロロメタン(50mL)、水(30mL)及び10%水性NaOH(50mL)を加えた。懸濁液をパーライトにより濾過し、層を分離し、水層をジクロロメタン(2×20mL)で抽出した。有機層を合わせ、水(10mL)で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、蒸発させた。残留物を、クロロホルム(10mL)で磨り潰し、及び固体を集め、クロロホルム(2mL)で洗浄し、表題生成物を得た(0.225g、1.08mmol、11%)。ESMS m/z 209 (M+H)⁺。

10

20

30

40

50

【0489】

工程3：6-(4-ニトロフェニル)-チオモルホリン(29)の合成

6-(4-ニトロフェニル)-チオモルホリン-3-オン(0.26g、1.25mmol)の無水テトラヒドロフラン(6.7mL)溶液に、リチウムアルミニウムヒドライド(0.16g、4.27mmol)を数回に分けて加え、混合物を60℃で2時間攪拌した。Na₂SO₄×10H₂O(2.00g)を、複合体が分解するまで少量ずつに分けて加えた。懸濁液を濾過し、固体をテトラヒドロフラン(2×3mL)で洗浄し、濾液を合わせて蒸発させた。表題化合物を粘性のある油状物として得た(0.25g、1.26mmol、100%)。ESMS m/z 195 (M+H)⁺。

【0490】

工程4：2-(4-アミノフェニル)-チオモルホリン-4-カルボン酸tert-ブチルエステル(30)の合成

6-(4-ニトロフェニル)-チオモルホリン29(0.25g、1.26mmol)の無水テトラヒドロフラン(2.5mL)溶液に、ジ-tert-ブチルジカルボキシレート(0.25g、1.14mmol)を加えた。溶液を室温で1時間攪拌した。蒸発させた後、残留物をカラムクロマトグラフィーによりヘキサン：酢酸エチル(4：1：3：1)を用いて精製した。表題化合物30を白色結晶固体として得た(0.13g、0.42mmol、33%)。ESMS m/z 317 (M+Na)⁺; ¹H NMR (400MHz、DMSO-d₆) ppm 6.99 (d、J=8.3Hz、2H) 6.51 (d、J=8.3Hz、2H) 5.07 (s、2H) 4.23 (d、J=13.6Hz、1H) 4.12 (br.s.、1H) 3.69 (dd、J=10.8、2.8Hz、1H) 3.13 (br.s.、1H) 2.98 (br.s.、1H) 2.73 (td、J=12.7、3.0Hz、1H) 2.56 (d、J=13.6Hz、1H) 1.40 (s、9H)。

【0491】

工程5：2-(4-アミノフェニル)-チオモルホリン-S,S-ジオキシド-4-カルボン酸tert-ブチルエステル(31)の合成

2-(4-アミノフェニル)-チオモルホリン-4-カルボン酸tert-ブチルエステル30(150mg、0.51mmol)のジクロロメタン(10mL)溶液に、3-クロロ過安息香酸(77%、258g、1.15mmol)のジクロロメタン(11mL)溶液を0-5℃で加え、混合物を0-5℃で1.5時間攪拌した。反応混合物を10%重炭酸ナトリウム水(20mL)で洗浄し、有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、蒸発させた。残留物をカラムクロマトグラフィーによりジクロロメタン：メタノール(100：2)を用いて精製した。表題化合物31を淡い黄色固体として得た(120mg、0.37mmol、72%)。ESMS m/z 271 (M+H-tBu)⁺。

【0492】

実施例5-9：

以下の化合物は、実施例2の方法により、工程1においては適当なアリアル酢酸を、工程3においては適当なアニリンを用いて行った。アニリンに二級アミンを有する実施例においては、適当なBoc保護アミノアニリンを用いて合成し、最終工程において、有機溶媒中、少量の塩酸溶液で処置し、実施例化合物を製造し、通常塩酸塩として単離した。

実施例	構造	MW	LCMS 法	LCMS イオン	Rt
5		519.5	B	519	1.39
6		540.9	B	540	1.38
7		556.9	B	556	1.49
8		570.9	B	572	1.51
9		588.9	B	588	1.68

10

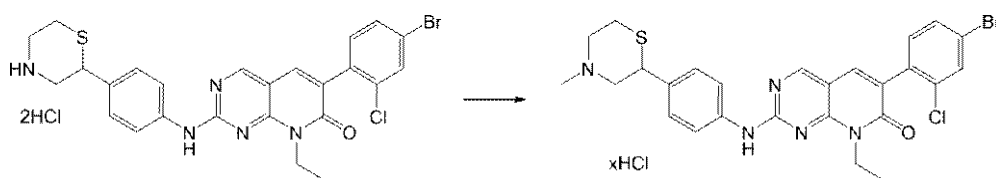
20

30

40

【 0 4 9 3 】

実施例 10 : 6 - (4 - ブロモ - 2 - クロロフェニル) - 8 - エチル - 2 - [4 - (4 - メチル - チオモルホリン - 2 イル) - フェニルアミノ] - 8 H - ピリド [2 , 3 - d] ピリミジン - 7 - オンヒドロクロライド (3 2) の合成



Ex. 7

32

【0494】

6 - (4 - ブロモ - 2 - クロロフェニル) - 8 - エチル - 2 - (4 - チオモルホリン - 2 - イル - フェニルアミノ) - 8H - ピリド[2,3-d]ピリミジン - 7 - オンジヒドロクロライド (40 mg、0.06 mmol) のジクロロメタン (1 mL) 懸濁液にトリエチルアミン (18 μ L、12.9 mg、0.13 mmol)、ベンゾトリアゾール (8 mg、0.07 mmol) 及びホルムアルデヒド (37%、5.7 μ L、0.08 mmol) を加え、反応物を室温で2時間攪拌した。水素化ホウ素ナトリウム (4.5 mg、0.12 mmol) を加え、反応混合物を18時間攪拌し、ジクロロメタン (10 mL) で希釈し、重炭酸ナトリウム溶液 (10%、10 mL) で洗浄した。水層は、ジクロロメタン (5 x 5 mL) で逆抽出し、有機層を合わせて、水 (10 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、真空で蒸発させた。粗生成物をジクロロメタン : 2 - プロパノール (100 : 5) で溶出させるカラムクロマトグラフィーにより精製し、白色固体を得た (6.8 mg、0.01 mmol、17%)。遊離塩基をジクロロメタン (3 mL) に溶解させ、HCl / ジエチルエーテルで処置し (0.445 M、27 μ L、0.01 mmol)、室温で18時間攪拌し、蒸発させて表題化合物32を固体として得た (7.7 mg、0.01 mmol、100%)。ESMS m/z 570 / 572 ($M+H$)⁺; ¹H NMR (400 MHz、DMSO - d₆) ppm 10.00 (s、1H) 8.82 (s、1H) 7.82 - 7.89 (m、3H) 7.78 (s、1H) 7.61 (dd、J = 8.4、1.6 Hz、1H) 7.33 - 7.41 (m、3H) 4.30 - 4.48 (m、3H) 3.60 (br. s.、2H) 3.24 (br. s.、2H) 2.93 (br. s.、2H) 2.77 (br. s.、3H) 1.32 (t、J = 6.9 Hz、3H)。

10

20

【0495】

実施例11：6 - (4 - ブロモ - 2 - クロロフェニル) - 8 - エチル - 2 - (4 - (4 - メチルチオホリン - 2 - イルフェニルアミノ)ピリド[2,3-d]ピリミジン - 7 (8 H) - オン

30

次の化合物は実施例6の化合物を用いて開始して実施例10の方法によって作製した。

実施例	構造	MW	LCMS 法	LCMS イオン	Rt
11		554.9	B	556	1.42

40

【0496】

実施例12 - 39：

以下の化合物は、実施例2の方法を用いて、工程1においては適当なアリアル酢酸を、工程3においては適当なアニリンを、及び工程4においては適当なボロン酸又はエステルを用いて製造した。アニリンにおいて二級アミンを有する実施例は、適当なBoc保護アミノアニリンを用いて合成し、最終工程において、有機溶媒中、塩酸溶液で処置して実施

50

例化合物を製造し、通常、塩酸塩として単離した。6 - (4 - プロモ - 2 - クロロフェニル) - 8 - エチル - 2 - (4 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) フェニルアミノ) ピリド [2 , 3 - d] ピリミジン - 7 (8 H) - オン (1 2) とシクロプロピルボロン酸の反応については、実施例 1 3 と 1 4 で提供された生成物の混合物を生成したが、分離した。

実施例	構造	MW	LCMS 法	LCMS イオン	Rt
12		480.6	B	481	1.41
13		515.1	B	515	1.45
14		520.7	B	521	1.49
15		557.1	B	557	1.47
16		522.7	B	523	1.47

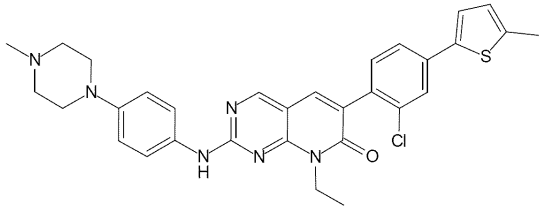
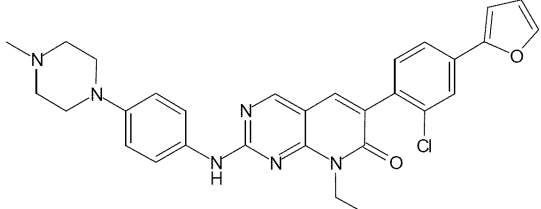
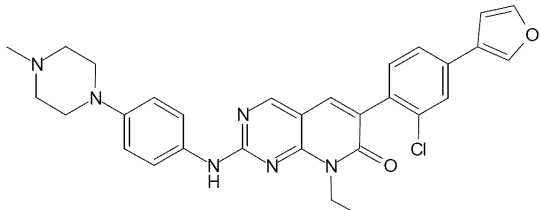
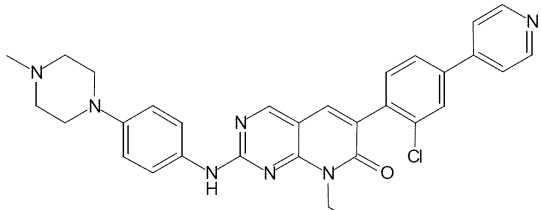
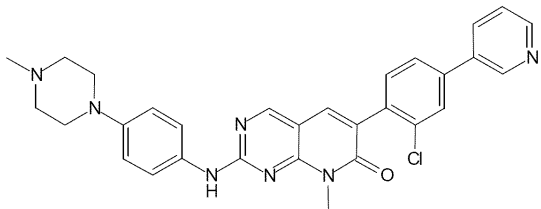
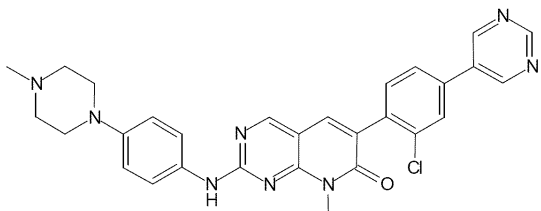
10

20

30

40

50

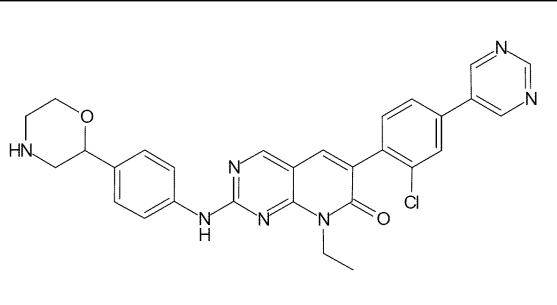
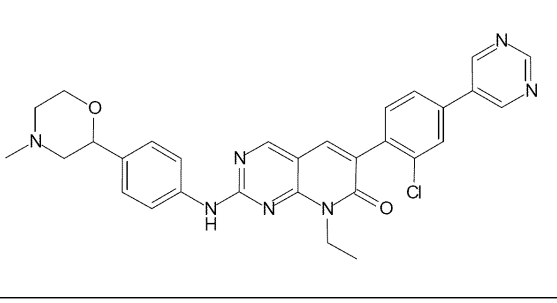
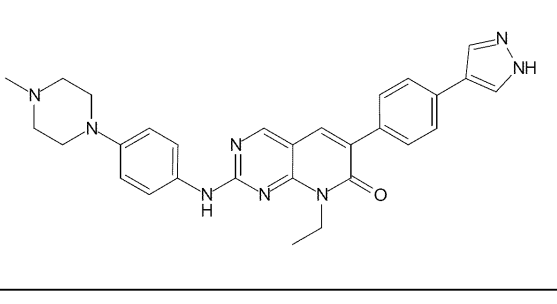
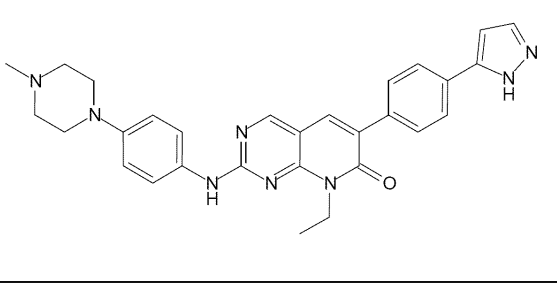
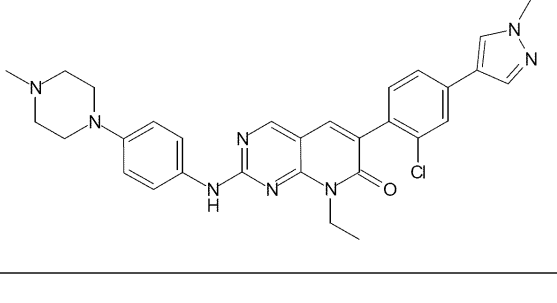
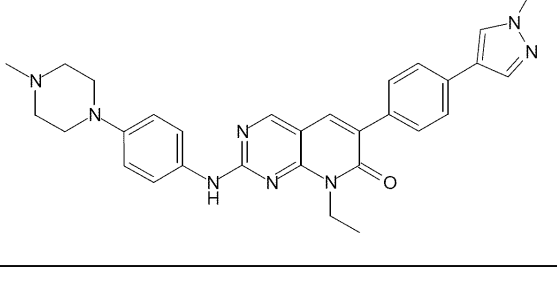
17		571.1	B	571	1.60
18		541.1	B	541	1.45
19		541.1	B	541	1.44
20		552.1	B	552	1.06
21		552.1	B	552	1.16
22		553.1	B	553	1.21

10

20

30

40

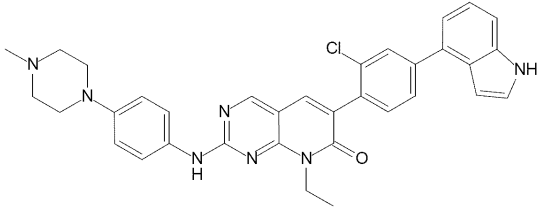
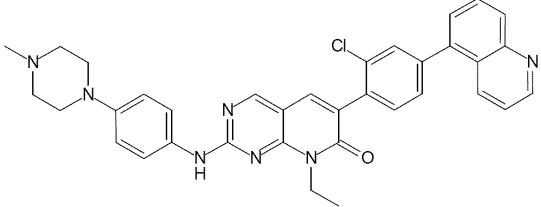
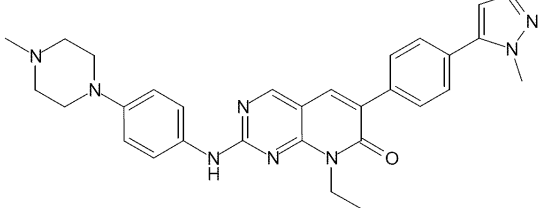
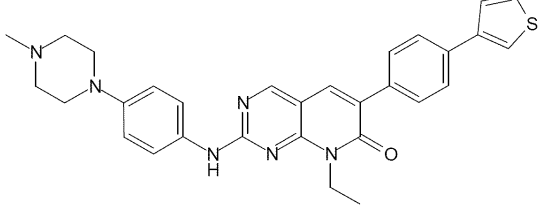
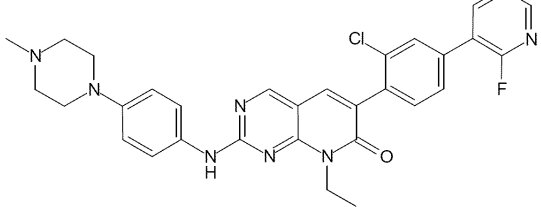
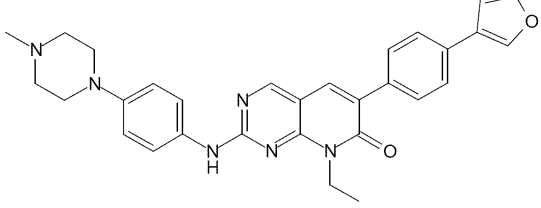
23		540.0	B	540	1.20
24		554.1	B	554	1.24
25		506.6	C	507	1.38
26		506.6	C	507	1.39
27		555.1	C	555	1.58
28		520.6	C	521	1.58

10

20

30

40

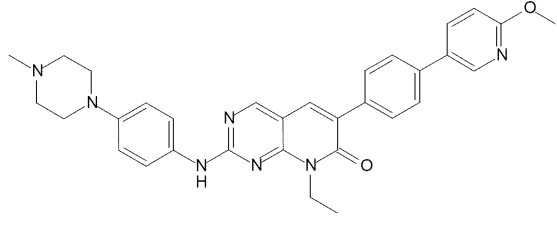
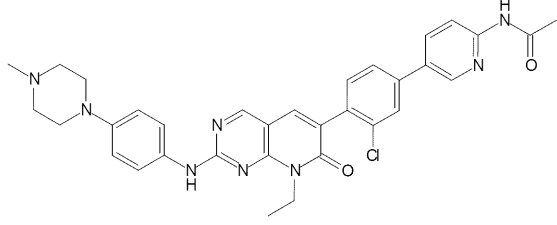
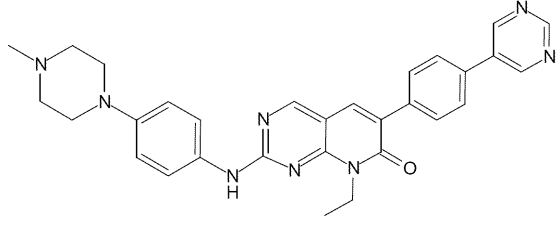
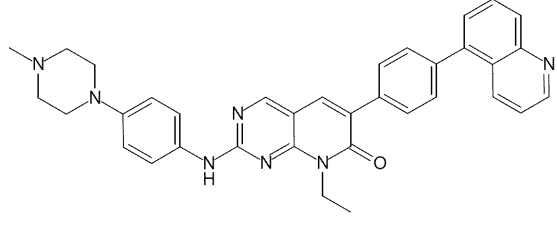
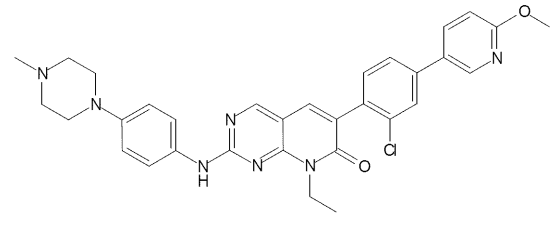
29		590.1	C	590	1.84
30		602.1	C	602	1.54
31		520.6	C	521	1.52
32		522.7	C	523	1.85
33		570.1	C	570	1.71
34		506.6	C	507	1.76

10

20

30

40

35		547.7	C	548	1.65
36		609.1	C	609	1.47
37		518.6	C	519	1.48
38		567.7	C	568	1.53
39		582.1	C	582	1.69

10

20

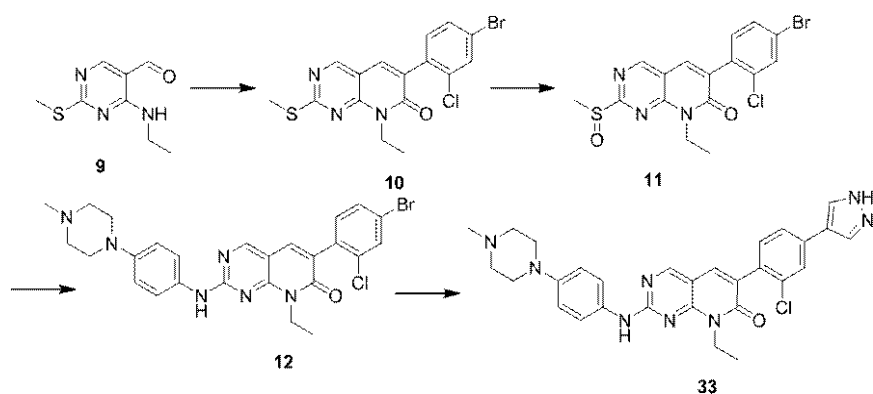
30

40

【 0 4 9 7 】

実施例 40 : フェニル) - 8 - エチル - 2 - (4 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル)
 フェニルアミノ) ピリド [2 , 3 - d] ピリミジン - 7 (8 H) - オン (3 3)

中間体化合物の調製 :



10

【0498】

工程1：6-(4-ブromo-2-クロロフェニル)-8-エチル-2-(メチルチオ)ピリド[2,3-d]ピリミジン-7(8H)-オン(10)の合成

化合物9(115.1g、583.3mmol)及び2-(4-ブromo-2-クロロフェニル)酢酸メチル19(160.1g、641.7mmol、1.1当量)を、 K_2CO_3 (241.5g、1.75mol、3当量)の乾燥DMF懸濁液1000mLに室温で添加した。反応混合物をアルゴン下、70℃で12時間攪拌した。ついで、反応混合物を室温まで冷却し、2Lの水に注いだ。生成物を室温で2時間以上静置し、沈殿させた。固体を濾過し、温EtOHで洗浄した。再結晶後、 $CHCl_3$ -EtOHから、生成物10を褐色固体として得た(419g、93%)。

20

1H NMR(400MHz、DMSO- d_6)ppm: 1.30(t、3H、 $J=6.86$ Hz)、2.62(s、3H)、4.42(q、2H、 $J=6.86$ Hz)、7.34(d、1H、 $J=8.18$ Hz)、7.59(d、1H、 $J=6.41$ Hz)、7.73(d、1H、 $J=1.55$ Hz)、7.95(s、1H)、8.90(s、1H)。

【0499】

工程2：6-(4-ブromo-2-クロロフェニル)-8-エチル-2-(メチルスルフィニル)ピリド[2,3-d]ピリミジン-7(8H)-オン(11)の合成

10(110.0g、267.8mmol)のジクロロメタン溶液(600mL)に、3-クロロ過安息香酸(70%、66.04g、267.8mmol)のジクロロメタン溶液(400mL)を0-5℃で滴下し、混合物を室温で1時間攪拌した。反応混合物を重炭酸ナトリウムの飽和溶液(2×200mL)及び水(200mL)で洗浄し、有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、乾燥させた。化合物11を褐色固体として得、精製することなく使用した(108.6g、95%)。

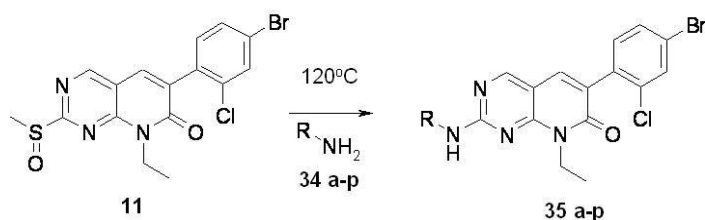
30

1H NMR(400MHz、DMSO- d_6)ppm: 1.32(t、3H、 $J=6.86$ Hz)、2.95(s、3H)、4.48(q、2H、 $J=6.86$ Hz)、7.37(d、1H、 $J=8.18$ Hz)、7.62(d、1H、 $J=7.96$ Hz)、7.76(s、1H)、8.15(s、1H)、9.26(s、1H)。

【0500】

工程3：アミン化の一般的手順

40



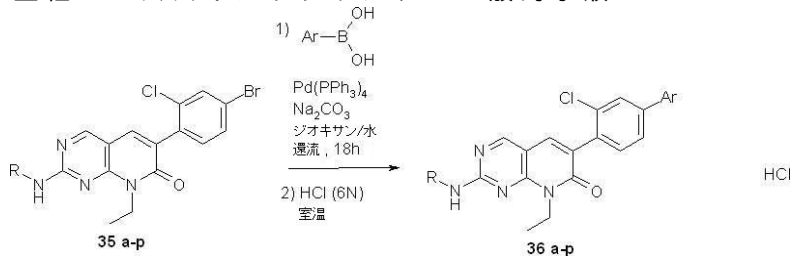
対応するアニリン34a-p(1.2mmol)とスルホキシド11(1.0mmol)をクロロホルム(10mL)に溶解させた。ついで、溶媒を減圧下で蒸発させた。得ら

50

れた均質な反応混合物を油浴において、120 で3時間加熱した。冷却残留物を MeOH / Et₂O に懸濁し、固体を濾過し、シリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、標的化合物 35 a - p を得た。

【0501】

工程4：スズキカップリングの一般的手順



10

【0502】

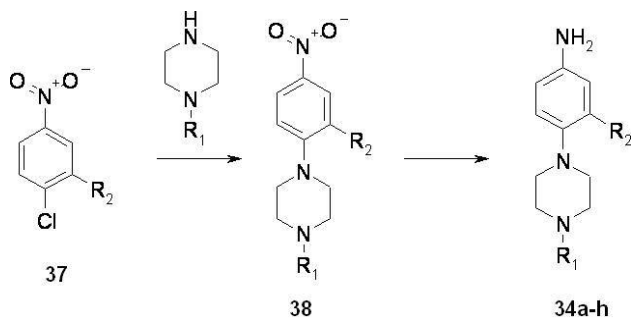
ブロマイド 35 a - p (1.0 mmol) と適切なアリール - ボロン酸 (1.2 mmol) のジオキサソラン溶液 (50 mL) に、アルゴン下、Na₂CO₃ (5.0 mmol) の水溶液 (25 mL) とテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (5% mol) を、激しく攪拌しつつ、連続的に添加した。反応混合物を18時間加熱還流した。得られた混合物を蒸発乾固させ、固体をクロロホルム (3 × 50 mL) で抽出し、Na₂SO₄ で乾燥した有機層を合わせ、真空で濃縮し、シリカゲルのクロマトグラフィーにかけた。i-PrOH / CHCl₃ からの再結晶により、所望の化合物を遊離塩基として得た。6 N の HCl (10 mL) を添加し、20分攪拌した。溶液をセライトを通して濾過し、減圧下で蒸発させ、60 の真空オープンで乾燥させ、最終化合物 36 a - p を得た。

20

【0503】

一般的手順アニリン中間体 34 a - p :

4 - (ピペラジン - 1 - イル) アニリン 34 a - h :



30

【0504】

工程1：4 - (4 - ニトロフェニル) ピペラジン

対応する4 - ニトロ - クロロベンゼン 37 と適切なピペラジン (2 当量) の混合物を、140 で一晩加熱した。溶液を K₂CO₃ の飽和水溶液に注いだ。沈殿物を濾過し、水で洗浄し、乾燥させた。

【0505】

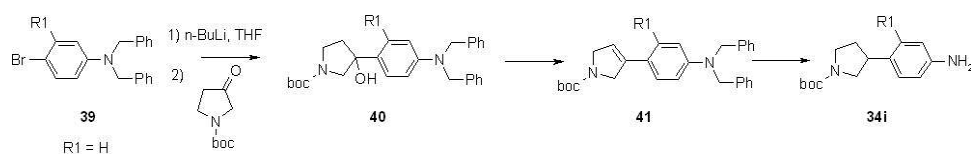
工程2：4 - (ピペラジン - 1 - イル) アニリン

アミン 38 と N₂H₄ · H₂O (5 当量) の EtOH 混合物に、Ni / Ra (0.07 当量) を添加した。懸濁液を 50 で一晩加熱し、セライトを介して濾過し、セライトを更に EtOH で洗浄した。濾液を蒸発させ、真空で乾燥させ、ピペラジン 34 a - h を得た。

40

【0506】

3 - (4 - アミノフェニル) ピロリジン 34 i - j :



【0507】

工程 1 - 2 : 3 - (4 - (ジベンジルアミノ) フェニル) - 2 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピロール (4 1)

N, N - ジベンジル - 4 - ブロモアニリン 3 9 (4 9 g、0 . 1 4 m o l) の無水 T H F 溶液に、 - 8 5 まで冷却した 7 0 m L の n - B u L i ヘキサン溶液 (2 . 5 M、0 . 1 7 m o l、1 . 2 当量) を、2 0 分かけて、アルゴン雰囲気下で攪拌しつつ滴下した。 - 8 5 で 3 0 分攪拌し続けた。ついで、3 - オキソピロリジン - 1 - カルボン酸 t - ブチル溶液を、1 時間かけて滴下した。反応混合物を攪拌しつつ、一晩温めた。得られた黄色溶液を 5 0 0 m L の水で希釈し、1 5 0 m L の 1 M の H C l で p H 6 - 7 に中和した。有機層を分離し、水層を 5 0 0 m L の E t O A c で抽出した。有機層を合わせ、塩水で洗浄し、蒸発させた。得られた帯褐色スラリーをシリカゲルのクロマトグラフィーにかけ、4 1 を得た (1 3 g、2 0 % 収率) 。 $^1\text{H NMR}$ (4 0 0 M H z、D M S O - d 6) p p m : 1 . 4 4 (s、9 H)、4 . 1 3 (m、2 H)、4 . 2 7 (m、2 H)、4 . 6 9 (s、4 H)、5 . 9 3 - 5 . 9 6 (m、1 H)、6 . 6 4 (d、J = 7 . 0 H z、2 H)、7 . 1 5 (t、J = 8 . 2 H z、2 H)、7 . 2 0 - 7 . 2 4 (m、6 H)、7 . 2 9 - 7 . 3 3 (m、2 H) 。

【0508】

工程 3 : 3 - (4 - アミノフェニル) ピロリジン 3 4 i

アミン 4 1 (1 3 g、0 . 0 3 m o l) をエタノール (1 0 0 m L) と水 (2 0 m L) に溶解させた。1 0 % の P d / 炭素 (2 . 0 g) を添加し、反応混合物を水素ガス (3 0 a t m) 下にて一晩攪拌した。濾過及び蒸発後に得られた粗生成物をシリカゲルで精製し、3 4 i を得た (2 . 9 g、3 7 % 収率) 。

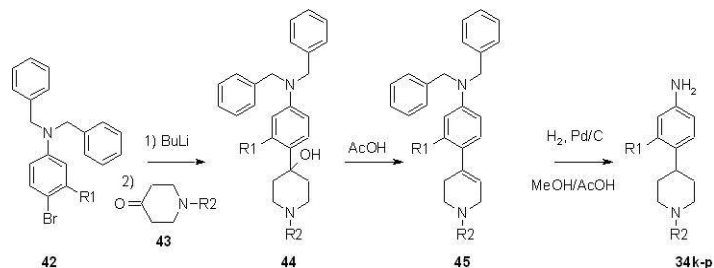
$^1\text{H NMR}$ (4 0 0 M H z、D M S O - d 6) p p m : 1 . 4 2 (s、9 H)、1 . 8 0 - 1 . 9 3 (m、1 H)、2 . 1 0 - 2 . 1 6 (m、1 H)、3 . 0 5 - 3 . 1 0 (m、1 H)、3 . 1 3 - 3 . 1 9 (m、1 H)、3 . 2 2 - 3 . 3 2 (m、1 H)、3 . 4 5 - 3 . 4 9 (m、1 H)、3 . 6 0 - 3 . 6 5 (m、1 H)、4 . 6 2 (b r . s、2 H)、6 . 5 0 (d、J = 8 . 3 H z、2 H)、6 . 8 8 (d、J = 8 . 1 H z、2 H) 。

【0509】

3 4 j を、工程 1 の N, N - ジベンジル - 4 - ブロモ - 3 - フルオロアニリンを使用する、3 4 i の合成で概説した方法にて合成した。

【0510】

3 - (4 - アミノフェニル) ピペリジン 3 4 k - p :



【0511】

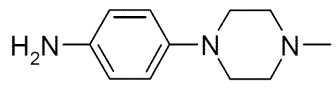
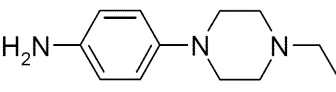
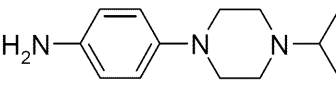
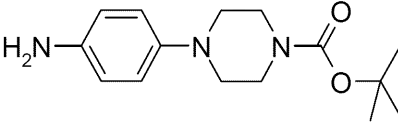
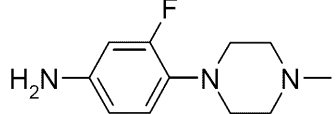
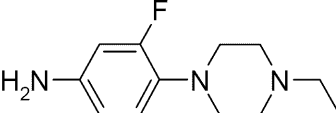
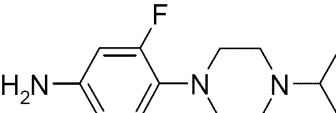
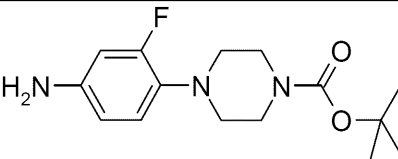
3 - (4 - アミノフェニル) ピペリジン 3 4 k - p を、3 - (4 - アミノフェニル) ピロリジン 3 4 i - j に記載の 2 つの工程手順において調製し、ピペリジン 3 4 k - p を得た。

10

20

30

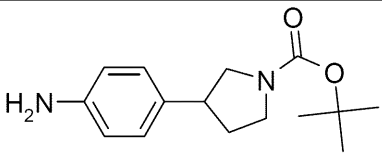
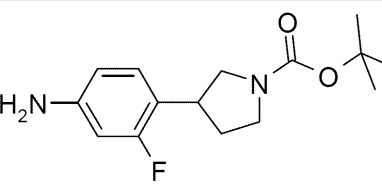
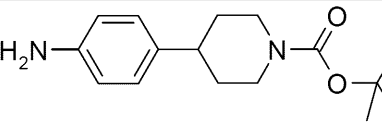
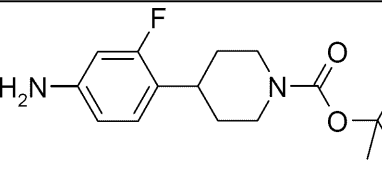
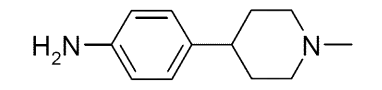
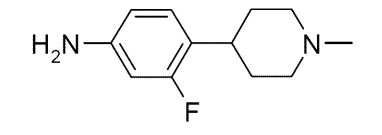
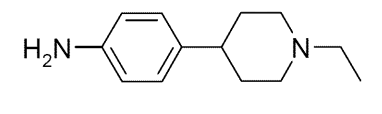
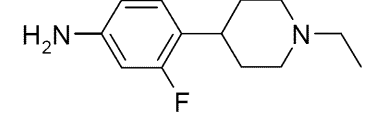
40

番号	化合物
34a	
34b	
34c	
34d	
34e	
34f	
34g	
34h	

10

20

30

番号	化合物
34i	
34j	
34k	
34l	
34m	
34n	
34o	
34p	

10

20

30

40

【 0 5 1 2 】

実施例 40 - 82

以下の化合物は、実施例 40 の方法により、工程 1 においては適当なアリアル酢酸エステルを、工程 3 においては適切なアニリンを、及び工程 4 においては適切なボロン酸を用いて合成した。アニリンにおいて二級アミンを有する実施例は、工程 3 において適当な Boc 保護アミノアニリンを用いて合成し、最終工程において、6 N の塩酸、又は有機溶媒中、トリフルオロ酢酸溶液で処置して、Boc 保護基を除去し、炭酸カリウム水溶液で洗浄することにより遊離塩基として単離し、実施例化合物 40 - 82 を生成し、通常、遊離塩基として単離するか、又は塩酸塩に更に転換した。

実施例	構造	MW	LCMS 法	LCMS イオン	Rt
40		541.1	C	541	1.48
41		556.0	C	556	1.34
42		557.0	C	558	1.60
43		539.0	C	540	1.49
44		585.1	C	585	1.62
45		538.1	C	539	1.32
46		570.1	C	571	1.40
47		571.1	C	571	1.52

10

20

30

40

48		599.1	C	600	1.56
49		581.1	C	582	1.52
50		566.1	C	567	1.37
51		580.1	C	580	1.34
52		598.1	C	598	2.03
53		567.1	C	568	1.59
54		580.1	C	580	1.36
55		584.1	C	584	1.49
56		537.1	C	538	1.28

10

20

30

40

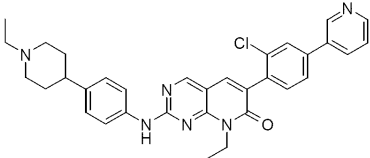
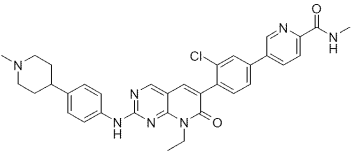
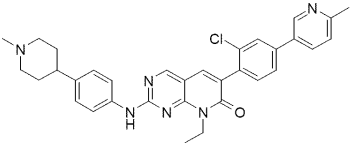
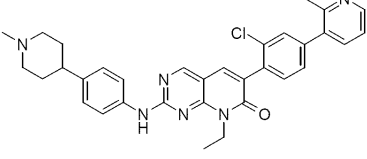
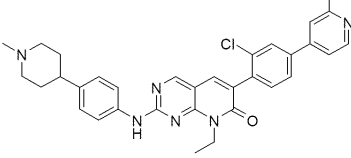
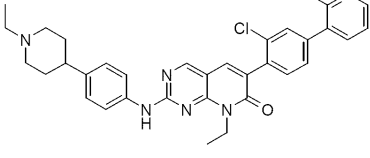
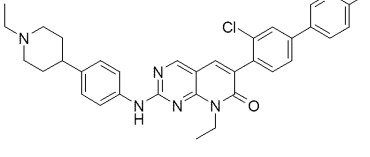
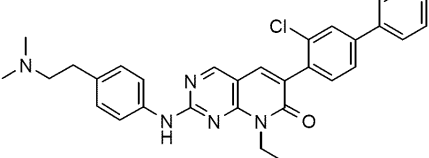
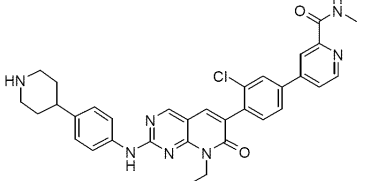
57		555.1	C	555	1.15
58		566.1	C	566	1.30
59		566.1	C	567	0.99
60		609.1	C	609	1.30
61		566.1	C	567	1.04
62		523.0	C	524	1.07
63		609.1	C	609	1.33
64		608.2	C	608	1.62
65		551.1	C	551	1.10

10

20

30

40

66		565.1	C	566	1.11
67		608.2	C	609	1.33
68		565.1	C	566	1.08
69		565.1	C	566	1.06
70		565.1	C	565	1.04
71		579.2	C	579	1.09
72		579.2	C	579	1.11
73		525.1	C	526	1.34
74		594.1	C	595	1.37

10

20

30

40

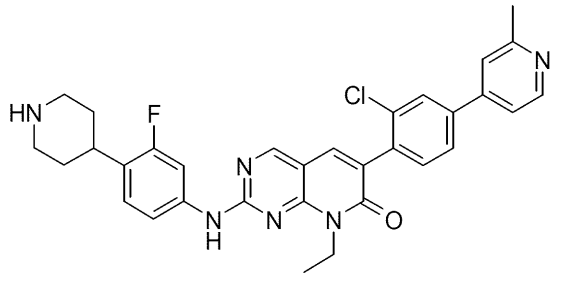
75		579.2	C	579	1.06
76		511.0	C	511	1.04
77		551.1	C	551	1.27
78		551.1	C	551	1.30
79		551.1	C	551	1.27
80		583.1	C	583	1.19
81		569.1	C	569	1.25

10

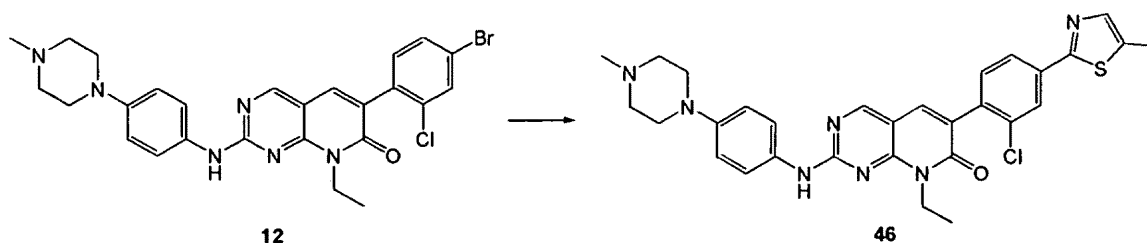
20

30

40

82		569.1	C	569	1.32
----	---	-------	---	-----	------

10



20

30

40

【0513】

実施例 83: 6 - [2 - クロロ - 4 - (5 - メチルチアゾール - 2 - イル) フェニル] - 8 - エチル - 2 - (4 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) フェニルアミノ) ピリド [2 , 3 - d] ピリミジ - 7 (8 H) - オン (46) の合成

6 - (4 - プロモ - 2 - クロロフェニル) - 8 - エチル - 2 - (4 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) フェニルアミノ) ピリド [2 , 3 - d] ピリミジ - 7 (8 H) - オン (12、194 mg、0.35 mmol)、5 - メチル - 2 - (トリブチルスタニル) - チアゾール (171 mg、0.44 mmol)、Pd (PPh₃)₄ (50 mg) 及びトルエン (15 mL) をマイクロ波チューブに加え、アルゴンで除去した。反応は、マイクロ波により 140 で 1.5 時間加熱した。反応混合物を蒸発させ、固体をクロロホルム (100 mL) で抽出した。固体を除去し、濾液を蒸発させ、シリカゲルクロマトグラフィ (CHCl₃ / 5% MeOH) により精製し、黄色固体として、化合物 46 を得た (17 mg、8%)。LCMS m/z 572 (M+H)⁺; Rt 1.74 分; ¹H NMR (400 MHz、CDCl₃) ppm 8.56 (s、1H)、8.04 (s、1H)、7.81 - 7.83 (d、1H)、7.54 - 7.61 (m、4H)、7.46 - 7.48 (d、1H)、7.32 - 7.37 (s、1H)、6.97 - 7.00 (d、2H)、4.48 - 4.54 (q、2H)、3.24 - 3.26 (m、4H)、2.63 - 2.65 (m、4H)、2.54 (s、3H)、2.40 (s、3H)、1.38 - 1.42 (t、3H)。

【0514】

実施例 84 - 85 :

以下の化合物は、実施例 83 の方法により、適当なヘテロアリアルスタナンを用いて合成した。最終化合物を塩酸溶液で処置し、塩酸塩として実施例化合物を製造した。

実施例	構造	MW	LCMS 法	LCMS イオン	Rt
84		558.1	C	558	1.65
85		558.1	C	558	1.60

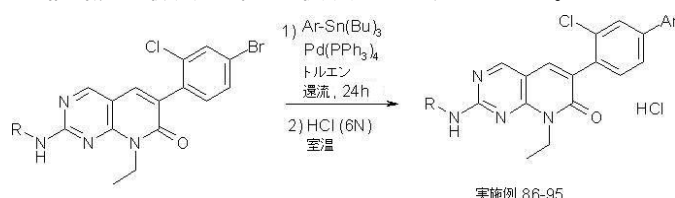
10

20

【0515】

実施例 86 - 95 :

実施例 86 - 95 の化合物を、工程 1 - 3 においては実施例 40 に記載した方法、以下に記載の最終工程を使用して製造した。



30

【0516】

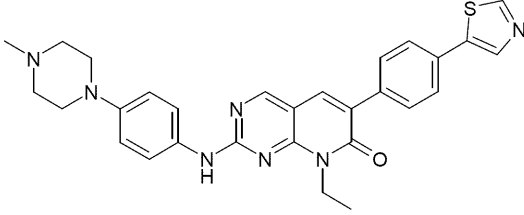
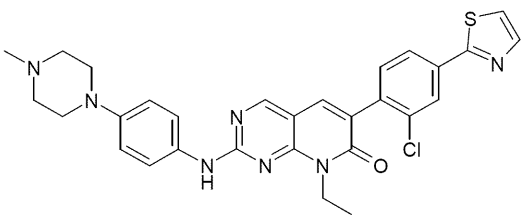
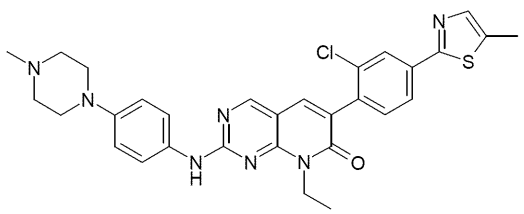
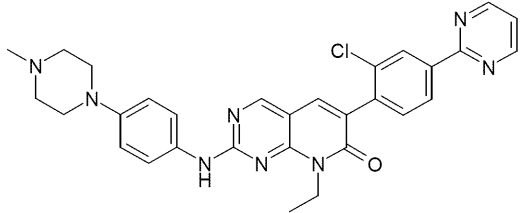
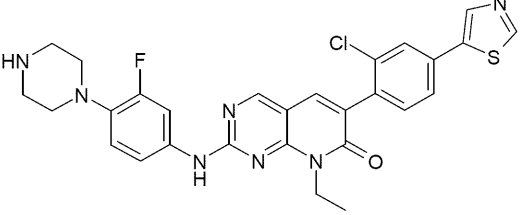
アルゴン雰囲気下、適切なアリールブロマイド (1.0 mmol) のトルエン溶液 (50 ml) に、それぞれトリブチルチン - アリール (1.1 mmol) 及びテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (5% mol) を連続して添加した。反応混合物を 12 - 24 時間加熱還流し、得られた混合物を蒸発乾固させ、クロロホルム (50 ml) に溶解させ、セライトを通して濾過し、真空で濃縮し、シリカゲルのクロマトグラフィーにかけた。i-PrOH / CHCl₃ からの再結晶により、遊離塩基として化合物を得た。6 N の HCl (10 mL) を添加し、20 分攪拌した。溶液をセライトを通して濾過し、減圧下で蒸発させ、60 の真空オープンで乾燥させ、塩酸塩として実施例の生成物 86 - 95 を得た。

40

【0517】

実施例 86 - 95 :

実施例 86 - 95 は、実施例 40 の方法により、工程 1 においては適当なアリール酢酸エステルを、工程 3 においては適切なアニリンを、及び上述した実施例に示す工程においては適切なアリールスタンナンを用いて製造した。アニリンにおいて二級アミンを有する実施例は、工程 3 において適当な Boc 保護アミノアニリンを用いて合成し、最終工程において、6 N の塩酸、又は有機溶媒中、トリフルオロ酢酸溶液で処置して、Boc 保護基を除去し、炭酸カリウム水溶液で洗浄することにより遊離塩基として単離し、実施例化合物を生成し、遊離塩基として単離するか、又は塩酸塩に更に転換した。

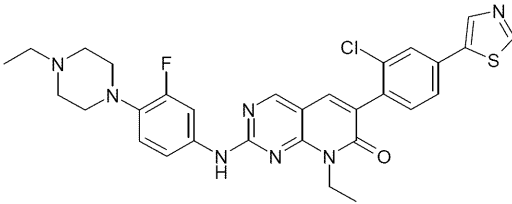
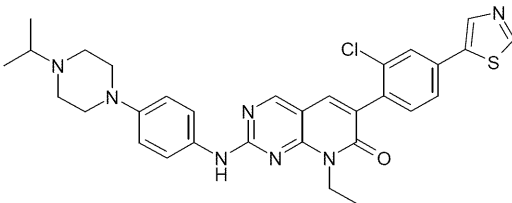
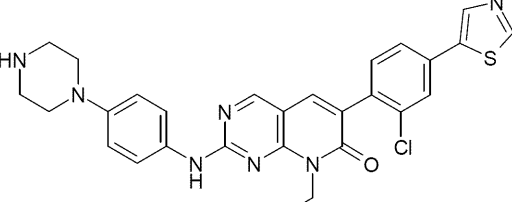
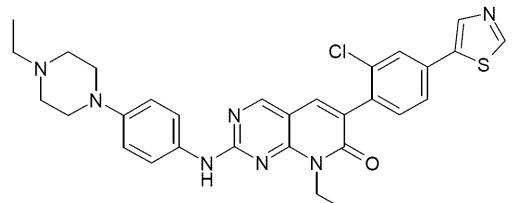
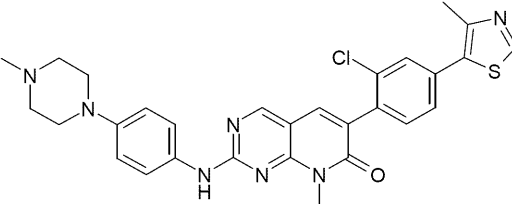
実施例	構造	LCMS 法	MW	LCMS イオン	Rt
86		C	523.7	524	1.57
87		C	558.1	558	1.64
88		C	572.1	572	1.74
89		C	553.1	553	1.70
90		C	562.1	563	1.69

10

20

30

40

91		C	590.1	591	1.65
92		C	586.2	587	1.67
93		C	544.1	545	1.59
94		C	572.1	573	1.62
95		C	572.1	573	1.66

10

20

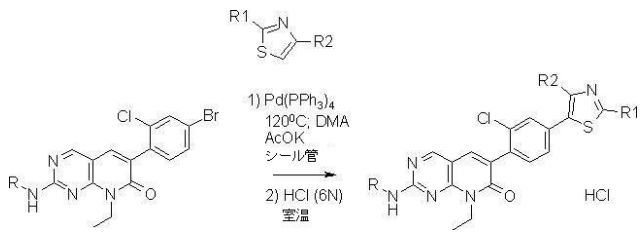
30

40

【 0 5 1 8 】

実施例 9 6 - 1 0 1 :

実施例 9 6 - 1 0 1 の化合物を、工程 1 - 3 においては実施例 4 0 に記載した方法、以下に記載の最終工程を使用して製造した。



【 0 5 1 9 】

アルゴン下、プロマイド (0 . 9 8 m m o l) の D M A 懸濁液 (2 0 m l) に、チアゾール (1 . 4 7 m m o l) 、酢酸カリウム (1 . 4 7 m m o l) 及びテトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (5 % m o l) を連続して添加した。反応を圧力容器において、120 で12時間実施した。溶媒を減圧下で蒸発させ、水 (5 0 m l) を残留物に添加し、1時間攪拌した。固体を濾過し、シリカゲルにおいてフラッシュクロマトグラフィーにより精製した。i - P r O H / C H C l ₃ からの再結晶により、遊離塩基として表題化合物を得た。6 N の H C l (1 0 m l) を添加し、20分攪拌した。溶液をセライトを通して濾過し、減圧下で蒸発させ、60 の真空オープンで乾燥させ、塩酸塩として実施例 9 6 - 1 0 1 に示す化合物を得た。

実施例	構造	LCMS 法	MW	LCMS イオン	Rt
96		C	558.1	558	1.63
97		C	586.2	587	1.65
98		C	600.2	601	1.76
99		C	572.1	573	1.68
100		C	576.1	576	1.68
101		C	571.2	572	1.43

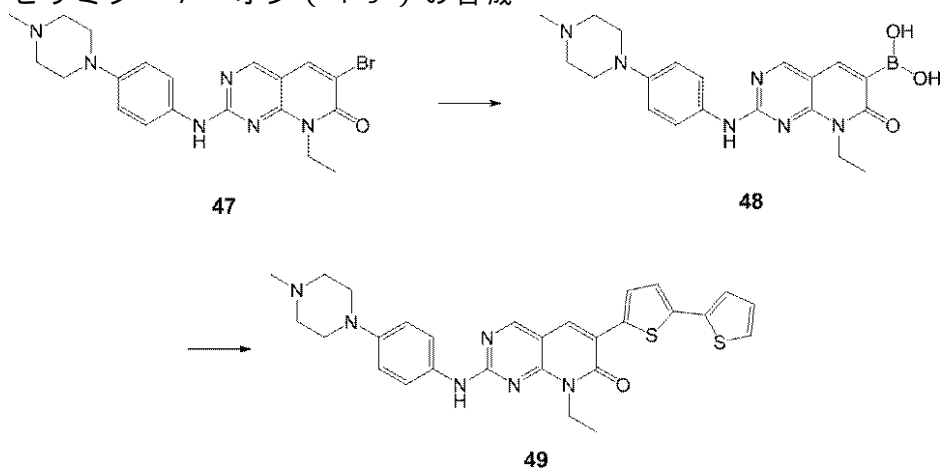
10

20

30

40

実施例 102 : 6 - [2 , 2 '] ピチオフェニル - 5 - イル - 8 - エチル - 2 - [4 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - フェニルアミノ] - 8 H - ピリド [2 , 3 - d] ピリミジン - 7 - オン (49) の合成



10

【 0 5 2 1 】

工程 1 : 8 - エチル - 2 - [4 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - フェニルアミノ] - 7 - オキソ - 7 , 8 - ジヒドロ - ピリド [2 , 3 - d] ピリミジン - 6 - ボロン酸 (48) の合成

6 - プロモ - 8 - エチル - 2 - [4 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - フェニルアミノ] - 8 H - ピリド [2 , 3 - d] ピリミジン - 7 - オン (47 、 100 mg 、 0 . 22 mmol) 、 ビス (ピナコラート) ジボロン (63 mg 、 0 . 25 mmol) 、 カリウムアセテート (66 mg 、 0 . 68 mmol) 及び PdCl₂ (PPh₃)₂ (16 mg 、 0 . 02 mmol) をアルゴン下、脱気したトルエン (3 mL) と混合した。生成した懸濁液を 120 °C で 30 分、マイクロ波反応容器において照射した。完了後、反応混合物を蒸発させ、残留物をカラムクロマトグラフィーによりジクロロメタン : メタノール : トリエチルアミン (4 : 1 : 0.1 : 1 : 0.0 : 95 : 5) を溶出液として使用し精製した。粗生成物をジクロロメタン (10 mL) に溶解し、水 (5 mL) で洗浄し、有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、蒸発させた。表題化合物 48 を黄色固体として得た (15 mg 、 0 . 04 mmol 、 18 %) 。 ESMS m/z 409 (M + H)⁺ ; ¹H NMR (400 MHz 、 DMSO - d₆) ppm 10 . 07 (br . s . 、 1 H) 8 . 85 (s 、 1 H) 8 . 52 (s 、 2 H) 8 . 28 (s 、 1 H) 7 . 64 (br . s . 、 2 H) 6 . 94 (d 、 J = 9 . 0 Hz 、 2 H) 4 . 33 (q 、 J = 6 . 9 Hz 、 2 H) 3 . 07 - 3 . 14 (m 、 4 H) 2 . 43 - 2 . 47 (m 、 4 H) 2 . 22 (s 、 3 H) 1 . 26 (t 、 J = 6 . 9 Hz 、 3 H) 。

20

30

【 0 5 2 2 】

工程 2 : 6 - [2 , 2 '] ピチオフェニル - 5 - イル - 8 - エチル - 2 - [4 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - フェニルアミノ] - 8 H - ピリド [2 , 3 - d] ピリミジン - 7 - オン (49) の合成

8 - エチル - 2 - [4 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - フェニルアミノ] - 7 - オキソ - 7 , 8 - ジヒドロ - ピリド [2 , 3 - d] ピリミジン - 6 - ボロン酸 (48 、 71 mg 、 0 . 17 mmol) 、 5 - プロモ - 2 , 2 ' - ビチオフェン (47 mg 、 0 . 19 mmol) 、 炭酸ナトリウム (55 mg 、 0 . 52 mmol) 及び Pd (PPh₃)₄ (20 mg 、 0 . 02 mmol) を、アルゴン下、ジメトキシエタン : 水 (10 : 1 、 3 mL) の脱気混合物と混合した。生成した懸濁液を、120 °C で 60 分マイクロ波反応容器において照射した。完了後、反応混合物を蒸発させ、残留物をカラムクロマトグラフィーによりジクロロメタン : メタノール (100 : 5) を溶出液として使用し精製した。収集した生成物を酢酸エチル (10 mL) で磨り潰し、集めた。表題化合物 49 (30 mg 、 0 . 057 mmol 、 33 %) を黄色固体として得た。ESMS m/z 529 (M + H)⁺ ; ¹H NMR (400 MHz 、 DMSO - d₆) ppm 9 . 99 (br .

