

(19) 日本国特許庁(JP)

再公表特許(A1)

(11) 国際公開番号

W02015/050235

発行日 平成29年3月9日 (2017.3.9)

(43) 国際公開日 平成27年4月9日 (2015.4.9)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
C07K 14/47 (2006.01)	C07K 14/47	4B063
C12N 1/15 (2006.01)	C12N 1/15 ZNA	4B065
C12N 1/19 (2006.01)	C12N 1/19	4C084
C12N 1/21 (2006.01)	C12N 1/21	4C086
C12N 5/10 (2006.01)	C12N 5/10	4H045
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 104 頁) 最終頁に続く		

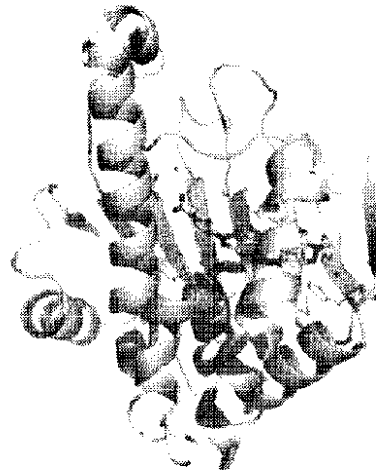
出願番号 特願2015-540563 (P2015-540563)	(71) 出願人 000207827 大鵬薬品工業株式会社 東京都千代田区神田錦町1-27
(21) 国際出願番号 PCT/JP2014/076473	
(22) 国際出願日 平成26年10月2日 (2014.10.2)	
(31) 優先権主張番号 特願2013-207743 (P2013-207743)	(74) 代理人 110000796 特許業務法人三枝国際特許事務所
(32) 優先日 平成25年10月2日 (2013.10.2)	
(33) 優先権主張国 日本国 (JP)	(72) 発明者 吉村 千穂子 茨城県つくば市大久保3 大鵬薬品工業株式会社内
	(72) 発明者 小玉 康生 茨城県つくば市大久保3 大鵬薬品工業株式会社内
	(72) 発明者 大久保 秀一 茨城県つくば市大久保3 大鵬薬品工業株式会社内
	最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 耐性変異型90kDa熱ショックタンパク質

(57) 【要約】

本発明は、公知のHSP90阻害剤に耐性である患者を同定すること、及び、公知のHSP90阻害剤に耐性となった患者を治療する新たな治療薬を提供することを課題とする。

本発明は、前記課題の解決手段として、HSP90ファミリータンパク質であって、配列番号1のアミノ酸配列からなるHSP90クラスAのF138に相当する部位に変異を有するタンパク質に基づいて患者を同定し、当該タンパク質を阻害する物質を治療薬の有効成分とすることを提供する。



【特許請求の範囲】

【請求項 1】

H S P 9 0 ファミリータンパク質であって、
配列番号 1 のアミノ酸配列からなる H S P 9 0 クラス A の F 1 3 8 に相当する部位に変異を有するタンパク質、又は、当該変異を含む、当該タンパク質の一部。

【請求項 2】

変異が、前記 F 1 3 8 に相当する部位における、アミノ酸の置換、欠失、付加、又は挿入である、請求項 1 に記載のタンパク質又はその一部。

【請求項 3】

前記 F 1 3 8 に相当する部位に存在するアミノ酸がフェニルアラニン以外のアミノ酸に置換された、請求項 1 又は 2 に記載のタンパク質又はその一部。

10

【請求項 4】

H S P 9 0 ファミリータンパク質が、動物の H S P 9 0 である、
請求項 1 ~ 3 のいずれかに記載のタンパク質又はその一部。

【請求項 5】

H S P 9 0 ファミリータンパク質が、ヒトの H S P 9 0 である、
請求項 4 に記載のタンパク質又はその一部。

【請求項 6】

H S P 9 0 ファミリータンパク質が、H S P 9 0 クラス A、H S P 9 0 クラス B 又は
H S P 9 0 である、
請求項 4 又は 5 に記載のタンパク質又はその一部。

20

【請求項 7】

H S P 9 0 ファミリータンパク質が、

(I) 配列番号 1 のアミノ酸配列からなる H S P 9 0 クラス A、又は当該 H S P 9 0
クラス A のアイソフォーム、スプライシングバリエーション、変異体、もしくは誘導体

(I I) 配列番号 2 のアミノ酸配列からなる H S P 9 0 クラス B、又は当該 H S P 9 0
クラス B のアイソフォーム、スプライシングバリエーション、変異体、もしくは誘導体、あ
るいは

(I I I) 配列番号 3 のアミノ酸配列からなる H S P 9 0 、又は当該 H S P 9 0 の
アイソフォーム、スプライシングバリエーション、変異体、もしくは誘導体

30

である、請求項 6 に記載のタンパク質又はその一部。

【請求項 8】

請求項 1 ~ 7 のいずれかに記載のタンパク質から選択された 1 のタンパク質のアミノ酸配列において、前記 F 1 3 8 に相当する部位の変異以外に、1 又は複数個のアミノ酸が置換、欠失、付加、若しくは挿入されたアミノ酸配列からなるタンパク質。

【請求項 9】

請求項 8 のいずれかに記載のタンパク質の一部であって、前記 F 1 3 8 に相当する部位の変異を含む、当該タンパク質の一部。

【請求項 10】

(i - 1) H S P 9 0 クラス A において、配列番号 1 のアミノ酸配列からなる H S P
9 0 クラス A の F 1 3 8 に相当するアミノ酸に変異を有する H S P 9 0 クラス A タン
パク質、

40

(i - 2) 配列番号 1 のアミノ酸配列からなる H S P 9 0 クラス A において、F 1 3
8 に変異を有する、(i - 1) に記載の H S P 9 0 クラス A タンパク質、

(i - 3) 変異が、アミノ酸の置換、欠失、付加、又は挿入である、(i - 1) 又は (i -
2) に記載の H S P 9 0 クラス A タンパク質、

(i - 4) 上記 (i - 1) ~ (i - 3) のいずれかに記載の H S P 9 0 クラス A タン
パク質のアミノ酸配列において、前記 F 1 3 8 に相当するアミノ酸の変異以外の部位に、
1 又は複数個のアミノ酸が置換、欠失、付加、若しくは挿入されたアミノ酸配列からなる
タンパク質、

50

(i - 5) 少なくとも1種の公知のHSP90阻害剤との結合能が、配列番号1のアミノ酸配列からなるHSP90クラスAに比べて低下した(i-4)に記載のタンパク質、

(ii - 1) HSP90クラスBにおいて、配列番号2のアミノ酸配列からなるHSP90クラスBのF133に相当するアミノ酸に変異を有するHSP90クラスBタンパク質、

(ii - 2) 配列番号2のアミノ酸配列からなるHSP90クラスBにおいて、F133に変異を有する、(ii-1)に記載のHSP90クラスBタンパク質、

(ii - 3) 変異が、アミノ酸の置換、欠失、付加、又は挿入である、(ii-1)又は(ii-2)に記載のHSP90クラスBタンパク質、

(ii - 4) 上記(ii-1)~(ii-3)のいずれかに記載のHSP90クラスBタンパク質のアミノ酸配列において、前記F133に相当するアミノ酸の変異以外の部位に、1又は複数個のアミノ酸が置換、欠失、付加、若しくは挿入されたアミノ酸配列からなるタンパク質、

(ii - 5) 少なくとも1種の公知のHSP90阻害剤との結合能が、配列番号2のアミノ酸配列からなるHSP90クラスBに比べて低下した(ii-4)に記載のタンパク質、

(iii - 1) HSP90において、配列番号3のアミノ酸配列からなるHSP90のF199に相当するアミノ酸に変異を有するHSP90タンパク質、

(iii - 2) 配列番号3のアミノ酸配列からなるHSP90において、F199に変異を有する、(iii-1)に記載のHSP90タンパク質、

(iii - 3) 変異が、アミノ酸の置換、欠失、付加、又は挿入である、(iii-1)又は(ii-2)に記載のHSP90タンパク質、

(iii - 4) 上記(iii-1)~(iii-3)のいずれかに記載のHSP90タンパク質のアミノ酸配列において、前記F199に相当するアミノ酸の変異以外の部位に、1又は複数個のアミノ酸が置換、欠失、付加、若しくは挿入されたアミノ酸配列からなるタンパク質、

(iii - 5) 少なくとも1種の公知のHSP90阻害剤との結合能が、配列番号3のアミノ酸配列からなるHSP90に比べて低下した(iii-4)に記載のタンパク質、

(iv - 1) 配列番号4のアミノ酸配列の137番目のアミノ酸に変異を有するタンパク質、

(iv - 2) 変異がアミノ酸の置換、欠失、付加、又は挿入である、(iv-1)に記載のタンパク質、

(iv - 3) 上記(iv-1)又は(iv-2)に記載のタンパク質のアミノ酸配列において、配列番号4のアミノ酸配列の137番目のアミノ酸の変異以外に、1又は複数個のアミノ酸が置換、欠失、付加、若しくは挿入されたアミノ酸配列からなるタンパク質、あるいは

(iv - 4) 少なくとも1種の公知のHSP90阻害剤との結合能が配列番号4のアミノ酸配列からなるタンパク質に比べて低下した(iv-3)に記載のタンパク質である、請求項6に記載のタンパク質又はその一部。

【請求項11】

(i) 配列番号9のアミノ酸配列からなるHSP90クラスAタンパク質、

(ii) 配列番号10のアミノ酸配列からなるHSP90クラスBタンパク質、

(iii) 配列番号11のアミノ酸配列からなるHSP90タンパク質、又は

(iv) 配列番号12のアミノ酸配列からなるタンパク質

である、請求項6に記載のタンパク質又はその一部。

【請求項12】

請求項1~11のいずれかに記載のタンパク質又はその一部をコードする核酸。

【請求項13】

10

20

30

40

50

請求項 1 ~ 11 のいずれかに記載のタンパク質又はその一部をコードする c D N A。

【請求項 14】

H S P 9 0 ファミリータンパク質をコードする塩基配列であって、配列番号 1 のアミノ酸配列からなる H S P 9 0 クラス A の F 1 3 8 に相当する部位に変異を有する塩基配列からなる核酸

を認識するためのプローブ又はプライマー。

【請求項 15】

請求項 12 又は 13 に記載の核酸又は c D N A を認識するためのプローブ又はプライマー。

【請求項 16】

請求項 12 又は 13 に記載の核酸又は c D N A を含むベクター。

【請求項 17】

請求項 16 に記載のベクターを含む細胞。

【請求項 18】

請求項 1 ~ 11 のいずれかに記載のタンパク質又はその一部を認識する抗体。

【請求項 19】

(- 1) H S P 9 0 クラス A において、配列番号 1 のアミノ酸配列からなる H S P 9 0 クラス A の F 1 3 8 に相当するアミノ酸に変異を有する H S P 9 0 クラス A タンパク質を特異的に認識する抗体、

(- 1) H S P 9 0 クラス B において、配列番号 2 のアミノ酸配列からなる H S P 9 0 クラス B の F 1 3 3 に相当するアミノ酸に変異を有する H S P 9 0 クラス B タンパク質を特異的に認識する抗体、

(- 1) H S P 9 0 において、配列番号 3 のアミノ酸配列からなる H S P 9 0 の F 1 9 9 に相当するアミノ酸に変異を有する H S P 9 0 タンパク質を特異的に認識する抗体、又は

(- 1) 配列番号 12 のアミノ酸配列からなるタンパク質を特異的に認識する抗体である、請求項 18 に記載の抗体。

【請求項 20】

(- 2) エピトープに前記変異部位を含む、(- 1) に記載の抗体、

(- 2) エピトープに前記変異部位を含む、(- 1) に記載の抗体、

(- 2) エピトープに前記変異部位を含む、(- 1) に記載の抗体、又は

(- 2) エピトープに配列番号 12 における X a a の部位を含む、(- 1) に記載の抗体

である、請求項 19 に記載の抗体。

【請求項 21】

請求項 1 ~ 11 のいずれかに記載の H S P 9 0 ファミリータンパク質又はその一部に対して、被験物質を適用すること、並びに、

当該 H S P 9 0 ファミリータンパク質の活性、又は、当該 H S P 9 0 ファミリータンパク質と適用した被験物質との結合活性、を測定すること

を含む、H S P 9 0 ファミリーの阻害物質のスクリーニング方法。

【請求項 22】

H S P 9 0 ファミリータンパク質の阻害物質が、

前記 H S P 9 0 ファミリータンパク質又はその一部において、配列番号 1 のアミノ酸配列からなる H S P 9 0 クラス A の F 1 7 0、F 2 2、G 1 0 8、Y 1 3 9 又は W 1 6 2 に相当する部位の 5 アミノ酸からなる群より選択される少なくとも 1 のアミノ酸の、近辺の空間

を充填するものである、請求項 21 に記載のスクリーニング方法。

【請求項 23】

H S P 9 0 ファミリータンパク質の阻害物質が、

前記 H S P 9 0 ファミリータンパク質又はその一部において、配列番号 1 のアミノ酸配列

10

20

30

40

50

からなるHSP90 クラスAのF170、F22、G108、Y139又はW162に相当する部位の5アミノ酸からなる群より選択される少なくとも1のアミノ酸と、相互作用するものである、請求項21又は22に記載のスクリーニング方法。

【請求項24】

被験者由来生体試料のHSP90ファミリータンパク質において、配列番号1のアミノ酸配列からなるHSP90 クラスAのF138に相当する部位の変異の有無を検出すること、及び

前記変異が検出されたことが、HSP90阻害剤に耐性を有することの指標であること、を含む、生体試料を検査する方法。

【請求項25】

前記HSP90阻害剤が、

ゲルダナマイシン、17-AAG、17-DMAG、Ganetespiib (STA-9090)、Radiciicol、BIIB021、SNX-2112、SNX-5422、AT13387、IPI-504、IPI-493、KW-2478、DS-2248、XL888、CUDC-305 (Debio0932)、PU-H71、NVP-AUY922、HSP990又はMPC-3100である、請求項24に記載の方法。

【請求項26】

前記F138に相当する部位の変異が、

ヒトHSP90 クラスAにおける、配列番号1のアミノ酸配列からなるHSP90 クラスAのF138に相当するアミノ酸の変異、

ヒトHSP90 クラスBにおける、配列番号2のアミノ酸配列からなるHSP90 クラスBのF133に相当するアミノ酸の変異、又は

ヒトHSP90 における、配列番号3のアミノ酸配列からなるHSP90 のF199に相当するアミノ酸の変異である、

請求項24又は25に記載の方法。

【請求項27】

被験者由来生体試料のHSP90ファミリータンパク質において、配列番号1のアミノ酸配列からなるHSP90 クラスAのF138に相当する部位の変異の有無を検出すること、及び

前記変異が検出されたことが、HSP90阻害剤に耐性を有することの指標とすること、を含む、被験者を検査する方法。

【請求項28】

前記HSP90阻害剤が、

ゲルダナマイシン、17-AAG、17-DMAG、Ganetespiib (STA-9090)、Radiciicol、BIIB021、SNX-2112、SNX-5422、AT13387、IPI-504、IPI-493、KW-2478、DS-2248、XL888、CUDC-305 (Debio0932)、PU-H71、NVP-AUY922、HSP990又はMPC-3100である、請求項27に記載の方法。

【請求項29】

前記F138に相当する部位の変異が、

ヒトHSP90 クラスAにおける、配列番号1のアミノ酸配列からなるHSP90 クラスAのF138に相当するアミノ酸の変異、

ヒトHSP90 クラスBにおける、配列番号2のアミノ酸配列からなるHSP90 クラスBのF133に相当するアミノ酸の変異、又は

ヒトHSP90 における、配列番号3のアミノ酸配列からなるHSP90 のF199に相当するアミノ酸の変異である、

請求項27又は28に記載の方法。

【請求項30】

前記被験者が腫瘍患者である、請求項24～29のいずれかに記載の方法。

【請求項31】

10

20

30

40

50

HSP90ファミリータンパク質において、配列番号1のアミノ酸配列からなるHSP90クラスAのF138に相当する部位の変異を有するタンパク質を発現した患者を治療するための神経変性疾患、腫瘍、自己免疫疾患又はウイルス感染の治療薬。

【請求項32】

HSP90ファミリータンパク質において、配列番号1のアミノ酸配列からなるHSP90クラスAのF170、F22、G108、Y139又はW162に相当する部位の5アミノ酸からなる群より選択される少なくとも1のアミノ酸の近辺の空間を充填するHSP90ファミリーの阻害物質を含む、請求項31に記載の神経変性疾患、腫瘍、自己免疫疾患又はウイルス感染の治療薬。

10

【請求項33】

HSP90ファミリータンパク質において、配列番号1のアミノ酸配列からなるHSP90クラスAのF170、F22、G108、Y139又はW162に相当する部位の5アミノ酸からなる群より選択される少なくとも1のアミノ酸と相互作用するHSP90ファミリーの阻害物質を含む、請求項31又は32に記載の神経変性疾患、腫瘍、自己免疫疾患又はウイルス感染の治療薬。

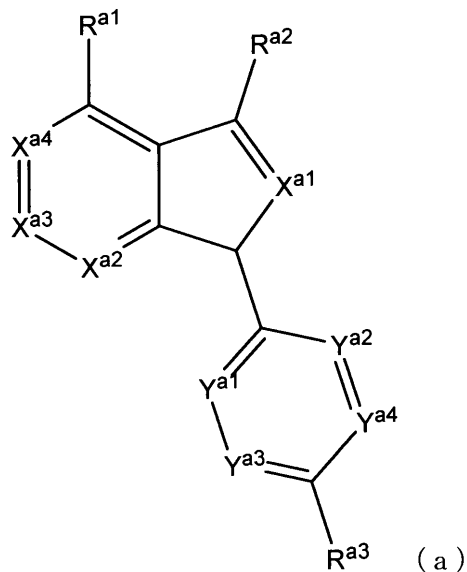
【請求項34】

下記一般式(a)、(b)又は(c)に記載の化合物又はその塩を含有する、請求項31～33のいずれかに記載の神経変性疾患、腫瘍、自己免疫疾患又はウイルス感染の治療薬；

20

一般式(a)：

【化1】



30

(式中、 X^{a1} は、CH又はNを示し；

40

X^{a2} 、 X^{a3} 及び X^{a4} は、いずれか1つがNであり、他がCHを示し；

Y^{a1} 、 Y^{a2} 、 Y^{a3} 及び Y^{a4} は、いずれか1つ又は2つがC- R^{a4} であり、他が同一又は相異なって、CH又はNを示し；

R^{a1} は、置換基を有していてもよい、N、S及びOから選ばれる1～4個のヘテロ原子を有する単環性又は二環性の不飽和複素環基を示し；

R^{a2} は、水素原子、置換基を有していてもよい炭素数1～6のアルキル基又は置換基を有していてもよい炭素数2～6のアルケニル基を示し；

R^{a3} は、シアノ基又は-CO- R^{a5} を示し；

R^{a4} は、同一又は相異なって、水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、置換基を有していてもよい炭素数1～6のアルキル基、炭素数2～6のアルケニル基、炭素数1～6のアル

50

コキシ基、芳香族炭化水素基、 $-N(R^{a6})(R^{a7})$ 、 $-S-R^{a8}$ 、又は $-CO-R^{a9}$ を示し；

R^{a5} は、ヒドロキシル基を有していてもよいアミノ基、又は置換基を有していてもよいモノ-若しくはジ-アルキルアミノ基を示し；

R^{a6} 及び R^{a7} は、同一又は相異なって、水素原子、置換基を有していてもよい炭素数1~6のアルキル基、炭素数1~6のハロゲンアルキル基、置換基を有していてもよい炭素数3~7のシクロアルキル基、置換基を有していてもよいアラルキル基、置換基を有していてもよい芳香族炭化水素基、置換基を有していてもよい飽和複素環基、又は置換基を有していてもよい不飽和複素環基を示すか、 R^{a6} と R^{a7} はそれらが結合する窒素原子と一緒に飽和複素環基を形成してもよく；

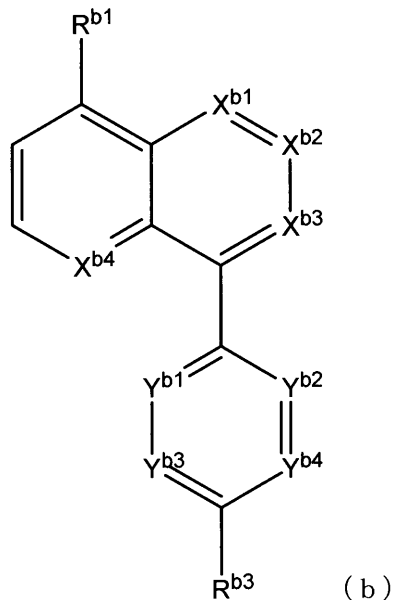
R^{a8} は、置換基を有していてもよい炭素数3~7のシクロアルキル基、又は置換基を有していてもよい芳香族炭化水素基を示し；

R^{a9} は、水素原子、ヒドロキシル基、ヒドロキシル基を有していてもよいアミノ基、又は置換基を有していてもよいモノ-若しくはジ-アルキルアミノ基を示す。）

で表される化合物又はその塩、

一般式(b)：

【化2】



(式中、 X^{b1} 、 X^{b2} 、 X^{b3} 及び X^{b4} は、少なくとも1つはN又はNオキシドであり、他が同一又は相異なって $C-R^{b2}$ を示し；

Y^{b1} 、 Y^{b2} 、 Y^{b3} 及び Y^{b4} は、いずれか1つ又は2つが $C-R^{b4}$ であり、他が同一又は相異なって、 CH 又は N を示し；

R^{b1} は置換基を有していてもよい、 N 、 S 及び O から選ばれる1~4個のヘテロ原子を有する単環性又は二環性の不飽和複素環基を示し；

R^{b2} は水素原子、置換基を有していてもよい炭素数1~6のアルキル基、置換基を有していてもよい炭素数3~7のシクロアルキル基、置換基を有していてもよい炭素数2~6アルケニル基を示し；

R^{b3} は、水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、炭素数1~6のアルキル基、炭素数1~6のアルコキシ基、 $-CO-R^{b5}$ を示し；

R^{b4} は、水素原子、ハロゲン原子、炭素数1~6のアルキル基、炭素数1~6のアルコキシ基、 $-CO-R^{b6}$ 、 $-N(R^{b7})(R^{b8})$ 、又は $-S-R^{b9}$ を示し；

R^{b5} は、ヒドロキシル基、アミノ基、又は置換基を有していてもよい炭素数1~6のアルキルアミノ基を示し；

R^{b6} は、ヒドロキシル基、ヒドロキシル基を有していてもよいアミノ基、又は置換基を

有していてもよい炭素数 1 ~ 6 のアルキルアミノ基を示し；

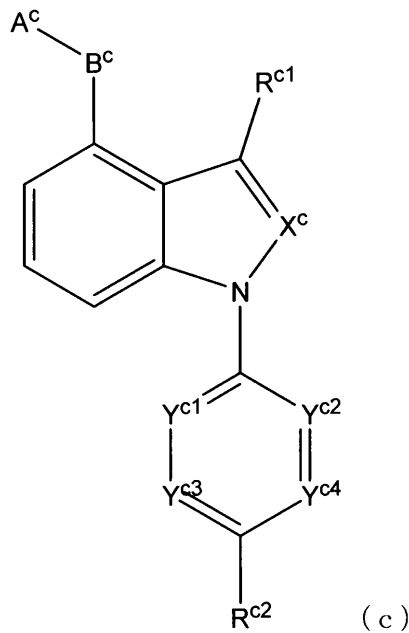
R^{b7} 及び R^{b8} は、同一又は相異なって、水素原子、置換基を有していてもよい炭素数 1 ~ 6 のアルキル基、置換基を有していてもよい炭素数 3 ~ 7 のシクロアルキル基、置換基を有していてもよい芳香族炭化水素基、置換基を有していてもよい飽和複素環基、又は置換基を有していてもよい不飽和複素環基を示すか、 R^{b7} と R^{b8} はそれらが結合する窒素原子と一緒にあって飽和複素環基を形成してもよく；

R^{b9} は、置換基を有していてもよい炭素数 3 ~ 7 のシクロアルキル基、又は置換基を有していてもよい芳香族炭化水素基を示す。）

で表される化合物又はその塩、あるいは

一般式 (c) :

【化 3】



(式中、 X^c は、CH又はNを示し；

Y^{c1} 、 Y^{c2} 、 Y^{c3} 及び Y^{c4} は、いずれか 1 つ又は 2 つが C - R^{c3} 又は N であり、他が CH を示し；

A^c 及び B^c は、同一又は相異なって、置換基を有していてもよい、N、S 及び O から選ばれる 1 ~ 4 個のヘテロ原子を有する単環性の不飽和複素環基を示し；

R^{c1} は水素原子、置換基を有していてもよい炭素数 1 ~ 6 のアルキル基、置換基を有していてもよい炭素数 3 ~ 7 のシクロアルキル基、置換基を有していてもよい炭素数 2 ~ 6 のアルケニル基を示し；

R^{c2} は、水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、 $-CO-R^{c4}$ を示し；

R^{c3} は、水素原子、ハロゲン原子、炭素数 1 ~ 6 のアルキル基、炭素数 1 ~ 6 のアルコキシ基、 $-CO-R^{c5}$ 、 $-N(R^{c6})(R^{c7})$ 、又は $-S-R^{c8}$ を示し；

R^{c4} 及び R^{c5} は、同一又は相異なって、ヒドロキシル基、アミノ基、又は炭素数 1 ~ 6 のアルキルアミノ基を示し；

R^{c6} 及び R^{c7} は、同一又は相異なって、水素原子、炭素数 1 ~ 6 のアルキル基、ヒドロキシル基を有していてもよい炭素数 3 ~ 7 のシクロアルキル基、芳香族炭化水素基、飽和複素環基、又は不飽和複素環基を示すか、 R^{c6} と R^{c7} はそれらが結合する窒素原子と一緒にあって飽和複素環基を形成してもよく；

R^{c8} は、置換基を有していてもよい炭素数 3 ~ 7 のシクロアルキル基、又は置換基を有していてもよい芳香族炭化水素基を示す。）

で表される化合物又はその塩。

【請求項 35】

一般式 (a) に記載の化合物又はその塩を含有する、請求項 34 に記載の神経変性疾患

10

20

30

40

50

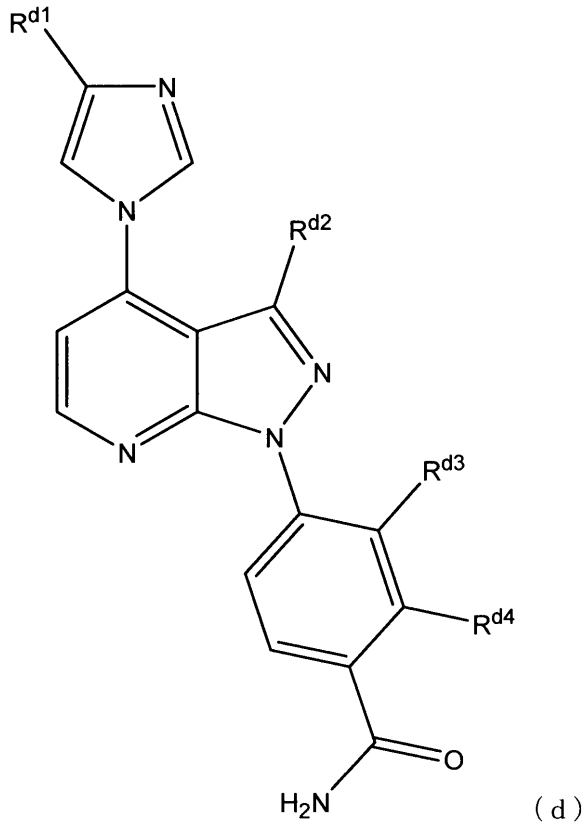
、腫瘍、自己免疫疾患又はウイルス感染の治療薬。

【請求項 36】

下記一般式 (d) に記載の化合物又はその塩を含有する、請求項 35 に記載の神経変性疾患、腫瘍、自己免疫疾患又はウイルス感染の治療薬；

一般式 (d)：

【化 4】



(式中、 R^{d1} は、1H-ピラゾール-4-イル基、1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル基、1-エチル-1H-ピラゾール-4-イル基、1-イソプロピル-1H-ピラゾール-4-イル基、ピリジン-3-イル基、ピリジン-4-イル基、又はピリミジン-5-イル基を示し；

R^{d2} は、メチル基、エチル基、*n*-プロピル基、イソプロピル基、*n*-ブチル基、イソブチル基、*sec*-ブチル基、*tert*-ブチル基、トリフルオロメチル基を示し；

R^{d3} 及び R^{d4} は、 R^{d3} が水素原子を示し、且つ R^{d4} がメチル基、エチル基、*n*-プロピル基、アミノ基、メチルアミノ基 (CH_3NH-)、又はエチルアミノ基 (CH_3CH_2NH-) を示すか、あるいは、 R^{d4} が水素原子を示し、且つ R^{d3} がメチル基、エチル基、*n*-プロピル基、アミノ基、メチルアミノ基 (CH_3NH-)、又はエチルアミノ基 (CH_3CH_2NH-) を示す。)

で表される化合物又はその塩。

【請求項 37】

配列番号 1 のアミノ酸配列からなる HSP90 クラス A の F138 に相当する部位に変異を有する HSP90 ファミリータンパク質が、請求項 1 ~ 11 のいずれかに記載のタンパク質である、請求項 31 ~ 36 のいずれかに記載の神経変性疾患、腫瘍、自己免疫疾患又はウイルス感染の治療薬。

【請求項 38】

請求項 31 ~ 37 のいずれかに記載の、腫瘍の治療薬。

【請求項 39】

請求項 31 ~ 38 のいずれかに記載の治療薬を、配列番号 1 のアミノ酸配列からなる HSP90 クラス A の F138 に相当する部位に変異を有する HSP90 ファミリータン

パク質を発現した患者に投与することを含む、神経変性疾患、腫瘍、自己免疫疾患又はウイルス感染の治療方法。

【請求項 40】

患者が、ゲルダナマイシン、17 - A A G、17 - D M A G、G a n e t e s p i b (S T A - 9 0 9 0)、R a d i c i c o l、B I I B 0 2 1、S N X - 2 1 1 2、S N X - 5 4 2 2、A T 1 3 3 8 7、I P I - 5 0 4、I P I - 4 9 3、K W - 2 4 7 8、D S - 2 2 4 8、X L 8 8 8、C U D C - 3 0 5 (D e b i o 0 9 3 2)、P U - H 7 1、N V P - A U Y 9 2 2、H S P 9 9 0 又は M P C - 3 1 0 0 に耐性である、請求項 39 に記載の神経変性疾患、腫瘍、自己免疫疾患又はウイルス感染の治療方法。

【請求項 41】

前記患者が、請求項 1 ~ 11 のいずれかに記載のタンパク質を発現した患者である、請求項 39 又は 40 に記載の神経変性疾患、腫瘍、自己免疫疾患又はウイルス感染の治療方法。

【請求項 42】

前記患者が腫瘍患者である、請求項 39 ~ 41 のいずれかに記載の腫瘍の治療方法

【請求項 43】

請求項 34 に記載の一般式 (a)、(b) 又は (c)、あるいは請求項 36 に記載の一般式 (d) で表される化合物又はその塩を、配列番号 1 のアミノ酸配列からなる H S P 9 0 ファミリータンパク質であって H S P 9 0 クラス A の F 1 3 8 に相当する部位の変異を有するタンパク質に適用することを含む、H S P 9 0 阻害方法。

【請求項 44】

(1) 請求項 1 ~ 11 のいずれかに記載のタンパク質又はその一部、及び
(2) 前記タンパク質又はその一部に結合している化合物
を含有する、複合体。

【請求項 45】

前記化合物が、前記 H S P 9 0 ファミリータンパク質又はその一部において、配列番号 1 のアミノ酸配列からなる H S P 9 0 クラス A の F 1 7 0、F 2 2、G 1 0 8、Y 1 3 9 又は W 1 6 2 に相当する部位の 5 アミノ酸からなる群より選択される少なくとも 1 のアミノ酸の、近辺の空間を充填するものである、請求項 44 に記載の複合体。

【請求項 46】

前記化合物が、前記 H S P 9 0 ファミリータンパク質又はその一部において、配列番号 1 のアミノ酸配列からなる H S P 9 0 クラス A の F 1 7 0、F 2 2、G 1 0 8、Y 1 3 9 又は W 1 6 2 に相当する部位の 5 アミノ酸からなる群より選択される少なくとも 1 のアミノ酸と、相互作用するものである、請求項 44 又は 45 に記載の複合体。

【請求項 47】

前記化合物が、ゲルダナマイシン、17 - A A G、17 - D M A G、G a n e t e s p i b (S T A - 9 0 9 0)、R a d i c i c o l、B I I B 0 2 1、S N X - 2 1 1 2、S N X - 5 4 2 2、A T 1 3 3 8 7、I P I - 5 0 4、I P I - 4 9 3、K W - 2 4 7 8、D S - 2 2 4 8、X L 8 8 8、C U D C - 3 0 5 (D e b i o 0 9 3 2)、P U - H 7 1、N V P - A U Y 9 2 2、H S P 9 9 0 又は M P C - 3 1 0 0 である、請求項 44 ~ 46 のいずれかに記載の複合体。

【請求項 48】

前記化合物が、請求項 34 に記載の一般式 (a)、(b) 又は (c)、あるいは請求項 36 に記載の一般式 (d) で表される化合物又はその塩である、請求項 44 ~ 47 のいずれかに記載の複合体。

【請求項 49】

前記化合物が、前記タンパク質又はその一部へのゲルダナマイシンへの結合を阻害できる物質である、請求項 44 ~ 48 のいずれかに記載の複合体。

【請求項 50】

前記タンパク質又はその一部がシャペロン機能を有するものであり、当該シャペロン機

10

20

30

40

50

能が前記化合物によって阻害されている、請求項44～49のいずれかに記載の複合体。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、耐性変異型90kDa熱ショックタンパク質、及びその阻害物質等に関する。

【背景技術】

【0002】

分子シャペロンと呼ばれる一群のタンパク質は、他のタンパク質の機能的な構造の形成促進や保持、正しい会合の促進、不必要な凝集の抑制、分解からの保護、分泌の促進など多面的に機能する（非特許文献1）。90kDa熱ショックタンパク質（Heat Shock Protein 90；HSP90）ファミリーは細胞内全可溶性タンパク質の約1～2%を占め、豊富に存在する分子シャペロンであるが、他のシャペロンタンパク質と異なり、大部分のポリペプチドの生合成に必要とされない（非特許文献1）。HSP90に相互作用しその構造形成や安定性を制御される主なクライアントタンパク質としては、シグナル伝達関連因子（例えばERBB1/EGFR、ERBB2/HER2、MET、IGF1R、KDR/VEGFR、FLT3、ZAP70、KIT、CHUK/IKK、BRAF、RAF1、SRC、AKT）、細胞周期制御因子（例えばCDK4、CDK6、Cyclin D、PLK1、BIRC5）、転写制御因子（例えばHIF-1、p53、androgen receptor、estrogen receptor、progesterone receptor）が知られている（非特許文献2、3）。HSP90はこれらタンパク質の正常な機能を維持することで、細胞の増殖、生存に深く関わっている。例えば、腫瘍の発生や腫瘍の増悪を引き起こす突然変異型あるいはキメラ型の因子（例えばBCR-ABL、NPM-ALK）はその働きにHSP90を必要とすることから、特に腫瘍の発生、生存・増殖・増悪・転移といった過程におけるHSP90の重要性が示されている（非特許文献2）。また、HSP90は神経変性疾患、自己免疫疾患、ウィルス感染等の疾病に関与することも知られている。

10

20

【0003】

ヒトのHSP90には、HSP90 α 及びHSP90 β というアイソフォームが存在する。更に、HSP90 α は、クラスAとクラスBが存在する。これらのうち、HSP90 α のクラスAとクラスBとは、タンパク質相同率86%の高い相同性を有し、HSP90 β も同様に高い相同性を有する。更に、HSP90 α は、ヒトのみならず、酵母から哺乳動物まで、様々な種の生物に保持されている。またヒトに限らず、魚や鳥などの脊椎動物においても、これらHSP90 α 及びHSP90 β のアイソフォームが存在する。

30

【0004】

なお、HSP90 α クラスAは、HSP90AA1とも表記され、そのアミノ酸配列の例としてGenBankアクセッション番号NP_005339.3が登録されている。HSP90 α クラスBは、HSP90AB1とも表記され、そのアミノ酸配列の例としてGenBankアクセッション番号NP_031381.2が登録されている。HSP90 β は、HSP90B1とも表記され、そのアミノ酸配列の例としてGenBankアクセッション番号NP_003290.1が登録されている。これらは、いずれもヒトHSP90である。

40

【0005】

HSP90のシャペロン機能をその特異的な阻害剤であるゲルダナマイシンで抑制すると、クライアントタンパク質の不活性化及び不安定化並びに分解が起こり、その結果として細胞の増殖停止やアポトーシスが誘導される（非特許文献4）。腫瘍の治療においては、HSP90の生理的機能上、HSP90阻害剤は腫瘍の生存・増殖に関わる複数のシグナル伝達経路を同時に阻害できるという特徴を有することから、HSP90阻害剤は広範でかつ効果的な抗腫瘍作用を持つ薬剤となり得る。また、腫瘍細胞由来のHSP90は正常細胞由来のHSP90に比べ活性が高くATPや阻害剤に対する親和性が高いという知

50

見から、HSP90阻害剤は腫瘍選択性の高い薬剤となることが期待されている（非特許文献5）。現在、更に、ゲルダナマイシンをヒトの腫瘍治療に適応させている抗腫瘍剤の例として、ゲルダナマイシンの誘導体である17-allylamino-17-desmethoxygeldanamycin（17-AAG）等が挙げられる。また、ゲルダナマイシンとは骨格が異なるHSP90阻害剤の例として、Ganetespib、Radicalciccol、Novobiocin等が挙げられる。

【0006】

上記の通り、ゲルダナマイシン、17-AAGといったHSP90阻害剤は腫瘍、神経変性疾患、自己免疫疾患、ウイルス感染の治療に有用であり、特に抗腫瘍剤として有用であるが、現在、その耐性化が問題となっており、その知見は未だ乏しいことが現状である。すなわち、腫瘍においてHSP90に変異が生じることで、ゲルダナマイシン等HSP90阻害剤の抗腫瘍効果が減弱し、腫瘍患者の治療や予後の悪化をもたらし得る。例えば、HSP90クラスBのI123、又はその相当部位であるHSP90クラスAのI128に変異が生じると、これらのHSP90は17-AAGに耐性となることが知られている（*Biochimica et Biophysica Acta* 1803:575, 2010）。しかしながら、HSP90のHSP90阻害剤への耐性化の機構については十分知られておらず、HSP90阻害剤を抗腫瘍剤として用いるにあたり、さらなる知見の集積が望まれている。

10

【先行技術文献】

【特許文献】

20

【0007】

【特許文献1】国際公開WO2007035620号公報

【特許文献2】国際公開WO2008024978号公報

【非特許文献】

【0008】

【非特許文献1】*Nature Reviews Cancer* 5, 761-772 (2005)

【非特許文献2】*TRENDS in Molecular Medicine* 6, 17-27 (2004)

【非特許文献3】*Clin Can Res* 15, 9-14 (2009)

30

【非特許文献4】*Current Opinion in Pharmacology* 8, 370-374 (2008)

【非特許文献5】*Drug Resistance Updates* 12, 17-27 (2009)

【非特許文献6】*BMC Neuroscience* 9 (Suppl 2), 2008

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0009】

本発明の解決すべき課題は、公知のHSP90阻害剤に耐性である患者を同定すること、及び、公知のHSP90阻害剤に耐性となった患者を治療する新たな治療薬を提供することにある。

40

【課題を解決するための手段】

【0010】

本発明者らはさらに公知のHSP90阻害剤に耐性を有する病態を研究し、その治療方法について種々の検討を重ねた結果、HSP90ファミリータンパク質の特定の残基が公知のHSP90阻害剤への耐性獲得のために重要な役割を有し得ることを見出し、これを基に、公知のHSP90阻害剤に耐性である患者を同定することができることを見いだした。また、公知のHSP90阻害剤に耐性となった患者に対し、その効果を示す新たな治療薬を提供することが可能であることを見いだした。そして、さらに改良を重ね、本発明を完成した。

50

【 0 0 1 1 】

すなわち、本発明は例えば以下の項に記載の主題を包含する。

項 1 .

H S P 9 0 ファミリータンパク質であって、
配列番号 1 のアミノ酸配列からなる H S P 9 0 クラス A の F 1 3 8 に相当する部位に変異を有するタンパク質、又は、当該変異を含む、当該タンパク質の一部。

項 2 .

変異が、前記 F 1 3 8 に相当する部位における、アミノ酸の置換、欠失、付加、又は挿入である、項 1 に記載のタンパク質又はその一部。

項 3 .

前記 F 1 3 8 に相当する部位に存在するアミノ酸がフェニルアラニン以外のアミノ酸に置換された、項 1 又は 2 に記載のタンパク質又はその一部。

項 4 .

H S P 9 0 ファミリータンパク質が、動物の H S P 9 0 である、
項 1 ~ 3 のいずれかに記載のタンパク質又はその一部。

項 5 .

H S P 9 0 ファミリータンパク質が、ヒトの H S P 9 0 である、
項 4 に記載のタンパク質又はその一部。

項 6 .

H S P 9 0 ファミリータンパク質が、H S P 9 0 クラス A、H S P 9 0 クラス B 又は H S P 9 0 である、

項 4 又は 5 に記載のタンパク質又はその一部。

項 7 .

H S P 9 0 ファミリータンパク質が、
(I) 配列番号 1 のアミノ酸配列からなる H S P 9 0 クラス A、又は当該 H S P 9 0 クラス A のアイソフォーム、スプライシングバリエント、変異体、もしくは誘導体
(I I) 配列番号 2 のアミノ酸配列からなる H S P 9 0 クラス B、又は当該 H S P 9 0 クラス B のアイソフォーム、スプライシングバリエント、変異体、もしくは誘導体、あるいは

(I I I) 配列番号 3 のアミノ酸配列からなる H S P 9 0 、又は当該 H S P 9 0 のアイソフォーム、スプライシングバリエント、変異体、もしくは誘導体
である、項 6 に記載のタンパク質又はその一部。

項 8 a .

項 1 ~ 7 のいずれかに記載のタンパク質から選択された 1 のタンパク質のアミノ酸配列において、前記 F 1 3 8 に相当する部位の変異以外に、1 又は複数個のアミノ酸が置換、欠失、付加、若しくは挿入されたアミノ酸配列からなるタンパク質。

項 8 b .

項 1 ~ 7 のいずれかに記載のタンパク質から選択された 1 のタンパク質のアミノ酸配列において、少なくともタグペプチドが付加されたアミノ酸配列からなる項 8 a に記載のタンパク質。

項 8 c .

前記選択された 1 のタンパク質の前記 F 1 3 8 に相当する部位の変異が無いアミノ酸配列からなるタンパク質と比べて、少なくとも 1 種の公知の H S P 9 0 阻害剤との結合能が低下した項 8 a 又は 8 b のいずれかに記載のタンパク質。

項 9 .

項 8 a ~ 8 c のいずれかに記載のタンパク質の一部であって、前記 F 1 3 8 に相当する部位の変異を含む、当該タンパク質の一部。

項 1 0 .

(i - 1) H S P 9 0 クラス A において、配列番号 1 のアミノ酸配列からなる H S P 9 0 クラス A の F 1 3 8 に相当するアミノ酸に変異を有する H S P 9 0 クラス A タン

10

20

30

40

50

パク質、

(i - 2) 配列番号 1 のアミノ酸配列からなる H S P 9 0 クラス A において、 F 1 3 8 に変異を有する、 (i - 1) に記載の H S P 9 0 クラス A タンパク質、

(i - 3) 変異が、アミノ酸の置換、欠失、付加、又は挿入である、 (i - 1) 又は (i - 2) に記載の H S P 9 0 クラス A タンパク質、

(i - 4) 上記 (i - 1) ~ (i - 3) のいずれかに記載の H S P 9 0 クラス A タンパク質のアミノ酸配列において、前記 F 1 3 8 に相当するアミノ酸の変異以外の部位に、1 又は複数個のアミノ酸が置換、欠失、付加、若しくは挿入されたアミノ酸配列からなるタンパク質、

(i - 5) 少なくとも 1 種の公知の H S P 9 0 阻害剤との結合能が、配列番号 1 のアミノ酸配列からなる H S P 9 0 クラス A に比べて低下した (i - 4) に記載のタンパク質、

10

(i i - 1) H S P 9 0 クラス B において、配列番号 2 のアミノ酸配列からなる H S P 9 0 クラス B の F 1 3 3 に相当するアミノ酸に変異を有する H S P 9 0 クラス B タンパク質、

(i i - 2) 配列番号 2 のアミノ酸配列からなる H S P 9 0 クラス B において、 F 1 3 3 に変異を有する、 (i i - 1) に記載の H S P 9 0 クラス B タンパク質、

(i i - 3) 変異が、アミノ酸の置換、欠失、付加、又は挿入である、 (i i - 1) 又は (i i - 2) に記載の H S P 9 0 クラス B タンパク質、

(i i - 4) 上記 (i i - 1) ~ (i i - 3) のいずれかに記載の H S P 9 0 クラス B タンパク質のアミノ酸配列において、前記 F 1 3 3 に相当するアミノ酸の変異以外の部位に、1 又は複数個のアミノ酸が置換、欠失、付加、若しくは挿入されたアミノ酸配列からなるタンパク質、

20

(i i - 5) 少なくとも 1 種の公知の H S P 9 0 阻害剤との結合能が、配列番号 2 のアミノ酸配列からなる H S P 9 0 クラス B に比べて低下した (i i - 4) に記載のタンパク質、

(i i i - 1) H S P 9 0 において、配列番号 3 のアミノ酸配列からなる H S P 9 0 の F 1 9 9 に相当するアミノ酸に変異を有する H S P 9 0 タンパク質、

(i i i - 2) 配列番号 3 のアミノ酸配列からなる H S P 9 0 において、 F 1 9 9 に変異を有する、 (i i i - 1) に記載の H S P 9 0 タンパク質、

30

(i i i - 3) 変異が、アミノ酸の置換、欠失、付加、又は挿入である、 (i i i - 1) 又は (i i i - 2) に記載の H S P 9 0 タンパク質、

(i i i - 4) 上記 (i i i - 1) ~ (i i i - 3) のいずれかに記載の H S P 9 0 タンパク質のアミノ酸配列において、前記 F 1 9 9 に相当するアミノ酸の変異以外の部位に、1 又は複数個のアミノ酸が置換、欠失、付加、若しくは挿入されたアミノ酸配列からなるタンパク質、

(i i i - 5) 少なくとも 1 種の公知の H S P 9 0 阻害剤との結合能が、配列番号 3 のアミノ酸配列からなる H S P 9 0 に比べて低下した (i i i - 4) に記載のタンパク質、

(i v - 1) 配列番号 4 のアミノ酸配列の 1 3 7 番目のアミノ酸に変異を有するタンパク質、

40

(i v - 2) 変異がアミノ酸の置換、欠失、付加、又は挿入である、 (i v - 1) に記載のタンパク質、

(i v - 3) 上記 (i v - 1) 又は (i v - 2) に記載のタンパク質のアミノ酸配列において、配列番号 4 のアミノ酸配列の 1 3 7 番目のアミノ酸の変異以外に、1 又は複数個のアミノ酸が置換、欠失、付加、若しくは挿入されたアミノ酸配列からなるタンパク質、あるいは

(i v - 4) 少なくとも 1 種の公知の H S P 9 0 阻害剤との結合能が配列番号 4 のアミノ酸配列からなるタンパク質に比べて低下した (i v - 3) に記載のタンパク質である、項 6 に記載のタンパク質又はその一部。

50

項 1 1 .

- (i) 配列番号 9 のアミノ酸配列からなる H S P 9 0 クラス A タンパク質、
 - (i i) 配列番号 1 0 のアミノ酸配列からなる H S P 9 0 クラス B タンパク質、
 - (i i i) 配列番号 1 1 のアミノ酸配列からなる H S P 9 0 タンパク質、又は
 - (i v) 配列番号 1 2 のアミノ酸配列からなるタンパク質
- である、項 6 に記載のタンパク質又はその一部。

項 1 2 .

項 1 ~ 1 1 のいずれかに記載のタンパク質又はその一部をコードする核酸。

項 1 3 a .

項 1 ~ 1 1 のいずれかに記載のタンパク質又はその一部をコードする c D N A 。

10

項 1 3 b .

(i - a) 配列番号 5 の塩基配列の 4 1 2 ~ 4 1 4 番目の塩基配列がフェニルアラニン以外のアミノ酸をコードする配列へと変異した塩基配列からなる D N A 、又は当該 D N A の塩基配列の T が U へ置換した塩基配列からなる R N A である、ポリヌクレオチド、

(i - b) (i - a) のポリヌクレオチドの一部又は複数部からなる H S P 9 0 クラス A 遺伝子スプライシングパリアントをコードするポリヌクレオチド。

(i - c) (i - a) 又は (i - b) のポリヌクレオチドの塩基配列と相補的な塩基配列からなるポリヌクレオチドと、ストリンジェントな条件でハイブリダイズし、且つ、少なくとも 1 種の公知の H S P 9 0 阻害剤との結合能が H S P 9 0 クラス A に比べて低下したタンパク質をコードするポリヌクレオチド、

20

(i - d) (i - a) 又は (i - b) のポリヌクレオチドの塩基配列と 8 0 % 以上の同一性を有する塩基配列を含み、且つ、少なくとも 1 種の公知の H S P 9 0 阻害剤との結合能が H S P 9 0 クラス A に比べて低下したタンパク質をコードするポリヌクレオチド、

(i i - a) 配列番号 6 の塩基配列の 3 9 7 ~ 3 9 9 番目の塩基配列がフェニルアラニン以外のアミノ酸をコードする配列へと変異した塩基配列からなる D N A 、又は当該 D N A の塩基配列の T が U へ置換した塩基配列からなる R N A である、ポリヌクレオチド、

(i i - b) (i i - a) のポリヌクレオチドの一部又は複数部からなる H S P 9 0 クラス B 遺伝子スプライシングパリアントをコードするポリヌクレオチド。

(i i - c) (i i - a) 又は (i i - b) のポリヌクレオチドの塩基配列と相補的な塩基配列からなるポリヌクレオチドと、ストリンジェントな条件でハイブリダイズし、且つ、少なくとも 1 種の公知の H S P 9 0 阻害剤との結合能が H S P 9 0 クラス B に比べて低下したタンパク質をコードするポリヌクレオチド、

30

(i i - d) (i i - a) 又は (i i - b) のポリヌクレオチドの塩基配列と 8 0 % 以上の同一性を有する塩基配列を含み、且つ、少なくとも 1 種の公知の H S P 9 0 阻害剤との結合能が H S P 9 0 クラス B に比べて低下したタンパク質をコードするポリヌクレオチド、

(i i i - a) 配列番号 7 の塩基配列の 5 9 8 ~ 6 0 0 番目の塩基配列がフェニルアラニン以外のアミノ酸をコードする配列へと変異した塩基配列からなる D N A 、又は当該 D N A の塩基配列の T が U へ置換した塩基配列からなる R N A である、ポリヌクレオチド、

(i i i - b) (i i i - a) のポリヌクレオチドの一部又は複数部からなる H S P 9 0 遺伝子スプライシングパリアントをコードするポリヌクレオチド。

40

(i i i - c) (i i i - a) 又は (i i i - b) のポリヌクレオチドの塩基配列と相補的な塩基配列からなるポリヌクレオチドと、ストリンジェントな条件でハイブリダイズし、且つ、少なくとも 1 種の公知の H S P 9 0 阻害剤との結合能が H S P 9 0 に比べて低下したタンパク質をコードするポリヌクレオチド、

(i i i - d) (i i i - a) 又は (i i i - b) のポリヌクレオチドの塩基配列と 8 0 % 以上の同一性を有する塩基配列を含み、且つ、少なくとも 1 種の公知の H S P 9 0 阻害剤との結合能が H S P 9 0 に比べて低下したタンパク質をコードするポリヌクレオチド、

(i v - a) 配列番号 8 の塩基配列の 4 0 9 ~ 4 1 1 番目の塩基配列がフェニルアラニ

50

ン以外のアミノ酸をコードする配列へと変異した塩基配列からなるDNA、又は当該DNAの塩基配列のTがUへ置換した塩基配列からなるRNAである、ポリヌクレオチド、(iv-b) (i-a)のポリヌクレオチドの塩基配列と相補的な塩基配列からなるポリヌクレオチドと、ストリンジェントな条件でハイブリダイズし、且つ、少なくとも1種の公知のHSP90阻害剤との結合能が配列番号4のアミノ酸配列からなるタンパク質に比べて低下したタンパク質をコードするポリヌクレオチド、又は

(iv-c) (i-a)のポリヌクレオチドの塩基配列と80%以上の同一性を有する塩基配列を含み、且つ、少なくとも1種の公知のHSP90阻害剤との結合能が配列番号4のアミノ酸配列からなるタンパク質に比べて低下したタンパク質をコードするポリヌクレオチド

である、項12に記載の核酸。

項13c.

配列番号9のアミノ酸配列からなるポリペプチドをコードするポリヌクレオチド、配列番号10のアミノ酸配列からなるポリペプチドをコードするポリヌクレオチド、配列番号11のアミノ酸配列からなるポリペプチドをコードするポリヌクレオチド、又は配列番号12のアミノ酸配列からなるポリペプチドをコードするポリヌクレオチドである、項12に記載の核酸。

項14.

HSP90ファミリータンパク質をコードする塩基配列であって、配列番号1のアミノ酸配列からなるHSP90クラスAのF138に相当する部位に変異を有する塩基配列からなる核酸

を認識するためのプローブ又はプライマー。

項15.

項12、13a~13cのいずれかに記載の核酸又はcDNAを認識するためのプローブ又はプライマー。

項16.

項12、13a~13cのいずれかに記載の核酸を含むベクター。

項17.

項16に記載のベクターを含む細胞。

項18.

項1~11のいずれかに記載のタンパク質又はその一部を認識する抗体。

項19.

(-1) HSP90クラスAにおいて、配列番号1のアミノ酸配列からなるHSP90クラスAのF138に相当するアミノ酸に変異を有するHSP90クラスAタンパク質を特異的に認識する抗体、

(-1) HSP90クラスBにおいて、配列番号2のアミノ酸配列からなるHSP90クラスBのF133に相当するアミノ酸に変異を有するHSP90クラスBタンパク質を特異的に認識する抗体、

(-1) HSP90において、配列番号3のアミノ酸配列からなるHSP90のF199に相当するアミノ酸に変異を有するHSP90タンパク質を特異的に認識する抗体、又は

(-1) 配列番号12のアミノ酸配列からなるタンパク質を特異的に認識する抗体である、項18に記載の抗体。

項20.

(-2) エピトープに前記変異部位を含む、(-1)に記載の抗体、

(-2) エピトープに前記変異部位を含む、(-1)に記載の抗体、

(-2) エピトープに前記変異部位を含む、(-1)に記載の抗体、又は

(-2) エピトープに配列番号12におけるXaaの部位を含む、(-1)に記載の抗体

である、項19に記載の抗体。

10

20

30

40

50

項 2 1 .

H S P 9 0 ファミリータンパク質の阻害物質のスクリーニング方法であって、
 項 1 ~ 1 1 のいずれかに記載の H S P 9 0 ファミリータンパク質又はその一部に対して、
 被験物質を適用すること、並びに、
 当該 H S P 9 0 ファミリータンパク質の活性、又は、当該 H S P 9 0 ファミリータンパク
 質と適用した被験物質との結合活性、を測定すること
 を含む、H S P 9 0 ファミリータンパク質の阻害物質のスクリーニング方法。

項 2 2 .

H S P 9 0 ファミリータンパク質の阻害物質が、
 前記 H S P 9 0 ファミリータンパク質又はその一部において、配列番号 1 のアミノ酸配列
 からなる H S P 9 0 クラス A の F 1 7 0、F 2 2、G 1 0 8、Y 1 3 9 又は W 1 6 2 に
 相当する部位の 5 アミノ酸からなる群より選択される少なくとも 1 のアミノ酸の、近辺の
 空間
 を充填するものである、項 2 1 に記載のスクリーニング方法。

10

項 2 3 .

H S P 9 0 ファミリータンパク質の阻害物質が、
 前記 H S P 9 0 ファミリータンパク質又はその一部において、配列番号 1 のアミノ酸配列
 からなる H S P 9 0 クラス A の F 1 7 0、F 2 2、G 1 0 8、Y 1 3 9 又は W 1 6 2 に
 相当する部位の 5 アミノ酸からなる群より選択される少なくとも 1 のアミノ酸と、相互作
 用するものである、項 2 1 又は 2 2 に記載のスクリーニング方法。

20

項 2 4 .

被験者由来生体試料の H S P 9 0 ファミリータンパク質において、配列番号 1 のアミノ
 酸配列からなる H S P 9 0 クラス A の F 1 3 8 に相当する部位の変異の有無を検出する
 こと、及び
 前記変異が検出されたことが、H S P 9 0 阻害剤に耐性を有することの指標であること、
 を含む、生体試料を検査する方法。

項 2 5 .

前記 H S P 9 0 阻害剤が、
 ゲルダナマイシン、1 7 - A A G、1 7 - D M A G、G a n e t e s p i b (S T A - 9
 0 9 0)、R a d i c i c o l、B I I B 0 2 1、S N X - 2 1 1 2、S N X - 5 4 2 2
 、A T 1 3 3 8 7、I P I - 5 0 4、I P I - 4 9 3、K W - 2 4 7 8、D S - 2 2 4 8
 、X L 8 8 8、C U D C - 3 0 5 (D e b i o 0 9 3 2)、P U - H 7 1、N V P - A U
 Y 9 2 2、H S P 9 9 0 又は M P C - 3 1 0 0 である、項 2 4 に記載の方法。

30

項 2 6 .

前記 F 1 3 8 に相当する部位の変異が、
 ヒト H S P 9 0 クラス A における、配列番号 1 のアミノ酸配列からなる H S P 9 0 ク
 ラス A の F 1 3 8 に相当するアミノ酸の変異、
 ヒト H S P 9 0 クラス B における、配列番号 2 のアミノ酸配列からなる H S P 9 0 ク
 ラス B の F 1 3 3 に相当するアミノ酸の変異、又は
 ヒト H S P 9 0 における、配列番号 3 のアミノ酸配列からなる H S P 9 0 の F 1 9 9
 に相当するアミノ酸の変異である、
 項 2 4 又は 2 5 に記載の方法。

40

項 2 7 .

被験者由来生体試料の H S P 9 0 ファミリータンパク質において、配列番号 1 のアミノ
 酸配列からなる H S P 9 0 クラス A の F 1 3 8 に相当する部位の変異の有無を検出する
 こと、及び
 前記変異が検出されたことが、H S P 9 0 阻害剤に耐性を有することの指標とすること、
 を含む、被験者を検査する方法。

項 2 8 .

前記 H S P 9 0 阻害剤が、

50

ゲルダナマイシン、17-AAG、17-DMAG、Ganetespi b (STA-9090)、Radici col、BIIB021、SNX-2112、SNX-5422、AT13387、IPI-504、IPI-493、KW-2478、DS-2248、XL888、CUDC-305 (Debio0932)、PU-H71、NVP-AUY922、HSP990又はMPC-3100である、項27に記載の方法。

項29.

前記F138に相当する部位の変異が、

ヒトHSP90 クラスAにおける、配列番号1のアミノ酸配列からなるHSP90 クラスAのF138に相当するアミノ酸の変異、

ヒトHSP90 クラスBにおける、配列番号2のアミノ酸配列からなるHSP90 クラスBのF133に相当するアミノ酸の変異、又は

ヒトHSP90 における、配列番号3のアミノ酸配列からなるHSP90 のF199に相当するアミノ酸の変異である、

項27又は28に記載の方法。

項30.

前記被験者が腫瘍患者である、項24~29のいずれかに記載の方法。

項31.

HSP90ファミリータンパク質において、配列番号1のアミノ酸配列からなるHSP90 クラスAのF138に相当する部位の変異を有するタンパク質を発現した患者を治療するための神経変性疾患、腫瘍、自己免疫疾患又はウイルス感染の治療薬。

項32.

HSP90ファミリータンパク質において、配列番号1のアミノ酸配列からなるHSP90 クラスAのF170、F22、G108、Y139又はW162に相当する部位の5アミノ酸からなる群より選択される少なくとも1のアミノ酸の近辺の空間を充填するHSP90ファミリーの阻害物質

を含む、項31に記載の神経変性疾患、腫瘍、自己免疫疾患又はウイルス感染の治療薬。

項33.

HSP90ファミリータンパク質において、配列番号1のアミノ酸配列からなるHSP90 クラスAのF170、F22、G108、Y139又はW162に相当する部位の5アミノ酸からなる群より選択される少なくとも1のアミノ酸と相互作用するHSP90ファミリーの阻害物質

を含む、項31又は32に記載の神経変性疾患、腫瘍、自己免疫疾患又はウイルス感染の治療薬。

項34.

下記一般式(a)、(b)又は(c)に記載の化合物又はその塩を含有する、項31~33のいずれかに記載の神経変性疾患、腫瘍、自己免疫疾患又はウイルス感染の治療薬；

一般式(a)：

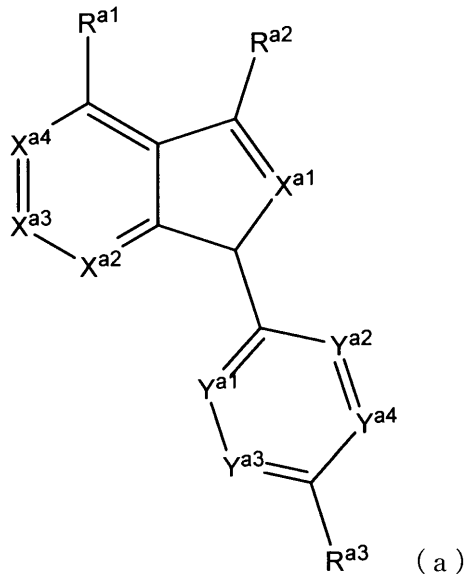
【0012】

10

20

30

【化 1】



10

【0013】

(式中、 X^{a1} は、CH又はNを示し；

X^{a2} 、 X^{a3} 及び X^{a4} は、いずれか1つがNであり、他がCHを示し；

20

Y^{a1} 、 Y^{a2} 、 Y^{a3} 及び Y^{a4} は、いずれか1つ又は2つがC - R^{a4} であり、他が同一又は相異なって、CH又はNを示し；

R^{a1} は、置換基を有していてもよい、N、S及びOから選ばれる1~4個のヘテロ原子を有する単環性又は二環性の不飽和複素環基を示し；

R^{a2} は、水素原子、置換基を有していてもよい炭素数1~6のアルキル基又は置換基を有していてもよい炭素数2~6のアルケニル基を示し；

R^{a3} は、シアノ基又は -CO - R^{a5} を示し；

R^{a4} は、同一又は相異なって、水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、置換基を有していてもよい炭素数1~6のアルキル基、炭素数2~6のアルケニル基、炭素数1~6のアルコキシ基、芳香族炭化水素基、-N(R^{a6})(R^{a7})、-S - R^{a8} 、又は -CO - R^{a9} を示し；

30

R^{a5} は、ヒドロキシル基を有していてもよいアミノ基、又は置換基を有していてもよいモノ - 若しくはジ - アルキルアミノ基を示し；

R^{a6} 及び R^{a7} は、同一又は相異なって、水素原子、置換基を有していてもよい炭素数1~6のアルキル基、炭素数1~6のハロゲノアルキル基、置換基を有していてもよい炭素数3~7のシクロアルキル基、置換基を有していてもよいアラルキル基、置換基を有していてもよい芳香族炭化水素基、置換基を有していてもよい飽和複素環基、又は置換基を有していてもよい不飽和複素環基を示すか、 R^{a6} と R^{a7} はそれらが結合する窒素原子と一緒に飽和複素環基を形成してもよく；

R^{a8} は、置換基を有していてもよい炭素数3~7のシクロアルキル基、又は置換基を有していてもよい芳香族炭化水素基を示し；

40

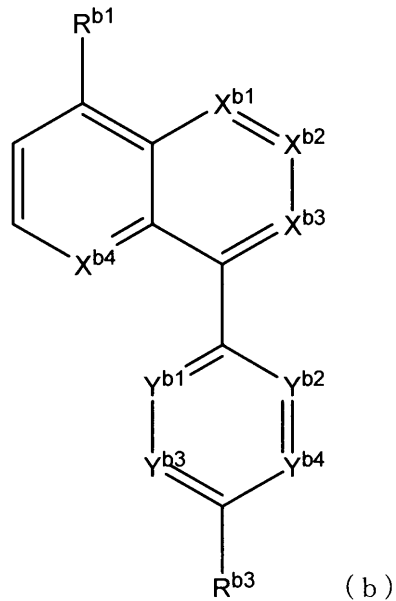
R^{a9} は、水素原子、ヒドロキシル基、ヒドロキシル基を有していてもよいアミノ基、又は置換基を有していてもよいモノ - 若しくはジ - アルキルアミノ基を示す。))

で表される化合物又はその塩、

一般式 (b) :

【0014】

【化 2】



10

【0015】

(式中、 X^{b1} 、 X^{b2} 、 X^{b3} 及び X^{b4} は、少なくとも1つはN又はNオキシドであり、他が同一又は相異なってC - R^{b2} を示し；

20

Y^{b1} 、 Y^{b2} 、 Y^{b3} 及び Y^{b4} は、いずれか1つ又は2つがC - R^{b4} であり、他が同一又は相異なって、CH又はNを示し；

R^{b1} は置換基を有していてもよい、N、S及びOから選ばれる1~4個のヘテロ原子を有する単環性又は二環性の不飽和複素環基を示し；

R^{b2} は水素原子、置換基を有していてもよい炭素数1~6のアルキル基、置換基を有していてもよい炭素数3~7のシクロアルキル基、置換基を有していてもよい炭素数2~6アルケニル基を示し；

R^{b3} は、水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、炭素数1~6のアルキル基、炭素数1~6のアルコキシ基、 $-CO-R^{b5}$ を示し；

R^{b4} は、水素原子、ハロゲン原子、炭素数1~6のアルキル基、炭素数1~6のアルコキシ基、 $-CO-R^{b6}$ 、 $-N(R^{b7})(R^{b8})$ 、又は $-S-R^{b9}$ を示し；

30

R^{b5} は、ヒドロキシル基、アミノ基、又は置換基を有していてもよい炭素数1~6のアルキルアミノ基を示し；

R^{b6} は、ヒドロキシル基、ヒドロキシル基を有していてもよいアミノ基、又は置換基を有していてもよい炭素数1~6のアルキルアミノ基を示し；

R^{b7} 及び R^{b8} は、同一又は相異なって、水素原子、置換基を有していてもよい炭素数1~6のアルキル基、置換基を有していてもよい炭素数3~7のシクロアルキル基、置換基を有していてもよい芳香族炭化水素基、置換基を有していてもよい飽和複素環基、又は置換基を有していてもよい不飽和複素環基を示すか、 R^{b7} と R^{b8} はそれらが結合する窒素原子と一緒にあって飽和複素環基を形成してもよく；

40

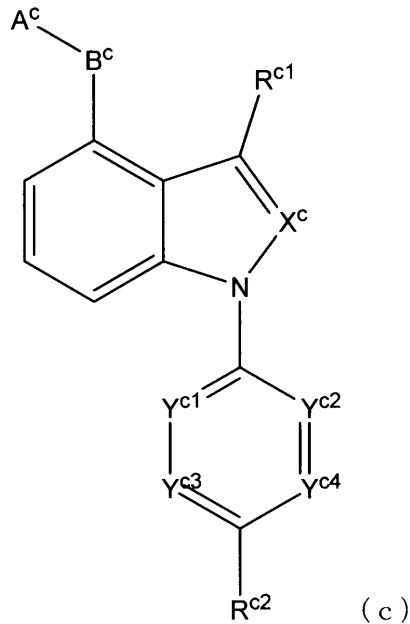
R^{b9} は、置換基を有していてもよい炭素数3~7のシクロアルキル基、又は置換基を有していてもよい芳香族炭化水素基を示す。))

で表される化合物又はその塩、あるいは

一般式(c)：

【0016】

【化3】



10

【0017】

(式中、 X^c は、CH又はNを示し；

20

Y^{c1} 、 Y^{c2} 、 Y^{c3} 及び Y^{c4} は、いずれか1つ又は2つがC - R^{c3} 又はNであり、他がCHを示し；

A^c 及び B^c は、同一又は相異なって、置換基を有していてもよい、N、S及びOから選ばれる1~4個のヘテロ原子を有する単環性の不飽和複素環基を示し；

R^{c1} は水素原子、置換基を有していてもよい炭素数1~6のアルキル基、置換基を有していてもよい炭素数3~7のシクロアルキル基、置換基を有していてもよい炭素数2~6のアルケニル基を示し；

R^{c2} は、水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、 $-CO-R^{c4}$ を示し；

R^{c3} は、水素原子、ハロゲン原子、炭素数1~6のアルキル基、炭素数1~6のアルコキシ基、 $-CO-R^{c5}$ 、 $-N(R^{c6})(R^{c7})$ 、又は $-S-R^{c8}$ を示し；

30

R^{c4} 及び R^{c5} は、同一又は相異なって、ヒドロキシル基、アミノ基、又は炭素数1~6のアルキルアミノ基を示し；

R^{c6} 及び R^{c7} は、同一又は相異なって、水素原子、炭素数1~6のアルキル基、ヒドロキシル基を有していてもよい炭素数3~7のシクロアルキル基、芳香族炭化水素基、飽和複素環基、又は不飽和複素環基を示すか、 R^{c6} と R^{c7} はそれらが結合する窒素原子と一緒にあって飽和複素環基を形成してもよく；

R^{c8} は、置換基を有していてもよい炭素数3~7のシクロアルキル基、又は置換基を有していてもよい芳香族炭化水素基を示す。))

で表される化合物又はその塩。

項35 .

40

一般式(a)に記載の化合物又はその塩を含有する、項34に記載の神経変性疾患、腫瘍、自己免疫疾患又はウイルス感染の治療薬。

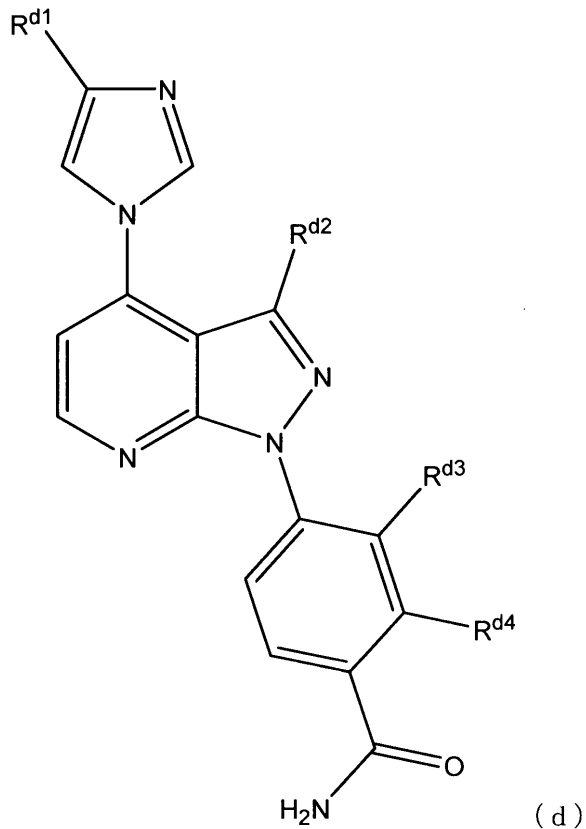
項36 .

下記一般式(d)に記載の化合物又はその塩を含有する、項35に記載の神経変性疾患、腫瘍、自己免疫疾患又はウイルス感染の治療薬；

一般式(d)：

【0018】

【化4】



10

20

【0019】

(式中、 R^{d1} は、1H-ピラゾール-4-イル基、1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル基、1-エチル-1H-ピラゾール-4-イル基、1-イソプロピル-1H-ピラゾール-4-イル基、ピリジン-3-イル基、ピリジン-4-イル基、又はピリミジン-5-イル基を示し；

R^{d2} は、メチル基、エチル基、*n*-プロピル基、イソプロピル基、*n*-ブチル基、イソブチル基、*sec*-ブチル基、*tert*-ブチル基、トリフルオロメチル基を示し；

30

R^{d3} 及び R^{d4} は、 R^{d3} が水素原子を示し、且つ R^{d4} がメチル基、エチル基、*n*-プロピル基、アミノ基、メチルアミノ基(CH_3NH-)、又はエチルアミノ基(CH_3CH_2NH-)を示すか、あるいは、 R^{d4} が水素原子を示し、且つ R^{d3} がメチル基、エチル基、*n*-プロピル基、アミノ基、メチルアミノ基(CH_3NH-)、又はエチルアミノ基(CH_3CH_2NH-)を示す。)

で表される化合物又はその塩。

【0020】

項37.

40

配列番号1のアミノ酸配列からなるHSP90クラスAのF138に相当する部位に変異を有するHSP90ファミリータンパク質が、項1~11のいずれかに記載のタンパク質である、項31~36のいずれかに記載の神経変性疾患、腫瘍、自己免疫疾患又はウイルス感染の治療薬。

項38.

項31~37のいずれかに記載の、腫瘍の治療薬。

項39.

項31~38のいずれかに記載の治療薬を、配列番号1のアミノ酸配列からなるHSP90クラスAのF138に相当する部位に変異を有するHSP90ファミリータンパク質を発現した患者に投与することを含む、神経変性疾患、腫瘍、自己免疫疾患又はウイル

50

ス感染の治療方法。

項 4 0 .

患者が、ゲルダナマイシン、17 - A A G、17 - D M A G、G a n e t e s p i b (S T A - 9 0 9 0)、R a d i c i c o l、B I I B 0 2 1、S N X - 2 1 1 2、S N X - 5 4 2 2、A T 1 3 3 8 7、I P I - 5 0 4、I P I - 4 9 3、K W - 2 4 7 8、D S - 2 2 4 8、X L 8 8 8、C U D C - 3 0 5 (D e b i o 0 9 3 2)、P U - H 7 1、N V P - A U Y 9 2 2、H S P 9 9 0 又は M P C - 3 1 0 0 に耐性である、項 3 9 に記載の神経変性疾患、腫瘍、自己免疫疾患又はウイルス感染の治療方法。

項 4 1 .

前記患者が、項 1 ~ 1 1 のいずれかに記載のタンパク質を発現した患者である、項 3 9 又は 4 0 に記載の神経変性疾患、腫瘍、自己免疫疾患又はウイルス感染の治療方法。

10

項 4 2 .

前記患者が腫瘍患者である、項 3 9 ~ 4 1 のいずれかに記載の腫瘍の治療方法。

項 4 3 .

項 3 4 に記載の一般式 (a)、(b) 又は (c)、あるいは項 3 6 に記載の一般式 (d) で表される化合物又はその塩を、配列番号 1 のアミノ酸配列からなる H S P 9 0 ファミリータンパク質であって H S P 9 0 クラス A の F 1 3 8 に相当する部位の変異を有するタンパク質に適用することを含む、H S P 9 0 阻害方法。

【 0 0 2 1 】

項 4 4 .

20

(1) 項 1 ~ 1 1 のいずれかに記載のタンパク質又はその一部、及び

(2) 前記タンパク質又はその一部に結合している化合物

を含有する、複合体。

項 4 5 .

前記化合物が、前記 H S P 9 0 ファミリータンパク質又はその一部において、配列番号 1 のアミノ酸配列からなる H S P 9 0 クラス A の F 1 7 0、F 2 2、G 1 0 8、Y 1 3 9 又は W 1 6 2 に相当する部位の 5 アミノ酸からなる群より選択される少なくとも 1 のアミノ酸の、近辺の空間を充填するものである、項 4 4 に記載の複合体。

項 4 6 .

前記化合物が、前記 H S P 9 0 ファミリータンパク質又はその一部において、配列番号 1 のアミノ酸配列からなる H S P 9 0 クラス A の F 1 7 0、F 2 2、G 1 0 8、Y 1 3 9 又は W 1 6 2 に相当する部位の 5 アミノ酸からなる群より選択される少なくとも 1 のアミノ酸と、相互作用するものである、項 4 4 又は 4 5 に記載の複合体。

30

項 4 7 .

前記化合物が、ゲルダナマイシン、17 - A A G、17 - D M A G、G a n e t e s p i b (S T A - 9 0 9 0)、R a d i c i c o l、B I I B 0 2 1、S N X - 2 1 1 2、S N X - 5 4 2 2、A T 1 3 3 8 7、I P I - 5 0 4、I P I - 4 9 3、K W - 2 4 7 8、D S - 2 2 4 8、X L 8 8 8、C U D C - 3 0 5 (D e b i o 0 9 3 2)、P U - H 7 1、N V P - A U Y 9 2 2、H S P 9 9 0 又は M P C - 3 1 0 0 である、項 4 4 ~ 4 6 のいずれかに記載の複合体。

40

項 4 8 .

前記化合物が、項 3 4 に記載の一般式 (a)、(b) 又は (c)、あるいは項 3 6 に記載の一般式 (d) で表される化合物又はその塩である、項 4 4 ~ 4 7 のいずれかに記載の複合体。

項 4 9 .

前記化合物が、前記タンパク質又はその一部へのゲルダナマイシンへの結合を阻害できる物質である、項 4 4 ~ 4 8 のいずれかに記載の複合体。

項 5 0 .

前記タンパク質又はその一部がシャペロン機能を有するものであり、当該シャペロン機能が前記化合物によって阻害されている、項 4 4 ~ 4 9 のいずれかに記載の複合体。

50

【 0 0 2 2 】

項 3 1 C .