40

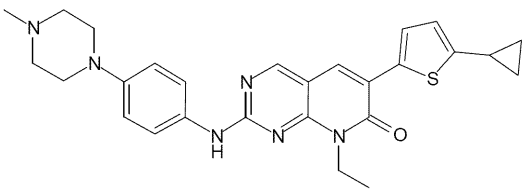
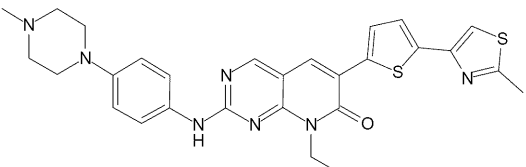
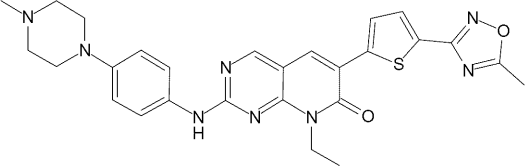
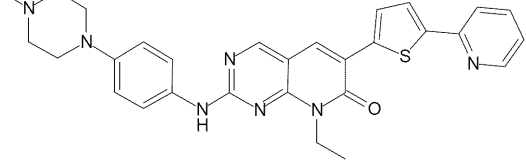
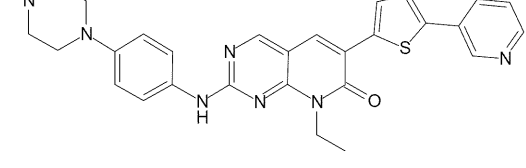
50

s、1H) 8.81 (s、1H) 8.45 (s、1H) 7.72 (d、J = 3.8 Hz、1H) 7.66 (br. s、2H) 7.51 (dd、J = 5.1、0.9 Hz、1H) 7.31 - 7.37 (m、2H) 7.11 (dd、J = 5.0、3.8 Hz、1H) 6.95 (d、J = 9.0 Hz、2H) 4.42 (q、J = 7.0 Hz、2H) 3.04 - 3.17 (m、4H) 2.42 - 2.48 (m、4H) 2.23 (s、3H) 1.31 (t、J = 7.0 Hz、3H)。

【0523】

実施例 103 - 110 :

以下の化合物は、実施例 108 の方法により、工程 2 において適当なヘテロアリアルブ
ロマイドを用いて製造した。アニリンにおいて二級アミンを有する実施例は、適当な B o
c 保護アミノアニリンを用いて合成し、最終工程において、有機溶媒中、塩酸溶液で処置
して実施例化合物を製造し、通常、塩酸塩として単離した。

実施例	構造	MW	LCMS 法	LCMS イオン	Rt
103		486.6	B	487	1.46
104		543.7	B	544	1.39
105		528.6	B	529	1.34
106		523.7	B	524	1.29
107		523.7	B	524	1.21

10

20

30

40

108		514.6	B	515	1.13
109		523.7	B	524	1.05
110		513.6	B	514	1.33

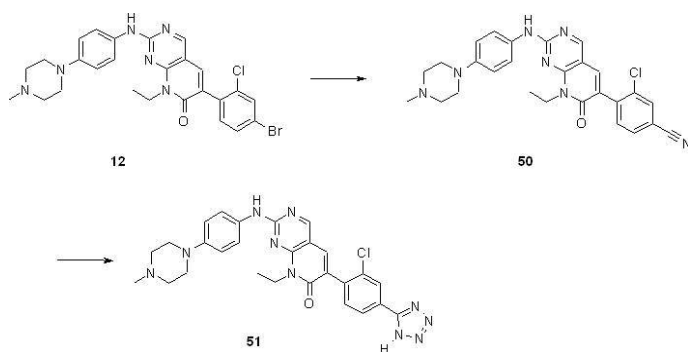
10

20

【0524】

実施例111：6-(2-クロロ-4-(1H-テトラゾール-5-イル)フェニル)-8-エチル-2-(4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニルアミノ)ピリド[2,3-d]ピリミジン-7(8H)-オン(51)の合成

30



【0525】

工程1：3-クロロ-4-(8-エチル-2-(4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニルアミノ)-7-オキソ-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)ベンゾニトリル(50)の合成

40

化合物12(6g、10.83mmol)を、アルゴン下、攪拌しつつ50mLのジメチルホルムアミドに溶解させた。ついで、636mg(5.42mmol)のシアン化亜鉛、1.21g(2.17mmol)の1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン(dppf)及び1.12g(1.08mmol)のトリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)(Pd₂(dba)₃)を添加した。混合物をアルゴン下、70で15時間加熱した。反応媒体を200mLの水に注ぎ、固体沈殿物を濾過し、乾燥させた。固体を、50mLのクロロホルムと50mLのMeOHの混合物に分散させ、セライト(R)を通して濾過した。ついで、有機溶液を減圧下で濃縮乾固させた。残留物を

50

EtOHから結晶化させ、褐色固体として50(4.52g、83%)を得た。

【0526】

工程2: 6-(2-クロロ-4-(1H-テトラゾール-5-イル)フェニル)-8-エチル-2-(4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニルアミノ)ピリド[2,3-d]ピリミジン-7(8H)-オン(51)

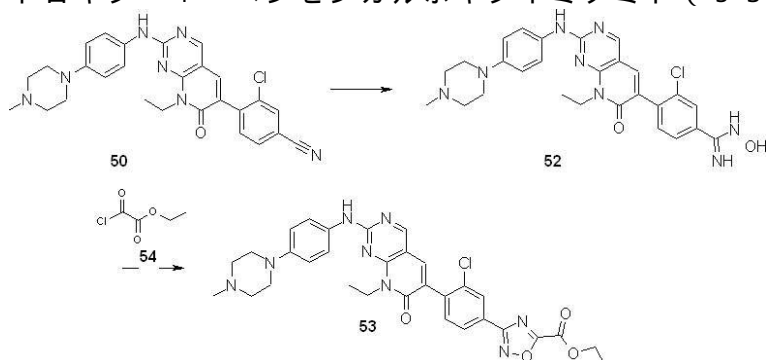
化合物50(100mg、0.2mmol)とアジ化ナトリウム(90mg、1.4mmol)の1mLのDMFでの混合物を、100で15時間攪拌した。混合物を室温まで冷却し、5mLの水で希釈した。固体沈殿物を濾過し、乾燥させた。化合物を分取HPLCにより精製し、表題化合物51を得た(41mg、75%)。LCMS m/z 544 (M+H)⁺ Rt 1.46分。¹H NMR(400MHz、DMSO-d₆): 10.08(bs、1H)、9.78(bs、1H)、8.81(s、1H)、8.19(s、1H)、8.07(d、J=8.0Hz、1H)、7.94(s、1H)、7.73(d、J=8.0Hz、2H)、7.67(d、J=8.2Hz、1H)、7.03(d、J=8.8Hz、2H)、4.38(q、J=7.1Hz、2H)、3.86(bm、2H)、3.52(bm、2H)、3.18(bm、2H)、2.95(bm、2H)、2.87(s、3H)、1.30(t、J=7.1Hz、3H)。

10

【0527】

実施例112: 3-クロロ-4-8-エチル-2-[4-(4-ピペラジノ)アニリノ]-7-オキソ-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル-N¹-ヒドロキシ-1-ベンゼンカルボキシイミダミド(53)

20



30

【0528】

工程1: 3-クロロ-4-(8-エチル-2-(4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニルアミノ)-7-オキソ-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)-N-ヒドロキシベンズイミダミド(52)

化合物50(9.12mmol)、NH₂OH·HCl(23mmol)及びNa₂CO₃(2.4g、23mmol)の混合物が、200mLのEtOHに入ったものを、50で3時間攪拌した。混合物を室温まで冷却し、固体沈殿物を濾過し、EtOH、及びH₂Oで洗浄した。固体を乾燥させ、更なる精製をすることなく、直ぐに使用される化合物52を得た。

【0529】

工程2: 3-(3-クロロ-4-(8-エチル-2-(4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニルアミノ)-7-オキソ-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-カルボン酸エチル(53)

化合物52(150mg、0.28mmol)と54(76mg、0.56mmol)の混合物が2mLのピリジンに入ったものを、90で2時間攪拌した。混合物を室温まで冷却し、水で希釈した。固体沈殿物を濾過し、EtOH、及びH₂Oで洗浄した。化合物を分取HPLC精製により精製し、TFA塩として53を得た(15mg、8%)。LCMS m/z 616 (M+H)⁺ Rt 1.69分。¹H NMR(400MHz、DMSO-d₆) 8.53(s、1H)、8.32(s、1H)、8.13(d、J=7.5

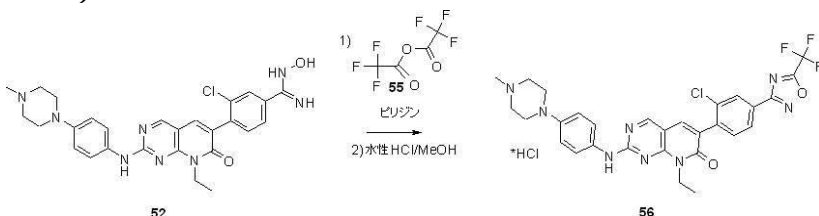
40

50

H z、1 H)、7.71 - 7.61 (m、3 H)、7.55 (d、J = 8.0 Hz、1 H)、7.27 (s、1 H)、6.99 (d、J = 8.8 Hz、2 H)、4.60 (q、J = 7.3 Hz、2 H)、4.49 (q、J = 6.9 Hz、2 H)、3.81 - 3.57 (m、5 H)、3.39 (bm、2 H)、3.06 (m、2 H)、2.91 (s、3 H)、1.52 (t、J = 7.3 Hz、2 H)、1.40 (t、J = 6.9 Hz、3 H)。

【0530】

実施例 113：6-(2-クロロ-4-(5-(トリフルオロメチル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)フェニル)-8-エチル-2-(4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニルアミノ)ピリド[2,3-d]ピリミジン-7(8H)-オン(56)



10

【0531】

化合物 52 (170 mg、0.32 mmol) 及び 55 (334 mg、1.59 mmol) の混合物が 2 mL のピリジンに入ったものを、90 °C で 15 時間攪拌した。混合物を室温まで冷却し、水で希釈した。固体沈殿物を濾過し、EtOH、及び H₂O で洗浄し、乾燥した。化合物を分取 HPLC により精製した。塩酸塩を使用し、化合物をその HCl 塩に転換させ、生成物 56 を得た (40 mg、20% 収率)。LCMS m/z 612 (M + H)⁺ Rt 1.86 分。¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) ppm 10.09 (bs、1 H)、9.91 (bs、1 H)、8.81 (s、1 H)、8.15 (s、1 H)、8.09 (d、J = 7.5 Hz、1 H)、7.96 (s、1 H)、7.79 - 7.67 (m、3 H)、7.03 (d、J = 8.8 Hz、2 H)、4.38 (q、J = 6.9 Hz、2 H)、3.80 (bm、2 H)、3.51 (bm、2 H)、3.18 (bm、2 H)、2.96 (bm、2 H)、2.87 (s、3 H)、1.30 (t、J = 6.9 Hz、3 H)。

20

30

【0532】

実施例 114 - 117：

以下の化合物は、実施例 113 の方法により、適当な酸無水物を用いて合成した。アニリンにおいて二級アミンを有する実施例は、適当な Boc 保護アミノアニリンを用いて合成し、最終工程において、有機溶媒中、塩酸溶液で処置して実施例化合物を製造し、通常、塩酸塩として単離した。

実施例	構造	MW	LCMS法	LCMSイオン	Rt
114		543.0	C	544	1.62
115		597.0	C	598	1.85
116		639.1	C	639	2.05
117		585.1	C	585	1.71

10

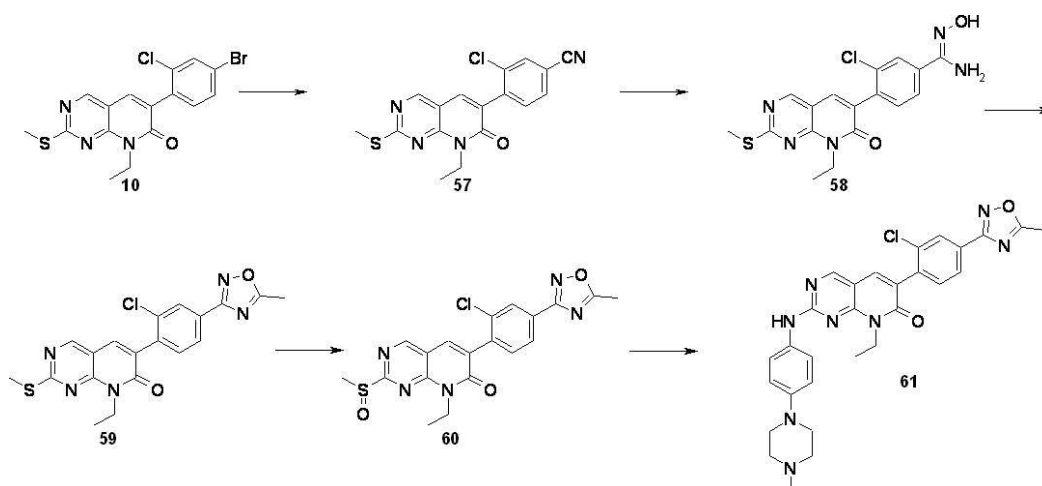
20

30

40

【0533】

実施例 118 : 6 - (2 - クロロ - 4 - (5 - メチル - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール 3 - イル) フェニル) - 8 - エチル - 2 - (4 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) フェニルアミノ) ピリド [2 , 3 - d] ピリミジン - 7 (8 H) - オン (6 1)



10

【0534】

工程1：(3-クロロ-4-[8-エチル-2-(メチルスルファニル)-7-オキソ-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル]ベンゾニトリル)(57)

化合物10(20g、48.8mmol)、シアン化亜鉛(3.4g、28.9mmol)、Pd₂dba₃(5g、4.8mmol)及びdppf(5.4g、9.7mmol)の混合物が、300mLの無水DMFに入ったものを、不活性雰囲気において、70
 で12時間加熱した。減圧下で溶媒を蒸発させ、混合物を1000mLの水で希釈した。固体を濾過により分離し、乾燥させ、50mLのCH₂Cl₂に懸濁させ、30分攪拌した。濾過後、固体をEt₂Oで洗浄し、乾燥させ、白色固体として表題化合物57(11g、64%)を得た。¹H NMR(400MHz、DMSO-d₆) ppm 8.94(1H、s)、8.18(1H、s)、8.08(1H、s)、7.93(1H、dd)、7.66(1H、d、J=7.8Hz)、4.40(2H、q、J=7.3Hz)、2.63(3H、s)、1.25(3H、t、J=7.0Hz)。

20

【0535】

工程2：(3-クロロ-4-[8-エチル-2-(メチルスルファニル)-7-オキソ-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル]-N¹-ヒドロキシ-1-ベンゼンカルボキシイミダミド)(58)

t-BuOK(17.3g、154mmol)を、NH₂OHHCl(16.3g、154mmol)の150mLのDMSO溶液に5で添加し、30分攪拌した。化合物57(11g、30.8mmol)を室温で添加し、反応混合物を3-5時間攪拌した。反応の完了後、溶液を800mLの水に添加した。白色固体が沈殿し、濾過により収集し、水で洗浄し、乾燥し、表題化合物58(11.3g、94%)を得た。¹H NMR(400MHz、DMSO-d₆) ppm 9.84(1H、s)、8.93(1H、s)、8.02(1H、s)、7.82(1H、s)、7.72(1H、dd)、7.43(1H、d、J=8.1Hz)、5.97(2H、bs)、4.40(2H、q、J=7Hz)、2.63(3H、s)、1.25(3H、t、J=6.8Hz)。

40

【0536】

工程3：(6-[2-クロロ-4-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール3-イル)フェニル]-8-エチル-2-(メチルスルファニル)ピリド[2,3-d]ピリミジン-7(8H)-オン)(59)

化合物58(5g、12.8mmol)を50mLのピリジンに溶解させ、5-10に冷却した。塩化アセチル(1.2g、15.3mmol)を滴下し、反応混合物を90で一晩加熱した。溶媒を減圧下で濃縮し、水とEtOAcを混合物に添加した。有機層を分離させ、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、ついで真空で蒸発させた、カラムクロマトグラフィー(CHCl₃)により、表題化合物59を精製した(3.9g、74%)。¹H NMR(400MHz、DMSO-d₆) ppm 8.95(1H、s)、8.11-8

50

. 07 (2 H, m)、8.03 (1 H, dd)、7.64 (1 H, d、J = 7.5 Hz)、4.40 (2 H, q、J = 7.0 Hz)、2.70 (3 H, s)、2.63 (3 H, s) 1.27 (3 H, t、J = 6.8 Hz)。

【0537】

工程4：(6-[2-クロロ-4-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール3-イル)フェニル]-8-エチル-2-(メチルスルフィニル)ピリド[2,3-d]ピリミジン-7(8H)-オン)(60)

m-クロロ過安息香酸(2.68 g、13.5 mmol、87%)を、化合物59(5.4 g、13 mmol)の100 mLのCH₂Cl₂溶液に、5 で注意深く添加した。反応混合物を室温で1時間攪拌した。K₂CO₃の飽和溶液100 mLを添加し、10分攪拌した。有機層を分離し、水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、ついで真空で蒸発させ、白色固体として表題化合物60(5.5 g、98%)を得た。¹H NMR(400 MHz、DMSO-d₆) ppm 9.28(1 H, s) 8.26(2 H, m)、8.11(1 H, d)、8.07(1 H, dd)、7.68(1 H, d、J = 7.8 Hz)、4.45(2 H, q、J = 7.0 Hz)、2.96(3 H, s)、2.71(3 H, s) 1.29(3 H, t、J = 6.9 Hz)。

10

【0538】

工程5：(6-[2-クロロ-4-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)フェニル]-8-エチル-2-[4-(4-メチルピペラジノ)アニリノ]ピリド[2,3-d]ピリミジン-7(8H)-オン)(61)

化合物59(9.2 g、21.4 mmol)と4-(4-メチルピペラジノ)アニリン(6.1、32.1 mmol)の混合物を、140 で10-12時間加熱した。冷却後、反応混合物をEtOH及びEt₂Oで洗浄し、固体を濾過により収集した。EtOH/CHCl₃から再結晶化させた。ついで、遊離塩基を20% HCl(aq)に溶解させ、蒸発乾固させ、表題化合物61を得た(11.2 g、74%収率)。LCMS m/z 557 (M+H)⁺ Rt 1.47分。¹H NMR(400 MHz、DMSO-d₆) ppm 11.41(1 H, bs)、10.18(1 H, bs)、8.82(1 H, s)、8.05(1 H, d)、7.99(1 H, dd)、7.93(1 H, s)、7.73(2 H, d、J = 8.6 Hz)、7.61(1 H, d、J = 8.0 Hz)、7.07(2 H, d、J = 8.9 Hz)、4.35(2 H, q、J = 7.5 Hz)、3.83-3.72(2 H, m)、3.54-3.44(2 H, m)、3.26-3.13(4 H, m)、2.80(3 H, s)、2.68(3 H, s)、1.28(3 H, t、J = 7.1 Hz)。

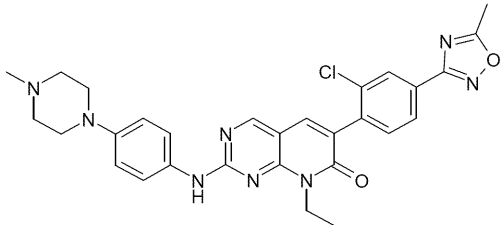
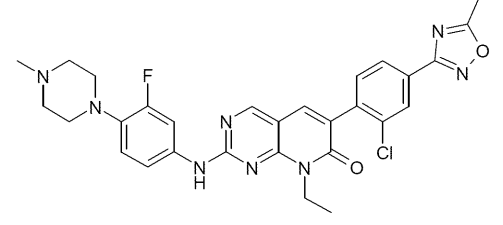
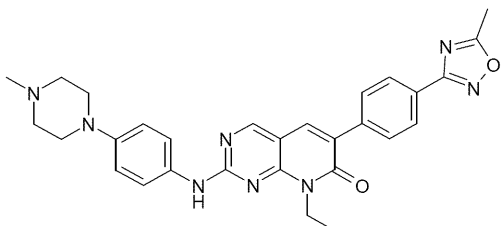
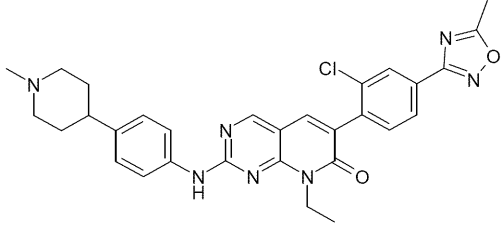
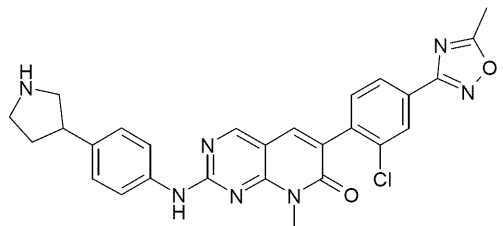
20

30

【0539】

実施例119-127：

以下の化合物は、実施例118の方法により、工程5において適当なアニリンを用いて製造した。アニリンにおいて二級アミンを有する実施例は、適当なBoc保護アミノアニリンを用いて合成し、最終工程において、有機溶媒中、塩酸溶液で処置して実施例化合物を製造し、通常、塩酸塩として単離した。

実施例	構造	MW	LCMS法	LCMSイオン	Rt
119		557.1	C	558	1.80
120		575.1	C	576	1.45
121		522.6	C	524	1.35
122		556.1	C	557	1.41
123		528.0	C	529	1.39

10

20

30

40

124		546.0	C	546	1.72
125		561.0	C	562	1.39
126		542.0	C	543	1.45
127		560.0	C	560	1.44

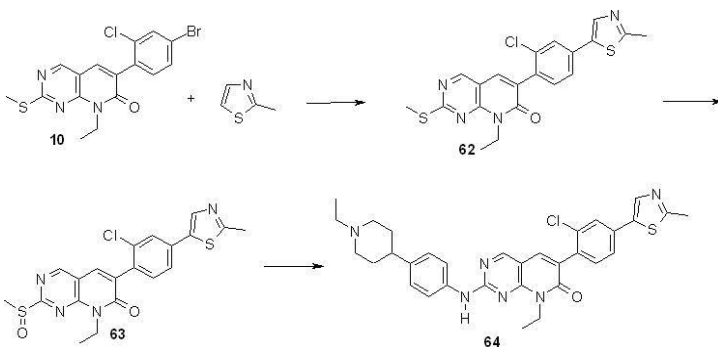
10

20

30

【0540】

実施例128：6-(2-クロロ-4-(2-メチルチアゾール-5-イル)フェニル)-8-エチル-2-(4-(1-エチルピペリジン-4-イル)フェニルアミノ)ピリド[2,3-d]ピリミジン-7(8H)-オン(64)



40

【0541】

工程1：6-(2-クロロ-4-(2-メチルチアゾール-5-イル)フェニル)-8-エチル-2-(メチルチオ)ピリド[2,3-d]ピリミジン-7(8H)-オン(62)

50

ブロマイド 10 (20.5 g、50 mmol)、2-メチルチアゾール (6.45 g、65 mmol、1.3 当量)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (2.9 g、2.5 mmol、5 mol%) 及び酢酸カリウム (7.4 g、75 mmol、1.5 当量) を磁石式攪拌機を具備し、150 ml の脱気した無水ジメチルアセトアミドを収容するバイアルに配した。バイアルをしっかりと密封し、24 時間攪拌しつつ、110 で加熱した。反応混合物を濾過し、残留物をクロロホルムで洗浄し、有機溶液を合わせ、蒸発乾固させた。得られた固体をシリカゲルのクロマトグラフィーで精製し (EtOAc : ヘキサン - 20 : 80 から 50 : 50 の勾配溶出)、62 を得た (10.9 g、51%)。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz、DMSO-d₆) ppm : 1.31 (t、J = 7.0 Hz、3H)、2.62 (s、3H)、2.71 (s、3H)、4.43 (q、J = 7.0 Hz、2H)、7.42 (d、J = 7.8 Hz、1H)、7.59 (d、J = 7.53 Hz、1H)、7.76 (d、J = 1.6 Hz、1H)、7.96 (s、1H)、8.09 (s、1H)、8.90 (s、1H)。

【0542】

工程 2 : 6 - (2-クロロ - 4 - (2-メチルチアゾール - 5-イル)フェニル) - 8-エチル - 2 - (メチルスルフィニル)ピリド [2, 3-d]ピリミジン - 7 (8H) - オン (63)

硫化物 62 (7.7 g、18 mmol) を 50 mL の無水 CH₂Cl₂ に溶解させ、5 まで冷却した。ついで、70% の MCPBA (4.90 g、20 mmol、1.1 当量) 溶液を、温度が 0 を超えない速度で攪拌しつつ添加した。反応混合物を室温まで温め、ついで、更に 1 時間攪拌した (TLC - モニタリング)。得られた有機溶液を NaHCO₃ の飽和水溶液 (50 mL)、水 (50 mL) で 2 回洗浄した。有機層を分離し、Na₂SO₄ を乾燥させ、蒸発させた。シリカゲルにおけるクロマトグラフィー後、所望の化合物 63 を得た (4.1 g、51% 収率)。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz、DMSO-d₆) ppm : 1.31 (t、J = 7.0 Hz、3H)、2.72 (s、3H)、2.95 (s、3H)、4.50 (q、J = 6.9 Hz、2H)、7.46 (d、J = 8.1 Hz、1H)、7.63 (dd、J = 7.9 Hz、1.8 Hz、1H)、7.80 (d、J = 1.6 Hz、1H)、8.12 (s、1H)、8.16 (s、1H)、9.27 (s、1H)。

【0543】

工程 3 : 6 - (2-クロロ - 4 - (2-メチルチアゾール - 5-イル)フェニル) - 8-エチル - 2 - (4 - (1-エチルピペリジン - 4-イル)フェニルアミノ)ピリド [2, 3-d]ピリミジン - 7 (8H) - オン (64)

6 - [2-クロロ - 4 - (2-メチル - 1, 3-チアゾール - 5-イル)フェニル] - 8-エチル - 2 - (メチルスルフィニル)ピリド [2, 3-d]ピリミジン - 7 (8H) - オン 63 (0.25 g、0.56 mmol) 及び 4 - (1-エチル - 4-ピペリジル)アニリン (0.14 g、0.67 mmol) の混合物をジクロロメタンに溶解した。溶媒を真空下で除去した。得られた均質固体を 100 - 120 で 1 時間加熱した。粗固体をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、ジエチルエーテルで洗浄し、所望の化合物 64 を得た (85 mg、26% 収率)。LCMS m/z 585 (M+H)⁺ Rt 1.55 分。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz、CDCl₃) ppm 8.59 (1H、s) 7.84 (1H、s)、7.68 - 7.59 (4H、m)、7.50 - 7.40 (3H、m)、7.32 - 7.24 (2H、m)、4.52 (2H、q、J = 7 Hz)、3.19 - 3.08 (2H、m)、2.76 (3H、s)、2.61 - 2.43 (3H、m)、2.13 - 2.00 (2H、m)、1.95 - 1.77 (4H、m)、1.41 (3H、t、J = 6.7 Hz)、1.16 (3H、t、J = 7 Hz)。

【0544】

実施例 129 - 132 :

以下の化合物は、実施例 128 の方法により、工程 3 においては適切なアニリンを用い

10

20

30

40

50

て合成した。アニリンにおいて二級アミンを有する実施例は、適当な B o c 保護アミノアニリンを用いて合成し、最終工程において、トリフルオロ酢酸又は有機溶媒中、塩酸溶液で処置して、それぞれの塩として実施例化合物を製造し、又は重炭酸ナトリウム水溶液で洗浄し、最終化合物を遊離塩基として得た。

実施例	構造	MW	LCMS 法	LCMS イオン	RT
129		557.1	C	558	1.73
130		603.2	C	604	1.89
131		543.1	C	544	1.40
132		575.1	C	575	1.52

10

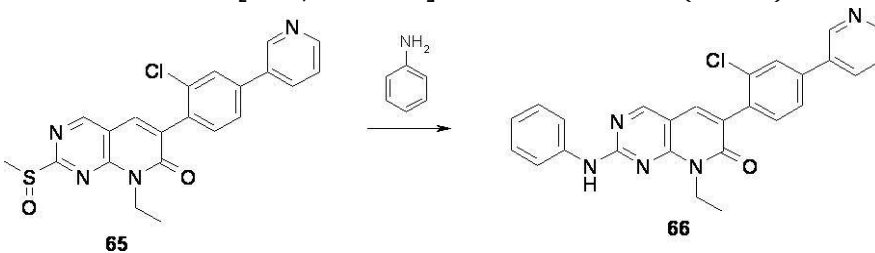
20

30

40

【 0 5 4 5 】

実施例 1 3 3 : 2 - アニリノ - 6 - [2 - クロロ - 4 - (3 - ピリジル) フェニル] - 8 - エチルピリド [2 , 3 - d] ピリミジン - 7 (8 H) - オン (6 6) :



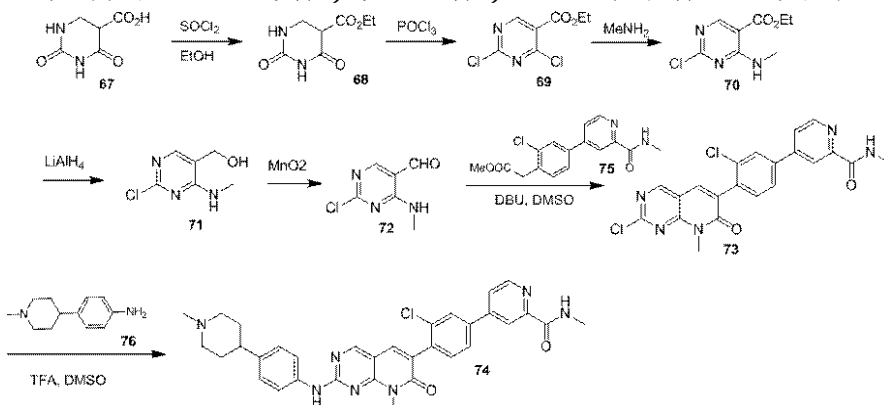
【 0 5 4 6 】

50

6 - [2 - クロロ - 4 - (3 - ピリジル) フェニル] - 8 - エチル - 2 - (メチルスルフィニル) ピリド [2 , 3 - d] ピリミジン - 7 (8 H) - オン 65 (1 g、 2 . 3 5 m m o l) 及びアニリン (0 . 5 8 g、 2 . 8 m m o l) の混合物を、 1 2 0 ° で 1 時間加熱した。混合物を冷却し、フラッシュクロマトグラフィー (C H C l ₃ : M e O H (1 9 : 1)) により精製し、続いて分取 H P L C により精製し、所望の化合物 66 を得た (1 1 m g、 2 %)。 L C M S m / z 4 5 4 (M + H) ⁺ R t 1 . 7 6 分。 ¹ H N M R (4 0 0 M H z、 C D C l ₃) p p m 8 . 8 9 (1 H、 b s) 8 . 6 7 (1 H、 b s)、 8 . 6 3 (1 H、 s)、 7 . 9 4 (1 H、 d、 J = 7 H z)、 7 . 7 7 - 7 . 7 0 (3 H、 m)、 7 . 6 7 (1 H、 s)、 7 . 5 9 - 7 . 5 3 (2 H、 m)、 7 . 4 9 - 7 . 3 9 (4 H、 m)、 7 . 1 6 (1 H、 t、 J = 6 . 4 H z)、 4 . 5 6 (2 H、 q、 J = 7 H z)、 1 . 4 4 (3 H、 t、 J = 7 H z)。

【 0 5 4 7 】

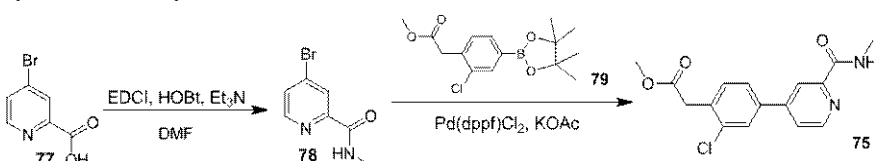
実施例 1 3 4 : 4 - (3 - クロロ - 4 - (8 - メチル - 2 - (4 - (1 - メチルピペリジン - 4 - イル) フェニルアミノ) - 7 - オキソ - 7 , 8 - ジヒドロピリド [2 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル) フェニル) - N - メチルピコリンアミド (7 4) の合成



【 0 5 4 8 】

中間体の合成 :

中間体 7 5 : 2 - (2 - クロロ - 4 - (2 - (メチルカルバモイル) ピリジン - 4 - イル) フェニル) 酢酸メチル



【 0 5 4 9 】

工程 1 : 4 - プロモ - N - メチルピコリンアミド (7 8) の合成

4 - プロモピコリン酸 (1 5 g、 7 5 m m o l)、塩酸メタンアミン (1 5 g、 7 5 m m o l)、 H O B t (1 0 g、 7 5 m m o l)、 E D C I (2 1 g、 7 5 m m o l) 及び E t ₃ N (4 1 . 5 m L、 3 0 0 m m o l) の混合物が D M F (2 0 0 m L) に入ったものを、室温で 1 8 時間攪拌した。水を反応混合物に添加し、得られた混合物を濾過し、次の工程で直接使用する固体として、 1 6 g の 7 8 を得た。 L C M S : m / z 2 1 5 (M + 1) ⁺。

【 0 5 5 0 】

工程 2 : [2 - クロロ - 4 - (2 - メチルカルバモイル - ピリジン - 4 - イル) - フェニル] - 酢酸メチルエステル (7 5) の合成

K O A c (1 9 g、 1 9 4 m m o l) 及び P d (d p p f) C l ₂ (5 % m o l) を激しく攪拌しつつ、 N ₂ 下にて、トルエン (2 0 0 m L)、 T H F (2 0 0 m L) 及び水 (5 0 m L) に 4 - プロモ - N - メチルピコリンアミド (1 6 g、 7 5 m m o l) と 2 - (2 - クロロ - 4 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) フェニル) 酢酸メチル (2 5 g、 8 2 m m o l) が入った溶液に添加した。反応

10

20

30

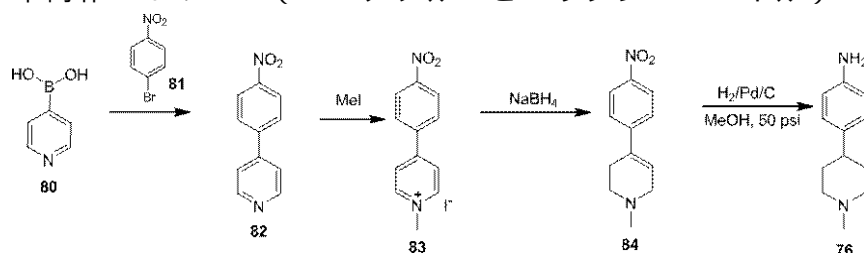
40

50

混合物を18時間加熱還流した。得られた混合物を蒸発乾固させ、固体をDCM(3×50mL)で抽出した。有機層を合わせ、Na₂SO₄により乾燥させ、真空で濃縮し、シリカゲルにおけるクロマトグラフィーにかけ、PE:酢酸エチル(1:1)で溶出させ、淡い黄色固体として75を得た(11g、47%)。LCMS:m/z 319(M+1)⁺。

【0551】

中間体76:4-(1-メチル-ピペリジン-4-イル)-フェニルアミンの合成



10

【0552】

工程1:4-(4-ニトロフェニル)ピリジン(82)の合成

200mgのPd(dppf)Cl₂を、ピリジン-4-イルボロン酸(2.46g、20mmol)、1-ブロモ-4-ニトロベンゼン(4.42g、22mmol)、及びK₂CO₃(8.28g、60mmol)の混合物がジオキサン:H₂O(3:1、40mL)に入ったものに添加した。混合物をN₂下、80℃で18時間攪拌した。真空で溶媒を蒸発乾固させた。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(PE/酢酸エチル、10:1-3:1)により精製し、白色固体として82を得た(3.64g、91%)。LCMS m/z 201(M+1)⁺。

20

【0553】

工程2:(83)の合成

10mLのアセトンに4-(4-ニトロフェニル)ピリジン(1.0g、5mmol)とMeI(3.55g、25mmol)の混合物が入ったものを、室温で18時間攪拌した。形成した固体を濾過により収集し、冷アセトンで洗浄し、真空で乾燥し、淡い黄色固体として83を得た(1.56g、91%)。¹H NMR(300MHz、DMSO-d₆) ppm 9.14(d、2H、J=6.9Hz)、8.62(d、2H、J=6.9Hz)、8.47(d、2H、J=9.0Hz)、8.33(d、2H、J=9.0Hz)、4.38(s、3H)。

30

【0554】

工程3:1-メチル-4-(4-ニトロ-フェニル)-1,2,3,6-テトラヒドロ-ピリジン(84)の合成

83(1.56g、4.56mmol)の20mLのMeOH懸濁液に、少しずつ、0.52g(13.68mmol)のNaBH₄を添加した。混合物を室温で4時間攪拌した。混合物を40mLのNaHCO₃飽和水溶液で処理した。形成した固体を濾過により収集し、20mLの1NのHClに溶解し、TBE(2×20mL)で洗浄した。ついで、水層をNa₂CO₃飽和水溶液で希釈し、DCMで抽出し(3×30mL)、Na₂SO₄で乾燥し、蒸発させ、淡い黄色固体として84を得た(850mg、85%)。LCMS m/z 219(M+1)⁺。

40

【0555】

工程4:4-(1-メチル-ピペリジン-4-イル)-フェニルアミン(76)の合成

1-メチル-4-(4-ニトロフェニル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン(850mg、3.88mmol)と0.4gのPd/Cの混合物が、30mLのMeOHに入ったものを、50psiのH₂ガス下に、8時間配した。混合物を濾過し、濾液を蒸発させ、白色固体として76を得た(690mg、94%)。LCMS m/z 191(M+1)⁺。¹H NMR(400MHz、CDCl₃) ppm 7.02(d、2H、J=8.4Hz)、6.63(d、2H、J=8.4Hz)、3.56-3.48(m、

50

2 H)、2.97 - 2.94 (m、2 H)、3.56 (s、2 H)、2.40 - 2.30 (m、1 H)、2.31 (s、3 H)、2.10 - 1.95 (m、1 H)、1.82 - 1.69 (m、1 H)。

【0556】

4 - (3 - クロロ - 4 - (8 - メチル - 2 - (4 - (1 - メチルピペリジン - 4 - イル)フェニルアミノ) - 7 - オキソ - 7, 8 - ジヒドロピリド[2, 3 - d]ピリミジン - 6 - イル)フェニル) - N - メチルピコリンアミド(74)の合成

工程1: 2, 4 - ジオキソヘキサヒドロピリミジン - 5 - カルボン酸エチル(68)の合成:

ピリジン(5 mL)を、2, 4 - ジオキソヘキサヒドロピリミジン - 5 - カルボン酸1(50 g、0.32 mmol)と250 mLのSOCl₂との混合物に、15 - 25 で添加した。添加完了後、温度を75 に16時間上昇させた。混合物を蒸発させ、淡い黄色固体を得た。乾燥EtOH(500 mL)をゆっくりと添加し、ついで混合物を還流にて16時間攪拌した。氷バッチ下、反応物を0 まで冷却し、ついで、濾過し、白色固体として68を得た(46.3 g、79%)。LCMS m/z 185 (M+1)⁺。¹H NMR(400 MHz、CDCl₃) 8.03 (d、J = 6.4 Hz、1 H)、4.18 (q、J = 7.2 Hz、2 H)、1.21 (t、J = 7.2 Hz、3 H)。

10

【0557】

工程2: 2, 4 - ジクロロピリミジン - 5 - カルボン酸エチル(69)

2, 4 - ジオキソヘキサヒドロピリミジン - 5 - カルボン酸エチル2(46.3 g、0.251 mol)と126 mLのPOCl₃との混合物に、N, N - ジエチルアニリン(52.4 g、0.351 mol)を添加した。混合物を105 で一晩攪拌した。この混合物を室温まで冷却し、氷に注ぎ、濾過し、淡い黄色固体として得た。固体を100 mLのDCMに溶解し、Na₂SO₄で乾燥し、濾過し、蒸発させ、黄色固体として41.6 gの69を得た。¹H NMR(300 MHz、CDCl₃) ppm 9.01 (s、1 H)、4.47 (q、J = 7.2 Hz、2 H)、1.41 (t、J = 7.2 Hz、3 H)。

20

【0558】

工程3: 2 - クロロ - 4 - (メチルアミノ)ピリミジン - 5 - カルボン酸エチル(70)

メチルアミンがTHF(2 N、19.2 mL)に入ったものを、2, 4 - ジクロロピリミジン - 5 - カルボン酸エチル3(8.5 g、38.4 mmol)とEt₃N(5.36 mL、38.4 mmol)の100 mL乾燥DCM溶液に - 78 で滴下した。この混合物を - 78 で3時間攪拌した。この混合物を水(30 mL)で洗浄した。有機層をNa₂SO₄で乾燥し、濾過し、乾固させ、70を得た(8.4 g)。LCMS: m/z 216 (M+1)⁺。

30

【0559】

工程4: (2 - クロロ - 4 - (メチルアミノ)ピリミジン - 5 - イル)メタノール(71)

2 - クロロ - 4 - (メチルアミノ)ピリミジン - 5 - カルボン酸エチル70(8.3 g、38.6 mmol)を、LiAlH₄(2.2 g、57.9 mmol)と100 mLの乾燥THFの混合物に、0 - 5 で添加した。混合物を0 - 5 で1時間攪拌した。この混合物を水(132 uL)、1 NのNaOH(132 uL)及び水(132 uL)で連続してクエンチした。ついで、反応混合物をMgSO₄で乾燥し、濾過し、蒸発乾固させ、粗71を得た(5.7 g)。LCMS: m/z 174 (M+1)⁺。

40

【0560】

工程5: 2 - クロロ - 4 - (メチルアミノ)ピリミジン - 5 - カルバルデヒド(72)

MnO₂(14.3 g、164 mmol)を、(2 - クロロ - 4 - (メチルアミノ)ピリミジン - 5 - イル)71(5.7 g、32.8 mmol)と800 mLの乾燥THFの混合物に添加した。混合物を40 で1時間攪拌した。この最終混合物を濾過し、蒸発乾固させ、粗生成物を得た。粗物質をシリカゲルカラムにより精製し(PE: 酢酸エチル =

50

12 : 1)、白色固体として72を得た(1.8g、32%)。¹H NMR(400 MHz、CDCl₃) ppm 9.83(s、1H)、8.66(brs、1H)、8.41(s、1H)、3.15(d、J = 4.8 Hz、3H)。

【0561】

工程6: 4-(3-クロロ-4-(2-クロロ-8-メチル-7-オキソ-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-N-メチルピコリンアミド(73)

2-クロロ-4-(メチルアミノ)ピリミジン-5-カルバルデヒド(72)(300mg、1.75mmol)、2-(2-クロロ-4-(2-(メチルカルバモイル)ピリジン-4-イル)フェニル)酢酸メチル75(482mg、1.75mmol)及びDBU(38ul 0.15当量~0.5当量)の混合物を、5mLのDMSOにおいて、一晩攪拌した。この混合物を0℃まで冷却し、水を添加し、濾過し、乾燥し、73を得た(250mg)。LCMS m/z 440(M+1)⁺。

【0562】

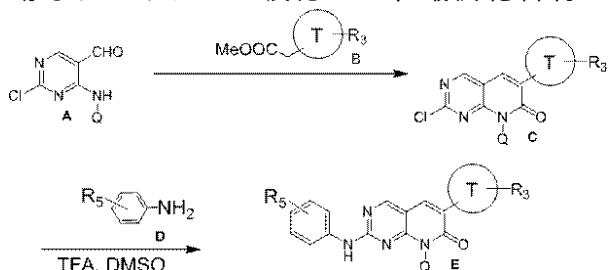
工程7: 4-(3-クロロ-4-(2-クロロ-8-メチル-7-オキソ-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-N-メチルピコリンアミド(74)

4-(1-メチルピペリジン-4-)アニリン(65mg、0.34mmol)とTFA(76ul、1.02mmol)の混合物が3mLのDMSOに入ったものを、5分攪拌し、ついで4-(3-クロロ-4-(2-クロロ-8-メチル-7-オキソ-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-N-メチルピコリンアミド(150mg、0.34mmol)を添加した。混合物を110℃で16時間攪拌した。混合物を分取HPLCにより直接精製し、74を得(79mg、37%)、HClとして単離した。LCMS m/z 594(M+1)⁺。¹H NMR(400 MHz、DMSO-d₆) ppm 10.45(brs、1H)、10.24(brs、1H)、8.94-8.91(m、1H)、8.86(s、1H)、8.76(d、J = 5.2 Hz、1H)、8.38(d、J = 1.2 Hz、1H)、8.08(d、J = 1.6 Hz、1H)、8.07(dd、J = 5.2 Hz、1.6 Hz、1H)、7.97(s、1H)、7.94(dd、J = 8 Hz、1.6 Hz、1H)、7.83(d、J = 8.4 Hz、2H)、7.61(d、J = 8.4 Hz、1H)、7.26(d、J = 8.4 Hz、2H)、3.68(s、3H)、3.50-3.47(m、2H)、3.11-3.04(m、2H)、2.88(d、J = 4.8 Hz、3H)、2.68(d、J = 1.6 Hz、4H)、1.99-1.98(m、4H)。

【0563】

実施例135-205:

実施例135-205における以下の化合物は、実施例134の方法を使用して製造した。一般的経路を以下に記載する。最終工程において、適切なアルデヒドAを適切な酢酸フェニルBと共に濃縮し、クロロピリミジンCを得た。最終工程において、中間体Cを適切なアニリンDと反応させ、最終化合物Eを得た。



【0564】

アニリン中間体:

アニリン中間体を、中間体74の合成で概説された経路を使用して合成するか、又は以下に記載の経路の手順を使用して合成した。

10

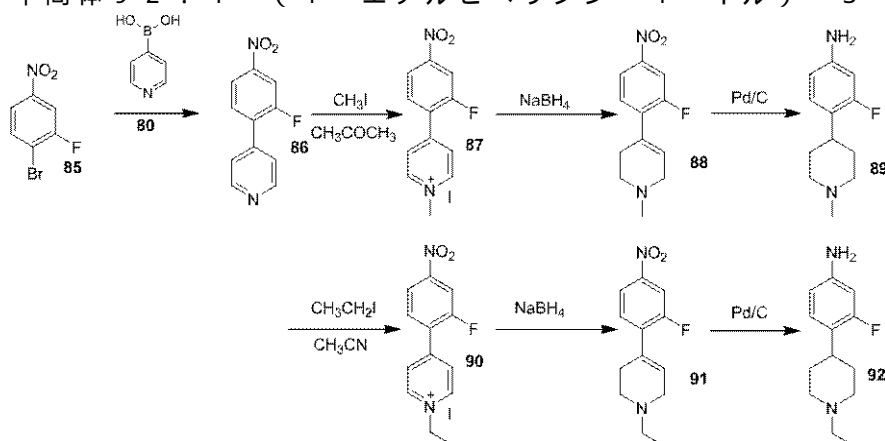
20

30

40

50

中間体 92 : 4 - (1 - エチルピペリジン - 4 - イル) - 3 - フルオロアニリンの合成



10

【 0 5 6 5 】

工程 1 : 4 - (2 - フルオロ - 4 - ニトロフェニル) ピリジン (8 6) の合成

化合物 85 (50 g、227 mmol、1.05 当量)、ピリジン - 4 - イルボロン酸 (26.6 g、216 mmol)、Pd (dppf) Cl₂ (11.3 g、10.8 mmol、5 mol %) 及び K₂CO₃ (89.6 g、649 mmol) のジオキサン / H₂O (400 mL、3 : 1) 溶液を、窒素下、90 で 18 時間攪拌した。ついで、溶液を濃縮し、200 mL の EtOAc を添加し、濾過し、残留物を酢酸エチル (40 mL) で洗淨し、ついで有機層を H₂O (4 × 60 mL) で洗淨した。有機層を Na₂SO₄ で乾燥し、濾過し、濃縮し、更なる精製をすることなく次の工程で直接使用される 86 を褐色固体として得た (47.2 g、95 %)。LCMS m/z 219 (M + 1)⁺。

20

【 0 5 6 6 】

工程 2 : 4 - (2 - フルオロ - 4 - ニトロフェニル) ピリジン (8 6) の合成

化合物 86 (8 g、36.7 mmol) のアセトン溶液 (200 mL) に CH₃I (15.64 g、110.1 mmol) を添加し、室温で 16 時間攪拌した。反応混合物を濾過し、残留物をアセトン (20 mL) で洗淨し、乾燥し、更なる精製をすることなく次の工程で使用される 87 を黄色固体として得た (8.5 g、64 %)。

30

【 0 5 6 7 】

工程 3 : 4 - (2 - フルオロ - 4 - ニトロフェニル) - 1 - メチル - 1 , 2 , 3 , 6 - テトラヒドロピリジン (8 8) の合成

NaBH₄ (2.56 g、71.03 mmol、3.0 当量) を、化合物 87 (8.5 g、23.61 mmol) の MeOH 溶液 (60 mL) に、5 分かけて 0 で添加した。この混合物を室温で 4 時間攪拌した。反応を NH₄Cl 飽和水溶液でクエンチし、ついで H₂O (300 mL) を添加した。反応混合物を DCM (4 × 20 mL) で抽出し、Na₂SO₄ で乾燥し、濾過し、濃縮し、更なる精製をすることなく次の工程で直接使用される 88 を暗赤色油として得た (4.5 g、82 %)。¹H NMR (300 MHz、CDCl₃) ppm 7.99 (dd、J = 8.4 Hz、2.1 Hz、1 H)、7.92 (dd、J = 7.5 Hz、2.1 Hz、1 H)、7.42 (t、J = 7.5 Hz、1 H)、6.14 - 6.12 (m、1 H)、3.16 - 3.13 (m、2 H)、2.69 - 2.66 (m、2 H)、2.59 - 2.57 (m、2 H)、2.41 (s、3 H)。

40

【 0 5 6 8 】

工程 4 : 3 - フルオロ - 4 - (1 - メチルピペリジン - 4 - イル) アニリン (8 9) の合成

化合物 88 (4.5 g、19.07 mmol) と 10 % Pd / C (1 g) の混合物がメタノール (100 mL) に入ったものを、40 psi の H₂ 下、室温で 3 時間攪拌した。反応混合物を濾過し、濾液を濃縮し、89 を淡い黄色固体として得、更なる精製をすることなく次の工程で使用した (4.5 g、99 %)。¹H NMR (300 MHz、CDCl₃) ppm 6.99 (t、J = 8.4 Hz、1 H)、6.42 (dd、J = 8.4 Hz

50

z、2.4 Hz、1 H)、6.36 (dd、J = 12.3 Hz、2.4 Hz、1 H)、3.65 (brs、2 H)、2.97 - 2.93 (m、2 H) 2.73 - 2.67 (m、1 H)、2.30 (s、3 H)、2.10 - 2.00 (m、2 H)、1.78 - 1.72 (m、4 H)。

【0569】

工程5：化合物(90)の合成

EtI (15.64 g、110.1 mmol)に、化合物86 (8 g、36.7 mmol)のCH₃CN溶液(200 mL)を添加した。得られた混合物を16時間加熱還流した。反応混合物を濃縮乾固させ、ついで100 mLのDCMを添加し、H₂O (5 × 20 mL)で抽出し、有機層を合わせ、DCM (6 × 20 mL)で抽出し、Na₂SO₄で乾燥し、濾過し、濃縮し、90を得、更なる精製をすることなく次の工程で使用した(6.0 g、44%)。¹H NMR (400 MHz、CDCl₃) ppm 9.55 (d、J = 6.8 Hz、2 H)、8.38 (d、J = 6.0 Hz、2 H)、8.29 (dd、J = 8.4 Hz、1.6 Hz、1 H)、8.17 (dd、J = 9.6 Hz、2 Hz、1 H)、8.06 (t、J = 8 Hz、1 H) 5.08 (q、J = 7.2 Hz、2 H)、1.78 (t、J = 7.2 Hz、3 H)。

10

【0570】

工程6：エチル-4-(2-フルオロ-4-ニトロフェニル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン(91)の合成

NaBH₄ (1.74 g、48.26 mmol、3.0当量)を化合物90 (6.0 g、16.01 mmol)のMeOH溶液(60 mL)に、5分かけて0 で添加した。混合物を室温で4時間攪拌した。反応物をNH₄Cl飽和水溶液でクエンチし、ついでH₂O (300 mL)を添加し、反応混合物をDCM (4 × 20 mL)で抽出した。有機層を合わせ、Na₂SO₄で乾燥し、濾過し、濃縮し、更なる精製をすることなく次の工程で直接使用される91を暗赤色油として得た(2.8 g、70%)。LCMS：m/z 251 (M+1)⁺。¹H NMR (300 MHz、CDCl₃) ppm 7.98 (dd、J = 8.7 Hz、1.8 Hz、1 H)、7.91 (dd、J = 10.5 Hz、2.1 Hz、1 H)、7.42 (t、J = 8.4 Hz、1 H)、6.16 (brs、1 H)、3.19 (q、J = 3 Hz、2 H)、2.72 - 2.68 (m、2 H)、2.57 - 2.50 (m、4 H)、1.17 (t、J = 7.2 Hz、3 H)。

20

30

【0571】

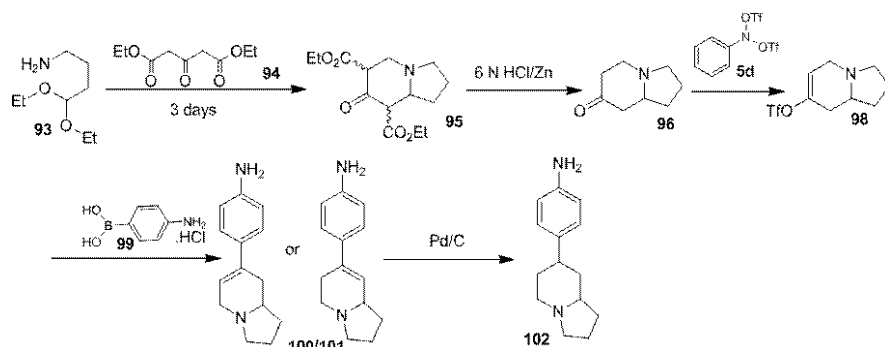
工程7：4-(1-エチルピペリジン-4-イル)-3-フルオロアニリン(92)の合成

化合物91 (2.8 g、11.2 mmol)と10%のPd/C (1 g)の混合物がメタノール(100 mL)に入ったものを、40 psiのH₂下、室温で3時間攪拌した。反応混合物を濾過し、濾液を濃縮し、92を淡い黄色固体として得た(2.5 g、89%)。¹H NMR (300 MHz、CDCl₃) ppm 7.00 (d、J = 8.4 Hz、1 H)、6.41 (dd、J = 8.4 Hz、2.4 Hz、1 H)、6.35 (dd、J = 12 Hz、2.4 Hz、1 H)、3.63 (brs、2 H)、3.06 - 3.02 (m、2 H)、2.78 - 2.68 (m、1 H)、2.46 (q、J = 7.2 Hz、2 H)、2.05 - 1.96 (m、2 H)、1.79 - 1.71 (m、4 H)、1.10 (t、J = 7.2 Hz、3 H)。

40

【0572】

中間体102：4-(オクタヒドロインドリジン-7-イル)アニリンの合成



【0573】

10

工程1：7-オキソオクタヒドロインドリジン6，8-ジカルボン酸ジエチル（95）の合成

化合物93（100g、0.625mol）、800mLのエタノール及び0.15g（0.45mmol）のヘリアンチン（メチルオレンジ）を混合した。攪拌混合物に、225mLの希塩酸（2.74M）をゆっくりと添加し、続いて45.8mL（0.625mol）のホルムアルデヒド溶液、124.8g（0.625mol）の化合物94及び150mLのエタノールを添加した。混合物を室温で3日間攪拌した。混合物を真空で約500mLまで濃縮した。混合物を氷浴で冷却し、1NのNaOH（625mL）を添加し、油性固体を分離した。水層を分離し、残留物をエーテル（250mL）で磨り潰した。30分後、沈殿物を濾過により収集し、エーテル（2×60mL）で洗浄し、真空で乾燥し、淡い黄色固体として95を得た（110g、62%）。LCMS：m/z 284（M+1）⁺。

20

【0574】

工程2：ヘキサヒドロインドリジン-7（1H）-オン（96）の合成

110g（0.389mol）の化合物95の6MのHCl溶液1000mLを、1gの垂鉛末と共に、油浴において4時間還流した。攪拌溶液を氷浴で冷却し、20%のアンモニア水をゆっくりと添加して中和した。溶液をCHCl₃（6×60mL）で抽出した。有機層をNa₂SO₄で乾燥し、濾過し、濃縮した。残留物を減圧下、110-120で希釈し、無色の油として96を得た（18g、33%）。¹H NMR（400MHz、CDCl₃）ppm：1.61-1.49（m、1H）、1.91-1.78（m、1H）、2.00-1.97（m、2H）2.39-2.23（m、5H）2.56-2.53（m、2H）3.18-3.17（m、1H）、3.35-3.32（m、1H）。

30

【0575】

工程3：1，2，3，5，8，8a-ヘキサヒドロインドリジン-7-イル-トリフルオロメタンスルホナート（98）の合成

LiHMDS（THFに1M、155mL）を、化合物96（18.0g、129mmol）と化合物5d（51g、142.4mmol）のTHF溶液（500mL）に、N₂下で、-78で滴下した。反応混合物を-78で2時間攪拌した。ついで、反応物を20時間室温まで温めた。反応混合物を飽和塩化アンモニウム（4mL）でクエンチし、酢酸エチル（50mL）で希釈し、Na₂SO₄で乾燥した。混合物を濾過し、濃縮し、更なる精製をすることなく次の工程で使用される98を褐色油として得た（35g、100%）。LCMS：m/z 272（M+1）⁺。

40

【0576】

工程4：4-（1，2，3，5，8，8a-ヘキサヒドロインドリジン-7-イル）アニリン（100/101）の合成

化合物98（35g、129.2mmol）、99（33.6g、194mmol）、Pd（dppf）Cl₂（6.7g、6.46mmol、5mol%）及びNa₂CO₃（27.4g、258.4mmol）のジオキサン/H₂O溶液（400mL、3：1）を、N₂下、90で18時間攪拌した。反応混合物を濃縮乾固させ、DCM（200m

50

L)で希釈し、濾過した。残留物をDCM(40 mL)で洗浄し、ついで、有機層を1 NのHCl(60 mL)で酸性化させた。混合物を室温で15分攪拌した。水層を1 NのNaOH水で中和し、DCM(3×20 mL)で抽出した。有機層を合わせ、Na₂SO₄で乾燥し、濾過し、濃縮し、異性体の混合物として100/101を得た(10 g、36%)。¹H NMR(300 MHz、CDCl₃) ppm: 7.21(dd、J=6.6 Hz、2.1 Hz、2 H)、6.63(dd、J=6.6 Hz、2.1 Hz、2 H)、5.94-5.93(m、1 H) 3.68-3.61(m、3 H) 3.22-3.19(td、J=8.4 Hz、2.4 Hz、1 H) 2.91-2.86(m、1 H)、2.64-2.59(m、1 H)、2.32-2.24(m、2 H)、2.22-2.16(m、1 H)、2.13-2.02(m、1 H)、1.90-1.76(m、2 H)、1.55-1.52(m、1 H)。

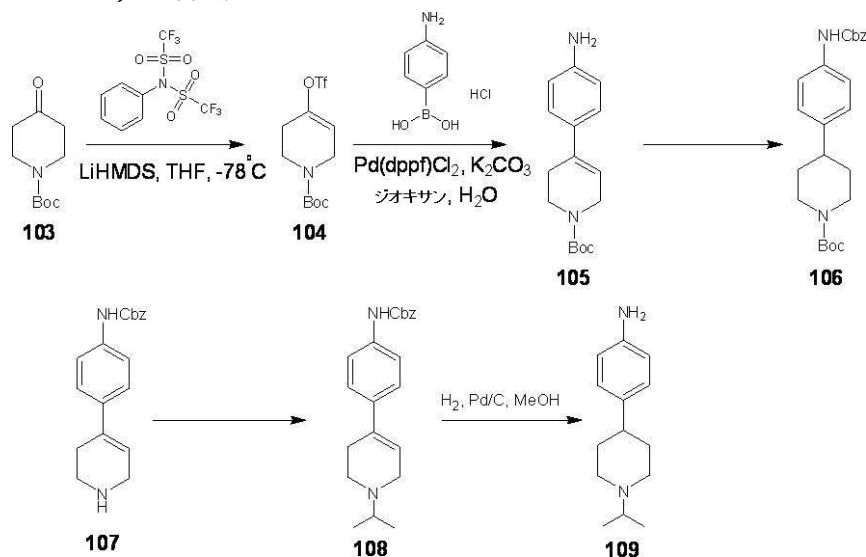
【0577】

工程5: 4-(オクタヒドロインドリジン-7-イル)アニリン(102)の合成

化合物100/101(5 g、23.15 mmol)と10% Pd/C(1 g)の混合物がメタノール(100 mL)に入ったものを、40 psiのH₂下、室温で16時間攪拌した。残留物を濾過し、濾液を濃縮し、102を淡い黄色固体として得た(5 g、100%)。LCMS m/z 217(M+1)⁺。

【0578】

中間体106及び109: 4-(4-アミノフェニル)ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル(106)及び4-(1-イソプロピルピペリジン-4-イル)アニリン(109)の合成



【0579】

工程1: 4-トリフルオロメタンスルホニルオキシ-3,6-ジヒドロ-2H-ピリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル(104)の合成

LiHMDS(1 M、301 mL、0.301 mol)を、4-オキシ-ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル(50 g、0.251 mol)とN,N-ビス(トリフルオロメチルスルホニル)アニリン(88.72 g、0.276 mol)のTHF溶液(乾燥、1 L)に、N₂下、-78で1時間かけてゆっくりと添加した。混合物を-78で2時間攪拌し、ついで、16時間かけてゆっくりと室温まで温めた。反応混合物をNH₄Cl飽和水溶液(1 L)でクエンチし、30以下の温度に保持した。混合物を室温で20分攪拌し、ついで有機層を分離した。水層をMTBE(2×300 mL)で抽出した。全ての有機層を合わせ、塩水(2×1 L)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、濾過し、減圧下、40以下の低温で濃縮し、所望の粗生成物104を得た(84 g)。LCMS m/z 276.0(M-55)⁺。

【0580】

工程 2 : 4 - (4 - アミノ - フェニル) - 3 , 6 - ジヒドロ - 2 H - ピリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル (105) の合成

4 - トリフルオロメタンスルホニルオキシ - 3 , 6 - ジヒドロ - 2 H - ピリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル 104 (84 g、0.251 mol) のジオキサン / H₂O 溶液 (v : v = 3 : 1、1000 mL) に、4 - アミノフェニルボロン酸塩酸塩 (46 g、0.266 mol)、K₂CO₃ (103 g、0.753 mol) 及び Pd (dppf) Cl₂ (12 g) を N₂ 下で添加した。混合物を N₂ 下、80 - 90 °C で 16 時間攪拌した。混合物を室温まで冷却し、濾過し、固体を酢酸エチル (300 mL) で洗浄した。全ての濾液を合わせ、水 (500 mL) で希釈し、減圧下で濃縮し、ついで、DCM (5 × 300 mL) で抽出した。有機層を合わせ、Na₂SO₄ で乾燥し、濾過し、濃縮した。粗物質をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し (PE / EtOAc = 20 : 1 → 10 : 1)、35 g の化合物 105 を得た (51%)。LCMS m/z 275 (M + 1)⁺。

【 0581 】

工程 3 : 4 - (4 - ベンジルオキシカルボニルアミノ - フェニル) - 3 , 6 - ジヒドロ - 2 H - ピリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル (106) の合成

4 - (4 - アミノ - フェニル) - 3 , 6 - ジヒドロ - 2 H - ピリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル (10 g、36.5 mmol) のトルエン溶液 (200 mL) に、NaOH (2.2 g、54.7 mmol) 水 (100 mL) を添加した。混合物を 0 °C まで冷却し、CbzCl (6.2 g、36.5 mmol) 滴で処理した。混合物を室温で 16 時間攪拌した。有機層を分離し、水層を EtOAc (3 × 100 mL) で抽出した。有機層を合わせ、Na₂SO₄ で乾燥し、濾過し、濃縮し、所望の化合物 106 を得た (14.89 g、96%)。LCMS m/z 309 (M - 99)⁺。

【 0582 】

工程 4 : [4 - (1 , 2 , 3 , 6 - テトラヒドロ - ピリジン - 4 - イル) - フェニル] - カルバミン酸ベンジルエステル (107) の合成

4 - (4 - ベンジルオキシカルボニルアミノ - フェニル) - 3 , 6 - ジヒドロ - 2 H - ピリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル (28.7 g、0.07 mmol) の TFA / DCM 溶液 (v : v = 1 : 4、500 mL) を室温で 3 時間攪拌した。混合物を 0 °C まで冷却し、pH を 5 M の NaOH を用いて pH 8 - 9 に調節した。混合物を DCM / MeOH (v : v = 10 : 1、200 mL) で 2 回抽出した。有機層を合わせ、Na₂SO₄ で乾燥し、濾過し、濃縮し、所望の化合物 107 を得た (21.6 g、93%)。LCMS m/z 309 (M + 1)⁺。

【 0583 】

工程 5 : [4 - (1 - イソプロピル - 1 , 2 , 3 , 6 - テトラヒドロ - ピリジン - 4 - イル) - フェニル] - カルバミン酸ベンジルエステル (108) の合成

[4 - (1 , 2 , 3 , 6 - テトラヒドロ - ピリジン - 4 - イル) - フェニル] - カルバミン酸ベンジルエステル (4.5 g、14.46 mmol)、K₂CO₃ (3 g、21.9 mmol) の MeCN 溶液 (50 mL) に、2 - ヨード - プロパン (2.5 g、14.46 mmol) を添加した。混合物を 16 時間 50 °C まで加熱し、ついで、室温まで冷却し、濾過し、濃縮し、粗生成物を得た。化合物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (PE / EtOAc = 10 : 1 → 1 : 1) により精製し、所望の化合物 108 を得た (2.5 g、50%)。LCMS m/z 351 (M + 1)⁺。