H S P 9 0 ファミリータンパク質において、配列番号 1 のアミノ酸配列からなる H S P 9 0 クラス A の F 1 3 8 に相当する部位の変異を有するタンパク質を発現した患者の神経変性疾患、腫瘍、自己免疫疾患又はウイルス感染の治療剤の製造における、H S P 9 0 ファミリーの阻害物質である化合物又はその塩の使用。

項 3 2 C .

H S P 9 0 ファミリータンパク質において、配列番号 1 のアミノ酸配列からなる H S P 9 0 クラス A の F 1 3 8 に相当する部位の変異を有するタンパク質を発現した患者の神経変性疾患、腫瘍、自己免疫疾患又はウイルス感染の治療剤の製造における、

H S P 9 0 ファミリータンパク質において、配列番号 1 のアミノ酸配列からなる H S P 9 0 クラス A の F 1 7 0、F 2 2、G 1 0 8、Y 1 3 9 又は W 1 6 2 に相当する部位の 5 アミノ酸からなる群より選択される少なくとも 1 のアミノ酸の近辺の空間を充填する H S P 9 0 ファミリーの阻害物質である、項 3 1 C に記載の化合物又はその塩の使用。

項 3 3 C .

H S P 9 0 ファミリータンパク質において、配列番号 1 のアミノ酸配列からなる H S P 9 0 クラス A の F 1 3 8 に相当する部位の変異を有するタンパク質を発現した患者の神経変性疾患、腫瘍、自己免疫疾患又はウイルス感染の治療剤の製造における、

H S P 9 0 ファミリータンパク質において、配列番号 1 のアミノ酸配列からなる H S P 9 0 クラス A の F 1 7 0、F 2 2、G 1 0 8、Y 1 3 9 又は W 1 6 2 に相当する部位の 5 アミノ酸からなる群より選択される少なくとも 1 のアミノ酸と相互作用する H S P 9 0 ファミリーの阻害物質である、項 3 1 C 又は項 3 2 C に記載の化合物又はその塩の使用。

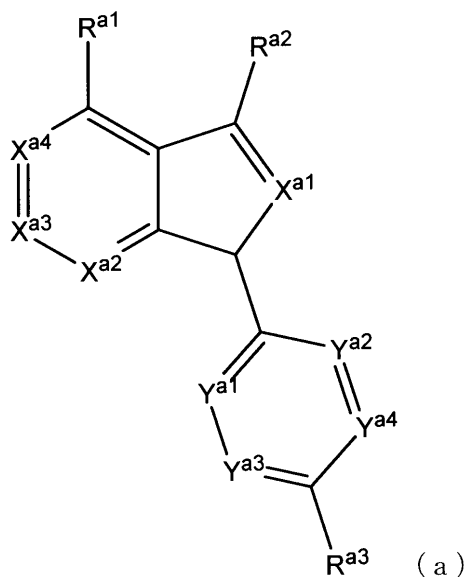
項 3 4 C .

H S P 9 0 ファミリータンパク質において、配列番号 1 のアミノ酸配列からなる H S P 9 0 クラス A の F 1 3 8 に相当する部位の変異を有するタンパク質を発現した患者の神経変性疾患、腫瘍、自己免疫疾患又はウイルス感染の治療剤の製造における、項 3 1 C ~ 3 3 C のいずれかに記載の、下記一般式 (a)、(b) 又は (c) に記載の化合物又はその塩の使用；

一般式 (a) :

【 0 0 2 3 】

【 化 1 C 】



【 0 0 2 4 】

(式中、 X^{a1} は、C H 又は N を示し； X^{a2} 、 X^{a3} 及び X^{a4} は、いずれか 1 つが N であり、他が C H を示し；

10

20

30

40

50

Y^{a1} 、 Y^{a2} 、 Y^{a3} 及び Y^{a4} は、いずれか 1 つ又は 2 つが $C - R^{a4}$ であり、他が同一又は相異なって、 CH 又は N を示し；

R^{a1} は、置換基を有していてもよい、 N 、 S 及び O から選ばれる 1 ~ 4 個のヘテロ原子を有する単環性又は二環性の不飽和複素環基を示し；

R^{a2} は、水素原子、置換基を有していてもよい炭素数 1 ~ 6 のアルキル基又は置換基を有していてもよい炭素数 2 ~ 6 のアルケニル基を示し；

R^{a3} は、シアノ基又は $-CO - R^{a5}$ を示し；

R^{a4} は、同一又は相異なって、水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、置換基を有していてもよい炭素数 1 ~ 6 のアルキル基、炭素数 2 ~ 6 のアルケニル基、炭素数 1 ~ 6 のアルコキシ基、芳香族炭化水素基、 $-N(R^{a6})(R^{a7})$ 、 $-S - R^{a8}$ 、又は $-CO - R^{a9}$ を示し；

R^{a5} は、ヒドロキシル基を有していてもよいアミノ基、又は置換基を有していてもよいモノ - 若しくはジ - アルキルアミノ基を示し；

R^{a6} 及び R^{a7} は、同一又は相異なって、水素原子、置換基を有していてもよい炭素数 1 ~ 6 のアルキル基、炭素数 1 ~ 6 のハロゲノアルキル基、置換基を有していてもよい炭素数 3 ~ 7 のシクロアルキル基、置換基を有していてもよいアラルキル基、置換基を有していてもよい芳香族炭化水素基、置換基を有していてもよい飽和複素環基、又は置換基を有していてもよい不飽和複素環基を示すか、 R^{a6} と R^{a7} はそれらが結合する窒素原子と一緒に飽和複素環基を形成してもよく；

R^{a8} は、置換基を有していてもよい炭素数 3 ~ 7 のシクロアルキル基、又は置換基を有していてもよい芳香族炭化水素基を示し；

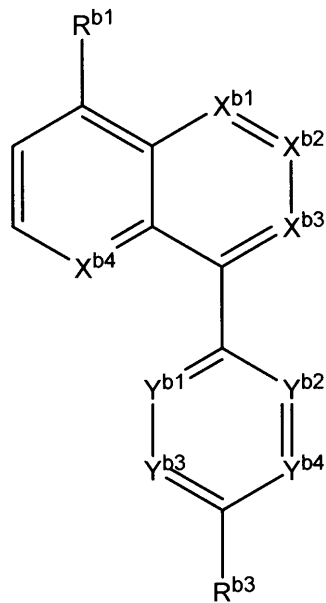
R^{a9} は、水素原子、ヒドロキシル基、ヒドロキシル基を有していてもよいアミノ基、又は置換基を有していてもよいモノ - 若しくはジ - アルキルアミノ基を示す。）

で表される化合物又はその塩、

一般式 (b)：

【0025】

【化2C】



【0026】

(式中、 X^{b1} 、 X^{b2} 、 X^{b3} 及び X^{b4} は、少なくとも 1 つは N 又は N オキシドであり、他が同一又は相異なって $C - R^{b2}$ を示し；

Y^{b1} 、 Y^{b2} 、 Y^{b3} 及び Y^{b4} は、いずれか 1 つ又は 2 つが $C - R^{b4}$ であり、他が同一又は相異なって、 CH 又は N を示し；

R^{b1} は置換基を有していてもよい、 N 、 S 及び O から選ばれる 1 ~ 4 個のヘテロ原子を

有する単環性又は二環性の不飽和複素環基を示し；

R^{b2} は水素原子、置換基を有していてもよい炭素数 1 ~ 6 のアルキル基、置換基を有していてもよい炭素数 3 ~ 7 のシクロアルキル基、置換基を有していてもよい炭素数 2 ~ 6 のアルケニル基を示し；

R^{b3} は、水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、炭素数 1 ~ 6 のアルキル基、炭素数 1 ~ 6 のアルコキシ基、 $-CO-R^{b5}$ を示し；

R^{b4} は、水素原子、ハロゲン原子、炭素数 1 ~ 6 のアルキル基、炭素数 1 ~ 6 のアルコキシ基、 $-CO-R^{b6}$ 、 $-N(R^{b7})(R^{b8})$ 、又は $-S-R^{b9}$ を示し；

R^{b5} は、ヒドロキシル基、アミノ基、又は置換基を有していてもよい炭素数 1 ~ 6 のアルキルアミノ基を示し；

R^{b6} は、ヒドロキシル基、ヒドロキシル基を有していてもよいアミノ基、又は置換基を有していてもよい炭素数 1 ~ 6 のアルキルアミノ基を示し；

R^{b7} 及び R^{b8} は、同一又は相異なって、水素原子、置換基を有していてもよい炭素数 1 ~ 6 のアルキル基、置換基を有していてもよい炭素数 3 ~ 7 のシクロアルキル基、置換基を有していてもよい芳香族炭化水素基、置換基を有していてもよい飽和複素環基、又は置換基を有していてもよい不飽和複素環基を示すか、 R^{b7} と R^{b8} はそれらが結合する窒素原子と一緒にあって飽和複素環基を形成してもよく；

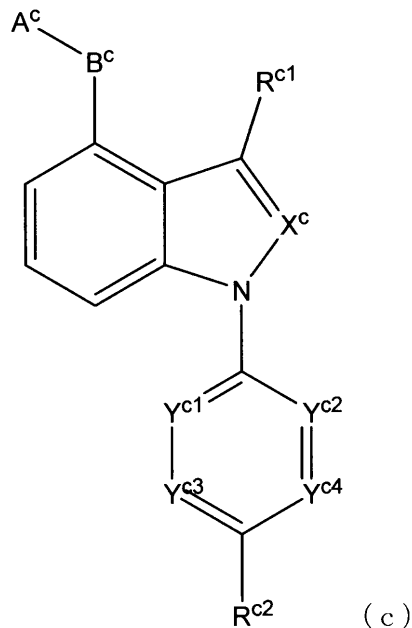
R^{b9} は、置換基を有していてもよい炭素数 3 ~ 7 のシクロアルキル基、又は置換基を有していてもよい芳香族炭化水素基を示す。）

で表される化合物又はその塩、あるいは

一般式 (c)：

【0027】

【化3C】



【0028】

(式中、 X^c は、CH又はNを示し；

Y^{c1} 、 Y^{c2} 、 Y^{c3} 及び Y^{c4} は、いずれか 1 つ又は 2 つが $C-R^{c3}$ 又は N であり、他が CH を示し；

A^c 及び B^c は、同一又は相異なって、置換基を有していてもよい、N、S 及び O から選ばれる 1 ~ 4 個のヘテロ原子を有する単環性の不飽和複素環基を示し；

R^{c1} は水素原子、置換基を有していてもよい炭素数 1 ~ 6 のアルキル基、置換基を有していてもよい炭素数 3 ~ 7 のシクロアルキル基、置換基を有していてもよい炭素数 2 ~ 6 のアルケニル基を示し；

R^{c2} は、水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、 $-CO-R^{c4}$ を示し；

R^{c3} は、水素原子、ハロゲン原子、炭素数 1 ~ 6 のアルキル基、炭素数 1 ~ 6 のアルコキシ基、 $-CO-R^{c5}$ 、 $-N(R^{c6})(R^{c7})$ 、又は $-S-R^{c8}$ を示し；

R^{c4} 及び R^{c5} は、同一又は相異なって、ヒドロキシル基、アミノ基、又は炭素数 1 ~ 6 のアルキルアミノ基を示し；

R^{c6} 及び R^{c7} は、同一又は相異なって、水素原子、炭素数 1 ~ 6 のアルキル基、ヒドロキシル基を有していてもよい炭素数 3 ~ 7 のシクロアルキル基、芳香族炭化水素基、飽和複素環基、又は不飽和複素環基を示すか、 R^{c6} と R^{c7} はそれらが結合する窒素原子と一緒にあって飽和複素環基を形成してもよく；

R^{c8} は、置換基を有していてもよい炭素数 3 ~ 7 のシクロアルキル基、又は置換基を有していてもよい芳香族炭化水素基を示す。）

で表される化合物又はその塩。

項 3 5 C .

前記一般式 (a)、(b) 又は (c) に記載の化合物又はその塩が、一般式 (a) に記載の化合物又はその塩である、項 3 4 C に記載の使用。

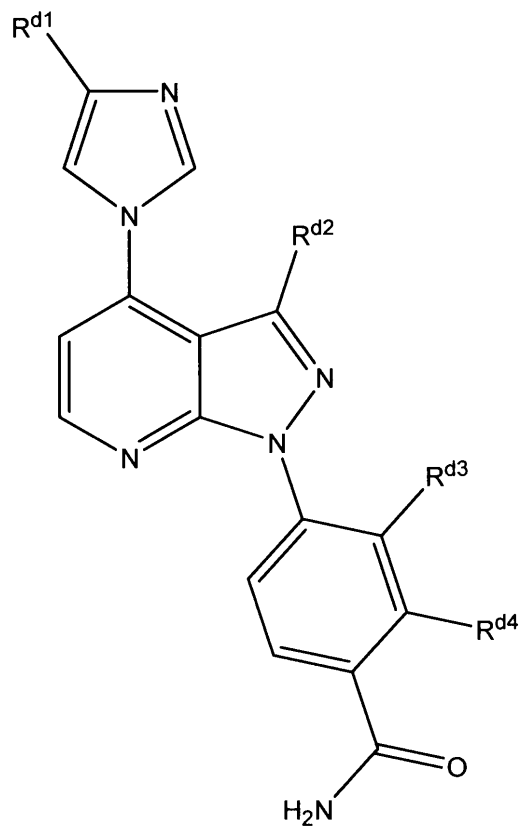
項 3 6 C .

前記一般式 (a) に記載の化合物又はその塩が、下記一般式 (d) に記載の化合物又はその塩である、項 3 5 C に記載の使用；

一般式 (d) :

【 0 0 2 9 】

【 化 4 C 】



【 0 0 3 0 】

(式中、 R^{d1} は、1 H - ピラゾール - 4 - イル基、1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル基、1 - エチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル基、1 - イソプロピル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル基、ピリジン - 3 - イル基、ピリジン - 4 - イル基、又はピリミジン - 5 - イル基を示し；

R^{d2} は、メチル基、エチル基、n - プロピル基、イソプロピル基、n - ブチル基、イソブチル基、sec - ブチル基、tert - ブチル基、トリフルオロメチル基を示し；

R^{d3} 及び R^{d4} は、 R^{d3} が水素原子を示し、且つ R^{d4} がメチル基、エチル基、n -

10

20

30

40

50

プロピル基、アミノ基、メチルアミノ基 ($\text{CH}_3\text{NH}-$)、又はエチルアミノ基 ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{NH}-$)を示すか、あるいは、 $\text{R}^{\text{d}4}$ が水素原子を示し、且つ $\text{R}^{\text{d}3}$ がメチル基、エチル基、*n*-プロピル基、アミノ基、メチルアミノ基 ($\text{CH}_3\text{NH}-$)、又はエチルアミノ基 ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{NH}-$)を示す。)で表される化合物又はその塩。

項 3 7 C .

配列番号 1 のアミノ酸配列からなる H S P 9 0 クラス A の F 1 3 8 に相当する部位に変異を有する H S P 9 0 ファミリータンパク質が、項 1 ~ 1 1 のいずれかに記載のタンパク質である、項 3 2 C ~ 3 6 C のいずれかに記載の使用。

項 3 8 C .

前記治療剤が、腫瘍の治療剤である項 3 2 C ~ 3 7 C のいずれかに記載の使用。

【 0 0 3 1 】

項 3 1 E .

H S P 9 0 ファミリータンパク質において、配列番号 1 のアミノ酸配列からなる H S P 9 0 クラス A の F 1 3 8 に相当する部位の変異を有するタンパク質を発現した患者の神経変性疾患、腫瘍、自己免疫疾患又はウイルス感染の治療における使用のための、H S P 9 0 ファミリーの阻害物質である化合物又はその塩。

項 3 2 E .

H S P 9 0 ファミリータンパク質において、配列番号 1 のアミノ酸配列からなる H S P 9 0 クラス A の F 1 3 8 に相当する部位の変異を有するタンパク質を発現した患者の神経変性疾患、腫瘍、自己免疫疾患又はウイルス感染の治療における使用のための、

H S P 9 0 ファミリータンパク質において、配列番号 1 のアミノ酸配列からなる H S P 9 0 クラス A の F 1 7 0、F 2 2、G 1 0 8、Y 1 3 9 又は W 1 6 2 に相当する部位の 5 アミノ酸からなる群より選択される少なくとも 1 のアミノ酸の近辺の空間を充填する H S P 9 0 ファミリーの阻害物質である、項 3 1 E に記載の化合物又はその塩。

項 3 3 E .

H S P 9 0 ファミリータンパク質において、配列番号 1 のアミノ酸配列からなる H S P 9 0 クラス A の F 1 3 8 に相当する部位の変異を有するタンパク質を発現した患者の神経変性疾患、腫瘍、自己免疫疾患又はウイルス感染の治療における使用のための、

H S P 9 0 ファミリータンパク質において、配列番号 1 のアミノ酸配列からなる H S P 9 0 クラス A の F 1 7 0、F 2 2、G 1 0 8、Y 1 3 9 又は W 1 6 2 に相当する部位の 5 アミノ酸からなる群より選択される少なくとも 1 のアミノ酸と相互作用する H S P 9 0 ファミリーの阻害物質である、項 3 1 E 又は項 3 2 E に記載の化合物又はその塩。

項 3 4 E .

H S P 9 0 ファミリータンパク質において、配列番号 1 のアミノ酸配列からなる H S P 9 0 クラス A の F 1 3 8 に相当する部位の変異を有するタンパク質を発現した患者の神経変性疾患、腫瘍、自己免疫疾患又はウイルス感染の治療における使用のための、項 3 1 E ~ 3 3 E のいずれかに記載の、下記一般式 (a)、(b) 又は (c) に記載の化合物又はその塩；

一般式 (a) :

【 0 0 3 2 】

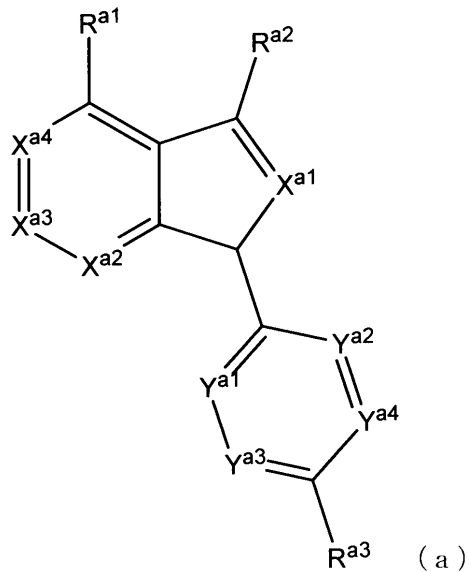
10

20

30

40

【化 1 E】



10

【 0 0 3 3 】

(式中、 X^{a1} は、CH又はNを示し；

X^{a2} 、 X^{a3} 及び X^{a4} は、いずれか1つがNであり、他がCHを示し；

20

Y^{a1} 、 Y^{a2} 、 Y^{a3} 及び Y^{a4} は、いずれか1つ又は2つがC - R^{a4} であり、他が同一又は相異なって、CH又はNを示し；

R^{a1} は、置換基を有していてもよい、N、S及びOから選ばれる1～4個のヘテロ原子を有する単環性又は二環性の不飽和複素環基を示し；

R^{a2} は、水素原子、置換基を有していてもよい炭素数1～6のアルキル基又は置換基を有していてもよい炭素数2～6のアルケニル基を示し；

R^{a3} は、シアノ基又は -CO - R^{a5} を示し；

R^{a4} は、同一又は相異なって、水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、置換基を有していてもよい炭素数1～6のアルキル基、炭素数2～6のアルケニル基、炭素数1～6のアルコキシ基、芳香族炭化水素基、-N(R^{a6})(R^{a7})、-S - R^{a8} 、又は -CO - R^{a9} を示し；

30

R^{a5} は、ヒドロキシル基を有していてもよいアミノ基、又は置換基を有していてもよいモノ - 若しくはジ - アルキルアミノ基を示し；

R^{a6} 及び R^{a7} は、同一又は相異なって、水素原子、置換基を有していてもよい炭素数1～6のアルキル基、炭素数1～6のハロゲノアルキル基、置換基を有していてもよい炭素数3～7のシクロアルキル基、置換基を有していてもよいアラルキル基、置換基を有していてもよい芳香族炭化水素基、置換基を有していてもよい飽和複素環基、又は置換基を有していてもよい不飽和複素環基を示すか、 R^{a6} と R^{a7} はそれらが結合する窒素原子と一緒に飽和複素環基を形成してもよく；

R^{a8} は、置換基を有していてもよい炭素数3～7のシクロアルキル基、又は置換基を有していてもよい芳香族炭化水素基を示し；

40

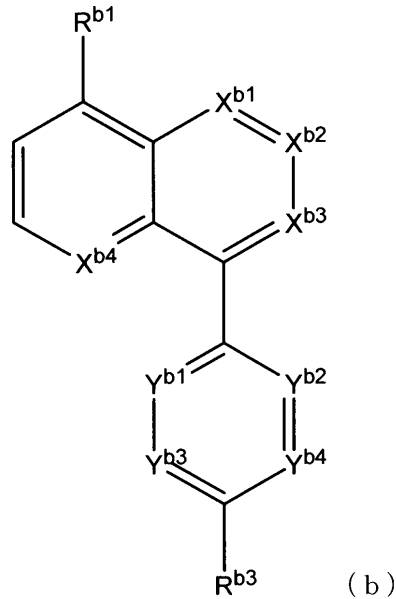
R^{a9} は、水素原子、ヒドロキシル基、ヒドロキシル基を有していてもよいアミノ基、又は置換基を有していてもよいモノ - 若しくはジ - アルキルアミノ基を示す。))

で表される化合物又はその塩、

一般式 (b) :

【 0 0 3 4 】

【化 2 E】



10

【 0 0 3 5】

(式中、 X^{b1} 、 X^{b2} 、 X^{b3} 及び X^{b4} は、少なくとも 1 つは N 又は N オキシドであり、他が同一又は相異なって C - R^{b2} を示し；

20

Y^{b1} 、 Y^{b2} 、 Y^{b3} 及び Y^{b4} は、いずれか 1 つ又は 2 つが C - R^{b4} であり、他が同一又は相異なって、CH 又は N を示し；

R^{b1} は置換基を有していてもよい、N、S 及び O から選ばれる 1 ~ 4 個のヘテロ原子を有する単環性又は二環性の不飽和複素環基を示し；

R^{b2} は水素原子、置換基を有していてもよい炭素数 1 ~ 6 のアルキル基、置換基を有していてもよい炭素数 3 ~ 7 のシクロアルキル基、置換基を有していてもよい炭素数 2 ~ 6 アルケニル基を示し；

R^{b3} は、水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、炭素数 1 ~ 6 のアルキル基、炭素数 1 ~ 6 のアルコキシ基、 $-CO-R^{b5}$ を示し；

30

R^{b4} は、水素原子、ハロゲン原子、炭素数 1 ~ 6 のアルキル基、炭素数 1 ~ 6 のアルコキシ基、 $-CO-R^{b6}$ 、 $-N(R^{b7})(R^{b8})$ 、又は $-S-R^{b9}$ を示し；

R^{b5} は、ヒドロキシル基、アミノ基、又は置換基を有していてもよい炭素数 1 ~ 6 のアルキルアミノ基を示し；

R^{b6} は、ヒドロキシル基、ヒドロキシル基を有していてもよいアミノ基、又は置換基を有していてもよい炭素数 1 ~ 6 のアルキルアミノ基を示し；

R^{b7} 及び R^{b8} は、同一又は相異なって、水素原子、置換基を有していてもよい炭素数 1 ~ 6 のアルキル基、置換基を有していてもよい炭素数 3 ~ 7 のシクロアルキル基、置換基を有していてもよい芳香族炭化水素基、置換基を有していてもよい飽和複素環基、又は置換基を有していてもよい不飽和複素環基を示すが、 R^{b7} と R^{b8} はそれらが結合する窒素原子と一緒にあって飽和複素環基を形成してもよく；

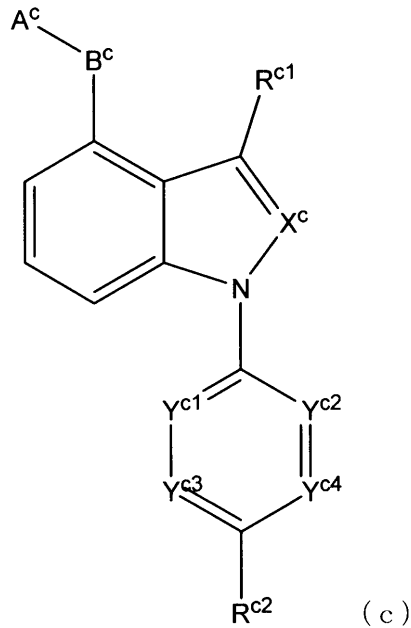
40

R^{b9} は、置換基を有していてもよい炭素数 3 ~ 7 のシクロアルキル基、又は置換基を有していてもよい芳香族炭化水素基を示す。))

で表される化合物又はその塩、あるいは一般式 (c) :

【 0 0 3 6】

【化 3 E】



10

【 0 0 3 7】

(式中、 X^c は、CH又はNを示し；

20

Y^{c1} 、 Y^{c2} 、 Y^{c3} 及び Y^{c4} は、いずれか1つ又は2つがC - R^{c3} 又はNであり、他がCHを示し；

A^c 及び B^c は、同一又は相異なって、置換基を有していてもよい、N、S及びOから選ばれる1~4個のヘテロ原子を有する単環性の不飽和複素環基を示し；

R^{c1} は水素原子、置換基を有していてもよい炭素数1~6のアルキル基、置換基を有していてもよい炭素数3~7のシクロアルキル基、置換基を有していてもよい炭素数2~6のアルケニル基を示し；

R^{c2} は、水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、 $-CO-R^{c4}$ を示し；

R^{c3} は、水素原子、ハロゲン原子、炭素数1~6のアルキル基、炭素数1~6のアルコキシ基、 $-CO-R^{c5}$ 、 $-N(R^{c6})(R^{c7})$ 、又は $-S-R^{c8}$ を示し；

30

R^{c4} 及び R^{c5} は、同一又は相異なって、ヒドロキシル基、アミノ基、又は炭素数1~6のアルキルアミノ基を示し；

R^{c6} 及び R^{c7} は、同一又は相異なって、水素原子、炭素数1~6のアルキル基、ヒドロキシル基を有していてもよい炭素数3~7のシクロアルキル基、芳香族炭化水素基、飽和複素環基、又は不飽和複素環基を示すか、 R^{c6} と R^{c7} はそれらが結合する窒素原子と一緒になって飽和複素環基を形成してもよく；

R^{c8} は、置換基を有していてもよい炭素数3~7のシクロアルキル基、又は置換基を有していてもよい芳香族炭化水素基を示す。))

で表される化合物又はその塩。

項 3 5 E .

40

一般式 (a) に記載の化合物又はその塩である、項 3 4 E に記載の化合物又はその塩。

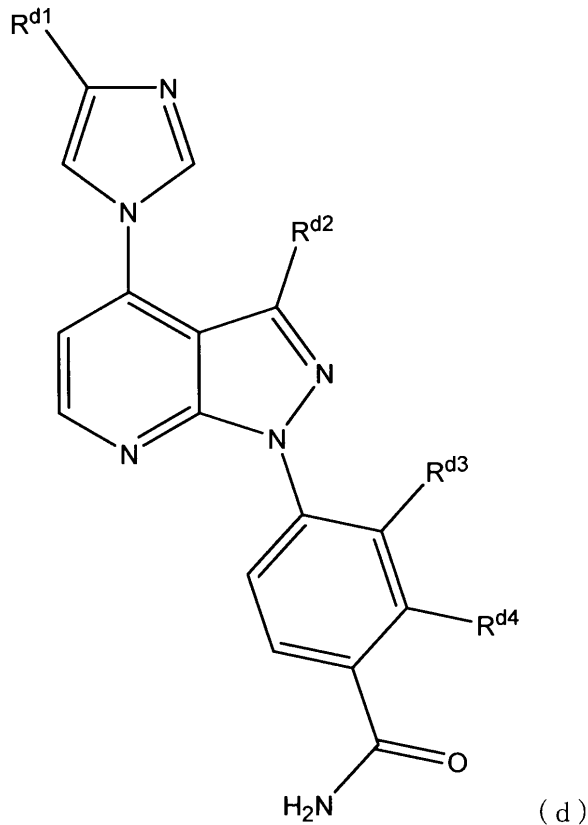
項 3 6 E .

下記一般式 (d) に記載の化合物又はその塩である、項 3 5 E に記載の化合物又はその塩；

一般式 (d) :

【 0 0 3 8】

【化 4 E】



10

20

【 0 0 3 9 】

(式中、 R^{d1} は、1H-ピラゾール-4-イル基、1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル基、1-エチル-1H-ピラゾール-4-イル基、1-イソプロピル-1H-ピラゾール-4-イル基、ピリジン-3-イル基、ピリジン-4-イル基、又はピリミジン-5-イル基を示し；

R^{d2} は、メチル基、エチル基、*n*-プロピル基、イソプロピル基、*n*-ブチル基、イソブチル基、*sec*-ブチル基、*tert*-ブチル基、トリフルオロメチル基を示し；

30

R^{d3} 及び R^{d4} は、 R^{d3} が水素原子を示し、且つ R^{d4} がメチル基、エチル基、*n*-プロピル基、アミノ基、メチルアミノ基 (CH_3NH-)、又はエチルアミノ基 (CH_3CH_2NH-) を示すか、あるいは、 R^{d4} が水素原子を示し、且つ R^{d3} がメチル基、エチル基、*n*-プロピル基、アミノ基、メチルアミノ基 (CH_3NH-)、又はエチルアミノ基 (CH_3CH_2NH-) を示す。)

で表される化合物又はその塩。

項 3 7 E .

配列番号 1 のアミノ酸配列からなる H S P 9 0 クラス A の F 1 3 8 に相当する部位に変異を有する H S P 9 0 ファミリータンパク質が、項 1 ~ 1 1 のいずれかに記載のタンパク質である、項 3 2 E ~ 3 6 E のいずれかに記載の化合物又はその塩。

40

項 3 8 E .

前記治療が、腫瘍の治療である項 3 2 E ~ 3 7 E のいずれかに記載の化合物又はその塩。

【 0 0 4 0 】

項 5 1 C .

配列番号 1 のアミノ酸配列からなる H S P 9 0 クラス A の F 1 3 8 に相当する部位に変異を有する H S P 9 0 ファミリータンパク質を発現した患者の神経変性疾患、腫瘍、自己免疫疾患又はウイルス感染の治療薬の製造における、項 3 1 ~ 3 8 のいずれかに記載の治療薬の使用。

項 5 2 C .

50

前記患者が、ゲルダナマイシン、17-AAG、17-DMAG、Ganetespi b (STA-9090)、Radiciacol、BIIB021、SNX-2112、SNX-5422、AT13387、IPI-504、IPI-493、KW-2478、DS-2248、XL888、CUDC-305 (Debio0932)、PU-H71、NVP-AUY922、HSP990又はMPC-3100に耐性である、項51Cに記載の使用。

項53C。

前記患者が、項1~11のいずれかに記載のタンパク質を発現した患者である、項51C又は52Cに記載の使用。

【0041】

10

項51E。

配列番号1のアミノ酸配列からなるHSP90 クラスAのF138に相当する部位に変異を有するHSP90ファミリータンパク質を発現した患者の神経変性疾患、腫瘍、自己免疫疾患又はウイルス感染の治療における使用のための、項31~38のいずれかに記載の治療薬。

項52E。

前記患者が、ゲルダナマイシン、17-AAG、17-DMAG、Ganetespi b (STA-9090)、Radiciacol、BIIB021、SNX-2112、SNX-5422、AT13387、IPI-504、IPI-493、KW-2478、DS-2248、XL888、CUDC-305 (Debio0932)、PU-H71、NVP-AUY922、HSP990又はMPC-3100に耐性である、項51Eに記載の治療薬。

20

項53E。

前記患者が、項1~11のいずれかに記載のタンパク質を発現した患者である、項51E又は52Eに記載の治療薬。

【発明の効果】

【0042】

本発明によれば、公知のHSP90阻害剤に耐性であるHSP90に対する阻害剤をスクリーニングすることができる。また、本発明により、公知のHSP90阻害剤に耐性であるHSP90に対する阻害活性を有する化合物も提供される。HSP90阻害剤は抗腫瘍剤として有用と考えられており、よって本発明により、公知のHSP90阻害剤に耐性である腫瘍患者を対象に特に有効な抗腫瘍剤や腫瘍治療方法も提供される。また、神経変性疾患、自己免疫疾患、ウイルス感染の治療剤や治療方法も提供される。さらには、本発明により、公知のHSP90阻害剤に耐性である患者を検査することができる。検査された患者は特に本発明の治療薬や治療方法による効果的な治療及び予後改善が見込まれ、これにより一層効果的なオーダーメイド医療を行うことも可能となる。

30

【図面の簡単な説明】

【0043】

【図1】X線共結晶構造解析により明らかにされた合成例1のヒト野生型HSP90 クラスAに対する結合様式を示す図である。

40

【図2】X線共結晶構造解析により明らかにされた合成例1のヒト野生型HSP90 クラスAに対する結合様式を示す図(図1の一部の拡大図)である。

【図3】X線共結晶構造解析により明らかにされた合成例1のヒト野生型HSP90 クラスAに対する結合様式を示す図(図1の一部の拡大図)である

【図4】X線共結晶構造解析により明らかにされた公知のHSP90阻害剤(NVP-AUY922)の結合様式を示す図である。

【図5】X線共結晶構造解析により明らかにされた公知のHSP90阻害剤(BIIB021)の結合様式を示す図である。

【図6】X線共結晶構造解析により明らかにされた公知のHSP90阻害剤(BIIB021)のヒト野生型HSP90 クラスAに対するの結合様式を示す図(図5の一部の拡大

50

大図)である。

【図7】X線共結晶構造解析により明らかにされた公知のHSP90阻害剤(ゲルダナマイシン)のヒト野生型HSP90クラスAに対するの結合様式を示す図である。

【図8】X線共結晶構造解析により明らかにされた、公知のHSP90阻害剤(BIIB021及びゲルダナマイシン)並びに合成例1の結合様式をマージした図である。

【発明を実施するための形態】

【0044】

本発明は、HSP90ファミリータンパク質であって、配列番号1のアミノ酸配列からなるHSP90クラスAのF138に相当する部位に変異を有するタンパク質を包含する。また、当該変異を含む、当該タンパク質の一部(好ましくはポリペプチド)も包含する。

10

【0045】

本明細書において、HSP90ファミリータンパク質とは、HSP90が、大腸菌や酵母から脊椎動物(哺乳動物を含む)に至るまで、自然界の多くの種に広く見られることから、これら各生物種におけるHSP90を包含する意味合いで用いられる。HSP90ファミリーに含まれるタンパク質としては、分子シャペロンタンパク質であって、他のタンパク質の機能的な構造の形成促進や保持、正しい会合の促進、不必要な凝集の抑制、分解からの保護、分泌の促進など多面的に機能する90kDa前後のタンパク質であれば、原核生物から高等生物まで種を問わず、特に制限はされないが、例えば、Gupta, R. S. (1995) *Phylogenetic analysis of the 90 kD heat shock family of protein sequences and an examination of the relationships among animals, plants, and fungi species. Mol. Biol. Evol.* 12: 1063-1073. に示されるものが挙げられる。本発明においては、特に、真核生物のHSP90が好ましく、動物のHSP90がより好ましく、脊椎動物のHSP90がさらに好ましく、脊椎哺乳動物のHSP90がよりさらに好ましく、齧歯類(例えばラット、マウス等)又は霊長類(例えば、サル、ヒト等)のHSP90がなお好ましく、ヒトのHSP90が特に好ましい。

20

【0046】

また、本明細書において、HSP90には、HSP90の機能を有する限り、HSP90タンパク質のアイソフォーム、スプライシングバリエーション、変異体(点変異、挿入変異、欠失変異を含む)、誘導体や、HSP90前駆体タンパク質から切断されたタンパク質、HSP90遺伝子と他の遺伝子とが融合して発現したタンパク質等も包含される。

30

【0047】

本明細書においてヒトHSP90のアミノ酸配列の特定の部位を示す場合は、上記アクセッション番号のアミノ酸配列に基づいて表記する。例えば、ヒトHSP90クラスA(アクセッション番号: NP_005339.3)のアミノ酸配列(配列番号1)における138番目のアミノ酸はフェニルアラニンであり、「F138」と表記する。なお、本明細書において、「HSP90クラスAのF138」とは、配列番号1のアミノ酸配列からなるHSP90クラスAのF138をいう。そして、本明細書において、「HSP90クラスAのF138と相当する部位」とは、配列番号1のアミノ酸配列からなるHSP90クラスAのF138と対応する部位をいう。この「部位」はアミノ酸であることが好ましい。

40

【0048】

また、HSP90ファミリータンパク質における、配列番号1のアミノ酸配列からなるHSP90クラスAのF138に相当する部位には、原核生物から高等生物まで、各生物種のHSP90のアイソフォーム、スプライシングバリエーション、変異体、誘導体や、HSP90前駆体タンパク質から切断されたタンパク質、HSP90遺伝子と他の遺伝子とが融合して発現したタンパク質等のアミノ酸配列において、配列番号1のアミノ酸配列からなるHSP90クラスAのF138に対応する部分が包含される。特に、HSP90

50

ファミリータンパク質における当該HSP90 クラスAのF138に相当する部位の具体例としては、配列番号1のアミノ酸配列からなるHSP90 クラスAのF138そのものの他、ヒトHSP90 クラスB (GenBankアクセッション番号NP_031381.2)のアミノ酸配列(配列番号2)における133番目のアミノ酸であるフェニルアラニン(F133)、ヒトHSP90 (GenBankアクセッション番号NP_003290.1)のアミノ酸配列(配列番号3)における199番目のアミノ酸であるフェニルアラニン(F199)等が好ましく挙げられる。なお、本明細書において、「HSP90 クラスBのF133」とは、配列番号2のアミノ酸配列からなるHSP90 クラスAのF133をいい、また、「HSP90 のF199」とは、配列番号3のアミノ酸配列からなるHSP90 のF199をいう。なお、「HSP90ファミリータンパク質における(配列番号1のアミノ酸配列からなる)HSP90 クラスAのF138に相当する部位」と、「HSP90ファミリータンパク質における(配列番号2のアミノ酸配列からなる)HSP90 クラスBのF133に相当する部位」や「HSP90ファミリータンパク質における(配列番号3のアミノ酸配列からなる)HSP90 のF199に相当する部位」は同義である。

10

20

30

40

50

【0049】

また、単に「HSP90 クラスA」、「HSP90 クラスB」、「HSP90 」などといった記載は、特定のHSP90を指すものである。上記の通りHSP90にはHSPHSP90タンパク質のアイソフォーム、スプライシングバリエーション、変異体(点変異、挿入変異、欠失変異を含む)、誘導体や、HSP90前駆体タンパク質から切断されたタンパク質、HSP90遺伝子と他の遺伝子とが融合して発現したタンパク質等も包含される(これらのタンパク質は、特にHSP90の機能を有することが好ましい)ので、例えば、「HSP90 クラスA」には、HSP90 クラスAタンパク質のアイソフォーム、スプライシングバリエーション、変異体(点変異、挿入変異、欠失変異を含む)、誘導体や、HSP90 クラスA前駆体タンパク質から切断されたタンパク質、HSP90 クラスA遺伝子と他の遺伝子とが融合して発現したタンパク質等も包含される。

【0050】

配列番号1のアミノ酸配列からなるHSP90 クラスAのF138に相当する部位に変異を有するHSP90ファミリータンパク質としては、当該部位に本来存する(すなわち、野生型の当該部位に存在する)アミノ酸が異なる変異を有するものが好ましい。例えば、当該部位に本来存するアミノ酸がそれ以外のアミノ酸へ置換された、又は欠失した、あるいは当該部位への他のアミノ酸が付加あるいは挿入された構造を有するHSP90タンパク質が挙げられる。当該部位に本来存するアミノ酸がフェニルアラニンであるHSP90において、当該部位に変異を有するものが好ましい。なお、当該部位に変異は、好ましくは置換、欠失、付加、又は挿入であり、より好ましくは置換である。また、置換、欠失、付加、又は挿入が組み合わされた変異であってもよい。このような置換、欠失、付加、又は挿入されるアミノ酸数は、最も変異アミノ酸数が少なくなるように数えた際に、好ましくは1~20、より好ましくは1~10、さらに好ましくは1~5、よりさらに好ましくは1、2又は3である。最も好ましい当該変異は、1アミノ酸置換である。

【0051】

変異アミノ酸としては、当該部位に本来存するアミノ酸以外であれば、特に制限はされないが、例えばグリシン(G)、アラニン(A)、バリン(V)、ロイシン(L)、イソロイシン(I)、セリン(S)、トレオニン(T)、システイン(C)、メチオニン(M)、アスパラギン(N)、グルタミン(Q)、プロリン(P)、フェニルアラニン(F)、チロシン(Y)、トリプトファン(W)、アルギニン(R)、アスパラギン酸(D)、グルタミン酸(E)、ヒスチジン(H)、及びリシン(K)の20種のアミノ酸が好ましく挙げられる(各アミノ酸名の後ろの大文字アルファベットはアミノ酸の一文字表記を示す)。)。例えば、当該部位に本来存するアミノ酸がフェニルアラニンである場合には、フェニルアラニン以外のアミノ酸であることが好ましく、上記20種のアミノ酸からフェニルアラニンを除いた19種のアミノ酸のいずれかであることがより好ましい。なお、例え

ば F 1 3 8 が他のアミノ酸に変異した場合、F 1 3 8 の後に変異アミノ酸を記載して表す。例えば、変異ロイシンに変異した場合は、「F 1 3 8 L」と記載される。

【 0 0 5 2 】

また、本発明には、配列番号 1 のアミノ酸配列からなる H S P 9 0 クラス A の F 1 3 8 に相当する部位に変異を有する H S P 9 0 ファミリータンパク質において、前記 F 1 3 8 に相当する部位の変異以外に、さらに 1 又は複数個のアミノ酸が置換、欠失、付加、若しくは挿入されたタンパク質も包含される。ここでの置換、欠失、付加、又は挿入されるアミノ酸数は、最も変異アミノ酸数が少なくなるように数えた際に、好ましくは 1 ~ 8 0、より好ましくは 1 ~ 6 0、さらに好ましくは 1 ~ 4 0、よりさらに好ましくは 1 ~ 2 0、なお好ましくは 1 ~ 1 0、特に好ましくは 1 ~ 5、最も好ましくは 1、2 又は 3 である。

10

【 0 0 5 3 】

このようなタンパク質の好ましい一態様として、配列番号 1 のアミノ酸配列からなる H S P 9 0 クラス A の F 1 3 8 に相当する部位に変異を有する H S P 9 0 ファミリータンパク質において、公知の有用なペプチドが付加されたタンパク質が例示できる。当該公知の有用なペプチドとしては、例えば、タグペプチドやリンカーペプチド、シグナルペプチド等が例示できる。当該リンカーペプチドは、特に制限されず、適宜設定することができる。また、公知のリンカーペプチドを用い得る。当該タグペプチドとしては、公知のものを用いることができる。例えば H i s タグや F L A G タグが好ましく例示される。また、シグナルペプチドも、公知のシグナルペプチドを用いることができる。このようなペプチドは、1 種単独で又は 2 種以上を組み合わせ付加されていてもよい。なお、当該公知の有用なペプチド付加されたタンパク質において、他に更に置換、欠失、付加、又は挿入がなされていてもよい。

20

【 0 0 5 4 】

なお、このような、配列番号 1 のアミノ酸配列からなる H S P 9 0 クラス A の F 1 3 8 に相当する部位に変異を有する H S P 9 0 ファミリータンパク質において、当該変異部位以外に、さらに 1 又は複数個のアミノ酸が置換、欠失、付加、若しくは挿入されたタンパク質は、当該特定の H S P 9 0 ファミリータンパク質において前記 F 1 3 8 に相当する部位の変異が無いアミノ酸配列からなるタンパク質と比べて、少なくとも 1 種の公知の H S P 9 0 阻害剤との結合能が低下したタンパク質であることが好ましい。

30

【 0 0 5 5 】

配列番号 1 のアミノ酸配列からなる H S P 9 0 クラス A の F 1 3 8 に相当する部位に変異を有する H S P 9 0 ファミリータンパク質又はその一部の具体例としては、

(i - 1) H S P 9 0 クラス A において、配列番号 1 のアミノ酸配列からなる H S P 9 0 クラス A の F 1 3 8 に相当するアミノ酸に変異を有する H S P 9 0 クラス A タンパク質、

(i - 2) 配列番号 1 のアミノ酸配列からなる H S P 9 0 クラス A において、F 1 3 8 に変異を有する、(i - 1) に記載の H S P 9 0 クラス A タンパク質、

(i - 3) 変異が、アミノ酸の置換、欠失、付加、又は挿入である、(i - 1) 又は (i - 2) に記載の H S P 9 0 クラス A タンパク質、

40

(i - 4) 上記 (i - 1) ~ (i - 3) のいずれかに記載の H S P 9 0 クラス A タンパク質のアミノ酸配列において、前記 F 1 3 8 に相当するアミノ酸の変異以外の部位に、1 又は複数個のアミノ酸が置換、欠失、付加、若しくは挿入されたアミノ酸配列からなるタンパク質、

(i - 5) 少なくとも 1 種の公知の H S P 9 0 阻害剤との結合能が、配列番号 1 のアミノ酸配列からなる H S P 9 0 クラス A に比べて低下した (i - 4) に記載のタンパク質、

(i i - 1) H S P 9 0 クラス B において、配列番号 2 のアミノ酸配列からなる H S P 9 0 クラス B の F 1 3 3 に相当するアミノ酸に変異を有する H S P 9 0 クラス B タンパク質、

50

(i i - 2) 配列番号 2 のアミノ酸配列からなる H S P 9 0 クラス B において、 F 1 3 3 に変異を有する、 (i i - 1) に記載の H S P 9 0 クラス B タンパク質。

(i i - 3) 変異が、アミノ酸の置換、欠失、付加、又は挿入である、 (i i - 1) 又は (i i - 2) に記載の H S P 9 0 クラス B タンパク質、

(i i - 4) 上記 (i i - 1) ~ (i i - 3) のいずれかに記載の H S P 9 0 クラス B タンパク質のアミノ酸配列において、前記 F 1 3 3 に相当するアミノ酸の変異以外の部位に、 1 又は複数個のアミノ酸が置換、欠失、付加、若しくは挿入されたアミノ酸配列からなるタンパク質、

(i i - 5) 少なくとも 1 種の公知の H S P 9 0 阻害剤との結合能が、配列番号 2 のアミノ酸配列からなる H S P 9 0 クラス B に比べて低下した (i i - 4) に記載のタンパク質、

(i i i - 1) H S P 9 0 において、配列番号 3 のアミノ酸配列からなる H S P 9 0 の F 1 9 9 に相当するアミノ酸に変異を有する H S P 9 0 タンパク質、

(i i i - 2) 配列番号 3 のアミノ酸配列からなる H S P 9 0 において、 F 1 9 9 に変異を有する、 (i i i - 1) に記載の H S P 9 0 タンパク質、

(i i i - 3) 変異が、アミノ酸の置換、欠失、付加、又は挿入である、 (i i i - 1) 又は (i i i - 2) に記載の H S P 9 0 タンパク質、

(i i i - 4) 上記 (i i i - 1) ~ (i i i - 3) のいずれかに記載の H S P 9 0 タンパク質のアミノ酸配列において、前記 F 1 9 9 に相当するアミノ酸の変異以外の部位に、 1 又は複数個のアミノ酸が置換、欠失、付加、若しくは挿入されたアミノ酸配列からなるタンパク質、

(i i i - 5) 少なくとも 1 種の公知の H S P 9 0 阻害剤との結合能が、配列番号 3 のアミノ酸配列からなる H S P 9 0 に比べて低下した (i i i - 4) に記載のタンパク質、

(i v - 1) 配列番号 4 のアミノ酸配列の 1 3 7 番目のアミノ酸に変異を有するタンパク質、

(i v - 2) 変異がアミノ酸の置換、欠失、付加、又は挿入である、 (i v - 1) に記載のタンパク質、

(i v - 3) 上記 (i v - 1) 又は (i v - 2) に記載のタンパク質のアミノ酸配列において、配列番号 4 のアミノ酸配列の 1 3 7 番目のアミノ酸の変異以外に、 1 又は複数個のアミノ酸が置換、欠失、付加、若しくは挿入されたアミノ酸配列からなるタンパク質、あるいは

(i v - 4) 少なくとも 1 種の公知の H S P 9 0 阻害剤との結合能が配列番号 4 のアミノ酸配列からなるタンパク質に比べて低下した (i v - 3) に記載のタンパク質である、タンパク質又はその一部が例示される。

【 0 0 5 6 】

また、

(i) 配列番号 9 のアミノ酸配列からなる H S P 9 0 クラス A タンパク質、

(i i) 配列番号 1 0 のアミノ酸配列からなる H S P 9 0 クラス B タンパク質、

(i i i) 配列番号 1 1 のアミノ酸配列からなる H S P 9 0 タンパク質、又は

(i v) 配列番号 1 2 のアミノ酸配列からなるタンパク質

も例示される。

【 0 0 5 7 】

なお、配列番号 9 ~ 1 2 における X a a は、上記 2 0 種のアミノ酸からフェニルアラニンを除いた 1 9 種のアミノ酸のいずれかを示す。

【 0 0 5 8 】

また、上記例示したタンパク質又はその一部は、さらに、 H S P 9 0 の機能を有することが好ましい。なお、 (i - 1) ~ (i - 5) 、 (i i - 1) ~ (i i - 5) 、 (i i i - 1) ~ (i i i - 5) 、 (i) 、 (i i) 、 (i i i) は、配列番号 1 のアミノ酸配列からなる H S P 9 0 クラス A の F 1 3 8 に相当する部位に変異を有する H S P 9 0 ファ

10

20

30

40

50

ミリータンパク質の例示であり、(iv-1)~(iv-5)、(iv)は当該タンパク質の一部の例示である。

【0059】

また、公知のHSP90阻害剤としては、例えばゲルダナマイシン、17-AAG、17-DMAG、Ganetespib(STA-9090)、Radicicol、BIIB021、SNX-2112、SNX-5422、AT13387、IPI-504、IPI-493、KW-2478、DS-2248、XL888、CUDC-305(Debio0932)、PU-H71、NVP-AUY922、HSP990、MPC-3100等が挙げられる。特に、ゲルダナマイシン、NVP-AUY922、17-AAG、BIIB021、SNX-2112が好ましく挙げられる。

10

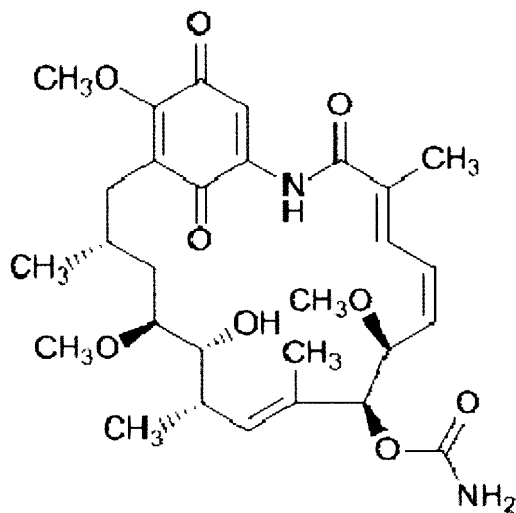
【0060】

本明細書において「少なくとも1種の公知のHSP90阻害剤」とは、上記例示の公知のHSP90阻害剤からなる群より選択される少なくとも1種のHSP90阻害剤であり、好ましくは、ゲルダナマイシン、NVP-AUY922、17-AAG、BIIB021、及びSNX-2112からなる群より選択される、少なくとも1種のHSP90阻害剤である。以下にこれら公知のHSP90阻害剤のうちいくつかの構造式を示す。

【0061】

【化5】

<ゲルダナマイシン>



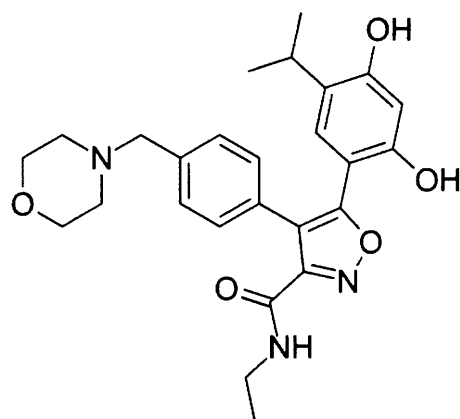
20

30

【0062】

【化6】

<NVP-AUY922>



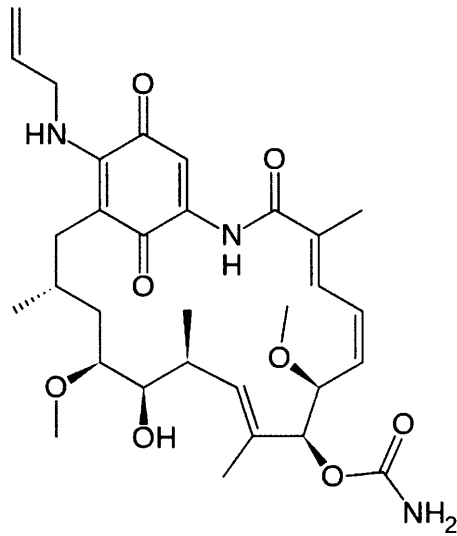
40

【0063】

50

【化7】

<17-AAG>

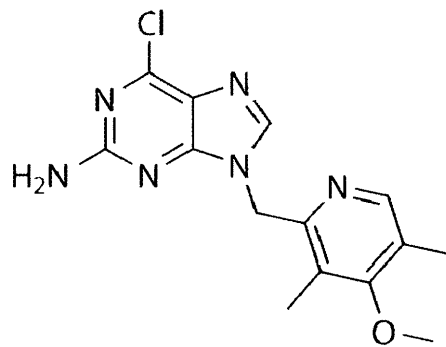


10

【0064】

【化8】

<BIIB021>

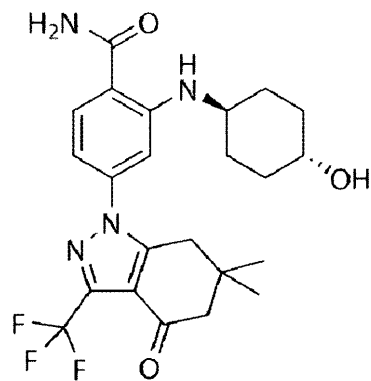


30

【0065】

【化9】

<SNX-2112>



40

【0066】

なお、各タンパク質とHSP90阻害剤との結合能は、蛍光標識した公知のHSP90阻害物質が各HSP90ファミリータンパク質に結合した際の蛍光強度と、比較対象とする野生型タンパク質に結合した際の蛍光強度とを比較することで測定することが挙げられるが、これらの方法に限定するものではない。少なくともいずれか1の方法により結合能

50

が低下していることが測定されれば、本発明においてHSP90阻害剤との結合能が低下しているといえる。

【0067】

より具体的には、例えば、HSP90のN末端ドメインのうち9番目～236番目を利用して、競合アッセイを行うことができる(Anal. Biochem. 350 (2006) 202-213)。これは、HSP90タンパク質のうち、公知のHSP90阻害物質が結合することが知られているN末端ドメインのATPポケット周辺をあらわす。

【0068】

別の例として、HSP90がATPを利用してタンパク質のフォールディングを行うという機能を利用したアッセイ方法も挙げられる。

10

【0069】

更に別の例として、HSP90の機能である変性したタンパク質のリフォールディング能について測定するHSP90-dependent refolding assayが挙げられる。このアッセイにおいては、フォールドされていないタンパク質はフォールドされたタンパク質に比べより多くの疎水性表面を露出していることを利用して、疎水性表面に結合する蛍光色素を用いて蛍光シグナル強度を測定することで、HSP90としての機能を評価する(Bioorg Med Chem. 2007 March 1; 15(5): 1939-1946.)。

【0070】

また、更に別の例としては、HSP90の持つATPase活性によりATPの加水分解による生成物の量を測定するATPase assayが挙げられる(J. Biomol Screen 2010 15: 279)。なお、HSP90のATPase活性についてはyeast HSP90においてN末端ドメインの最初の16残基を欠させた場合も活性を保つという報告がある(J. Biol. Chem. 2002, 277: 44905-44910)。

20

【0071】

これらHSP90阻害剤の評価にあたっては、HSP90タンパク質の全長を有している必要はなく、好ましくは9番目～236番目を含んでいることが望ましい。

【0072】

また、本発明は、上記のタンパク質又はその一部をコードする核酸、及び当該核酸の塩基配列と類似する塩基配列を有する核酸も包含する。核酸の塩基について説明する場合には、Aはアデニンを、Tはチミンを、Gはグアニンを、Cはシトシンを、Uはウラシルを示す。本発明の核酸はポリヌクレオチド(DNA又はRNA)であることが好ましい。特に制限はされないが、DNAは好ましくcDNAであり得、また、RNAは好ましくmRNAであり得る。本発明の核酸として好ましい具体例を、次に挙げる。

30

(i-a) 配列番号5の塩基配列の412～414番目の塩基配列がフェニルアラニン以外のアミノ酸をコードする配列へと変異した塩基配列からなるDNA、又は当該DNAの塩基配列のTがUへ置換した塩基配列からなるRNAである、ポリヌクレオチド、

(i-b) (i-a)のポリヌクレオチドの一部又は複数部からなるHSP90 クラスA遺伝子スプライシングバリエーションをコードするポリヌクレオチド。

40

(i-c) (i-a)又は(i-b)のポリヌクレオチドの塩基配列と相補的な塩基配列からなるポリヌクレオチドと、ストリンジェントな条件でハイブリダイズし、且つ、少なくとも1種の公知のHSP90阻害剤との結合能がHSP90 クラスAに比べて低下したタンパク質をコードするポリヌクレオチド、

(i-d) (i-a)又は(i-b)のポリヌクレオチドの塩基配列と80%以上の同一性を有する塩基配列を含み、且つ、少なくとも1種の公知のHSP90阻害剤との結合能がHSP90 クラスAに比べて低下したタンパク質をコードするポリヌクレオチド、

(ii-a) 配列番号6の塩基配列の397～399番目の塩基配列がフェニルアラニン以外のアミノ酸をコードする配列へと変異した塩基配列からなるDNA、又は当該DN

50

Aの塩基配列のTがUへ置換した塩基配列からなるRNAである、ポリヌクレオチド、
(ii-b) (ii-a)のポリヌクレオチドの一部又は複数部からなるHSP90
クラスB遺伝子スプライシングバリエーションをコードするポリヌクレオチド。

(ii-c) (ii-a)又は(ii-b)のポリヌクレオチドの塩基配列と相補的な
塩基配列からなるポリヌクレオチドと、ストリンジェントな条件でハイブリダイズし、且
つ、少なくとも1種の公知のHSP90阻害剤との結合能がHSP90 クラスBに比
べて低下したタンパク質をコードするポリヌクレオチド、

(ii-d) (ii-a)又は(ii-b)のポリヌクレオチドの塩基配列と80%以
上の同一性を有する塩基配列を含み、且つ、少なくとも1種の公知のHSP90阻害剤と
の結合能がHSP90 クラスBに比べて低下したタンパク質をコードするポリヌクレオ
チド、

(iii-a) 配列番号7の塩基配列の598~600番目の塩基配列がフェニルアラ
ニン以外のアミノ酸をコードする配列へと変異した塩基配列からなるDNA、又は当該D
NAの塩基配列のTがUへ置換した塩基配列からなるRNAである、ポリヌクレオチド、
(iii-b) (iii-a)のポリヌクレオチドの一部又は複数部からなるHSP9
0 遺伝子スプライシングバリエーションをコードするポリヌクレオチド。

(iii-c) (iii-a)又は(ii-b)のポリヌクレオチドの塩基配列と相
補的な塩基配列からなるポリヌクレオチドと、ストリンジェントな条件でハイブリダイズ
し、且つ、少なくとも1種の公知のHSP90阻害剤との結合能がHSP90 に比べて
低下したタンパク質をコードするポリヌクレオチド、

(iii-d) (iii-a)又は(ii-b)のポリヌクレオチドの塩基配列と8
0%以上の同一性を有する塩基配列を含み、且つ、少なくとも1種の公知のHSP90阻
害剤との結合能がHSP90 に比べて低下したタンパク質をコードするポリヌクレオチ
ド、

(iv-a) 配列番号8の塩基配列の409~411番目の塩基配列がフェニルアラ
ニン以外のアミノ酸をコードする配列へと変異した塩基配列からなるDNA、又は当該D
NAの塩基配列のTがUへ置換した塩基配列からなるRNAである、ポリヌクレオチド、

(iv-b) (i-a)のポリヌクレオチドの塩基配列と相補的な塩基配列からなるポ
リヌクレオチドと、ストリンジェントな条件でハイブリダイズし、且つ、少なくとも1種
の公知のHSP90阻害剤との結合能が配列番号4のアミノ酸配列からなるタンパク質に
比べて低下したタンパク質をコードするポリヌクレオチド、又は

(iv-c) (i-a)のポリヌクレオチドの塩基配列と80%以上の同一性を有する
塩基配列を含み、且つ、少なくとも1種の公知のHSP90阻害剤との結合能が配列番号
4のアミノ酸配列からなるタンパク質に比べて低下したタンパク質をコードするポリヌ
クレオチド

等が挙げられる。

【0073】

ここでの、「フェニルアラニン以外のアミノ酸をコードする配列」は、フェニルアラ
ニン以外をコードするコドン(DNAの場合、コドンにおいてUはTに読み替える)であり
、終始コドン以外のコドンであることが好ましい。また、コドンは真核生物のコドンとし
て知られているものであればよく、典型的には次の表に示すものである。

【0074】

10

20

30

40

【表 1】

Ala/ A	アラニン GCU, GCC, GCA, GCG	Leu/ L	ロイシン UUA, UUG, C UU, CUC, CU A, CUG
Arg/ R	アルギニン CGU, CGC, CGA, CGG, AGA, AGG	Lys/ K	リジン AAA, AAG
Asn/ N	アスパラギン AAU, AAC	Met/ M	メチオニン AUG
Asp/ D	アスパラギン酸 GAU, GAC	Phe/ F	フェニルアラニン UUU, UUC
Cys/ C	システイン UGU, UGC	Pro/ P	プロリン CCU, CCC, C CA, CCG
Gln/ Q	グルタミン CAA, CAG	Ser/ S	セリン UCU, UCC, U CA, UCG, AG U, AGC
Glu/ E	グルタミン酸 GAA, GAG	Thr/T	スレオニン ACU, ACC, A CA, ACG
Gly/ G	グリシン GGU, GGC, GGA, GGG	Trp/ W	トリプトファン UGG
His/ H	ヒスチジン CAU, CAC	Tyr/Y	チロシン UAU, UAC
Ile/I	イソロイシン AUU, AUC, AUA	Val/ V	バリン GUU, GUC, G UA, GUG
開始	AUG, (AU A), (GUG)	終止	UAG, UGA, U AA

10

20

30

40

【0075】

また、本明細書において、ストリンジентな条件でハイブリダイズするとは、0.1% SDSを含む2×SSC中、50℃でハイブリダイズし、0.1% SDSを含む1×SSC中、60℃での洗浄によっても脱離しないことをいう。

【0076】

本発明のタンパク質や核酸は、公知の方法により製造することができる。例えば、核酸は、HSP90をコードするDNAを生物から抽出し、これを人為的に変異させて製造し

50

ても良いし、化学合成してもよい。特に制限されないが、例えば、人為的に変異させる方法としては、サイトスペシフィック・ミュータゲネシス [*Methods in Enzymology*, 154, 350, 367-382 (1987); 同100, 468 (1983); *Nucleic Acids Res.*, 12, 9441 (1984); 続生化学実験講座1「遺伝子研究法II」、日本生化学会編, p105 (1986)] などの遺伝子工学的な手法; リン酸トリエステル法、リン酸アミダイト法などの化学合成手段 [*J. Am. Chem. Soc.*, 89, 4801 (1967); 同91, 3350 (1969); *Science*, 150, 178 (1968); *Tetrahedron Lett.*, 22, 1859 (1981); 同24, 245 (1983)] およびそれらの組合せ方法が例示できる。また、例えば、ホスホルアミダイト法またはホストリエステル法によって化学合成することができ、市販されている自動オリゴヌクレオチド合成装置を利用して合成することもできる。

10

【0077】

また、本発明は、配列番号1のアミノ酸配列からなるHSP90 クラスAのF138に相当する部位に変異を有するHSP90ファミリータンパク質を認識する抗体も包含する。当該抗体は、モノクローナル抗体、ポリクローナル抗体のいずれであってもよく、また、抗原認識部位を有する抗体フラグメント(例えばF(ab)やF(ab')₂、ラクダ科動物のsdAb、ファージディスプレイにより作成されたペプチド等)であってもよい。また、当該抗体は特異的に当該タンパク質を認識する抗体であることが好ましい。

20

【0078】

このような抗体としては、上記項10に記載のタンパク質を認識する抗体が好ましく例示できる。

【0079】

特に(- 1) HSP90 クラスAにおいて、配列番号1のアミノ酸配列からなるHSP90 クラスAのF138に相当するアミノ酸に変異を有するHSP90 クラスAタンパク質を特異的に認識する抗体、

(- 1) HSP90 クラスBにおいて、配列番号2のアミノ酸配列からなるHSP90 クラスBのF133に相当するアミノ酸に変異を有するHSP90 クラスBタンパク質を特異的に認識する抗体、

(- 1) HSP90 において、配列番号3のアミノ酸配列からなるHSP90 のF199に相当するアミノ酸に変異を有するHSP90 タンパク質を特異的に認識する抗体、又は

30

(- 1) 配列番号12のアミノ酸配列からなるタンパク質を特異的に認識する抗体が好ましい。中でも、

(- 2) エピトープに前記変異部位を含む、(- 1) に記載の抗体、

(- 2) エピトープに前記変異部位を含む、(- 1) に記載の抗体、

(- 2) エピトープに前記変異部位を含む、(- 1) に記載の抗体、又は

(- 2) エピトープに配列番号12におけるXaaの部位を含む、(- 1) に記載の抗体

40

が好ましい。

【0080】

このような抗体は、例えば、配列番号1のアミノ酸配列からなるHSP90 クラスAのF138に相当する部位に変異を有するHSP90ファミリータンパク質(又は、当該変異部位を含む当該タンパク質の一部のポリペプチド)を抗原(免疫原)として、公知の方法により製造することができる。免疫原として用いる際、完全Freund 又はリビドA等のアジュバントと共に用いてもよい。例えば、免疫原を齧歯類、家兎やニワトリ等に免疫原を皮下注射し、3-4日おきに追加免疫を数回行い、最終免疫後、1週間後に採血を行い、ポリクローナル抗体を精製することができる。また、例えば、数匹の齧歯類(マウスなど)に免疫原を腹腔内投与し、3-4日おきに追加免疫を数回行い、最終免疫後、1週間後に採血を行い、ELISA法で血清の抗体力価を測定し、力価の最も高いマウ

50

スを選び、当該マウスより脾細胞を抽出し、ミエローマ細胞とPEG（ポリエチレングリコール）法などで細胞融合させ、ハイブリドーマ選択培地（HAT培地）にて培養し、ハイブリドーマを選択し、陽性クローンのスクリーニング、クローニング、抗体価の測定等を行って、目的のモノクローナル抗体を産生するハイブリドーマを選択することができる。

【0081】

本発明の抗体は、下述するように、HSP90ファミリータンパク質において配列番号1のアミノ酸配列からなるHSP90クラスAのF138に相当する部位の変異の有無を検出するため等に用いることができるほか、当該変異を有するHSP90の阻害剤として用いることもできる。特に当該変異部位に結合する抗体（例えば上記（-2）～（-2）に記載の抗体）については、当該阻害剤として好ましい。このため、当該抗体は、下述する本発明の治療薬の有効成分として用いることもできる。

10

【0082】

また、本発明は、HSP90ファミリータンパク質をコードする塩基配列であって、配列番号1のアミノ酸配列からなるHSP90クラスAのF138に相当する部位に変異を有する塩基配列からなる核酸を認識するためのプローブ又はプライマーも包含する。好ましくは、上記の各核酸（例えば項12、13a～13cのいずれかに記載の核酸）を認識するためのプローブ又はプライマーも包含する。なお、ここでの、「F138に相当する部位に変異を有する塩基配列」とは、好ましくは、F138に相当するアミノ酸をコードする3塩基において、野生型のアミノ酸（好ましくはフェニルアラニン）とは異なるアミノ酸をコードする塩基変異を有する塩基配列をいう。

20

【0083】

このようなプローブとしては、これらのポリヌクレオチドとストリンジェントな条件下でハイブリダイズする核酸からなるプローブが好ましい。なお、当該プローブは、好ましくは核酸（例えばDNA、RNA、PNA等）である。また、当該プローブで検出する核酸は、配列番号1のアミノ酸配列からなるHSP90クラスAのF138に相当する部位に変異を有することから、当該変異を高感度で検出できる構成を有するポリヌクレオチドであることが好ましい。このような構成としては、例えば一塩基多型（SNPs）を検出するためのプローブに採用されている公知の構成が挙げられる。このような構成を有するポリヌクレオチドとしては、具体的には、5'側を蛍光物質（例えばFAMやVIC）で、3'側を当該蛍光物質のクエンチャーで修飾したオリゴヌクレオチドが好ましく例示できる。当該オリゴヌクレオチド中には、変異部位と相補的ではない塩基が含まれる。このような構成のプローブはTaqMan（登録商標）プローブとして知られている。また、このようなプライマーとしては、変異部位をシークエンスするためのシークエンスプライマーや、あるいはPCRプライマーが好ましく挙げられる。プライマーは、上記プローブと同様に、配列番号1のアミノ酸配列からなるHSP90クラスAのF138に相当する部位に変異を高感度で検出できる構成を有するポリヌクレオチドであることが好ましい。例えば、シークエンスプライマーとしては、当該変異部位をシークエンス可能なプライマーが挙げられる。また例えば、PCRプライマーとしては、3'末端が当該変異部位に対応するようハイブリダイズする塩基配列からなり、且つ3'末端が当該塩基と相補的ではない塩基であるプライマーが好ましく例示される。このようなプライマーは、条件によってはPCRにおいて塩基鎖を伸張させないことから、PCRによる増幅の有無によって、変異を検出することができる。フォワードプライマーとリバースプライマーのうち、いずれか一方当該構成を有するプライマーとしたPCRプライマーセットが好ましい。なお、以上のプローブ及びプライマーは例示であり、本発明はこれらに制限されない。

30

40

【0084】

本発明は、HSP90（好ましくは、配列番号1のアミノ酸配列からなるHSP90クラスAのF138に相当する部位に変異を有するHSP90ファミリータンパク質）の阻害物質のスクリーニング方法も提供する。

【0085】

50

当該スクリーニング方法は、配列番号1のアミノ酸配列からなるHSP90 クラスAのF138に相当する部位に変異を有するHSP90ファミリータンパク質に対して被験物質を適用すること、並びに、当該HSP90ファミリータンパク質の活性、又は、当該HSP90ファミリータンパク質と適用した被験物質との結合活性、を測定することを含む。被験物質適用後に、当該HSP90ファミリータンパク質の活性が低くなるか、あるいは、当該HSP90ファミリータンパク質と適用した被験物質との結合活性が、変異を有さない当該HSP90ファミリータンパク質に同じ被験物質を適用した場合の結合活性より大きい場合に、その被験物質を目的の阻害物質として選抜できる。

【0086】

当該方法で測定する、HSP90ファミリータンパク質の活性としては、公知のHSP90の活性であれば制限はされない。例えば、測定の容易さの点でATP分解活性を好ましく例示できる。当該活性は公知の方法により測定することができる。例えば、ATP分解活性であれば、ATP → ADP + Piの加水分解反応で生ずる無機リン酸(Pi)を定量することにより、測定できる(Pi量が多いほど、活性が高い)。

10

【0087】

また、当該方法で測定する、HSP90ファミリータンパク質と適用した被験物質との結合活性は、例えば、蛍光標識した公知のHSP90阻害物質がHSP90ファミリータンパク質に結合した際の蛍光強度を指標として、この系に被験物質を加えた際にどの程度蛍光強度が低下するかを測定することにより、求めることができる(蛍光強度が低下するほど被験物質の結合活性は高い)。ここで用いる公知のHSP90阻害物質としては、上記の公知のHSP90阻害剤が好ましく例示でき、ゲルダナマイシン、NVPAUY922、17-AGA、BIIB021、又はSNX-2112がより好ましく、ゲルダナマイシンがさらに好ましい。蛍光標識としては、用いる公知のHSP90阻害物質によって適宜公知の蛍光標識を選択して用いることができ、例えば各種CyDyeが挙げられるが、特に制限はされない。

20

【0088】

配列番号1のアミノ酸配列からなるHSP90 クラスAのF138に相当する部位に変異を有するHSP90ファミリータンパク質としては、例えば上記項1~11(好ましくは項10又は11)に記載の各タンパク質又はその一部を用い得る。これらタンパク質又はその一部は、更に、HSP90の機能を有することが好ましい。

30

【0089】

また、当該スクリーニング方法では、精製した、配列番号1のアミノ酸配列からなるHSP90 クラスAのF138に相当する部位に変異を有するHSP90ファミリータンパク質に対して、被験物質を適用してよいし、あるいはまた、該タンパク質を発現した細胞に対して被験物質を適用してもよい。また、当該細胞に被験物質を適用する場合においては、被験物質適用後の当該細胞の増殖抑制率又は減少率により、HSP90ファミリータンパク質の活性を測定してもよい。これは、HSP90が分子シャペロンとして関与するタンパク質の多くは細胞成長に関わっており、このためHSP90の活性が阻害されると、細胞の増殖は抑制され、あるいは死滅していくこととなるからである。

40

【0090】

さらに、当該細胞は、培養細胞であってもよいし、動物(例えばマウス、ラット、ウサギ、サルなど)に移植された移植細胞であってもよい。また、当該細胞は、好ましくは腫瘍細胞であり得る。なお、移植細胞は、生体内部へ移植された細胞であっても、外部(表皮)へ移植された細胞であってもよい。なお、移植細胞は、被移植動物と同種由来の細胞であることが好ましい。

【0091】

培養細胞の場合には、例えば培地に被験物質を加えることで、被験物質を適用することができる。また、移植細胞の場合には、移植細胞に直接被験物質を適用することができる。あるいは、当該細胞が移植されている動物に投与(例えば経口投与、静脈投与など)することにより、被験物質を適用することもできる。

50

【0092】

配列番号1のアミノ酸配列からなるHSP90 クラスAのF138に相当する部位に変異を有するHSP90ファミリータンパク質は、当該タンパク質をコードするポリヌクレオチド(例えば上記(i-a)~(i-d)、(ii-a)~(ii-d)、(iii-a)~(iii-d)、(iv-a)~(iv-d)に記載のポリヌクレオチド;特にDNAが好ましい)を適当な発現ベクターに組み込み、当該ベクターを適当な細胞にトランスフェクトすることにより、その細胞内で当該タンパク質を発現させることができる。用いる細胞は、発現ベクターにもよるが、例えば大腸菌や酵母、昆虫細胞、哺乳動物由来培養細胞等が挙げられる。また、発現ベクターを用いず、無細胞タンパク質合成系(例えばウサギ網状赤血球由来合成系、コムギ胚芽由来合成系、大腸菌由来合成系)を用いて当該タンパク質を合成することもできる。また、発現させたタンパク質あるいは合成したタンパク質を公知の方法を用いて精製することもできる。例えば、発現ベクターが目的のタンパク質にタグペプチド(Hisタグ、FLAGタグなど)を融合して発現させるベクターであった場合には、当該タグペプチドを利用して当該タンパク質を精製することができる。

10

【0093】

また、HSP90 クラスAのF138に相当する部位に変異を有するHSP90ファミリータンパク質をコードするポリヌクレオチドは、公知の各種生物のHSP90遺伝子の塩基配列に基づいて、設計し、製造することができる。例えば、HSP90 クラスAをコードする塩基配列からなるDNAを適当なベクターに組み込み、F138をコードする配列を変異させるためのPCRプライマーや市販キットを用いて、当該配列を変異させることができる。あるいは、このようなポリヌクレオチドは化学合成により製造することもできる。

20

【0094】

なお、本発明は、このようなポリヌクレオチドを含むベクター、当該ベクターが含まれる細胞、HSP90 クラスAのF138に相当する部位に変異を有するHSP90ファミリータンパク質を発現した細胞(例えば大腸菌、酵母、昆虫細胞、哺乳動物由来培養細胞等)、当該細胞が移植された動物(特に哺乳動物)、も包含する。

【0095】

本発明は、被験者から採取された生体試料において、HSP90ファミリータンパク質において配列番号1のアミノ酸配列からなるHSP90 クラスAのF138に相当する部位の変異の有無を検出し、当該変異が検出された生体試料を、公知のHSP90阻害剤に耐性を有する被験者由来の試料であると検査する方法も包含する。

30

【0096】

ここでの生体試料を採取する被験者は、生物種としてヒトのみに限定されない。被験者としては、哺乳動物が好ましく、齧歯類(マウス、ラットなど)又は霊長類(ヒト、サルなど)がより好ましく、ヒトがさらに好ましい。また、生体試料としては、血液や腫瘍(好ましくは腫瘍細胞や腫瘍塊)などが好ましく例示できる。

【0097】

また、HSP90ファミリータンパク質において、配列番号1のアミノ酸配列からなるHSP90 クラスAのF138に相当する部位の変異の有無を検出する方法としては、例えば上記の抗体、プローブ、又はプライマーを用いた方法が挙げられる。なかでも、例えば上記(-2)~(-2)の抗体は、特異的に当該変異を認識することができるため、特に好ましい。また、例えば上記項15又は16に記載のプローブが好ましい。