【 0584 】

工程 6 : 4 - (1 - イソプロピル - ピペリジン - 4 - イル) - フェニルアミン (109) の合成

[4 - (1 - イソプロピル - 1 , 2 , 3 , 6 - テトラヒドロ - ピリジン - 4 - イル) - フェニル] - カルバミン酸ベンジルエステル (2.5 g、7.14 mmol) の MeOH 溶液 (200 mL) に Pd / C (0.5 g) を添加した。混合物を、平均圧 40 psi の H₂ 下、16 時間攪拌した。混合物を濾過し、濃縮し、所望の化合物 109 (1.4 g、

10

20

30

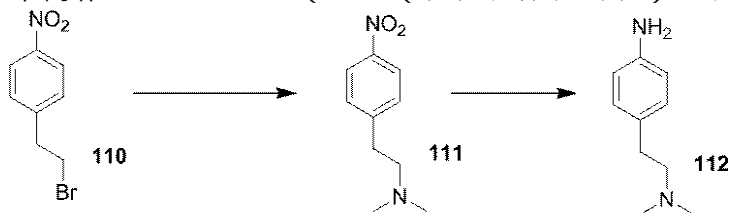
40

50

90%)を得た。LCMS: m/z 219 ($M+1$)⁺。

【0585】

中間体112: 4-(2-(ジメチルアミノ)エチル)アニリンの合成



工程1: N,N-ジメチル-2-(4-ニトロフェニル)エタンアミン(111)の合成

1-(2-ブロモエチル)-4-ニトロベンゼン(9.2g、40mmol)、ジメチルアミン塩酸塩(6.52g、80mmol)及び K_2CO_3 (11g、2当量)の混合物を、100mLのMeOHにおいて、3時間還流した。この混合物を濾過し、濾液を蒸発させた。粗生成物をシリカゲルカラム(PE:酢酸エチル=1:1)により精製し、黄色油として5.5gの標的を得た(71%)。化合物を更に精製することなく次の反応に使用した。¹H NMR(300MHz、 $CDCl_3$)ppm: 8.14(dd、 $J=9.3$ Hz、2.4Hz、2H)、7.36(dd、 $J=9.3$ Hz、2.4Hz、2H)、2.87(t、 $J=6$ Hz、2H)、2.56(t、 $J=6$ Hz、2H)、2.28(s、6H)。

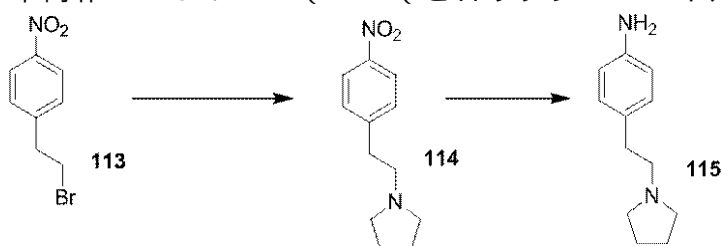
【0586】

工程2: 4-(2-(ジメチルアミノ)エチル)アニリン(112)の合成

N,N-ジメチル-2-(4-ニトロフェニル)エタンアミン111(5.5g、0.028mol)と1gのPd/Cの混合物を、 H_2 下、45psiで16時間、500mLのMeOHにおいて攪拌した。この混合物を濾過し、白色固体として112を得た(4g、86%)。¹H NMR(300MHz、 $CDCl_3$)ppm: 7.00(d、 $J=8.4$ Hz、2H)、6.63(d、 $J=8.4$ Hz、2H)、3.55(m、2H)、2.69-2.64(m、2H)、2.49-2.43(m、2H)、2.27(s、6H)。

【0587】

中間体115: 4-(2-(ピロリジン-1-イル)エチル)アニリンの合成



工程1: 1-(4-ニトロフェネチル)ピロリジン(114)の合成

1-(2-ブロモエチル)-4-ニトロベンゼン(2g、8.69mmol)とピロリジン(1.85g、26.08mmol)の混合物を、20mLのMeOHにおいて3時間還流した。この混合物を濾過し、蒸発させた。粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(PE:酢酸エチル=1:1)により精製し、黄色油として1.9gの114を得た(99%)。¹H NMR(400MHz、 $CDCl_3$)ppm: 8.16(dd、 $J=24.8$ Hz、8.4Hz、2H)、7.38(dd、 $J=24.8$ Hz、8.4Hz、2H)、2.95-2.91(m、2H)、2.75-2.71(m、2H)、2.58-2.50(m、4H)、1.85-1.79(m、4H)。

【0588】

工程2: 4-(2-(ピロリジン-1-イル)エチル)アニリン(115)の合成

1-(4-ニトロフェネチル)ピロリジン114(1.9g、8.64mmol)と500mgのPd/Cの混合物を、 H_2 下、45psiで16時間、100mLのMeOH

10

20

30

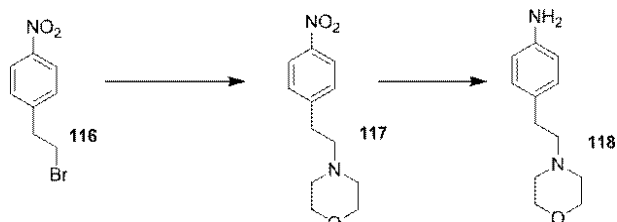
40

50

において攪拌した。この混合物を濾過し、白色固体として115を得た(1.6g、98%)。¹H NMR (400 MHz、CDCl₃) ppm: 7.07 (dd、J = 15.6 Hz、8.4 Hz、2H)、6.67 (dd、J = 15.6 Hz、8.4 Hz、2H)、3.58 (br s、2H)、2.77 - 2.71 (m、2H)、2.69 - 2.60 (m、2H)、2.59 - 2.56 (m、4H)、1.867 - 1.80 (m、4H)。

【0589】

中間体118: 4-(2-モルホリノエチル)アニリンの合成



工程1: 4-(4-ニトロフェネチル)モルホリン(117)の合成

1-(2-プロモエチル)-4-ニトロベンゼン(2g、8.69 mmol)とモルホリン(2.27g、26.08 mmol)の混合物を、20 mLのMeOHにおいて、18時間還流した。この混合物を濾過し、蒸発させた。粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(PE:酢酸エチル=1:1)により精製し、黄色油として117を得た(2g、98%)。¹H NMR (400 MHz、CDCl₃) ppm: 8.18 (d、J = 8.8 Hz、2H)、7.40 (d、J = 8.8 Hz、2H)、3.76 - 3.72 (m、4H)、2.94 - 2.91 (m、2H)、2.71 - 2.63 (m、2H)、2.55 - 2.46 (m、4H)。

【0590】

工程2: 4-(2-モルホリノエチル)アニリン(118)の合成

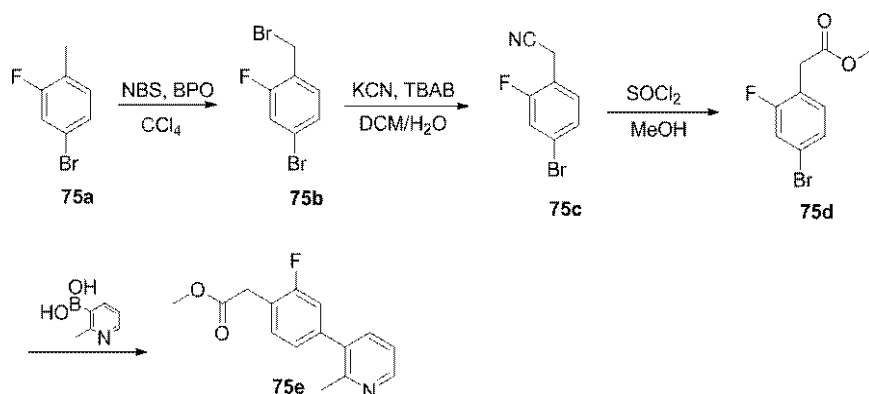
4-(4-ニトロフェネチル)モルホリン117(2g、8.46 mmol)と500 mgのPd/Cの混合物を、H₂下、45 psiで16時間、100 mLのMeOHにおいて攪拌した。この混合物を濾過し、白色固体として118を得た(1.9g、定量的収率)。¹H NMR (300 MHz、CDCl₃) ppm: 6.99 (d、J = 9 Hz、2H)、6.62 (d、J = 9 Hz、2H)、3.73 (m、4H)、3.60 (br s、2H)、2.70 - 2.65 (m、2H)、2.54 - 2.47 (m、6H)。

【0591】

酢酸フェニル誘導体の付加的な実施例

酢酸フェニルアナログを、中間体75の合成で概説した方法を使用して合成した。付加的な実施例を中間体75eの実施例で概説する。

中間体75e: 2-(2-フルオロ-4-(2-メチルピリジン-3-イル)フェニル)酢酸メチルの合成



【0592】

工程1: 4-プロモ-1-(プロモメチル)-2-フルオロベンゼン(75b)の合成

4-プロモ-2-フルオロ-1-メチルベンゼン(6g、31.75 mmol)のCCl₄(50 mL)溶液に、NBS(6.22g、34.94 mmol)とBPO(384

10

20

30

40

50

mg、1.59 mmol)を窒素下で添加し、反応混合物を80 で15時間攪拌した。混合物を水で洗浄し、DCM (2 × 50 mL)で抽出した。合わせた層を塩水 (100 mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、濃縮し、75b (9 g)を得、更なる精製をすることなく次の工程で使用した。LCMS m/z 269 (M+1)⁺。

【0593】

工程2：2-(4-プロモ-2-フルオロフェニル)アセトニトリル(75c)の合成
4-プロモ-1-(プロモメチル)-2-フルオロベンゼン(9 g、粗物)のDCM (50 mL)及びH₂O (50 mL)溶液に、KCN (6.56 g、100.74 mmol)及びTBAH (1 g)を添加し、室温で15時間攪拌した。混合物を水で洗浄し、DCM (2 × 50 mL)で抽出した。合わせた層を塩水 (100 mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、濃縮し、75c (7 g)を得、更なる精製をすることなく次の工程で使用した。LCMS m/z 214 (M+1)⁺。

10

【0594】

工程3：2-(4-プロモ-2-フルオロフェニル)酢酸メチル(75d)の合成
2-(4-プロモ-2-フルオロフェニル)アセトニトリル(7 g、粗物)のMeOH (50 mL)溶液に、SOCl₂ (35 mL)を0 で滴下した。混合物を室温で15時間攪拌した。溶媒を除去した。残留物を水で洗浄し、EtOAc (3 × 50 mL)で抽出した。合わせた層を塩水 (50 mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、濃縮した。残留物をシリカゲルにおけるカラムクロマトグラフィーにより精製し、0-10%の石油エーテルにEtOAcが入ったもので溶出させ、所望の生成物を得た(5 g、68%)。LCMS m/z 247 (M+1)⁺。

20

【0595】

工程4：2-(2-フルオロ-4-(2-メチルピリジン-3-イル)フェニル)酢酸メチル(75e)の合成

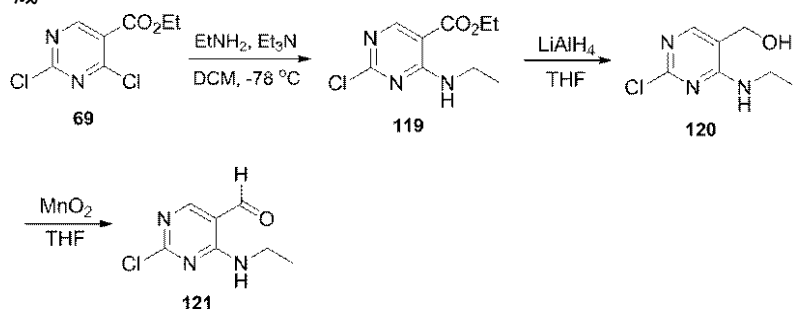
2-(4-プロモ-2-フルオロフェニル)酢酸メチル(1 g、4.05 mmol)のトルエン/THF/H₂O溶液(15 mL、v/v/v=2/2/1)に、2-メチルピリジン-3-イルボロン酸(870 mg、3.97 mmol)、AcOK (790 mg、8.05 mmol)及びPdCl₂(dppf)(222 mg、0.31 mmol)を、窒素下で添加した。反応混合物を90 で15時間攪拌した。反応混合物を濾過し、濾液を水で洗浄し、EtOAc (2 × 10 mL)で抽出した。合わせた層を塩水で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、濃縮した。残留物をシリカゲルにおけるカラムクロマトグラフィーにより精製し、0-10%の石油エーテルにEtOAcが入ったもので溶出させ、所望の生成物を得た(0.9 g、86%)。LCMS m/z 260 (M+1)⁺。

30

【0596】

付加的なアルデヒド中間体：

中間体121：2-クロロ-4-(エチルアミノ)ピリミジン-5-カルバルデヒドの合成



40

【0597】

工程1：2-クロロ-4-(エチルアミノ)ピリミジン-5-カルボン酸エチル(119)の合成

エチルアミン(10.2 g、0.226 mol)に、2,4-ジクロロピリミジン-5-カルボン酸エチル(50 g、0.226 mol)とEt₃N(22.9 g、0.226

50

mol) の DCM 溶液 (500 mL) を、 -78°C で滴下した。反応物を -78°C で 3 時間攪拌し、ついで、2, 4 - ジクロロピリミジン - 5 - カルボン酸エチルが消費されるまで、 -30°C まで温めた。有機層を水で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥し、濃縮し、白色固体として 119 を得た (50 g)。化合物を更なる精製をすることなく次の工程で使用した。LCMS m/z 230 ($M+1$)⁺。

【0598】

工程 2 : (2 - クロロ - 4 - (エチルアミノ)ピリミジン - 5 - イル)メタノール (120) の合成

LiAlH_4 (12.39 g、0.326 mol) の無水 THF 懸濁液 (400 mL) を、 0°C まで冷却した。上述した懸濁液に 2 - クロロ - 4 - (エチルアミノ)ピリミジン - 5 - カルボン酸エチル (50 g) の無水 THF 懸濁液 (100 mL) を滴下し、温度を 10°C 以下に保持した。反応物を $5 - 10^{\circ}\text{C}$ で 2 時間攪拌し、水でクエンチした。混合物を濾過し、濾液を濃縮し、白色固形物として 120 を得た (35 g)。化合物を更なる精製をすることなく次の工程で使用した。LCMS m/z 188 ($M+1$)⁺。

10

【0599】

工程 3 : 2 - クロロ - 4 - (エチルアミノ)ピリミジン - 5 - カルバルデヒド (121) の合成

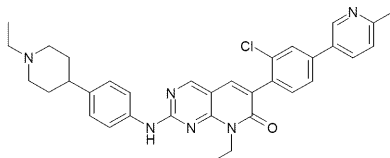
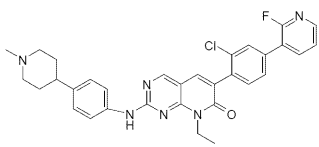
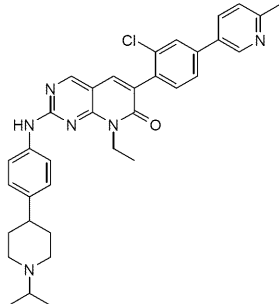
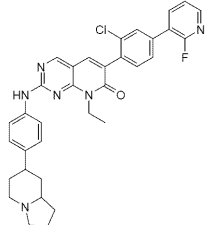
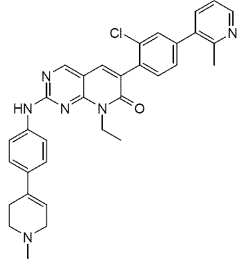
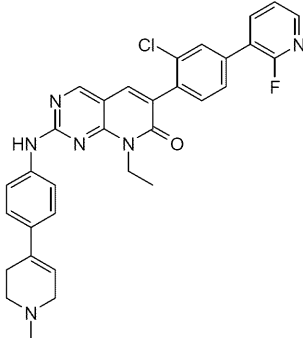
MnO_2 (175 g) を (2 - クロロ - 4 - (エチルアミノ)ピリミジン - 5 - イル)メタノール (35 g) の THF 溶液 (400 mL) に添加した。混合物を 40°C で 3 時間攪拌した。混合物を濾過し、濾液を濃縮し、シリカゲルにおけるカラムクロマトグラフィー (PE : 酢酸エチル = 10 : 1) により精製し 121 を得た (22 g)。LCMS m/z 186 ($M+1$)⁺。

20

【0600】

実施例 135 - 217 :

以下の表に概説する化合物を、実施例 134 の方法を使用し、適切なアニリン D、適切なアルデヒド A、及び適切な酢酸フェニル中間体 B を用いて合成した。

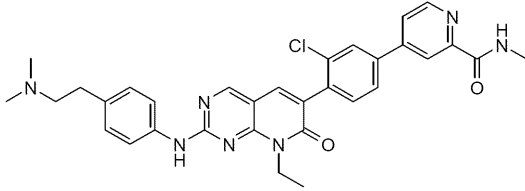
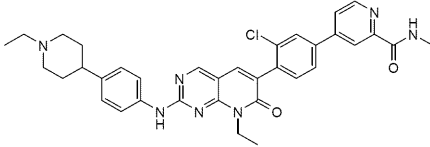
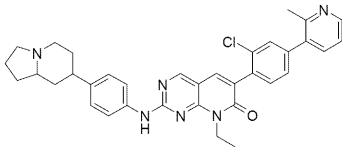
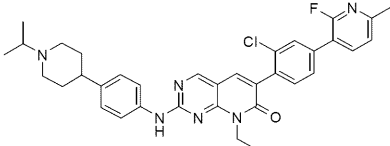
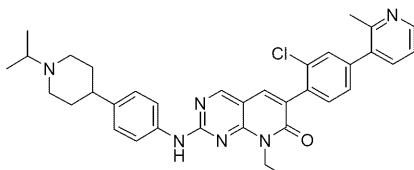
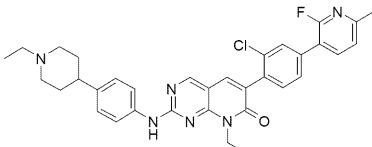
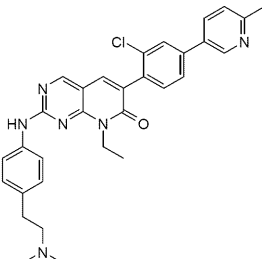
実施例	構造	MW	LCMS 法	LCMS イオン	Rt
135		579.2	D	579	0.90
136		569.1	E	569	1.01
137		593.2	E	593	2.17
138		595.1	E	595	3.06
139		563.1	E	563	1.97
140		567.1	E	567	2.94

10

20

30

40

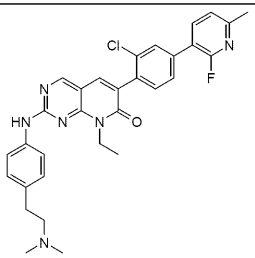
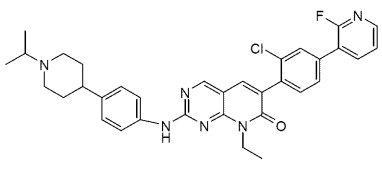
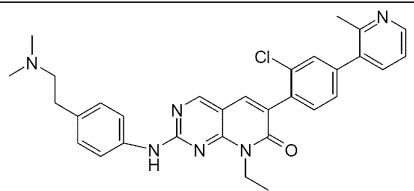
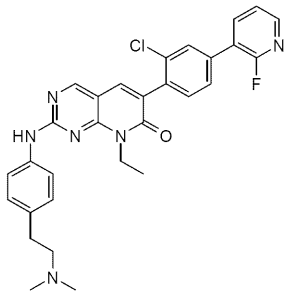
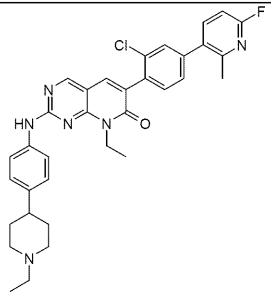
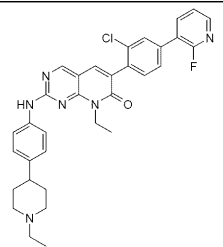
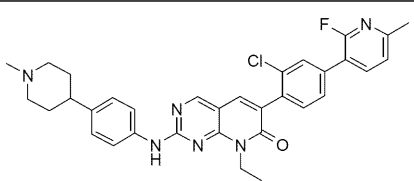
141		582.1	E	584	2.60
142		622.2	E	624	0.99
143		591.2	E	591	2.01
144		611.2	E	307	3.26
145		593.2	E	594	1.92
146		597.1	E	597	3.18
147		539.1	E	539	2.02

10

20

30

40

148		557.1	E	557	3.11
149		597.1	F	597	3.32
150		539.1	E	539	1.77
151		543.0	E	543	2.75
152		597.1	E	579	3.11
153		583.1	E	583	2.96
154		583.1	E	583	3.07

10

20

30

40

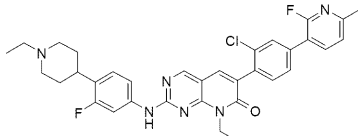
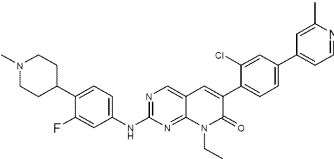
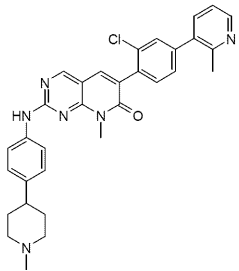
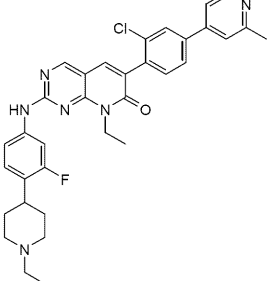
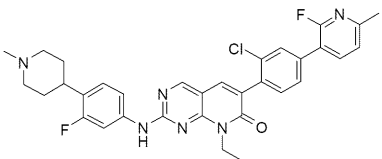
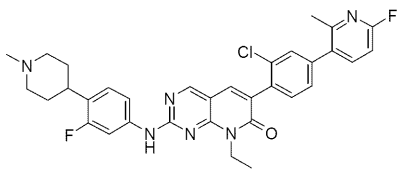
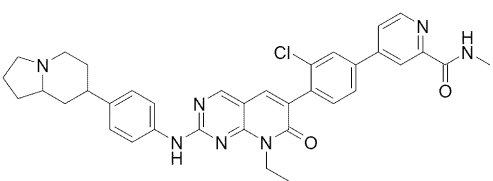
155		583.1	E	585	2.09
156		587.1	E	587	3.03
157		583.1	D	583	2.37
158		597.1	E	599	2.18
159		597.1	E	598	2.12
160		583.1	E	583	3.04
161		601.1	E	601	3.11

10

20

30

40

162		615.1	E	615	3.31
163		583.1	E	583	2.09
164		551.1	E	552	1.81
165		597.1	E	599	2.16
166		601.1	E	601	3.24
167		601.1	E	601	3.17
168		634.2	E	635	2.85

10

20

30

40

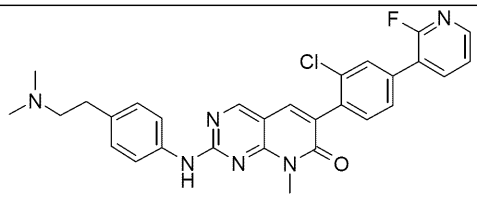
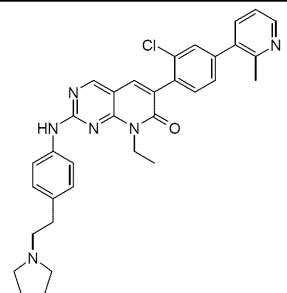
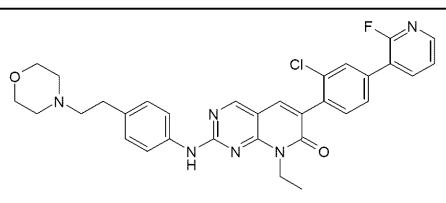
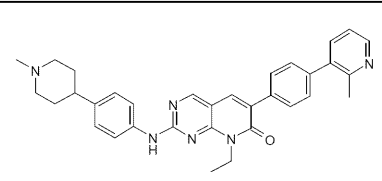
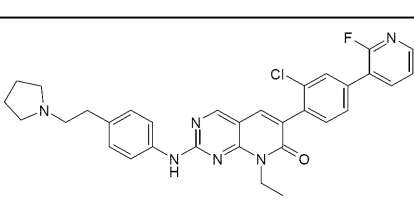
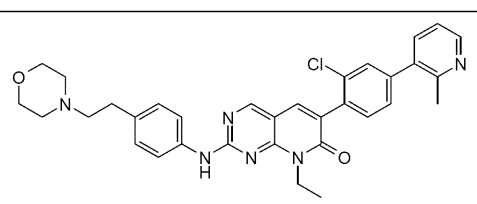
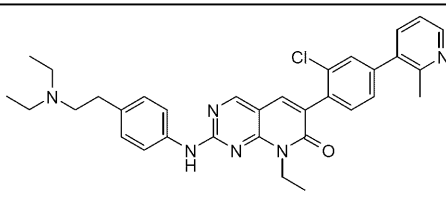
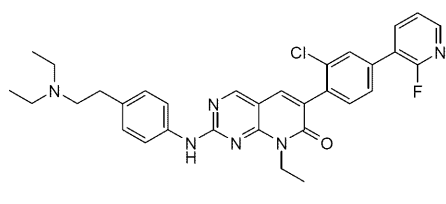
169		525.1	E	263	1.61
170		591.2	D	296	2.45
171		591.2	D	296	2.43
172		565.1	D	565	2.17
173		594.1	D	596	2.96
174		568.1	D	568	2.86
175		555.1	E	555	3.33

10

20

30

40

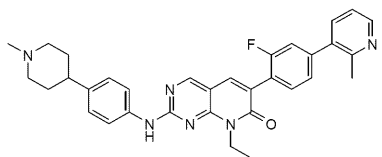
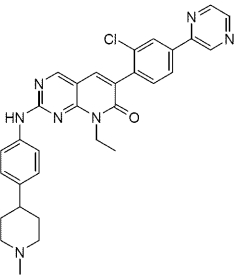
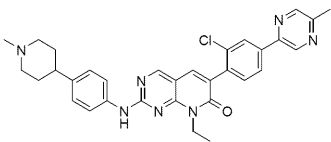
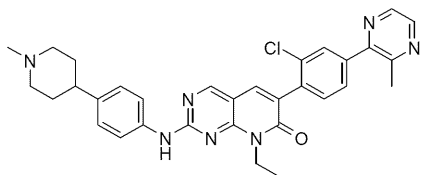
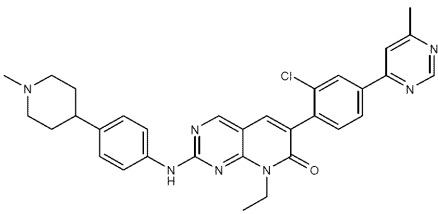
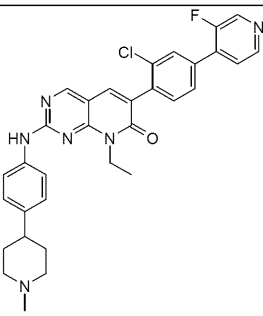
176		529	E	529	2.15
177		565.1	D	565	2.19
178		585.1	D	585	3.15
179		530.7	E	531	2.05
180		569.1	E	569	3.51
181		581.1	D	581	2.08
182		567.1	D	567	2.34
183		571.1	D	571	3.36

10

20

30

40

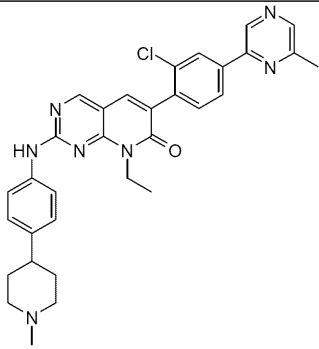
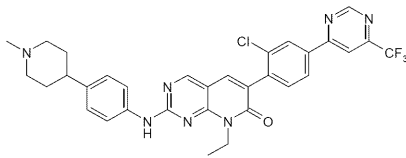
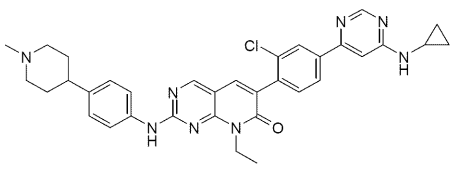
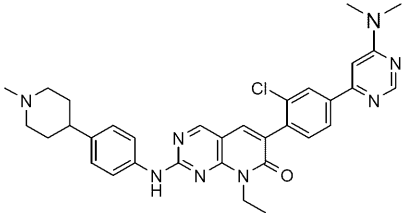
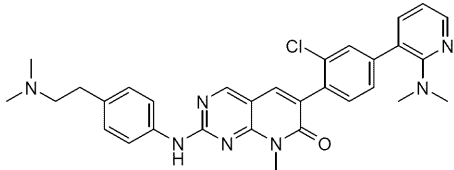
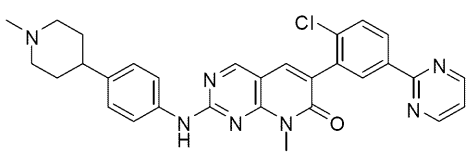
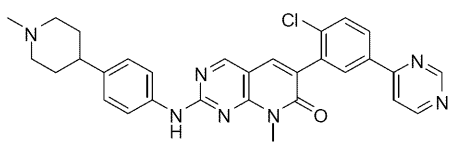
184		548.7	E	549	1.79
185		552.1	E	552	3.23
186		566.1	G	567	2.84
187		566.1	G	566	2.68
188		566.1	H	568	2.85
189		569.1	J	285	2.98

10

20

30

40

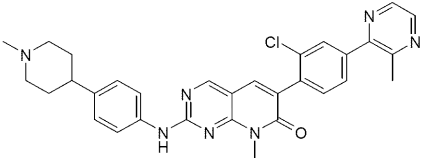
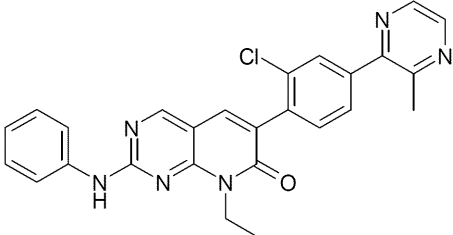
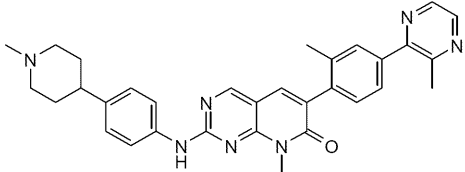
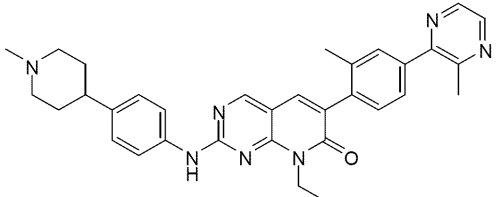
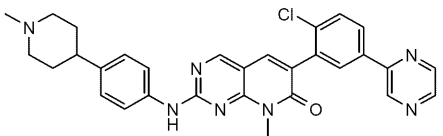
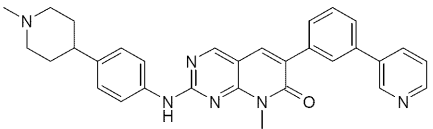
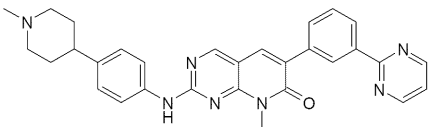
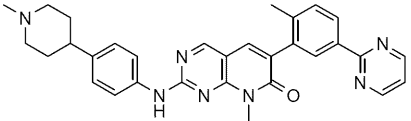
190		566.1	J	567	3.06
191		620.1	G	620	3.54
192		607.2	G	608	2.33
193		595.2	H	595	2.08
194		554.1	J	278	2.04
195		540.1	H	270	2.60
196		540.1	H	270	2.48

10

20

30

40

197		552.1	G	552	2.69
198		468.9	G	469	4.21
199		531.7	G	532	2.61
200		545.7	G	546	2.73
201		538.1	G	538	2.66
202		502.6	G	503	1.93
203		503.6	G	504	2.60
204		517.6	G	519	2.60

10

20

30

40

205		537.1	G	269	2.02
206		608.1	D	608	0.98
207		537.1	G	269	2.02
208		580.1	G	582	2.94
209		544.7	G	545	2.26
210		594.1	G	594	2.15
211		580.1	G	581	2.16

10

20

30

40

212		516.7	G	518	1.93
213		608.1	G	608	2.61
214		537.1	G	538	2.27
215		581.1	G	582	2.11
216		594.1	G	595	2.44
217		608.1	G	609	2.59

10

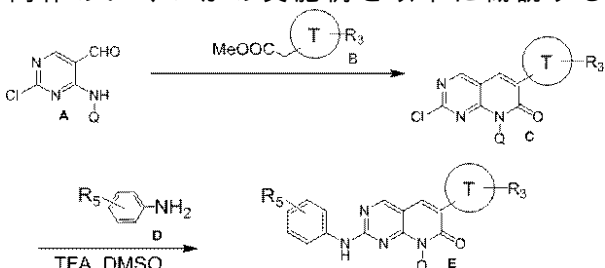
20

30

【0601】

実施例 218 - 235

以下に概説する化合物を、実施例 134 の一般的方法を使用し、適切なアニリン D、適切なアルデヒド A、及び適切な酢酸フェニル中間体 B を用いて合成した。酢酸フェニル中間体のいくつかの実施例を以下に概説する。

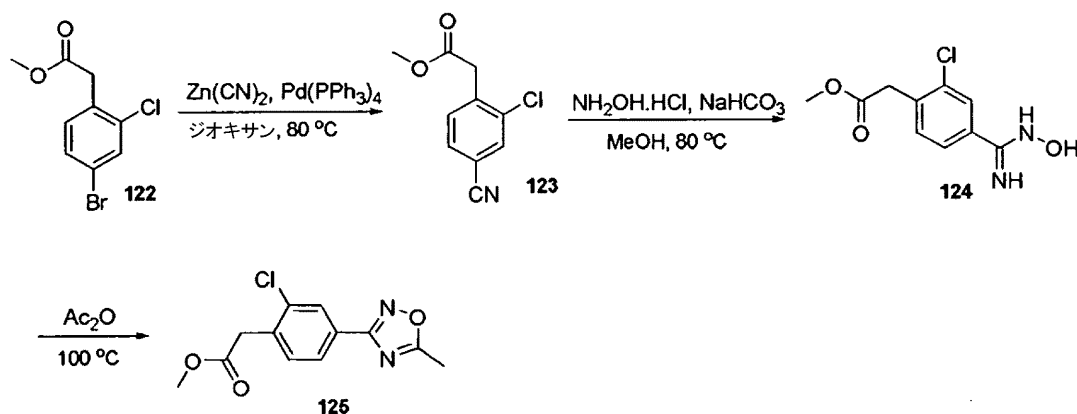


【0602】

中間体 125 : 2 - (2 - クロロ - 4 - (5 - メチル - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール 3

50

- イル) フェニル) 酢酸メチルの合成



10

【0603】

工程1: 2-(2-クロロ-4-シアノフェニル)酢酸メチル(123)の合成

2-(4-ブromo-2-クロロフェニル)酢酸メチル(20g、75.90mmol)のジオキサン溶液(250mL)にZn(CN)₂(6.68g、56.89mmol)とPd(PPh₃)₄(4.39g、3.80mmol)を、窒素下で添加した。反応混合物を80で15時間攪拌した。混合物を濾過し、濾液を水で洗浄し、EtOAc(2×100mL)で抽出した。合わせた層を塩水(100mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、濃縮した。残留物をシリカゲルにおけるカラムクロマトグラフィーにより精製し、石油エーテルに0-5%のEtOAcが入ったもので溶出させ、123を得た(13g、82%)。LCMS m/z 210(M+1)⁺。

20

【0604】

工程2: 2-(2-クロロ-4-(N-ヒドロキシカルバミドイル)フェニル)酢酸メチル(124)の合成

2-(2-クロロ-4-シアノフェニル)酢酸メチル(10g、47.70mmol)のMeOH溶液(150mL)に、NH₂OH·HCl(6.63g、95.41mmol)とNaHCO₃(12g、142.86mmol)を、窒素下で添加した。反応混合物を80で2時間攪拌した。溶媒を除去し、残留物を水で洗浄し、EtOAc(3×50mL)で抽出した。合わせた層を塩水(50mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、濃縮し、124(7g)を得、更なる精製をすることなく次の工程で使用した。LCMS m/z 243(M+1)⁺。

30

【0605】

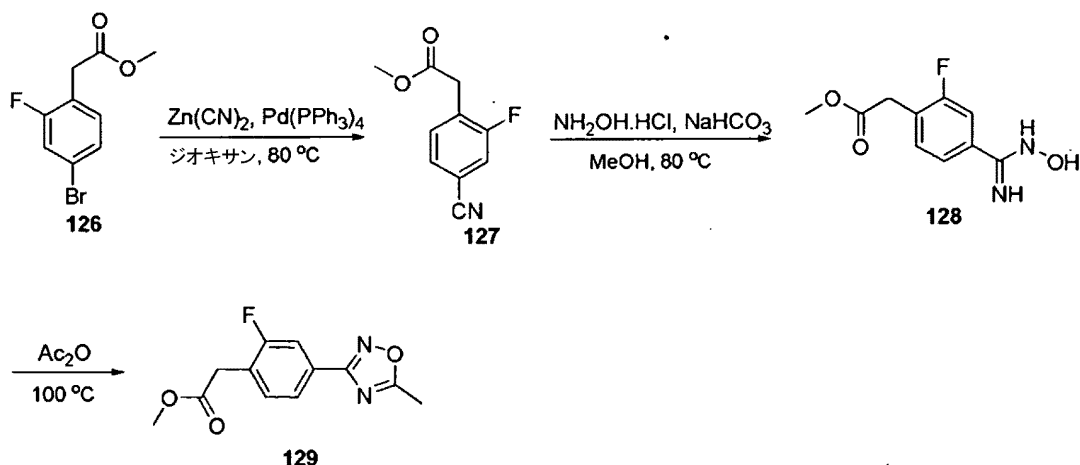
工程3: 2-(2-クロロ-4-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)フェニル)酢酸メチル(125)の合成

2-(2-クロロ-4-(N-ヒドロキシカルバミドイル)フェニル)酢酸メチル(7g、28.85mmol)のAc₂O溶液(50mL)を100で15時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、EtOAcに溶解し、水で洗浄した。水層をEtOAc(2×50mL)で更に抽出した。合わせた層を塩水(50mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、濃縮した。残留物をシリカゲルにおけるカラムクロマトグラフィーにより精製し、石油エーテルに0-10%のEtOAcが入ったもので溶出させ、所望の生成物125を得た(5.7g、74%)。LCMS m/z 267(M+1)⁺。

40

【0606】

中間体129: 2-(2-フルオロ-4-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)フェニル)酢酸メチル



10

【0607】

工程1：2-(4-シアノ-2-フルオロフェニル)酢酸メチル(127)の合成

2-(4-ブromo-2-フルオロフェニル)酢酸メチル(4g、16.19mmol)のジオキサン溶液(50mL)に、 Zn(CN)_2 (1.90g、16.18mmol)と $\text{Pd(PPh}_3)_4$ (935mg、0.81mmol)を、窒素下で添加した。反応混合物を80で15時間攪拌した。混合物を濾過し、濾液を水で洗浄し、EtOAc(2×50mL)で抽出した。合わせた層を塩水(50mL)で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥し、濃縮した。残留物をシリカゲルにおけるカラムクロマトグラフィーにより精製し、石油エーテルに0-5%のEtOAcが入ったもので溶出させ、所望の生成物127を得た(1.5g、48%)。LCMS m/z 194 ($M+1$)⁺。

20

【0608】

工程2：2-(2-フルオロ-4-(N-ヒドロキシカルバミミドイル)フェニル)酢酸メチル(128)

2-(4-シアノ-2-フルオロフェニル)酢酸メチル(1.5g、7.77mmol)のMeOH溶液(15mL)に、 $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$ (1.10g、15.83mmol)と NaHCO_3 (2.0g、23.81mmol)を、窒素下で添加した。反応混合物を80で2時間攪拌した。溶媒を除去し、残留物を水で洗浄し、EtOAc(3×20mL)で抽出した。合わせた層を塩水(50mL)で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥し、濃縮し、所望の生成物(1.5g)を得、更なる精製をすることなく次の工程で使用した。LCMS m/z 227 ($M+1$)⁺。

30

【0609】

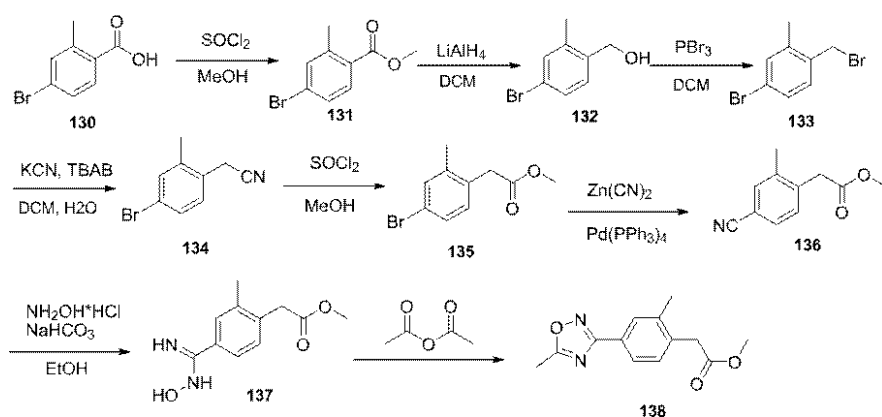
工程3：2-(2-フルオロ-4-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)フェニル)酢酸メチル(129)の合成

2-(2-フルオロ-4-(N-ヒドロキシカルバミミドイル)フェニル)酢酸メチル(1.5g、6.63mmol)の Ac_2O (20mL)溶液を、100で15時間攪拌した。混合物を濃縮乾固させた。残留物を水で洗浄し、EtOAc(2×20mL)で抽出した。合わせた層を塩水(30mL)で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥し、濃縮した。残留物をシリカゲルにおけるカラムクロマトグラフィーにより精製し、石油エーテルに0-5%のEtOAcが入ったもので溶出させ、所望の生成物を得た(1.4g、84%)。LCMS m/z 251 ($M+1$)⁺。

40

【0610】

中間体138：[2-メチル-4-(5-メチル-[1,2,4]オキサジアゾール3-イル)-フェニル]-酢酸メチルエステルの合成



10

【0611】

工程1：4-プロモ-2-メチル-安息香酸メチルエステル(131)の合成

4-プロモ-2-メチル安息香酸1h(10g)をSOCl₂(20mL)に添加した。混合物を還流して1時間攪拌し、濃縮し、MeOH(20mL)を0で添加した。溶液を濃縮した。残留物をDCMで溶解し、水で洗浄した。有機層を分離させ、Na₂SO₄で乾燥し、減圧下で濃縮し、ライトオレンジ油として化合物131を得た(10.7g)。化合物を更なる精製をすることなく次の反応で使用した。¹H NMR(400MHz、CDCl₃)ppm:7.79(d、J=8.4Hz、1H)、7.41(d、J=1.6Hz、1H)、7.39(dd、J=8.4Hz、1.6Hz、1H)、3.88(s、3H)。

20

【0612】

工程2：(4-プロモ-2-メチル-フェニル)-メタノール(132)の合成

4-プロモ-2-メチル安息香酸メチル131(10.64g)のDCM溶液に、LiAlH₄(3.8g)を0で添加した。反応混合物を室温で16時間攪拌した。水(40mL)を添加し、DCMで抽出した。有機層を分離し、Na₂SO₄で乾燥し、減圧下で濃縮し、ライトオレンジ油として(4-プロモ-2-メチル-フェニル)-メタノール132を得た(3.9g)。化合物を更なる精製をすることなく次の反応で使用した。LCMS m/z 183(M-17)⁺。

【0613】

工程3：4-プロモ-1-プロモメチル-2-メチル-ベンゼン(133)の合成

(4-プロモ-2-メチルフェニル)メタノール132(4g)のDCM溶液にPBr₃(5.42g)を0で添加した。混合物を室温で3時間攪拌した。DCMを添加し、pH~7になるまで、水とNaHCO₃で洗浄した。有機層を分離し、Na₂SO₄で乾燥し、減圧下で濃縮し、褐色油として4-プロモ-1-(プロモメチル)-2-メチルベンゼン133を得た(3.8g)。化合物を更なる精製をすることなく次の反応で使用した。¹H NMR(400MHz、CDCl₃)ppm:7.37(s、1H)、7.34(d、J=8Hz、1H)、7.20(d、J=8Hz、1H)、4.48(s、2H)、2.41(s、3H)。

30

【0614】

工程4：(4-プロモ-2-メチル-フェニル)-アセトニトリル(134)の合成

4-プロモ-1-(プロモメチル)-2-メチルベンゼン133(3.8)の、DCMと水との混合物の溶液に、TBABとKCN(2.94g)を0で添加した。混合物を室温で16時間攪拌した。DCMを添加し、混合物を水とNaHCO₃飽和水溶液で洗浄した。有機層を分離し、Na₂SO₄で乾燥し、減圧下で濃縮し、褐色油として2-(4-プロモ-2-メチルフェニル)アセトニトリル134を得た(2.9g)。化合物を更なる精製をすることなく次の反応で使用した。LCMS:m/z 210(M+1)⁺。

40

【0615】

工程5：(4-プロモ-2-メチル-フェニル)-酢酸メチルエステル(135)の合成

2-(4-プロモ-2-メチルフェニル)アセトニトリル134(2.9g)のMeO

50

H 溶液に、 SOCl_2 (5 mL) を 0 で添加した。混合物を室温で 16 時間攪拌した。DCM を添加し、 $\text{pH} \sim 7$ になるまで、水、 NaHCO_3 で洗浄した。有機層を分離し、 Na_2SO_4 で乾燥し、減圧下で濃縮し、褐色油とし (4 - ブロモ - 2 - メチル - フェニル) - 酢酸メチルエステル 135 を得た (1.9 g、58%)。化合物を更なる精製をすることなく次の反応で使用した。LCMS : m/z 243 ($M+1$)⁺。

【0616】

工程 6 : (4 - シアノ - 2 - メチル - フェニル) - 酢酸メチルエステル (136) の合成 (4 - ブロモ - 2 - メチル - フェニル) - 酢酸メチルエステル 135 (3.0) の 1, 4 - ジオキサン溶液に、 N_2 下、 ZnCN (1.73 g) と $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (2.89 g) を添加した。混合物を 100 で 16 時間攪拌した。濃縮後、化合物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、(4 - シアノ - 2 - メチル - フェニル) - 酢酸メチルエステル 136 を得た (1.39 g、60%)。LCMS : m/z 190 ($M+1$)⁺。

10

【0617】

工程 7 : [4 - (N - ヒドロキシカルバミミドイル) - 2 - メチル - フェニル] - 酢酸メチルエステル (137) の合成

(4 - シアノ - 2 - メチル - フェニル) - 酢酸メチルエステル 136 (1.39 g) と NaHCO_3 の EtOH 溶液に、 $\text{NH}_2\text{OH} \cdot \text{HCl}$ (1.85 g) を添加した。混合物を 2 時間還流した。混合物を濃縮し、残留物を DCM に溶解させ、水で洗浄した。有機層を分離し、 Na_2SO_4 で乾燥し、減圧下で濃縮し、褐色油として [4 - (N - ヒドロキシカルバミミドイル) - 2 - メチル - フェニル] - 酢酸メチルエステル 137 を得た (1.45 g、89%)。化合物を更なる精製をすることなく次の反応で使用した。¹H NMR (400 MHz、 CDCl_3) ppm : 8.50 (br s、1H)、7.45 (s、1H)、7.43 (d、 $J = 8 \text{ Hz}$ 、1H)、7.23 (d、 $J = 8 \text{ Hz}$ 、1H)、3.69 (s、3H)、3.66 (s、2H)、2.33 (s、3H)。

20

【0618】

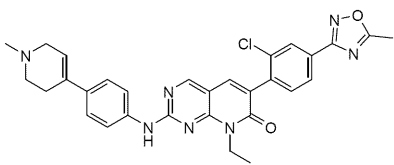
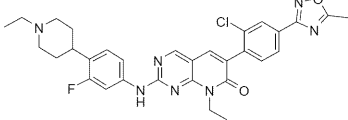
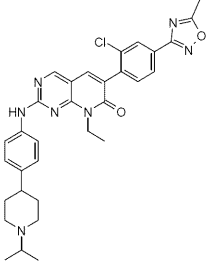
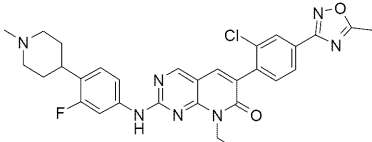
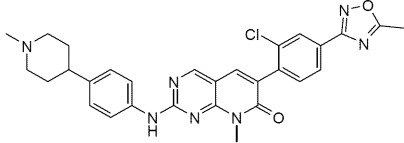
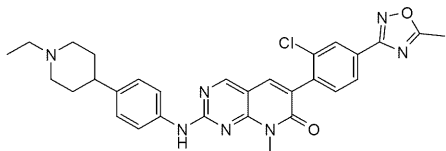
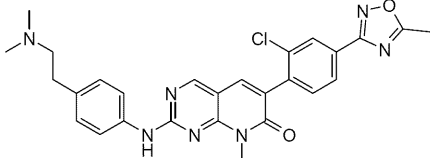
工程 8 : [2 - メチル - 4 - (5 - メチル - [1, 2, 4] オキサジアゾール - 3 - イル) - フェニル] - 酢酸メチルエステル (138) の合成

[4 - (N - ヒドロキシカルバミミドイル) - 2 - メチル - フェニル] - 酢酸メチルエステル 137 (1.45 g) を Ac_2O (5 mL) に溶解した。溶液を 2 時間還流した。混合物を蒸発させ、残留物を DCM に溶解させ、水で洗浄した。有機層を分離し、 Na_2SO_4 で乾燥し、減圧下で濃縮し、白色固体として [2 - メチル - 4 - (5 - メチル - [1, 2, 4] オキサジアゾール 3 - イル) - フェニル] - 酢酸メチルエステル 138 を得た (1.27 g、79%)。LCMS : m/z 247 ($M+1$)⁺。

30

【0619】

実施例 218 - 235

実施例	構造	MW	LCMS 法	LCMS イオン	Rt
218		554.1	E	554	2.82
219		588.1	E	588	2.96
220		584.1	E	584	2.95
221		574.1	E	574	2.93
222		542	D	542	3.02
223		556.1	D	556	3.09
224		516	D	516	2.88

10

20

30

40

225		556.1	E	556	3.38
226		521.6	D	522	3.07
227		572.1	E	572	3.28
228		535.7	F	536	2.94
229		521.6	G	522	2.73
230		539.6	D	540	3.09
232		570.1	D	571	2.84

10

20

30

40

233		530.0	D	531	2.64
234		582.1	D	583	3.31
235		558.1	D	559	3.27

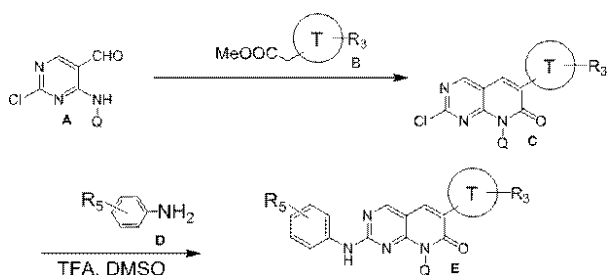
10

20

【0620】

実施例 236 - 241

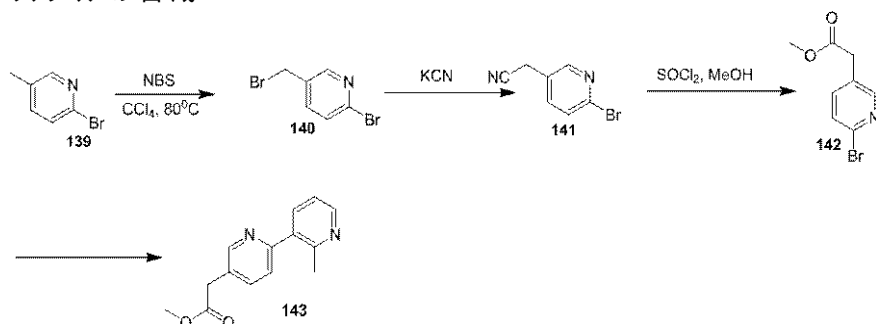
以下に概説する化合物を、実施例 134 の一般的方法を使用し、適切なアニリン D、適切なアルデヒド A、及び適切な酢酸フェニル中間体 B を用いて合成した。酢酸フェニル中間体のいくつかの実施例を以下に概説する。



30

【0621】

中間体 143 : (2'-メチル-[2,3']ピピリジニル-5-イル)-酢酸メチルエステルの合成



40

【0622】

工程 1 : 2 - プロモ - 5 - プロモメチル - ピリジン (140) の合成

2 - プロモ - 5 - メチル - ピリジン (20 g、116.96 mmol) の CCl_4 (200 mL) 溶液に、 N_2 下、NBS (21.56 g、122.80 mmol) と BPO (0.4 g、1%) を添加した。混合物を 80 で 16 時間攪拌し、ついで室温まで冷却し、濾過し、濃縮し、所望の粗化合物を得、次の工程で直接使用した。LCMS : m/z 252 ($M+1$)⁺。

50

【0623】

工程2：(6-プロモ-ピリジン-3-イル)-アセトニトリル(141)の合成

2-プロモ-5-プロモメチル-ピリジン140(29.4g、116.96mmol)とKCN(22g、350.88mmol)のDCM/水溶液(v:v=1:2、300mL)に、TBAB(3.77g、11.7mmol)を添加した。混合物を室温で16時間攪拌した。混合物をDCM(100mL)で希釈し、層を分離した。水層をDCM(3×200mL)で抽出し、有機層を合わせ、塩水(2×200mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、濾過し、濃縮し、粗生成物を得た。粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(PE/EtOAc=10:15:1)により精製し、化合物141を得た(12.2g、53%)。LCMS:m/z199(M+)⁺。

10

【0624】

工程3：(6-プロモ-ピリジン-3-イル)-酢酸メチルエステル(142)の合成

(6-プロモ-ピリジン-3-イル)-アセトニトリル141(12.2g、62.24mmol)のMeOH(50mL)溶液に、SOCl₂(11.2mL、155.6mmol)を、10分かけて室温で滴下した。混合物を室温で16時間攪拌し、濃縮乾固させ、水(150mL)で希釈し、DCM(3×200mL)で抽出した。有機層をNa₂SO₄で乾燥し、濾過し、粗生成物を得た。粗生成物をシリカゲルを用いたカラムクロマトグラフィー(PE/EtOAc=10:15:1)により精製し、所望の化合物を得た(12g、84%)。LCMS:m/z232(M+)⁺。

20

【0625】

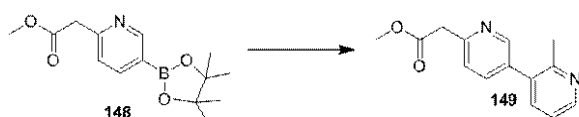
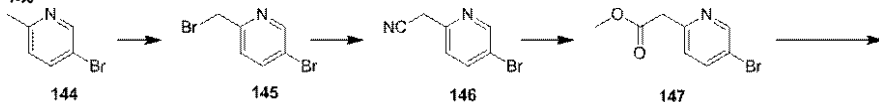
工程4：(2'-メチル-[2,3']ピリジニル-5-イル)-酢酸メチルエステル(143)の合成

(6-プロモ-ピリジン-3-イル)-酢酸メチルエステル142(500mg、2.17mmol)、2-メチル-3-(4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロラン-2-イル)-ピリジン(570mg、2.60mmol)及びCs₂CO₃(2.12g、6.51mmol)の混合物がトルエン/THF/水(v:v:v=2:2:1、10mL)に入ったものに、Pd(dppf)Cl₂(100mg)をN₂下で添加した。混合物を80℃で3時間攪拌し、ついで、室温まで冷却し、濾過した。濾液を水(10mL)で希釈し、EtOAc(3×20mL)で抽出した。有機層をNa₂SO₄で乾燥し、濾過し、濃縮し、粗生成物を得、シリカゲルを用いたカラムクロマトグラフィー(PE/EtOAc=10:15:12:1)により精製し、所望の化合物143を得た(306mg、76%)。LCMS:m/z243(M+)⁺。

30

【0626】

中間体149：2-(2'-メチル-3,3'-ビピリジン-6-イル)酢酸メチルの合成



40

【0627】

工程1：5-プロモ-2-(プロモメチル)ピリジン(145)の合成

5-プロモ-2-メチルピリジン(50g、292.4mmol)、BPO(7.0g、29mmol)及び2-プロモシクロペンタン-1,3-ジオン(56.8g、319mmol)のCCl₄(700mL)溶液をN₂下、90℃で15時間攪拌した。反応混合物を濾過し、濃縮し、145(49.6g)を得た。化合物を更に精製することなく次の反応で使用した。LCMS:m/z252(M+)⁺。

【0628】

50

工程 2 : 2 - (5 - プロモピリジン - 2 - イル) アセトニトリル (1 4 6) の合成

5 - プロモ - 2 - (プロモメチル) ピリジン (4 9 . 6 g 、 1 9 7 . 6 m m o l) 、 K C N (3 8 . 7 g 、 5 9 5 . 4 m m o l) 及び T B A B (4 . 5 g 、 1 4 . 0 m m o l) の D C M / H ₂ O (7 5 0 m l) 溶液を、室温で 1 5 時間攪拌した。反応混合物を H ₂ O (1 0 0 m l) で希釈し、D C M (3 × 7 0 m l) で抽出した。全ての有機層を合わせ、塩水 (2 × 5 0 m l) で洗浄し、Na ₂ S O ₄ で乾燥し、濾過し、濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して 1 4 6 を得た (2 6 . 2 g 、 6 8 % 収率) 。 L C M S m / z 1 9 7 (M + 1) ⁺。

【 0 6 2 9 】

工程 3 : 2 - (5 - プロモピリジン - 2 - イル) 酢酸メチル (1 4 7) の合成

2 - (5 - プロモピリジン - 2 - イル) アセトニトリル (2 6 . 2 g 、 1 3 5 . 0 m m o l) と S O C l ₂ (1 0 0 m l) の無水 M e O H 溶液 (1 5 0 m l) を、室温で 1 5 時間攪拌した。反応混合物を濃縮乾固させた。ついで、粗混合物を H ₂ O (1 0 0 m l) で希釈し、Na H C O ₃ 飽和水溶液で pH を 7 . 0 - 8 . 0 調整した。有機層を合わせ、塩水 (2 × 5 0 m l) で洗浄し、Na ₂ S O ₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮乾固させた。粗物質をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、所望の生成物を得た (1 7 . 6 g 、 5 7 % 収率) 。 L C M S m / z 2 3 0 (M + 1) ⁺ ; ¹ H N M R (4 0 0 M H z 、 C D C l ₃) p p m : 8 . 6 1 (d 、 J = 2 . 4 H z 、 1 H) 、 7 . 8 1 (d d 、 J = 8 H z 、 2 . 4 H z 、 1 H) 、 7 . 2 3 (d 、 J = 8 . 4 H z 、 1 H) 、 3 . 8 2 (s 、 2 H) 、 3 . 7 3 (s 、 3 H) 。

【 0 6 3 0 】

工程 4 : 2 - (5 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) ピリジン - 2 - イル) 酢酸メチル (1 4 8)

化合物 2 - (5 - プロモピリジン - 2 - イル) 酢酸メチル (1 g 、 4 . 3 5 m m o l) 、 4 , 4 , 4 ' , 4 ' , 5 , 5 , 5 ' , 5 ' - オクタメチル - 2 , 2 ' - ビ (1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン) (1 . 3 3 g 、 5 . 2 2 m m o l) 、 K O A c (8 5 0 m g 、 8 . 7 m m o l) 及び P d (d p p f) C l ₂ (1 0 0 m g) の混合物を、N ₂ 下で 1 8 時間、1 5 m l の乾燥ジオキサソニンにおいて加熱還流した。この混合物を濾過し、濾液を水 (2 0 m l) で希釈し、E t O A c (3 × 2 0 m l) で抽出し、有機層を Na ₂ S O ₄ で乾燥し、濾過し、濃縮し、1 4 8 (1 . 2 g) を得た。化合物を更に精製することなく次の反応で使用した。L C M S m / z 2 7 8 (M + 1) ⁺。

【 0 6 3 1 】

工程 5 : 2 - (2 ' - メチル - 3 , 3 ' - ビピリジン - 6 - イル) 酢酸メチル (1 4 9) の合成

2 - (5 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) ピリジン - 2 - イル) 酢酸メチル (1 . 2 g 、 4 . 6 m m o l) 、 K O A c (3 5 4 m g 、 3 . 6 m m o l) 及び P d (d p p f) C l ₂ (1 0 0 m g 、 0 . 1 4 m m o l) のトルエン / T H F / H ₂ O 溶液 (2 : 2 : 1 、 2 0 m l) を、1 0 0 °C で 1 5 時間 N ₂ 下で攪拌した。反応混合物を H ₂ O (3 0 m l) で希釈し、D C M (2 × 3 0 m l) で抽出した。有機層を合わせ、塩水 (2 × 2 0 m l) で洗浄し、Na ₂ S O ₄ で乾燥し、濾過し、濃縮した。化合物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、1 4 9 (5 0 0 m g 、 5 8 %) を得た。L C M S m / z 2 4 3 (M + 1) ⁺。

【 0 6 3 2 】

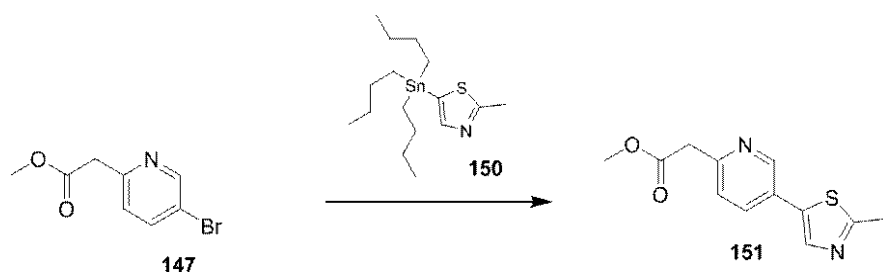
中間体 1 5 1 : 2 - (5 - (2 - メチルチアゾール - 5 - イル) ピリジン - 2 - イル) 酢酸メチル

10

20

30

40



【0633】

2 - (5 - (2 - メチルチアゾール - 5 - イル) ピリジン - 2 - イル) 酢酸メチル (1 5 1) の合成

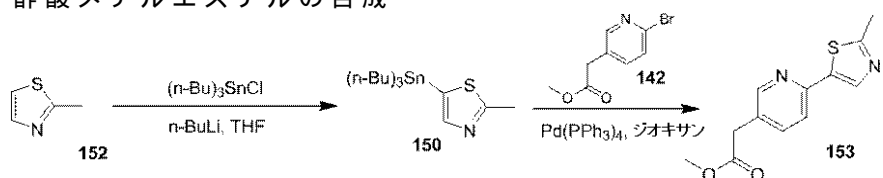
10

2 - (5 - プロモピリジン - 2 - イル) 酢酸メチル 1 4 7 (4 6 0 m g 、 2 . 0 m m o l) 、 C s F (2 5 m g 、 0 . 1 6 m m o l) 及び P d (d p p f) C l ₂ (2 0 m g 、 0 . 0 2 7 m m o l) の乾燥ジオキサン (6 . 0 m l) の溶液を、N₂ 下、120 で15時間攪拌した。反応混合物をH₂O (2 0 m l) で希釈し、DCM (2 × 2 0 m l) で抽出した。有機層を合わせ、塩水 (2 × 2 0 m l) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥し、濾過し、濃縮した。粗化合物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、所望の生成物 1 5 1 を得た (2 5 0 m g 、 5 0 %) 。 L C M S : m / z 2 4 9 (M + 1) ⁺。

【0634】

中間体 1 5 3 : [6 - (2 - メチル - チアゾール - 5 - イル) - ピリジン - 3 - イル] - 酢酸メチルエステル

20



【0635】

工程 1 : 2 - メチル - 5 - トリブチルスタナニル - チアゾール (1 5 0) の合成

N - ブチルリチウム (5 . 2 m l 、 1 3 m m o l) を、2 - メチル - チアゾール (1 g 、 1 0 m m o l) の無水THF (2 0 m l) 溶液に、10分かけて滴下した。混合物を - 7 8 で1時間、N₂ 下で攪拌した。混合物を塩化トリブチルスズの無水THF (1 0 m l) 溶液で10分処理した。混合物を - 7 8 で更に1時間、N₂ 下で攪拌した。混合物を室温で16時間温めた。混合物を水 (2 0 m l) でクエンチし、EtOAc (3 × 2 0 m l) で抽出した。有機層を飽和NaHCO₃ (3 0 m l) 、塩水 (3 0 m l) で洗浄し、Na₂SO₄ 乾燥し、濾過し、濃縮し、150を得、更に精製することなく次の工程で使用した (3 . 6 g) 。 ¹H NMR (4 0 0 M H z 、 D M S O - d ₆) p p m : 0 . 8 7 - 0 . 9 1 (m 、 1 1 H) 、 1 . 0 9 - 1 . 1 3 (m 、 5 H) 、 1 . 3 1 - 1 . 3 7 (m 、 8 H) 、 1 . 5 1 - 1 . 5 5 (m 、 3 H) 、 1 . 5 6 - 1 . 5 9 (m 、 2 H) 、 2 . 7 8 (s 、 3 H) 、 7 . 5 6 (s 、 1 H) 。

30

【0636】

工程 2 : [6 - (2 - メチル - チアゾール - 5 - イル) - ピリジン - 3 - イル] - 酢酸メチルエステル (1 5 3) の合成

40

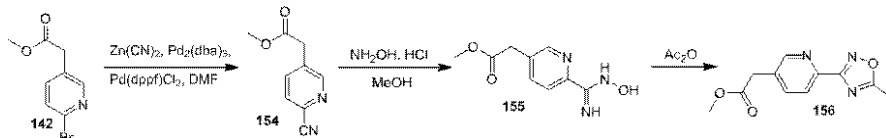
2 - メチル - 5 - トリブチルスタナニル - チアゾール (2 . 5 4 g 、 6 . 5 2 m m o l) 、 (6 - プロモ - ピリジン - 3 - イル) - 酢酸メチルエステル 1 4 2 (1 g 、 4 . 3 5 m m o l) の混合物が無水ジオキサン (2 0 m l) に入ったものを、Pd (P P h ₃) ₄ (1 0 0 m g) にN₂ 下で添加した。混合物をN₂ 下、80 で16時間攪拌し、ついで、室温まで冷却した。混合物を濃縮し、シリカゲル (P E / 酢酸エチル = 1 0 : 1 ~ 5 : 1) を用いてカラムクロマトグラフィーにより精製し、153を得た (2 2 9 m g 、 2 1 %) 。 L C M S : m / z 2 4 9 (M + 1) ⁺。

【0637】

中間体 1 5 6 : [6 - (5 - メチル - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 3 - イル) - ピ

50

リジン - 3 - イル] - 酢酸メチルエステルの合成



【 0 6 3 8 】

工程 1 : (6 - シアノ - ピリジン - 3 - イル) - 酢酸メチルエステル (1 5 4) の合成
 (6 - ブロモ - ピリジン - 3 - イル) - 酢酸メチルエステル (2 g , 8 . 7 m m o l)
 、 $Zn(CN)_2$ (1 . 0 1 g , 8 . 7 m m o l) 及び Zn (5 7 m g , 0 . 8 7 m m o l) の混合物が無水 DMF (2 0 m L) に入ったものに、 $Pd(dppf)Cl_2$ (2 0

10

【 0 6 3 9 】

工程 2 : [6 - (N - ヒドロキシカルバミミドイル) - ピリジン - 3 - イル] - 酢酸メチルエステル (1 5 5) の合成

(6 - シアノ - ピリジン - 3 - イル) - 酢酸メチルエステル (1 . 0 8 g , 6 . 1 6 5 m m o l) と NH_2OH 塩酸塩 (8 5 7 m g , 1 2 . 3 3 m m o l) の MeOH (1 0 m l) 溶液に、 $NaHCO_3$ (1 . 0 3 6 g , 1 2 . 3 3 m m o l) を添加した。混合物を 7 0 °C で 1 時間攪拌した。反応混合物を濃縮乾固させた。組成生物を水 (2 0 m L) で希釈し、 $EtOAc$ (2 × 2 0 m L) で抽出した。有機層を Na_2SO_4 で乾燥し、濾過し、濃縮し、 1 5 5 (1 . 2 9 g , 8 4 %) を得た。LCMS : m/z 2 1 0 ($M+1$)⁺。

20

【 0 6 4 0 】

工程 3 : [6 - (5 - メチル - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 3 - イル) - ピリジン - 3 - イル] - 酢酸メチルエステル (1 5 6) の合成

[6 - (N - ヒドロキシカルバミミドイル) - ピリジン - 3 - イル] - 酢酸メチルエステル (5 0 0 m g , 2 . 3 9 m m o l) の Ac_2O (5 m l) 溶液を、 1 6 時間加熱還流した。混合物を濃縮し、 Ac_2O を除去し、 $EtOAc$ (1 0 m L) で希釈し、 $NaHCO_3$ (3 × 1 0 m L) 、塩水 (2 × 1 0 m L) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥し、濾過し、濃縮し、 1 5 6 を得た (5 5 7 m g) 。化合物を更なる精製をすることなく次の反応で使用した。LCMS : m/z 2 3 4 ($M+1$)⁺。

30

【 0 6 4 1 】

以下の表に概説する化合物を、実施例 1 3 4 の一般的方法を使用し、適切なアニリン D 、適切なアルデヒド A 、及び適切な酢酸フェニル中間体 B を用いて合成した。

実施例	構造	MW	LCMS 法	LCMS イオン	Rt
236		531.7	G	532	1.85
237		531.7	J	266	1.80
238		537.7	J	269	2.48
239		537.7	G	538	2.65
240		522.6	G	523	2.53
241		522.6	G	523	2.53

10

20

30

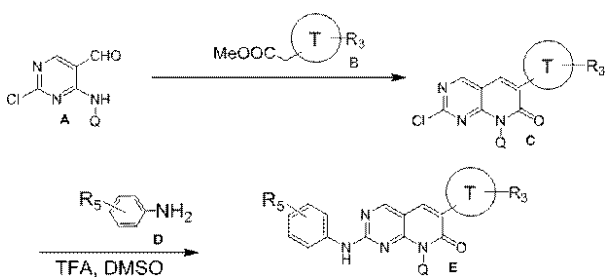
40

50

【 0 6 4 2 】

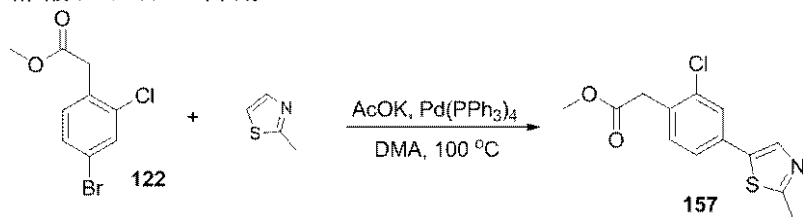
実施例 2 4 4 - 2 5 4 :

以下に概説する化合物を、実施例 1 3 4 の一般的方法を使用し、適切なアニリン D、適切なアルデヒド A、及び適切な酢酸フェニル中間体 B を用いて合成した。酢酸フェニル中間体のいくつかの実施例を以下に概説する。



【0643】

中間体157：2-(2-クロロ-4-(2-メチルチアゾール-5-イル)フェニル)酢酸メチルの合成



【0644】

10

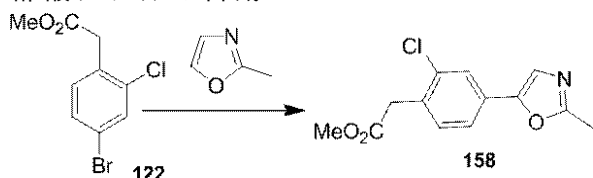
2-(2-クロロ-4-(2-メチルチアゾール-5-イル)フェニル)酢酸メチル(157)の合成

2-(4-プロモ-2-クロロフェニル)酢酸メチル(5g、18.98mmol)のDMA溶液(50mL)に、2-メチルチアゾール(2.82g、28.44mmol)、AcOK(2.79g、28.43mmol)及びPd(PPh₃)₄(1.10g、0.95mmol)を窒素下で添加した。反応混合物を100で15時間攪拌し、ついで濾過した。濾液を水で洗浄し、EtOAc(2×50mL)で抽出した。層を合わせ、塩水(5×30mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、濃縮した。残留物をシリカゲルにおいてカラムクロマトグラフィーにより精製し、157を得た(4.3g、80%)。LCMS m/z 282(M+1)⁺。

20

【0645】

中間体158：2-(2-クロロ-4-(2-メチルオキサゾール-5-イル)フェニル)酢酸メチルの合成



【0646】

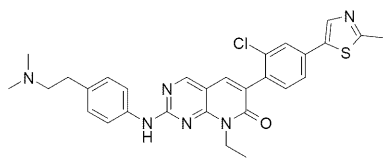
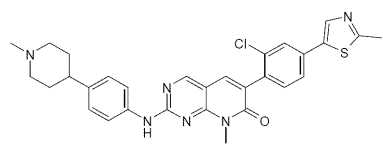
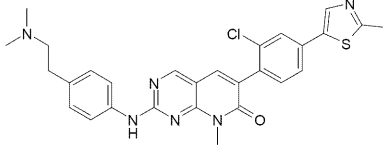
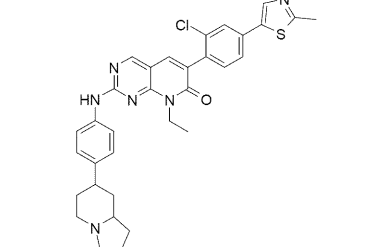
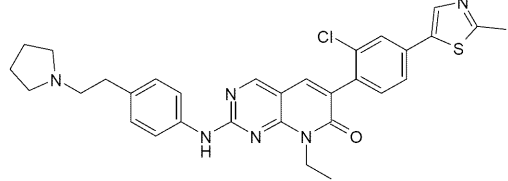
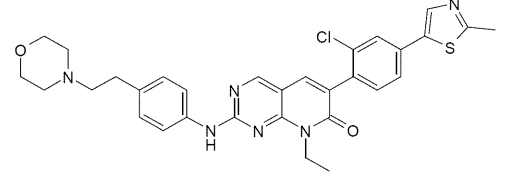
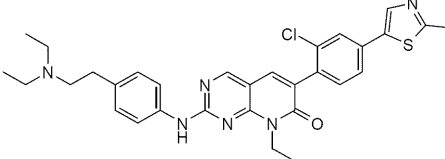
30

2-(2-クロロ-4-(2-メチルオキサゾール-5-イル)フェニル)酢酸メチル(158)の合成

2-(4-プロモ-2-クロロフェニル)酢酸メチル(2.12g、8.02mmol、1.0当量)、2-メチルオキサゾール(1.0g、1.5当量)、AcOK(1.18g、2.0eq)、Pd(PPh₃)₄(463mg、0.05当量)のDMA溶液(20mL)を、90で16時間、N₂下で攪拌した。冷却後、水(200mL)を反応混合物に添加し、DCM(3×10mL)で抽出した。有機層を合わせ、水で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、濾過し、濃縮した。粗混合物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(PE：酢酸エチル=10：1)により精製し、白色固体として158を得た(900mg、42%)。¹H NMR(400MHz、CDCl₃)ppm：7.64(d、J=2Hz、1H)、7.47(dd、J=8Hz、2Hz、1H)、7.33(d、J=8Hz、1H)、7.21(s、1H)、3.79(s、2H)、3.72(s、3H)、2.54(s、3H)。

40

【0647】

実施例	構造	MW	LCMS 法	LCMS イオン	Rt
244		545.1	E	545	2.79
245		557.1	D	557	3.11
246		531.1	E	531	2.63
247		597.2	D	299	3.36
248		571.1	E	572	3.51
249		587.1	G	294	3.07
250		573.2	D	573	3.30

10

20

30

40

251		555.1	G	555	3.01
252		575.1	G	575	3.07
253		536.7	G	538	3.02
254		550.7	G	552	3.25

10

20

【0648】

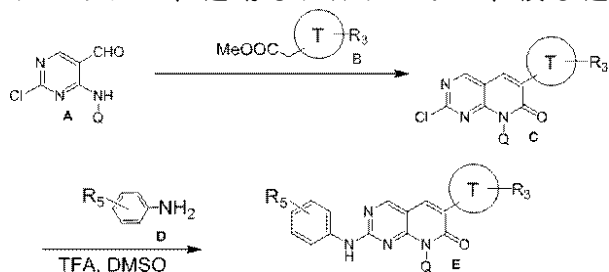
実施例 255 - 275

実施例 255 - 275 の化合物を実施例 134 に概説した一般的手順を使用して合成した。これらのケースの最終工程において、適切な Boc 保護アニリン (1 当量) を、DMF においてクロロピリジン中間体 (1 当量) と反応させ、100 - 120 で 16 時間攪拌した。この粗混合物を分取 HPLC により直接精製し、純粋な Boc 保護化合物を得た。いくつかのケースにおいては、化合物を塩基性溶液で洗浄し、遊離塩基を得た。

30

【0649】

以下の表に概説する化合物を、実施例 134 の一般的方法を使用し、適切な Boc 保護アニリン D、適切なアルデヒド A、及び適切な酢酸フェニル中間体 B を用いて合成した。

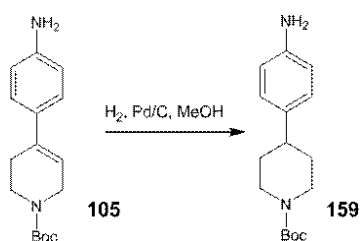


40

【0650】

Boc 保護アニリン合成の実施例

中間体 159 : 4 - (4 - アミノ - フェニル) - ピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル の合成



【0651】

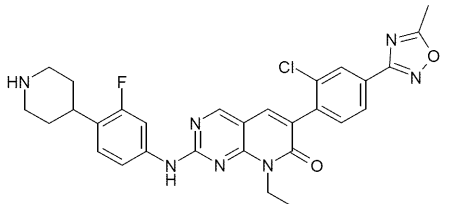
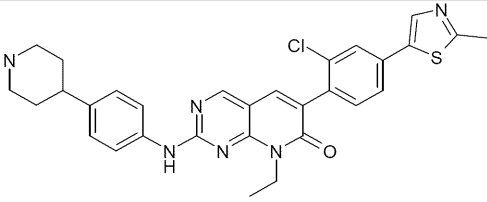
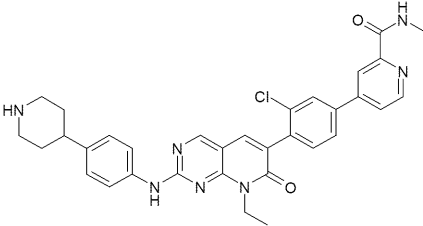
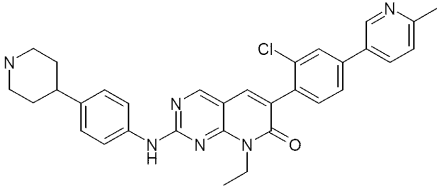
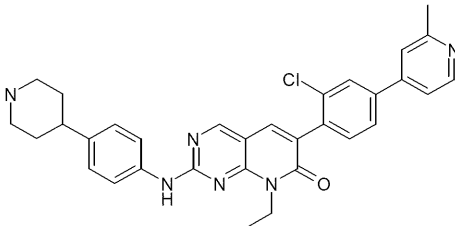
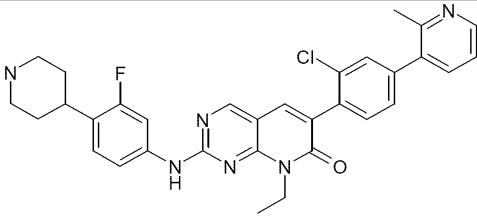
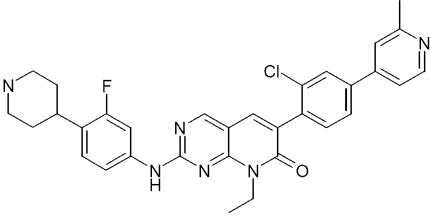
4-(4-アミノ-フェニル)-ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル (159) の合成

4-(4-アミノ-フェニル)-3,6-ジヒドロ-2H-ピリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル (33 g、0.12 mol) の MeOH (1 L) 溶液に、Pd/C (5 g) を Ar 下で添加した。混合物を H₂ (40 psi) 雰囲気下で 3 時間、室温で攪拌した。混合物を濾過し、濃縮し、所望の化合物 159 を得た (32.3 g、97%)。LCMS m/z 221 (M - 55)⁺。

10

【0652】

残存する boc 保護アニリンを類似の方式で調製した。

実施例	構造	MW	LCMS 法	LCMS イオン	Rt
255		560	E	560	2.89
256		557.1	E	557	2.87
257		594.1	E	595	2.65
258		551.1	E	551	1.96
259		551.1	E	551	1.95
260		569.1	E	285	2.06
261		569.1	E	569	2.07

10

20

30

40

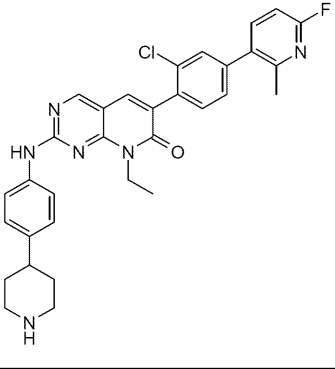
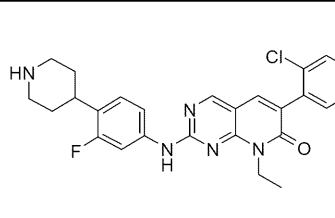
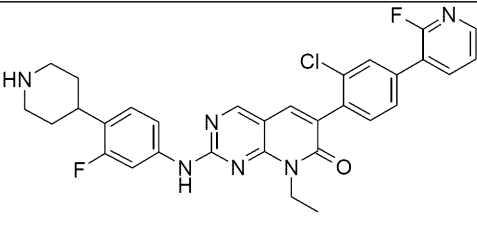
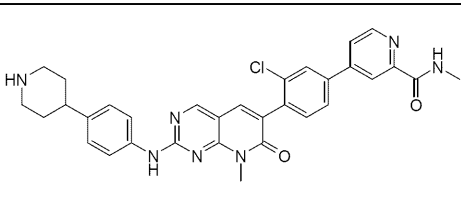
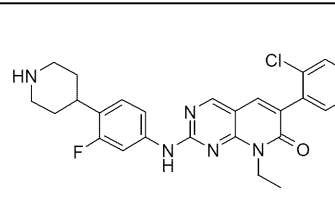
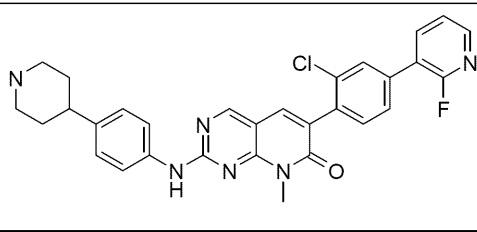
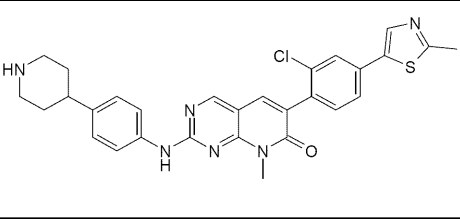
262		537.0	F	537	0.95
263		555.1	E	555	2.87
264		549.1	E	549	0.84
265		553	F	553	1.05
266		555.1	F	555	1.14
265		540.0	D	271	3.16
266		612.1	D	307	3.21
267		569.1	E	569	3.07

10

20

30

40

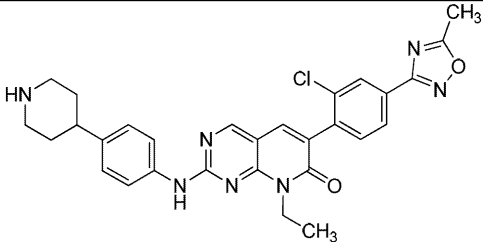
268		569.1	E	569	3.02
269		587.1	E	587	3.15
270		573.1	E	573	3.00
271		580.1	D	582	2.97
272		587.1	E	587	3.72
273		541.0	E	541	3.32
274		543.1	D	543	3.07

10

20

30

40

275		542.0	E	542	1.07
-----	---	-------	---	-----	------

【 0 6 5 3 】

実施例 2 7 6 - 2 8 3

10

実施例 2 7 6 - 2 8 3 の化合物は、実施例 4 0 に概説した手順を用いて、工程 3 においては適当なアニリンを、及び工程 4 においては適当なボロン酸を用いて合成した。ピペリジンにおいて二級アミンを有する実施例は、適当な B o c 保護アミノアニリンを用い、最終工程において、B o c 保護基を酸性条件下で除去した。

実施例	構造	MW	LCMS 法	LCMS イオン	Rt
276		579.1	F	579	2.75
277		551.1	D	551	2.29
278		569.07	E	571	2.08
279		566.1	H	566	2.68
280		580.1	H	291	2.64
281		624.1	H	313	2.86
282		570.1	H	570	2.87
283		620.1	H	311	3.34

10

20

30

40

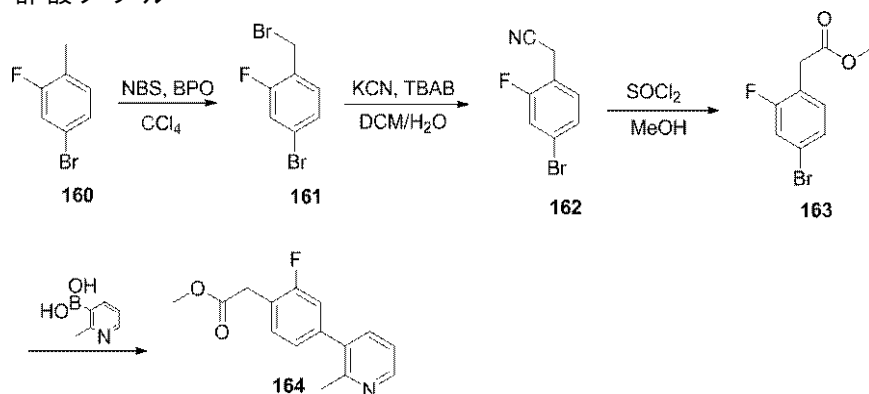
【 0 6 5 4 】

実施例 284 : 8 - エチル - 6 - (2 - フルオロ - 4 - (2 - メチルピリジン - 3 - イル

50

フェニル) - 2 - (4 - (1 - メチルピペリジン - 4 - イル)フェニルアミノ)ピリド
[2, 3 - d]ピリミジン - 7 (8 H) - オンの合成

中間体 164 : 2 - (2 - フルオロ - 4 - (2 - メチルピリジン - 3 - イル)フェニル)
酢酸メチル



【0655】

工程 1 : 4 - プロモ - 1 - (プロモメチル) - 2 - フルオロベンゼン (161) の合成

4 - プロモ - 2 - フルオロ - 1 - メチルベンゼン (6 g、31.75 mmol) の CCl₄ (50 mL) 溶液に、NBS (6.22 g、34.94 mmol) と BPO (384 mg、1.59 mmol) を、窒素下で添加し、反応混合物を 80 で 15 時間攪拌した。混合物を水で洗浄し、DCM (2 × 50 mL) で抽出した。層を合わせ、塩水 (100 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥し、濃縮し、161 (9 g) を得、更なる精製をすることなく次の工程で使用した。LCMS m/z 269 (M+1)⁺。

【0656】

工程 2 : 2 - (4 - プロモ - 2 - フルオロフェニル)アセトニトリル (162) の合成

4 - プロモ - 1 - (プロモメチル) - 2 - フルオロベンゼン (9 g、粗物) の DCM (50 mL) と H₂O (50 mL) 溶液に、KCN (6.56 g、100.74 mmol) と TBAB (1 g) を添加し、15 時間攪拌した。混合物を水で洗浄し、DCM (2 × 50 mL) で抽出した。層を合わせ、塩水 (100 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥し、濃縮し、162 (7 g) を得、更なる精製をすることなく次の工程で使用した。LCMS m/z 214 (M+1)⁺。

【0657】

工程 3 : 2 - (4 - プロモ - 2 - フルオロフェニル)酢酸メチル (163) の合成

2 - (4 - プロモ - 2 - フルオロフェニル)アセトニトリル (7 g、粗物) の MeOH (50 mL) 溶液に、SOCl₂ (35 mL) を 0 で滴下した。混合物を室温で 15 時間攪拌した。溶媒を除去した。残留物を水で洗浄し、EtOAc (3 × 50 mL) で抽出した。層を合わせ、塩水 (50 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥し、濃縮した。残留物をシリカゲルにおけるカラムクロマトグラフィーにより精製し、石油エーテルに 0 - 10% の EtOAc が入ったもので溶出させ、163 を得た (5 g、68%)。LCMS m/z 247 (M+1)⁺。

【0658】

工程 4 : 2 - (2 - フルオロ - 4 - (2 - メチルピリジン - 3 - イル)フェニル)酢酸メチル (164) の合成

2 - (4 - プロモ - 2 - フルオロフェニル)酢酸メチル (1 g、4.05 mmol) の トルエン / THF / H₂O (15 mL、v/v/v = 2/2/1) 溶液に、2 - メチルピリジン - 3 - イルボロン酸 (870 mg、3.97 mmol)、AcOK (790 mg、8.05 mmol) 及び PdCl₂(dppf) (222 mg、0.31 mmol) を、窒素下で添加した。反応混合物を 90 で 15 時間攪拌した。反応混合物を濾過し、濾液を水で洗浄し、EtOAc (2 × 10 mL) で抽出した。層を合わせ、塩水で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥し、濃縮した。残留物をシリカゲルにおけるカラムクロマトグラフィーにより精製し、石油エーテルに 0 - 10% の EtOAc が入ったもので溶出させ、所望の

10

20

30

40

50

生成物を得た (0.9 g、86%)。LCMS m/z 260 ($M+1$)⁺。

【0659】

実施例 284 を、酢酸フェニル中間体 164 を用いて、実施例 134 からの手順を使用して合成した。

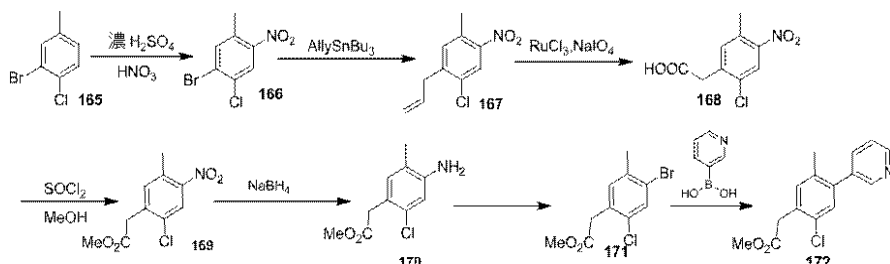
実施例	構造	MW	LCMS 法	LCMS イオン	Rt
284		548.7	E	549	1.79

10

【0660】

実施例 285 : 6 - (2 - クロロ - 5 - メチル - 4 - (ピリジン - 3 - イル)フェニル) - 8 - エチル - 2 - (4 - (1 - メチルピペリジン - 4 - イル)フェニルアミノ)ピリド [2, 3 - d]ピリミジン - 7 (8H) - オンの合成

中間体 172 : 2 - (2 - クロロ - 5 - メチル - 4 - (ピリジン - 3 - イル)フェニル)酢酸メチルの合成



20

【0661】

工程 1 : 1 - ブロモ - 2 - クロロ - 5 - メチル - 4 - ニトロベンゼン (166) の合成

2 - ブロモ - 1 - クロロ - 4 - メチルベンゼン (24 g、0.117 mol、1 当量) の濃 H_2SO_4 (200 mL) 溶液を 0 - 5 まで冷却した。硝酸 (5 mL、1.48 g / mL、0.117 mol) が濃 H_2SO_4 (13 mL に入ったものを、混合物にゆっくりと滴下した。添加完了後、反応物を 0 で 3 時間攪拌した。反応混合物を 200 g の氷水に注ぎ、DCM (2 × 100 mL) で抽出した。有機層を合わせ、水で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥し、濃縮し、粗物 166 を得、エタノール (200 mL) から再結晶させ、淡い黄色固体として 166 を得た (24 g、83%)。¹H NMR (400 MHz、 $CDCl_3$) ppm : 8.08 (s、1H)、7.63 (s、1H)、2.56 (s、3H)。

30

【0662】

工程 2 : 1 - アリル - 2 - クロロ - 5 - メチル - 4 - ニトロベンゼン (167) の合成

1 - ブロモ - 2 - クロロ - 5 - メチル - 4 - ニトロベンゼン (6.4 g 25.6 mmol)、アリル $SnBu_3$ (11.17 g、33.3 mmol)、 $Pd(PPh_3)_4$ (2.9 g、2.56 mmol) の乾燥ジオキサン溶液 (100 mL) を、90 で 16 時間攪拌した。混合物を濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製した。標的を DCM に溶解し、 CSF 飽和水溶液で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥し、濃縮し、167 を得た (5 g、93%)。¹H NMR (400 MHz、 $CDCl_3$) ppm : 8.02 (s、1H)、7.19 (s、1H)、5.96 - 5.89 (m、1H)、5.19 - 5.08 (m、2H)、3.52 (d、 $J = 6.4$ Hz、2H)、2.56 (s、3H)。

40

【0663】

工程 3 : 2 - (2 - クロロ - 5 - メチル - 4 - ニトロフェニル)酢酸 (168) の合成

$NaIO_4$ (39 g、5.0 当量) の H_2O (200 - 400 mL) 溶液を、化合物 1

50

- アリル - 2 - クロロ - 5 - メチル - 4 - ニトロベンゼン (7.8 g、36.86 mmol、1.0 当量)、 $\text{RuCl}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (390 mg、2.24 mol%)、 Bu_4NI (1.37 g、3.69 mmol) の酢酸エチル溶液 (200 mL) に、0 で滴下した。反応混合物を室温で1 - 2時間攪拌した。水層を酢酸エチルで抽出した。有機層を合わせ、1NのHClで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥し、濃縮し、168 (7.8 g) を得、更なる精製をすることなく次の工程で直接使用した。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz、 CDCl_3) ppm: 8.03 (s、1H)、7.28 (s、1H)、3.84 (s、2H)、2.56 (s、3H)。

【0664】

工程4: 2 - (2 - クロロ - 5 - メチル - 4 - ニトロフェニル) 酢酸メチル (169) の合成

10

2 - (2 - クロロ - 5 - メチル - 4 - ニトロフェニル) 酢酸 (7.8 g、34 mmol、1.0 当量) の SOCl_2 (150 mL) 溶液を、100 で4時間加熱した。混合物を濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (PE: 酢酸エチル = 30:1) により精製し、169を得た (5.3 g、64%)。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz、 CDCl_3) ppm: 8.04 (s、1H)、7.27 (s、1H)、3.79 (s、2H)、3.72 (s、3H)、2.56 (s、3H)。

【0665】

工程5: 2 - (4 - アミノ - 2 - クロロ - 5 - メチルフェニル) 酢酸メチル (170) の合成

20

NaBH_4 (2.35 g、3.0 当量) を、2 - (2 - クロロ - 5 - メチル - 4 - ニトロフェニル) 酢酸メチル (5.3 g、21.8 mmol、1.0 当量) と $\text{NiCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (10.4 g、2.0 当量) のMeOH溶液 (150 mL) に、0 で10分かけて少しずつ添加した。反応物を室温で30分攪拌した。混合物を NH_4Cl 飽和水溶液でクエンチし、 H_2O (300 mL) を添加した。混合物をDCM (4 x 20 mL) で抽出し、 Na_2SO_4 で乾燥し、濾過し、濃縮した。粗物質をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (PE: 酢酸エチル = 10:1) により精製し、170を得た (3 g、65%)。LCMS: m/z 214 (M+1)⁺。

【0666】

工程6: 2 - (4 - プロモ - 2 - クロロ - 5 - メチルフェニル) 酢酸メチル (171) の合成

30

2 - (4 - アミノ - 2 - クロロ - 5 - メチルフェニル) 酢酸メチル (2.0 g、4.68 mmol、1.0 当量)、t - BuONO (580 mg、1.2 当量)、p - TsOH (972 mg、1.2 当量)、TBAB (3.0 g、2.0 当量) の CH_3CN 溶液 (50 mL) に、 CuBr (14.4 mg、1 mol%) を添加した。反応物を室温で3 - 4時間攪拌し、ついで濃縮した。混合物をDCM (30 mL) に溶解し、 NaHCO_3 (8 x 20 mL) 飽和水溶液、 H_2O (2 x 10 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥し、濾過し、濃縮し、171 (2.2 g) を得、更なる精製をすることなく次の工程で直接使用した。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz、 CDCl_3) ppm: 7.54 (s、1H)、7.13 (s、1H)、3.72 (s、3H)、3.67 (s、2H)、2.38 (s、3H)。

40

【0667】

工程7: 2 - (2 - クロロ - 5 - メチル - 4 - (ピリジン - 3 - イル) フェニル) 酢酸メチル (172) の合成

2 - (4 - プロモ - 2 - クロロ - 5 - メチルフェニル) 酢酸メチル (280 mg、1 mmol、1.0 当量)、ピリジン - 3 - イルボロン酸 (140 mg、1.2 当量)、 K_2CO_3 (276 mg、2.0 当量)、及びPd (dppf) Cl_2 の混合物が、トルエン / THF / H_2O (5 mL、2:2:1) に入ったものを、90 で4時間、 N_2 下で攪拌した。水 (30 mL) を反応混合物に添加した。混合物を酢酸エチル (3 x 10 mL) で抽出し、 Na_2SO_4 で乾燥し、濾過し、濃縮した。粗物質をシリカゲルカラムクロマ

50

トグラフィー（PE：酢酸エチル＝10：1）により精製し、白色固体として172を得た（210mg、76%）。LCMS： m/z 276（ $M+1$ ）⁺。

【0668】

実施例285を、酢酸フェニル中間体172を用いて、実施例134からの手順を使用して合成した。

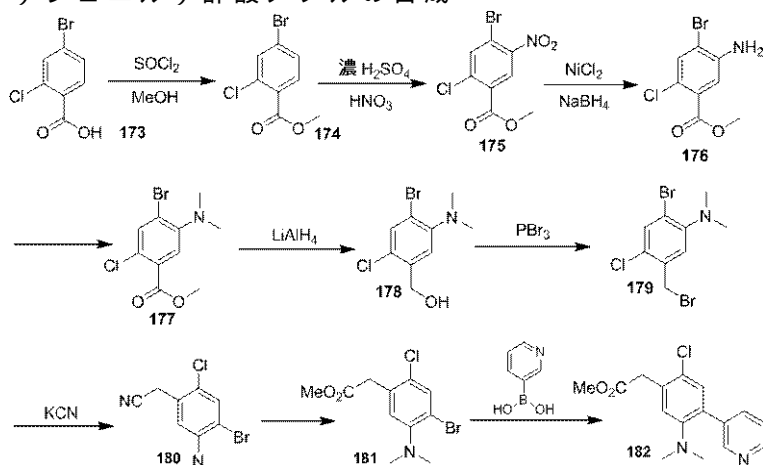
実施例	構造	MW	LCMS法	LCMSイオン	Rt
285		565.1	G	567	2.21

10

【0669】

実施例286 - 288

中間体182：2-（2-クロロ-5-（ジメチルアミノ）-4-（ピリジン-3-イル）フェニル）酢酸メチルの合成



20

30

【0670】

工程1：4-ブromo-2-クロロ安息香酸メチル（174）の合成

化合物4-ブromo-2-クロロ安息香酸（50g、212mmol、1.0当量）の濃SOCl₂（500mL）溶液を、100℃で4時間加熱し、ついで濃縮乾固させた。残留物を冷メタノール（500mL）に溶解し、15分攪拌した。粗物質をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（PE：酢酸エチル＝30：1）により精製し、174を得た（5.3g、64%）。¹H NMR（400MHz、CDCl₃）ppm：7.73（d、J＝8.4Hz、1H）、7.64（d、J＝1.6Hz、1H）、7.46（dd、J＝8.4Hz、1.6Hz、1H）、3.93（s、3H）。

40

【0671】

工程2：4-ブromo-2-クロロ-5-ニトロ安息香酸メチル（175）の合成

硝酸（0.86mL、1.48g/mL、20.04mmol）が濃H₂SO₄（3mL）に入ったものを、4-ブromo-2-クロロ安息香酸メチル（5g、20.04mmol、1当量）と濃H₂SO₄（50mL）の混合物に、0-5℃でゆっくりと滴下した。混合物を0℃で3時間攪拌し、ついで、100gの氷水に注ぎ、DCM（2×20mL）で抽出した。有機層を合わせ、水で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、濃縮し、175（3.2g）を得、更なる精製をすることなく次の工程で直接使用した。¹H NMR（400MHz、CDCl₃）ppm：8.42（s、1H）、7.98（s、1H）、3.97（s、3H）。

50

【0672】

工程3：5-アミノ-4-ブromo-2-クロロ安息香酸メチル(176)の合成

4-ブromo-2-クロロ-5-ニトロ安息香酸メチル(2.2g、7.47mmol、1.0当量)と $\text{NiCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (3.55g、2.0当量)の MeOH (50mL)溶液を0℃に冷却し、ついで NaBH_4 (807mg、3.0当量)を少しずつ添加し、室温で30分攪拌した。反応物を NH_4Cl 飽和水溶液、ついで100mLの H_2O でクエンチした。混合物を DCM (3×20mL)で抽出した。有機層を合わせ、 Na_2SO_4 で乾燥し、濾過し、濃縮した。粗物質をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(PE：酢酸エチル=10：1)により精製し、176を得た(1.8g、91%)。 $^1\text{H NMR}$ (400MHz、 CDCl_3)ppm：8.03(s、1H)、7.28(s、1H)、3.84(s、2H)、2.56(s、3H)。 $^1\text{H NMR}$ (400MHz、 CDCl_3)ppm：7.48(s、1H)、7.21(s、1H)、4.2(br s、2H)、3.88(s、3H)。LCMS m/z 266(M+1)⁺。

10

【0673】

工程4：4-ブromo-2-クロロ-5-(ジメチルアミノ)安息香酸メチル(177)の合成

5-アミノ-4-ブromo-2-クロロ安息香酸メチル(900mg、3.4mmol)と HCHO (10mL)の HCOOH 溶液(10mL)を、100℃で2時間攪拌した。混合物を濃縮乾固させた。 DCM (20mL)を添加し、 Na_2CO_3 飽和水溶液を用いて、pHをpH=8に調節した。水溶液を DCM (2×20mL)で抽出した。有機層を合わせ、 Na_2SO_4 で乾燥し、濾過し、濃縮した。粗物質をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(PE：酢酸エチル=20：1)により精製し、淡い黄色油として177を得た(600mg、60%)。 $^1\text{H NMR}$ (400MHz、 CDCl_3)ppm：7.63(s、1H)、7.48(s、1H)、3.91(s、3H)、2.79(s、6H)。LCMS m/z 292(M+1)⁺。

20

【0674】

工程5：(4-ブromo-2-クロロ-5-(ジメチルアミノ)フェニル)メタノール(178)の合成

LiAlH_4 (182mg、1.0当量)を、4-ブromo-2-クロロ-5-(ジメチルアミノ)安息香酸メチル(1.4g、4.9mmol、1.0当量)の乾燥 THF 溶液(20mL)に、0℃で少しずつ添加した。反応物を0-10℃で2時間攪拌した。混合物を1.4mLの水、1.4mLの15% NaOH 水、及び4.2mLの水でクエンチし、 MgSO_4 で乾燥し、濾過した。溶液を濃縮し、オフホワイト色固体として178(1.4g)を得、更なる精製をすることなく次の工程で使用した。LCMS m/z 264(M+1)⁺。

30

【0675】

工程6：2-ブromo-5-(ブromoメチル)-4-クロロ-N,N-ジメチルアニリン(179)の合成

PBr_3 (1.23g、1.0当量、431μL、 $d=2.852\text{g/mL}$)を、(4-ブromo-2-クロロ-5-(ジメチルアミノ)フェニル)メタノール(1.2g、4.54mmol、1.0当量)の乾燥 DCM 溶液(20mL)に、0℃で滴下した。混合反応物を室温で3時間攪拌した。混合物を水(2×10mL)で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥し、濾過した。濾液を濃縮し、オフホワイト色固体として179(1.4g)を得、更なる精製をすることなく次の工程で直接使用した。 $^1\text{H NMR}$ (400MHz、 CDCl_3)ppm：7.51(s、1H)、7.02(s、1H)、4.44(s、2H)、2.73(s、6H)。

40

【0676】

工程7：2-(4-ブromo-2-クロロ-5-(ジメチルアミノ)フェニル)アセトニトリル(180)の合成

2-ブromo-5-(ブromoメチル)-4-クロロ-N,N-ジメチルアニリン(1.2

50

g、3.6 mmol、1.0当量)、KCN(700 mg、3.0当量)、TBAB(200 mg、0.1当量)のDCM/H₂O溶液(30 mL、1:2)を室温で16時間攪拌した。H₂O(10 mL)をこの混合物に添加し、DCM(2×10 mL)で抽出した。有機層を合わせ、NaHCO₃飽和水溶液とH₂Oで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、濾過した。濾液を濃縮し。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(PE:酢酸エチル=15:1)で精製し、180を得た(900 mg、90%)。¹H NMR(400 MHz、CDCl₃) ppm: 7.58(s、1H)、7.15(s、1H)、3.75(s、2H)、2.80(s、6H)。

【0677】

工程8: 2-(4-ブromo-2-クロロ-5-(ジメチルアミノ)フェニル)酢酸メチル(181)の合成

SOCl₂(10 mL)を、化合物2-(4-ブromo-2-クロロ-5-(ジメチルアミノ)フェニル)アセトニトリル(1 g、3.66 mmol、1.0当量)のMeOH溶液(20 mL)に滴下した。反応混合物を室温で16時間攪拌した。混合物を濃縮し、DCM(20 mL)に溶解し、H₂Oで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、濾過した。濾液を濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(PE:酢酸エチル=15:1)により精製し、181を得た(500 mg、45%)。¹H NMR(400 MHz、CDCl₃) ppm: 7.56(s、1H)、6.96(s、1H)、3.72(s、3H)、3.70(s、2H)、2.79(s、6H)。

【0678】

工程9: 2-(2-クロロ-5-(ジメチルアミノ)-4-(ピリジン-3-イル)フェニル)酢酸メチル(182)の合成

2-(4-ブromo-2-クロロ-5-(ジメチルアミノ)フェニル)酢酸メチル(450 mg、1.46 mmol、1.0当量)、ピリジン-3-イルボロン酸(215.5 mg、1.2当量)、K₂CO₃(405 mg、2.0当量)、Pd(dppf)Cl₂(200 mg、0.2当量)のトルエン/THF/H₂O溶液(10 mL、2:2:1)を、90℃で3-4時間、N₂下で攪拌した。水(30 mL)を反応混合物に添加した。混合物を酢酸エチル(3×10 mL)で抽出し、Na₂SO₄で乾燥し、濾過した。濾液を濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(PE:酢酸エチル=10:1)により精製し、白色固体として182を得た(400 mg、89%)。¹H NMR(400 MHz、CDCl₃) ppm: 8.77(d、J=2 Hz、1H)、8.54(dd、J=4.8 Hz、1.6 Hz、1H)、7.89(dd、J=8 Hz、2 Hz、1H)、7.32(dd、J=8 Hz、4.8 Hz、1H)、7.20(s、1H)、6.94(s、1H)、3.76(s、2H)、3.74(s、3H)、2.79(s、6H)。

【0679】

実施例286を、酢酸フェニル中間体182を用いて、実施例134からの手順を使用して合成した。実施例287-288を、適切な酢酸フェニル中間体182を用いて、実施例134からの手順を使用して調製した。

10

20

30

実施例	構造	MW	LCMS法	LCMSイオン	Rt
286		554.1	J	278	2.12
287		568.1	J	284	3.79
288		582.1	J	291	1.84

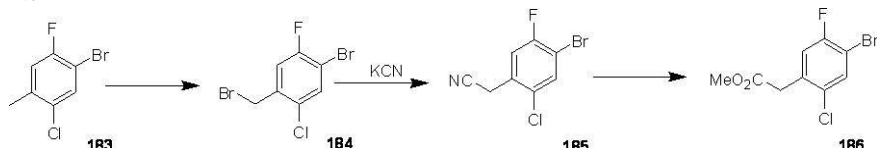
10

20

【0680】

実施例 289 - 292

中間体 186 : 2 - (4 - ブロモ - 2 - クロロ - 5 - フルオロフェニル) 酢酸メチルの合成



【0681】

工程 1 : 1 - ブロモ - 4 - (プロモメチル) - 5 - クロロ - 2 - フルオロベンゼン (184) の合成

1 - ブロモ - 5 - クロロ - 2 - フルオロ - 4 - メチルベンゼン (14 g、63.06 mmol) の CCl_4 溶液 (120 mL) に、NBS (12.2 g、69.37 mmol) と BPO (762 mg、3.15 mmol) を、窒素下で添加した。反応混合物を 80 で 15 時間攪拌した。混合物を冷却し、水で洗浄し、DCM (2 × 50 mL) で抽出した。有機層を合わせ、塩水 (1 × 100 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥し、濃縮し、199 (16 g、粗物) を得、更なる精製をすることなく次の工程で使用した。LCMS m/z 303.4 (M + 1)⁺。

【0682】

工程 2 : 2 - (4 - ブロモ - 2 - クロロ - 5 - フルオロフェニル) アセトニトリル (185) の合成

1 - ブロモ - 4 - (プロモメチル) - 5 - クロロ - 2 - フルオロベンゼン (16 g、粗物) の DCM (100 mL) と H_2O (100 mL) の溶液に、KCN (12.3 g、189.18 mmol) と TBAB (2.0 g) を添加した。反応物を室温で 15 時間攪拌した。混合物を冷却し、水で洗浄し、DCM (2 × 500 mL) で抽出した。層を合わせ、塩水 (1 × 100 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥し、濃縮し、200 (7 g、粗物) を得、更なる精製をすることなく次の工程で使用した。

【0683】

工程 3 : 2 - (4 - ブロモ - 2 - クロロ - 5 - フルオロフェニル) 酢酸メチル (186)

30

40

50

の合成

2 - (4 - ブロモ - 2 - クロロ - 5 - フルオロフェニル) アセトニトリル (7 g、粗物) の MeOH 溶液 (50 mL) に、SOCl₂ (35 mL) を、氷水浴を用いて滴下した。混合物を室温で 15 時間攪拌した。溶媒を真空で除去した。残留物を水で洗浄し、EtOAc (3 × 50 mL) で抽出した。層を合わせ、塩水 (1 × 50 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥し、濃縮した。残留物をシリカゲルにおけるカラムクロマトグラフィーにより精製し、石油エーテルに 0 ~ 10 % の EtOAc が入ったもので溶出させ、5 g の所望の生成物を得た。LCMS m/z 282.5 (M + 1)⁺。

【 0 6 8 4 】

実施例	構造	MW	LCMS 法	LCMS イオン	Rt
289		575.1	G	575	3.07
290		560	G	560	2.81
291		569.1	G	569	1.91
292		573.1	G	573	2.89

10

20

30

【 0 6 8 5 】

生物学的実施例

実施例 293 : インビトロPAK阻害アッセイ

アッセイ条件

化合物をウェル中 1 % の DMSO (最終) でスクリーニングする。10 点滴定では、3 倍連続希釈を実施する。

【 0 6 8 6 】

全てのペプチド / キナーゼ混合物を、適切なキナーゼバッファーで 2 × 作業濃度に希釈する。

【 0 6 8 7 】

キナーゼ特異的アッセイ条件 :

PAK 1

2 × PAK 1 / Ser / Thr 19 混合物を 50 mM の HEPES , pH 7.5、0.01 % の BRIJ - 35、10 mM の MgCl₂、1 mM の EGTA 中において調製する

40

50

。最終的に10 µLのキナーゼ反応は、2.71 - 30.8 ngのPAK1、及び2 µMのSer/Thr19、50 mMのHEPES、pH7.5、0.01%のBRIJ-35、10 mMのMgCl2、1 mMのEGTAからなる。1時間のキナーゼ反応インキュベーションの後、5 µLの1:128希釈された展開試薬(Development Reagent)Aを添加する。

【0688】

PAK2 (PAK65)

2 x PAK2 (PAK65) / Ser / Thr20混合物を50 mMのHEPES、pH7.5、0.01%のBRIJ-35、10 mMのMgCl2、1 mMのEGTAにおいて調製する。最終的に10 µLのキナーゼ反応は、0.29 - 6 ngのPAK2 (PAK65)、及び2 µMのSer/Thr20、50 mMのHEPES、pH7.5、0.01%のBRIJ-35、10 mMのMgCl2、1 mMのEGTAからなる。1時間のキナーゼ反応インキュベーションの後、5 µLの1:256希釈された展開試薬Aを添加する。

10

【0689】

PAK3

2 x PAK3 / Ser / Thr20混合物を50 mMのHEPES、pH7.5、0.01%のBRIJ-35、10 mMのMgCl2、1 mMのEGTAにおいて調製する。最終的に10 µLのキナーゼ反応は、2.25 - 22 ngのPAK3、及び2 µMのSer/Thr20、50 mMのHEPES、pH7.5、0.01%のBRIJ-35、10 mMのMgCl2、1 mMのEGTAからなる。1時間のキナーゼ反応インキュベーションの後、5 µLの1:256希釈された展開試薬Aを添加する。

20

【0690】

PAK4

2 x PAK4 / Ser / Thr20混合物を50 mMのHEPES、pH7.5、0.01%のBRIJ-35、10 mMのMgCl2、1 mMのEGTAにおいて調製する。最終的に10 µLのキナーゼ反応は、0.1 - 0.75 ngのPAK4、及び2 µMのSer/Thr20、50 mMのHEPES、pH7.5、0.01%のBRIJ-35、10 mMのMgCl2、1 mMのEGTAからなる。1時間のキナーゼ反応インキュベーションの後、5 µLの1:256希釈された展開試薬Aを添加する。

30

【0691】

アッセイコントロール

次のコントロールを、それぞれ個々のキナーゼに対して作製し、キナーゼと同じプレートに配する：

0%リン酸化コントロール(100%阻害コントロール)

最大放出比を、ATPを含まない、よってキナーゼ活性を示さない0%リン酸化コントロール(100%阻害コントロール)により確立する。このコントロールは、展開反応において100%の切断ペプチドを生じる。

100%リン酸化コントロール

ペプチド基質と同じ配列の合成的にリン酸化されたペプチドからなる100%リン酸化コントロールは、リン酸化のパーセントが算出可能なように設計される。

40

このコントロールは、展開反応において切断されるペプチドを非常に低いパーセンテージで生じる。0%リン酸化と100%リン酸化コントロールにより、特定の反应用ウェルにおいて達成されるリン酸化のパーセントを達成することができる。コントロールウェルは如何なるキナーゼ阻害剤も含まない。

0%阻害コントロール

スクリーニングにおける最小放出比を、活性キナーゼを含む0%阻害コントロールにより確立する。このコントロールは、キナーゼ反応において、10 - 50%*リン酸化ペプチドを生成するように設計される。

【0692】

50

既知の阻害剤

既知の阻害剤のコントロール標準曲線、10点滴定を、予め決定された予期されるIC₅₀範囲内でキナーゼの阻害を確実にするキナーゼと同じプレートにおいて、それぞれ個々のキナーゼについて実施する。

【0693】

次のコントロールを、アッセイされる試験化合物の各濃度について調製する。

展開反応干渉

展開反応干渉を、ATPを含有しない試験化合物コントロールウェル対0%リン酸化コントロール(試験化合物を含まない)を比較することにより確立する。非干渉化合物についての期待値は100%であるべきである。90%~110%外の任意の値には警告を出す。

10

【0694】

試験化合物の蛍光干渉

試験化合物の蛍光干渉を、キナーゼ/ペプチド混合物を含まない試験化合物コントロールウェル(ゼロペプチドコントロール)対0%阻害コントロールを比較することにより決定する。非蛍光化合物についての期待値は0%であるべきである。>20%の任意の値には警告を出す。

【0695】

アッセイプロトコル

バーコード化コーニング、低値NBS、ブラック384-ウェルプレート(コーニングカタログ番号#3676)

20

1. 384ウェルプレートのウェルに次の溶液を添加:

2. 5 μ Lの4 \times 試験化合物OR (100 nLの100 \times 試験化合物 + 2.4 μ Lのキナーゼバッファー)

5 μ Lの2 \times ペプチド/キナーゼ(PAK)混合物

2.5 μ Lの4 \times ATP溶液

2. 30秒間プレートを振揺

3. 室温で60分、PAKキナーゼ反応をインキュベート

4. 各ウェルに5 μ Lの展開試薬溶液を添加

5. 30秒間プレートを振揺

30

6. 60分、展開反応をインキュベート

7. 蛍光プレートリーダーを使用し蛍光を測定

8. 蛍光データを解析

【0696】

データ解析

次の式をデータポイントの各セットについて使用する:

	式
バックグラウンド蛍光に対する補正	$FI_{Sample} - FI_{TCFI Ctl}$
発光比 (バックグラウンド蛍光に対する補正值を使用)	$\frac{\text{クマリン発光 (445 nm)}}{\text{蛍光発光 (520 nm)}}$
リン酸化% (% Phos)	$\left\{ 1 - \frac{(\text{発光比} \times F_{100\%}) - C_{100\%}}{(C_{0\%} - C_{100\%}) + [\text{発光比} \times (F_{100\%} - F_{0\%})]} \right\} * 100$
阻害%	$\left\{ 1 - \frac{\% \text{ Phos}_{Sample}}{\% \text{ Phos}_{0\% \text{ Inhibition Ctl}}} \right\} * 100$
Z' (発光比值使用)	$1 - \frac{3 * \text{Stdev}_{0\% \text{ Phos Ctl}} + 3 * \text{Stdev}_{0\% \text{ Inhibition}}}{\text{Mean}_{0\% \text{ Phos Ctl}} - \text{Mean}_{0\% \text{ Inhibition}}}$
データ点間の差 (一点のみ)	$ \text{阻害\%}_{Point 1} - \text{阻害\%}_{Point 2} $
発生反応干渉(DRI) (ATPコントロールなし)	$\frac{\text{発光比}_{DRI Ctl}}{\text{発光比}_{0\% \text{ Phos Ctl}}}$
試験化合物蛍光干渉(TCFI) (クマリン及びフルオレセイン発光の 双方をチェック)	$\frac{FI_{TCFI Ctl}}{FI_{0\% \text{ Inhibitor Ctl}}}$

10

20

30

40

FI = 蛍光強度

C100% = 100% リン酸化コントロールの平均クマリン発光シグナル

C0% = 0% リン酸化コントロールの平均クマリン発光シグナル

F100% = 100% リン酸化コントロールの平均蛍光発光シグナル

F0% = 0% リン酸化コントロールの平均蛍光発光シグナル

DRI = 発生反応干渉

TCFI = 試験化合物蛍光干渉

【 0 6 9 7 】

グラフ化ソフトウェア

Select Screen (登録商標) Kinase Profiling Service は IDBS から X L f i t を使用する。用量反応曲線はモデルナンバー 205 に適合した曲線である (S 字状用量反応曲線)。曲線の底部が - 20% 及び 20% 阻害の間に適合していないならば、0% 阻害にセットされる。曲線の頂部が 70% 及び 130% 阻害の間に適合していないならば、100% 阻害にセットされる。

【 0 6 9 8 】

キナーゼ ATP Km Bins と阻害剤検証の表

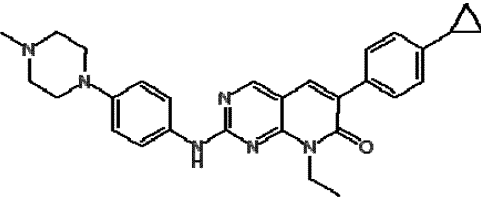
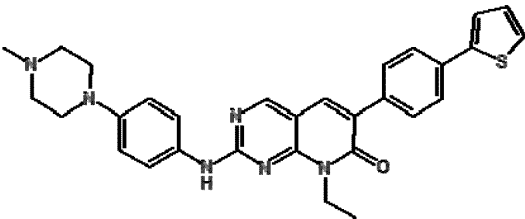
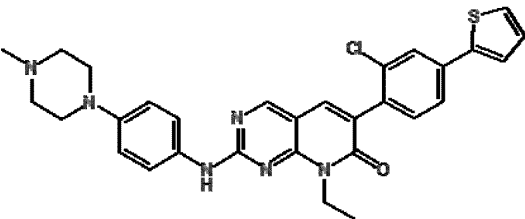
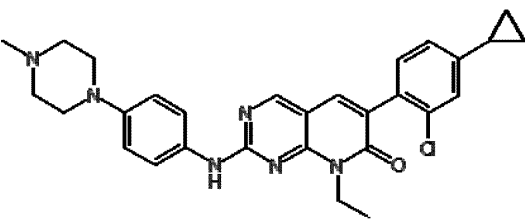
以下の表は、各キナーゼについての仕様とデータを提供する。各キナーゼに対する既知の阻害剤での代表的 IC50 値は ATP Km app に最も近い ATP bin で決定した。

【 0 6 9 9 】

キナーゼ ATP Km Bins 及び阻害剤の検証の表

キナーゼ	Z'-LYTE 基質	ATP Km app (μM)	ATP Bin (μM)	阻害剤	IC50 (nM)
PAK1	Ser/Thr 19	48.5	50	スタウロスポリン	3.00
PAK2 (PAK65)	Ser/Thr 20	89	75	スタウロスポリン	30.0
PAK3	Ser/Thr 20	101	100	スタウロスポリン	15.3
PAK4	Ser/Thr 20	3	5	スタウロスポリン	9.71