40

【0098】

より具体的には、生体試料からタンパク質又は核酸を抽出し、タンパク質については、例えば上記の抗体を用いたウエスタンブロッティング法、ELISA(Enzyme-Linked Immunosorbent Assay)法、免疫染色法などを適用することにより、変異の有無を検出することができる。また、核酸については、例えば各種ハイブリダイゼーション法(サザンロット、ノザンロットなど)、PCR法等を適用

50

することにより、変異の有無を検出することができる。

【0099】

生体試料を採取する被験者がヒトである場合には、特に、ヒトHSP90 クラスAにおける、配列番号1のアミノ酸配列からなるHSP90 クラスAのF138に相当するアミノ酸の変異、ヒトHSP90 クラスBにおける、配列番号2のアミノ酸配列からなるHSP90 クラスAのF133に相当するアミノ酸の変異、又はヒトHSP90 における、配列番号3のアミノ酸配列からなるHSP90 のF199に相当するアミノ酸の変異の有無を検出し、当該変異が検出された生体試料を、公知のHSP90 阻害剤に耐性を有すると検査することができる。

【0100】

またあるいは、HSP90ファミリータンパク質において配列番号1のアミノ酸配列からなるHSP90 クラスAのF138に相当する部位の変異の有無を検出する方法として、当該タンパク質をコードするポリヌクレオチドの変異を測定する方法も挙げられる。当該ポリヌクレオチドの変異を測定する方法としては公知の方法を用いることができ、特に制限されないが、例えば簡便さの点からシーケンスにより塩基配列を決定すること、FISH法により変異を検出すること、SNP検出法などが挙げられる。より具体的には、例えば生体試料から核酸（特にDNA）を抽出し、HSP90をコードする部分の塩基配列を決定し、野生型の塩基配列と比較して、HSP90 クラスAのF138に相当する部位がフェニルアラニン以外のアミノ酸をコードしている又はF138に相当する部位が欠失している場合に変異が存するとわかる。あるいは、上述したプローブ又はプライマーを用いて変異を検出することもできる。

【0101】

本発明は、公知のHSP90阻害剤に耐性を有する対象由来の試料であると判定された場合に、当該試料を採取した被験者が、公知のHSP90阻害剤に耐性を有すると検査することも包含する。当該方法は、被験者由来の生体試料において、HSP90ファミリータンパク質において配列番号1のアミノ酸配列からなるHSP90 クラスAのF138に相当する部位の変異の有無を検出し、当該変異が検出されたとき、公知のHSP90阻害剤に耐性を有すると検査する方法である。

【0102】

特に、神経変性疾患、自己免疫疾患、ウイルス感染、腫瘍患者由来の生体試料（なかでも腫瘍患者又は悪性腫瘍由来の生体試料）の場合には、上記の、公知のHSP90阻害剤に耐性を有する対象由来の試料であると検査する方法や、公知のHSP90阻害剤に耐性を有する対象であると検査する方法は、オーダーメイド医療のために有用である。すなわち、腫瘍の治療を例に挙げれば、前述の通りHSP90阻害剤は効果的な抗腫瘍作用を持つ薬剤（抗腫瘍剤）となり得るところ、公知のHSP90阻害剤に耐性を有する場合には、公知のHSP90阻害剤を用いても抗腫瘍効果はほとんど期待できないことになり、従って対象や生体試料が公知のHSP90阻害剤に耐性を有することを判定できれば、腫瘍治療のために有効ではない公知のHSP90阻害剤を投与する無駄を防ぐことができ、また腫瘍患者にとっても公知のHSP90阻害剤による副作用を回避することができ、有用である。また、下に詳述するように、本発明はHSP90ファミリータンパク質において配列番号1のアミノ酸配列からなるHSP90 クラスAのF138に相当する部位の変異を有するHSP90ファミリータンパク質を発現した患者用の治療薬も含有しており、当該治療薬は、公知のHSP90阻害剤に耐性を有する患者に対して特に有効であることから、当該治療薬の治療患者を選択する方法としても有用である。

【0103】

また、本発明は、このような方法に用いるためのキットも包含する。当該キットには、HSP90ファミリータンパク質においてHSP90 クラスAのF138に相当する部位の変異の有無を検出するための試薬が備えられる。このような試薬としては、例えば、当該変異を検出するための抗体、又はプローブ及びプライマー（特にポリヌクレオチド）が挙げられる。当該抗体としては、例えば上記（ - 1 ） ~ （ - 1 ）、（ - 2 ） ~ （

10

20

30

40

50

- 2) に記載する抗体が例示でき、また、当該プローブ及びプライマーとしては、当該変異部位をシーケンスするためのシーケンスプライマーや、リアルタイムPCRにより当該変異部位を検出することができるプライマー、Taqmanプローブ等が例示できるが、特に制限はされない。

【0104】

本発明は、HSP90ファミリータンパク質において、配列番号1のアミノ酸配列からなるHSP90 クラスAのF138に相当する部位の変異を有するタンパク質を阻害する化合物又はその塩を含有する、HSP90ファミリータンパク質において配列番号1のアミノ酸配列からなるHSP90 クラスAのF138に相当する部位の変異を有するタンパク質を発現した患者用の治療薬も包含する。好ましくは、更にHSP90ファミリーに属するタンパク質またはその一部において、配列番号1のアミノ酸配列からなるHSP90 クラスAのF170、F22、G108、Y139又はW162に相当する部位の5アミノ酸からなる群より選択される少なくとも1のアミノ酸の近辺の空間を充填する化合物又はその塩を含有する、治療薬をも包含し、更に好ましくは、HSP90ファミリーに属するタンパク質において、配列番号1のアミノ酸配列からなるHSP90 クラスAのF170、F22、G108、Y139又はW162に相当する部位の5アミノ酸からなる群より選択される少なくとも1のアミノ酸と相互作用する化合物又はその塩を含有する、治療薬をも包含する。ここでの「相互作用」とは、例えば、共有結合又は非共有結合が挙げられる。非共有結合としては、例えば、分子間力ファンデルワールス結合、相互作用、疎水結合、水素結合、静電的相互作用などが挙げられる。ここで挙げた5アミノ酸は、下述する一般式(a)、(b)、又は(c)で表される化合物とHSP90ファミリータンパク質とが結合する際に、好ましく当該化合物と相互作用し得るアミノ酸である。また、上述のHSP90阻害物質のスクリーニング法であると、前記アミノ酸の近辺の空間を充填する化合物や、前記アミノ酸と相互作用する化合物を好ましくスクリーニングすることができる。

10

20

【0105】

当該治療薬は、配列番号1のアミノ酸配列からなるHSP90 クラスAのF138に相当する部位の変異を有するHSP90ファミリータンパク質が発現している疾患部位の細胞に対して、特に有効である。例えば、治療薬が抗腫瘍剤である場合には、腫瘍細胞に対して、特に有効である。

30

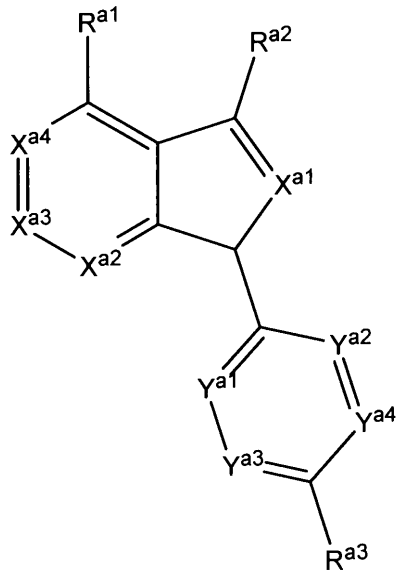
【0106】

具体的には、本発明は、

一般式(a)：

【0107】

【化10】



10

【0108】

(式中、 X^{a1} は、CH又はNを示し；

X^{a2} 、 X^{a3} 及び X^{a4} は、いずれか1つがNであり、他がCHを示し；

Y^{a1} 、 Y^{a2} 、 Y^{a3} 及び Y^{a4} は、いずれか1つ又は2つがC - R^{a4} であり、他が同一又は相異なって、CH又はNを示し；

R^{a1} 、 R^{a2} 、 R^{a3} 、 R^{a4} 、 R^{a6} 、 R^{a7} 、 R^{a8} 、 R^{a9} は、特に特定されず。

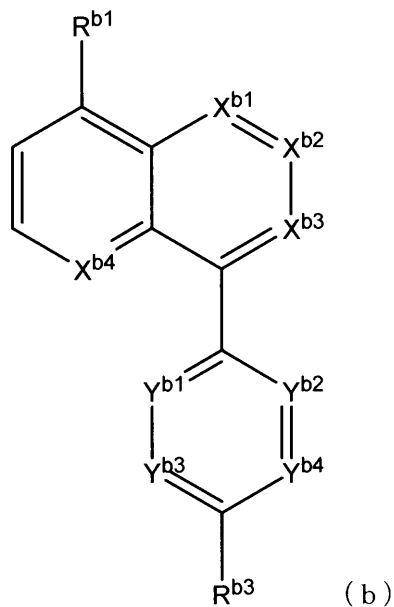
20

で表される化合物又はその塩、

一般式(b)：

【0109】

【化11】



30

40

【0110】

(式中、 X^{b1} 、 X^{b2} 、 X^{b3} 及び X^{b4} は、少なくとも1つはN又はNオキシドであり、他が同一又は相異なってC - R^{b2} を示し；

Y^{b1} 、 Y^{b2} 、 Y^{b3} 及び Y^{b4} は、いずれか1つ又は2つがC - R^{b4} であり、他が同一又は相異なって、CH又はNを示し；

50

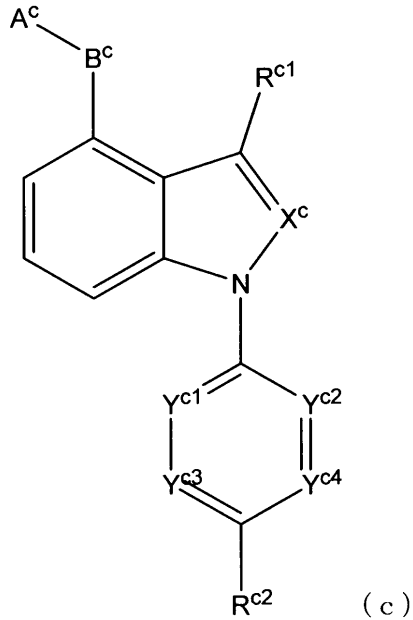
R^{b1} 、 R^{b2} 、 R^{b3} 、 R^{b4} 、 R^{b5} 、 R^{b6} 、 R^{b7} 、 R^{b8} 、 R^{b9} は、特に特定されず。)

で表される化合物又はその塩、あるいは

一般式 (c) :

【0111】

【化12】



10

20

【0112】

(式中、 X^c は、CH又はNを示し；

Y^{c1} 、 Y^{c2} 、 Y^{c3} 及び Y^{c4} は、いずれか1つ又は2つがC - R^{c3} 又はNであり、他がCHを示し；

A^c 及び B^c は、同一又は相異なって、置換基を有していてもよい、N、S及びOから選ばれる1~4個のヘテロ原子を有する単環性の不飽和複素環基を示し；

R^{c1} 、 R^{c2} 、 R^{c3} 、 R^{c4} 、 R^{c5} 、 R^{c6} 、 R^{c7} 、 R^{c8} は、特に特定されず)

30

で表される化合物又はその塩、

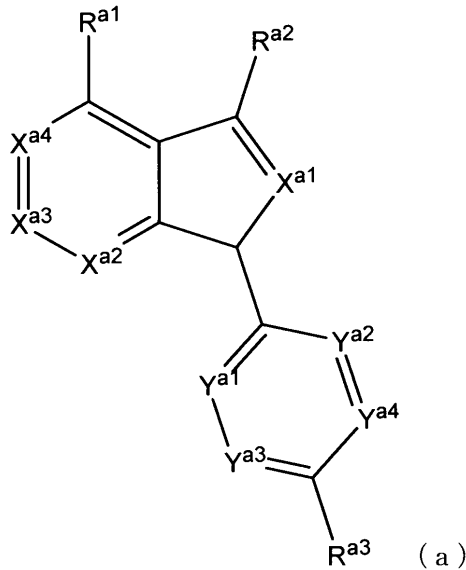
を含有する、HSP90ファミリータンパク質において配列番号1のアミノ酸配列からなるHSP90クラスAのF138に相当する部位の変異を有するタンパク質を発現した患者用の治療薬も包含し、

好ましくは、

一般式 (a) :

【0113】

【化 1 3】



10

【0114】

(式中、 X^{a1} は、CH又はNを示し；

X^{a2} 、 X^{a3} 及び X^{a4} は、いずれか1つがNであり、他がCHを示し；

20

Y^{a1} 、 Y^{a2} 、 Y^{a3} 及び Y^{a4} は、いずれか1つ又は2つがC- R^{a4} であり、他が同一又は相異なって、CH又はNを示し；

R^{a1} は、置換基を有していてもよい、N、S及びOから選ばれる1~4個のヘテロ原子を有する単環性又は二環性の不飽和複素環基を示し；

R^{a2} は、水素原子、置換基を有していてもよい炭素数1~6のアルキル基又は置換基を有していてもよい炭素数2~6のアルケニル基を示し；

R^{a3} は、シアノ基又は-CO- R^5 を示し；

R^{a4} は、同一又は相異なって、水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、置換基を有していてもよい炭素数1~6のアルキル基、炭素数2~6のアルケニル基、炭素数1~6のアルコキシ基、芳香族炭化水素基、-N(R^{a6})(R^{a7})、-S- R^{a8} 、又は-CO- R^{a9} を示し；

30

R^{a5} は、ヒドロキシル基を有していてもよいアミノ基、又は置換基を有していてもよいモノ-若しくはジ-アルキルアミノ基を示し；

R^{a6} 及び R^{a7} は、同一又は相異なって、水素原子、置換基を有していてもよい炭素数1~6のアルキル基、炭素数1~6のハロゲノアルキル基、置換基を有していてもよい炭素数3~7のシクロアルキル基、置換基を有していてもよいアラルキル基、置換基を有していてもよい芳香族炭化水素基、置換基を有していてもよい飽和複素環基、又は置換基を有していてもよい不飽和複素環基を示すか、 R^{a6} と R^{a7} はそれらが結合する窒素原子と一緒に飽和複素環基を形成してもよく；

R^{a8} は、置換基を有していてもよい炭素数3~7のシクロアルキル基、又は置換基を有していてもよい芳香族炭化水素基を示し；

40

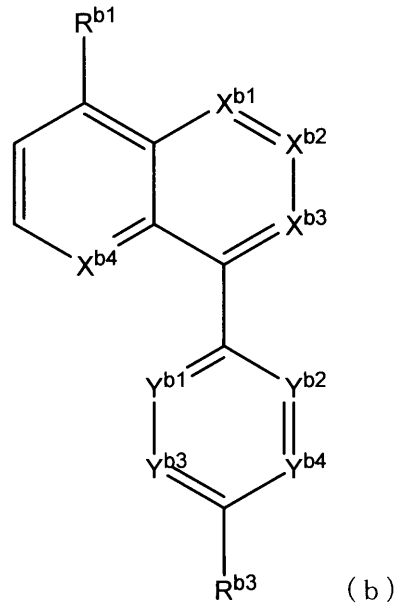
R^{a9} は、水素原子、ヒドロキシル基、ヒドロキシル基を有していてもよいアミノ基、又は置換基を有していてもよいモノ-若しくはジ-アルキルアミノ基を示す。))

で表される化合物又はその塩、

一般式(b)：

【0115】

【化 1 4】



10

【0116】

(式中、 X^{b1} 、 X^{b2} 、 X^{b3} 及び X^{b4} は、少なくとも1つはN又はNオキシドであり、他が同一又は相異なってC - R^{b2} を示し；

20

Y^{b1} 、 Y^{b2} 、 Y^{b3} 及び Y^{b4} は、いずれか1つ又は2つがC - R^{b4} であり、他が同一又は相異なって、CH又はNを示し；

R^{b1} は置換基を有していてもよい、N、S及びOから選ばれる1～4個のヘテロ原子を有する単環性又は二環性の不飽和複素環基を示し；

R^{b2} は水素原子、置換基を有していてもよい炭素数1～6のアルキル基、置換基を有していてもよい炭素数3～7のシクロアルキル基、置換基を有していてもよい炭素数2～6アルケニル基を示し；

R^{b3} は、水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、炭素数1～6のアルキル基、炭素数1～6のアルコキシ基、 $-CO-R^{b5}$ を示し；

30

R^{b4} は、水素原子、ハロゲン原子、炭素数1～6のアルキル基、炭素数1～6のアルコキシ基、 $-CO-R^{b6}$ 、 $-N(R^{b7})(R^{b8})$ 、又は $-S-R^{b9}$ を示し；

R^{b5} は、ヒドロキシル基、アミノ基、又は置換基を有していてもよい炭素数1～6のアルキルアミノ基を示し；

R^{b6} は、ヒドロキシル基、ヒドロキシル基を有していてもよいアミノ基、又は置換基を有していてもよい炭素数1～6のアルキルアミノ基を示し；

R^{b7} 及び R^{b8} は、同一又は相異なって、水素原子、置換基を有していてもよい炭素数1～6のアルキル基、置換基を有していてもよい炭素数3～7のシクロアルキル基、置換基を有していてもよい芳香族炭化水素基、置換基を有していてもよい飽和複素環基、又は置換基を有していてもよい不飽和複素環基を示すが、 R^{b7} と R^{b8} はそれらが結合する窒素原子と一緒にあって飽和複素環基を形成してもよく；

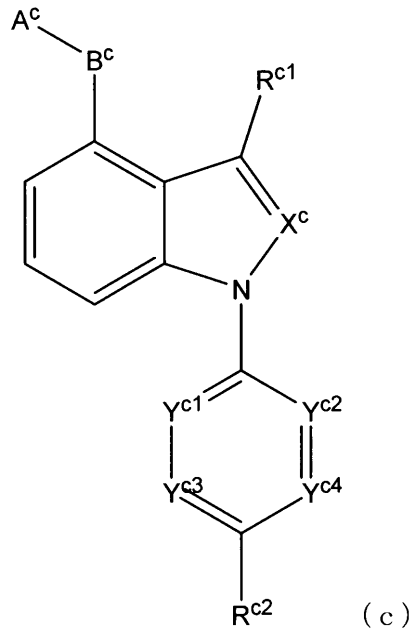
40

R^{b9} は、置換基を有していてもよい炭素数3～7のシクロアルキル基、又は置換基を有していてもよい芳香族炭化水素基を示す。))

で表される化合物又はその塩、あるいは一般式(c)：

【0117】

【化 15】



10

【0118】

(式中、 X^c は、CH又はNを示し；

20

Y^{c1} 、 Y^{c2} 、 Y^{c3} 及び Y^{c4} は、いずれか1つ又は2つがC - R^{c3} 又はNであり、他がCHを示し；

A^c 及び B^c は、同一又は相異なって、置換基を有していてもよい、N、S及びOから選ばれる1~4個のヘテロ原子を有する単環性の不飽和複素環基を示し；

R^{c1} は水素原子、置換基を有していてもよい炭素数1~6のアルキル基、置換基を有していてもよい炭素数3~7のシクロアルキル基、置換基を有していてもよい炭素数2~6のアルケニル基を示し；

R^{c2} は、水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、 $-CO-R^{c4}$ を示し；

R^{c3} は、水素原子、ハロゲン原子、炭素数1~6のアルキル基、炭素数1~6のアルコキシ基、 $-CO-R^{c5}$ 、 $-N(R^{c6})(R^{c7})$ 、又は $-S-R^{c8}$ を示し；

30

R^{c4} 及び R^{c5} は、同一又は相異なって、ヒドロキシル基、アミノ基、又は炭素数1~6のアルキルアミノ基を示し；

R^{c6} 及び R^{c7} は、同一又は相異なって、水素原子、炭素数1~6のアルキル基、ヒドロキシル基を有していてもよい炭素数3~7のシクロアルキル基、芳香族炭化水素基、飽和複素環基、又は不飽和複素環基を示すか、 R^{c6} と R^{c7} はそれらが結合する窒素原子と一緒にあって飽和複素環基を形成してもよく；

R^{c8} は、置換基を有していてもよい炭素数3~7のシクロアルキル基、又は置換基を有していてもよい芳香族炭化水素基を示す。))

で表される化合物又はその塩、

を含有する、HSP90ファミリータンパク質において配列番号1のアミノ酸配列からなるHSP90クラスAのF138に相当する部位の変異を有するタンパク質を発現した患者用の治療薬も包含する。

40

【0119】

以下に、一般式(a)、(b)及び(c)で表される化合物について、順に説明する。まず、一般式(a)で表される化合物について説明する。

式(a)においては、「置換基」としては、例えば、ハロゲン原子、ヒドロキシル基、シアノ基、ニトロ基、アルキル基、ハロゲノアルキル基、シクロアルキル基、シクロアルキル-アルキル基、アラルキル基、ヒドロキシアルキル基、アルケニル基、アルキニル基、アルコキシ基、ハロゲノアルコキシ基、アルコキシ-アルキル基、シクロアルコキシ基、シクロアルキル-アルコキシ基、アラルキルオキシ基、アラルキルオキシ-アルキル基、

50

アルキルチオ基、シクロアルキル - アルキルチオ基、アミノ基、モノ又はジアルキルアミノ基、シクロアルキル - アルキルアミノ基、アシル基、アシルオキシ基、オキソ基、カルボキシル基、アルコキシカルボニル基、アラルキルオキシカルボニル基、カルバモイル基、飽和若しくは不飽和複素環基、芳香族炭化水素基、飽和複素環オキシ基等が挙げられ、前記置換基が存在する場合、その個数は典型的には 1 ~ 3 個である。

【 0 1 2 0 】

前記の置換基において、ハロゲン原子としては、塩素原子、臭素原子、フッ素原子、ヨウ素原子が挙げられる。

【 0 1 2 1 】

前記の置換基において、アルキル基、ハロゲノアルキル基としては、好ましくは炭素数 1 ~ 6 の直鎖状若しくは分枝状のアルキル基又はこれらのアルキル基の 1 個 ~ 全ての水素原子が前記のハロゲン原子で置換した基を示し、メチル基、エチル基、n - プロピル基、イソプロピル基、n - ブチル基、イソブチル基、sec - ブチル基、tert - ブチル基、ペンチル基、ヘキシル基などのアルキル基、トリフルオロメチル基などのハロゲノアルキル基が挙げられる。

10

【 0 1 2 2 】

前記の置換基において、シクロアルキル基としては、好ましくは炭素数 3 ~ 7 のシクロアルキル基であり、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロヘプチル基が挙げられる。

20

【 0 1 2 3 】

前記の置換基において、シクロアルキル - アルキル基としては、好ましくは炭素数 3 ~ 7 のシクロアルキルで置換された炭素数 1 ~ 6 のアルキル基であり、シクロプロピルメチル基、シクロプロピルエチル基、シクロブチルメチル基、シクロペンチルメチル基、シクロヘキシルメチル基等が挙げられる。

【 0 1 2 4 】

前記の置換基において、アラルキル基としては、好ましくは炭素数 6 ~ 14 の芳香族炭化水素基で置換された炭素数 1 ~ 6 の直鎖状若しくは分枝状のアルキル基を示し、ベンジル基、フェニルエチル基、フェニルプロピル基、ナフチルメチル基、ナフチルエチル基等が挙げられる。

30

【 0 1 2 5 】

前記の置換基において、ヒドロキシアルキル基としては、好ましくはヒドロキシ基を有する前記の炭素数 1 ~ 6 の直鎖状若しくは分枝状のアルキル基を示し、ヒドロキシメチル基、ヒドロキシエチル基等が挙げられる。

【 0 1 2 6 】

前記の置換基において、アルケニル基としては、炭素 - 炭素二重結合を含む、好ましくは炭素数 2 ~ 6 のアルケニル基を示し、ビニル基、アリル基、メチルビニル基、プロペニル基、ブテニル基、ペンテニル基、ヘキセニル基等が挙げられる。

【 0 1 2 7 】

前記の置換基において、アルキニル基としては、炭素 - 炭素三重結合を含む、好ましくは炭素数 2 ~ 6 のアルキニル基を示し、エチニル基、プロパルギル基等が挙げられる。

40

【 0 1 2 8 】

前記の置換基において、アルコキシ基、ハロゲノアルコキシ基としては、好ましくは炭素数 1 ~ 6 の直鎖状若しくは分枝状のアルコキシ基、又はこれらのアルコキシ基に前記のハロゲン原子が置換した基を示し、メトキシ基、エトキシ基、n - プロポキシ基、イソプロポキシ基、1 - メチルプロポキシ基、n - ブトキシ基、イソブトキシ基、tert - ブトキシ基、2 - メチル - ブトキシ基、ネオペンチルオキシ基、ペンタン - 2 - イルオキシ基、フルオロメトキシ基、ジフルオロメトキシ基、トリフルオロメトキシ基、1, 1 - ジフルオロエトキシ基、2, 2 - ジフルオロエトキシ基、2, 2, 2 - トリフルオロエトキシ基、1, 1, 2, 2 - テトラフルオロエトキシ基、パーフルオロエトキシ基、3 - フルオロ - 2 - (フルオロメチル) - プロポキシ基、1, 3 - ジフルオロプロパン - 2 - イル

50

オキシ基、2, 2, 3, 3, 3 - ペンタフルオロ - 1 - プロポキシ基等が挙げられる。
前記の置換基において、シクロアルコキシ基としては、好ましくは炭素数 3 ~ 7 のシクロアルコキシ基であり、シクロプロポキシ基、シクロブトキシ基、シクロペンチルオキシ基、シクロヘキシルオキシ基、シクロヘプチルオキシ基が挙げられる。

【0129】

前記の置換基において、アルコキシ - アルキル基としては、好ましくは、前記の炭素数 1 ~ 6 の直鎖状若しくは分枝状のアルコキシ基で置換された前記の炭素数 1 ~ 6 のアルキル基を示し、メトキシメチル基、エトキシメチル基等が挙げられる。

【0130】

前記の置換基において、シクロアルキル - アルコキシ基としては、好ましくは炭素数 3 ~ 7 のシクロアルキルで置換された炭素数 1 ~ 6 のアルコキシ基であり、シクロプロピルメトキシ基、シクロプロピルエトキシ基、シクロブチルメトキシ基、シクロペンチルメトキシ基、シクロヘキシルメトキシ基、等が挙げられる。

10

【0131】

前記の置換基において、アラルキルオキシ基としては、好ましくは、前記のアラルキル基を有するオキシ基を示し、ベンジルオキシ基、フェネチルオキシ基、フェニルプロピルオキシ基、ナフチルメチルオキシ基、ナフチルエチルオキシ基等が挙げられる。

【0132】

前記の置換基において、アラルキルオキシ - アルキル基としては、好ましくは、前記のアラルキルオキシ基を有する前記の炭素数 1 ~ 6 の直鎖又は分枝を有するアルキル基を示し、ベンジルオキシメチル基、ベンジルオキシエチル基等が挙げられる。

20

【0133】

前記の置換基において、アルキルチオ基としては、好ましくは炭素数 1 ~ 6 の直鎖状若しくは分枝状のアルキルチオ基を示す（炭素数 1 ~ 6）アルキルチオ基であり、メチルチオ基、エチルチオ基、n - プロピルチオ基、イソプロピルチオ基、n - ブチルチオ基、イソブチルチオ基、sec - ブチルチオ基、tert - ブチルチオ基、ペンチルチオ基、ヘキシルチオ基などが挙げられる。

【0134】

前記の置換基において、シクロアルキル - アルキルチオ基としては、好ましくは炭素数 3 ~ 7 のシクロアルキルで置換された炭素数 1 ~ 6 のアルキルチオ基であり、シクロプロピルメチルチオ基、シクロプロピルエチルチオ基、シクロブチルメチルチオ基、シクロペンチルメチルチオ基、シクロヘキシルメチルチオ基等が挙げられる。

30

【0135】

前記の置換基において、モノ又はジアルキルアミノ基としては、前記の炭素数 1 ~ 6 の直鎖又は分枝を有するアルキル基によりモノ置換又はジ置換されたアミノ基を示すモノ又はジ（炭素数 1 ~ 6 アルキル）アミノ基であり、メチルアミノ基、ジメチルアミノ基、エチルアミノ基、ジエチルアミノ基、メチルエチルアミノ基等が挙げられる。

【0136】

前記の置換基において、シクロアルキル - アルキルアミノ基としては、前記のシクロアルキル基で置換されたアルキルアミノ基を示し、シクロプロピルメチルアミノ基、シクロブチルメチルアミノ基、シクロペンチルメチルアミノ基等が挙げられる。

40

【0137】

前記の置換基において、アシル基としては、ホルミル基、アセチル基、プロピオニル基、n - ブチリル基、イソブチリル基、バレリル基、イソバレリル基、ピバロイル基などの直鎖又は分枝を有する炭素数 1 ~ 6 のアシル基、ベンゾイル基等が挙げられる。

【0138】

前記の置換基において、アシルオキシ基としては、ホルミルオキシ基、アセトキシ基、プロピオニルオキシ基、n - ブチリルオキシ基、イソブチリルオキシ基、バレリルオキシ基、イソバレリルオキシ基、ピバロイルオキシ基などの直鎖又は分枝を有する炭素数 1 ~ 6 のアシルオキシ基、ベンゾイルオキシ基、グリシルオキシ基、アラニルオキシ基、ロイ

50

シルオキシ基等のアミノ酸由来アシルオキシ基等が挙げられる。

【0139】

前記の置換基において、アルコキシカルボニル基としては、前記のアルコキシ基により置換されたカルボニル基を示し、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、*n*-プロポキシカルボニル基、イソプロポキシカルボニル基、1-メチルプロポキシカルボニル基、*n*-ブトキシカルボニル基、イソブトキシカルボニル基、*tert*-ブトキシカルボニル基、2-メチル-ブトキシカルボニル基、ネオペンチルオキシカルボニル基、ペンタン-2-イルオキシカルボニル基等が挙げられる。

【0140】

前記の置換基において、アラルキルオキシカルボニル基としては、好ましくは、前記のアラルキルオキシ基により置換されたカルボニル基を示し、ベンジルオキシカルボニル基、フェネチルオキシカルボニル基、フェニルプロピルオキシカルボニル基、ナフチルメチルオキシカルボニル基、ナフチルエチルオキシカルボニル基等が挙げられる。

10

【0141】

前記の置換基において、カルバモイル基としては、-CONH₂基、(モノ又はジアールキル)カルバモイル基、(モノ又はジアリール)カルバモイル基、(N-アルキル-N-アリール)カルバモイル基、ピロリジノカルバモイル基、ピペリジノカルバモイル基、ピペラジノカルバモイル基、モルホリノカルバモイル基等が挙げられる。

【0142】

前記の置換基において、飽和若しくは不飽和複素環基としては、N、S、Oのいずれかのヘテロ原子を、好ましくは1~4個有する単環性又は二環性の飽和又は5~10員の不飽和複素環基を示し、例えばピロリジニル基、ピペリジニル基、ピペラジニル基、ヘキサメチレンイミノ基、モルホリノ基、チオモルホリノ基、ホモピペラジニル基、テトラヒドロフラニル基、テトラヒドロピラニル基、イミダゾリル基、チエニル基、フリル基、ピロリル基、オキサゾリル基、イソキサゾリル基、チアゾリル基、イソチアゾリル基、ピラゾリル基、トリアゾリル基、テトラゾリル基、ピリジル基、ピラジル基、ピリミジニル基、ピリダジニル基、インドリル基、イソインドリル基、インダゾリル基、メチレンジオキシフェニル基、エチレンジオキシフェニル基、ベンゾフラニル基、ジヒドロベンゾフラニル基、ベンゾイミダゾリル基、ベンゾオキサゾリル基、ベンゾチアゾリル基、プリニル基、キノリル基、イソキノリル基、キナゾリニル基、キノキサリル基等が挙げられる。

20

30

【0143】

前記の置換基において、芳香族炭化水素基としては、好ましくは炭素数6~14の芳香族炭化水素基を示し、フェニル基、ナフチル基等が挙げられる。

【0144】

前記の置換基において、飽和複素環オキシ基としては、N、S、Oのいずれかのヘテロ原子を1個又は2個有する単環性の5~7員の飽和複素環基、例えばピロリジニル基、ピペリジニル基、ピペラジニル基、ヘキサメチレンイミノ基、モルホリノ基、チオモルホリノ基、ホモピペラジニル基等を有するオキシ基を示し、テトラヒドロフラニルオキシ基、テトラヒドロピラニルオキシ基が挙げられる。

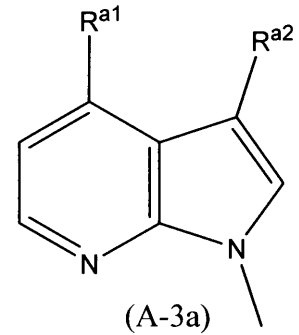
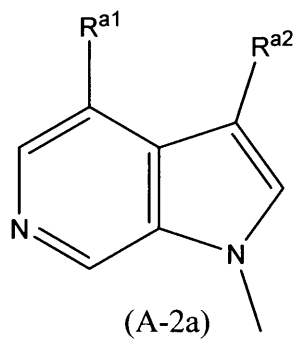
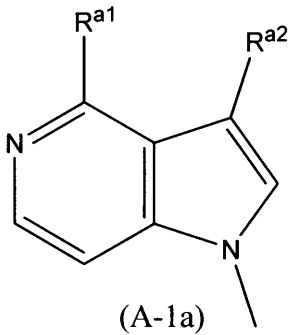
【0145】

一般式(a)中、X^{a1}はCH又はNを示す。また、一般式(I)中、X^{a2}、X^{a3}及びX^{a4}は、いずれか1つがNであり、他がCHを示す。これらのX^{a1}~X^{a4}の定義から、一般式(a)中のアザ二環骨格の例としては、次の構造が挙げられる。

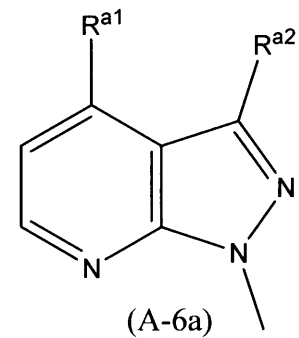
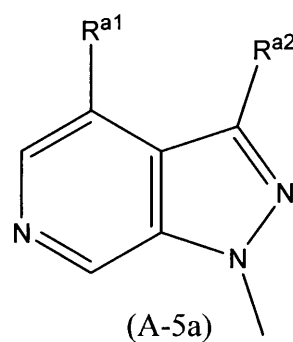
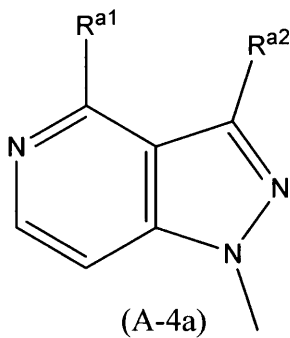
40

【0146】

【化16】



10



20

【0147】

(式中、 R^{a1} 及び R^{a2} は前記と同じ)

これらの骨格のうち、(A-3a) 及び (A-6a) が特に好ましい。

【0148】

一般式(a)中、 R^{a1} で表される「置換基を有していてもよい、N、S及びOから選ばれる1~4個のヘテロ原子を有する単環性又は二環性の不飽和複素環基」の「N、S及びOから選ばれる1~4個のヘテロ原子を有する単環性又は二環性の不飽和複素環基」としては、N、S及びOから選ばれるヘテロ原子を1~3個有する単環性又は二環性の5~10員の不飽和複素環基が好ましく、N、S及びOから選ばれるヘテロ原子を1~3個有する単環性の5~6員の不飽和複素環基及びN、S及びOから選ばれるヘテロ原子を1~3個有する二環性の9~10員の不飽和複素環基がより好ましい。当該複素環基としては、イミダゾール、ピラゾール、チオフェン、フラン、ピロール、オキサゾール、イソオキサゾール、チアゾール、イソチアゾール、トリアゾール、テトラゾール、ピリジン、ピラジン、ピリミジン、ピリダジン、インドール、イソインドール、ピロピリジン、インダゾール、メチレンジオキシフェニル、エチレンジオキシフェニル、ベンゾフラン、ジヒドロベンゾフラン、ベンゾイミダゾール、ベンゾオキサゾール、ベンゾチアゾール、プリン、キノリン、テトラヒドロキノリン、イソキノリン、キナゾリン又はキノキサリンを有する基が好ましい。さらに、イミダゾール、ピラゾール、チオフェン、フラン、ピリジン、インドール、ピロピリジン、ベンゾフラン、キノリン又はテトラヒドロキノリンを有する基が好ましく、イミダゾール、ピリジン又はキノリンを有する基が特に好ましい。

30

40

【0149】

具体例としては、1H-イミダゾール-1-イル基、1H-イミダゾール-2-イル基、1H-イミダゾール-4-イル基、1H-ピラゾール-1-イル基、1H-ピラゾール-3-イル基、1H-ピラゾール-4-イル基、チオフェン-2-イル基、チオフェン-3-イル基、フラン-2-イル基、フラン-3-イル基、ピロール-1-イル基、ピロール-2-イル基、ピロール-3-イル基、オキサゾール-2-イル基、オキサゾール-4-イル基、オキサゾール-5-イル基、イソオキサゾール-3-イル基、イソオキサゾール-4-イル基、イソオキサゾール-5-イル基、チアゾール-2-イル基、チアゾール