表 PAK阻害 IC50

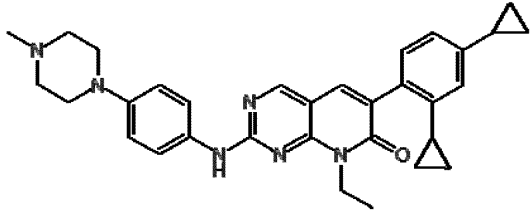
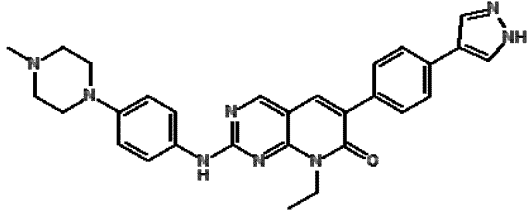
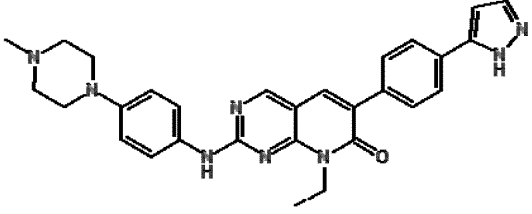
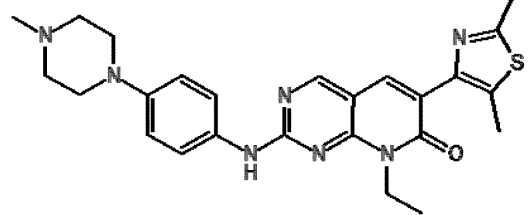
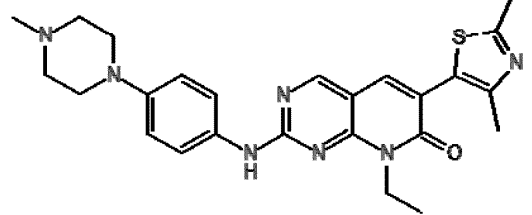
構造	PAK1 IC50 (nM)	PAK2 IC50 (nM)	PAK3 IC50 (nM)	PAK4 IC50 (nM)
	B	C	C	D
	B	C	D	D
	A	A	B	D
	B	B	B	D

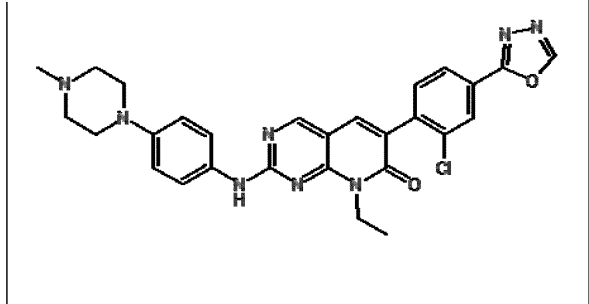
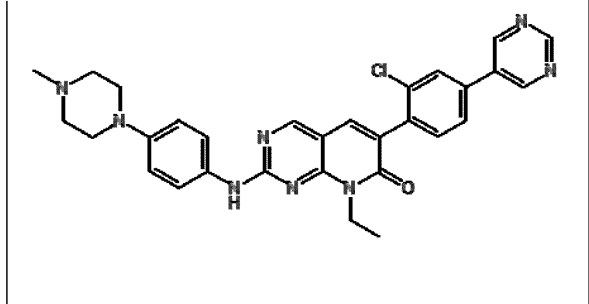
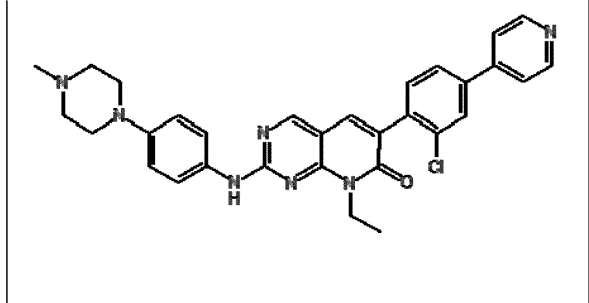
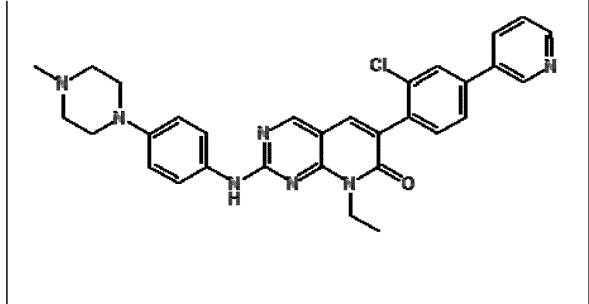
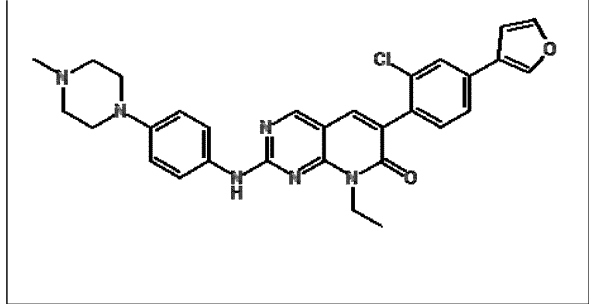
10

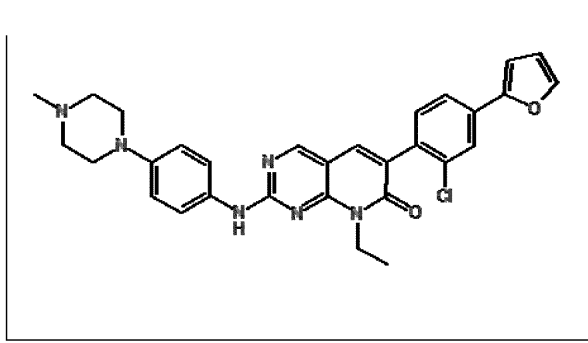
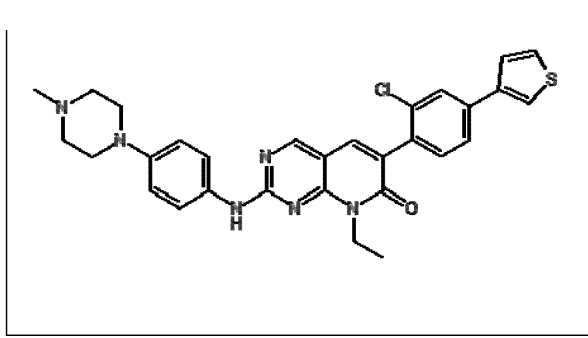
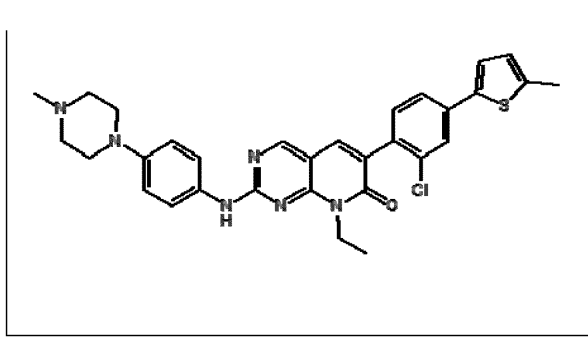
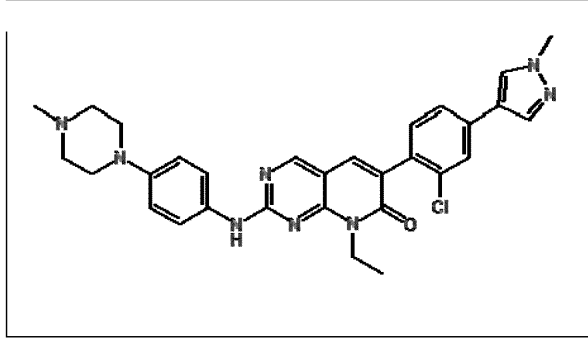
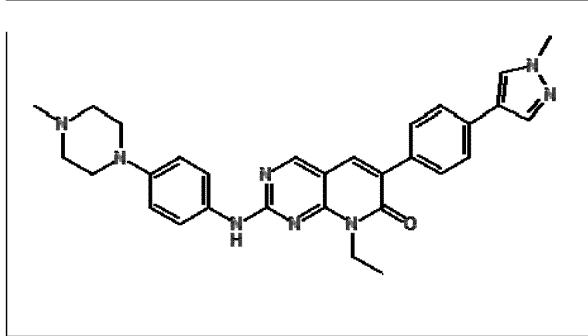
20

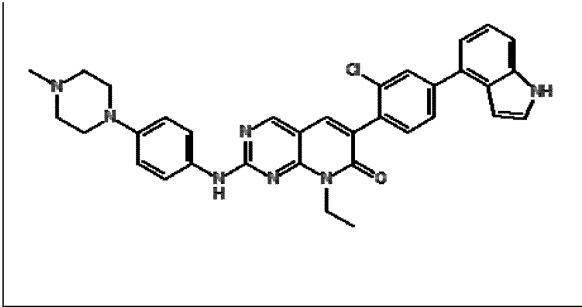
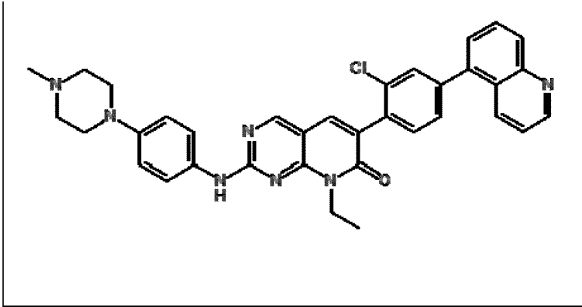
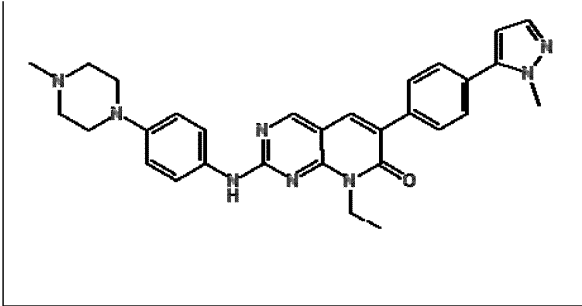
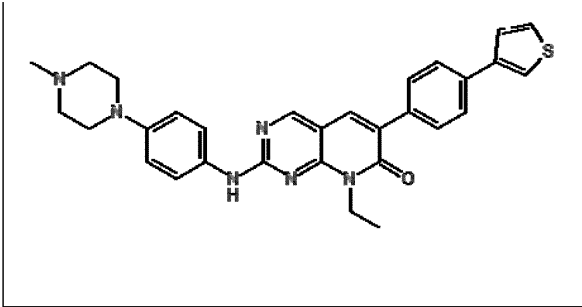
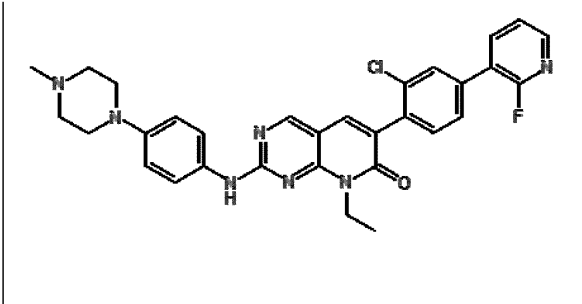
30

40

	C	C	C	D	10
	D	C	D	D	20
	C	B	C	D	30
	C	C	D	D	40
	D	D	D	D	

	A	A	A	C	10
	A	A	A	C	
	A	A	A	D	20
	A	A	A	C	30
	A	A	A	D	40

	A	A	A	D	10
	A	A	A	D	
	A	A	B	D	20
	A	A	B	D	30
	B	B	C	D	40

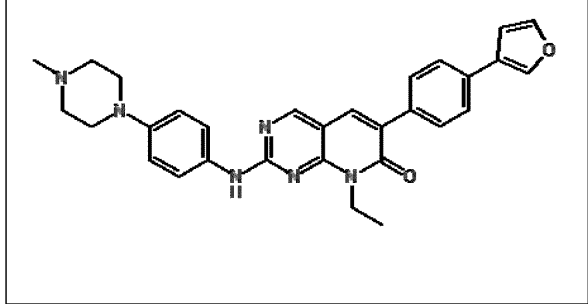
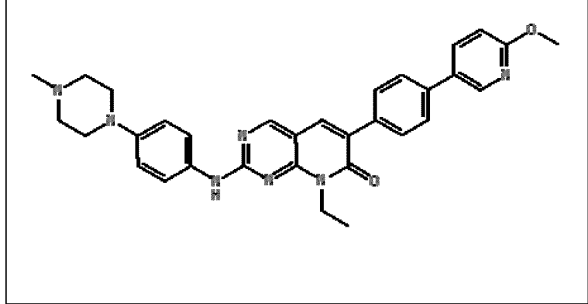
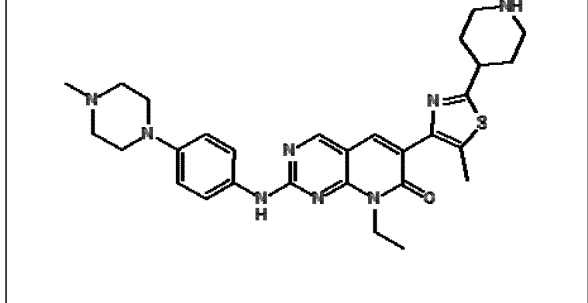
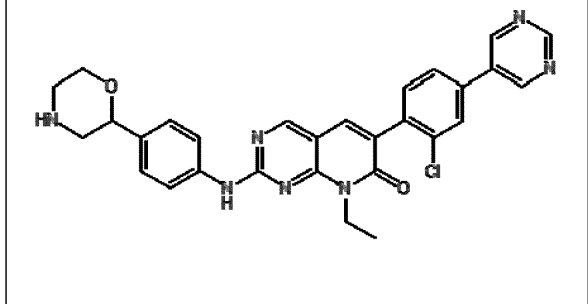
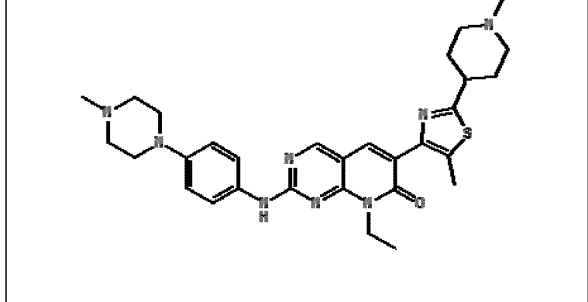
	A	B	B	D
	B	B	B	D
	B	C	C	D
	B	C	B	D
	A	A	A	B

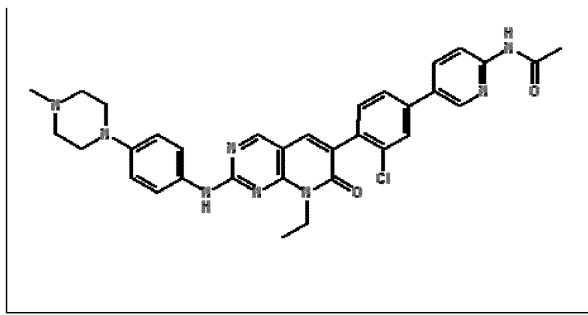
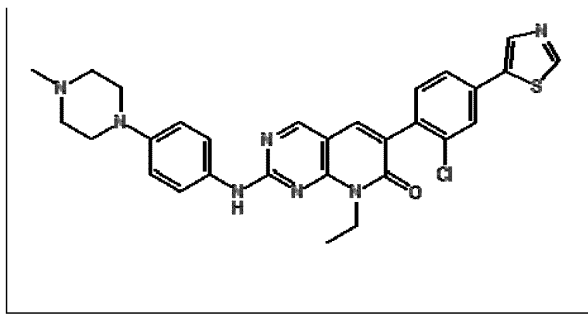
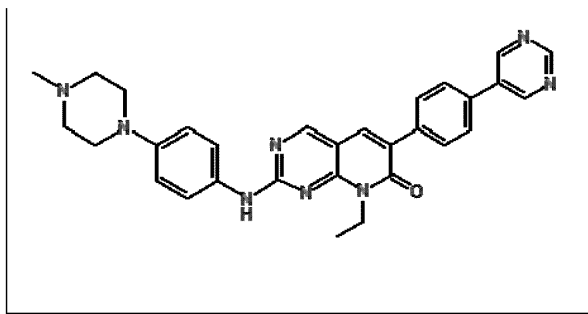
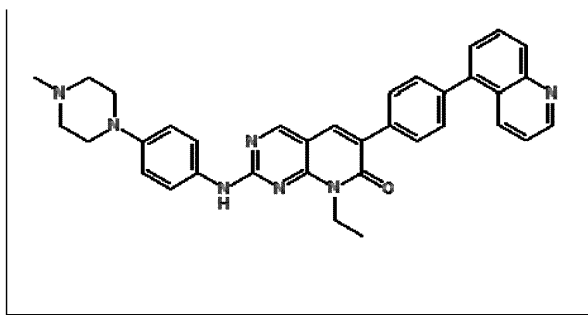
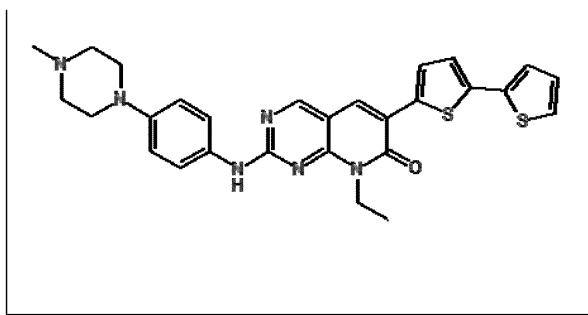
10

20

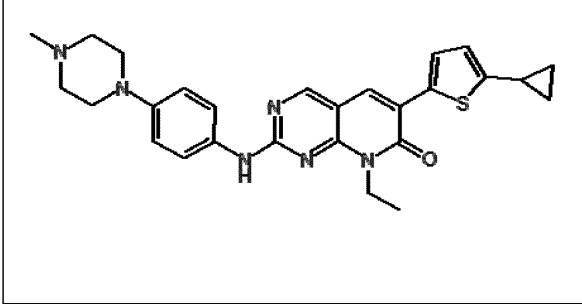
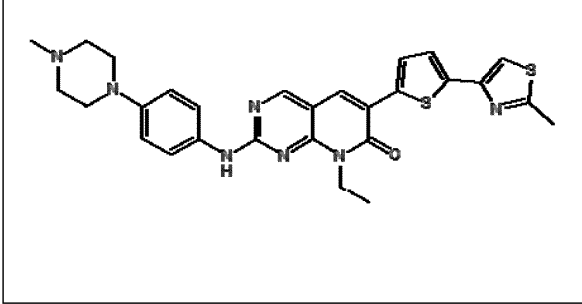
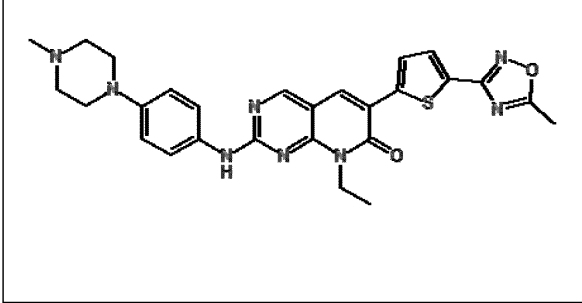
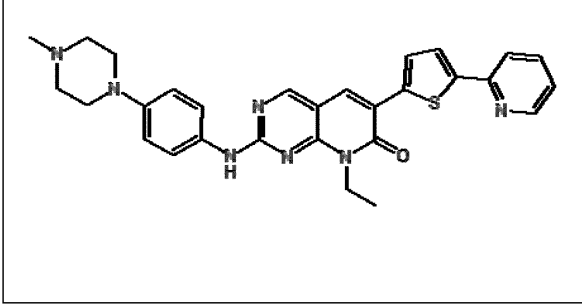
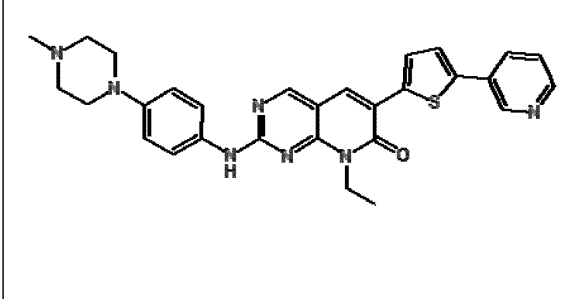
30

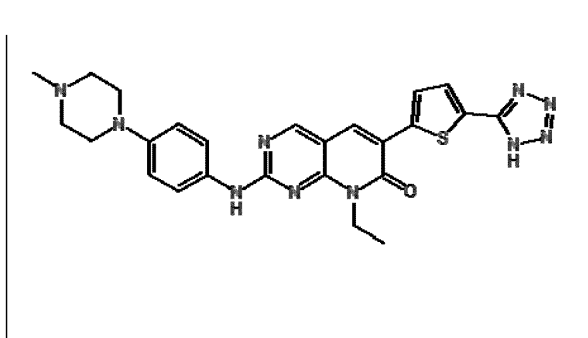
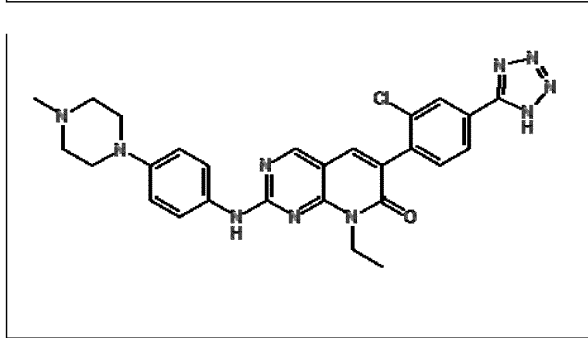
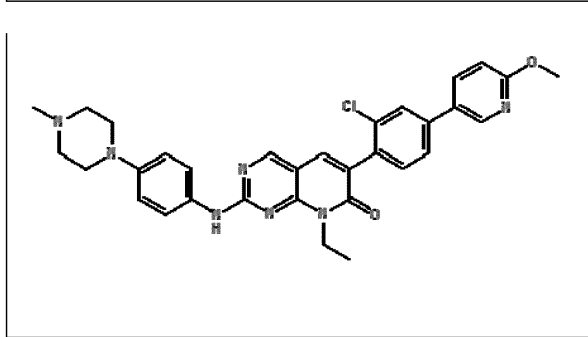
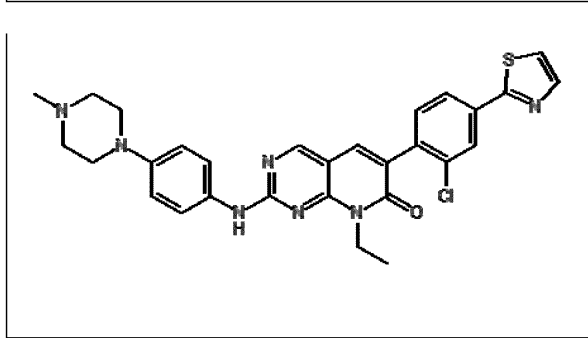
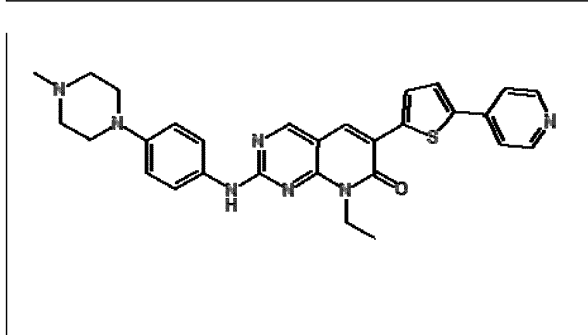
40

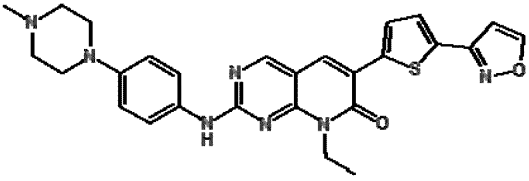
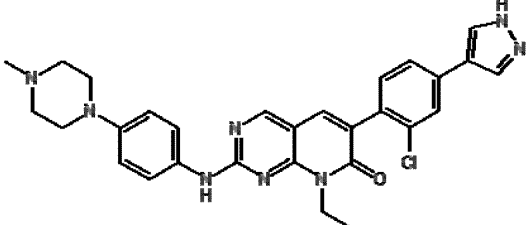
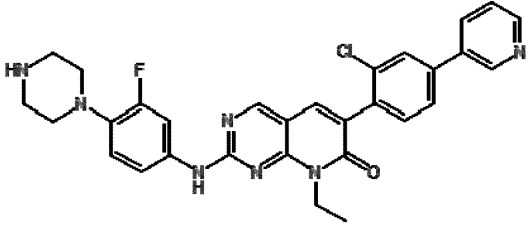
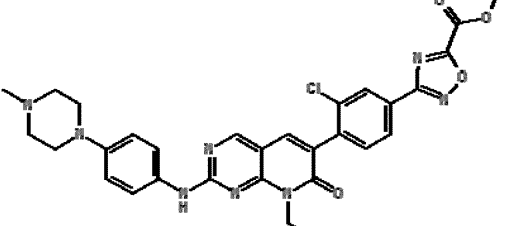
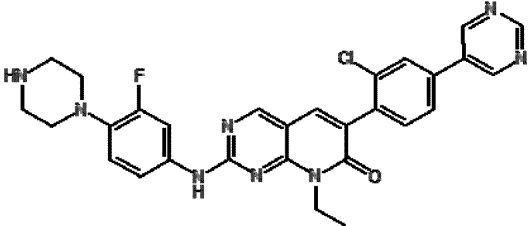
	B	D	D	D	10
	B	B	B	D	
	C	D	D	D	20
	A	A	A	C	30
	D	D	D	D	40

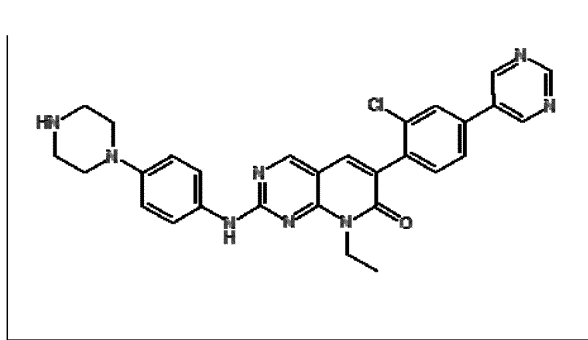
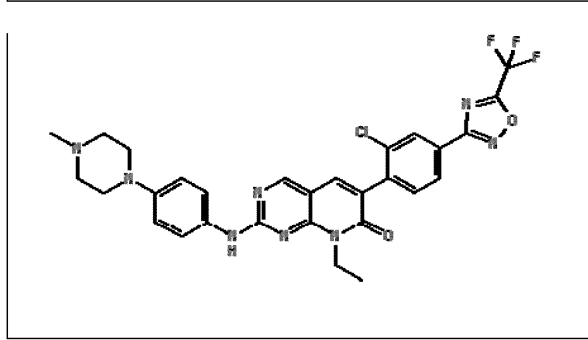
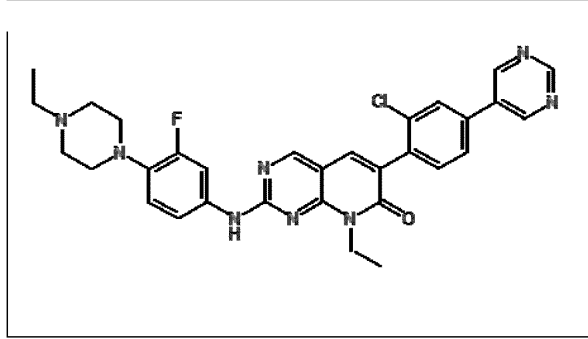
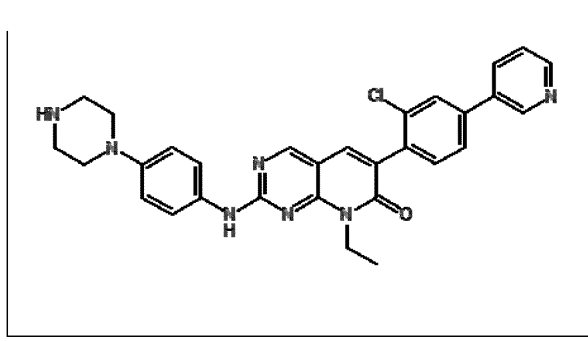
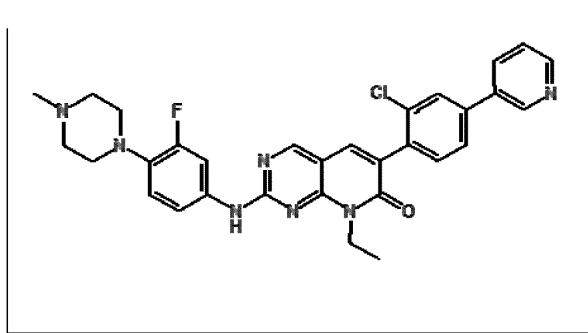
	D	C	C	D	10
	A	A	A	D	
	B	B	C	D	20
	D	D	D	D	30
	D	D	D	D	40

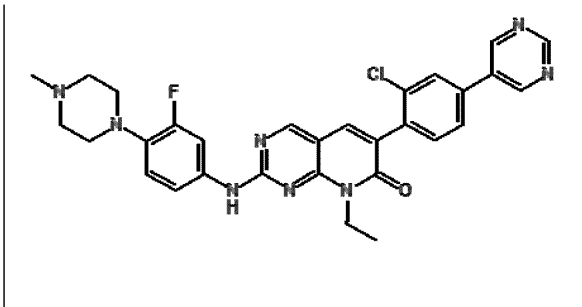
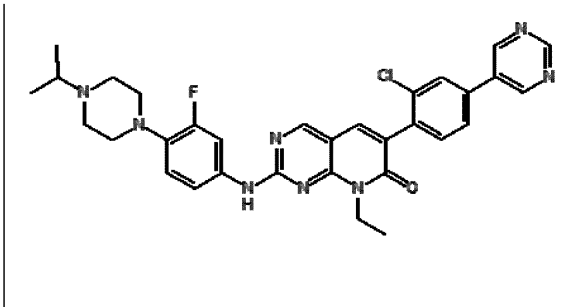
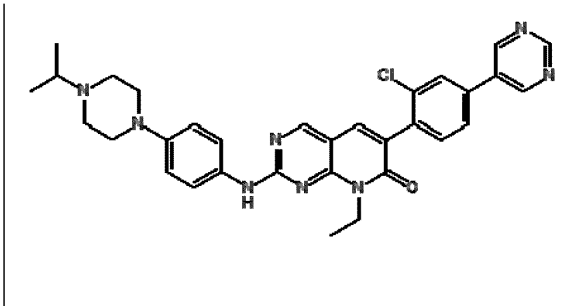
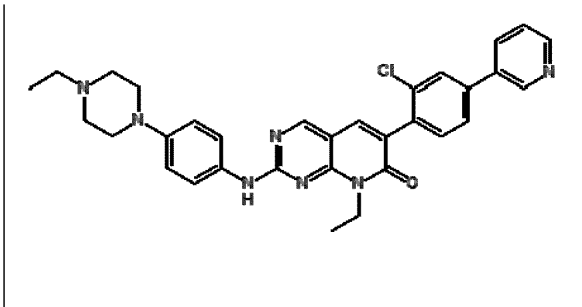
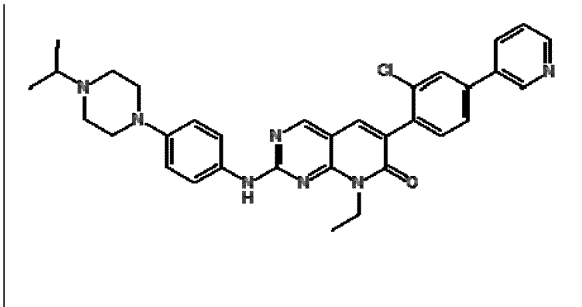
	D	D	D	D	10
	A	A	A	D	
	A	A	B	C	30
	B	C	D	D	
	A	B	B	D	

	D	D	D	D	10
	D	D	D	D	
	D	D	D	D	20
	D	D	D	D	30
	D	D	D	D	40

	D	D	D	D	10
	D	D	D	D	
	A	A	A	B	20
	A	A	A	C	30
	D	D	D	D	40

	D	D	D	D	10
	B	B	B	D	
	A	A	A	C	30
	A	B	B	D	
	A	A	A	C	

	A	A	A	C	10
	A	A	B	D	
	A	A	A	C	20
	A	A	A	C	30
	A	A	A	C	40

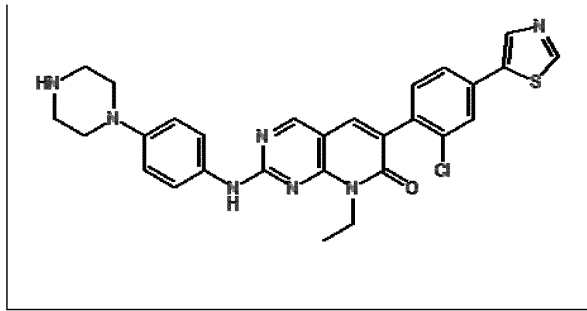
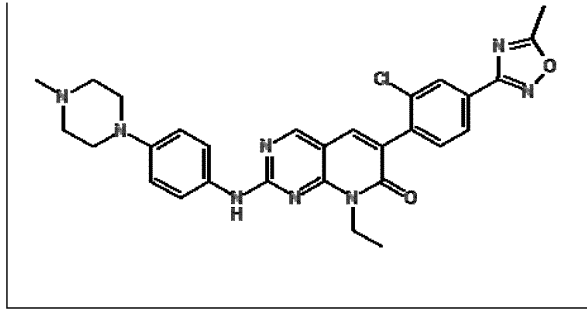
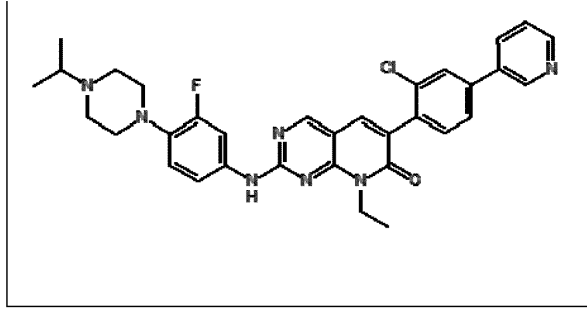
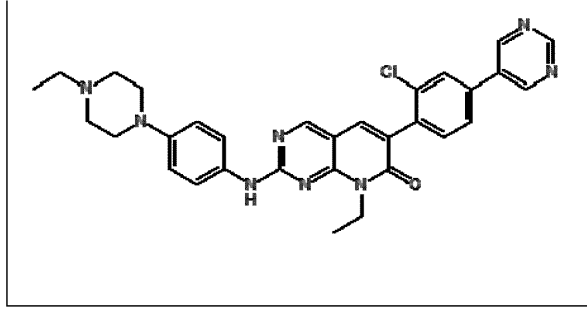
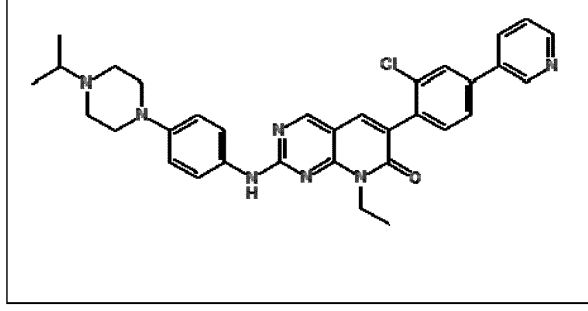
	A	A	A	D
	A	A	A	D
	A	A	A	C
	A	A	A	C
	A	A	A	D

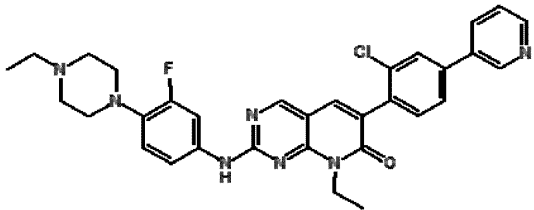
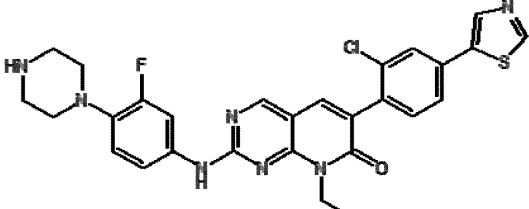
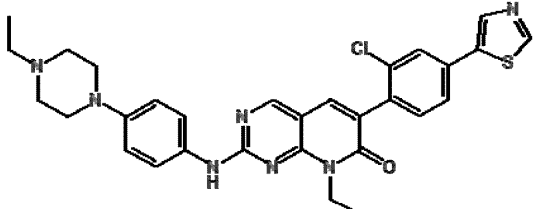
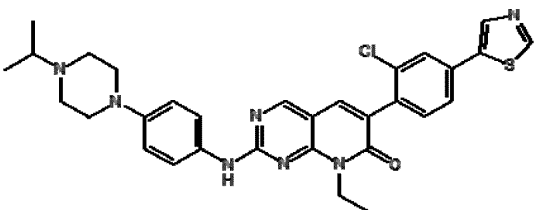
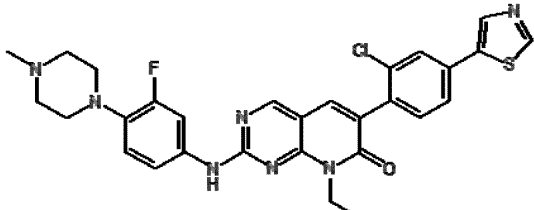
10

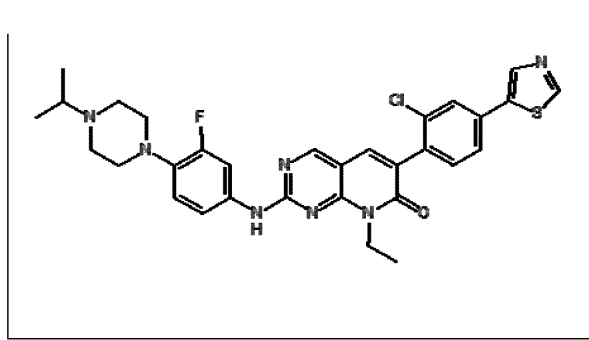
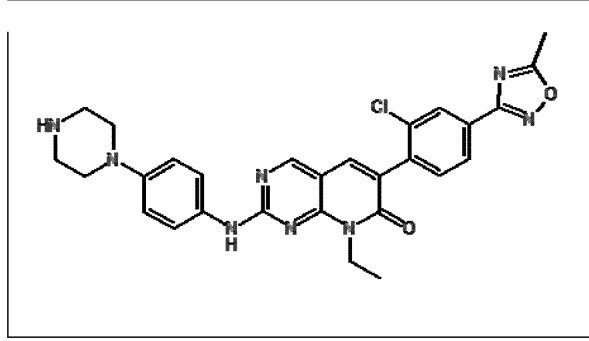
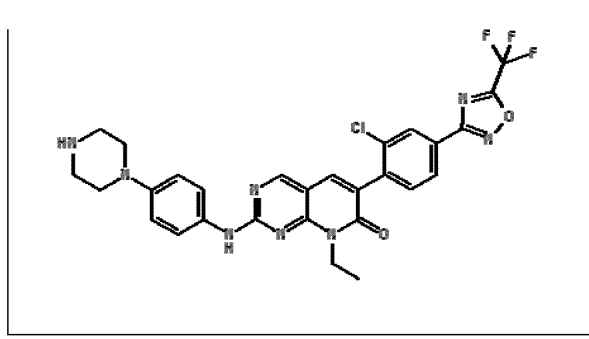
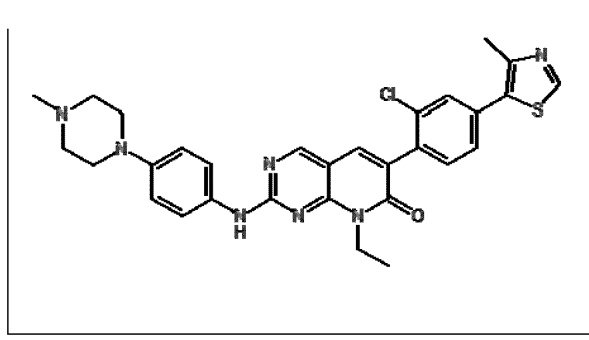
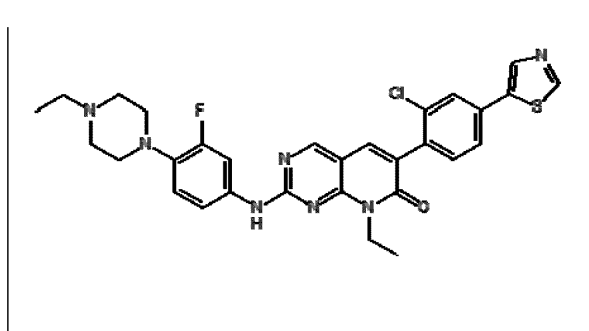
20

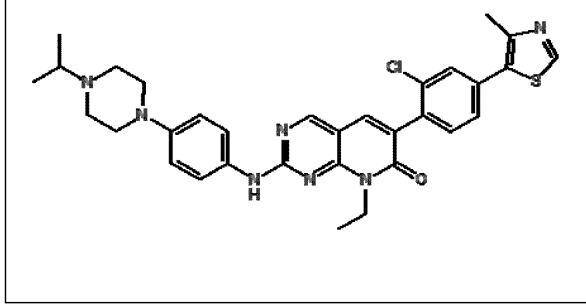
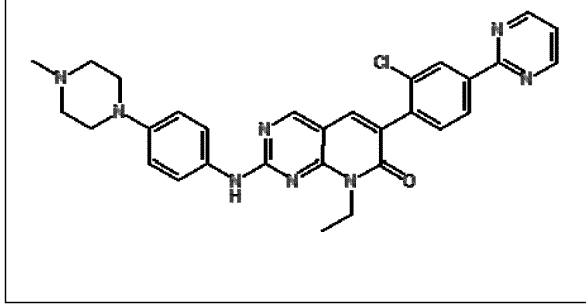
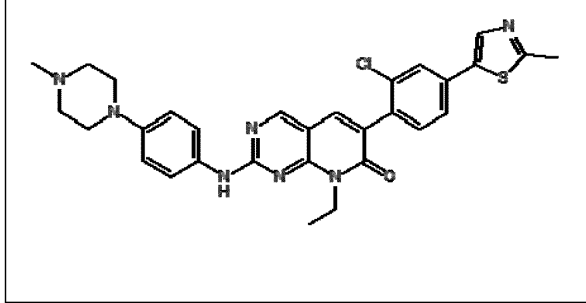
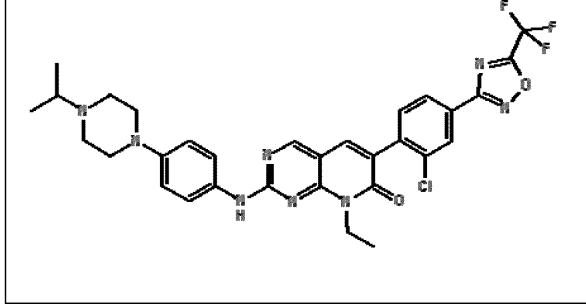
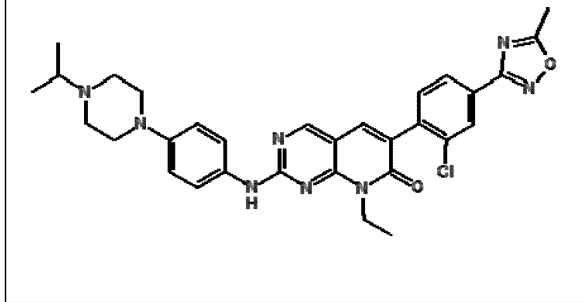
30

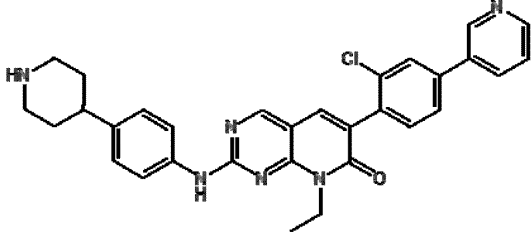
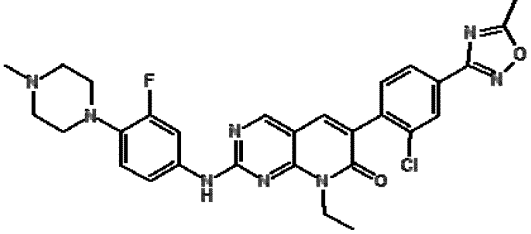
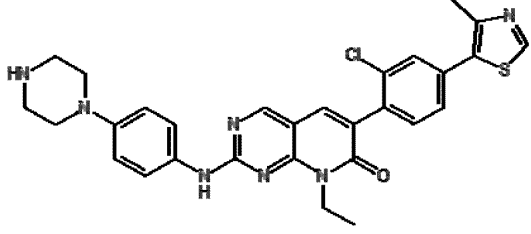
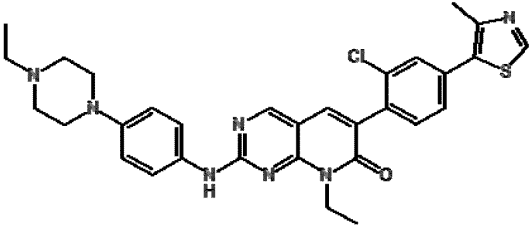
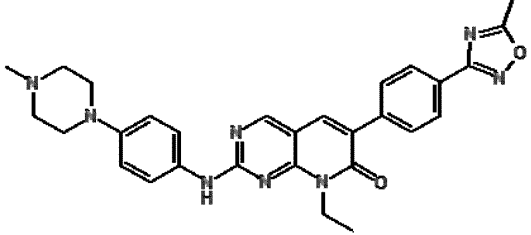
40

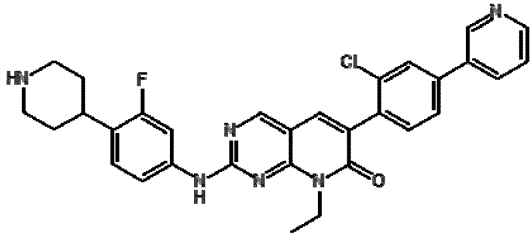
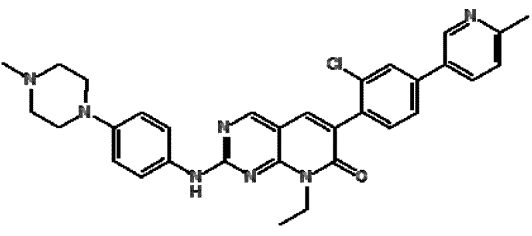
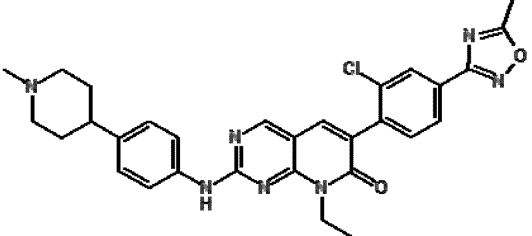
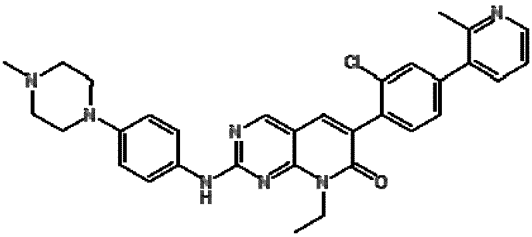
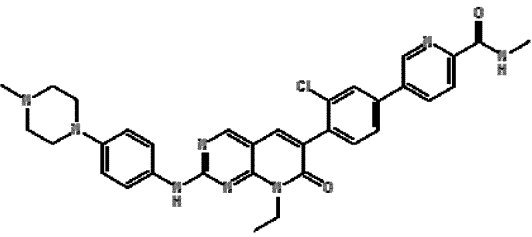
	A	A	A	C	10
	A	A	A	C	
	A	A	A	D	20
	A	A	A	C	
	A	A	A	B	40

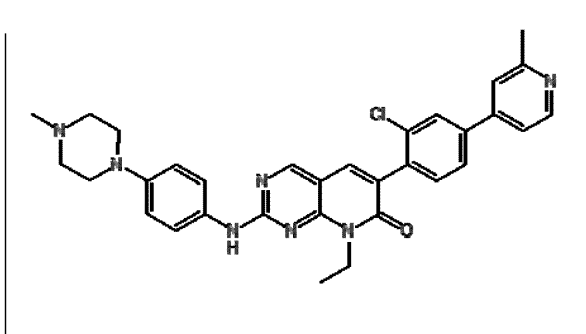
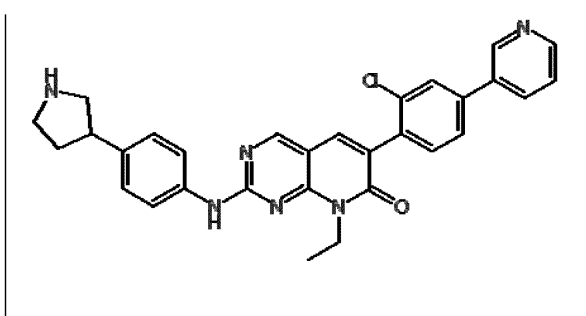
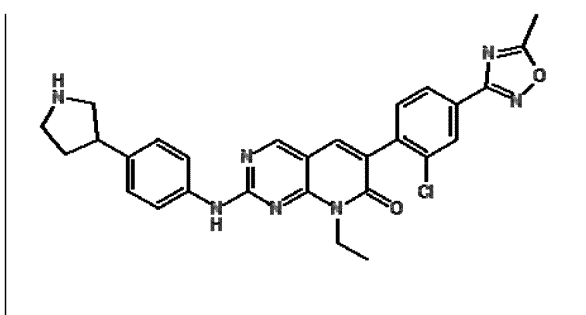
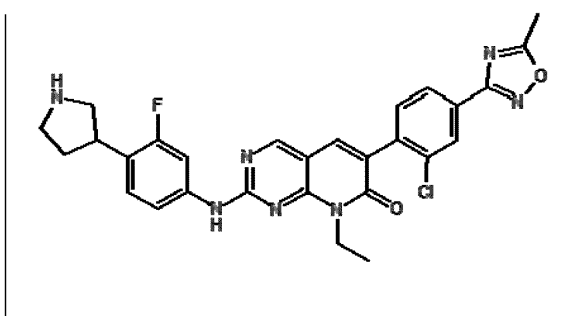
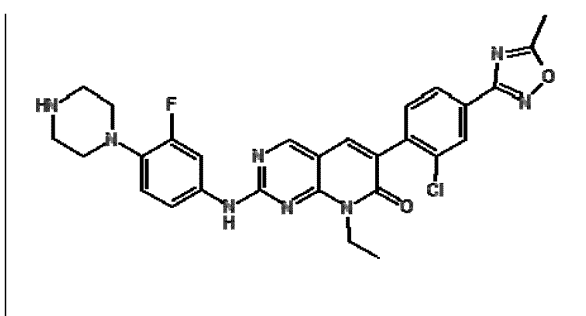
	A	A	A	D	10
	A	A	A	C	
					20
					
	A	A	A	D	40

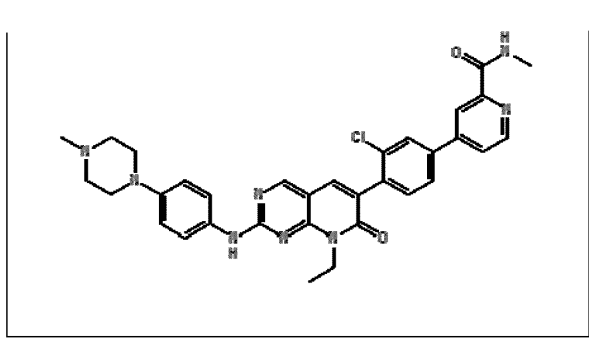
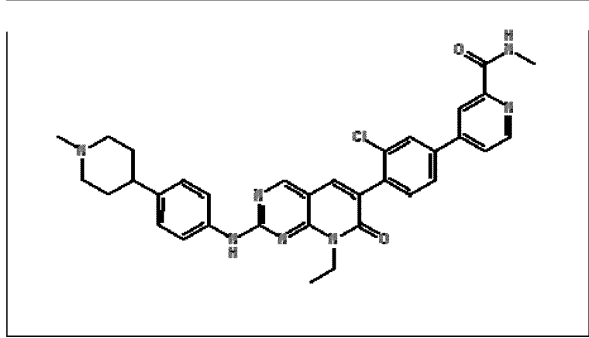
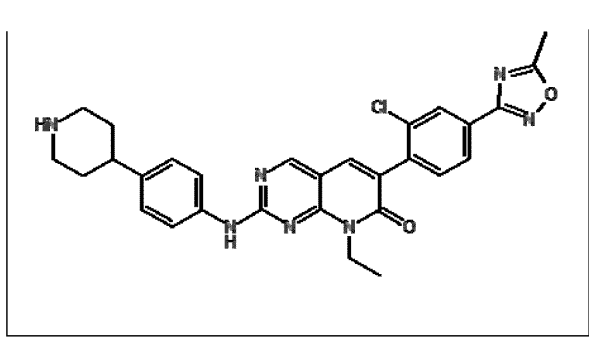
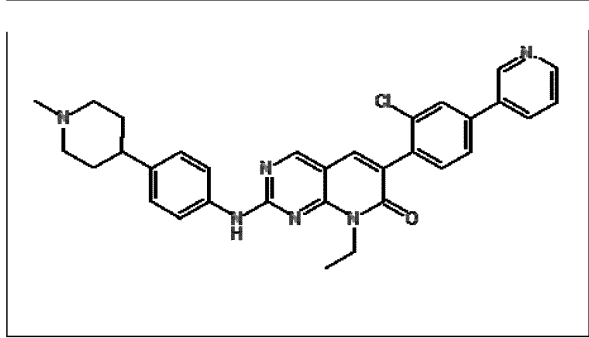
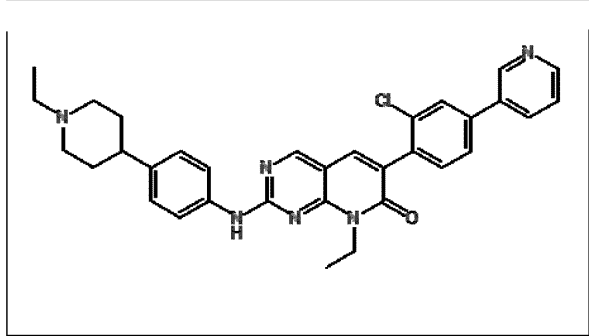
	A	A	A	D	10
	A	A	A	B	20
					30
	A	A	A	D	40
	A	A	B	D	

	A	A	B	D	10
	A	A	A	C	
	A	A	A	D	20
	A	A	A	D	30
	A	A	A	C	40

	A	A	A	C	10
	A	A	A	D	
	A	A	A	C	30
	A	A	B	D	
	A	B	B	D	

	A	A	A	C	10
	A	A	B	C	20
	A	A	A	C	30
	A	A	A	D	40
	D	B	D	D	

	A	A	A	D	10
	A	A	A	C	
	A	A	A	C	20
	A	A	A	C	
	A	A	A	B	40

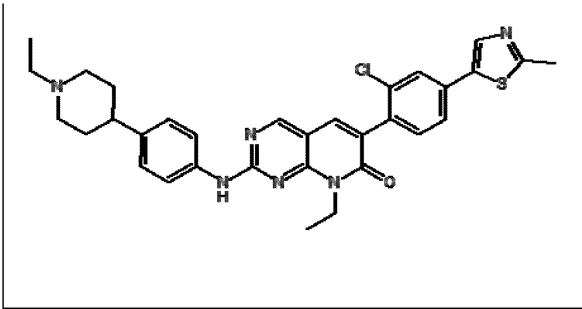
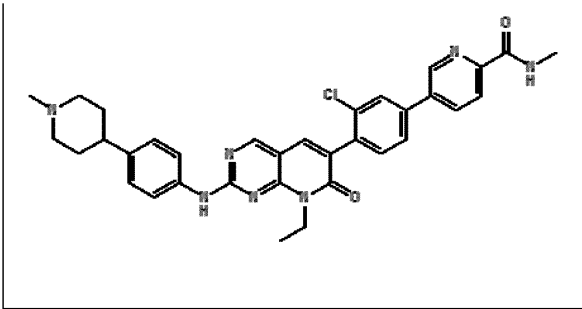
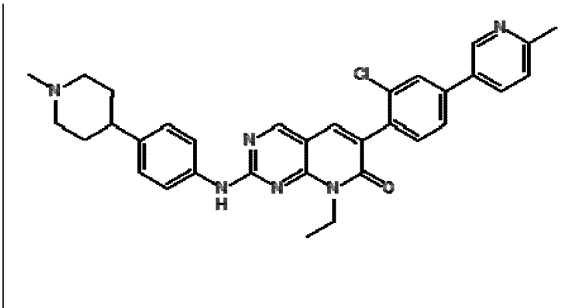
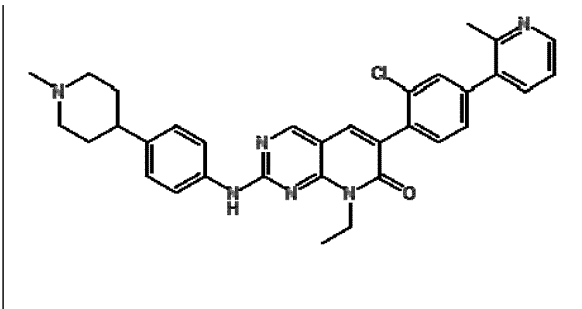
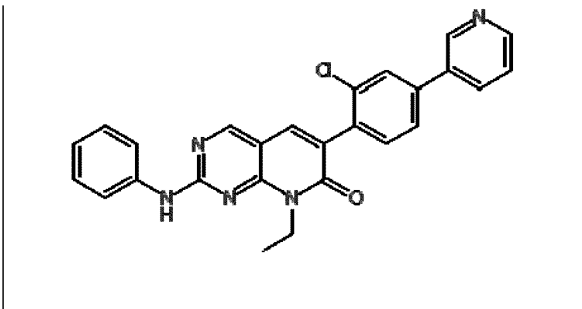
	A	A	B	D
	A	B	B	D
	A	A	A	C
	A	A	A	C
	A	A	A	C

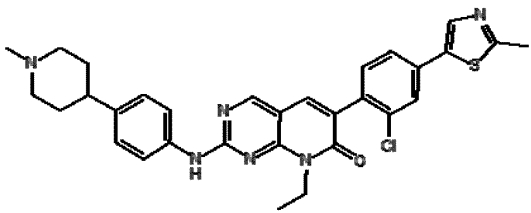
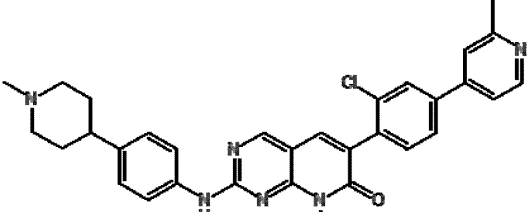
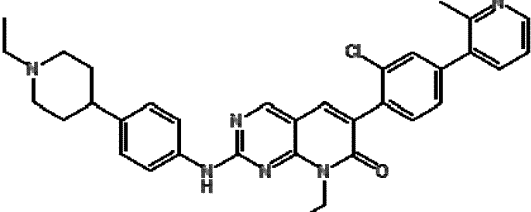
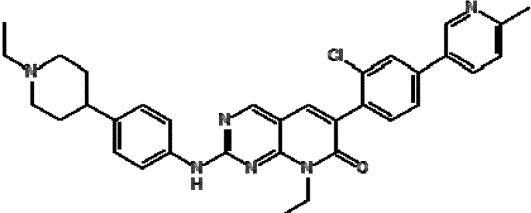
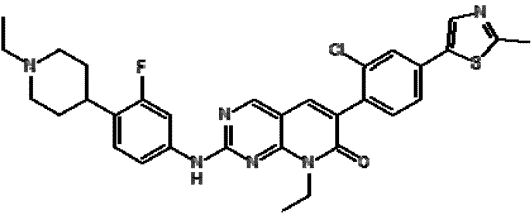

10

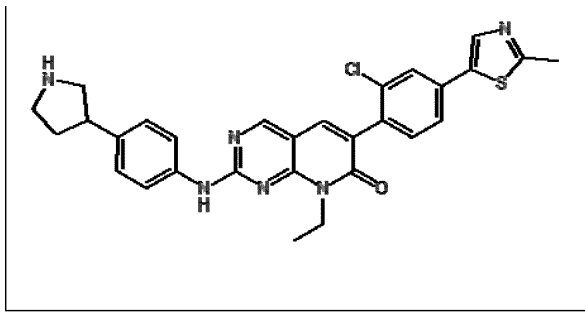
20

30

40

	A	A	B	C	10
	C	B	D	D	
	A	A	B	C	20
	A	A	A	D	
	B	C	C	D	40

	A	A	A	C	10
	D	A	A	C	
	A	A	A	D	20
	A	A	A	C	
	A	A	A	C	40
	A	A	A	C	



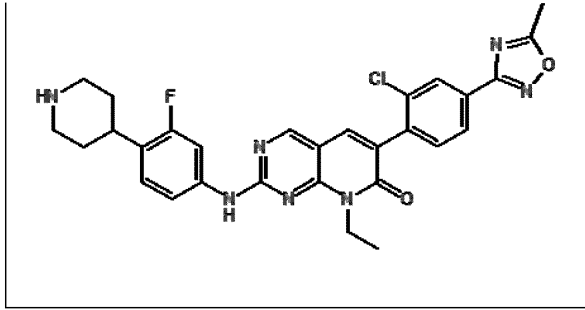
A

A

A

C

10



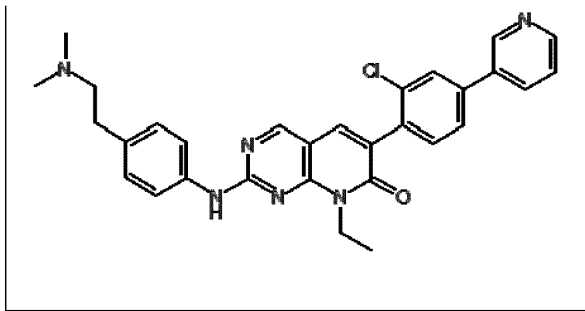
A

A

A

C

20



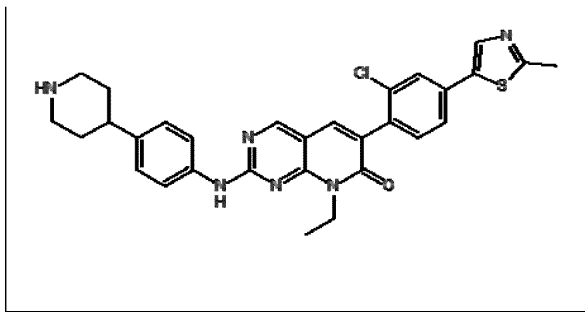
A

A

A

C

30



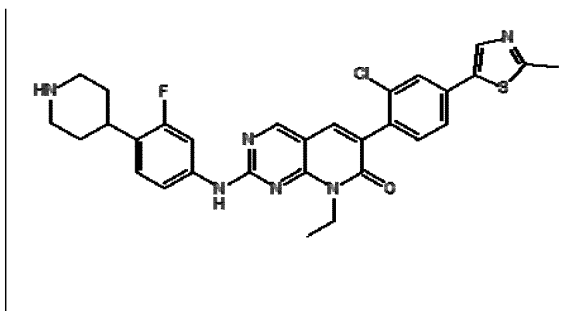
A

A

B

C

40

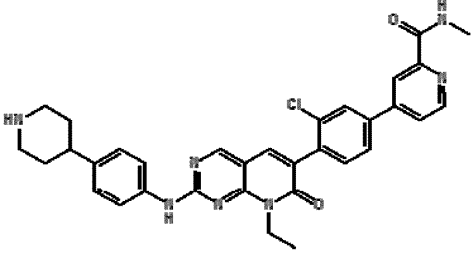
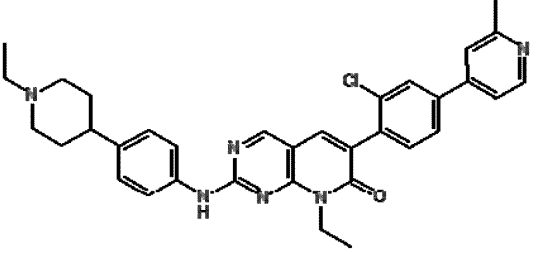
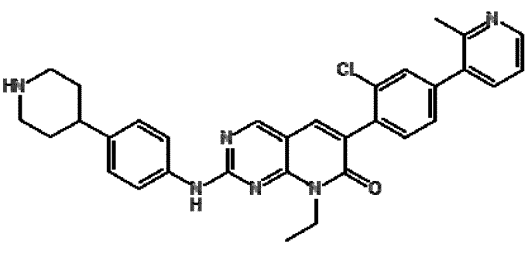
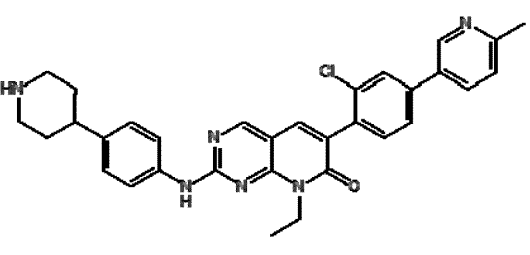
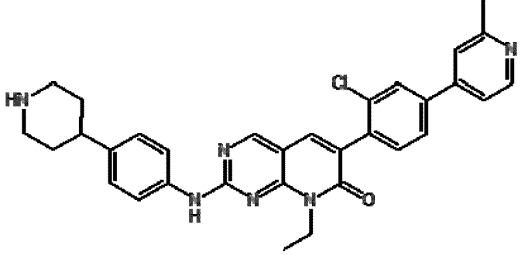


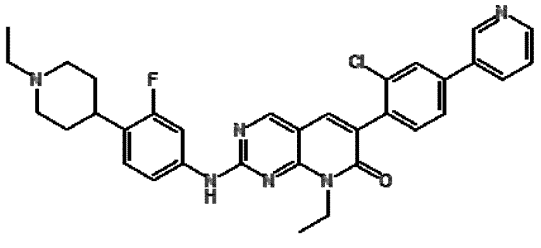
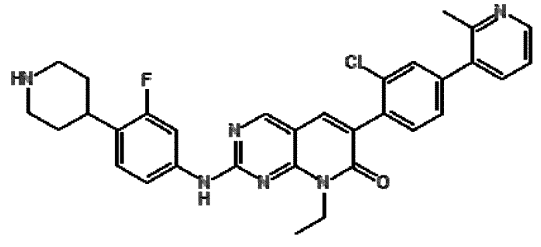
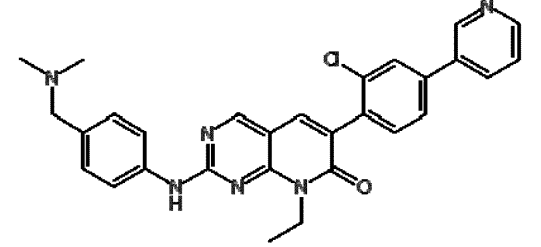
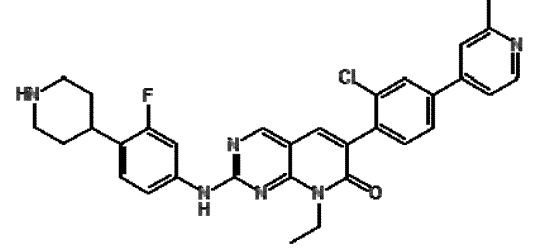
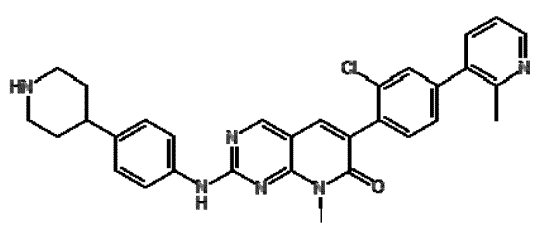
A

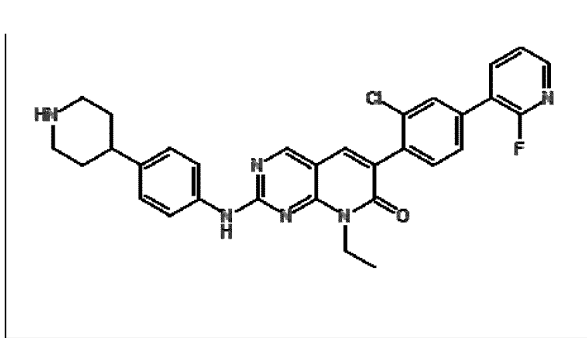
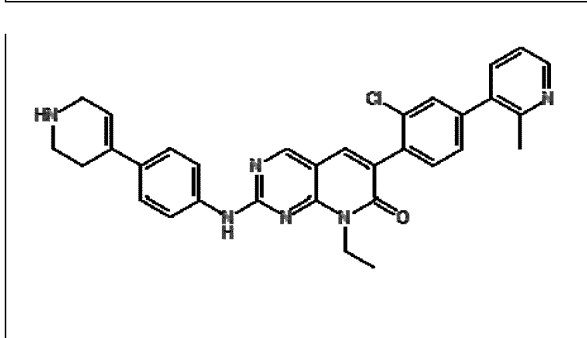
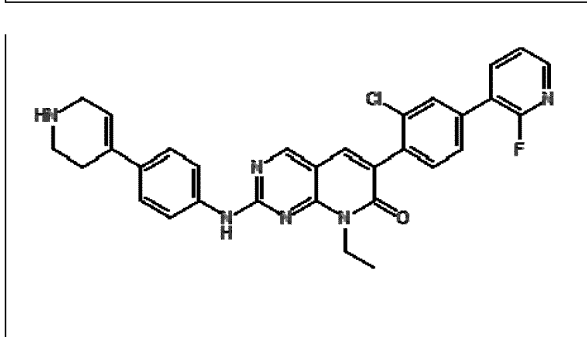
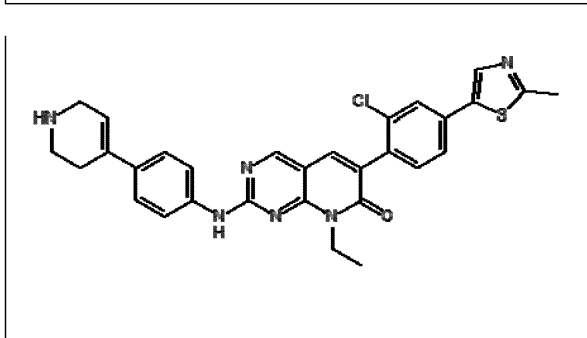
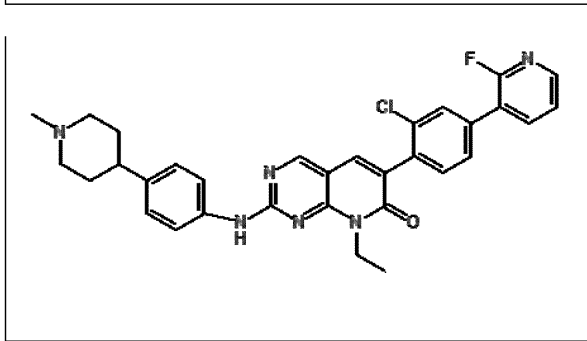
A

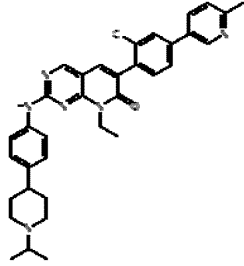
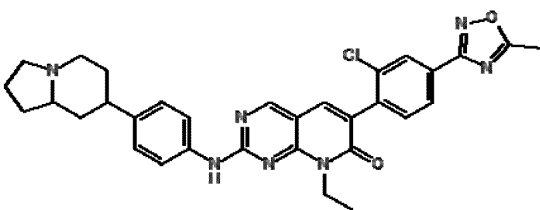
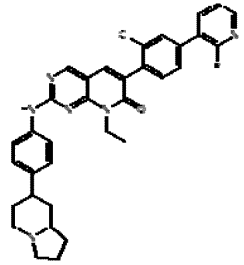
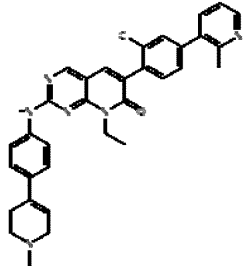
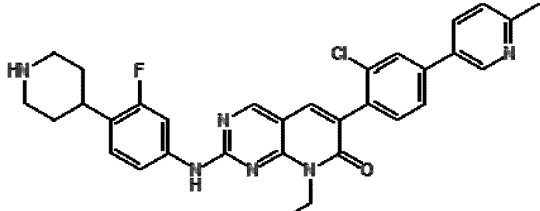
A

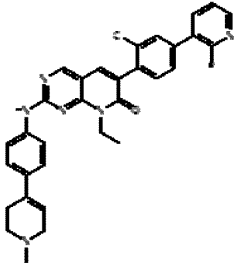
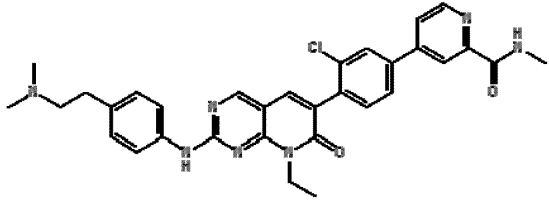
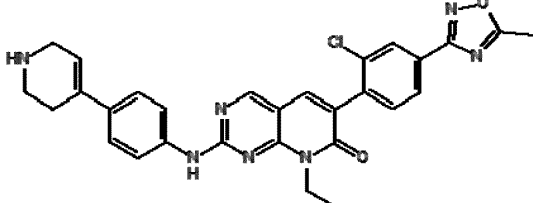
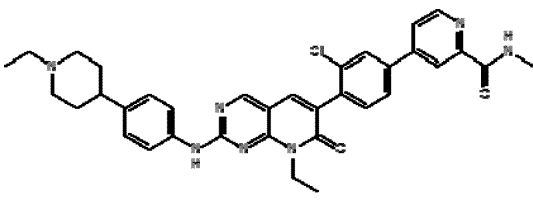
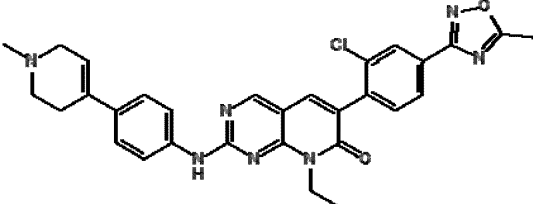
C

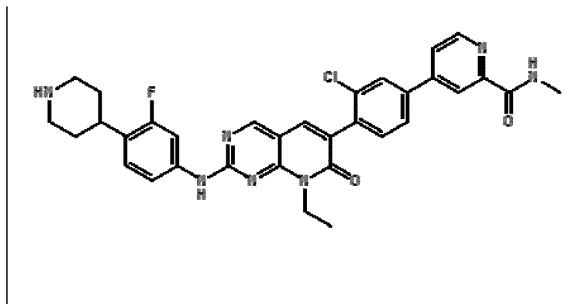
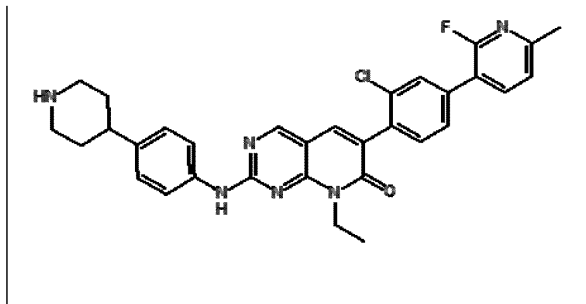
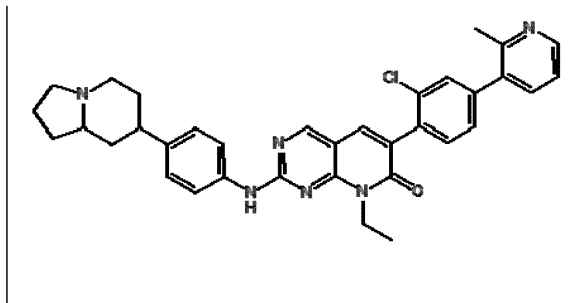
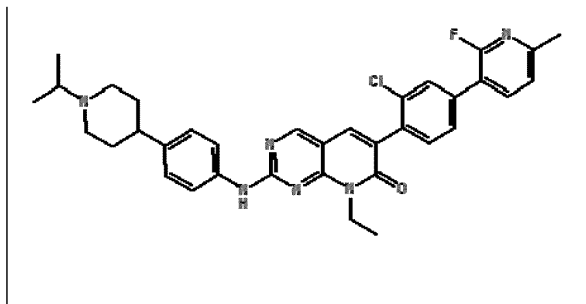
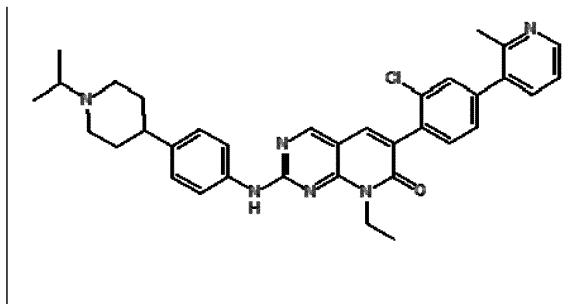
	B	B	B	D	10
	A	A	B	D	20
	A	A	B	D	30
	A	A	B	C	40
	A	B	B	C	

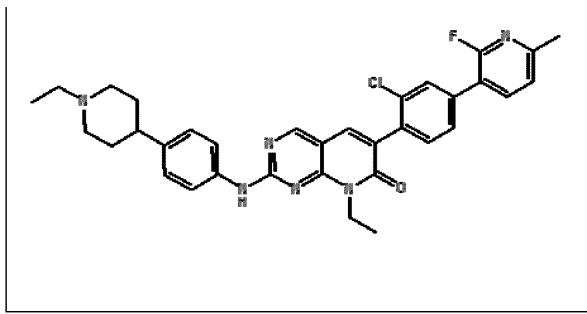
	A	A	A	C	10
	A	A	B	C	
	A	A	A	C	20
	B	B	B	C	30
	A	B	B	D	

	A	A	A	C	10
	A	A	A	C	
	A	A	A	B	20
	A	A	A	C	30
	A	A	A	B	40

	A	A	B	D	10
	A	A	A	D	
	A	A	A	C	30
	A	A	A	D	
	A	A	B	C	

	A	A	A	C	10
	B	B	B	D	20
	A	A	A	C	30
	B	B	B	C	40
	A	A	A	C	

	B	B	D	D	10
	A	A	B	C	
	A	B	B	D	20
	B	A	B	C	
	A	B	B	D	40



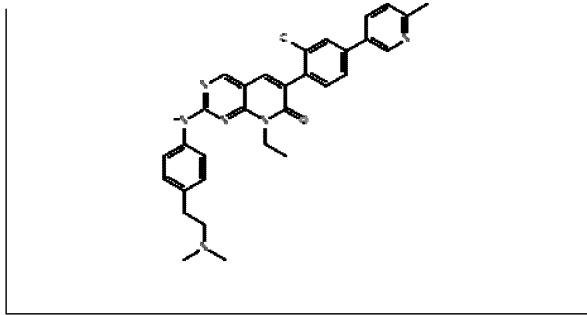
B

B

B

C

10



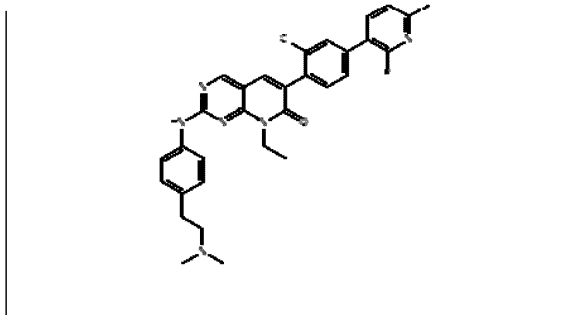
A

A

B

C

20



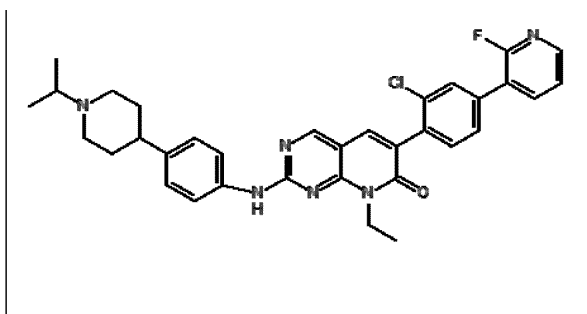
A

A

A

C

30



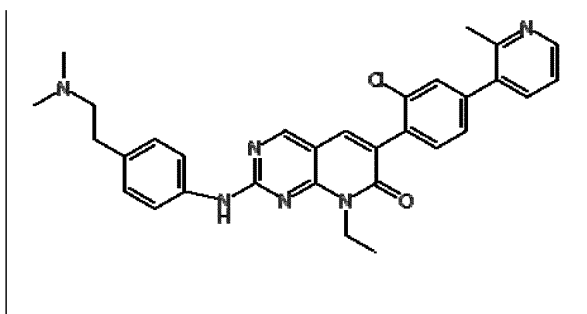
A

A

A

C

40

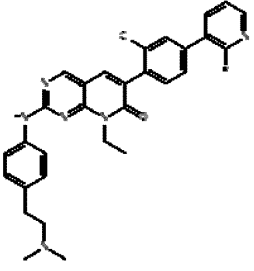
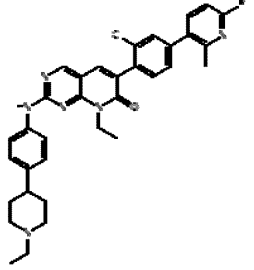
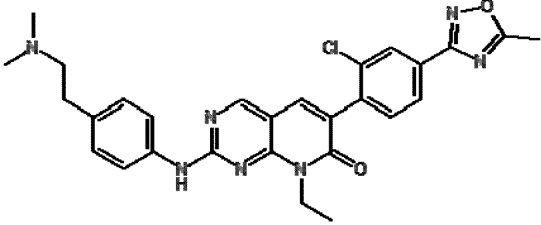
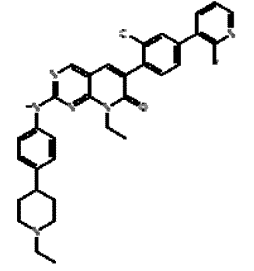
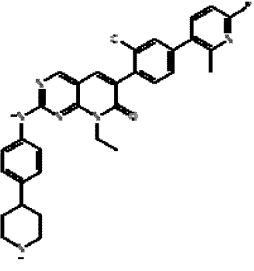


A

A

B

D

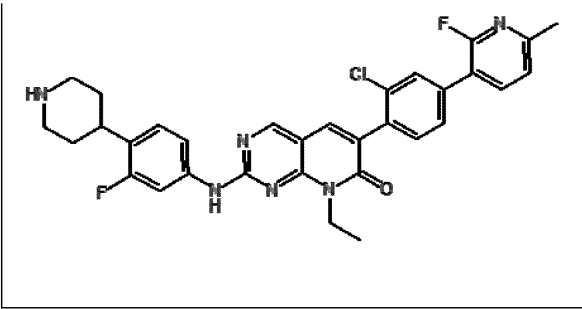
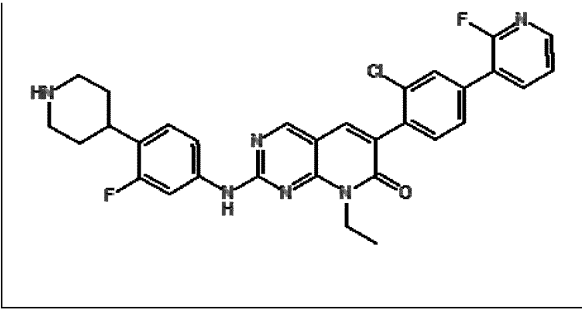
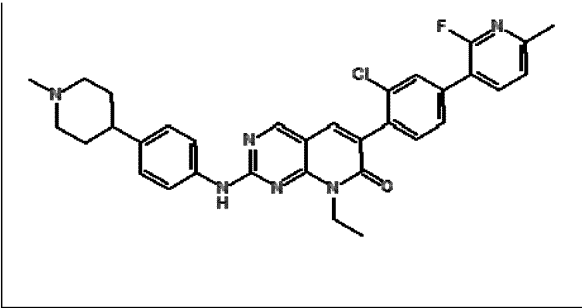
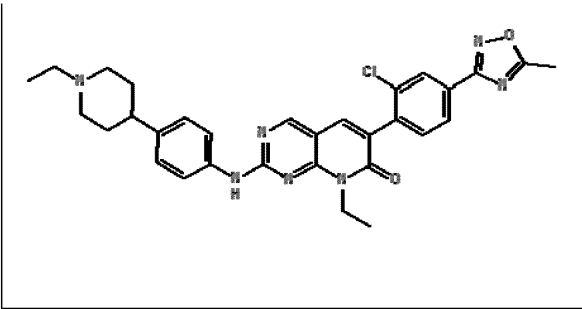
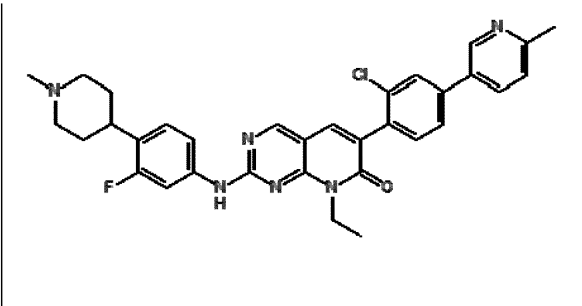
	A	A	A	B
	A	B	B	D
	A	A	A	C
	A	A	A	B
	A	B	B	D

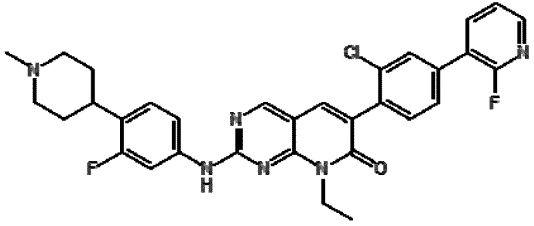
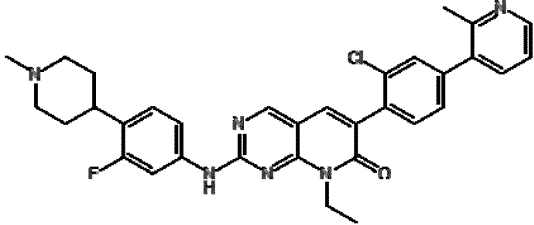
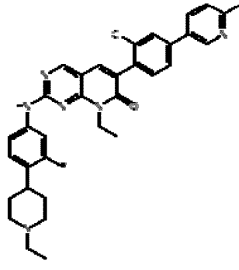
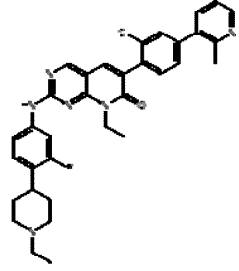
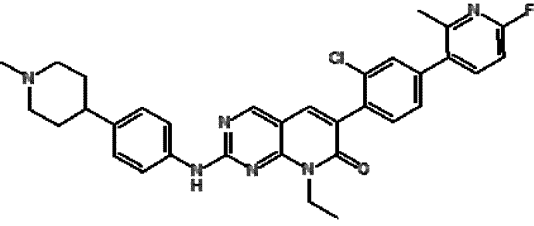
10

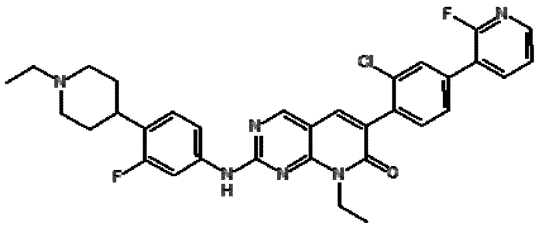
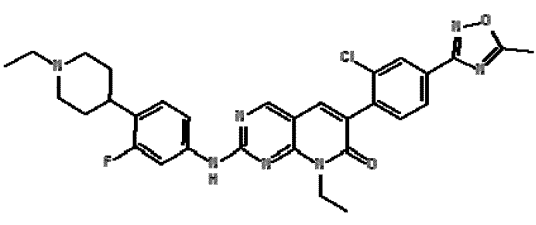
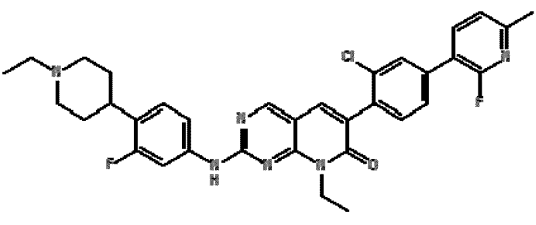
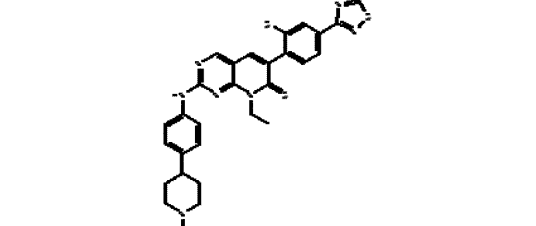
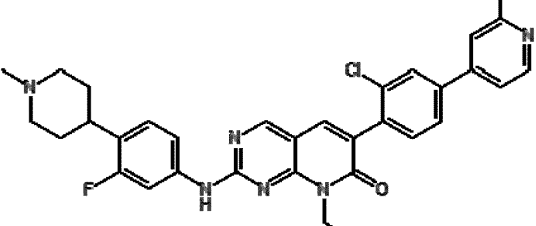
20

30

40

	B	B	B	C	10
	A	A	A	C	
	A	A	B	C	20
	A	A	A	C	
	A	A	B	D	40

	A	A	A	C	10
	A	B	B	D	
	A	A	B	C	20
	A	B	B	D	30
	A	B	B	D	40

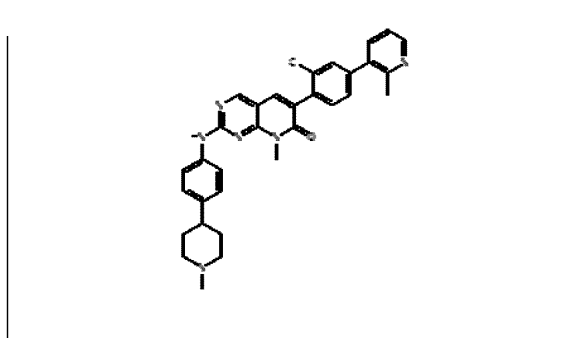
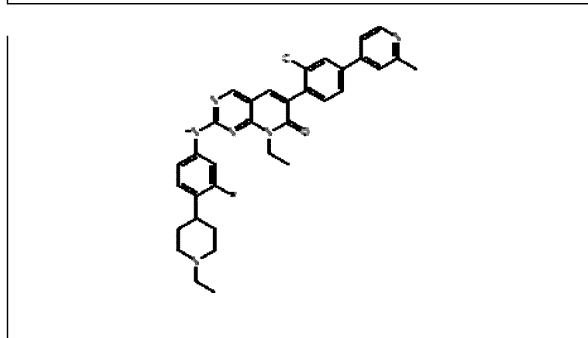
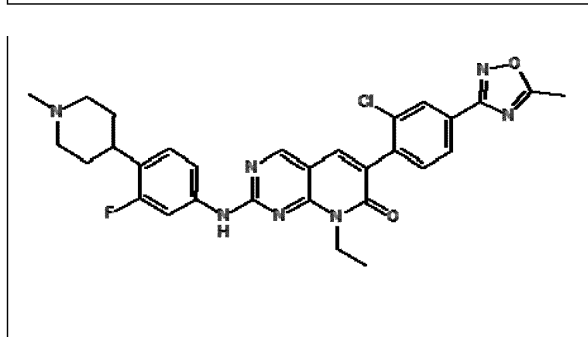
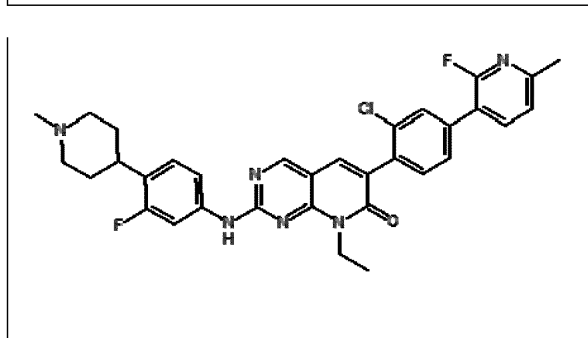
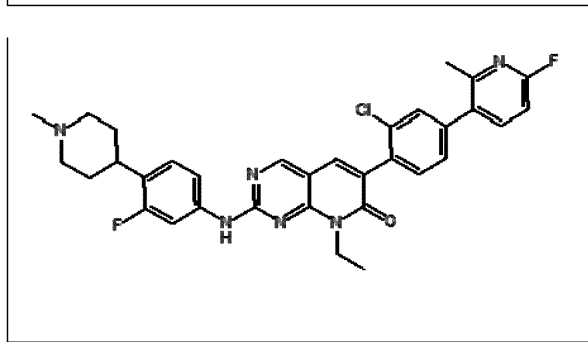
	A	A	A	C
	A	A	A	D
	B	B	B	D
	A	A	A	C
	A	A	B	D

10

20

30

40

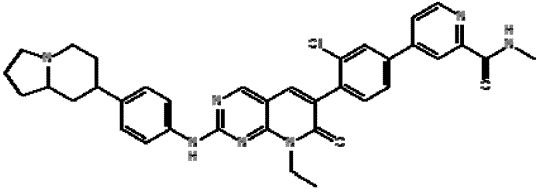
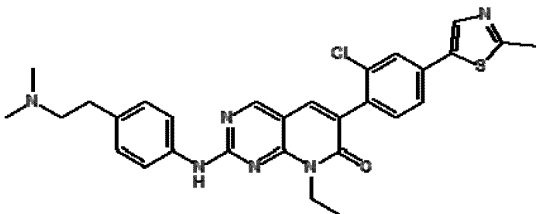
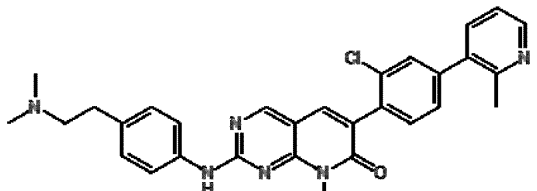
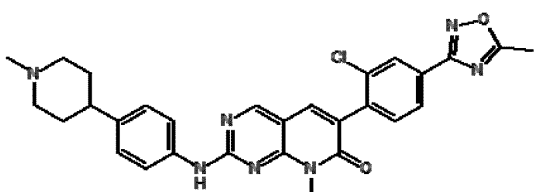
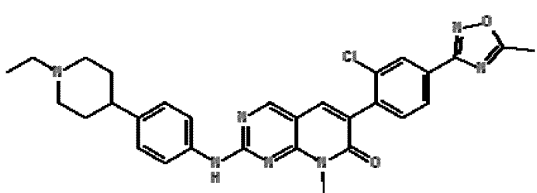
	A	A	B	D
	A	A	A	C
	A	A	A	C
	B	B	B	C
	B	B	B	D

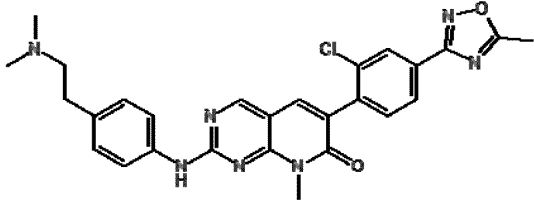
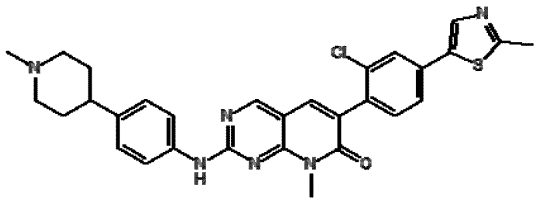
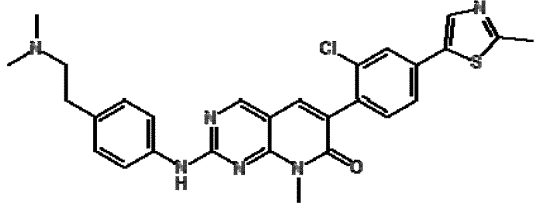
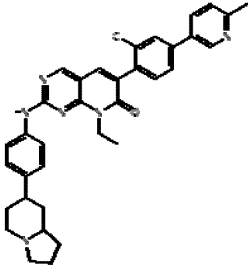
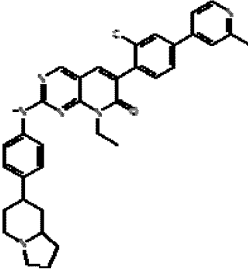
10

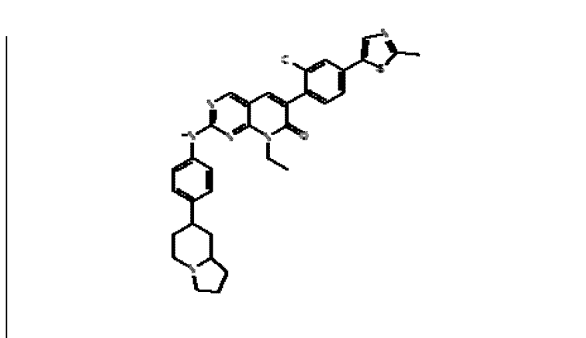
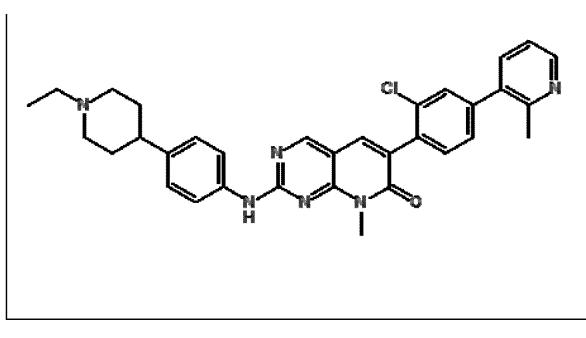
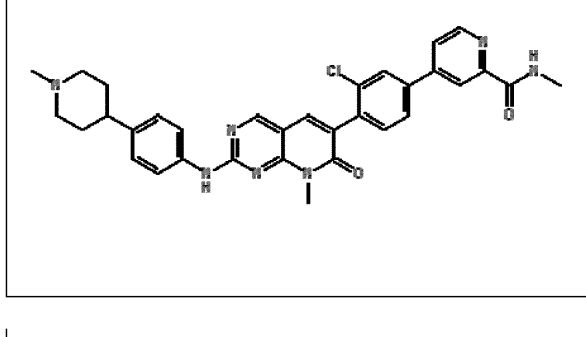
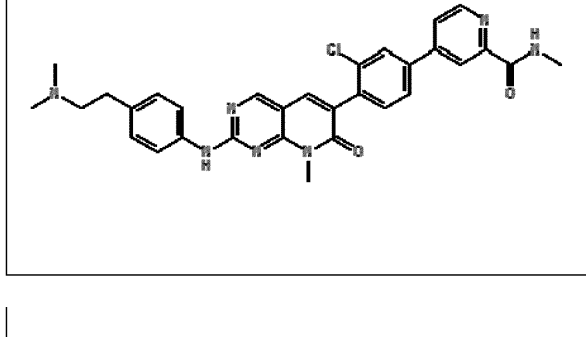
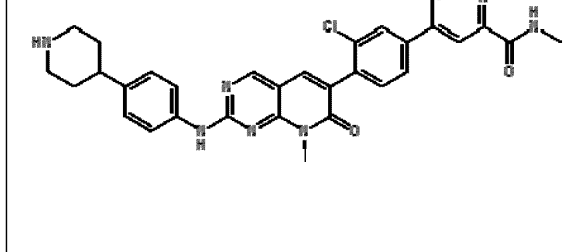
20

30

40

	B	B	B	D	10
	A	A	A	C	
	A	B	B	D	30
	A	A	A	D	
	A	A	A	D	

	A	A	A	D	10
	A	A	B	D	
	A	A	A	D	20
	A	A	B	C	30
	A	B	B	D	40

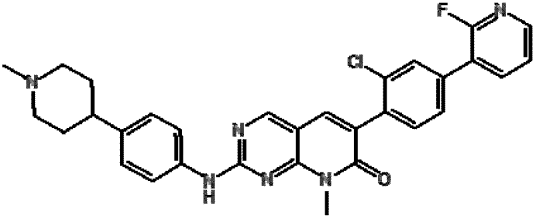
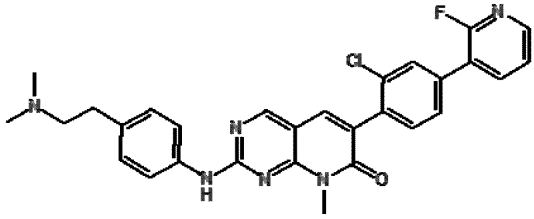
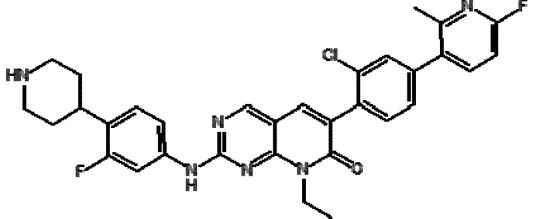
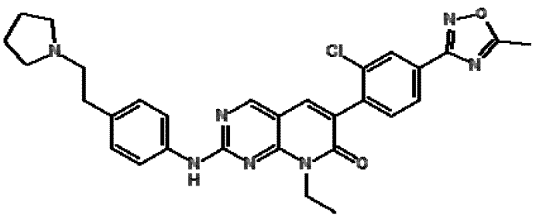
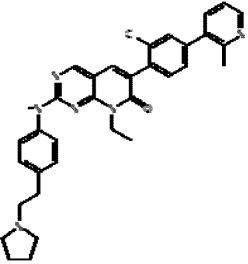
	A	A	A	C
	A	B	B	D
	B	B	C	D
	B	B	C	D
	B	B	B	C

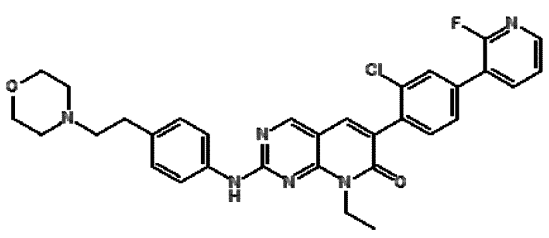
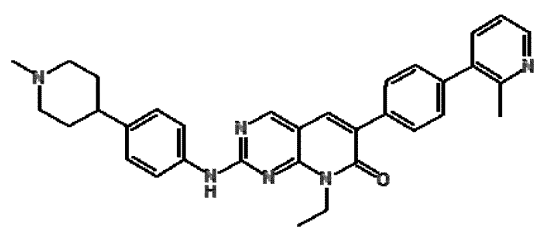
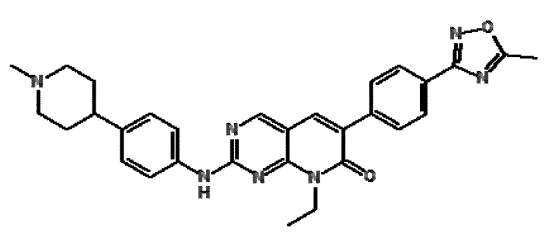
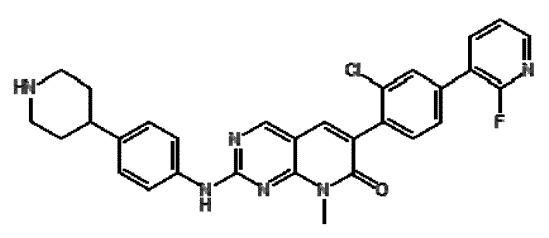
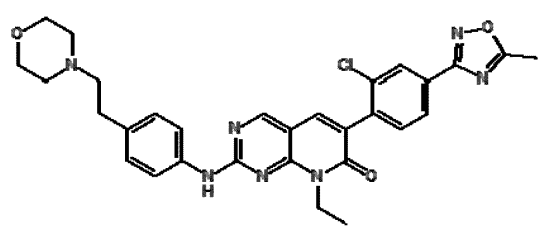
10

20

30

40

	A	A	A	D	10
	A	A	A	C	
	B	B	B	D	20
	A	A	A	C	30
	A	A	B	D	40

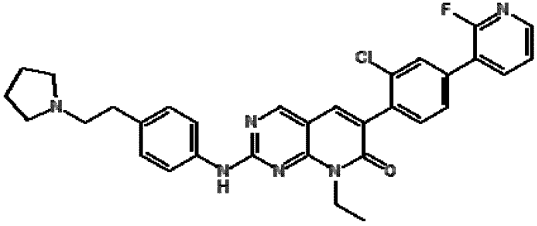
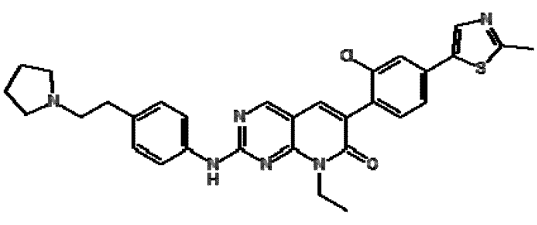
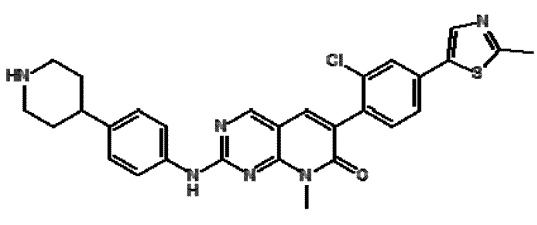
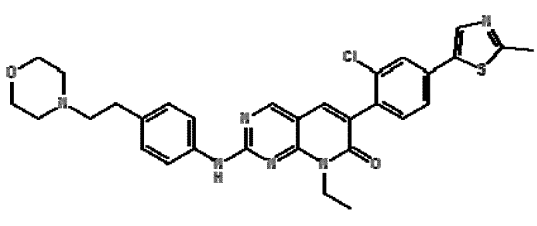
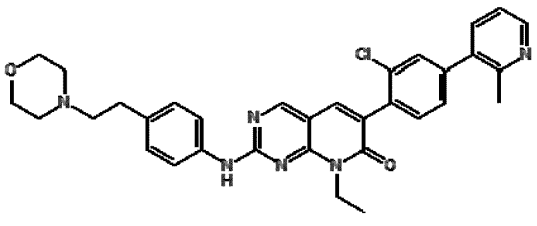
	B	B	B	D
	C	C	C	D
	B	B	B	D
				
	B	B	B	D

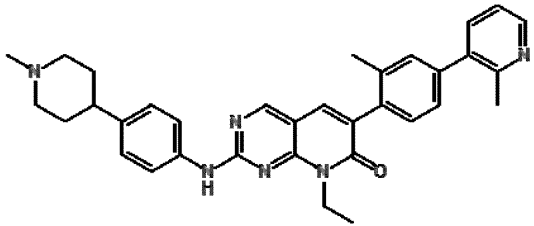
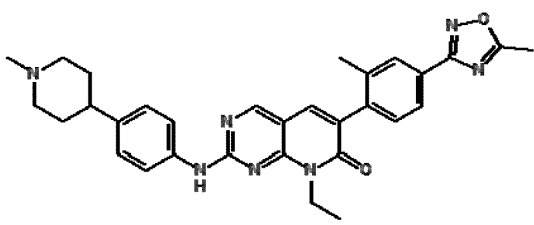
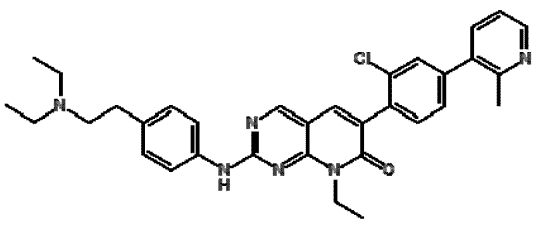
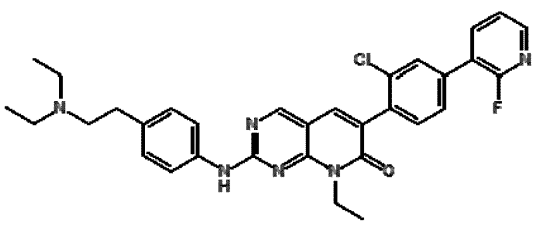
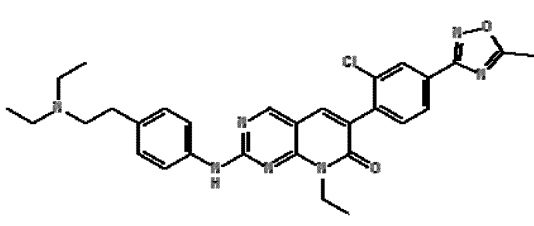
10

20

30

40

	A	A	A	B	10
	A	A	A	C	
	A	A	B	C	20
	B	B	B	D	
	B	B	B	D	40

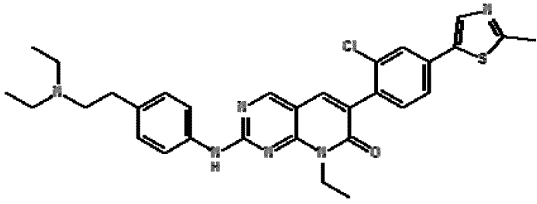
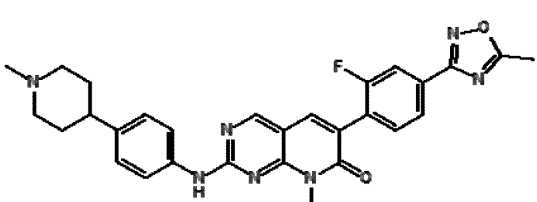
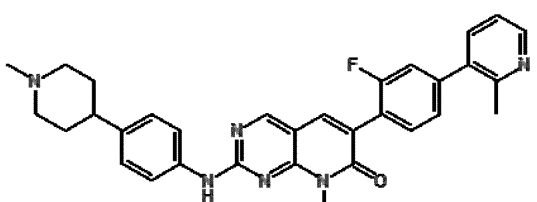
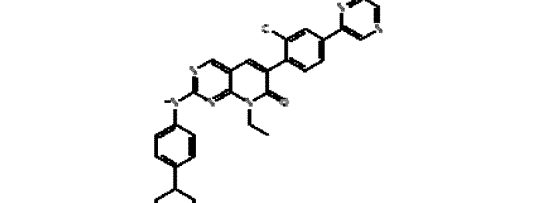
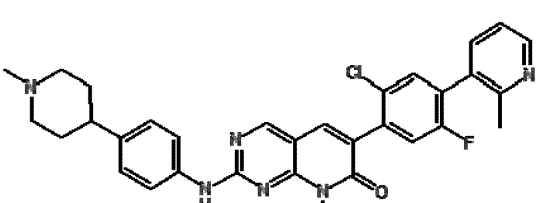
	A	B	B	D
	A	A	A	C
	A	A	B	D
	A	A	A	B
	A	A	A	C

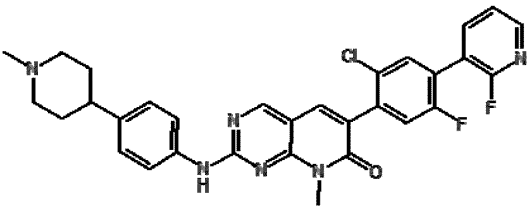
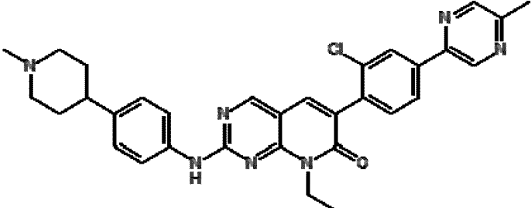
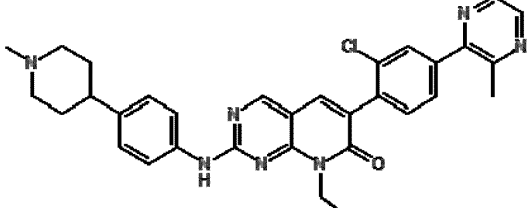
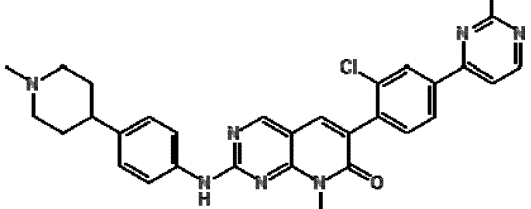
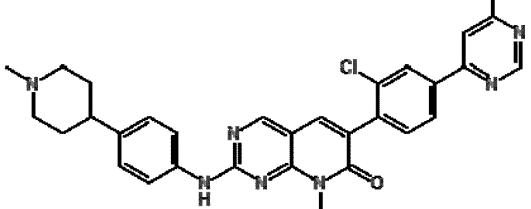
10

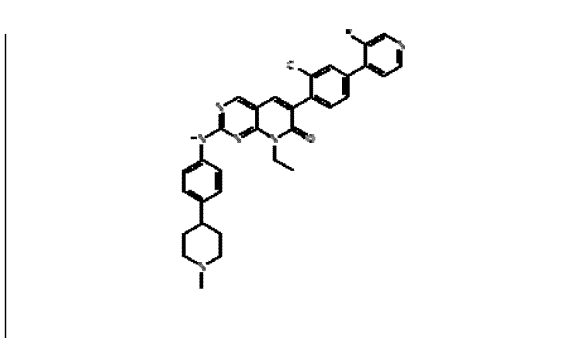
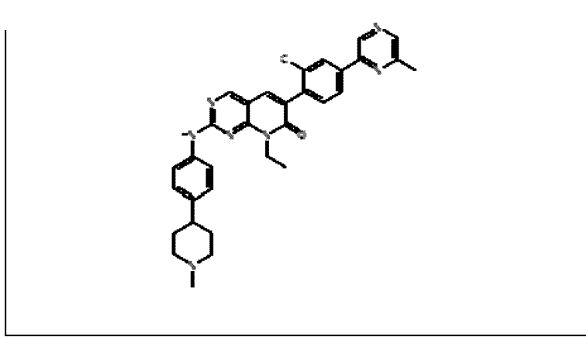
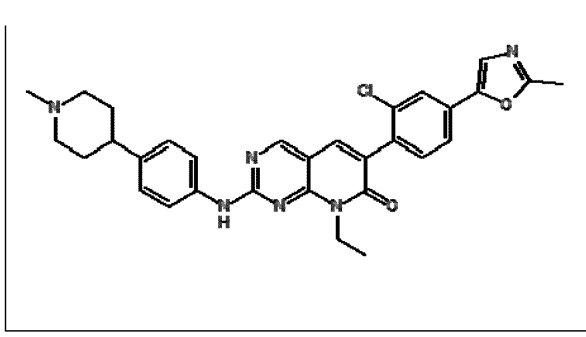
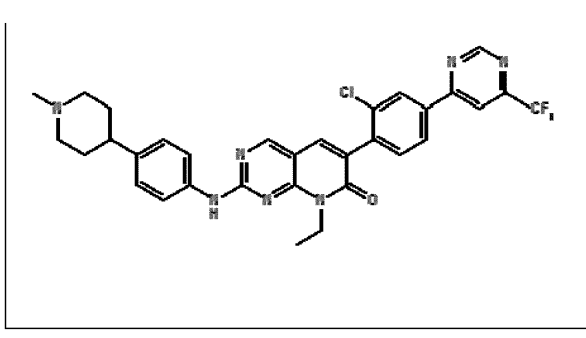
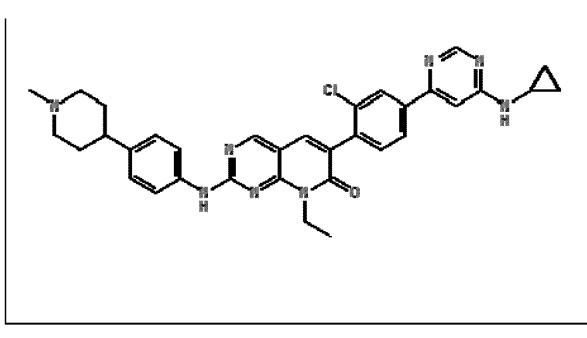
20

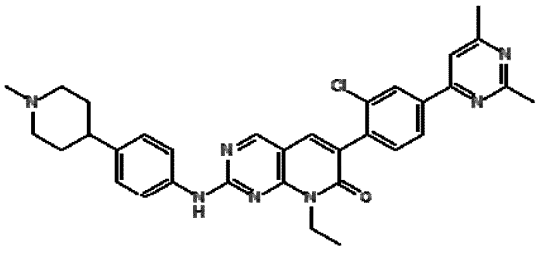
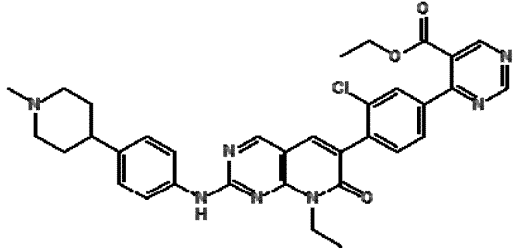
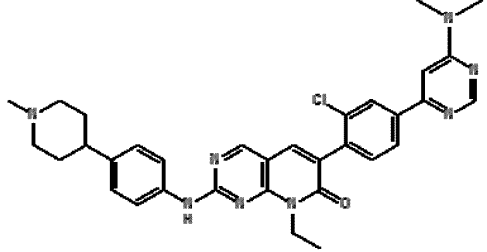
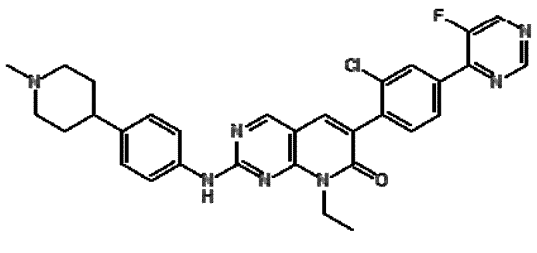
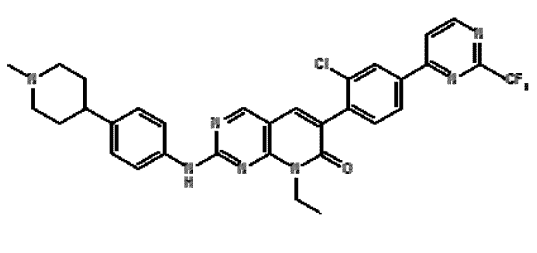
30

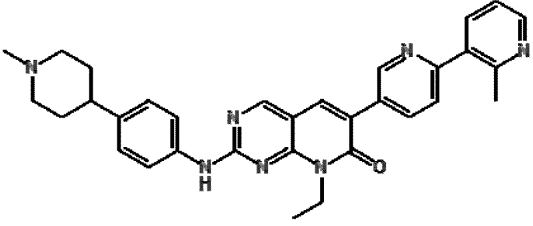
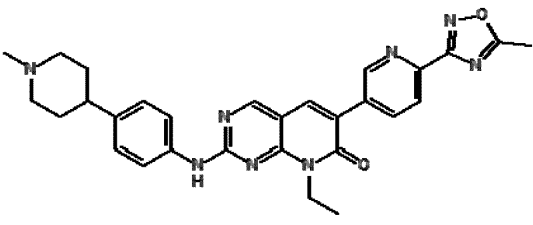
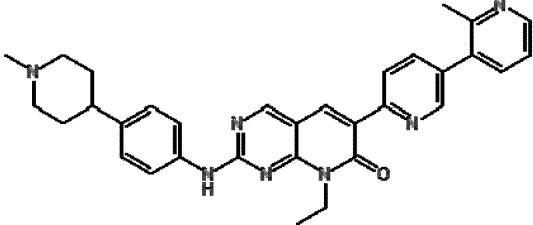
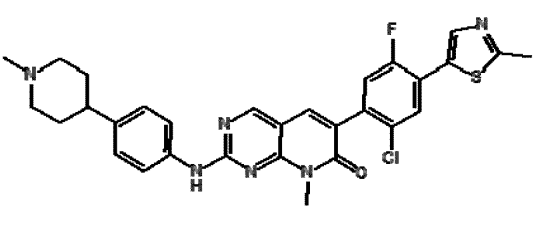
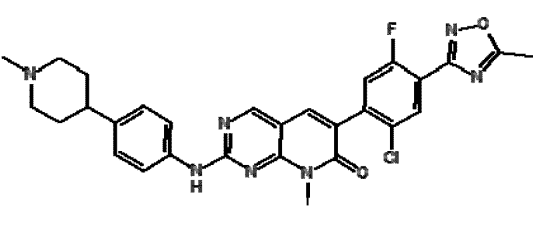
40

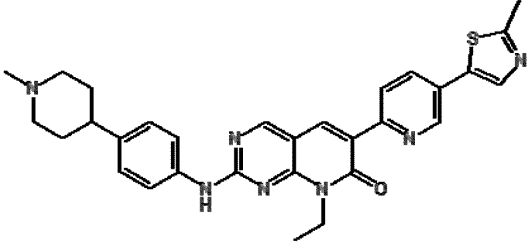
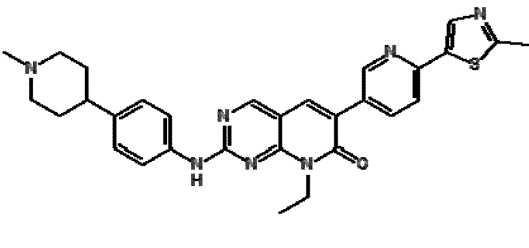
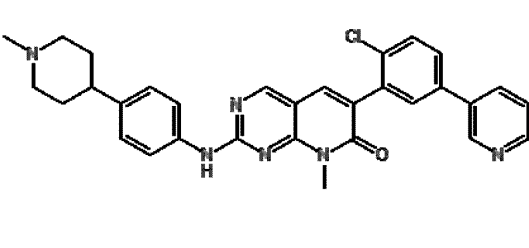
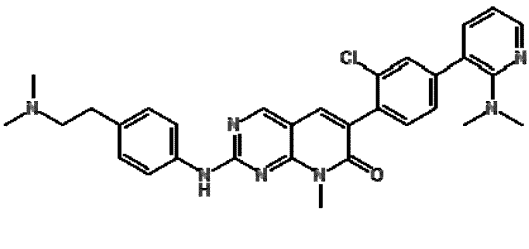
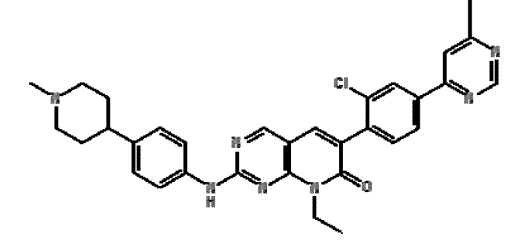
	A	A	A	C	10
	A	A	B	D	20
	B	B	B	D	30
	A	A	A	B	40
	B	B	C	D	