50

- 3 - イル基、チアゾール - 4 - イル基、チアゾール - 5 - イル基、イソチアゾール - 2 - イル基、イソチアゾール - 4 - イル基、イソチアゾール - 5 - イル基、ピラゾール - 1 - イル基、ピラゾール - 3 - イル基、ピラゾール - 4 - イル基、1, 2, 3 - トリアゾール - 1 - イル基、1, 2, 3 - トリアゾール - 4 - イル基、1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル基、1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - イル基、1, 2, 4 - トリアゾール - 4 - イル基、テトラゾール - 1 - イル基、テトラゾール - 5 イル基、ピリジン - 2 - イル基、ピリジン - 3 - イル基、ピリジン - 4 - イル基、ピラジン - 2 - イル基、ピラジン - 3 - イル基、ピリミジン - 2 - イル基、ピリミジン - 4 - イル基、ピリミジン - 5 - イル基、ピリミジン - 6 - イル基、ピリダジン - 3 - イル基、ピリダジン - 4 - イル基、インドール - 1 - イル基、インドール - 2 - イル基、インドール - 3 - イル基、インドール - 4 - イル基、インドール - 5 - イル基、インドール - 6 - イル基、インドール - 7 - イル基、イソインドール - 1 - イル基、イソインドール - 2 - イル基、イソインドール - 4 - イル基、イソインドール - 5 - イル基、1H - ピロロ[2, 3 - b]ピリジン - 1 - イル基、1H - ピロロ[2, 3 - b]ピリジン - 2 - イル基、1H - ピロロ[2, 3 - b]ピリジン - 3 - イル基、1H - ピロロ[2, 3 - b]ピリジン - 4 - イル基、1H - ピロロ[2, 3 - b]ピリジン - 5 - イル基、1H - ピロロ[2, 3 - b]ピリジン - 6 - イル基、1H - インダゾール - 1 - イル基、1H - インダゾール - 3 - イル基、1H - インダゾール - 4 - イル基、1H - インダゾール - 5 - イル基、1H - インダゾール - 6 - イル基、1H - インダゾール - 7 - イル基、メチレンジオキシフェニル基、エチレンジオキシフェニル基、ベンゾフラン - 2 - イル基、ベンゾフラン - 3 - イル基、ベンゾフラン - 4 - イル基、ベンゾフラン - 5 - イル基、ベンゾフラン - 6 - イル基、ベンゾフラン - 7 - イル基、2, 3 - ジヒドロベンゾフラン - 2 - イル基、2, 3 - ジヒドロベンゾフラン - 3 - イル基、ベンゾイミダゾール - 1 - イル基、ベンゾイミダゾール - 2 - イル基、ベンゾイミダゾール - 4 - イル基、ベンゾイミダゾール - 5 - イル基、ベンゾオキサゾール - 2 - イル基、ベンゾオキサゾール - 4 - イル基、ベンゾオキサゾール - 5 - イル基、ベンゾチアゾール - 2 - イル基、ベンゾチアゾール - 4 - イル基、ベンゾチアゾール - 5 - イル基、プリン - 2 - イル基、プリン - 6 - イル基、プリン - 7 - イル基、プリン - 8 - イル基、キノリン - 2 - イル基、キノリン - 3 - イル基、キノリン - 4 - イル基、キノリン - 5 - イル基、キノリン - 6 - イル基、キノリン - 7 - イル基、キノリン - 8 - イル基、5, 6, 7, 8 - テトラヒドロキノリン - 2 - イル基、5, 6, 7, 8 - テトラヒドロキノリン - 3 - イル基、5, 6, 7, 8 - テトラヒドロキノリン - 4 - イル基、イソキノリン - 1 - イル基、イソキノリン - 3 - イル基、イソキノリン - 4 - イル基、イソキノリン - 5 - イル基、イソキノリン - 6 - イル基、イソキノリン - 7 - イル基、イソキノリン - 8 - イル基、キナゾリン - 4 - イル基、キノキサリン - 2 - イル基、キノキサリン - 5 - イル基、キノキサリン - 6 - イル基等が挙げられ、好ましくは1H - イミダゾール - 1 - イル基、ピラゾール - 4 - イル基、チオフェン - 3 - イル基、フラン - 2 - イル基、ピリジン - 3 - イル基、ピリジン - 4 - イル基、インドール - 5 - イル基、1H - ピロロ[2, 3 - b]ピリジン - 5 - イル基、ベンゾフラン - 2 - イル基、キノリン - 3 - イル基、5, 6, 7, 8 - テトラヒドロキノリン - 3 - イル基であり、より好ましくは1H - イミダゾール - 1 - イル基、ピリジン - 3 - イル基、ピリジン - 4 - イル基、インドール - 5 - イル基、1H - ピロロ[2, 3 - b]ピリジン - 5 - イル基、ベンゾフラン - 2 - イル基、キノリン - 3 - イル基、5, 6, 7, 8 - テトラヒドロキノリン - 3 - イル基であり、特に好ましくは1H - イミダゾール - 1 - イル基、ピリジン - 3 - イル基、キノリン - 3 - イル基である。

10

20

30

40

50

【0150】

一般式(a)中、 R^{a1} で表される上記の不飽和複素環基の「置換基」としては、前記の置換基が例示される。好ましくはアルキル基、アルコキシ基、アルコキシ - アルキル基、アラルキル基、アラルキルオキシ - アルキル基、ハロゲン原子、ハロゲノアルキル基、アシル基、置換基を有していてもよい飽和又は不飽和複素環基、置換基を有していてもよい芳香族炭化水素基から選ばれ、その個数は1 ~ 3個である。より好ましくはアルキル基

；アルコキシ基；アルキル基、ハロゲンアルキル基、アラルキル基又はヒドロキシアルキル基を有していてもよい不飽和複素環基；アルキル基、アルコキシ基又はカルバモイル基を有していてもよい芳香族炭化水素基から選ばれ、その個数は1～3個である。ここでR¹で表される不飽和複素環上に置換し得る不飽和複素環基としては、ピラゾール、イミダゾール、ピリジン、ピリミジン、フラン、チオフェン等が挙げられる。また、芳香族炭化水素基としては、フェニル、ナフチルが挙げられる。

【0151】

上記のR^{a1}で表される不飽和複素環基の「置換基」の具体例としては、メチル基、エチル基、n-プロピル基、イソプロピル基、n-ブチル基、イソブチル基、sec-ブチル基、tert-ブチル基、メトキシ基、エトキシ基、n-プロポキシ基、イソプロポキシ基、1-メチルプロポキシ基、n-ブトキシ基、イソブトキシ基、tert-ブトキシ基、1H-ピラゾール-4-イル基、1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル基、1-エチル-1H-ピラゾール-4-イル基、1-イソプロピル-1H-ピラゾール-4-イル基、1-ベンジル-1H-ピラゾール-4-イル基、1-(ジフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-イル基、1-(ヒドロキシエチル)-1H-ピラゾール-4-イル基、1H-イミダゾール-1-イル基、ピリジン-3-イル基、ピリジン-4-イル基、ピリミジン-5-イル基、フラン-2-イル基、フラン-3-イル基、チオフェン-3-イル基、フェニル基、4-メトキシフェニル基、4-カルバモイルフェニル基、4-イソプロピルカルバモイルフェニル基、4-ジメチルカルバモイルフェニル基が例示できる。

【0152】

具体的な好ましいR^{a1}としては、1H-イミダゾール1-イル基、4-フェニル-1H-イミダゾール1-イル基、4-(4-カルバモイルフェニル)-1H-イミダゾール1-イル基、4-(4-メトキシフェニル)-1H-イミダゾール1-イル基、4-(チオフェン-3-イル)-1H-イミダゾール1-イル基、4-(ピリジン-3-イル)-1H-イミダゾール1-イル基、4-(ピリジン-4-イル)-1H-イミダゾール1-イル基、5-メチル-4-(ピリジン-3-イル)-1H-イミダゾール1-イル基、4-(ピリミジン-5-イル)-1H-イミダゾール1-イル基、4-(フラン-2-イル)-1H-イミダゾール1-イル基、4-(フラン-3-イル)-1H-イミダゾール1-イル基、4-(1H-ピラゾール4-イル)-1H-イミダゾール1-イル基、4-(1-メチル-1H-ピラゾール4-イル)-1H-イミダゾール1-イル基、4-(1-エチル-1H-ピラゾール4-イル)-1H-イミダゾール1-イル基、4-(1-イソプロピル-1H-ピラゾール4-イル)-1H-イミダゾール1-イル基、4-(1-ヒドロキシメチル)-1H-ピラゾール4-イル)-1H-イミダゾール1-イル基、4-(1-(ジフルオロメチル)-1H-ピラゾール4-イル)-1H-イミダゾール1-イル基、4-(1-(ヒドロキシエチル)-1H-ピラゾール4-イル)-1H-イミダゾール1-イル基、4-(1-(ヒドロキシメチル)-1H-ピラゾール4-イル)-1H-イミダゾール1-イル基、4-(1-ベンジル-1H-ピラゾール4-イル)-1H-イミダゾール1-イル基、4-(1-(ベンジルオキシエチル)-1H-ピラゾール4-イル)-1H-イミダゾール1-イル基、1'-H-1,4'-ビイミダゾール1'-イル基、ピリジン-3-イル基、ピリジン-4-イル基、5-メトキシピリジン-3-イル基、6-メトキシピリジン-3-イル基、1-ベンジル-1H-ピラゾール4-イル基、1-メチル-1H-インドール-5-イル基、1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル基、1-メチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル基、1-メトキシメチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル基、5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-3-イル基、キノリン-3-イル基、チオフェン-3-イル基、フラン-2-イル基、ベンゾフラン-2-イル基が挙げられ、より好ましくは1H-イミダゾール-1-イル基、4-(ピリジン-3-イル)-1H-イミダゾール-1-イル基、4-(ピリジン-4-イル)-1H-イミダゾール-1-イル基、4-(1H-ピラゾール-4-イル)-1H-イミダゾール-1-イル基、4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-1H-イミダゾール-1-イル基、4-(1-エチル-1H-ピラゾール-

10

20

30

40

50

4 - イル) - 1 H - イミダゾール - 1 - イル基、4 - (1 - イソプロピル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 1 H - イミダゾール - 1 - イル基、4 - (1 - ベンジル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 1 H - イミダゾール - 1 - イル基、キノリン - 3 - イル基、4 - (1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 1 H - イミダゾール - 1 - イル基であり、特に好ましくは4 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 1 H - イミダゾール - 1 - イル基、4 - (ピリジン - 3 - イル) - 1 H - イミダゾール - 1 - イル基、キノリン - 3 - イル基である。

【0153】

一般式(a)中、 R^{a2} で表される「置換基を有していてもよい炭素数1~6アルキル基」の「炭素数1~6アルキル基」は、炭素数1~6の直鎖状若しくは分枝状のアルキル基を示し、例えばメチル基、エチル基、n-プロピル基、イソプロピル基、n-ブチル基、イソブチル基、sec-ブチル基、tert-ブチル基、ペンチル基、ヘキシル基等を示し、好ましくはメチル基、エチル基、n-プロピル基、イソプロピル基である。

10

【0154】

R^{a2} で表される「置換基を有していてもよい炭素数1~6アルキル基」の「置換基」としては、前記の置換基が例示される。このうち、置換基としては、ハロゲン原子が好ましい。

【0155】

ハロゲン原子が置換したアルキル基としては、炭素数1~6ハロゲノアルキル基が好ましく、より好ましくはトリフルオロメチル基である。

20

【0156】

R^{a2} で表される「炭素数2~6のアルケニル基」は、前記の炭素数2~6のアルケニル基を示し、好ましくはビニル基である。当該アルケニル基の置換基としては、前記の置換基が例示される。

【0157】

R^{a2} としては、置換基を有していてもよい炭素数1~6アルキル基、置換基を有していてもよい炭素数2~6のアルケニル基がより好ましく、ハロゲン原子を有していてもよい炭素数1~6アルキル基、炭素数2~6のアルケニル基がさらに好ましく、ハロゲン原子を有していてもよい炭素数1~4アルキル基が特に好ましい。

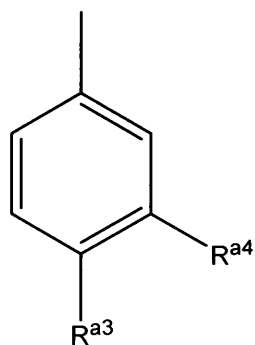
【0158】

Y^{a1} 、 Y^{a2} 、 Y^{a3} 及び Y^{a4} は、いずれか1つ又は2つがC- R^{a4} であり、他が同一又は相異なって、CH又はNを示す。このうち、 Y^{a1} 、 Y^{a2} 、 Y^{a3} 及び Y^{a4} のいずれか1つ又は2つがC- R^{a4} であり、他がCHである場合が好ましく、 Y^{a1} 及び Y^{a3} がCHであり、 Y^{a2} 及び Y^{a4} のいずれか1つ又は2つがC- R^{a4} であり、他がCHである場合がより好ましい。これらの好ましい態様を構造式で示せば、次のとおりである。

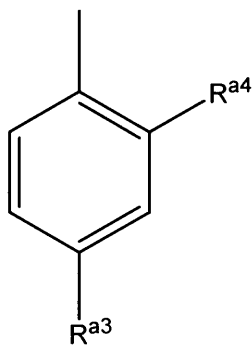
30

【0159】

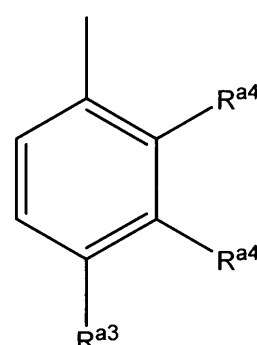
【化 17】



(B-1a)



(B-2a)



(B-3a)

10

【0160】

(式中、 R^{a3} 及び R^{a4} は前記と同じ)

上記のうち、(B-1a) 及び (B-2a) が特に好ましい。

【0161】

一般式 (a) 中、 R^{a3} は、シアノ基又は $-CO-R^{a5}$ を示す。このうち、 $-CO-R^{a5}$ が特に好ましい。

20

【0162】

一般式 (a) 中、 R^{a4} は、同一又は相異なって、水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、置換基を有していてもよい炭素数 1 ~ 6 アルキル基、炭素数 3 ~ 7 のシクロアルキル基、炭素数 2 ~ 6 アルケニル基、炭素数 1 ~ 6 アルコキシ基、芳香族炭化水素基、 $-N(R^{a6})(R^{a7})$ 、 $-SR^{a8}$ 又は $-CO-R^{a9}$ を示す。このうち、 R^{a4} はハロゲン原子、モノ又はジ(炭素数 1 ~ 6 アルキル)アミノ基又は N、S、O のいずれかのヘテロ原子を 1 個又は 2 個有する単環性の 5 ~ 7 員の飽和複素環基を有していてもよい炭素数 1 ~ 6 のアルキル基、炭素数 1 ~ 6 のアルコキシ基、 $-N(R^{a6})(R^{a7})$ 、 $-SR^{a8}$ 又は $-CO-R^{a9}$ であるのが好ましく、ハロゲン原子、炭素数 1 ~ 6 のアルキル基、 $-N(R^{a6})(R^{a7})$ であるのがより好ましい。

30

【0163】

一般式 (a) 中、 R^{a4} で表される「ハロゲン原子」は、前記のハロゲン原子を示し、好ましくは塩素原子である。

【0164】

一般式 (a) 中、 R^{a4} で表される「置換基を有していてもよい炭素数 1 ~ 6 のアルキル基」の「炭素数 1 ~ 6 のアルキル基」は、前記の炭素数 1 ~ 6 のアルキル基を示し、好ましくはメチル基、エチル基、*n*-プロピル基、イソプロピル基である。 R^{a4} で表される「置換基を有していてもよい炭素数 1 ~ 6 のアルキル基」の「置換基」としては、前記の置換基が例示され、好ましくはエチルアミノ基、ジメチルアミノ基等のモノ又はジ(炭素数 1 ~ 6 アルキル)アミノ基、ピロリジル基、モルホリノ基等の N、S、O のいずれかのヘテロ原子を 1 個又は 2 個有する単環性の 5 ~ 7 員の飽和複素環基である。

40

【0165】

一般式 (a) 中、 R^{a4} で表される「炭素数 3 ~ 7 のシクロアルキル基」は、前記の炭素数 3 ~ 7 のシクロアルキル基を示し、好ましくはシクロプロピル基である。

【0166】

一般式 (a) 中、 R^{a4} で表される「炭素数 2 ~ 6 アルケニル基」は、前記の炭素数 2 ~ 6 アルケニル基を示し、好ましくはビニル基、プロペ-1-エン-2-イル基である。

【0167】

一般式 (a) 中、 R^{a4} で表される「炭素数 1 ~ 6 のアルコキシ基」は、前記の炭素数 1 ~ 6 のアルコキシ基を示し、好ましくはメトキシ基である。

50

【0168】

一般式(a)中、 R^{a5} で表される「置換基を有していてもよいモノ-若しくはジ-アルキルアミノ基」の「モノ-若しくはジ-アルキルアミノ基」は、前記のモノ又はジアルキルアミノ基を示し、好ましくはモノ又はジ(炭素数1~6アルキル)アミノ基である。 R^{a5} で表される「置換基を有していてもよいモノ-若しくはジ-アルキルアミノ基」の「置換基」としては、前記の置換基が例示される。

【0169】

R^{a5} としては、アミノ基、ヒドロキシルアミノ基、モノ又はジ(炭素数1~6アルキル)アミノ基がより好ましく、アミノ基が特に好ましい。

【0170】

一般式(a)中、 R^{a6} 、 R^{a7} で表される「置換基を有していてもよい炭素数1~6アルキル基」の「炭素数1~6アルキル基」は、前記の炭素数1~6アルキル基を示し、好ましくはエチル基、*n*-プロピル基、*n*-ブチル基、イソブチル基、*sec*-ブチル基、ペンチル基である。 R^{a6} 、 R^{a7} で表される「置換基を有していてもよい炭素数1~6アルキル基」の「置換基」としては、前記の置換基が例示される。好ましくはヒドロキシル基、シクロヘキシル基等の炭素数3~7シクロアルキル基、ピロリジル基、モルホリノ基等の飽和複素環基、ピリジル基等の不飽和複素環基、エチルアミノ基、ジメチルアミノ基等のモノ又はジ(炭素数1~6アルキル)アミノ基、メチルチオ基等の(炭素数1~6アルキル)チオ基、ヒドロキシル基を有していてもよい炭素数1~6アルコキシ基である。

10

20

【0171】

一般式(a)中、 R^{a6} 、 R^{a7} で表される「炭素数1~6のハロゲノアルキル基」は、前記の炭素数1~6のハロゲノアルキル基を示し、好ましくは2,2-ジフルオロエチル基、2,2,2-トリフルオロエチル基である。

【0172】

一般式(a)中、 R^{a6} 、 R^{a7} で表される「置換基を有していてもよい炭素数3~7シクロアルキル基」の「炭素数3~7シクロアルキル基」としては、例えばシクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロヘプチル基が挙げられ、好ましくはシクロプロピル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基である。 R^{a6} 、 R^{a7} で表される「置換基を有していてもよい炭素数3~7シクロアルキル基」の「置換基」としては、前記の置換基が例示される。好ましくはヒドロキシル基、アミノ基、アミノ酸基由来アシルオキシ基、アルカノイルアミノ基、アルキルスルホニルアミノ基等である。

30

【0173】

一般式(a)中、 R^{a6} 、 R^{a7} で表される「置換基を有していてもよいアラルキル基」の「アラルキル基」としては、前記のアラルキル基を示し、好ましくは炭素数7~12のアラルキル基であり、具体的にはベンジル基である。 R^{a6} 、 R^{a7} で表される「置換基を有していてもよいアラルキル基」の「置換基」としては、前記の置換基が例示される。具体的な置換基としては、ピロリジニル基等の飽和複素環基等が挙げられる。

40

【0174】

一般式(a)中、 R^{a6} 、 R^{a7} で表される「置換基を有していてもよい芳香族炭化水素基」の「芳香族炭化水素基」としては、前記の炭素数6~14の芳香族炭化水素基を示し、好ましくはフェニル基である。 R^{a6} 、 R^{a7} で表される「置換基を有していてもよい芳香族炭化水素基」の「置換基」としては、前記の置換基が例示される。好ましくはハロゲン原子、メチルチオ基等のアルキルチオ基、モルホリノ基等の飽和複素環基、ピロリジン-カルボニル基等の置換カルバモイル基である。

【0175】

一般式(a)中、 R^{a6} 、 R^{a7} で表される「置換基を有していてもよい飽和複素環基」の「飽和複素環基」は、前記の飽和複素環基を示し、好ましくはピペリジニル基、テトラヒドロピラニル基である。 R^{a6} 、 R^{a7} で表される「置換基を有していてもよい飽和

50

複素環基」の「置換基」としては、前記の置換基が例示される。好ましくはメチル基等の炭素数 1 ~ 6 のアルキル基、アセチル基等のアシル基、2, 6 - ジヒドロキシピリミジニル - 4 - カルボニル基等の飽和複素環基を有するカルボニル基、2 - アミノアセチル基等のアミノアルキルカルボニル基である。

【0176】

一般式 (a) 中、 R^{a6} 、 R^{a7} で表される「置換基を有していてもよい不飽和複素環基」の「不飽和複素環基」は、前記の不飽和複素環基を示し、好ましくはピリジル基、オキサゾリル基である。 R^{a6} 、 R^{a7} で表される「置換基を有していてもよい不飽和複素環基」の「置換基」としては、前記の置換基が例示される。

【0177】

一般式 (a) 中、 R^{a6} 、 R^{a7} が、それらが結合する窒素原子と一緒に形成していてもよい「飽和複素環基」は、酸素原子、窒素原子、硫黄原子のいずれかの原子を、好ましくは 1 ~ 4 個有する単環性又は二環性の飽和複素環基を示し、例えばピロリジニル基、ピペリジニル基、ピペラジニル基、ヘキサメチレンイミノ基、モルホリノ基、チオモルホリノ基、ホモピペラジニル基、テトラヒドロフラニル基、テトラヒドロピラニル基を示す。

【0178】

一般式 (a) 中、 R^{a6} と R^{a7} の組み合わせとしては、 R^{a6} が水素原子又は置換基を有していてもよい炭素数 1 ~ 6 のアルキル基であり； R^{a7} が水素原子、置換基を有していてもよい炭素数 1 ~ 6 のアルキル基、置換基を有していてもよい炭素数 3 ~ 7 のシクロアルキル基、置換基を有していてもよい炭素数 7 ~ 12 のアラルキル基、置換基を有していてもよい炭素数 6 ~ 14 の芳香族炭化水素基、置換基を有していてもよい N、S 及び O から選ばれる 1 ~ 4 個のヘテロ原子を有する単環性若しくは二環性の飽和複素環基又は置換基を有していてもよい N、S 及び O から選ばれる 1 ~ 4 個のヘテロ原子を有する単環性若しくは二環性の不飽和複素環基を示すか、 R^{a6} と R^{a7} がそれらが結合する窒素原子と一緒に形成して 5 ~ 7 員の飽和複素環基を形成してもよいものが好ましい。さらに好ましくは、 R^{a6} が水素原子であり、 R^{a7} が水素原子、置換基を有していてもよい炭素数 1 ~ 6 のアルキル基又は置換基を有していてもよい炭素数 3 ~ 7 のシクロアルキル基、置換基を有していてもよい N、S 及び O から選ばれる 1 ~ 4 個のヘテロ原子を有する単環性若しくは二環性の飽和複素環基である場合であり、特に好ましくは、 R^{a6} が水素原子であり、 R^{a7} が置換基を有していてもよい炭素数 1 ~ 6 のアルキル基又は置換基を有していてもよい炭素数 3 ~ 7 のシクロアルキル基である場合である。

【0179】

一般式 (a) 中、 R^{a8} で表される「置換基を有していてもよい炭素数 3 ~ 7 シクロアルキル基」の「炭素数 3 ~ 7 シクロアルキル基」は、前記の炭素数 3 ~ 7 シクロアルキル基を示し、好ましくはシクロヘキシル基である。 R^{a8} で表される「置換基を有していてもよい炭素数 3 ~ 7 シクロアルキル基」の「置換基」としては、前記の置換基が例示され、好ましくはヒドロキシル基である。

【0180】

一般式 (a) 中、 R^{a8} で表される「置換基を有していてもよい芳香族炭化水素基」の「芳香族炭化水素基」は、前記の炭素数 6 ~ 14 の芳香族炭化水素基を示し、好ましくはフェニル基である。 R^{a8} で表される「置換基を有していてもよい芳香族炭化水素基」の「置換基」としては、前記の置換基が例示され、好ましくはヒドロキシル基である。

【0181】

R^8 としては、置換基を有していてもよい炭素数 3 ~ 7 のシクロアルキル基又は置換基を有していてもよい炭素数 6 ~ 14 の芳香族炭化水素基が好ましい。

一般式 (a) 中、 R^{a9} で表される「置換基を有していてもよいモノ - 若しくはジ - アルキルアミノ基」の「モノ - 若しくはジ - アルキルアミノ基」は、前記のモノ又はジアルキルアミノ基を示し、好ましくはモノ又はジ (炭素数 1 ~ 6 アルキル) アミノ基である。 R^{a9} で表される「置換基を有していてもよいモノ - 若しくはジ - アルキルアミノ基」の「

10

20

30

40

50

置換基」としては、前記の置換基が例示される。

【0182】

R^{a9} としては、水素原子、ヒドロキシル基、アミノ基、又はモノ - 若しくはジ (炭素数1~6アルキル)アミノ基が好ましく、水素原子が特に好ましい。

【0183】

好ましい本発明の化合物は、一般式(a)中、 X^{a1} が、CH又はNであり； X^{a2} 、 X^{a3} 及び X^{a4} のいずれか1つがNであり、他がCHであり； Y^{a1} 、 Y^{a2} 、 Y^{a3} 及び Y^{a4} のいずれか1つ又は2つがC- R^{a4} であり、他が同一又は相異なって、CH又はNであり； R^{a1} が、置換基を有していてもよい、N、S及びOから選ばれる1~4個のヘテロ原子を有する単環性又は二環性の不飽和複素環基であり； R^{a2} が、ハロゲン原子を有していてもよい炭素数1~6のアルキル基又は炭素数2~6のアルケニル基であり； R^{a3} が、-CO- R^{a5} であり； R^{a4} が、同一又は相異なって、水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、置換基を有していてもよい炭素数1~6のアルキル基、炭素数2~6のアルケニル基、炭素数1~6のアルコキシ基、芳香族炭化水素基、-N(R^{a6})(R^{a7})、-S- R^{a8} 、又は-CO- R^{a9} であり； R^{a5} が、アミノ基、又はモノ - 若しくはジ (炭素数1~6アルキル)アミノ基であり； R^{a6} 及び R^{a7} が、同一又は相異なって、水素原子、置換基を有していてもよい炭素数1~6のアルキル基、炭素数1~6のハロゲノアルキル基、置換基を有していてもよい炭素数3~7のシクロアルキル基、置換基を有していてもよいアラルキル基、置換基を有していてもよい芳香族炭化水素基、置換基を有していてもよい飽和複素環基、又は置換基を有していてもよい不飽和複素環基であるか、 R^{a6} と R^{a7} はそれらが結合する窒素原子と一緒になって飽和複素環基を形成し； R^{a8} が、置換基を有していてもよい炭素数3~7のシクロアルキル基、又は置換基を有していてもよい芳香族炭化水素基であり； R^{a9} が、水素原子、ヒドロキシル基、ヒドロキシル基を有していてもよいアミノ基、又は置換基を有していてもよいモノ - 若しくはジ - アルキルアミノ基である化合物又はその塩である。

10

20

【0184】

より好ましくは、一般式(a)中、 X^{a1} が、CH又はNであり； X^{a2} 、 X^{a3} 及び X^{a4} のいずれか1つがNであり、他がCHであり； Y^{a1} 、 Y^{a2} 、 Y^{a3} 及び Y^{a4} のいずれか1つ又は2つがC- R^{a4} であり、他が同一又は相異なって、CH又はNであり； R^{a1} が、置換基を有していてもよいN、S及びOから選ばれるヘテロ原子を1~3個有する単環性の5~6員の不飽和複素環基又は置換基を有していてもよいN、S及びOから選ばれるヘテロ原子を1~3個有する二環性の9~10員の不飽和複素環基であり； R^{a2} が、ハロゲン原子を有していてもよい炭素数1~6のアルキル基又は炭素数2~6のアルケニル基であり； R^{a3} が、-CO- R^{a5} であり； R^{a4} が、同一又は相異なって、水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、置換基を有していてもよい炭素数1~6のアルキル基、炭素数2~6のアルケニル基、炭素数1~6のアルコキシ基、芳香族炭化水素基、-N(R^{a6})(R^{a7})、-S- R^{a8} 、又は-CO- R^{a9} であり； R^{a5} が、アミノ基、又はモノ - 若しくはジ (炭素数1~6アルキル)アミノ基であり； R^{a6} 及び R^{a7} が、同一又は相異なって、水素原子、置換基を有していてもよい炭素数1~6のアルキル基、炭素数1~6のハロゲノアルキル基、置換基を有していてもよい炭素数3~7のシクロアルキル基、置換基を有していてもよいアラルキル基、置換基を有していてもよい芳香族炭化水素基、置換基を有していてもよい飽和複素環基、又は置換基を有していてもよい不飽和複素環基であるか、 R^{a6} と R^{a7} はそれらが結合する窒素原子と一緒になって飽和複素環基を形成し； R^{a8} が、置換基を有していてもよい炭素数3~7のシクロアルキル基、又は置換基を有していてもよい芳香族炭化水素基であり； R^{a9} が、水素原子、ヒドロキシル基、ヒドロキシル基を有していてもよいアミノ基、又は置換基を有していてもよいモノ - 若しくはジ - アルキルアミノ基である化合物又はその塩である。

30

40

【0185】

より好ましくは、一般式(a)中、 X^{a1} が、CH又はNであり； X^{a2} がNであり、 X^{a3} 及び X^{a4} がCHであり； Y^{a1} 、 Y^{a2} 、 Y^{a3} 及び Y^{a4} のいずれか1つ又は

50

2つがC - R^{a 4}であり、他が同一又は相異なって、CH又はNであり；R^{a 1}が、置換基を有していてもよいN、S及びOから選ばれるヘテロ原子を1～3個有する単環性の5～6員の不飽和複素環基又は置換基を有していてもよいN、S及びOから選ばれるヘテロ原子を1～3個有する二環性の9～10員の不飽和複素環基であり；R^{a 2}が、ハロゲン原子を有していてもよい炭素数1～6のアルキル基又は炭素数2～6のアルケニル基であり；R^{a 3}が、-CO - R^{a 5}であり；R^{a 4}が、同一又は相異なって、水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、置換基を有していてもよい炭素数1～6のアルキル基、炭素数2～6のアルケニル基、炭素数1～6のアルコキシ基、芳香族炭化水素基、-N(R^{a 6})(R^{a 7})、-S - R^{a 8}、又は-CO - R^{a 9}であり；R^{a 5}が、アミノ基、又はモノ-若しくはジ(炭素数1～6アルキル)アミノ基であり；R⁶及びR⁷が、同一又は相異なって、水素原子、置換基を有していてもよい炭素数1～6のアルキル基、炭素数1～6のハロゲノアルキル基、置換基を有していてもよい炭素数3～7のシクロアルキル基、置換基を有していてもよいアラルキル基、置換基を有していてもよい芳香族炭化水素基、置換基を有していてもよい飽和複素環基、又は置換基を有していてもよい不飽和複素環基であるか、R^{a 6}とR^{a 7}はそれらが結合する窒素原子と一緒になって飽和複素環基を形成し；R^{a 8}が、置換基を有していてもよい炭素数3～7のシクロアルキル基、又は置換基を有していてもよい芳香族炭化水素基であり；R^{a 9}が、水素原子、ヒドロキシル基、ヒドロキシル基を有していてもよいアミノ基、又は置換基を有していてもよいモノ-若しくはジ-アルキルアミノ基である化合物又はその塩である。

10

20

30

40

50

【0186】

より好ましくは、一般式(a)中、X^{a 1}が、CH又はNであり；X^{a 2}がNであり、X^{a 3}及びX^{a 4}がCHであり；Y^{a 1}、Y^{a 2}、Y^{a 3}及びY^{a 4}のいずれか1つ又は2つがC - R^{a 4}であり、他が同一又は相異なって、CH又はNであり；R^{a 1}が、置換基を有していてもよい1H-イミダゾール-1-イル基、置換基を有していてもよいピラゾール-4-イル基、置換基を有していてもよいチオフェン-3-イル基、置換基を有していてもよいフラン-2-イル基、置換基を有していてもよいピリジン-3-イル基、置換基を有していてもよいピリジン-4-イル基、置換基を有していてもよいインドール-5-イル基、置換基を有していてもよい1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル基、置換基を有していてもよいベンゾフラン-2-イル基、置換基を有していてもよいキノリン-3-イル基、置換基を有していてもよい5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-3-イル基のいずれかであるであり；R^{a 2}が、ハロゲン原子を有していてもよい炭素数1～6のアルキル基又は炭素数2～6のアルケニル基であり；R^{a 3}が、-CO - R^{a 5}であり；R^{a 4}が、同一又は相異なって、水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、置換基を有していてもよい炭素数1～6のアルキル基、炭素数2～6のアルケニル基、炭素数1～6のアルコキシ基、芳香族炭化水素基、-N(R^{a 6})(R^{a 7})、-S - R^{a 8}、又は-CO - R^{a 9}であり；R^{a 5}が、アミノ基、又はモノ-若しくはジ(炭素数1～6アルキル)アミノ基であり；R^{a 6}及びR^{a 7}が、同一又は相異なって、水素原子、置換基を有していてもよい炭素数1～6のアルキル基、炭素数1～6のハロゲノアルキル基、置換基を有していてもよい炭素数3～7のシクロアルキル基、置換基を有していてもよいアラルキル基、置換基を有していてもよい芳香族炭化水素基、置換基を有していてもよい飽和複素環基、又は置換基を有していてもよい不飽和複素環基であるか、R^{a 6}とR^{a 7}はそれらが結合する窒素原子と一緒になって飽和複素環基を形成し；R^{a 8}が、置換基を有していてもよい炭素数3～7のシクロアルキル基、又は置換基を有していてもよい芳香族炭化水素基であり；R^{a 9}が、水素原子、ヒドロキシル基、ヒドロキシル基を有していてもよいアミノ基、又は置換基を有していてもよいモノ-若しくはジ-アルキルアミノ基である化合物又はその塩である。

【0187】

より好ましくは、一般式(a)中、X^{a 1}が、CH又はNであり；X^{a 2}がNであり、X^{a 3}及びX^{a 4}がCHであり；Y^{a 1}及びY^{a 3}がCHであり、Y^{a 2}及びY^{a 4}のいずれか1つ又は2つがC - R^{a 4}であり、他がCHであり；R^{a 1}が、置換基を有してい

てもよい1H-イミダゾール-1-イル基、置換基を有していてもよいピラゾール-4-イル基、置換基を有していてもよいチオフェン-3-イル基、置換基を有していてもよいフラン-2-イル基、置換基を有していてもよいピリジン-3-イル基、置換基を有していてもよいピリジン-4-イル基、置換基を有していてもよいインドール-5-イル基、置換基を有していてもよい1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル基、置換基を有していてもよいベンゾフラン-2-イル基、置換基を有していてもよいキノリン-3-イル基、置換基を有していてもよい5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-3-イル基のいずれかであるであり； R^{a2} が、ハロゲン原子を有していてもよい炭素数1~6のアルキル基又は炭素数2~6のアルケニル基であり； R^{a3} が、 $-CO-R^{a5}$ であり； R^{a4} が、ハロゲン原子、モノ又はジ(炭素数1~6アルキル)アミノ基又はN、S、Oのいずれかのヘテロ原子を1個又は2個有する単環性の5~7員の飽和複素環基を有していてもよい炭素数1~6のアルキル基、炭素数1~6のアルコキシ基、 $-N(R^{a6})(R^{a7})$ 、 $-SR^{a8}$ 又は $-CO-R^{a9}$ であり； R^{a5} が、アミノ基、又はモノ-若しくはジ(炭素数1~6アルキル)アミノ基であり； R^{a6} が水素原子又は置換基を有していてもよい炭素数1~6のアルキル基であり； R^7 が水素原子、置換基を有していてもよい炭素数1~6のアルキル基、置換基を有していてもよい炭素数3~7のシクロアルキル基、置換基を有していてもよい炭素数7~12のアラルキル基、置換基を有していてもよい炭素数6~14の芳香族炭化水素基、N、S及びOから選ばれる1~4個のヘテロ原子を有する単環性若しくは二環性の置換基を有していてもよい飽和複素環基、又はN、S及びOから選ばれる1~4個のヘテロ原子を有する単環性若しくは二環性の置換基を有していてもよい不飽和複素環基であるか、 R^{a6} と R^{a7} がそれらが結合する窒素原子と一緒になって5~7員の飽和複素環基を形成し； R^{a8} が置換基を有していてもよい炭素数3~7のシクロアルキル基又は置換基を有していてもよい炭素数6~14の芳香族炭化水素基であり； R^{a9} が水素原子、ヒドロキシル基、アミノ基、又はモノ-若しくはジ(炭素数1~6アルキル)アミノ基である化合物又はその塩である。

10

20

30

40

50

【0188】

次に、一般式(b)で表される化合物について説明する。

【0189】

一般式(b)においては、「置換基」としては、例えば、ハロゲン原子、ヒドロキシル基、シアノ基、アミノ基、ニトロ基、オキソ基、カルボキシル基、カルバモイル基、アルキル基、シクロアルキル基、アルケニル基、アルキニル基、アルコキシ基、アシル基、アシルオキシ基、アルコキシカルボニル基、飽和複素環基、不飽和複素環基、芳香族炭化水素基、ハロゲノアルキル基、アラルキル基、不飽和複素環アルキル基、アルキルアミノ基、アシルアミノ基、アルコキシカルボニルアミノ基、アラルキルオキシ基、アミノアシルオキシ基、不飽和複素環アシルオキシ基、アルキル不飽和複素環基等が挙げられ、該置換基が存在する場合、その個数は典型的には1~3個である。

【0190】

前記の置換基において、ハロゲン原子としては、塩素原子、臭素原子、フッ素原子、ヨウ素原子が挙げられる。

【0191】

前記の置換基において、アルキル基としては、好ましくは炭素数1~6の直鎖状若しくは分枝状のアルキル基を示し、メチル基、エチル基、*n*-プロピル基、イソプロピル基、*n*-ブチル基、イソブチル基、*sec*-ブチル基、*tert*-ブチル基、ペンチル基、ヘキシル基等が挙げられる。

【0192】

前記の置換基において、シクロアルキル基としては、好ましくは炭素数3~7のシクロアルキル基を示し、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロヘプチル基等が挙げられる。

【0193】

前記の置換基において、アルケニル基としては、炭素-炭素二重結合を含む、好ましく

は炭素数 2 ~ 6 のアルケニル基を示し、ビニル基、アリル基、メチルビニル基、プロペニル基、ブテニル基、ペンテニル基、ヘキセニル基等が挙げられる。

【0194】

前記の置換基において、アルキニル基としては、炭素 - 炭素三重結合を含む、好ましくは炭素数 2 ~ 6 のアルキニル基を示し、エチニル基、プロパルギル基等が挙げられる。

【0195】

前記の置換基において、アルコキシ基としては、好ましくは炭素数 1 ~ 6 の直鎖状若しくは分枝状のアルコキシ基を示し、メトキシ基、エトキシ基、*n*-プロポキシ基、イソプロポキシ基、*n*-ブトキシ基、イソブトキシ基、*tert*-ブトキシ基等が挙げられる。

【0196】

前記の置換基において、アシル基としては、好ましくは、炭素数 1 ~ 6 のアルカノイル基又は炭素数 7 ~ 12 のアロイル基を示し、ホルミル基、アセチル基、プロピオニル基、*n*-ブチリル基、イソブチリル基、バレリル基、イソバレリル基、ピバロイル基、ベンゾイル基等が挙げられる。

【0197】

前記の置換基において、アシルオキシ基としては、前記のアシル基で置換されたオキシ基を示し、好ましくは炭素数 1 ~ 6 のアルカノイル基又は炭素数 7 ~ 12 のアロイル基で置換されたオキシ基であり、例えばホルミルオキシ基、アセトキシ基、プロピオニルオキシ基、*n*-ブチリルオキシ基、イソブチリルオキシ基、バレリルオキシ基、イソバレリルオキシ基、ピバロイルオキシ基、ベンゾイルオキシ基等が挙げられる。

【0198】

前記の置換基において、アルコキシカルボニル基としては、前記のアルコキシ基で置換されたカルボニル基を示し、好ましくは炭素数 1 ~ 6 のアルコキシ基で置換されたカルボニル基であり、例えばメトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、*n*-プロポキシカルボニル基、イソプロポキシカルボニル基、*n*-ブトキシカルボニル基、イソブトキシカルボニル基、*sec*-ブトキシカルボニル基、*tert*-ブトキシカルボニル基等が挙げられる。