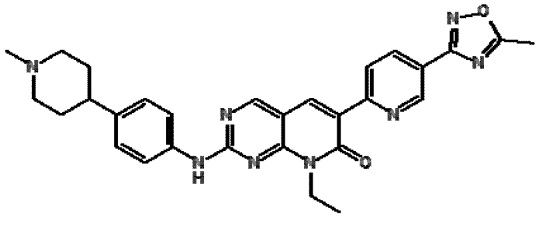
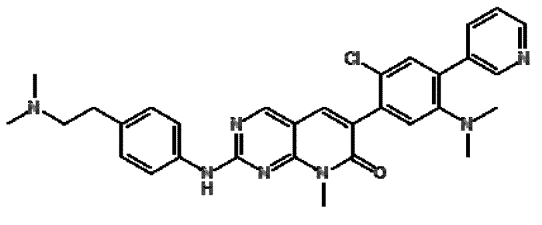
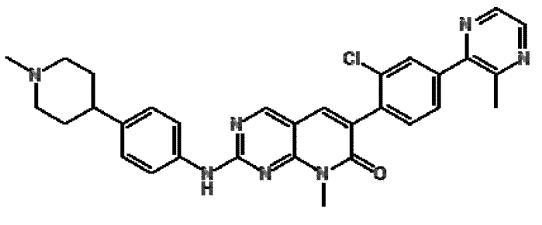
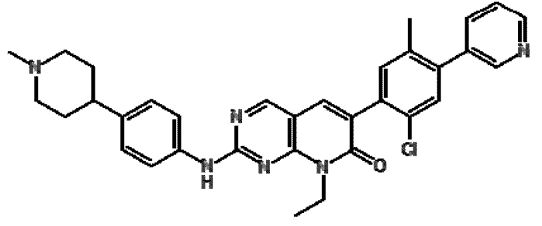
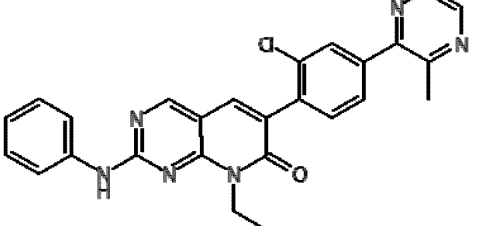
	A	A	B	D	10
	A	A	A	B	
	A	A	A	C	20
	A	A	A	C	
	A	B	B	D	40

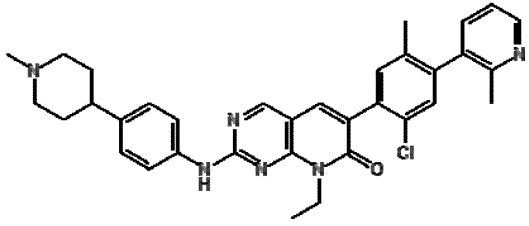
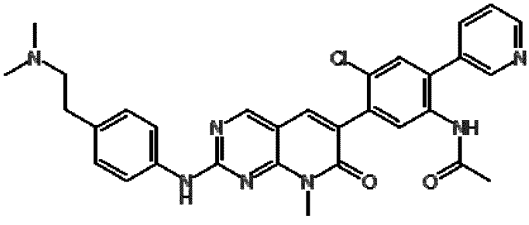
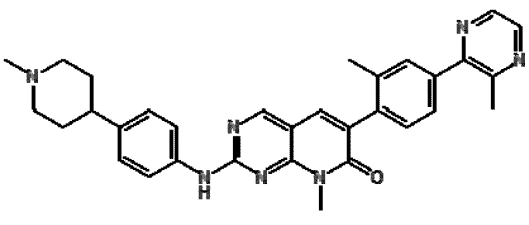
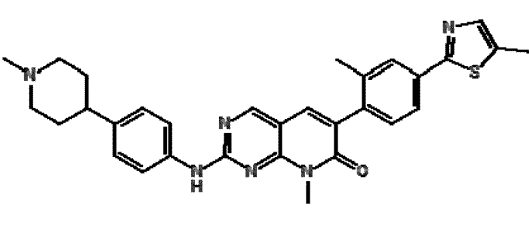
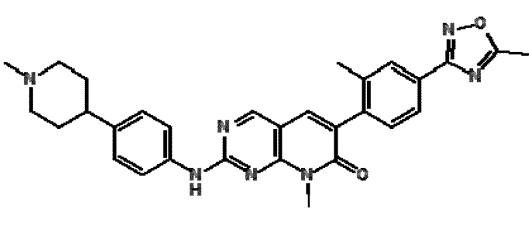
	A	A	A	C	10
	A	A	A	C	
	A	B	B	D	20
	B	B	B	D	
	B	B	B	D	40

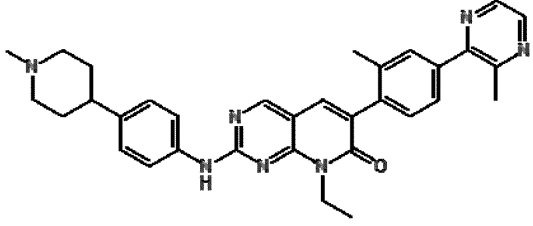
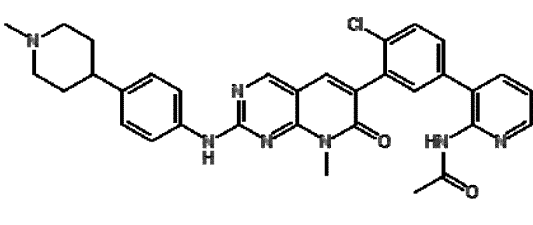
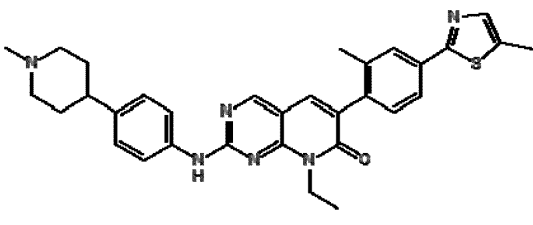
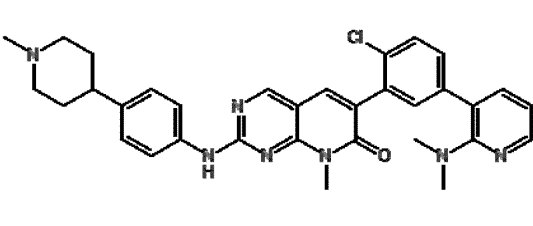
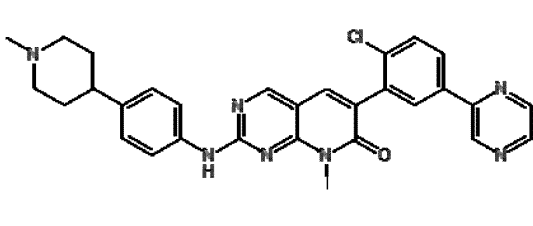
	A	A	B	D	10
	C	C	C	D	
	A	B	B	D	20
	A	A	A	C	30
	A	A	B	D	40

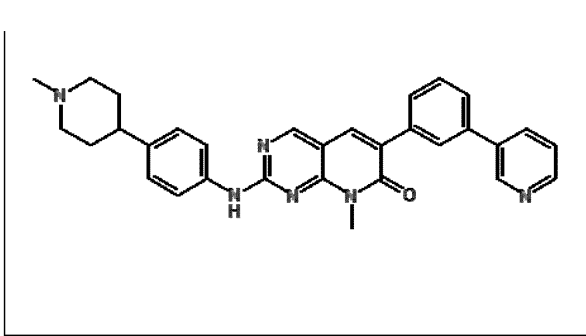
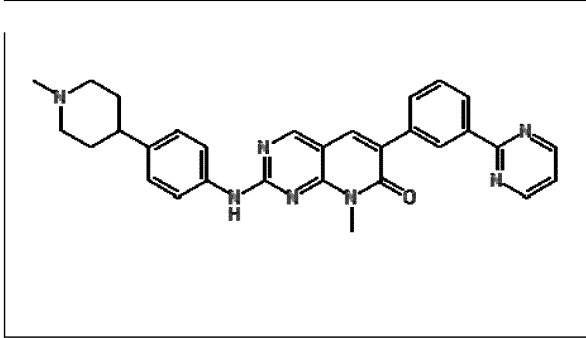
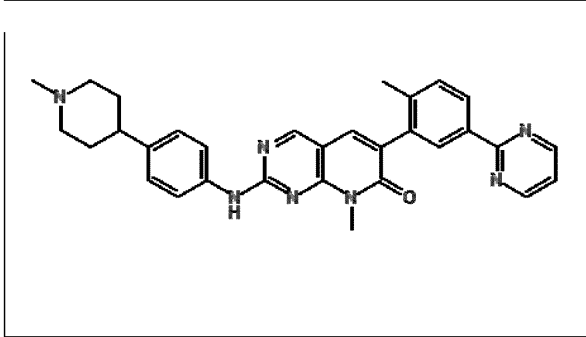
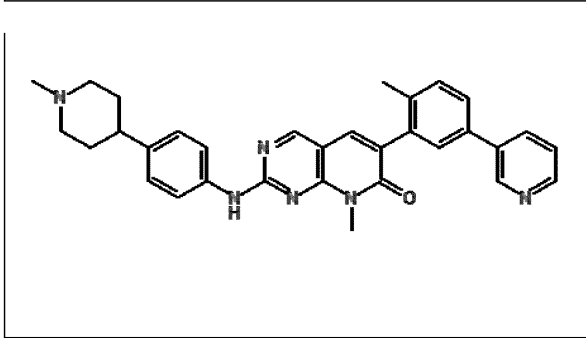
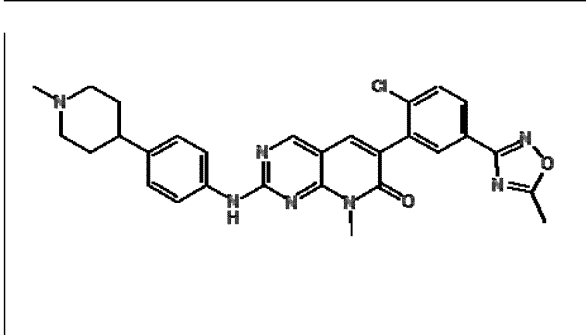
	D	D	D	D	10
	C	C	C	D	20
	D	D	D	D	30
	A	A	A	D	40
	A	A	A	D	

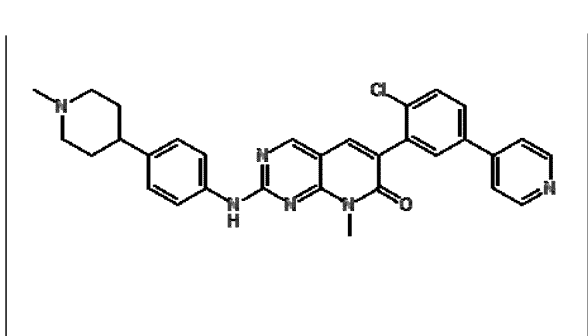
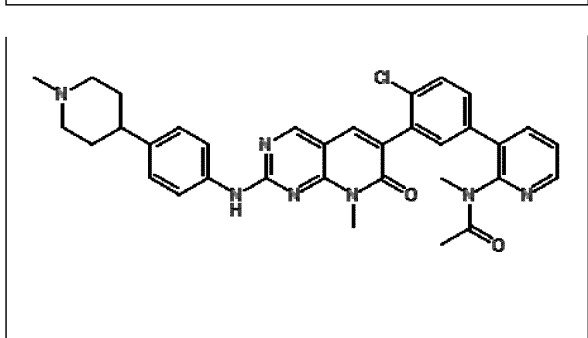
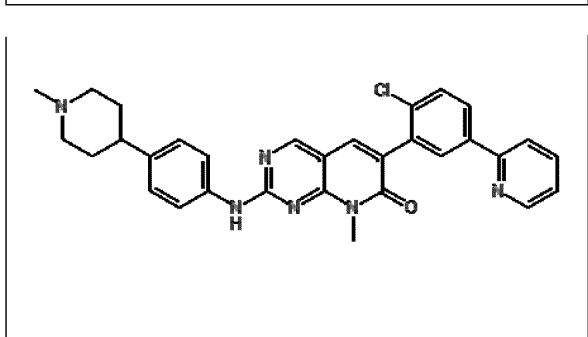
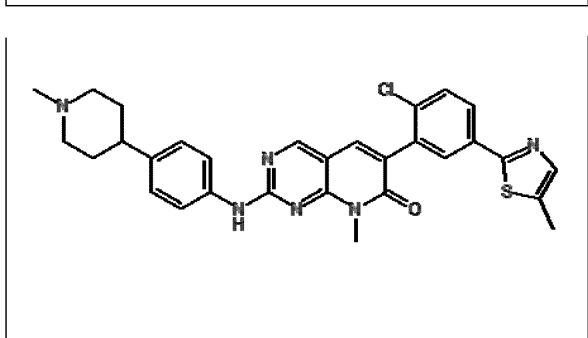
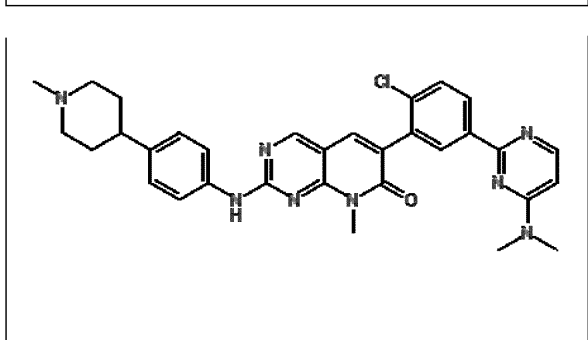
	C	D	D	D	10
	C	C	C	D	20
	B	C	C	D	30
	B	C	C	D	40
	A	A	B	D	

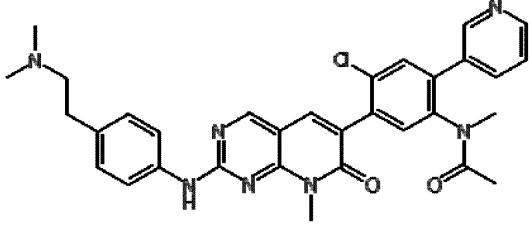
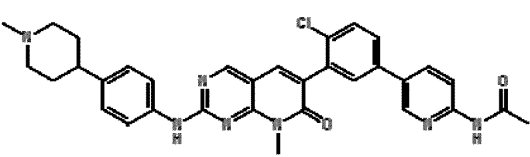
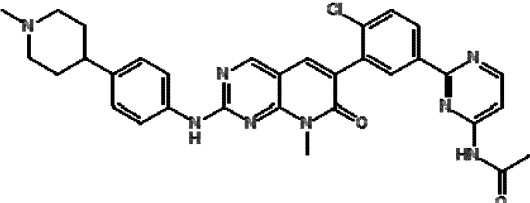
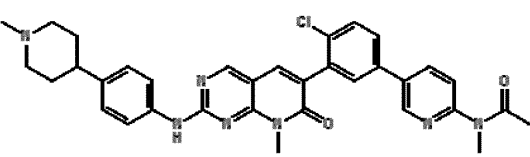
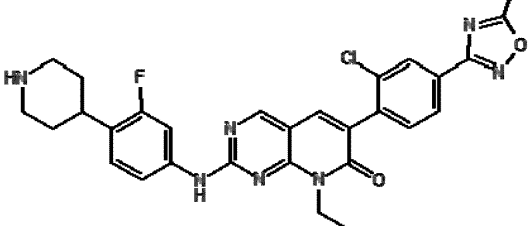
	C	D	D	D	10
	A	B	A	D	
	A	A	A	D	30
	A	A	A	B	
	B	B	B	D	

	A	A	B	D	10
	B	B	B	D	
	A	A	B	D	30
	A	A	B	C	
	A	A	A	D	

	A	A	A	D	10
	B	B	C	D	
	A	A	B	C	30
	C	C	D	D	
	B	C	B	D	

					
				10	
				20	
	B	C	B	D	30
	C	C	B	D	40

	C	D	D	D	10
	D	D	C	D	
	B	C	B	D	20
	B	D	B	D	30
	C	D	B	C	40

	B	B	B	D	10
	D	D	D	C	20
	D	D	D	D	30
	D	D	D	D	40
	A	A	A	C	

A, $IC_{50} < 50 \text{ nM}$; B, $50 \text{ nM} \leq IC_{50} \leq 500 \text{ nM}$; C, $0.5 \text{ }\mu\text{M} < IC_{50} < 5 \text{ }\mu\text{M}$; D, $IC_{50} \geq 5 \text{ }\mu\text{M}$

【 0 7 0 0 】

実施例 294 動物モデルにおけるここに開示の PAK 阻害剤化合物の投与による統合失調症の治療

統合失調症の行動上及び解剖学上の症状のPAK阻害剤（即ち、それらのマウスアナログ）による改善能は、統合失調症のドミナント-ネガティブDISC1マウスモデル（Hikida等(2007), Proc Natl Acad Sci USA, 104(36):14501-14506）により試験した。

【0701】

C57BL/6株バックグラウンド上のDISC1マウス（5-8月齢）40匹を、治療群（ここに開示の化合物1mg/kg、強制経口投与）及びプラセボ群（0.1%DMSO生理食塩水溶液）に分け、オープンフィールド試験、プレパルス抑制、及び食餌を隠す(hidden food)試験における行動上の違いを分析するが、各試験間は、約1週間の間隔をあける。オープンフィールド試験では、マウスはそれぞれ新しいオープンフィールドボックスに2時間入れる（40cm×40cm; Sandiego Instruments、Sandiego、CA）。周辺領域及び中心領域における水平及び垂直移動行動が、赤外線行動モニターにより自動的に記録される（Sandiego Instruments）。単一の中断(breaks)が「回数」として記録される。この行動試験では、プラセボ群と比較し、治療群における合計の行動の有意な減少が、治療効果を有することを示唆する。

10

【0702】

食餌を隠す試験においては、マウスを24時間絶食させる。新しいケージに入れて5分慣れさせ、ケージの床敷の下に食餌を隠す。マウスが食餌を発見するまでの時間を最大10分になるまで測定する。この行動試験においては、プラセボ群と比較し、治療群における食餌を発見するまでの有意な時間の減少が、治療効果を示す。

20

【0703】

プレパルス抑制試験においては、驚愕装置（Sandiego Instruments）における聴覚驚愕及びプレパルス抑制反応を測定する。各マウスは、7タイプのトレイルに6セットずつに、疑似ランダムに分け：パルス単独試験、プレパルス-パルス試験、及び無刺激試験に分ける。パルスは120dBであり、プレパルスは74dBである。プラセボ群と比較し、治療群におけるプレパルス抑制反応の有意な減少が、治療効果を示す。

【0704】

強制水泳試験においては、各マウスは、室温の水で半分満たされた大きなプラスチックシリンダーに入れる。試験時間は6分であり、その間の水泳/不動時間を記録する。この行動試験においては、プラセボ群と比較し、治療群における不動時間の有意な減少が治療効果を示す。

30

【0705】

ここに開示された化合物による脳の形態の変化させる能力を評価するため、DISC1-DNマウスにおいてプラセボ処置群及び治療群についてMRI検査を行った。インビボMRI試験は、11.7T Bruker Biospec小動物イメージングシステムで行った。ツインナビゲーションエコーを有する三次元、高速スピンエコー、拡散強調(DW)磁気共鳴画像法を使用して、側脳室の体積の全脳の体積に対する割合を評価する。プラセボ群と比較し、治療群におけるこの割合の減少が治療効果を示す。

【0706】

統計的分析。統計学的分析は、ANOVA又は反復ANOVAによって実施する。異なる群における違いが $p < 0.05$ である場合に有意と考えられる。

40

【0707】

実施例295 ここに開示のPAK阻害化合物で処置したダブルトランスジェニックGFPM/DN-DISC1マウスにおける樹状突起スパインの可塑性のインビボモニタリング

以下の試験では、ここに開示の化合物又はプラセボを処置したダブルトランスジェニックGFPM/DN-DISC1マウスにおいて、インビボでの樹状突起スパインの可塑性を二光子レーザー走査顕微鏡(TPLSM)によって直接モニターする。皮質層の5神経のサブセットにおいてGFPMを発現するマウス(C57BL/6) (Feng等, 2000, Ne

50

uron 28:41-51に記載された遺伝子導入系 G F P - M) を D N - D I S C 1 C 5 7 B L / 6 D N - D I S C 1 マウス(Hikida等(2007), Proc Natl Acad Sci USA, 104(36):14501-14506)と交配させ、ヘテロ接合トランスジェニックマウスを得、続けて交配させ、ホモ接合ダブルトランスジェニック G F P M / D N - D I S C 1 マウスを得、この研究で用いる。

【 0 7 0 8 】

G F P - M / D N - D I S C 1 動物 (2 8 - 6 1 日 齢) に ア ベ ル チ ン を 用 い て 麻 酔 を か け た (1 6 μ l / g 体 重 ; Sigma, St. Louis., MO) 。 頭 蓋 骨 を 開 き 、 消 毒 し 、 エ タ ノ ー ル で 洗 浄 し た 。 定 位 座 標 に 基 づ き 、 第 一 視 覚 野 、 体 性 感 覚 野 、 視 覚 野 、 及 び 運 動 皮 質 野 を 特 定 し 、 ト レ ー サ ー の 注 入 に よ っ て 確 認 す る (以 下 を 参 照) 。

【 0 7 0 9 】

長期イメージング試験は、P 4 0 で開始する。Grutzendler等, (2002)、Nature、420:812-816に記載されているように、頭蓋はイメージング領域において小さくなる。小さな金属棒を頭蓋に取り付ける。イメージング期間中の安定性のため、続いて金属棒を、顕微鏡のステージに直接接続しているプレートにねじ込む。また金属棒は、異なったイメージング期間中におけるヘッド角及び位置を維持することを可能にする。イメージング期間の終わりには、動物を縫合し、ケージに戻す。P 4 0 でのイメージングを受けた30匹の動物は、次に1%糖溶液(強制経口投与1回/日)の投与を受けるコントロール群と、ここに開示の化合物の0.1% D M S O 溶液(強制経口投与、1 m g / k g 、 1 回 / 日)の投与を受ける治療群に分ける。続くイメージング期間(P 4 5 、 P 5 0 、 P 5 5 又はP 7 0) に、動物を再度麻酔し、頭蓋が再び薄くされる。同一のイメージング領域を血管パターン及び及び全体的な樹状突起パターンによって特定され、これは一般にこの期間にわたって安定したままである。

【 0 7 1 0 】

イメージング期間の終わりに、イメージングされた細胞及び皮質領域における固定後の特定を容易にするために、A l e x a F l u o r 5 9 4 に結合したコレラトキシンサブユニットBをイメージング領域の近辺に注入する。マウスは、経心臓的にかん流され、パラホルムアルデヒドで固定し、イメージングされた細胞の位置を確認するため冠状切片が切断される。続いて切断面は緩衝液に浸され、カバースリップがされ、シールされる。イメージは、F l u o v i e w 共焦点顕微鏡(Olympus Optical, Melville, NY)を用いて集められる。

【 0 7 1 1 】

インビボでの二光子イメージングでは、Majewska等, (2000), Pflugers Arch, 441:398-408に記載された二光子レーザー走査顕微鏡を用いる。顕微鏡は、改変されたF l u o v i e w 共焦点スキャンヘッド(Olympus Optical)及び10W固体源(Millenia; Spectra-Physics)から920nmの波長において80MHzで100fsパルスを出力するチタン/硫黄レーザーからなる(Tsunami; Spectra-Physics, Menlo Park, CA)。蛍光は全場検出モードで光電子増倍管(HC125-02; Hamamatsu, Shizouka, Japan)を用いて検出される。視覚皮質にわたる開頭術は、全場蛍光照明下で最初に特定され、表面の樹状突起の領域は、20x、0.95開口数レンズ(IR2; Olympus Optical)を用いて特定される。棘状の樹状突起スパインは、二光子顕微鏡を用いたイメージングを用い、デジタルズーム(7-10x)下で更に特定し、軟膜表面下の50-200 μ mのスパインを研究する。イメージ獲得は、F l u o v i e w ソフトウェアを用いて達成する。運動性の測定では、0.5-1 μ m離れて取られたZスタックを5分ごとに2時間獲得する。シナプスのターンオーバー実験では、P 4 0 において、ついでP 5 0 又はP 7 0 において樹状突起及び軸索のZスタックを獲得する。層1-3にある樹状突起及び軸索を試験する。この試験に使用されるマウスにおいて層5及び層6の双方のニューロンが標識されるが、層5のニューロンのみが軟膜表面近くに鮮明な先端樹状突起を送り、よってデータは、表面皮質層における層5のニューロン及び軸索の頂端房上のスパインから生じる。

【 0 7 1 2 】

イメージは、Matlab (MathWorks, Natick, MA) に排出され、そこで、イメージ増強及び時系列の並べ替えのための特注のアルゴリズムを使用して編集する。運動性の測定 (Majewska等, (2003), Proc Natl Acad Sci USA, 100:16024-16029参照) では、スパインを5から30のイメージを含む二次元投影で分析する; よって、z次元への動きは分析されない。スパインの運動性は、単位時間当たりの平均長さ変化 ($\mu\text{m}/\text{分}$) として定義される。長さは、突起の基部からその頂点まで測定される。スパインの位置は異なるイメージングの日に比較する。前の位置から側方に $0.5\mu\text{m}$ よりも離れているスパインは異なるスパインであると考えられる。安定なスパインの値は、次の日のイメージングの第二の日に存在する元のスパインの割合として定義される。全てのイメージング期間においてシグナル・ノイズ比が高い領域のみが分析では考慮される。分析は、動物年齢及び感覚皮質野については盲検で実施する。ついで、スパインの運動性 (例えば、スパインターンオーバー)、形態、及び密度がコントロール群と治療群間で比較される。ここに開示の化合物での処置は、未処置のコントロール動物において観察されるものと比較して、欠陥のあるスパイン形態を救済することが期待される。

【0713】

実施例 296 動物モデルにおけるここに開示のPAK阻害化合物の投与による臨床的抑鬱の治療

ラット嗅球摘除 (OBX) による臨床的抑鬱モデル (例えば、van Riezen等(1990), Pharmacol Ther, 47(1):21-34; Jarosik等(2007), Exp Neurol, 204(1):20-28を参照) をここに開示の化合物での臨床的抑鬱の治療を評価するために使用する。樹状突起スパイン密度及び形態を、以下に記載の治療群及び無治療群の動物において比較する。PAK阻害剤でのOBX動物の治療は、無処置のOBX動物で観察されたものと比較してスパイン密度の増加を生じることが予想される。

【0714】

全ての試験は、実験動物の使用に関するNIH標準を厳格に守り実施される。試験では、上掲のvan Riezen等に示されたように、食餌及び水を自由に摂取できる管理環境下で、4匹 (シャム2匹及びOBX2匹) ずつの動物の群として収容された48の成体雄性Sprague-Dawleyラット ($230-280\text{g}$) を使用する。実験動物の半数 ($n=24$) は、両側嗅球摘除 (OBX) を受ける一方、他の半数 ($n=24$) は、偽手術を受ける。手術の終了後、動物は行動試験まで2週間回復させられる。これは、1) 手術に伴い減少する動物体重を回復させ、2) 手術部位表面の完全な治癒を可能にし、及び) 「嗅球摘除症候群」が手術後最初の2週間で発症するために必要である。

【0715】

手術から2週間後、OBX及びシャム手術群を、4つの実験条件の一つに振り分ける。OBX動物の一群は、毎日生理食塩水溶液 (各手術群につき $n=6$) 又はここに開示の化合物 ($1\text{mg}/\text{kg}$; 強制経口投与) (各手術群につき $n=6$) を投与する。これらの群は、嗅球摘除動物 (2週間の回復 + 2週間のPAK阻害剤治療) に対するここに開示の化合物 (PAK阻害剤) の慢性投与の効果を調べるために含まれる。薬物又はコントロール溶液の投与は、毎日同一の時間に、各動物のホームケージにおいてなされる。別のOBX及びシャム手術群は、2週間、治療を受けず、無処置コントロールとなる。これらの群は、OBXの樹状突起スパイン密度への観察される効果の持続を確認するために必要である (手術後4週間)。動物は、最後の注射から24時間後に、安楽死させる。

【0716】

動物は、実験手順完了まで、ペントバルビタールナトリウム ($60\text{mg}/\text{kg}$) による深麻酔下におき、経心臓的に4%ホルムアルデヒド (0.1M 硫酸ナトリウム緩衝液、 $\text{pH}=7.4$) をかん流させる。固定後に、脳を除去し、(パラホルムアルデヒドから新しく脱重合させた) 4%ホルムアルデヒドに一晩浸す。続いて、脳をピプラトームで $100\mu\text{m}$ で切断し、過去に記載されたプロトコル (Izzo等, 1987) を用いてゴルジ染色の準備をする。簡潔に示すと、組織断片はかん流後に1%OsO₄で30分、続いて0.1Mリン酸緩衝液 (3×15 分) で洗浄する。切片は、3.5%K₂Cr₂O₇溶液で

10

20

30

40

50

90分自由に浮遊させ、2つの顕微鏡スライドで「サンドイッチ」するために顕微鏡スライドに取り付け、直ぐに1% AgNO₃溶液に浸す。次の日に切片をddH₂Oですすぎ、70%及び100%エタノールで脱水し、ヒストクリア（登録商標）で透明処理し、DPXと共に顕微鏡スライドに載せる。

【0717】

樹状突起スパインは、樹状突起で占められた各焦点面において観測可能な全てのスパインを含む1250×カメラルーシダイメージで数えられる。細胞は、完全に含浸され（CA1：網状分子層に延びる一次先端樹状突起及び上昇層に延びる基底樹状突起；CA3：網状分子層に延びる一次先端樹状突起及び上昇層に延びる基底樹状突起；歯状回：分子層において一次樹状突起から延びる二次樹状突起）、無傷で、血管、沈殿物及びノ又は他の不完全性のない切片の領域に生じる場合にのみ分析される。樹状突起スパインは、放射状層領域CA1及びCA3内の一次先端樹状突起から延びる二次放射状樹状突起の全長（50-100µm）に沿って数える。CA1及びCA3において、二次樹状突起は、三次の娘分枝を除く、一次先端樹状突起から直接突出する分枝と定義される。更に、効果がCA1及びCA3に限られるかどうかを決定するために、スパインは、歯状回における顆粒細胞の二次樹状突起の長さに沿って数える。歯状回において、二次樹状突起を、分子層における外側の3分の2を占めるグルタミン酸作動性内側嗅領インプット領域で分析する。各海馬のサブ領域（CA1、CA3、及び歯状回）の約20の樹状セグメント（各大脳半球10ずつ；50-100µm長）を各実験動物において調べる。細胞特定、スパイン計数、樹状長さ分析、及び続くデータ解析の全ての過程において処置条件をコード化する。分散分析及びTurkeyポストホック対比較を用いて試験群間の差を評価する。

10

20

【0718】

樹状突起スパイン密度の有意な変化が見られる場合、カメラルーシダイメージ及びZeiss CLSM測定プログラムを用いて、二次樹状突起の数と長さを定量する。この分析は、樹状突起スパイン密度の見かけの変化が樹状突起の長さの増減から生じ、スパイン自体の形成又は喪失ではないため必要となる。顕微鏡写真は、ヘリウム-ネオン633レーザー及びZeiss 410共焦点レーザー走査型顕微鏡を用いて得られる。

【0719】

実施例297 動物モデルにおけるここに開示のPAK阻害化合物の投与によるてんかんの治療

30

破傷風トキシンによるラットのてんかんモデルを、ここに開示の化合物によるてんかんの治療の評価に用いた。

【0720】

10日齢のウイスター系子ラット（Harlan Sprague Dawley, Indianapolis, IN）を、ケタミン及びキシラジン（それぞれ33及び1.5mg/kg）を腹腔内注射して麻酔する。必要な場合には、これにメトキシフルラン（メトファン）の吸入を補填する。注射される破傷風トキシン溶液は、2.5又は5ngの破傷風トキシンを20又は40nlの滅菌精製水に溶解させて生成する。続いて、破傷風トキシン溶液をここに開示の化合物の溶液と共に右海馬に注射する。

【0721】

40

破傷風トキシン及びここに開示の化合物を注射するため、子ラットを幼若ラット定位頭部ホルダーに置き、正中切開を行い、頭蓋骨に小さな穴を開ける。注射の定位座標：前後位置、-2.1mm；プレグマの3.0mm中外側；及び硬膜表面の外から中に向け-2.95mm。破傷風トキシン及びここに開示の化合物をゆっくりと4nl/分で注入する。かん流が針を逆流しないよう注入後、15分、針をその位置に置く。注入中、子ラットの体温を、（電氣的に制御される）温めた金属板により保つ。同腹子に、定位に滅菌精製水を注入するか、又は無処置のラットをコントロールとする。

【0722】

破傷風トキシン/試験化合物の注射後、行動上の発作の頻度を、1時間/日、10連続日にわたりモニターする。発作のタイプ及び期間のスコアをつける。粗暴な走りのような発

50

作が最も容易に特定できる。

【0723】

発作を観測して10日目、動物を経心臓的にかん流させ、CA3領域における樹状突起スパインを計数し、上述した分析を行う。

【0724】

治療群及び非治療群における発作の回数の比較、試験及びコントロールラットにおける、樹状及び軸索側枝の試験の比較は、2つの独立した方法を比較するため、t検定を行う。データが正常に分布していない場合には、Mann-Whitney U検定を用いる。Sigma Statを全ての統計検定に用いる。ここに開示の化合物は、発作頻度及び重症度を減らすことが期待される。

10

【0725】

実施例298 PAK阻害剤の投与による動物モデルにおける軽度認知障害の治療

式I-XVの化合物による、軽度認知障害症状(即ち、そのマウスアナログ)の進行の遅延又は停止能を、軽度認知障害のTg2576マウスモデル(Young等(2009), Neurobiology of Aging, 30:1430-1443)で試験する。

【0726】

Tg2576雄性マウス32匹(3-4月齢)及びその野生型同腹子(n=8)を治療群(1mg/kg強制経口投与)、プラセボ群(0.1%DMSOの生理食塩水溶液)及び野生型群に分け、マウス臭気範囲課題(odor span task)装置(Young等(2007), Neuropharmacology 52:3634-645)を用い、嗅覚弁別力及び嗅覚認識記憶における行動上の差異を分析する。

20

【0727】

各マウス臭気範囲課題試験において、マウスは、位置の特定のために数字を記載した、上昇した木製のプラットフォーム(61cm×61cm)に配される。数字は1-24を用い、1、7、13、及び19を各角に、その間の5つの数字を両角の間に等間隔に配する。以下の匂いを用いる:オールスパイス、中国5種スパイス、シナモン、ナツメグ、コリアンダー、コロハ、ショウガ、パプリカ、タイム、パセリ、ディル、オレガノ、セージ、ミント、ローズマリー、オニオンパウダー、キャラウェイシード、セロリ塩、ココア、コーヒー粉末(MaxwellHouse(登録商標))、及びイングリッシュブレックファースト紅茶(Twinings(登録商標))。全ての匂い混合物は、特定の匂い物質3gを、ウッドチップ100g及び磨り潰した食餌18粒(Noyes Precision Pellets, Lancaster, UK)に加えることによって作る。これらの混合物を白磁器ボウルに配し(5.5cm直径、3.5cm高さ; Fisher Loughborough, UK)、臭いを特定するアルファベット文字(A-v)で印をつける。

30

【0728】

マウスを各匂いの中に導いた後、臭気範囲課題試験において、試験プロトコルに慣れさせる。慣れは次のように行う:スパン0:ボウルに餌を入れ、選択された位置のプラットフォームに置く;タイマーを開始してマウスを導く(常に試験者の左に来るようにした;位置16)。食餌(報酬)のボウルを嗅ぎつけ食べ始めるとタイマーを停止し、ボウルの匂いを記憶させる。報酬を消費すると、マウスをプラットフォームの下に位置する透明Perspexケージに取り除き、新しいボウルと位置を選択し、ボウルに餌を仕掛け、適切に配する。最初のボウル(餌はない)を新しい位置に移動させる。スパン1:マウスをプラットフォームに戻し、タイマーを再スタートさせ、マウスは新しいボウルのみを嗅ぎつけるように要求する。何れかのボウルに嗅ぎつけるとタイマーを止め、正しい選択がされると、マウスは透明ケージに戻される前に、報酬を得る時間を与える。非適合の規則が獲得されると、これは単純な2つの匂いの区別を実施するマウスの能力の指標を与えたので、このスパンの正確性は留意される。スパン2:続いて第3の(餌)ボウルを指定のプラットフォームの位置に置き、2つのサンプルのボウルを必要に応じて再配置する。不正確な選択があると(前に嗅ぎつけたサンプルボウル)、3つのボウルをランダムに再配置し正しい選択がされるまでの時間を記録する。続いて、スパン21(22ボウル)が完了するま

40

50

で、又はマウスがプラットホームにおいて10分経過するまで、正しい選択がされるとスパン番号を増加させる。不正確な反応は、全てのボウルがランダムに再配置されるそのスパンの繰り返しに至る。

【0729】

マウスがエラーをする前に覚える匂いの番号(ボウル)を、その期間におけるマウスのスパン長さのみならず。完了したスパンの合計数も、エラー/期間及び正確性% [(完了したスパン/完了したスパン+エラーのスパン)×100]として記録する。各被験マウスの平均待ち時間スパン(合計の訂正待ち時間/完了したスパン)も計算し、仕事に取り掛かるのにある程度の時間がかかることを確認するため、最初のサンプル時間(スパン0を完了するまでの待ち時間)も記録する。3スパンごとに無作為に選択したボウル(スパン2、5、8及び11)を、これまでにサンプルしていない匂いで満たし、匂いのマーキング戦略を覆す。加えて、各期間ごとにテーブルをエタノールで拭き取る。マウスを安定な行動のレベルに到達するまで続けて訓練し、4連続日以上にわたり行動を評価する。

10

【0730】

臭気範囲課題試験を4ヶ月、8ヶ月及び12ヶ月にわたり行い、Tg2576マウスの軽度認知障害の進行を評価する。この試験では、プラセボ群(及び/又は野生群)に対して試験化合物群において実験期間の過程にわたって(例えば、4ヶ月対8ヶ月の結果、4ヶ月対8ヶ月の結果)、スパン長さの有意な増加、正確性%の有意な増加、又は試験期間当たりのエラーの有意な減少が、成功裏の治療効果を示す。

20

【0731】

統計的分析。統計学的分析は、ANOVA又は反復ANOVAによって行う。異なる群における違いが $p < 0.05$ である場合に有意と考えられる。

【0732】

実施例299 PAK阻害剤投与による動物モデルにおける軽度認知障害の治療

軽度認知障害(即ち、そのマウスアナログ)における行動症状及び解剖学上の症状の進行を遅延させ又は停止させる式I-V化合物の能力を、アルツハイマー症のMo/HuAPP695sweマウスモデルで試験する(Knafo等(2007), Cerebral Cortex Advance Access, July 28, 2008)。

【0733】

Mo/HuAPP695sweマウス(3月齢)40匹を、治療群(1mg/kg強制経口投与)及びプラセボ群(0.1%DMSO生理食塩水溶液)に分け、オープンフィールド、プレパルス抑制、及び食餌を隠す行動試験により記憶の違いを分析し、各試験の間は約1週間の間隔をあける。オープンフィールド、プレパルス抑制、及び食餌を隠す行動試験を、3ヶ月、6ヶ月、9ヶ月、及び12ヶ月にわたりAPP695sweマウスの認知障害の進行を評価する。

30

【0734】

オープンフィールド試験において、各マウスは新しいオープンフィールドボックスに2時間入れる(40cm×40cm; Sandiego Instruments, Sandiego, CA)。周辺領域及び中心領域における水平及び垂直移動活動が、赤外線行動モニター(Sandiego Instruments)により自動的に記録される。単一の中断が「回数」として報告される。この行動試験では、プラセボ群と比較し、治療群における試験期間中の合計の行動の有意な減少が、治療効果を有することを示す。

40

【0735】

食餌を隠す試験においては、マウスを24時間絶食させる。新しいケージに入れて5分慣れさせ、ケージの床敷の下に、食餌を隠す。マウスが食餌を発見するまでの時間を最大10分となるまで測定する。この行動試験においては、試験期間の過程にわたってプラセボ群に対して試験群における食餌の見つける時間の有意な減少が成功裏の治療効果を示す。

【0736】

Morris Water Maze試験においては、マウスを、出口のプラットホーム

50

のあるプールに入れる。離すと、マウスは出口を探してプールを泳ぎまわるので、その間、4分円を泳ぐのにかかった時間、プラットホームに到着のにかかった時間（遅延時間）、及び合計の遊泳距離を含む、様々なパラメーターを記録する。プラットホームを直ぐに見つける動物の能力、及び続く試験で、プラットホームをより速く位置づける能力（プラットホームは同一の場所）を記録する。試験時間の過程にわたって、プラセボ群に対して試験群において能力の衰えの進行の減少を示す有意な証左が、有効な治療効果を示す。

【0737】

放射状迷路試験においては、マウスの空間学習及び記憶を測定する。マウスを、各約4フィートの長さで、中心にある小さな円状のプラットホームから放射状に出ている8つの等距離の通路を含む装置に位置させる。食餌を各通路の終端に置く。試験デザインとしては、各通路の終末に食餌を確認した後、マウスは次の行動をとる前に、常に中央プラットホームに戻される。マウスの記憶及び空間学習力を決定するために、位置の記憶能力を測定する。試験期間の過程にわたって、プラセボ群に対する試験群における能力の衰えの進行の減少を示す有意な証左が、有効な治療効果を示す。

10

【0738】

T迷路試験は、海馬及び前脳機能における空間ワーキングメモリを評価するために測定する。「遅延位置非適合(delayed non-match to place)」又は「遅延変化」試験、各試験につき、2回走行させる。最初又はサンプル走行においては、マウスはT迷路の開始通路に置かれ、ゴールの通路へ導かれる。続いてマウスを迷路から除き、特定の時間遅らせる。遅延の後、マウスを選択走行させる。様々な基準に従い、自発的変更、報酬による指示、又は方向を示すことを含み、マウスにより選択された通路が記録される。試験の基準に基づけば、T迷路は学習及び記憶を試験するために用いられ、刺激又は報酬による方向付け、又は自発的変更を試験することができる。試験期間の過程にわたって、プラセボ群に対する試験群における能力の衰えの進行の減少を示す有意な証左が、有効な治療効果を示す。

20

【0739】

プレパルス抑制試験においては、驚愕装置(Sandiego Instruments)における聴覚驚愕及びプレパルス抑制反応を測定した。各マウスは、7タイプの筒に6セットずつに、疑似ランダムに分け：単独パルス試験(pulse-alone trials)、プレパルス試験(prepulse-pulse trials)、及び刺激なし試験(no-stimulus trials)に分ける。パルスは120dBであり、プレパルスは74dBである。試験期間の過程にわたって、プラセボ群に対する試験群におけるプレパルス抑制反応の衰えの進行の減少を示す有意な証左が、有効な治療効果を示す。

30

【0740】

強制水泳試験においては、各マウスは、室温の水で半分満たされた大きなプラスチックシリンダーに入れる。試験時間は6分であり、その間の浮遊/不動時間を記録する。試験期間の過程にわたって、プラセボ群に対する試験群における不動の衰えの進行の減少を示す有意な証左が、有効な治療効果を示す。

40

【0741】

脳の形態を変化させる試験化合物の能力を評価するため、MRI検査をプラセボ処置群及び試験化合物処置Mo/HuAPP695swemouse群について行う。インビボMRI実験は、11.7T Bruker Biospec小動物イメージングシステムで行う。ツインナビゲーションエコーを有する三次元、高速スピンエコー、拡散強調磁気共鳴画像法により、側脳室の体積の全脳の体積に対する割合を評価する。プラセボ群に観察される比に対する試験化合物処置群におけるこの比の減少が成功裏の治療効果を示す。

【0742】

統計的分析。統計学的分析は、ANOVA又は反復ANOVAによって行う。群間の差は $p < 0.05$ で有意であると考えられる。

【0743】

50

実施例 300 PAK阻害剤の投与による動物モデルにおける自閉症の治療

自閉症（即ち、それらのマウスアナログ）を軽減し、その重篤度を減らし、症状の進行を阻害するためのここに記載の式 I - XV の化合物（PAK 阻害剤）の能力を FMR1 KO マウスモデルにおいて試験する。

【0744】

FMR1 KO 雄性マウス（2月齢）24匹を、グループ1（ $n = 6$ ）及びグループ2（ $n = 6$ ）の治療群（本明細書に記載された式 I - V 化合物 $1 \text{ mg} / \text{kg}$ 強制経口投与）、プラセボ群（グループ3）（ $n = 6$ ）（ 0.1% DMSO 生理食塩水溶液）及び野生型（グループ4）（ $n = 6$ ）を、オープンフィールド試験を用いて行動上の差異の分析を行う。

【0745】

オープンフィールド試験。グループ1 - 4のマウスを、オープンフィールド試験の標準的な手順に従い行う。各マウスを60分 Versamax 行動モニター装置（Accuscan Instruments）において走行させる。オープンフィールド行動は、光線をさえぎると検出され、Versamax ソフトウェアにより解析する。マウスが同一の光線（又は光線の束）を繰り返しさえぎると常同行動として記録する。常同行動計数は、常同行動の期間に光線をさえぎった回数である。

【0746】

FMR1 KO マウスは、野生型マウスに比べて3つの異常な行動で知られている（Peier 等, 2000, Hum.Mol.Genet., 9:1145）：(i) 活動亢進 - 野生型に比べ、より長距離移動し、より長時間行動する；(ii) 常同症 - それらは野生型に比べ、より多くの反復行動を行ない；及び(iii) 低不安 - それらは、野生型に比べ、より長時間、より長期間にわたり、装置の中央にとどまり、より短時間、隅にとどまる。

【0747】

オープンフィールド試験において、治療群グループ1及び治療群グループ2のFMR1 マウスは、野生型コントロール（グループ4）と比較し：(i) 活動亢進；(ii) 常同症；及び(iii) 低不安性において同程度に行動することが期待されるのに対し、グループ3のFMR1 マウスは、異常な行動をとることが期待される。これはFMR1 KO マウスを本明細書に記載された式 I - XV の化合物のPAK 阻害剤で処置することにより、野生型に比べ、行動、反復行動、及び不安が維持されることを示唆する。

【0748】

統計的分析。統計学的分析は、ANOVA 又は反復ANOVA によって行う。群間の差は $p < 0.05$ で有意であると考えられる。

【0749】

実施例 301 PAK阻害剤の投与による動物モデルにおける自閉症の治療

本明細書に記載された式 I - XV の化合物（PAK 阻害剤）の処置による、自閉症の行動症状進行の遅延又は停止能（即ち、それらのマウスアナログ）を自閉症症候群の BTBR T1tfJ マウスモデルにおいて試験する（McFarlane 等, Genes, brain, and behavior(2007)）。

【0750】

BTBR T1tfJ は、近交系マウス株の表現型であり、相互の社会関係及び社会的アプローチ、異常な超音波発声パターン、及び高度の繰り返しの毛繕いを含む、よく再現された欠点を含む、自閉症症状の診断における3つのすべてに類似する明確な行動を示す。

【0751】

BTBR T1tfJ 雄性マウス（2月齢）20匹を、グループ1（ $n = 5$ ）及びグループ2（ $n = 5$ ）の治療群（本明細書に記載された式 I - V $1 \text{ mg} / \text{kg}$ の化合物、強制経口投与）、プラセボ群（グループ3）（ $n = 5$ ）（ 0.1% DMSO 生理食塩水溶液）及び野生型（グループ4）（ $n = 5$ ）に分け、社会性試験及び毛繕い試験を行い行動上の差異を評価する。

10

20

30

40

50

【0752】

社会性試験。社会的アプローチ行動を、自動化3部屋装置(automated 3-chambered apparatus)を用いて、前述したとおりに行う(Moy等, 2004; Nadler等, 2004; Crawley等, 2007; McFarlane等, 2007; Moy等, 2007)。簡潔に示すと、装置は長方形で、透明なポリカーボネートでできた3部屋からなる箱である。2つの壁の中に、収納可能なドアが組み込まれ、隣の部屋に移動できる。ドアに埋め込まれたフォトセルによって部屋の間の移動回数及び期間を自動的に測定する。異なる個体の間に、装置は70%エタノール及び水で洗浄する。

【0753】

「よそ者(strangers)」として用いられる動物は、雄性129Sv/ImJ及びAJマウス、8-14週齢(The Jackson Laboratory(Bar Harbor, ME)である。よそ者は、試験開始前に、毎日10分3連続日、装置及び備え付けのワイヤーカップに封入されることに慣らした。被験マウスは社会性試験の前、ドアを閉じて中央の部屋に10分、及びドアを開けて、完全に空の部屋に残りの10分、合わせて20分慣らす。被験マウスは、短時間、中央の部屋に閉じ込め、その間に新規な物体(逆さにしたワイヤーカップ、Galaxy Cup)を両側のいずれかの1つの部屋に置く。同一のワイヤーカップに入れたよそ者マウスをもう1つの側面の部屋に置く。被験マウスがワイヤーカップに登るのを防ぐため、鉛の錘を入れ、正しくおいたプラスチックの飲料用カップを、それぞれ逆さにおいたワイヤーカップの上に置く。新規な物体及びよそ者マウスの位置は、それぞれ被験マウスの右と左の部屋になる。両方の刺激を配置した後、ドアを同時に開け、被験マウスをいずれの部屋にもいられるようにし、10分置く。各部屋において過ごす時間、それぞれのカップを嗅ぐ時間、入室の回数を測定する。表現型を知らされていない観測者が、ストップウォッチにより嗅いだ時間を測定する。

【0754】

毛繕い。試験は前述したとおりに行う(McFarlane等, 2007)。各被験マウスを、個別に、清潔なマウスケージに置き、10分慣れさせる。この慣れの期間の後、被験マウスを更に10分観察し、試験ケージから2メートルのところまで座って観察している観測者が、毛繕いを行った合計時間を記録する。

【0755】

治療群グループ1及び治療群グループ2のBTBR T1tfJマウスは、(i)社会性及び(ii)毛繕いにおいて、野生型コントロール(グループ4)と同等に行動し：これに対し、グループ3のBTBR T1tfJマウスは、異常な行動をとることが期待される。このことは、本明細書に記載された式I-XVの化合物のPAK阻害剤により治療されたBTBR T1tfJマウスは、野生型に比べ、低い社会性及び繰り返しの毛繕い行動をとることが示唆される。

【0756】

統計的分析。統計学的分析は、ANOVA又は反復ANOVAによって行った。群間の差異は $p < 0.05$ であるとき有意と考えられる。

【0757】

実施例302 動物モデルにおけるPAK阻害剤の投与による1型神経線維腫症に関連した学習欠損の治療

神経線維腫症1型(NF1)は、ヒトにおいて学習障害を生じる最もよくある単一の遺伝子障害の一つである。NF1遺伝子(NF1^{+/+})のヘテロ接合ヌル突然変異を有するマウスは、NF1に関連した学習障害の重要な特徴を示す。

【0758】

異なる遺伝的に修飾されたマウスの産生はJohnson, L.K-r.等, Genes Dev.11, 2468-81(1997); Jacks, T.等, Nature Genet.7, 353-61(1994); 及び Umanoff, H., Edelman, W., Pellicer, A. & Kucherlapati, R., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 92, 1709-13(1995)に記載されている。

【0759】

異なる遺伝的に修飾されたマウスの産生はJohnson, L.K-r.等, Genes Dev.11, 2468-81(1997); Jacks, T.等, Nature Genet.7, 353-61(1994); 及び Umanoff, H., Edelman, W., Pellicer, A. & Kucherlapati, R., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 92, 1709-13(1995)に記載されている。

10

20

30

40

50

Water Maze試験：Water maze試験のプロトコルは、Costa, R.M.等, Nature Genet.27,399-405(2001)に記載されている。マウスは、2試験/日(トライアル間の間隔は30-s)及び第7日の最後にプローブ試験を行う(60s)。プローブ試験においては、WTマウスは、Nf1^{+/-}動物に比べて、訓練用4分円において有意に長時間過ごした。試験化合物のPAK阻害剤は、滅菌精製水に溶解させ、数日間、毎日注射した(典型的なレジメは、第2から5日の用量である)。Water maze試験を最終用量の投与から2から8時間にかけて行う。

【0760】

電気生理学：電場電位は、30において、120NaCl、3.5KCl、2.5CaCl₂、1.3mg₂SO₄、1.25NaH₂PO₄、26NaHCO₃、及び10D-グルコース(95%O₂及び5%CO₂で飽和した)を含む人工脳脊髄液(ACSF)(2ml分⁻¹)(mM)を還流した記録装置に横断海馬切片(厚さ400µm)を、浸して測定する。LTP試験については、EPSPは、CA1 Schaffer横側/交連求心神経、100-µsのテストパルスをもつ2つの刺激電極(約300mm)を用いPt/Ir記録電極から、別々の経路で発生させる(コントロール及び剛直性痙攣)。刺激強度は、いずれも刺激電極から60µAにセットされる。LTPは、10分のベースライン期間を経て、HFS又はTBSプロトコルに従い発生させる。電位は、ベースラインEPSPの傾斜に対する割合で計算する。

10

【0761】

Nf1^{+/-}マウスにおける阻害を評価するため、全細胞(単純盲検)ブリッジモード記録を用いて(Axoclamp 2B, Axon Instruments)、CA1錐体ニューロンからのIPSPを測定する。IPSPは、Schaffer横側/交連求心神経における刺激電極から、異なる刺激強度において、発生させる(10µAごとに10ないし100µA)。IPSP電位は、各ニューロン5つのIPSP平均/刺激強度で測定する。細胞内溶液(mM):135カリウムグルコネート、5HEPES、2mg²⁺-ATP、5MgCl₂、0.3GTP、0.05EGTA。IPSPを単シナプスで発生させるため、AP5及びCNQX(10µM)がACSF中に存在する。

20

【0762】

統計的分析：Water mazeから得られたデータを反復ANOVAで分析する。訓練4分円を異なる表現形における時間割合を単一因子ANOVAで行い；適切な場合には、異なる表現形については、事後比較を行う。計画比較は、推定データによりペアt-検定を用いて分析する。LTPは、誘導後LTP30-40分の平均量で単一因子ANOVAを使用して分析される。阻害及びインプット-アウトプット曲線は、ANOVAを用いて分析し、必要に応じて事後比較が実施される。

30

【0763】

実施例303 臨床試験：ここに開示のPAK阻害化合物による統合失調症の治療

以下のヒトにおける臨床試験は、統合失調症の治療のためのPAK阻害化合物について、安全性及び有効性を決定するために行った。

【0764】

構造的臨床インタビューDSM-IV(「SCID」;First等,(1995), Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis I Disorder, Patient Edition(SCID-P)、version 2, New York State Psychiatric Institute, Biometrics Research, New York)により統合失調症と診断された患者60人を、地域のメンタルヘルsteamから推薦により集める。

40

【0765】

スクリーニング来院を行い、適切であろう患者及び参加に興味のある患者には、スクリーニングの前に完全な説明を行う。選択には、全ての患者が以下の基準を満たすことを要求される：(i)18ないし60歳であること、(ii)非定型抗精神病薬(リスペリドン、オランザピン、クエチアピン)による安定した治療を受け、安定な精神病性症状(即ち、投薬/過去6週間以上にわたり現在の投薬用量であり、抗精神病投薬に変更がないで

50

あろうこと)、(iii)違法薬物の尿検査に陰性であり、女性においては妊娠検査に陰性であること、(iv)協力的であること、経口投薬可能であること、及び認知機能検査を受けることに同意すること、(v)書面によるインフォームドコンセントを提出できること、(vi)National Adult Reading (Nelson等, (1991))の試験において40を超えるの誤りがない、読み取り能力を有する者であること、及び(vii)年齢及び知能レベルに関するCalifornia Verbal Learning Test (Delis等, 1987)において標準偏差(S.D.)が、1及び2の間にあること。加えて、除外基準患者:(i)DSM-IV診断において一致した意見のあること、(ii)ベンゾジアゼピン又は抗鬱薬の同時投与を受けていること、(iii)1親等内において、神経変性疾患の履歴があること(例えばAD、パーキンソン病、ハンチントン病、多発性硬化症)、(iv)1年以内にDSM-IVに記載の薬物依存症、又は1月以内に薬物乱用の履歴があること、(v)これまでに、1時間以上の意識喪失に基づくトラウマの履歴があること、(vi)この治験の参加の前6週間以内に、他の治験に参加していること、(vii)最近(3月以内)に自殺又は暴力の履歴があること、及び(viii)現在、制御できない発作性疾患、活動性消化性潰瘍形成、重篤及び不安定な心血管疾患又は/及び急性の不安定な喘息を有すること。治験プロトコルは、治験は、治験審査倫理委員会により承認されている。全ての患者は、書面によるインフォームドコンセントを提出しなければならない。

【0766】

インフォームドコンセントを提供した、適当な患者をスクリーニングにより選択した後、患者に単純盲検プラセボを1週間投与する。1週間プラセボ(ベースライン)、全ての患者は認知機能検査バッテリーを完全に理解し、臨床的評価を開始する。無作為に二重盲検プロトコルに振り分け、それにより、24週にわたり半数に試験化合物カプセルのサンプルを投与し、残りの半数にプラセボを投与する。認知的及び臨床的評価を再度12週間及び24週間行う。

【0767】

治療群に帰属した患者は、1.5mgを1日2回、最初の2週間投与され、3mgを1日2回次の2週間、4.5mgを1日2回その次の2週間及び6mg1日2回を残りの週に投与され、12週間において全ての患者は認知機能評価において最大用量となる。プラセボ群は、同一の外観の、アスコルビン酸(100mg)含有カプセルを投与される。

【0768】

4日以内に症状について、Positive and Negative Syndrome scale(PANSS)を用いて(Kayら(1987), Schizophr Res, 13:261-276)による認知機能検査を用いて、3つの全ての場合について行った。副作用も4日以内にAbnormal Involuntary Movement Scale(AIMS)(Guy, (1976), ECCDEU Assessment Manual for Psychopharmacology(revised), DHEW Publication No.(ADM)National Institutes of Mental Health, Rockville, MD, pages 76-338)を用いて評価した。PANSSによる評価者間の信頼性は、6月ごとに評価者見本に基づいて、患者へのインタビューのビデオテープに基づいて確かめる。

【0769】

認知機能バッテリーは、立案機能、言語学的スキル、言語及び空間的ワーキングメモリ、注意及び精神運動速度の測定が含まれる。バッテリーは、全ての患者に、全ての3つの場合に、同一の固定された順序で投与される(例えば、MATRICS認知機能バッテリー、BACSスコア、及びウイスコンシンカード分類検査における行動)。患者は、全ての期間において最大の効果を発揮するために、必要に応じて休憩を取ることを許される。試験化合物は、患者群と近縁でなく、患者の治療計画に携わっていない熟練の精神分析医により投与され、評価される。

【0770】

患者は、試験化合物の認知機能への影響の調査をねらいとすることを伝えられている。彼らは、アルコールを予定された認知機能検査の少なくとも24時間前には控えるように

要求されている。

【0771】

患者は、試験化合物及びプラセボ群は、独立標本 I - 検定を用いてベースラインを得、人口統計学、臨床学、及び認知学的変数を求める。

【0772】

試験化合物による、陽性症状、陰性症状、一般的精神学的スコア、合計 P A N S S スコアをへの影響を試験し（別々に）、A I M S を 2（治療：試験化合物、プラセボ）× 3（時間：ベースライン、12 週間、24 週間）の分散分析（A N O V A）で分析する。

【0773】

全ての認知的変数は、第 1 に、分布特性を、即ち、それが正常であることを確認した。続いて、試験化合物の時間経過による認知的効果は、治療 × 時間 A N O V A によって評価し、時間は個体内因子として、治療は個体間因子として、各変数ごとに別々に求め、適切な場合には、事後平均比較を行う。全ての認知的効果は、続いて各変数をコンピュータで算出した異なる得点を別々に A N O V A 再評価する（12 週間データ - ベースラインデータ、24 週間データ - ベースラインデータ）。効果の試験有意性のレベルは $p = 0.05$ である。

10

【0774】

実施例 304 臨床試験：P A K 1 / P A K 3 阻害剤によるてんかんの治療

てんかんであると診断された症状を有する患者における経口 P A K 1 / P A K 3 阻害剤の 24 週の試験である。これは、オープンラベル、単一群試験であり、てんかんの初期治療としての P A K 1 / P A K 3 阻害剤の用量、耐性、有効性及び安全性の試験である。合計 30 被験者がこの試験に参加する。

20

【0775】

試験の型：介入試験

主要評価項目：

試験に参加する 3 月前と 28 日間の治療後について、1 ないし 3 発作を報告した患者と 3 発作より多くを報告した患者とで、P A K 1 / P A K 3 阻害剤の平均安定用量を比較する。

【0776】

副次評価項目：

用量による他の患者への影響；発作が出ない被験者の割合；時間対安定化用量；発作頻度の減少。

30

【0777】

選択基準：

登録前 3 月以内に、部分的発症発作又は原発全般性強直間代発作によるてんかんを新たに発症又はてんかんの再発した患者；参加前に少なくとも 1 発作を起こした者；これまでにてんかんを治療しなかった者、以前てんかんを治療した者、又は現在てんかんの投薬を受けているが 6 週間以内の投与である者。

【0778】

除外基準：

現在何れかのてんかんの投薬を受けており、投薬が 6 月を超える患者；活動性肝疾患の者。

40

【0779】

試験デザイン

患者をプラセボ群及び P A K 1 / P A K 3 阻害剤投与群の 2 つの群に分ける。患者は P A K 1 / P A K 3 阻害剤の錠剤を 50 mg / 日から出発し、6 週の終わりまでに、それぞれ最適な用量を、最大 400 mg / 日までとして設定する。患者は、錠剤を 1 日 2 回（朝及び夜）に 24 週間服用する。スケジュールの変更は、試験責任医師が、患者の臨床的狀態により、耐性又は発作を制御するのに十分な用量の安定な用量であるといったリスク - 利益評価に基づいて判断する。

50

【0780】

患者は、6週を超える外来により、評価される。群はANOVAを用いて比較される。単一の可変値の違いを独立標本t検定を用いて評価した。発作頻度及び投薬用量の関係を決定するためにピアソン係数を用いる。

【0781】

実施例305 臨床試験：PAK阻害剤によるアルツハイマー症の治療

以下のヒト臨床試験は、アルツハイマー症の治療のための本明細書中に開示されたPAK阻害剤の安全性及び有効性を決定するために行う。本試験は、1年を超える試験において、疾患の進行を遅らせるPAK阻害剤の投与の効果をあらかじめ見積もることを目的とする。

【0782】

ミニメンタルステート検査(MMSE)スコア及び臨床的インタビューによって中等度のアルツハイマー症であると診断された55から80歳の患者60人を病院からの推薦により集める。

【0783】

スクリーニング来院を行い、適切であろう患者及び参加に興味のある患者には、スクリーニングの前に完全な説明を行う。選択には、全ての患者が以下の基準を満たすことを要求される：(i)アルツハイマー症であるとの診断、(ii)全ての治験に参加できる治験パートナーであること、(iii)違法薬物の尿検査に陰性であること(iv)協力的であること、経口投薬可能であること、及び認知機能検査を受けることに同意すること、(v)書面によるインフォームドコンセントを提出できること。除外基準は、(i)アルツハイマー症以外の顕著な神経病理学的疾患を有すること、(ii)顕著な鬱病又は他の精神医学障害を有すること、(iii)不安定な医学的状态であること。治験は、治験審査倫理委員会により承認されている。全ての患者は、書面によるインフォームドコンセントを提出しなければならない。

【0784】

インフォームドコンセントを提供した適当な患者をスクリーニングにより選択した後、患者に単純盲検プラセボを1週間投与する。1週間プラセボ(ベースライン)、全ての患者は認知機能検査バッテリーを完全に理解し、臨床的評価を行い、無作為に二重盲検プロトコルに振り分けられ、52週にわたり半数が試験化合物カプセルのサンプルを投与され、残りの半数がプラセボを投与される。認知的及び臨床的評価を再度12週間、26週間及び52週間行われる。

【0785】

試験化合物群に帰属した患者には、漸次増量させた薬物を1日2回、12週にわたり投与する。全ての患者の認知機能評価は最大用量に基づく。プラセボ群は、同一の外観の、アスコルビン酸(100mg)含有カプセルを投与される。

【0786】

認知機能バッテリーは、立案機能、言語学的スキル、言語及び空間的ワーキングメモリ、注意及び精神運動速度の測定が含まれる。バッテリーは、全ての患者に、全ての3つの場合に、同一の固定された順序で投与される(例えば、ミニメンタルステート検査(MMSE)、MATRICS認知機能バッテリー、BACSスコア、及びアルツハイマー症評価スケール-認知サブスケール(ADAS-Cog))。患者は、全ての期間において最大の効果を発揮するために、必要に応じて休憩を取ることを許される。治験化合物は、患者群と近縁でなく、患者の治療計画に携わっていない熟練の精神分析医により投与され、評価された。アルツハイマー症協力的試験-日常生活動作(ADCS-ADL)も記録される。

【0787】

患者は、試験化合物の認知機能への影響の調査をねらいとすることを伝えられている。彼らは、アルコールを予定された認知機能検査の少なくとも24時間前には控えるように要求されている。

10

20

30

40

50

【0788】

患者は、試験化合物及びプラセボ群は、独立標本 I - 検定を用いてベースラインを得、人口統計学、臨床学、及び認知的変数を求めた。

【0789】

分散分析 (ANOVA) によって、試験化合物の神経心理検査バッテリー及び精神神経医学的評価 (NPI) を (別々に)、2 (治療: 試験化合物、プラセボ) × 3 (時間: ベースライン、12 週間、26 週間、52 週間) で分析する。

【0790】

全ての認知的変数は、第 1 に、分布特性を、即ち、それが正常であることを確認される。続いて、試験化合物の時間経過による認知的効果は、治療 × 時間 ANOVA によって評価し、時間は個体内因子として、治療は個体間因子として、各変数ごとに別々に求め、適切な場合には、事後平均比較を行う。全ての認知的効果は、続いて各変数をコンピュータで算出した異なる得点を別々に ANOVA 再評価する (12 週間データ - ベースラインデータ、26 週間、52 週間データ - ベースラインデータ)。効果の試験有意性のレベル $p = 0.05$ である。

10

【0791】

主要評価項目は (ADAS - Cog) 得点の改善である。副次評価項目は、(MMSE) 得点及び (ADCS - ADL) 改善である。

【0792】

実施例 306 臨床試験: PAK 阻害剤による軽度認知障害の治療

20

以下のヒト臨床試験は、式 I - XV の構造を有する PAK 阻害剤による軽度認知障害の治療の安全性及び有効性を決定するために行う。試験は、本試験は、PAK 阻害剤の投与による、1 年を超える試験において、疾患の進行を遅らせるかをあらかじめ見積もることを狙いとする。

【0793】

ミニメンタルステート検査 (MMSE) 得点 (MMSE 得点 21 - 24) 及び臨床的インタビューを用いて軽度認知障害であると診断された 45 から 80 歳の 60 人の患者を、病院の推薦により集めた。

【0794】

スクリーニング来院を行い、適切であろう患者及び参加に興味のある患者には、スクリーニングの前に完全な説明を行った。選択には、全ての患者が以下の基準を満たすことを要求される: (i) 軽度認知障害であるとの診断されたこと、(ii) 全ての試験に参加できる試験パートナーであること、(iii) 違法薬物の尿検査に陰性であること (iv) 協力的であること、経口投薬可能であること、及び認知機能検査を受けることに同意すること、(v) 書面によるインフォームドコンセントを提出できること。除外基準は、(i) 顕著な神経病理学的疾患及び / 又は認知症を有すること、(ii) 顕著な鬱病又は他の精神医学障害を有すること、(iii) 不安定な医学的状态であること。試験は、試験審査倫理委員会により承認されている。全ての患者は、書面によるインフォームドコンセントを提出しなければならない。除外基準は、(i) アルツハイマー症以外の顕著な神経病理学的疾患を有すること、(ii) 顕著な鬱病又は他の精神医学障害を有すること、(iii) 不安定な医学的状态であること。試験は、試験審査倫理委員会により承認されている。全ての患者は、書面によるインフォームドコンセントを提出しなければならない。

30

40

【0795】

インフォームドコンセントを提供した適当な患者をスクリーニングにより選択した後、患者に単純盲検プラセボを 1 週間投与する。1 週間プラセボ (ベースライン)、全ての患者は認知機能検査バッテリーを完全に理解し、臨床的評価を行い、無作為に二重盲検プロトコルに振り分け、52 週にわたり半数が試験化合物カプセルのサンプルを投与され、残りの半数がプラセボを投与される。認知的及び臨床的評価を再度 12 週間、26 週間及び 52 週間行う。

【0796】

50

試験化合物群に帰属した患者は、初めの2週間は1.5mg 1日2回、次の2週間は3mg 1日3回、次の2週間は4.5mg 1日2回、及び残りの期間は6mg 1日2回の投薬を受ける。従って、全ての患者は認知機能評価の12週間目に最大用量となる。プラセボ群は、同一の外観のアスコルビン酸(100mg)含有カプセルを投与される。

【0797】

認知機能バッテリーは、立案機能、言語学的スキル、言語及び空間的ワーキングメモリ、注意及び精神運動速度の測定が含まれる。バッテリーは、全ての患者に、全ての3つの場合に、同一の固定された順序で投与される(例えば、ミニメンタルステート検査(MMSE)、ウェクスラー成人知能検査、ウェクスラー記憶検査、痴呆評価スケール(DRS)又は音韻認識検査(AVLT))。患者は、全ての期間において最大の効果を発揮するために、必要に応じて休憩を取ることを許される。試験化合物は、患者群と近縁でなく、患者の治療計画に携わっていない熟練の精神分析医により投与され、評価される。

10

【0798】

患者は、式I-XVの化合物の認知的効果の調査をねらいとすることを伝えられている。彼らは、アルコールを予定された認知機能検査の少なくとも24時間前には控えるように要求されている。

【0799】

患者は、試験化合物及びプラセボ群は、独立標本I-検定を用いて得た、人口統計学、臨床学、及び認知学的変数を比較する。

【0800】

分散分析(ANOVA)によって、試験化合物の神経心理検査バッテリー及び精神神経医学的評価(NPI)を(別々に)、2(治療:試験化合物、プラセボ)×3(時間:ベースライン、12週間、26週間、52週間)で分散分析(ANOVA)する。

20

【0801】

全ての認知的変数は、第1に、分布特性を、即ち、それが正常であることを確認する。続いて、試験化合物の時間経過による認知的効果は、治療×時間ANOVAによって評価し、時間は個体内因子として、治療は個体間因子として、各変数ごとに別々に求め、適切な場合には、事後平均比較を行う。全ての認知的効果は、続いて各変数をコンピュータで算出した異なる得点を別々にANOVAで再評価する(12週間データ-ベースラインデータ、26週間、52週間データ-ベースラインデータ)。効果の試験有意性のレベルは $p = 0.05$ である。

30

【0802】

主要評価項目は、MMSE得点の改善である。副次評価項目は、DRS得点及びAVLT得点の改善である。

【0803】

実施例307 臨床試験:式I-XVの化合物での健忘型認知機能障害の治療

40週にわたる無作為、二重盲検、並行群間比較計画であり、経口の式I-XVの構造を有する阻害剤による、健忘型認知機能障害と診断された症状を有する患者への試験である。このパイロット試験は、あらかじめ式I-XVの構造を有する阻害剤の認知障害への効果を見積もり、本阻害剤を処置した健忘型認知機能障害の患者、及びドネペジルを処置した健忘型認知機能障害に違いがあるかを評価する。合計30の被験者が試験に参加する。

40

【0804】

試験の型:介入試験

【0805】

試験計画:治療、無作為、二重盲検(被験者、試験責任医師)、アクティブコントロール、並行帰属試験、有効性試験

【0806】

主要評価項目:

式I-XVを有する阻害剤の用量の有効性を見積もり、及び本阻害剤を処置した健忘型

50

認知機能障害の患者、及びドネペジルを処置した健忘型認知機能障害の患者に違いがあるかを評価する。ミニメンタルステート検査 (M M S E)、痴呆評価スケール (D R S) 又は音韻認識検査 (A V L T) 得点がこの試験における主要評価項目である。

【0807】

副次評価項目：

式 I - X V を有する阻害剤の処置による健忘型認知機能障害による認知障害が、ドネペジル処置による健忘型認知機能障害による認知障害と同等又はそれよりも有効かを決定する。

【0808】

選択基準：

55 - 80 歳の男女の患者。健忘型認知機能障害の診断。12ヶ月以内に C T スキャン又は M R I スキャンを受け、健忘型認知機能障害の疑いがあると診断された者。痴呆症状を有する者。M M S E 得点が 21 - 24 である者。

【0809】

除外基準：

アルツハイマー症、脳腫瘍、ハンチントン病、パーキンソン病、正常圧水頭症又は他の疾患を含む顕著な神経病理学的疾患を有する者。異なるであろう痴呆の原因を示す、以下の項目において異常な実験室試験結果を示した者：血清 B 1 2、葉酸値、甲状腺機能、電解質、梅毒血清試験。本評価を妨害するであろう筋骨格系疾患を有する者。薬物の用量及び治療される疾患が少なくとも 30 日間安定であり、薬物及び治療されている疾患が試験の終わりに、妨害をしないと考えられる者を除く、帰属の前 14 日以内に何らかの薬物を服用した者。

【0810】

試験デザイン：

患者を、ドネペジル処置群及び P A K 1 / P A K 3 阻害剤処置群の 2 つの群に分ける。各患者は、ドネペジル又は P A K 1 / P A K 3 阻害剤を、1日2回投与される。患者を、4週間ごとに試験し、40週間モニターする。

【0811】

被験者を、各試験期間約 3 時間、椅子に座らせる。表面筋電図 (E M G) を、使い捨てディスク電極を A P B 筋の腹筋 - 腿群及び第一中手指節関節に差し込み、右短母指外転筋 (A P B) から記録する。E M G をコンピュータスクリーンでモニターし、シグナルを実験室のコンピュータで増幅し、保存し、オフライン分析する。経頭蓋磁気刺激 (T M S) を、A P B 筋の最適な部位に設置した M a g s t i m 2 0 0 刺激装置により行う。右正中神経の電気刺激を、一定電流の方形波を用いて刺激ブロックにより、近位を陽極として行う。刺激強度は感覚閾値の 300 % である。

【0812】

皮質の興奮性及び皮質の阻害を、連合性ペア刺激 (P A S) の前後で測定する。P A S は、T M S の前に、右正中神経に送達される電気刺激であり、反対側 M 1 単一のパルス経頭蓋磁気刺激 (T M S) と対になって送達され、25ms の刺激間隔で行われるものである。T M S 及び電気刺激のペアは、0.1Hz で 30 分以上行われ、合計 180 ペアに達する。皮質の興奮性を運動誘発電位 (M E P s) を用いて測定し、その強度はベースラインから平均 M E P 振幅 1 m V のピーク間反応を作るのに十分な刺激強度として定義される (刺激強度 $S I_{1mV}$)。皮質の阻害を、皮質の静止期 (C S P) を用いて測定する。C S P 期間は、M E P 発症から自発的 E M G 活性が戻るまでの期間である。

【0813】

患者は 40 週間にわたって毎週来院し、評価する。群を A N O V A によって比較する。単一の変数の違いは、独立標本 t 検定で分析する。認知力及び投薬用量の関係を決定するためにピアソン係数を用いる。臨床全般印象尺度 (C G I) スコア、ミニメンタルステート検査 (M M S E)、痴呆評価スケール (D R S)、ボストン呼称テスト、ストループカラーワードテスト、トレイルメイキングテスト又は音韻認識検査 (A V L T) を来院時に

10

20

30

40

50

行う。臨床医のインタビューに基づく印象の変化をまた来院時に記録する。

【0814】

実施例308 臨床試験：PAK阻害剤による自閉症の治療

以下のヒト臨床試験を、自閉症スペクトル障害の治療における本明細書に記載された式I-XVのPAK阻害化合物の安全性及び有効性を決定するために実施する。試験は、(ここに記載された式I-XVの)PAK阻害剤の投与の効果の予備的な推定を提供することを目的とし、3月の試験期間にわたる自閉症スペクトル障害に関連する行動症状の緩和、進行の阻害又は少なくとも1つの症状の重症性を軽減させることを目的としている。言語及び/又は行動パターンの全体的機能の臨床的観察を評価する。

【0815】

ASDのDSM-IV基準を満たす平均年齢が9歳の20人の男性及び4人の女性を含む24名の患者を、ここに記載の式I-XVの化合物で3月間まで治療される。実験群に当てがわれた患者は、初めの2週間は1.5mgを1日2回、次の2週間は3mgを1日2回、次の2週間は4.5mgを1日2回及び残りの期間は6mgを1日2回投与され、12週間においては、行動学的評価において最大用量となっている。

【0816】

患者は、親の観察及び臨床的外観に基づき、言語及び行動において、全体的な臨床的改善尺度評価によって評価する。改善は以下によって評価し：適度から有意、軽度から適度、又は改善なしとされる。

【0817】

24患者を3月以上にわたり、ここに記載の式I-XVの化合物で処置し、親の報告により、24患者中20名が以下のカテゴリーの1つ以上における改善を報告する：注意力、立案力、言語機能(認識及び表現)、及び自己刺激的行動

【0818】

実施例309 I型神経線維腫症(NF1)の個体における式I-XVの化合物の安全性を評価するための臨床試験

目的：I型神経線維腫症(NF1)は、3500の個体の1個体に罹患する遺伝的障害である。NF1の人々の半数は、親の疾患を承継し、半数は新たに発症している。NF1の発症は高度に多様であり、典型的には多臓器に及ぶ。より一般的な症状の幾つかは、良性神経線維腫、カフェオレ斑、リッシュ結節(眼の虹彩における褐色斑)がある。NF1のある個体は、視覚路腫瘍(神経膠腫)又は骨の湾曲又は屈折のようなより重い症状を発症する。NF1の約30から50%の個体に神経認知障害及び特異的学習不能が起こり、観察者及び患者にとって疾患の最も問題のある特徴である。報告されている最も一般的な知見は、短期記憶及び注意力の必要な視知覚機能、運動協調性、言語の表現及び認識、及び立案機能の欠損である。またNF1の患者は、障害のない健康な成人に比べて平均IQ得点が僅かに低い。

【0819】

認知障害は、現在ではI型神経線維腫症(NF1)の症状の特徴として広く知られているが、これらの症状の正確な原因は未だ決定されていない。

【0820】

無作為、二重盲検、プラセボコントロール、NF1患者への式I-XVの化合物による試験。参加者は、無作為に式I-XVの化合物群又はプラセボ群に振り分けられ、約14週間、神経認知機能検査を行い、安全性及び神経認知機能試験性能に対するあらゆる効果を評価するためにベースライン及びフォローアップ評価を行う。

【0821】

試験の型：介入試験

【0822】

試験デザイン：プラセボコントロール；エンドポイント分類：安全性及び有効性試験

【0823】

主要評価項目：非言語学習[時間枠：14週間]

10

20

30

40

50

【0824】

副次評価項目：注意力[時間枠：14週間]；投薬耐性[時間枠：14週間]

【0825】

推定登録数：50

【0826】

登録適格：10歳から45歳；性別適格：両性

【0827】

選択基準：

- a. NIH基準によるNF1との診断
- b. 10から45歳
- c. 神経病理学的障害を併発していないこと（例えば、てんかん、脳炎）
- d. 自己申告、医師による付随的な情報、及びアメリカ合衆国心臓学会（ACC）及びアメリカ心臓協会（AHA）によって認められたガイドラインであるコレステロール教育プログラム（NCEP、JAMA2001）を用いた簡易な医学的検査により判明する高コレステロール血症でないこと
- e. 精神遅滞でないこと（即ち、IQが70より大きい）
- f. 顕著及び習慣的なアルコール摂取又は薬物濫用又は依存がないこと
- g. 思考、言語及び会話障害、及び口述能力の測定に支障のない程度に、英語における十分な正確性及び流暢さを有すること

10

【0828】

除外基準：

- h. 神経病理学的疾患の併発者
- i. 顕著な薬物又はアルコール濫用者
- j. 英語の流暢さがない者

20

【0829】

実施例310 ここに記載の化合物を使用するII型神経線維腫症の処置の臨床試験

目的：この治験の目的は、II型神経線維腫症に罹患している患者におけるここに記載の化合物の有効性、安全性、耐性、生物学的活性、及び薬物動態を評価することである。

【0830】

主要評価項目：

腫瘍反応（完全及び部分的）

30

【0831】

副次評価項目：患者の聴力反応（10dB）

安全性

容量測定評価を含む可能性（MRI）

登録適格：患者 18歳、NF2の診断、前庭神経鞘腫の存在

【0832】

基準

k. 選択基準：

- 1. NF2診断が確認、年齢 18歳
- 2. 手術を受けられない、又は永久的な合併症の危険性が高いために手術を断っている前庭神経鞘腫
- 3. 進行性及び有意な難聴

40

【0833】

デザイン

28日サイクルで患者に投与、疾患進行又は受容できない毒性の不在下にて28日毎にサイクルを反復

サイクル1及び2の後、その後は2サイクル毎に応答性を評価

適性のある患者に、疾患進行又は受容できない毒性まで治療を継続

【0834】

50

実施例 3 3 1 様々な癌細胞株における式 I の化合物の増殖阻害

方法：60細胞株（CCRF-CEM、HL-60(TB)、K-562、MOLT-4、RPMI-8226、SR、A549、EKVX、HOP-62、HOP-92、NCI-H226、NCI-H23、NCI-H322M、NCI-H460、NCI-H522、COLO205、HCC-2998、HCT-116、HCT-15、HT29、KM12、SW-620、SF-268、SF-295、SF-539、SNB-19、SNB-75、U251、LOXIMV1、MALME-3M、M14、SK-MEL-2、SK-MEL-28、SK-MEL-5、UACC-257、UACC-62、IGR-OV1、OVCAR-3、OVCAR-4、OVCAR-5、OVCAR-8、SK-OV-3、786-0、A498、ACHN、CAKI-1、RXF393、SN12C、TK-10、UO-31、PC-3、DU-145、MCF7、NCI/ADR-RES、MDA-MB-231、HS578T、MDA-MB-435、MDA-MB-468、BT-549、及びT-47D)を、10%FBSのRPMI-1640培地中で増殖させる。試験化合物のストック溶液はDMSO中で調製する。RPMI-1640培地において約0.001 μ Mから約20 μ M濃度の各化合物を調製する。試験化合物は50 μ Lの細胞及び培地を含むウエルに加える。CellTiter-Glo(CTG)アッセイを、0時間プレートにおいて、0時間カウントを得るために行う。細胞を試験化合物に72時間曝露する。曝露期間後、プレートはCTGを用いてアッセイする。蛍光をSynergyで記録する。ここに記載された試験化合物は、様々な細胞株において約1 μ M未満のGI₅₀を示した。

【0835】

実施例 3 1 2 ここに開示のPAK阻害剤化合物の投与による動物モデルにおけるシュワン腫の治療

NF2タンパク質は、散発性シュワン腫の~100%に存在していない。よって、NF2欠損シュワン腫マウスモデルを生じさせ、ここに開示のPAK阻害剤化合物を用いて散発性シュワン腫の処置を評価した。

【0836】

マウスNf2^{-/-}細胞は様々な手段により生じさせることができる。例えば、NF2^{-/-}細胞は、Nf2遺伝子を標的とするshRNA又はsiRNAを投与することにより生じさせることができ、よってNf2遺伝子を破壊する。他の例において、NF2^{-/-}細胞は、Creリコンビナーゼを使用して生じさせることができる。

【0837】

Nf2^{-/-}SC4細胞はCreリコンビナーゼを使用して生じさせることができる。胚性SC4細胞の純粋な集団を、胎生期約13.5でNf2^{loxP/loxP}マウスから単離した。ついで、アデノウイルス発現Creリコンビナーゼを用い、インビトロで細胞を感染させ、Nf2遺伝子におけるエクソンを切除し、よって、Nf2座を破壊した。細胞を、ヌードマウスの側腹部の皮下空間に注射し、得られた腫瘍を収集し、分離した。得られた単細胞懸濁液を培地に配し、第1「株」を生じさせた。Nf2^{-/-}SC4細胞を、100ng/mlの組換えヒトニューレグリン-1(PeproTech)と5 μ mol/Lのホルスコリン(Invitrogen)が補填されたDMEM中に維持した。

【0838】

Nf2^{-/-}細胞(例えば、Nf2^{-/-}SC4コントロール細胞)を、pLuc-mCherryを担持するレンチウイルスにより形質移入し、FACSによりソートした。細胞(2 \times 10⁵又は5 \times 10⁴)を、神経内注射により、NOD/SCIDマウス(6-8週齢)の坐骨神経鞘に移植し、シュワン腫を生じさせた。Nf2^{-/-}細胞が注射されたマウスを、ビヒクルコントロール又はここに開示のPAK阻害剤化合物で処理した。腫瘍進行をIVIS-200システムにおいて、製造者の使用説明書に従い、バイオルミネセンス画像(BLI)により、毎週モニターした。マウスを犠牲にし、ビヒクルコントロール処理又はPAK阻害剤処理されたマウスからの腫瘍を測定した。図5に示すように

10

20

30

40

50

、P A K阻害剤（例えば、実施例 8 4 に開示の P A K阻害剤化合物）で処理されたマウスの平均腫瘍量は、ビヒクルコントロールで処理されたマウスの平均腫瘍量よりも少なかった。このデータは、シュワン腫を治療するための P A K阻害剤の効能を明確に証明している。

【 0 8 3 9 】

実施例 3 1 3 ここに開示された P A K阻害剤の投与による様々な N F 2 欠損細胞の増殖阻害

N F 2 欠損細胞株を適切な培地で培養した。細胞が十分に増殖したところで、全ての粘着性株のプレートに、全量 5 0 μ L 中 5 0 0 0 - 1 0 0 0 0 細胞 / ウェル（細胞株に依存）で播種し、全ての懸濁系のプレートに、全量 5 0 μ L 中 1 0 0 0 0 - 2 0 0 0 0 細胞 / ウェル（細胞株に依存）で播種した。プレートを湿潤した細胞培養インキュベーターに一晩配し、付着細胞を接合させた。

【 0 8 4 0 】

D M S O 中の各 P A K阻害剤化合物の 1 0 m M ストックを調製した。培地で希釈し、各 P A K阻害剤化合物の 1 % D M S O の 2 × ストック溶液を得た。

【 0 8 4 1 】

5 0 μ L の全 P A K阻害剤化合物 2 × ストックを、既に 5 0 μ L の細胞と培地を含んでいる適切なウェルに添加し、要求される最終濃度の化合物に細胞を曝露した。5 0 μ L の培地を培地及び細胞コントロールウェルに添加し、5 0 μ L の混合物をビヒクルコントロールウェルに添加した。薬剤曝露と同時に、C T G (C e l l T i t e r - G l o アッセイ) アッセイを、0 時間プレートで実施して 0 時間カウントを得た。細胞を P A K阻害剤化合物又は D M S O コントロールに 7 2 時間曝露した。7 2 時間の曝露期間後、全ての残りのプレートを、C T G を使用してアッセイした。

【 0 8 4 2 】

7 2 時間の曝露期間の終了時、プレートを C T G アッセイのために、3 7 ° C 、5 % の C O 2 インキュベーターから取り出し、室温でベンチに 3 0 分分配した。1 0 0 μ L の C T G 試薬を各ウェルに添加し、2 分混合し、更に 1 0 分、室温でインキュベートした。各ウェルのルミネセンスを決定した。

【 0 8 4 3 】

増殖阻害パーセントを、次の式を使用して算出した：

$$(\text{増殖}\% = (\text{サンプル値} - \text{T O A v e}) / (\text{M a x} - \text{T O A v e}) \times 1 0 0)$$

【 0 8 4 4 】

N f 2 欠損 S C 4 細胞を、実施例 3 3 及び 8 4 に開示した P A K阻害剤化合物又は D M S O コントロール又はで処理した（1 u M 濃度で 7 2 時間）。図 4 に示すように、実施例 3 3 及び実施例 8 4 に開示した P A K阻害剤化合物で処理された細胞は、D M S O コントロールで処理された細胞と比較して、細胞数の低減を示した。

【 0 8 4 5 】

N F 2 欠損 シュワン腫細胞を、実施例 1 0 1 、1 2 2 又は 1 9 0 に開示の P A K阻害剤化合物又は D M S O コントロール（1 u M 濃度）で処理した。図 6 に示すように、P A K阻害剤化合物で処理された細胞は、D M S O コントロールで処理された細胞と比較して、細胞数の低減を示した。

【 0 8 4 6 】

N F 2 欠損 中皮腫細胞（例えば、N C I - H 2 2 6 細胞）を、実施例 3 3 、8 4 、又は 1 2 2 に開示の様々な濃度の P A K阻害剤化合物で処理した。図 7 に示すように、P A K阻害剤化合物の濃度を増加させると（0 μ M - 3 0 μ M ）、細胞の増殖（%）が低下した。

【 0 8 4 7 】

これらのデータは、P A K阻害剤化合物が、N F 2 欠損細胞の細胞増殖を阻害することを明確に証明している。

【 0 8 4 8 】

10

20

30

40

50

実施例 3 1 4 ここに開示の P A K 阻害剤化合物の投与による様々な P A K 1 増幅細胞の増殖阻害

P A K 1 増幅細胞株を適切な培地で培養した。細胞が十分に増殖したところで、全ての粘着性株のプレートに全量 5 0 μ L 中 5 0 0 0 - 1 0 0 0 0 細胞 / ウェル (細胞株に依存) で播種し、全ての懸濁株のプレートに全量 5 0 μ L 中 1 0 0 0 0 - 2 0 0 0 0 細胞 / ウェル (細胞株に依存) で播種した。プレートを湿潤した細胞培養インキュベーターに一晩配し、付着細胞を接合させた。

【 0 8 4 9 】

P A K 1 増幅細胞株を適切な培地で培養した。ひとたび十分な細胞が増殖したところで、全ての粘着性株のプレートに全量 5 0 μ L 中 5 0 0 0 - 1 0 0 0 0 細胞 / ウェル (細胞株に依存) で播種し、全ての懸濁株のプレートに全量 5 0 μ L 中 1 0 0 0 0 - 2 0 0 0 0 細胞 / ウェル (細胞株に依存) で播種した。プレートを湿潤した細胞培養インキュベーターに一晩配し、付着細胞を付着させた。

10

【 0 8 5 0 】

D M S O 中の各 P A K 阻害剤化合物の 1 0 m M ストックを調製した。培地で希釈し、各 P A K 阻害剤化合物の 1 % D M S O の 2 × ストック溶液を得た。

【 0 8 5 1 】

5 0 μ L の全 P A K 阻害剤化合物 2 × ストックを、既に 5 0 μ L の細胞と培地を含む適切なウェルに添加し、要求される最終濃度の化合物に細胞を曝露した。5 0 μ L の培地を培地と細胞コントロールウェルに添加し、5 0 μ L の混合物をビヒクルコントロールウェルに添加した。薬剤曝露と同時に、C T G (C e l l T i t e r - G l o アッセイ) アッセイを、0 時間プレートにおいて、0 時間カウントを得るために行った。細胞を P A K 阻害剤化合物又は D M S O コントロールに 7 2 時間曝露した。7 2 時間の曝露期間の後、全ての残存するプレートを、C T G を使用してアッセイした。

20

【 0 8 5 2 】

7 2 時間の曝露期間の終了時、プレートを C T G アッセイのために、3 7 ° C 、 5 % の C O 2 インキュベーターから取り出し、室温のベンチに 3 0 分分配した。1 0 0 μ L の C T G 試薬を各ウェルに添加し、2 分混合し、更に 1 0 分、室温でインキュベートした。各ウェルのルミネセンスを決定した。

【 0 8 5 3 】

増殖阻害パーセントを次の等式を使用して算出した：

$$(\text{増殖 \%} = (\text{サンプル値} - \text{T O A v e}) / (\text{M a x} - \text{T O A v e}) \times 1 0 0)$$

30

【 0 8 5 4 】

P A K 1 増幅 N S C L C 細胞 (例えば、E B C - 1 細胞、N C I - H 5 2 0 細胞、S K - M E S - 1 細胞) を、実施例 3 3、8 4 又は 1 2 2 に開示の種々の濃度の P A K 阻害剤化合物 (0 μ M - 3 0 μ M) と接触させた。図 8 (E B C - 1 細胞)、9 (N C I - H 5 2 0 細胞)、及び 1 0 (S K - M E S - 1 細胞) に示すように、P A K 阻害剤化合物の濃度が増加すると、増殖 (%) が低下した。

【 0 8 5 5 】

これらのデータは、ここに開示の P A K 阻害剤が、P A K 1 増幅 N S C L C 細胞において細胞増殖を阻害することを明確に証明している。

40

【 0 8 5 6 】

実施例 3 1 5 N F 2 - / - 癌動物モデルの産生

幾つかの腫瘍は、N F 2 遺伝子発現又は活性の低減又は喪失により特徴付けられる。よって、N F 2 - / - 癌動物モデルの産生は、N F 2 遺伝子発現又は活性の低減又は喪失により特徴付けられる腫瘍又は癌の治療について P A K 阻害剤化合物を分析し評価するのに有用である。

【 0 8 5 7 】

N F 2 - / - 細胞 (例えば、N f 2 - / - S C 4 コントロール細胞) を、p L u c - m C h e r r y を担持するレンチウイルスにより形質移入し、F A C S によりソートした。

50

細胞 (2×10^5 又は 5×10^4) を、神経内注射により、NOD / SCID マウス (6 - 8 週齢) の坐骨神経鞘に移植した。腫瘍進行を I V I S - 200 システムで、製造者の使用説明書に従い、バイオルミネセンス画像 (BLI) により、毎週モニターした。

【0858】

坐骨神経腫瘍が、適切なバイオルミネセンス強度を生じると (移植の約7日後)、ここに開示した PAK 阻害剤化合物で腫瘍を治療した。

【0859】

種々の時点で、治療効果を決定した。治療効果は、当該技術分野でよく知られている様々な方法により決定されうる。例えば、腫瘍サイズ及び/又は重量の決定を、治療効果を決定するために使用した。腫瘍サイズを測定する方法は、限定されるものではないが、全身イメージング又はノギスの使用などを含む。

10

【0860】

実施例 316 : イマチニブ耐性慢性骨髄性白血病 (CML) の患者におけるここに記載の化合物の安全性を評価するための臨床試験

目的 : 本試験の目的は、ここに記載された化合物の以下の何れかの症状を有する患者における、有効性、安全性、耐性、生物学的活性、及び薬物動態を評価することである :

【0861】

イマチニブ疾患のみ : イマチニブ抵抗性又は不耐性 CML - 慢性期 (CP)

【0862】

イマチニブ抵抗性又は不耐性 CML - 移行期 (AP)

20

【0863】

イマチニブ抵抗性又は不耐性 CML - 急性転化期 (BC)

【0864】

主要評価項目 :

イマチニブ耐性 CML の成人患者に 1 日 1 回及び 1 日 2 回用量として投与した場合に単剤としてのここに記載の化合物の最大耐用量 (MTD) 及び用量規制毒性 (DLT) を決定すること。

【0865】

血清及びサンプルが入手可能であれば腫瘍細胞及び正常な造血細胞におけるここに記載の化合物の薬物動態プロファイルを特徴付けること。

30

【0866】

イマチニブ抵抗性又は不耐性 CML - BC、イマチニブ抵抗性又は不耐性 CML - AP 及びイマチニブ抵抗性又は不耐性 CML - CP の患者におけるここに記載の化合物の有効性及び安全性を評価すること。

【0867】

副次評価項目 :

骨髄及び/又は血液から採取した悪性細胞における治療中及び治療後の変化を評価すること。

【0868】

ここに記載された化合物のポピュレーションファーマコキネティックを評価すること。

40

【0869】

薬剤代謝、CML 及び薬剤経路に関する遺伝子における個々の遺伝的変動が、ここに記載の化合物に対して異なる応答性を付与するかどうかを調べること。

【0870】

ここに開示の化合物に対する治療応答性に関連した又は CML の重篤度又は進行度に相関した腫瘍細胞における遺伝子発現パターンを同定すること。

【0871】

登録適格 : 18 歳以上の男女

【0872】

基準

50

a. 選択基準：

i. 主要選択基準は次を含む：

1. 急性転化期の C M L、移行期の C M L であって急性転化期ではない C M L、又は慢性期の C M L であって急性転化期又は移行期ではない患者で、*少なくともイマチニブ 600mg を 1 日 1 回投与される治療中の進行性疾患を発症した患者、- 又は - *任意の用量の C M L のイマチニブ治療下にあり、疾患が進行性であり、イマチニブ抵抗性を生じる可能性がある遺伝的変異を持つ患者 - 又は - *イマチニブ不耐性が形成された患者

2. さもないとイマチニブ - 抵抗性又は不耐性の定義に合致する、治験薬のチロシンキナーゼ阻害剤で治療を受けている C M L 患者

3. あらゆる研究手順の実施前の書面のインフォームドコンセント

10

b. 除外基準：

i. 心機能障害

i i. 重症な / 慢性又は制御不能な医学的疾患（限定的ではないが、糖尿病、感染、G I 障害、C N S 浸潤、肝臓及び腎臓疾患を含む）の患者

i i i. 特定の投薬の前又は併用状態にあること（限定的ではないが、ワルファリン、化学療法剤、造血性コロニー刺激増殖因子、心電図に影響しうる医薬、他の治験薬を含む）

i v. 妊娠中又は授乳中の女性

v. 他の原発性悪性腫瘍罹患歴があり、現在臨床的に顕著であるか又は現在活性な介入が必要である患者

20

v i. プロトコルに従うことのできない患者

v i i. ヒト免疫不全ウイルス（H I V）感染と診断された患者

【0873】

デザイン：

28日サイクルで患者に投与、疾患進行又は受容できない毒性の不在下にて28日毎にサイクルを反復

サイクル1及び2の後、その後は2サイクル毎に奏効を評価

適合性のある患者が疾患進行又は受容できない毒性まで治療を継続

【0874】

実施例317：以前のタモキシフェン治療に应答がなかった患者におけるここに開示の化合物とタモキシフェンの臨床試験

30

目的：本治験の目的は、以前のタモキシフェン治療に应答がなかった患者におけるここに記載された化合物とタモキシフェンの有効性、安全性、耐性、生物学的活性、及び薬物動態を評価することである。

【0875】

主要評価項目：

腫瘍奏効（完全及び部分的）

【0876】

副次評価項目

無増悪期間；全生存；安全性

40

【0877】

E R - S e r 1 1 8、E R - S e r 3 0 5 の腫瘍組織におけるリン酸化の変化

【0878】

登録適格：閉経後の女性

【0879】

基準

a. 選択基準：

1. タモキシフェン及びP A K 1 過剰発現及び / 又は核局在化において、再発又は進行の確認後、E R ポジティブ局所性で進行性又は転移性の乳癌を有する閉経後の女性

2. タモキシフェン治療中又は終了して12ヶ月以内に再発

50

3. 局所性で進行性又は転移性乳癌のためにタモキシフェン受容中での進行

4. PAK1 過剰発現及び/又は核局在化

【0880】

実施例 318 薬学的組成物

実施例 318 a : 非経口組成物

注射による投与に適した非経口薬学的組成物を調製するために、式 I - X V の化合物の水溶性塩 100 mg を DMSO に溶解させ、ついで 0.9% 滅菌精製水 10 mL に混合する。混合物は注射による投与に適した投薬単位形態に導入する。

【0881】

実施例 318 b : 経口組成物

経口送達の薬学的組成物を調製するために、式 I - X V の化合物 100 mg をデンプン 750 mg と混合する。混合物は、経口投与に適した硬質ゼラチンカプセルのような経口投与形態に導入する。

10

【0882】

実施例 318 c : 舌下 (硬質舌下剤) 組成物

硬質舌下錠のような口腔送達の薬学的組成物を調製するために、式 I - X V の化合物 100 mg、粉糖 420 mg を混合し、ライトコーンシロップ 1.6 mL、蒸留水 2.4 mL、及びハッカ抽出物 0.42 mL を加える。混合物を穏やかに混合し、口腔内投与に適した舌下錠を形成するための鑄型に流し込む。

20

【0883】

実施例 318 d : 舌下速崩壊錠

舌下速崩壊錠は、式 I - X V の化合物 48.5 重量%、微結晶セルロース (KG - 802) 44.5 重量%、低級置換ヒドロキシプロピルセルロース (50 μm) 5 重量%、及びマグネシウムステアリン酸エステル 2 重量% を混合することにより調製する。錠剤は、直接打錠により製造される (AAPS PharmSciTech.2006;7(2):E41)。打錠した錠剤の総重量は 150 mg に保たれる。製剤は、式 I - X V の化合物及び微結晶セルロース (MCC) の全量及び低級置換ヒドロキシプロピルセルロース (L - HPC) の 3 分の 2 を混合し、三次元手動ミキサー (Inversina(登録商標), Bioengineering AG, Switzerland) を用いて 4.5 分攪拌することにより調製する。全てのステアリン酸マグネシウム (MS) 及び残りの 3 分の 1 の量の L - HPC を、混合終了の 30 秒前に加える。

30

【0884】

実施例 318 e : 吸入組成物

吸入送達の薬学的組成物を調製するために、式 I - X V の化合物 20 mg を無水クエン酸 50 mg 及び 0.9% 塩化ナトリウム溶液 100 mL と混合する。混合物を、ネブライザーのような吸入投与に適した吸入送達ユニット中に取り込まれる。

【0885】

実施例 318 f : 直腸ゲル組成物

直腸送達のための薬学的組成物を調製するために、式 I - X V の化合物 100 mg をメチルセルロース (1500 mPa) 2.5 g、メチルパラベン 100 mg、グリセリン 5 g 及び精製水 100 mL と混合する。続いて、生成したゲル混合物を、シリンジのような直腸投与に適した直腸送達ユニットに導入する。

40

【0886】

実施例 318 g : 局所ゲル組成物

薬学的局所ゲル組成物を調製するために、式 I - X V の化合物 100 mg を、ヒドロキシプロピルセルロース 1.75 g、プロピレングリコール 10 mL、ミリスチン酸イソプロピル 10 mL 及び精製アルコール USP 100 mL と混合する。生成したゲル混合物を、チューブのような局所投与に適した容器に導入する。

【0887】

実施例 318 h : 眼科用溶液組成物

薬学的眼科用溶液組成物を調製するために、式 I - X V の化合物 100 mg を NaCl

50

0.9gと100mL精製水と混合し、0.2ミクロンフィルターで濾過する。続いて生成した等張溶液を、点眼容器のような眼科用投与に適した眼科用送達ユニットに導入する。

【0888】

実施例318i：鼻腔用スプレー溶液

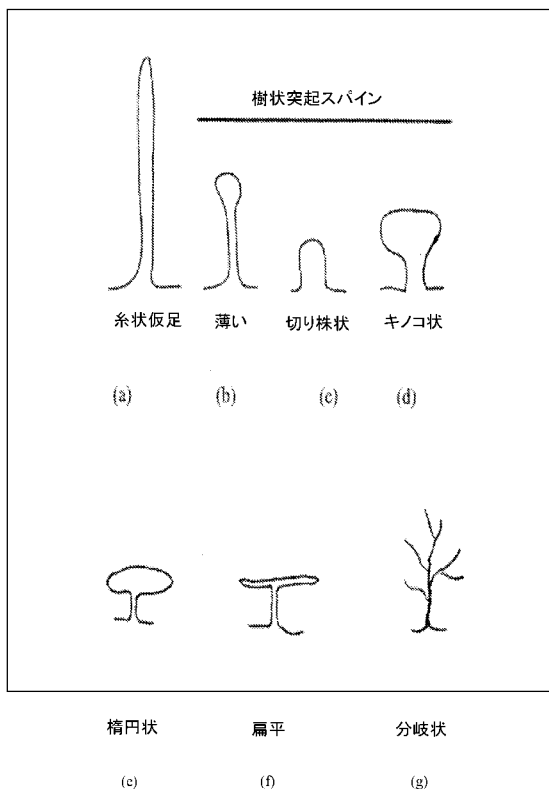
鼻腔スプレー溶液を調製するために、式I-XVの化合物10gを0.05Mリン酸緩衝液(pH4.4)30mLと混合する。溶液は、各適用ごとに100μLのスプレーとなるように設計された鼻腔投与器に配する。

【0889】

本発明の開示及びここに記載されたある態様は、例としてのみ挙げられている。以下の特許請求の範囲は、方法及び構造及びそれらの均等物が、これらの特許請求の範囲に含まれることが意図されている。

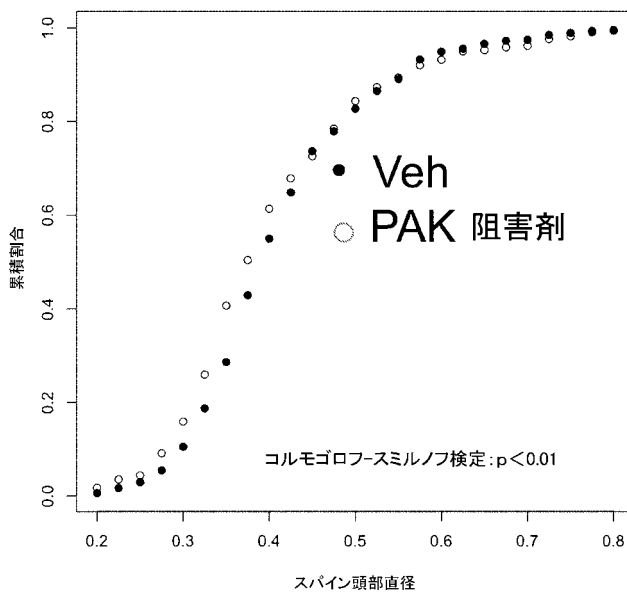
【図1】

Figure 1



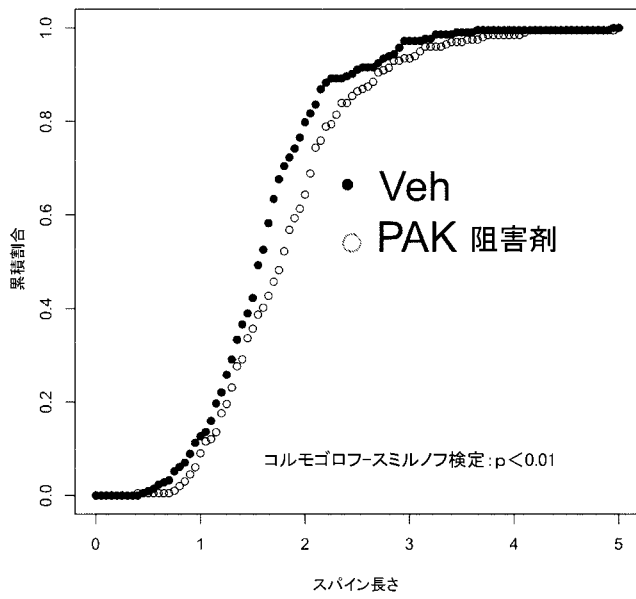
【図2】

Figure 2



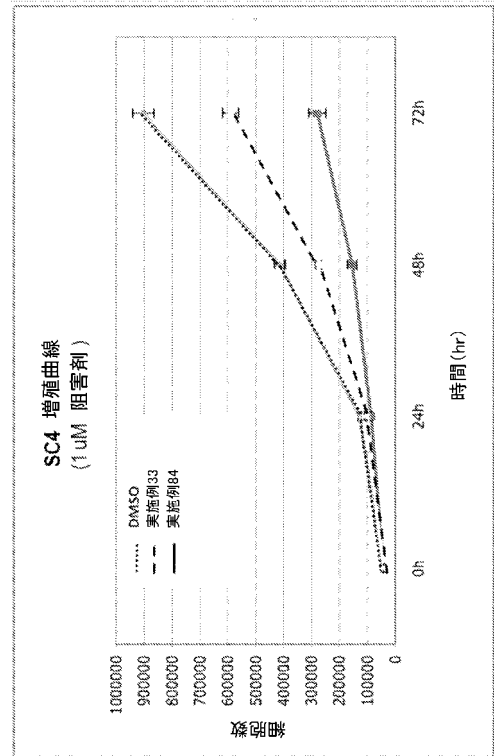
【 図 3 】

Figure 3



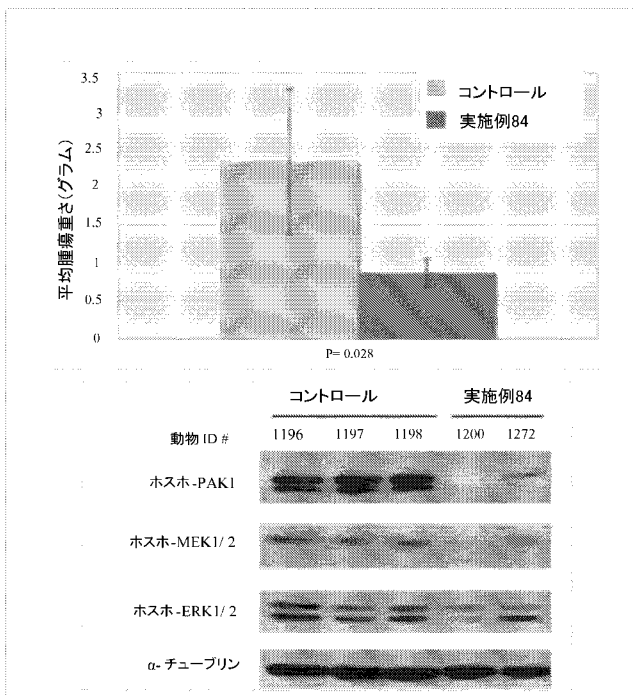
【 図 4 】

Figure 4



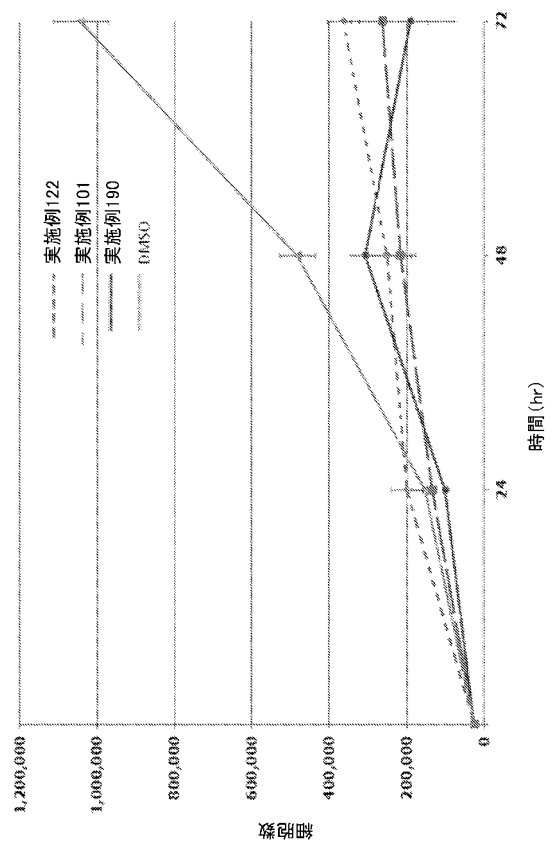
【 図 5 】

Figure 5



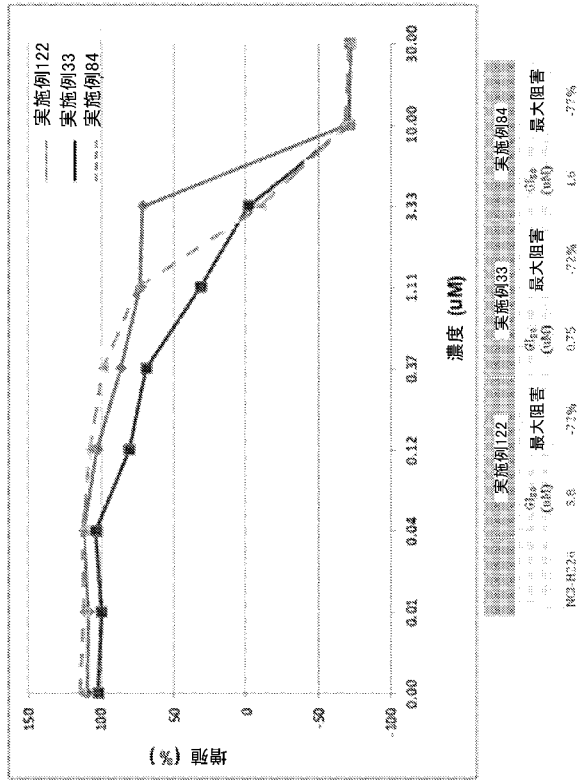
【 図 6 】

Figure 6



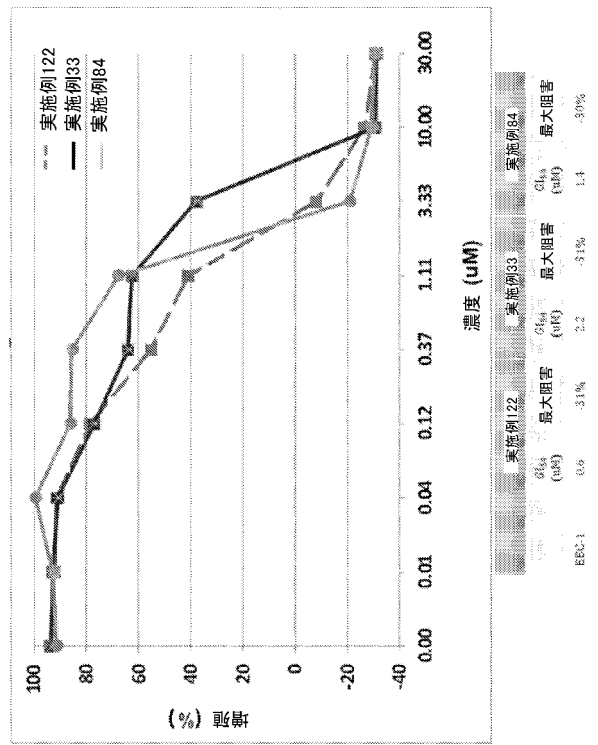
【 図 7 】

Figure 7



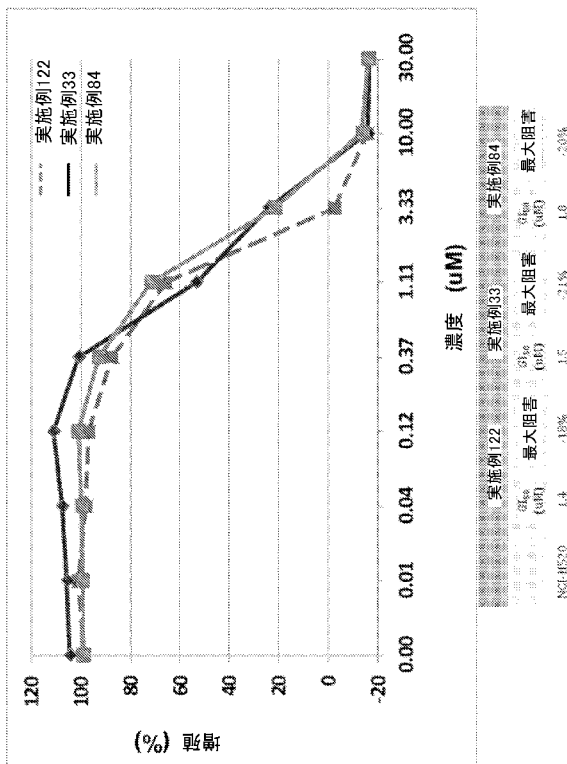
【 図 8 】

Figure 8



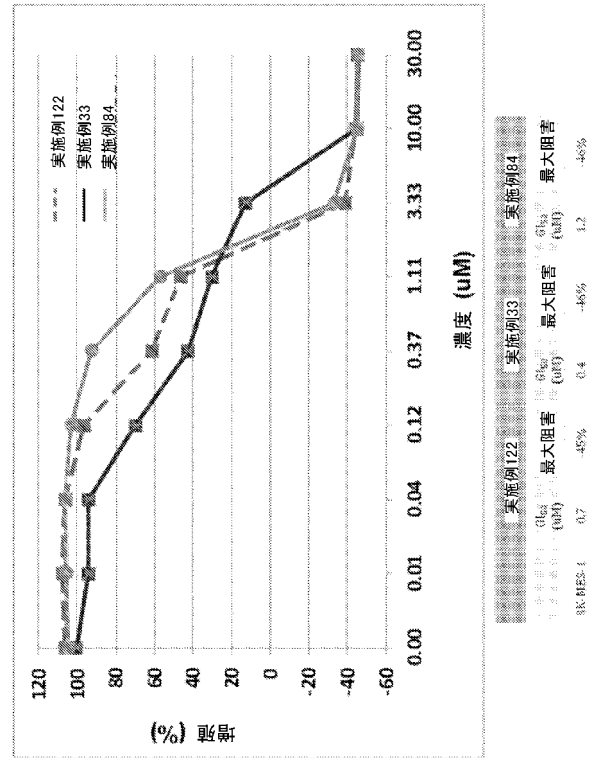
【 図 9 】

Figure 9





【 図 10 】

Figure 10



【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/US2012/032803
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		
<i>C07D 471/04(2006.01); C07D 413/14(2006.01); A61K 31/519(2006.01); A61P 25/00(2006.01)</i>		
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) C07D 471/04; C07D 413/14; A61K 31/505; A61K 31/519		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Korean utility models and applications for utility models Japanese utility models and applications for utility models		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) eKOMPASS(KIPO internal) & Keywords: pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-one, cancer, nervous system disorder		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 05945422 A (DOHERTY, A. M. et al.) 31 August 1999 See abstract, column 11-14, claims 1-15 and the entire document.	1-25, 33-50, 119-126
A	KRAUS, G. A. et al., `New effective inhibitors of the Abelson kinase`, Bioorganic Medicinal Chemistry, 1 Sep 2010, Vol. 18, No. 17, pages 6316-6321. See abstract, figure 2, scheme 2, figure 5	1-25, 33-50, 119-126
PX	WO 2011-044535 A2 (AFRAXIS, INC.) 14 April 2011 See abstract, claims 1-53 and the entire document	1-25, 33-50, 119-126
PX	WO 2011-159945 A2 (AFRAXIS, INC.) 22 December 2011 See abstract, formula I and the entire document	1-25, 33-50, 119-126
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of 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 21 MARCH 2013 (21.03.2013)		Date of mailing of the international search report 21 MARCH 2013 (21.03.2013)
Name and mailing address of the ISA/KR  Korean Intellectual Property Office 189 Cheongsu-ro, Seo-gu, Daejeon Metropolitan City, 302-701, Republic of Korea Facsimile No. 82-42-472-7140		Authorized officer LEE, Jae Jeong Telephone No. 82-42-481-3488 

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US2012/032803

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. Claims Nos.: 52-118, 127-128
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Claims 52-118, 127-128 pertain to methods for treatment of the human body, and thus relate to a subject matter which this International Searching Authority is not required, under Article 17(2)(a)(i) of the PCT and Rule 39.1(iv) of the Regulations under the PCT, to search.
2. Claims Nos.: 55-56, 65, 67, 72-82, 84-88, 93, 95-112, 114-118
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
Claims 55-56, 65, 67, 72-82, 84-88, 93, 95-112, 114-118 are dependent claims of a multiple dependent claim.
3. Claims Nos.: 26-32, 51-54, 57-64, 66, 68-71, 83, 89-92, 94, 113, 127-128
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No.

PCT/US2012/032803

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 05945422 A	31.08.1999	None	
WO 2011-044535 A2	14.04.2011	AR078609A1	23.11.2011
		CA 2776770 A1	14.04.2011
		EP 2486037 A2	15.08.2012
		KR 10-2012-0104200 A	20.09.2012
		TW 201118095 A	01.06.2011
		US 2012-0046283 A1	23.02.2012
		WO 2010-071846 A2	24.06.2010
		WO 2010-071846 A3	24.06.2010
		WO 2011-044535 A3	18.08.2011
		WO 2011-044535 A3	14.04.2011
WO 2011-159945 A2	22.12.2011	WO 2011-159945 A9	22.12.2011

フロントページの続き

(51)Int.Cl.	F I	テーマコード(参考)
A 6 1 P 25/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 1 1
A 6 1 P 25/18 (2006.01)	A 6 1 P 25/00	
A 6 1 P 25/28 (2006.01)	A 6 1 P 25/18	
A 6 1 P 25/24 (2006.01)	A 6 1 P 25/28	
A 6 1 P 35/00 (2006.01)	A 6 1 P 25/24	
A 6 1 P 35/02 (2006.01)	A 6 1 P 35/00	
A 6 1 K 45/00 (2006.01)	A 6 1 P 35/02	
A 6 1 K 31/517 (2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 0 5
A 6 1 K 31/44 (2006.01)	A 6 1 K 45/00	
	A 6 1 K 31/517	
	A 6 1 K 31/44	

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

(72)発明者 キャンベル, デーヴィッド
 アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 2 1 3 0 , サン ディエゴ, シーグローヴ ストリート
 1 3 3 1 8

(72)発明者 デュロン, セルジオ ジー.
 アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 2 1 0 3 , サン ディエゴ, ニール ストリート 1 6
 0 5

F ターム(参考) 4C065 AA04 BB10 CC01 DD03 EE02 HH09 JJ04 KK01 LL07 PP03
 PP06 PP07 PP13 PP14 PP15 PP16 PP17 PP18 PP19
 4C084 AA19 MA02 NA14 ZA02 ZA15 ZA18 ZB21 ZB26 ZB27 ZC20
 ZC75
 4C086 AA01 AA02 AA03 BC17 BC46 BC73 CB10 GA02 GA07 GA12
 MA01 MA02 MA04 NA14 ZA02 ZA15 ZA18 ZB21 ZB26 ZB27
 ZC20 ZC75