【0199】

前記の置換基において、飽和複素環基としては、好ましくは、N、S、Oのいずれかのヘテロ原子を 1 ~ 4 個有する単環性又は二環性の 5 ~ 10 員の飽和複素環基を示し、例えばピロリジニル基、ピペリジニル基、ピペラジニル基、ヘキサメチレンイミノ基、モルホリノ基、チオモルホリノ基、ホモピペラジニル基、テトラヒドロフラニル基、テトラヒドロピラニル基、メチレンジオキシフェニル基、エチレンジオキシフェニル基、ジヒドロベンゾフラニル基等が挙げられる。

【0200】

前記の置換基において、不飽和複素環基としては、好ましくは、N、S、Oのいずれかのヘテロ原子を 1 ~ 4 個有する単環性又は二環性の 5 ~ 10 員の不飽和複素環基を示し、例えばイミダゾリル基、チエニル基、フリル基、ピロリル基、オキサゾリル基、イソキサゾリル基、チアゾリル基、イソチアゾリル基、ピラゾリル基、トリアゾリル基、テトラゾリル基、ピリジル基、ピラジル基、ピリミジニル基、ピリダジニル基、インドリル基、イソインドリル基、インダゾリル基、ベンゾフラニル基、ベンゾイミダゾリル基、ベンゾオキサゾリル基、ベンゾチアゾリル基、プリニル基、キノリル基、イソキノリル基、キナゾリニル基、キノキサリル基等が挙げられる。

【0201】

前記の置換基において、芳香族炭化水素基としては、好ましくは炭素数 6 ~ 14 の芳香族炭化水素基を示し、例えばフェニル基、ナフチル基等が挙げられる。

【0202】

前記の置換基において、ハロゲンアルキル基としては、前記のアルキル基の 1 個 ~ 全ての水素原子が前記のハロゲン原子で置換した基を示し、好ましくは、前記の炭素数 1 ~ 6 の直鎖状若しくは分枝状のアルキル基の 1 個 ~ 全ての水素原子が前記のハロゲン原子で置

10

20

30

40

50

換した基、例えばジフルオロメチル基、トリフルオロメチル基等が挙げられる。

【0203】

前記の置換基において、アラルキル基としては、好ましくは炭素数6～14の芳香族炭化水素基で置換された炭素数1～6の直鎖状若しくは分枝状のアラルキル基を示し、例えばベンジル基、フェニルエチル基、フェニルプロピル基、ナフチルメチル基、ナフチルエチル基等が挙げられる。

【0204】

前記の置換基において、飽和複素環アラルキル基としては、前記の飽和複素環で置換された前記アラルキル基を示し、好ましくはN、S、Oのいずれかのヘテロ原子を1個又は2個有する単環性の5～7員の飽和複素環基で置換された前記の炭素数1～6の直鎖状若しくは分枝状のアラルキル基であり、例えばモルホリノメチル基、ピペリジニルエチル基等が挙げられる。

10

【0205】

前記の置換基において、アラルキルアミノ基としては、前記のアラルキル基によりモノ置換又はジ置換されたアミノ基を示し、好ましくは炭素数1～6の直鎖状若しくは分枝状のアラルキル基によりモノ置換又はジ置換されたアミノ基であり、例えばメチルアミノ基、エチルアミノ基、ジエチルアミノ基、メチルエチルアミノ基、シクロブチルメチルアミノ基、ジメチルアミノメチル基、2-ヒドロキシエチル(メチル)アミノメチル基等が挙げられる。

【0206】

前記の置換基において、アシルアミノ基としては、前記のアシル基で置換されたアミノ基を示し、好ましくは、炭素数1～6のアルカノイル基又は炭素数7～12のアロイル基で置換されたアミノ基であり、例えばホルミルアミノ基、アセチルアミノ基、プロピオニルアミノ基、ブチリルアミノ基、2-メチルプロピオニルアミノ基、ピバロイルアミノ基、ペンタノイルアミノ基、3-メチルブチリルアミノ基、ヘキサノイルアミノ基等が挙げられる。

20

【0207】

前記の置換基において、アルコキシカルボニルアミノ基としては、前記のアルコキシカルボニル基で置換されたアミノ基を示し、好ましくは、炭素数1～6のアルコキシ基が結合したカルボニル基で置換されたアミノ基であり、例えばメトキシカルボニルアミノ基、エトキシカルボニルアミノ基、プロポキシカルボニルアミノ基、イソプロポキシカルボニルアミノ基、n-ブトキシカルボニルアミノ基、イソブトキシカルボニルアミノ基、sec-ブトキシカルボニルアミノ基、tert-ブトキシカルボニルアミノ基等が挙げられる。

30

【0208】

前記の置換基において、アラルキルオキシ基としては、前記のアラルキル基を有するオキシ基を示し、好ましくは炭素数6～14の芳香族炭化水素基が結合した炭素数1～6の直鎖状若しくは分枝状のアラルキル基で置換されたオキシ基であり、例えばベンジルオキシ基、フェネチルオキシ基、フェニルプロピルオキシ基、ナフチルメチルオキシ基、ナフチルエチルオキシ基等が挙げられる。

40

【0209】

前記の置換基において、アミノアシルオキシ基としては、アミノ基が結合した前記のアシル基で置換されたオキシ基を示し、好ましくはアミノ基が結合した前記の炭素数1～6のアルカノイル基又は炭素数7～12のアロイル基で置換されたオキシ基であり、例えばアミノアセトキシ基、2-アミノプロピオニルオキシ基、2-アミノ-4-メチルペンタノイルオキシ基等が挙げられる。

【0210】

前記の置換基において、飽和複素環アシルオキシ基としては、前記の飽和複素環基が結合した前記のアシル基で置換されたオキシ基を示し、好ましくは前記のN、S、Oのいずれかのヘテロ原子を1～4個有する単環性又は二環性の5～10員の飽和複素環基が結合

50

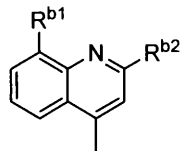
した前記の炭素数 1 ~ 6 のアルカノイル基又は炭素数 7 ~ 12 のアロイル基で置換されたオキシ基であり、例えばモルホリノアセトキシ基等が挙げられる。

【0211】

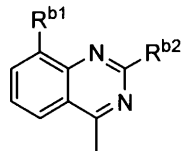
一般式 (b) 中、 X^{b1} 、 X^{b2} 、 X^{b3} 及び X^{b4} は、少なくとも 1 つは N 又は N オキシドであり、他が同一又は相異なって C - R^{b2} であり、好ましくは、一般式 (b) 中、 X^{b2} が C - R^{b2} であり、 X^{b1} 、 X^{b3} 及び X^{b4} の少なくとも 1 つが N 又は N オキシドであり、他が CH である。これらの X^{b1} ~ X^{b4} の定義から、一般式 (b) 中の二環骨格の例としては、次の構造が挙げられる。

【0212】

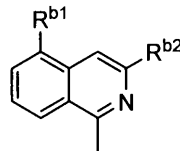
【化18】



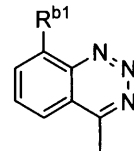
(A-1b)



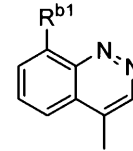
(A-2b)



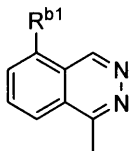
(A-3b)



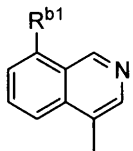
(A-4b)



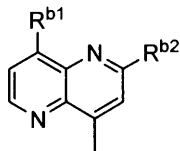
(A-5b)



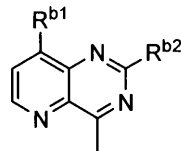
(A-6b)



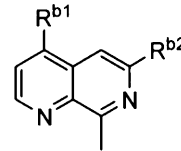
(A-7b)



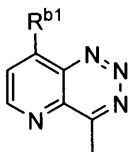
(A-8b)



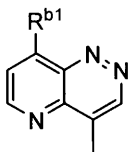
(A-9b)



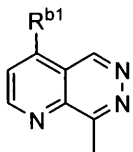
(A-10b)



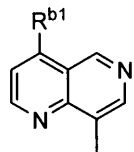
(A-11b)



(A-12b)



(A-13b)



(A-14b)

【0213】

(式中、 R^{b1} 及び R^{b2} は前記と同じ)

これらの骨格のうち、(A-1b)、(A-2b)、(A-3b)、(A-8b)、(A-9b)、(A-10b)、(A-15b) が好ましく、(A-1b)、(A-2b)、(A-3b) が特に好ましい。

【0214】

一般式 (b) 中、 R^{b1} で表される「置換基を有していてもよい、N、S 及び O から選ばれる 1 ~ 4 個のヘテロ原子を有する単環性又は二環性の不飽和複素環基」の「N、S 及び O から選ばれる 1 ~ 4 個のヘテロ原子を有する単環性又は二環性の不飽和複素環基」としては、N、S 及び O から選ばれるヘテロ原子を 1 ~ 3 個有する単環性又は二環性の 5 ~ 10 員の不飽和複素環基が好ましく、N、S 及び O から選ばれるヘテロ原子を 1 ~ 3 個有する単環性の 5 ~ 6 員の不飽和複素環基、又は N、S 及び O から選ばれるヘテロ原子を 1 ~ 3 個有する二環性の 9 ~ 10 員の不飽和複素環基がより好ましい。当該不飽和複素環基としては、イミダゾリル基、ピラゾリル基、チエニル基、フリル基、ピロリル基、オキサゾリル基、イソキサゾリル基、チアゾリル基、イソチアゾリル基、ピラゾリル基、トリアゾリル基、テトラゾリル基、ピリジリル基、ピラジリル基、ピリミジニル基、ピリダジニル基、インドリル基、イソインドリル基、ピロロピリジリル基、インダゾリル基、メチレンジオキシフェニル基、エチレンジオキシフェニル基、ベンゾフラニル基、ジヒドロベンゾフラニル基、ベンゾイミダゾリル基、ベンゾオキサゾリル基、ベンゾチアゾリル基、プリニル

10

20

30

40

50

基、キノリル基、テトラヒドロキノリル基、イソキノリル基、キナゾリニル基、キノキサリル基等が挙げられる。好ましくはイミダゾリル基、チアゾリル基、オキサジアゾリル基、チアジアゾリル基、ピリジル基、ピラジル基、ピリミジニル基、ピリダジニル基、ピリドピラジル基、キノリル基、イミダゾピリジル基、ピロロピリジル基であり、より好ましくはキノリル基、イミダゾピリジル基、ピリドピラジル基、ピリジル基、イミダゾリル基、ピロロピリジル基、ピリミジニル基であり、さらに好ましくはキノリル基、イミダゾピリジル基、ピリジル基、イミダゾリル基、ピロロピリジル基であり、特に好ましくはキノリル基、ピリジル基、イミダゾリル基である。

【0215】

一般式(b)中、 R^{b1} で表される上記の不飽和複素環基の「置換基」としては、前記の置換基が例示され、その個数は1~3個である。好ましくはハロゲン原子、アミノ基、置換基を有していてもよい炭素数1~6のアルキル基、置換基を有していてもよい炭素数1~6のアルコキシ基、置換基を有していてもよい炭素数1~6のアルキルアミノ基、置換基を有していてもよい炭素数1~6のアシル基、置換基を有していてもよいカルバモイル基、置換基を有していてもよい炭素数1~6のアシルアミノ基、置換基を有していてもよい芳香族炭化水素基、置換基を有していてもよい不飽和複素環基、置換基を有していてもよい飽和複素環基である。

10

【0216】

より好ましくは、ハロゲン原子；アミノ基；ヒドロキシル基、アミノ基、炭素数1~6のアルコキシカルボニルアミノ基及び飽和複素環基から選ばれる置換基を有していてもよい炭素数1~6のアルキル基；炭素数1~6のアルコキシ基；炭素数3~7のシクロアルキル基を有していてもよい炭素数1~6のアルキルアミノ基；炭素数1~6のアシル基；炭素数1~6のアルキル基、炭素数1~6のアルキル基が置換していてもよい飽和複素環基及び芳香族炭化水素基から選ばれる置換基を有していてもよいカルバモイル基；ヒドロキシル基を有していてもよい炭素数1~6のアシルアミノ基；炭素数1~6のアルキル基及び炭素数1~6のハロゲノアルキル基から選ばれる置換基を有していてもよい不飽和複素環基；芳香族炭化水素基である。

20

【0217】

より好ましくは、ハロゲン原子；アミノ基；ヒドロキシル基を有していてもよい炭素数1~6のアルキル基；炭素数1~6のアルコキシ基；炭素数1~6のアルキルアミノ基；炭素数1~6のアシル基；ヒドロキシル基を有していてもよい炭素数1~6のアシルアミノ基；炭素数1~6のアルキル基及び炭素数1~6のハロゲノアルキル基から選ばれる置換基を有していてもよい不飽和複素環基；芳香族炭化水素基である。

30

【0218】

さらに好ましくは、炭素数1~6のアルキル基；炭素数1~6のアルキルアミノ基；炭素数1~6のアシル基；ヒドロキシル基を有していてもよい炭素数1~6のアシルアミノ基；炭素数1~6のアルキル基、炭素数1~6のハロゲノアルキル基から選ばれる置換基を有していてもよい不飽和複素環基である。

【0219】

R^{b1} で表される不飽和複素環上に置換し得るハロゲン原子としては、前記のハロゲン原子が例示され、好ましくは臭素原子である。

40

【0220】

R^{b1} で表される不飽和複素環上に置換し得る「置換基を有していてもよい炭素数1~6のアルキル基」としては、前記の置換基を有していてもよい前記の炭素数1~6のアルキル基が例示され、好ましくはヒドロキシル基、アミノ基、炭素数1~6のアルコキシカルボニルアミノ基、飽和複素環基から選ばれる置換基を有していてもよい炭素数1~6のアルキル基である。より具体的には、メチル基、エチル基、n-プロピル基、イソプロピル基、ヒドロキシメチル基、アミノエチル基、tert-ブトキシカルボニルアミノエチル基、モルホリノメチル基等が好ましい。

【0221】

50

R^{b1}で表される不飽和複素環上に置換し得る「置換基を有していてもよい炭素数1～6のアルコキシ基」としては、前記の置換基を有していてもよい前記の炭素数1～6のアルコキシ基が例示され、好ましくは無置換の炭素数1～6のアルコキシ基である。より具体的には、メトキシ基、エトキシ基が好ましい。

【0222】

R^{b1}で表される不飽和複素環上に置換し得る「置換基を有していてもよい炭素数1～6のアルキルアミノ基」としては、前記の置換基を有していてもよい前記の炭素数1～6のアルキルアミノ基が例示され、好ましくは炭素数3～7のシクロアルキル基を有していてもよい炭素数1～6のアルキルアミノ基である。より具体的には、メチルアミノ基、エチルアミノ基、n-プロピルアミノ基、シクロブチルメチルアミノ基等が好ましい。

10

【0223】

R^{b1}で表される不飽和複素環上に置換し得る「置換基を有していてもよいアシル基」としては、前記の置換基を有していてもよい前記の炭素数1～6のアシル基が例示され、好ましくは無置換の炭素数1～6のアシル基である。より具体的にはホルミル基、アセチル基、プロピオニル基等が好ましい。

【0224】

R^{b1}で表される不飽和複素環上に置換し得る「置換基を有していてもよいカルバモイル基」としては、前記の置換基を有していてもよい前記のカルバモイル基が例示され、好ましくは炭素数1～6のアルキル基、炭素数1～6のアルキル基が置換していてもよい飽和複素環基及び芳香族炭化水素基から選ばれる置換基を有していてもよいカルバモイル基である。より具体的にはメチルカルバモイル基、エチルカルバモイル基、n-プロピルカルバモイル基、(1-メチルピペリジン-4-イル)カルバモイル基、フェニルカルバモイル基等が好ましい。

20

【0225】

R^{b1}で表される不飽和複素環上に置換し得る「置換基を有していてもよい炭素数1～6のアシルアミノ基」としては、前記の置換基を有していてもよい前記の炭素数1～6のアシルアミノ基が例示され、好ましくはヒドロキシル基を有していてもよい炭素数1～6のアシルアミノ基である。より具体的にはアセチルアミノ基、2-ヒドロキシアセチルアミノ基、プロピオニルアミノ基が好ましい。

【0226】

R^{b1}で表される不飽和複素環上に置換し得る「置換基を有していてもよい不飽和複素環基」としては、前記の置換基を有していてもよい前記の不飽和複素環基が例示され、好ましくは炭素数1～6のアルキル基及び炭素数1～6のハロゲンアルキル基から選ばれる置換基を有していてもよい不飽和複素環基である。より具体的には、1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル基、1-エチル-1H-ピラゾール-4-イル基、1-イソプロピル-1H-ピラゾール-4-イル基、1-イソブチル-1H-ピラゾール-4-イル基、1-ジフルオロメチル-1H-ピラゾール-4-イル基、1-オキシドピリジン-3-イル基、ピリジン-3-イル基、ピリジン-4-イル基、6-メチルピリジン-3-イル基が好ましい。

30

【0227】

R^{b1}で表される不飽和複素環上に置換し得る「置換基を有していてもよい芳香族炭化水素基」としては、前記の置換基を有していてもよい前記の芳香族炭化水素基が例示され、好ましくは無置換の芳香族炭化水素基である。より具体的にはフェニル基、ナフチル基等が好ましい。

40

【0228】

R^{b1}としては、置換基を有していてもよいN、S及びOから選ばれるヘテロ原子を1～3個有する単環性又は二環性の5～10員の不飽和複素環基が好ましく；

ハロゲン原子、アミノ基、置換基を有していてもよい炭素数1～6のアルキル基、置換基を有していてもよい炭素数1～6のアルコキシ基、置換基を有していてもよい炭素数1～6のアルキルアミノ基、置換基を有していてもよい炭素数1～6のアシル基、置換基を

50

有していてもよい炭素数 1 ~ 6 のアシルアミノ基、置換基を有していてもよいカルバモイル基、置換基を有していてもよい芳香族炭化水素基、置換基を有していてもよい不飽和複素環基及び置換基を有していてもよい飽和複素環基から選ばれる置換基を有していてもよい N、S 及び O から選ばれるヘテロ原子を 1 ~ 3 個有する単環性又は二環性の 5 ~ 10 員の不飽和複素環基がさらに好ましい。

【0229】

このうち、ハロゲン原子；アミノ基；ヒドロキシル基、アミノ基、炭素数 1 ~ 6 のアルコキシカルボニルアミノ基及び飽和複素環基から選ばれる置換基を有していてもよい炭素数 1 ~ 6 のアルキル基；炭素数 1 ~ 6 のアルコキシ基；炭素数 3 ~ 7 のシクロアルキル基を有していてもよい炭素数 1 ~ 6 のアルキルアミノ基；炭素数 1 ~ 6 のアシル基；炭素数 1 ~ 6 のアルキル基、炭素数 1 ~ 6 のアルキル基で置換されていてもよい飽和複素環基及び芳香族炭化水素基から選ばれる置換基を有していてもよいカルバモイル基；ヒドロキシル基を有していてもよい炭素数 1 ~ 6 のアシルアミノ基；炭素数 1 ~ 6 のアルキル基及び炭素数 1 ~ 6 のハロゲノアルキル基から選ばれる置換基を有していてもよい不飽和複素環基；並びに芳香族炭化水素基から選ばれる置換基を有していてもよい、N、S 及び O から選ばれるヘテロ原子を 1 ~ 3 個有する単環性の 5 ~ 6 員の不飽和複素環基又は N、S 及び O から選ばれるヘテロ原子を 1 ~ 3 個有する二環性の 9 ~ 10 員の不飽和複素環基がさらに好ましい。

10

【0230】

また、R^{b1}としては、ハロゲン原子；アミノ基；ヒドロキシル基、アミノ基、炭素数 1 ~ 6 のアルコキシカルボニルアミノ基及び飽和複素環基から選ばれる置換基を有していてもよい炭素数 1 ~ 6 のアルキル基；炭素数 1 ~ 6 のアルコキシ基；炭素数 3 ~ 7 のシクロアルキル基を有していてもよい炭素数 1 ~ 6 のアルキルアミノ基；炭素数 1 ~ 6 のアシル基；炭素数 1 ~ 6 のアルキル基、炭素数 1 ~ 6 のアルキル基で置換されていてもよい飽和複素環基及び芳香族炭化水素基から選ばれる置換基を有していてもよいカルバモイル基；ヒドロキシル基を有していてもよい炭素数 1 ~ 6 のアシルアミノ基；炭素数 1 ~ 6 のアルキル基、炭素数 1 ~ 6 のハロゲノアルキル基から選ばれる置換基を有していてもよい不飽和複素環基；並びに芳香族炭化水素基から選ばれる置換基を有していてもよい N、S 及び O から選ばれるヘテロ原子を 1 ~ 3 個有する単環性の 5 ~ 6 員の不飽和複素環基；又は飽和複素環基を有していてもよい炭素数 1 ~ 6 のアルキル基及び炭素数 1 ~ 6 のアシル基から選ばれる置換基を有していてもよい N、S 及び O から選ばれるヘテロ原子を 1 ~ 3 個有する二環性の 9 ~ 10 員の不飽和複素環基がさらに好ましい。

20

30

【0231】

さらに、R^{b1}としては、ハロゲン原子；アミノ基；ヒドロキシル基、アミノ基及び炭素数 1 ~ 6 のアルコキシカルボニルアミノ基から選ばれる置換基を有していてもよい炭素数 1 ~ 6 のアルキル基；炭素数 1 ~ 6 のアルコキシ基；炭素数 3 ~ 7 のシクロアルキル基を有していてもよい炭素数 1 ~ 6 のアルキルアミノ基；ヒドロキシル基を有していてもよい炭素数 1 ~ 6 のアシルアミノ基；炭素数 1 ~ 6 のアルキル基及び炭素数 1 ~ 6 のハロゲノアルキル基から選ばれる置換基を有していてもよい不飽和複素環基；並びに芳香族炭化水素基から選ばれる置換基を有していてもよい N、S 及び O から選ばれるヘテロ原子を 1 ~ 3 個有する単環性の 5 ~ 6 員の不飽和複素環基；又は飽和複素環基を有していてもよい炭素数 1 ~ 6 のアルキル基及び炭素数 1 ~ 6 のアシル基から選ばれる置換基を有していてもよい N、S 及び O から選ばれるヘテロ原子を 1 ~ 3 個有する二環性の 9 ~ 10 員の不飽和複素環基がより好ましい。

40

【0232】

さらに、R^{b1}としては、炭素数 1 ~ 6 のアルキル基；炭素数 1 ~ 6 のアルキルアミノ基；ヒドロキシル基を有していてもよい炭素数 1 ~ 6 のアシルアミノ基；炭素数 1 ~ 6 のアルキル基、炭素数 1 ~ 6 のハロゲノアルキル基から選ばれる置換基を有していてもよい不飽和複素環基から選ばれる置換基を有していてもよい N、S 及び O から選ばれるヘテロ原子を 1 ~ 3 個有する単環性の 5 ~ 6 員の不飽和複素環基、又は炭素数 1 ~ 6 のアルキル

50

基、炭素数 1 ~ 6 のアシル基から選ばれる置換基を有していてもよい N、S 及び O から選ばれるヘテロ原子を 1 ~ 3 個有する二環性の 9 ~ 10 員の不飽和複素環基がより好ましい。

【0233】

さらに、R^{b1}としては、ハロゲン原子；アミノ基；ヒドロキシル基、アミノ基、炭素数 1 ~ 6 のアルコキシカルボニルアミノ基及び飽和複素環基から選ばれる置換基を有していてもよい炭素数 1 ~ 6 のアルキル基；炭素数 1 ~ 6 のアルコキシ基；炭素数 3 ~ 7 のシクロアルキル基を有していてもよい炭素数 1 ~ 6 のアルキルアミノ基；炭素数 1 ~ 6 のアシル基；炭素数 1 ~ 6 のアルキル基、炭素数 1 ~ 6 のアルキル基で置換されていてもよい飽和複素環基及び芳香族炭化水素基から選ばれる置換基を有していてもよいカルバモイル基；ヒドロキシル基を有していてもよい炭素数 1 ~ 6 のアシルアミノ基；炭素数 1 ~ 6 のアルキル基及び炭素数 1 ~ 6 のハロゲノアルキル基から選ばれる置換基を有していてもよい不飽和複素環基；並びに芳香族炭化水素基から選ばれる置換基を有していてもよい、N、S 及び O から選ばれるヘテロ原子を 1 ~ 3 個有する単環性の 5 ~ 6 員の不飽和複素環基又は N、S 及び O から選ばれるヘテロ原子を 1 ~ 3 個有する二環性の 9 ~ 10 員の不飽和複素環基であって、当該単環性又は二環性の不飽和複素環基が、イミダゾリル基、ピラゾリル基、チエニル基、フリル基、ピロリル基、オキサゾリル基、イソキサゾリル基、チアゾリル基、イソチアゾリル基、ピラゾリル基、トリアゾリル基、テトラゾリル基、ピリジル基、ピラジル基、ピリミジニル基、ピリダジニル基、インドリル基、イソインドリル基、ピロロピリジル基、インダゾリル基、メチレンジオキシフェニル基、エチレンジオキシフェニル基、ベンゾフラニル基、ジヒドロベンゾフラニル基、ベンゾイミダゾリル基、ベンゾオキサゾリル基、ベンゾチアゾリル基、プリニル基、キノリル基、テトラヒドロキノリル基、イソキノリル基、キナゾリニル基又はキノキサリル基であるのが好ましい。

【0234】

さらに、R^{b1}としては、ハロゲン原子；アミノ基；ヒドロキシル基、アミノ基、炭素数 1 ~ 6 のアルコキシカルボニルアミノ基及び飽和複素環基から選ばれる置換基を有していてもよい炭素数 1 ~ 6 のアルキル基；炭素数 1 ~ 6 のアルコキシ基；炭素数 3 ~ 7 のシクロアルキル基を有していてもよい炭素数 1 ~ 6 のアルキルアミノ基；炭素数 1 ~ 6 のアシル基；炭素数 1 ~ 6 のアルキル基、炭素数 1 ~ 6 のアルキル基で置換されていてもよい飽和複素環基及び芳香族炭化水素基から選ばれる置換基を有していてもよいカルバモイル基；ヒドロキシル基を有していてもよい炭素数 1 ~ 6 のアシルアミノ基；炭素数 1 ~ 6 のアルキル基、炭素数 1 ~ 6 のハロゲノアルキル基から選ばれる置換基を有していてもよい不飽和複素環基；並びに芳香族炭化水素基から選ばれる置換基を有していてもよい N、S 及び O から選ばれるヘテロ原子を 1 ~ 3 個有する単環性の 5 ~ 6 員の不飽和複素環基；又は飽和複素環基を有していてもよい炭素数 1 ~ 6 のアルキル基及び炭素数 1 ~ 6 のアシル基から選ばれる置換基を有していてもよい N、S 及び O から選ばれるヘテロ原子を 1 ~ 3 個有する二環性の 9 ~ 10 員の不飽和複素環基であって、当該単環性又は二環性の不飽和複素環基が、イミダゾリル基、ピラゾリル基、チエニル基、フリル基、ピロリル基、オキサゾリル基、イソキサゾリル基、チアゾリル基、イソチアゾリル基、ピラゾリル基、トリアゾリル基、テトラゾリル基、ピリジル基、ピラジル基、ピリミジニル基、ピリダジニル基、インドリル基、イソインドリル基、ピロロピリジル基、インダゾリル基、メチレンジオキシフェニル基、エチレンジオキシフェニル基、ベンゾフラニル基、ジヒドロベンゾフラニル基、ベンゾイミダゾリル基、ベンゾオキサゾリル基、ベンゾチアゾリル基、プリニル基、キノリル基、テトラヒドロキノリル基、イソキノリル基、キナゾリニル基又はキノキサリル基であるのが好ましい。

【0235】

さらに、R^{b1}としては、ハロゲン原子；アミノ基；ヒドロキシル基、アミノ基及び炭素数 1 ~ 6 のアルコキシカルボニルアミノ基から選ばれる置換基を有していてもよい炭素数 1 ~ 6 のアルキル基；炭素数 1 ~ 6 のアルコキシ基；炭素数 3 ~ 7 のシクロアルキル基を有していてもよい炭素数 1 ~ 6 のアルキルアミノ基；ヒドロキシル基を有していてもよ

10

20

30

40

50

い炭素数 1 ~ 6 のアシルアミノ基 ; 炭素数 1 ~ 6 のアルキル基及び炭素数 1 ~ 6 のハロゲノアルキル基から選ばれる置換基を有していてもよい不飽和複素環基 ; 並びに芳香族炭化水素基から選ばれる置換基を有していてもよい N、S 及び O から選ばれるヘテロ原子を 1 ~ 3 個有する単環性の 5 ~ 6 員の不飽和複素環基 ; 又は飽和複素環基を有していてもよい炭素数 1 ~ 6 のアルキル基及び炭素数 1 ~ 6 のアシル基から選ばれる置換基を有していてもよい N、S 及び O から選ばれるヘテロ原子を 1 ~ 3 個有する二環性の 9 ~ 10 員の不飽和複素環基であって、当該単環性又は二環性の不飽和複素環基がイミダゾリル基、チアゾリル基、オキサジアゾリル基、チアジアゾリル基、ピリジル基、ピラジル基、ピリミジニル基、ピリダジニル基、ピリドピラジル基、キノリル基、イミダゾピリジル基又はピロロピリジル基であるのが好ましい。

10

【0236】

さらに、R^{b1}としては、炭素数 1 ~ 6 のアルキル基 ; 炭素数 1 ~ 6 のアルキルアミノ基 ; ヒドロキシル基を有していてもよい炭素数 1 ~ 6 のアシルアミノ基 ; 炭素数 1 ~ 6 のアルキル基、炭素数 1 ~ 6 のハロゲノアルキル基から選ばれる置換基を有していてもよい不飽和複素環基から選ばれる置換基を有していてもよい、イミダゾリル基、チアゾリル基、オキサジアゾリル基、チアジアゾリル基、ピリジル基、ピラジル基、ピリミジニル基、ピリダジニル基から選ばれる不飽和複素環基、又は炭素数 1 ~ 6 のアルキル基、炭素数 1 ~ 6 のアシル基から選ばれる置換基を有していてもよい、ピリドピラジル基、キノリル基、イミダゾピリジル基、ピロロピリジル基から選ばれる不飽和複素環基がより好ましい。

20

【0237】

さらに、R^{b1}としては、炭素数 1 ~ 6 のアルキル基 ; 炭素数 1 ~ 6 のアルキルアミノ基 ; ヒドロキシル基を有していてもよい炭素数 1 ~ 6 のアシルアミノ基 ; 炭素数 1 ~ 6 のアルキル基、炭素数 1 ~ 6 のハロゲノアルキル基から選ばれる置換基を有していてもよい不飽和複素環基から選ばれる置換基を有していてもよいイミダゾリル基又はピリジル基、又は炭素数 1 ~ 6 のアルキル基、炭素数 1 ~ 6 のアシル基から選ばれる置換基を有していてもよいキノリル基がより好ましい。

【0238】

具体的な好ましい R^{b1}としては、チアゾール - 5 - イル基、2 - フェニルチアゾール - 5 - イル基、5 - フェニル - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 - イル基、5 - フェニル - 1, 3, 4 - チアジアゾール - 2 - イル基、4 - プロモ - 1 H - イミダゾール - 1 - イル基、4 - アセチル - 1 H - イミダゾール - 1 - イル基、4 - フェニル - 1 H - イミダゾール - 1 - イル基、4 - (ピリジン - 3 - イル) - 1 H - イミダゾール - 1 - イル基、4 - (ピリジン - 4 - イル) - 1 H - イミダゾール - 1 - イル基、4 - (1 - オキシドピリジン - 3 - イル) - 1 H - イミダゾール - 1 - イル基、4 - (6 - メチルピリジン - 3 - イル) - 1 H - イミダゾール - 1 - イル基、4 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 1 H - イミダゾール - 1 - イル基、4 - (1 - エチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 1 H - イミダゾール - 1 - イル基、4 - (1 - イソプロピル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 1 H - イミダゾール - 1 - イル基、4 - (1 - イソブチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 1 H - イミダゾール - 1 - イル基、4 - (1 - ジフルオロメチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 1 H - イミダゾール - 1 - イル基、5 - (6 - エチルアミノ)ピラジン - 2 - イル基、ピリジン - 3 - イル基、5 - アミノピリジン - 3 - イル基、5 - (ヒドロキシメチル)ピリジン - 3 - イル基、5 - (2 - アミノエチル)ピリジン - 3 - イル基、5 - (tert - ブトキシカルボニルアミノエチル)ピリジン - 3 - イル基、5 - (モルホリノメチル)ピリジン - 3 - イル基、5 - メトキシピリジン - 3 - イル基、6 - メトキシピリジン - 3 - イル基、5 - (メチルアミノ)ピリジン - 3 - イル基、5 - (プロピルアミノ)ピリジン - 3 - イル基、5 - (シクロブチルメチルアミノ)ピリジン - 3 - イル基、5 - アセトアミドピリジン - 3 - イル基、5 - (2 - ヒドロキシアセトアミド)ピリジン - 3 - イル基、6 - メチルカルバモイル - ピリジン - 3 - イル基、4 - プロピルカルバモイル - ピリジン - 3 - イル基、5 - (1 - メチルペリジン - 4 - イル)カルバモイル - ピリジン - 3 - イル基、6 - フェニルカルバモイル - ピリジン - 3 -

30

40

50

イル基ピリミジン - 5 - イル基、6 - メトキシピリダジン - 3 - イル基、キノリン - 3 - イル基、6 - メチルキノリン - 3 - イル基、7 - メチルキノリン - 3 - イル基、6 - (モルホリノメチル)キノリン - 3 - イル基、7 - ホルミルキノリン - 3 - イル基、1H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピリジン - 6 - イル基、2 - メチル - 1H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピリジン - 6 - イル基、2 - エチル - 1H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピリジン - 6 - イル基、7 - メチル - 1H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピリジン - 6 - イル基、1H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 5 - イル基、1H - ピロロ [3 , 2 - b] ピリジン - 6 - イル基、ピリド [2 , 3 - b] ピラジン - 7 - イル基が挙げられ、より好ましくは4 - (1 - メチル - 1H - ピラゾール - 4 - イル) - 1H - イミダゾール - 1 - イル基、キノリン - 3 - イル基、4 - (ピリジン - 3 - イル) - 1H - イミダゾール - 1 - イル基、4 - (6 - メチルピリジン - 3 - イル) - 1H - イミダゾール - 1 - イル基、4 - (1 - ジフルオロメチル - 1H - ピラゾール - 4 - イル) - 1H - イミダゾール - 1 - イル基、4 - (ピリジン - 4 - イル) - 1H - イミダゾール - 1 - イル基、4 - フェニル - 1H - イミダゾール - 1 - イル基、4 - (1 - エチル - 1H - ピラゾール - 4 - イル) - 1H - イミダゾール - 1 - イル基であり、特に好ましくは4 - (1 - メチル - 1H - ピラゾール - 4 - イル) - 1H - イミダゾール - 1 - イル基、キノリン - 3 - イル基、4 - (ピリジン - 3 - イル) - 1H - イミダゾール - 1 - イル基である。

【0239】

一般式 (b) 中、 R^{b2} で表される「置換基を有していてもよい炭素数 1 ~ 6 のアルキル基」としては、前記の置換基を有していてもよい前記の炭素数 1 ~ 6 のアルキル基が例示され、好ましくはハロゲン原子及び飽和複素環基から選ばれる置換基を有していてもよい炭素数 1 ~ 6 のアルキル基である。より具体的には、メチル基、エチル基、n - プロピル基、イソプロピル基、n - ブチル基、イソブチル基、sec - ブチル基、tert - ブチル基、ペンチル基、ヘキシル基、トリフルオロメチル基、モルホリノメチル基が好ましい。

【0240】

一般式 (b) 中、 R^{b2} で表される「置換基を有していてもよい炭素数 3 ~ 7 のシクロアルキル基」としては、前記の置換基を有していてもよい前記の炭素数 3 ~ 7 のシクロアルキル基が例示され、好ましくは無置換の炭素数 3 ~ 7 のシクロアルキル基である。より具体的には、シクロプロピル基が好ましい。

【0241】

一般式 (b) 中、 R^{b2} で表される「置換基を有していてもよい炭素数 2 ~ 6 のアルケニル基」としては、前記の置換基を有していてもよい前記の炭素数 2 ~ 6 のアルケニル基が例示され、好ましくは無置換の炭素数 2 ~ 6 のアルケニル基である。より具体的には、ビニル基が好ましい。

【0242】

R^{b2} としては、水素原子；ハロゲン原子及び飽和複素環基から選ばれる置換基を有していてもよい炭素数 1 ~ 6 のアルキル基；炭素数 3 ~ 7 のシクロアルキル基が好ましく、水素原子；ハロゲン原子を有していてもよい炭素数 1 ~ 6 のアルキル基；炭素数 3 ~ 7 のシクロアルキル基がより好ましい。

【0243】

Y^{b1} 、 Y^{b2} 、 Y^{b3} 及び Y^{b4} は、いずれか 1 つ又は 2 つが C - R^{b4} であり、他が同一又は相異なって、CH 又は N を示す。このうち、 Y^{b4} が C - R^{b4} 又は N であり、 $Y^{b1} \sim Y^{b3}$ が CH である場合及び $Y^{b2} \sim Y^{b4}$ が CH であり、 Y^{b1} が C - R^{b4} である場合が好ましい。これらの好ましい態様を構造式で示せば、次のとおりである。

【0244】

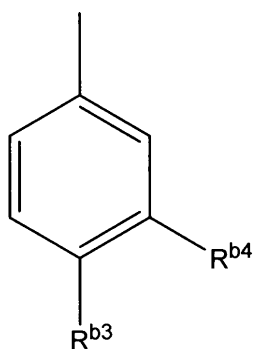
10

20

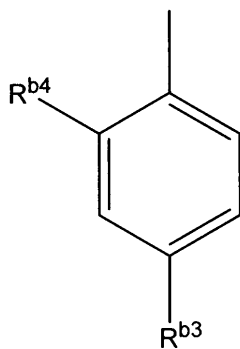
30

40

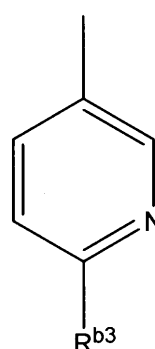
【化19】



(B-1b)



(B-2b)



(B-3b)

10

【0245】

(式中、 R^{b3} 及び R^{b4} は前記と同じ)

上記のうち、(B-1b) 及び (B-2b) の構造の場合がより好ましく、(B-1b) の構造の場合が特に好ましい。

【0246】

一般式 (b) 中、 R^{b3} で表される「ハロゲン原子」としては、前記のハロゲン原子が例示され、好ましくは臭素原子である。

20

【0247】

一般式 (b) 中、 R^{b3} で表される「炭素数 1 ~ 6 のアルキル基」としては、前記のアルキル基が例示され、好ましくはメチル基である。

【0248】

一般式 (b) 中、 R^{b3} で表される「炭素数 1 ~ 6 のアルコキシ基」としては、前記のアルコキシ基が例示され、好ましくはメトキシ基である。

【0249】

R^{b3} としては、水素原子、シアノ基、炭素数 1 ~ 6 アルコキシ基又は $-CO-R^{b5}$ が好ましく、シアノ基又は $-CO-R^{b5}$ がより好ましく、 $-CO-R^{b5}$ がさらに好ましい。

30

【0250】

一般式 (b) 中、 R^{b5} で表される「置換基を有していてもよい炭素数 1 ~ 6 のアルキルアミノ基」としては、前記の置換基を有していてもよい前記の炭素数 1 ~ 6 のアルキルアミノ基が例示され、好ましくは炭素数 1 ~ 6 のアルキルアミノ基 (アルキル部分にヒドロキシル基が置換していてもよい) を有していてもよい炭素数 1 ~ 6 のアルキルアミノ基である。より具体的には、2-ヒドロキシエチルメチルアミノメチルアミノ基、ジメチルアミノメチルアミノ基が好ましい。

【0251】

R^{b5} としては、アミノ基、炭素数 1 ~ 6 のアルキルアミノ基 (ヒドロキシル基がアルキル部分に置換していてもよい) を有していてもよい炭素数 1 ~ 6 のアルキルアミノ基がより好ましく、アミノ基が特に好ましい。

40

【0252】

一般式 (b) 中、 R^{b4} で表される「ハロゲン原子」としては、前記のハロゲン原子が例示され、好ましくは塩素原子又はフッ素原子である。

【0253】

一般式 (b) 中、 R^{b4} で表される「炭素数 1 ~ 6 のアルキル基」としては、前記の炭素数 1 ~ 6 のアルキル基が例示され、好ましくはメチル基、エチル基、*n*-プロピル基又はイソプロピル基である。

【0254】

50

一般式 (b) 中、 R^{b4} で表される「炭素数 1 ~ 6 のアルコキシ基」としては、前記の炭素数 1 ~ 6 のアルコキシ基が例示され、好ましくはメトキシ基である。

【0255】

R^{b4} としては、水素原子、ハロゲン原子、炭素数 1 ~ 6 のアルキル基、炭素数 1 ~ 6 のアルコキシ基又は $-N(R^{b7})(R^{b8})$ が好ましく、ハロゲン原子、炭素数 1 ~ 6 のアルキル基又は $-N(R^{b7})(R^{b8})$ がさらに好ましく、 $-N(R^{b7})(R^{b8})$ が特に好ましい。

【0256】

一般式 (b) 中、 R^{b6} で表される「置換基を有していてもよい炭素数 1 ~ 6 のアルキルアミノ基」としては、前記の置換基を有していてもよい前記の炭素数 1 ~ 6 のアルキルアミノ基が例示される。

10

【0257】

R^{b6} としては、アミノ基、炭素数 1 ~ 6 のアルキルアミノ基が好ましく、アミノ基が特に好ましい。

【0258】

一般式 (b) 中、 R^{b7} 、 R^{b8} で表される「置換基を有していてもよい炭素数 1 ~ 6 のアルキル基」としては、前記の置換基を有していてもよい前記の炭素数 1 ~ 6 のアルキル基が例示され、好ましくは炭素数 1 ~ 6 のアルコキシ基、炭素数 3 ~ 7 のシクロアルキル基、飽和複素環基及び不飽和複素環基から選ばれる置換基を有していてもよい炭素数 1 ~ 6 のアルキル基である。より具体的には、メチル基、エチル基、*n*-プロピル基、イソプロピル基、*n*-ブチル基、イソブチル基、*sec*-ブチル基、*tert*-ブチル基、シクロプロピルメチル基、2-メトキシエチル基、2-イソプロポキシエチル基、テトラヒドロフランメチル基、2-ピリジルエチル基が好ましい。

20

【0259】

一般式 (b) 中、 R^{b7} 、 R^{b8} で表される「置換基を有していてもよい炭素数の 3 ~ 7 シクロアルキル基」としては、前記の置換基を有していてもよい前記の炭素数 3 ~ 7 のシクロアルキル基が例示され、好ましくはヒドロキシル基、アミノ基、アミノアシルオキシ基及び不飽和複素環アシルオキシ基から選ばれる置換基を有していてもよい炭素数 3 ~ 7 のシクロアルキル基である。より具体的には、4-ヒドロキシシクロヘキシル基、シクロヘプチル基、4-(アミノアセトキシ)シクロヘキシル基、4-(2-アミノプロピオニルオキシ)シクロヘキシル基、4-(2-アミノ-4-メチルペンタノイルオキシ)シクロヘキシル基、4-(モルホリノアセトキシ)シクロヘキシル基が好ましい。

30

【0260】

一般式 (b) 中、 R^{b7} 、 R^{b8} で表される「置換基を有していてもよい芳香族炭化水素基」としては、前記の置換基を有していてもよい前記の炭素数 6 ~ 14 の芳香族炭化水素基が例示される。

【0261】

一般式 (b) 中、 R^{b7} 、 R^{b8} で表される「置換基を有していてもよい飽和複素環基」としては、前記の置換基を有していてもよい前記の飽和複素環基が例示され、好ましくは炭素数 1 ~ 6 のアルキル基を有していてもよい飽和複素環基である。より具体的には、1-メチルピペリジン-4-イル基等が好ましい。

40

【0262】

一般式 (b) 中、 R^{b7} 、 R^{b8} で表される「置換基を有していてもよい不飽和複素環基」としては、前記の置換基を有していてもよい前記の不飽和複素環基が例示される。

【0263】

一般式 (b) 中、 R^{b7} 、 R^{b8} が、それらが結合する窒素原子と一緒に形成していてもよい「飽和複素環基」は、酸素原子、窒素原子、硫黄原子のいずれかの原子を、好ましくは 1 ~ 4 個有する単環性又は二環性の飽和複素環基を示し、例えばピロリジニル基、ピペリジニル基、ピペラジニル基、ヘキサメチレンイミノ基、モルホリノ基、チオモルホリノ基、ホモピペラジニル基、テトラヒドロフラニル基、テトラヒドロピラニル基を

50

示す。

【0264】

一般式 (b) 中、 R^{b7} と R^{b8} の組み合わせとしては、 R^{b7} が水素原子であり、 R^{b8} が水素原子、置換基を有していてもよい炭素数 1 ~ 6 のアルキル基、置換基を有していてもよい炭素数 3 ~ 7 のシクロアルキル基、又は置換基を有していてもよい N、S 及び O から選ばれる 1 ~ 4 個のヘテロ原子を有する単環性若しくは二環性の飽和複素環基である場合が好ましく、 R^{b7} が水素原子であり、 R^{b8} が水素原子；炭素数 1 ~ 6 のアルコキシ基、炭素数 3 ~ 7 のシクロアルキル基、飽和複素環基及び不飽和複素環基から選ばれる置換基を有していてもよい炭素数 1 ~ 6 のアルキル基；ヒドロキシル基、アミノ基、アミノアシルオキシ基及び飽和複素環アシルオキシ基から選ばれる置換基を有していてもよい炭素数 3 ~ 7 のシクロアルキル基、又は炭素数 1 ~ 6 のアルキル基を有していてもよい N、S 及び O から選ばれる 1 ~ 4 個のヘテロ原子を有する単環性若しくは二環性の飽和複素環基である場合が好ましく、 R^{b7} が水素原子であり、 R^{b8} が水素原子；炭素数 1 ~ 6 のアルコキシ基、炭素数 3 ~ 7 のシクロアルキル基、飽和複素環基及び不飽和複素環基から選ばれる置換基を有していてもよい炭素数 1 ~ 6 のアルキル基；ヒドロキシル基、アミノ基、アミノアシルオキシ基及び飽和複素環アシルオキシ基から選ばれる置換基を有していてもよい炭素数 3 ~ 7 のシクロアルキル基である場合がさらに好ましい。

10

【0265】

一般式 (b) 中、 R^{b9} で表される「置換基を有していてもよい炭素数 3 ~ 7 のシクロアルキル基」としては、前記の置換基を有していてもよい前記の炭素数 3 ~ 7 のシクロアルキル基が例示される。

20

【0266】

一般式 (b) 中、 R^{b9} で表される「置換基を有していてもよい芳香族炭化水素基」の「芳香族炭化水素基」としては、前記の置換基を有していてもよい前記の炭素数 6 ~ 14 の芳香族炭化水素基が例示される。

【0267】

R^{b9} としては、置換基を有していてもよい炭素数 3 ~ 7 のシクロアルキル基又は置換基を有していてもよい炭素数 6 ~ 14 の芳香族炭化水素基が好ましい。

【0268】

本発明化合物としては、一般式 (b) 中、 X^{b2} が C - R^{b2} であり、 X^{b1} 、 X^{b3} 及び X^{b4} の少なくとも 1 つが N 又は N オキシドであり、他が CH であり、 Y^{b4} が C - R^{b4} 又は N、 Y^{b1} ~ Y^{b3} が CH であるか、又は Y^{b2} ~ Y^{b4} が CH、 Y^{b1} が C - R^{b4} であり、 R^{b1} が置換基を有していてもよい、N、S 及び O から選ばれる 1 ~ 4 個のヘテロ原子を有する単環性又は二環性の不飽和複素環基であり、 R^{b2} が水素原子；ハロゲン原子又は飽和複素環基から選ばれる置換基を有していてもよい炭素数 1 ~ 6 のアルキル基；炭素数 3 ~ 7 のシクロアルキル基であり、 R^{b3} がシアノ基又は -CO - R^{b5} であり、 R^{b5} がアミノ基、炭素数 1 ~ 6 のアルキルアミノ基（ヒドロキシル基がアルキル部分に置換していてもよい）を有していてもよい炭素数 1 ~ 6 のアルキルアミノ基であり、 R^{b4} が水素原子、ハロゲン原子、炭素数 1 ~ 6 のアルキル基、炭素数 1 ~ 6 のアルコキシ基又は -N(R^{b7})(R^{b8}) であり、 R^{b7} が水素原子であり、 R^{b8} が水素原子；炭素数 1 ~ 6 のアルコキシ基、炭素数 3 ~ 7 のシクロアルキル基、飽和複素環基、不飽和複素環基から選ばれる置換基を有していてもよい炭素数 1 ~ 6 のアルキル基；ヒドロキシル基、アミノ基、アミノアシルオキシ基又は飽和複素環アシルオキシ基から選ばれる置換基を有していてもよい炭素数 3 ~ 7 のシクロアルキル基、又は炭素数 1 ~ 6 のアルキル基を有していてもよい N、S 及び O から選ばれる 1 ~ 4 個のヘテロ原子を有する単環性若しくは二環性の飽和複素環基である化合物が好ましく、

30

40

一般式 (b) 中、 X^{b2} が C - R^{b2} であり、 X^{b4} が CH であり、 X^{b1} 及び X^{b3} の少なくとも 1 つが N 又は N オキシドであり、他が CH であり、 Y^{b4} が C - R^{b4} 又は N、 Y^{b1} ~ Y^{b3} が CH であるか、又は Y^{b2} ~ Y^{b4} が CH、 Y^{b1} が C - R^{b4} であり、 R^{b1} が置換基を有していてもよい、N、S 及び O から選ばれる 1 ~ 4 個のヘテロ

50

原子を有する単環性又は二環性の不飽和複素環基であり、 R^{b2} が水素原子；ハロゲン原子を有していてもよい炭素数1～6のアルキル基；炭素数3～7のシクロアルキル基であり、 R^{b3} が $-CO-R^{b5}$ であり、 R^{b5} がアミノ基であり、 R^{b4} がハロゲン原子、炭素数1～6のアルキル基又は $-N(R^{b7})(R^{b8})$ であり、 R^{b7} が水素原子であり、 R^{b8} が水素原子；炭素数1～6のアルコキシ基、炭素数3～7のシクロアルキル基、飽和複素環基、不飽和複素環基から選ばれる置換基を有していてもよい炭素数1～6のアルキル基；ヒドロキシル基、アミノ基、アミノアシルオキシ基又は飽和複素環アシルオキシ基から選ばれる置換基を有していてもよい炭素数3～7のシクロアルキル基である化合物がより好ましく、

一般式(b)中、 X^{b2} が $C-R^{b2}$ であり、 X^{b4} が CH であり、 X^{b1} 及び X^{b3} の少なくとも1つが N 又は N オキシドであり、他が CH であり、 Y^{b4} が $C-R^{b4}$ 又は N 、 $Y^{b1} \sim Y^{b3}$ が CH であるか、又は $Y^{b2} \sim Y^{b4}$ が CH 、 Y^{b1} が $C-R^{b4}$ であり、 R^{b1} が炭素数1～6のアルキル基；炭素数1～6のアルキルアミノ基；ヒドロキシル基を有していてもよい炭素数1～6のアシルアミノ基；炭素数1～6のアルキル基、炭素数1～6のハロゲノアルキル基から選ばれる置換基を有していてもよい不飽和複素環基から選ばれる置換基を有していてもよい N 、 S 及び O から選ばれるヘテロ原子を1～3個有する単環性の5～6員の不飽和複素環基、又は炭素数1～6のアルキル基、炭素数1～6のアシル基から選ばれる置換基を有していてもよい N 、 S 及び O から選ばれるヘテロ原子を1～3個有する二環性の9～10員の不飽和複素環基であり、 R^{b2} が水素原子；ハロゲン原子を有していてもよい炭素数1～6のアルキル基；炭素数3～7のシクロアルキル基であり、 R^{b3} が $-CO-R^{b5}$ であり、 R^{b5} がアミノ基であり、 R^{b4} がハロゲン原子、炭素数1～6のアルキル基又は $-N(R^{b7})(R^{b8})$ であり、 R^{b7} が水素原子であり、 R^{b8} が水素原子；炭素数1～6のアルコキシ基、炭素数3～7のシクロアルキル基、飽和複素環基、不飽和複素環基から選ばれる置換基を有していてもよい炭素数1～6のアルキル基；ヒドロキシル基、アミノ基、アミノアシルオキシ基又は飽和複素環アシルオキシ基から選ばれる置換基を有していてもよい炭素数3～7のシクロアルキル基である化合物が特に好ましい。

10

20

【0269】

次に、一般式(c)で表される化合物について説明する。

【0270】

30

一般式(c)において「置換基」としては、例えば、ハロゲン原子、ヒドロキシル基、シアノ基、アミノ基、ニトロ基、オキソ基、カルボキシル基、カルバモイル基、アルキル基、シクロアルキル基、アルケニル基、アルキニル基、アルコキシ基、アシル基、アシルオキシ基、アルコキシカルボニル基、飽和複素環基、不飽和複素環基、芳香族炭化水素基、ハロゲノアルキル基、アラルキル基、アルキルアミノ基、アシルアミノ基、アラルキルオキシ基等が挙げられ、前記置換基が存在する場合、その個数は典型的には1～3個である。

【0271】

前記の置換基において、ハロゲン原子としては、塩素原子、臭素原子、フッ素原子、ヨウ素原子が挙げられる。

40

【0272】

前記の置換基において、アルキル基としては、好ましくは炭素数1～6の直鎖状若しくは分枝状のアルキル基を示し、メチル基、エチル基、 n -プロピル基、イソプロピル基、 n -ブチル基、イソブチル基、 sec -ブチル基、 $tert$ -ブチル基、ペンチル基、ヘキシル基等が挙げられる。

【0273】

前記の置換基において、シクロアルキル基としては、好ましくは炭素数3～7のシクロアルキル基であり、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロヘプチル基等が挙げられる。

【0274】

50

前記の置換基において、アルケニル基としては、炭素 - 炭素二重結合を含む、好ましくは炭素数 2 ~ 6 のアルケニル基を示し、ビニル基、アリル基、メチルビニル基、プロペニル基、ブテニル基、ペンテニル基、ヘキセニル基等が挙げられる。

【0275】

前記の置換基において、アルキニル基としては、炭素 - 炭素三重結合を含む、好ましくは炭素数 2 ~ 6 のアルキニル基を示し、エチニル基、プロパルギル基等が挙げられる。

【0276】

前記の置換基において、アルコキシ基としては、好ましくは炭素数 1 ~ 6 の直鎖状若しくは分枝状のアルコキシ基を示し、メトキシ基、エトキシ基、*n*-プロポキシ基、イソプロポキシ基、*n*-ブトキシ基、イソブトキシ基、*tert*-ブトキシ基等が挙げられる。

10

【0277】

前記の置換基において、アシル基としては、好ましくは、炭素数 1 ~ 6 のアルカノイル基又は炭素数 7 ~ 12 のアロイル基を示し、ホルミル基、アセチル基、プロピオニル基、*n*-ブチリル基、イソブチリル基、バレリル基、イソバレリル基、ピバロイル基、ベンゾイル基等が挙げられる。

【0278】

前記の置換基において、アシルオキシ基としては、前記のアシル基で置換されたオキシ基を示し、好ましくは炭素数 1 ~ 6 のアルカノイル基又は炭素数 7 ~ 12 のアロイル基で置換されたオキシ基であり、例えばホルミルオキシ基、アセトキシ基、プロピオニルオキシ基、*n*-ブチリルオキシ基、イソブチリルオキシ基、バレリルオキシ基、イソバレリルオキシ基、ピバロイルオキシ基、ベンゾイルオキシ基等が挙げられる。

20

【0279】

前記の置換基において、アルコキシカルボニル基としては、前記のアルコキシ基で置換されたカルボニル基を示し、好ましくは炭素数 1 ~ 6 のアルコキシ基で置換されたカルボニル基であり、例えばメトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、*n*-プロポキシカルボニル基、イソプロポキシカルボニル基、*n*-ブトキシカルボニル基、イソブトキシカルボニル基、*sec*-ブトキシカルボニル基、*tert*-ブトキシカルボニル基等が挙げられる。

【0280】

前記の置換基において、飽和複素環基としては、好ましくは、N、S、Oのいずれかのヘテロ原子を 1 ~ 4 個有する単環性又は二環性の 5 ~ 10 員の飽和複素環基を示し、例えばピロリジニル基、ピペリジニル基、ピペラジニル基、ヘキサメチレンイミノ基、モルホリノ基、チオモルホリノ基、ホモピペラジニル基、テトラヒドロフラニル基、テトラヒドロピラニル基、メチレンジオキシフェニル基、エチレンジオキシフェニル基、ジヒドロベンゾフラニル基等が挙げられる。

30

【0281】

前記の置換基において、不飽和複素環基としては、好ましくは、N、S、Oのいずれかのヘテロ原子を 1 ~ 4 個有する単環性又は二環性の 5 ~ 10 員の不飽和複素環基を示し、例えばイミダゾリル基、チエニル基、フリル基、ピロリル基、オキサゾリル基、イソキサゾリル基、チアゾリル基、イソチアゾリル基、ピラゾリル基、トリアゾリル基、テトラゾリル基、ピリジル基、ピラジル基、ピリミジニル基、ピリダジニル基、インドリル基、イソインドリル基、インダゾリル基、ベンゾフラニル基、ベンゾイミダゾリル基、ベンゾオキサゾリル基、ベンゾチアゾリル基、プリニル基、キノリル基、イソキノリル基、キナゾリニル基、キノキサリル基等が挙げられる。

40

【0282】

前記の置換基において、芳香族炭化水素基としては、好ましくは炭素数 6 ~ 14 の芳香族炭化水素基を示し、例えばフェニル基、ナフチル基等が挙げられる。

【0283】

前記の置換基において、ハロゲンアルキル基としては、前記のアルキル基の 1 個 ~ 全ての水素原子が前記のハロゲン原子で置換した基を示し、好ましくは、前記の炭素数 1 ~ 6

50

の直鎖状若しくは分枝状のアルキル基の1個～全ての水素原子が前記のハロゲン原子で置換した基例えばジフルオロメチル基、トリフルオロメチル基等が挙げられる。

【0284】

前記の置換基において、アラルキル基としては、好ましくは炭素数6～14の芳香族炭化水素基で置換された炭素数1～6の直鎖状若しくは分枝状のアルキル基を示し、例えばベンジル基、フェニルエチル基、フェニルプロピル基、ナフチルメチル基、ナフチルエチル基等が挙げられる。

【0285】

前記の置換基において、飽和複素環アルキル基としては、前記の飽和複素環で置換された前記アルキル基を示し、好ましくはN、S、Oのいずれかのヘテロ原子を1個又は2個有する単環性の5～7員の不飽和複素環基で置換された前記の炭素数1～6の直鎖状若しくは分枝状のアルキル基であり、例えばモルホリノメチル基、ピペリジニルエチル基等が挙げられる。

10

【0286】

前記の置換基において、アルキルアミノ基としては、前記のアルキル基によりモノ置換又はジ置換されたアミノ基を示し、好ましくは炭素数1～6の直鎖状若しくは分枝状のアルキル基によりモノ置換又はジ置換されたアミノ基であり、例えばメチルアミノ基、エチルアミノ基、ジエチルアミノ基、メチルエチルアミノ基、シクロブチルメチルアミノ基、ジメチルアミノメチル基、2-ヒドロキシエチル(メチル)アミノメチル基等が挙げられる。

20

【0287】

前記の置換基において、アシルアミノ基としては、前記のアシル基で置換されたアミノ基を示し、好ましくは、炭素数1～6のアルカノイル基又は炭素数7～12のアロイル基で置換されたアミノ基であり、例えばホルミルアミノ基、アセチルアミノ基、プロピオニルアミノ基、ブチリルアミノ基、2-メチルプロピオニルアミノ基、ピバロイルアミノ基、ペンタノイルアミノ基、3-メチルブチリルアミノ基、ヘキサノイルアミノ基等が挙げられる。

【0288】

前記の置換基において、アラルキルオキシ基としては、前記のアラルキル基を有するオキシ基を示し、好ましくは炭素数6～14の芳香族炭化水素基が結合した炭素数1～6の直鎖状若しくは分枝状のアルキル基で置換されたオキシ基であり、例えばベンジルオキシ基、フェネチルオキシ基、フェニルプロピルオキシ基、ナフチルメチルオキシ基、ナフチルエチルオキシ基等が挙げられる。

30

【0289】

一般式(c)中、 X^c はCH又はNであり、好ましくは、 X^c はNである。

【0290】

一般式(c)中、 A^c 及び B^c で表される「置換基を有していてもよい、N、S及びOから選ばれる1～4個のヘテロ原子を有する単環性の不飽和複素環基」の「N、S及びOから選ばれる1～4個のヘテロ原子を有する単環性の不飽和複素環基」としては、N、S及びOから選ばれる1～3個のヘテロ原子を有する単環性の5～6員の不飽和複素環基が好ましい。当該不飽和複素環基としては、イミダゾリル基、ピラゾリル基、チエニル基、フリル基、ピロリル基、オキサゾリル基、オキサジアゾリル基、イソキサゾリル基、チアゾリル基、イソチアゾリル基、ピラゾリル基、トリアゾリル基、テトラゾリル基、ピリジル基、ピラジル基、ピリミジニル基、ピリダジニル基、トリアジル基等が挙げられる。

40

【0291】

A^c で表される当該不飽和複素環基としては、イミダゾリル基、ピラゾリル基、ピロリル基、トリアゾリル基、テトラゾリル基、ピリジル基、ピラジル基、ピリミジニル基、ピリダジニル基、トリアジル基等の含窒素5～6員環が好ましく、ピラゾリル基、ピリジル基が特に好ましい。

【0292】

50

B^cで表される当該不飽和複素環基としては、イミダゾリル基、ピラゾリル基、ピロリル基、トリアゾリル基、テトラゾリル基、ピリジル基、ピラジル基、ピリミジニル基、ピリダジニル基、トリアジル基等の含窒素5～6員環が好ましく、イミダゾリル基、ピラゾリル基、ピロリル基、トリアゾリル基、テトラゾリル基等の含窒素5員環がさらに好ましく、イミダゾリル基が特に好ましい。

【0293】

一般式(c)中、A^c及びB^cで表される前記不飽和複素環基上の「置換基」としては、前記の置換基が例示され、その個数は1～3個である。好ましくはハロゲン原子、ヒドロキシル基、アミノ基、カルバモイル基、炭素数1～6のアルキル基、炭素数1～6のハロゲノアルキル基、炭素数1～6のアルコキシ基、炭素数1～6のアルキルアミノ基、炭素数1～6のアシル基、炭素数1～6のアシルアミノ基であり、より好ましくは、ハロゲン原子、ヒドロキシル基、アミノ基、カルバモイル基、炭素数1～6のアルキル基、炭素数1～6のハロゲノアルキル基、炭素数1～6のアルコキシ基であり、特に好ましくは炭素数1～6のアルキル基である。

10

【0294】

A^c及びB^cで表される不飽和複素環上に置換し得るハロゲン原子としては、前記のハロゲン原子が例示される。

【0295】

A^c及びB^cで表される不飽和複素環上に置換し得る炭素数1～6のアルキル基としては、前記の炭素数1～6のアルキル基が例示され、より具体的には、メチル基、エチル基、n-プロピル基、イソプロピル基が好ましく、メチル基が特に好ましい。

20

【0296】

A^c及びB^cで表される不飽和複素環上に置換し得る炭素数1～6のアルコキシ基としては、前記の炭素数1～6のアルコキシ基が例示され、より具体的には、メトキシ基、エトキシ基が好ましい。

【0297】

A^c及びB^cで表される不飽和複素環上に置換し得る炭素数1～6のアルキルアミノ基としては、前記の炭素数1～6のアルキルアミノ基が例示され、より具体的には、メチルアミノ基、エチルアミノ基、n-プロピルアミノ基、シクロブチルメチルアミノ基等が好ましい。

30

【0298】

A^c及びB^cで表される不飽和複素環上に置換し得る炭素数1～6のアシル基としては、前記の炭素数1～6のアシル基が例示され、より具体的には、ホルミル基、アセチル基、プロピオニル基等が好ましい。

【0299】

A^c及びB^cで表される不飽和複素環上に置換し得る炭素数1～6のアシルアミノ基としては、前記の炭素数1～6のアシルアミノ基が例示され、より具体的にはアセチルアミノ基、プロピオニルアミノ基が好ましい。

【0300】

A^cとしては、置換基を有していてもよい、N、S及びOから選ばれる1～3個のヘテロ原子を有する単環性の5～6員の不飽和複素環基が好ましく、

40

ハロゲン原子、ヒドロキシル基、アミノ基、カルバモイル基、炭素数1～6のアルキル基、炭素数1～6のハロゲノアルキル基、炭素数1～6のアルコキシ基、炭素数1～6のアルキルアミノ基、炭素数1～6のアシル基及び炭素数1～6のアシルアミノ基から選ばれる置換基を有していてもよいN、S及びOから選ばれるヘテロ原子を1～3個有する単環性の5～6員の不飽和複素環基がさらに好ましく、

炭素数1～6のアルキル基を有していてもよい、N、S及びOから選ばれるヘテロ原子を1～3個有する単環性の5～6員の不飽和複素環基がさらに好ましく、

炭素数1～6のアルキル基を有していてもよい、Nを1～3個有する単環性の5～6員の不飽和複素環基がさらに好ましく、

50

炭素数 1 ~ 6 のアルキル基を有していてもよい、イミダゾリル基、ピラゾリル基、ピロリル基、トリアゾリル基、ピラジル基、ピリミジニル基がさらに好ましく、

炭素数 1 ~ 6 のアルキル基を有していてもよい、ピラゾリル基又はピリジル基がさらに好ましい。

【0301】

具体的な好ましい A^c としては、1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル基、ピリジン - 3 - イル基が挙げられる。

【0302】

B^c としては、置換基を有していてもよい、N、S 及び O から選ばれる 1 ~ 3 個のヘテロ原子を有する単環性の 5 ~ 6 員の不飽和複素環基が好ましく、

10

ハロゲン原子、ヒドロキシル基、アミノ基、カルバモイル基、炭素数 1 ~ 6 のアルキル基、炭素数 1 ~ 6 のハロゲノアルキル基、炭素数 1 ~ 6 のアルコキシ基、炭素数 1 ~ 6 のアルキルアミノ基、炭素数 1 ~ 6 のアシル基、炭素数 1 ~ 6 のアシルアミノ基から選ばれる置換基を有していてもよい N、S 及び O から選ばれるヘテロ原子を 1 ~ 3 個有する単環性の 5 ~ 6 員の不飽和複素環基がさらに好ましく、

N、S 及び O から選ばれるヘテロ原子を 1 ~ 3 個有する単環性の 5 ~ 6 員の不飽和複素環基がさらに好ましく、

N を 1 ~ 3 個有する単環性の 5 ~ 6 員の不飽和複素環基がさらに好ましく、

N を 1 ~ 3 個有する単環性の 5 員の不飽和複素環基がさらに好ましく、

イミダゾリル基、ピラゾリル基、ピロリル基、トリアゾリル基がさらに好ましく、

20

イミダゾリル基がさらに好ましい。

【0303】

具体的な好ましい B^c としては、1 H - イミダゾール - 1 - イル基が挙げられる。

【0304】

一般式 (c) 中、R^{c1} で表される「置換基を有していてもよい炭素数 1 ~ 6 のアルキル基」としては、前記の置換基を有していてもよい前記の炭素数 1 ~ 6 のアルキル基が例示され、好ましくはハロゲン原子を有していてもよい炭素数 1 ~ 6 のアルキル基である。より具体的には、メチル基、エチル基、n - プロピル基、イソプロピル基、n - ブチル基、イソブチル基、sec - ブチル基、tert - ブチル基、ペンチル基、ヘキシル基、ジフルオロメチル基、トリフルオロメチル基が好ましい。

30

【0305】

一般式 (c) 中、R^{c1} で表される「置換基を有していてもよい炭素数 3 ~ 7 のシクロアルキル基」としては、前記の置換基を有していてもよい前記の炭素数 3 ~ 7 のシクロアルキル基が例示され、好ましくは無置換の炭素数 3 ~ 7 のシクロアルキル基である。より具体的には、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基が好ましく、シクロプロピル基がより好ましい。

【0306】

一般式 (c) 中、R^{c1} で表される「置換基を有していてもよい炭素数 2 ~ 6 のアルケニル基」としては、前記の置換基を有していてもよい前記の炭素数 2 ~ 6 のアルケニル基が例示され、好ましくは無置換の炭素数 2 ~ 6 のアルケニル基である。より具体的には、

40

【0307】

R^{c1} としては、水素原子；ハロゲン原子を有していてもよい炭素数 1 ~ 6 のアルキル基；炭素数 3 ~ 7 のシクロアルキル基が好ましく、水素原子；ハロゲン原子を有していてもよい炭素数 1 ~ 6 のアルキル基が特に好ましい。

【0308】

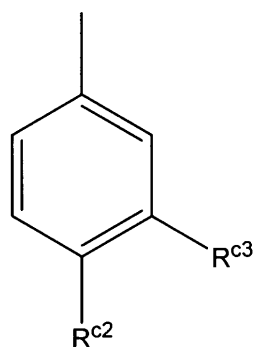
Y^{c1}、Y^{c2}、Y^{c3} 及び Y^{c4} は、いずれか 1 つ又は 2 つが C - R^{c3} 又は N であり、他が CH を示す。このうち、Y^{c1}、Y^{c2}、Y^{c3} 及び Y^{c4} のうち、いずれか 1 つが C - R^{c3} 又は N であり、他が CH である場合が好ましく、Y^{c1}、Y^{c2}、Y^{c3} 及び Y^{c4} のうち、いずれか 1 つが C - R^{c3} であり、他が CH である場合がより好まし

50

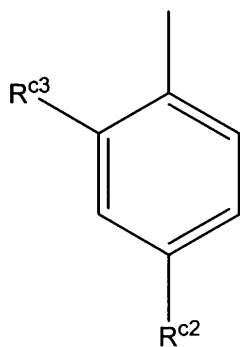
い。これらの好ましい態様を構造式で示せば、次のとおりである。

【0309】

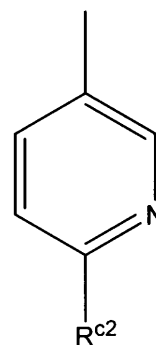
【化20】



(B-1c)



(B-2c)



(B-3c)

10

【0310】

(式中、 R^{c2} 及び R^{c3} は前記と同じ)

上記のうち、(B-1c) 及び (B-2c) の構造の場合がより好ましく、(B-1c) の構造の場合が特に好ましい。

20

【0311】

一般式(c)中、 R^{c2} で表される「ハロゲン原子」としては、前記のハロゲン原子が例示される。

【0312】

R^{c2} としては、水素原子、シアノ基又は $-CO-R^{c4}$ が好ましく、シアノ基又は $-CO-R^{c4}$ がより好ましく、 $-CO-R^{c4}$ がさらに好ましい。

【0313】

一般式(c)中、 R^{c4} で表される炭素数1~6のアルキルアミノ基としては、前記の炭素数1~6のアルキルアミノ基が例示される。

【0314】

R^{c4} としては、ヒドロキシ基又はアミノ基がより好ましく、アミノ基が特に好ましい。

30

【0315】

一般式(c)中、 R^{c3} で表される「ハロゲン原子」としては、前記のハロゲン原子が例示され、好ましくは塩素原子である。

【0316】

一般式(c)中、 R^{c3} で表される「炭素数1~6のアルキル基」としては、前記の炭素数1~6のアルキル基が例示され、好ましくはメチル基、エチル基、n-プロピル基又はイソプロピル基である。

【0317】

一般式(c)中、 R^{c3} で表される「炭素数1~6のアルコキシ基」としては、前記の炭素数1~6のアルコキシ基が例示され、好ましくはメトキシ基である。

40

【0318】

R^{c3} としては、水素原子、ハロゲン原子、炭素数1~6のアルキル基、炭素数1~6のアルコキシ基又は $-N(R^{c6})(R^{c7})$ が好ましく、ハロゲン原子、炭素数1~6のアルキル基又は $-N(R^{c6})(R^{c7})$ がさらに好ましく、炭素数1~6のアルキル基又は $-N(R^{c6})(R^{c7})$ が特に好ましい。

【0319】

一般式(c)中、 R^{c5} で表される「炭素数1~6のアルキルアミノ基」としては、前記の炭素数1~6のアルキルアミノ基が例示される。

50

【0320】

R^{c5}としては、アミノ基、炭素数1～6のアルキルアミノ基が好ましく、アミノ基が特に好ましい。

【0321】

一般式(c)中、R^{c6}、R^{c7}で表される「炭素数1～6のアルキル基」としては、前記の炭素数1～6のアルキル基が例示され、より具体的には、メチル基、エチル基、n-プロピル基、イソプロピル基、n-ブチル基、イソブチル基、sec-ブチル基、tert-ブチル基が好ましい。

【0322】

一般式(c)中、R^{c6}、R^{c7}で表される「炭素数の3～7シクロアルキル基」としては、前記の炭素数3～7のシクロアルキル基が例示され、より具体的には、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基が好ましい。

10

【0323】

一般式(c)中、R^{c6}、R^{c7}で表される「芳香族炭化水素基」としては、前記の炭素数6～14の芳香族炭化水素基が例示され、より具体的にはフェニル基、ナフチル基が好ましい。

【0324】

一般式(c)中、R^{c6}、R^{c7}で表される「飽和複素環基」としては、前記のN、S、Oのいずれかのヘテロ原子を1～4個有する単環性又は二環性の5～10員の飽和複素環基が例示される。

20

【0325】

一般式(c)中、R^{c6}、R^{c7}で表される「不飽和複素環基」としては、前記のN、S、Oのいずれかのヘテロ原子を1～4個有する単環性又は二環性の5～10員の不飽和複素環基が例示される。

【0326】

一般式(c)中、R^{c6}及びR^{c7}が、それらが結合する窒素原子と一緒に形成していてもよい「飽和複素環基」は、酸素原子、窒素原子、硫黄原子のいずれかの原子を、好ましくは1～4個有する単環性又は二環性の飽和複素環基を示し、例えばピロリジニル基、ピペリジニル基、ピペラジニル基、ヘキサメチレンイミノ基、モルホリノ基、チオモルホリノ基、ホモピペラジニル基、テトラヒドロフラニル基、テトラヒドロピラニル基を示す。

30

【0327】

R^{c6}及びR^{c7}としては、同一又は相異なって、水素原子、炭素数1～6のアルキル基、ヒドロキシル基を有していてもよい炭素数3～7のシクロアルキル基、芳香族炭化水素基、飽和複素環基、又は不飽和複素環基が好ましく、水素原子、炭素数1～6のアルキル基又はヒドロキシル基を有していてもよい炭素数3～7のシクロアルキル基がより好ましく、水素原子、炭素数1～6のアルキル基又は炭素数3～7のシクロアルキル基が特に好ましい。

【0328】

一般式(c)中、R^{c6}とR^{c7}の組み合わせとしては、R^{c6}が水素原子であり、R^{c7}が水素原子、炭素数1～6のアルキル基又はヒドロキシル基を有していてもよい炭素数3～7のシクロアルキル基である場合が好ましく、R^{c6}が水素原子であり、R^{c7}が水素原子、炭素数1～6のアルキル基又は炭素数3～7のシクロアルキル基である場合がより好ましい。

40

【0329】

一般式(c)中、R^{c8}で表される「炭素数3～7のシクロアルキル基」としては、前記の炭素数3～7のシクロアルキル基が例示される。当該シクロアルキル基の置換基としては、前記の置換基が例示される。

【0330】

一般式(c)中、R^{c8}で表される「芳香族炭化水素基」としては、前記の炭素数6～

50

14の芳香族炭化水素基が例示される。当該芳香族炭化水素基の置換基としては、前記の置換基が例示される。

【0331】

R^c として、炭素数3～7のシクロアルキル基又は炭素数6～14の芳香族炭化水素基が好ましい。

【0332】

本発明化合物としては、一般式(c)中、 X^c がCH又はNであり、 Y^c がC-R^c又はN、 Y^c がCHであるか、又は Y^c がC-R^cであり、 A^c 及び B^c が、同一又は相異なって、置換基を有していてもよい、N、S及びOから選ばれる1～4個のヘテロ原子を有する単環性の不飽和複素環基であり、 R^c が水素原子；ハロゲン原子を有していてもよい炭素数1～6のアルキル基；炭素数3～7のシクロアルキル基であり、 R^c がシアノ基又は-CO-R^cであり、 R^c がアミノ基であり、 R^c が、水素原子、ハロゲン原子、炭素数1～6のアルキル基、炭素数1～6のアルコキシ基又は-N(R^c)(R^c)であり、 R^c 及び R^c が、水素原子、炭素数1～6のアルキル基、ヒドロキシル基を有していてもよい炭素数3～7のシクロアルキル基、芳香族炭化水素基、飽和複素環基、又は不飽和複素環基である化合物が好ましく、

一般式(c)中、 X^c がCH又はNであり、 Y^c がC-R^c又はN、 Y^c がCHであるか、又は Y^c がC-R^cであり、 A^c 及び B^c が、同一又は相異なって、置換基を有していてもよい、N、S及びOから選ばれる1～4個のヘテロ原子を有する単環性の不飽和複素環基であり、 R^c が水素原子；ハロゲン原子を有していてもよい炭素数1～6のアルキル基であり、 R^c が-CO-R^cであり、 R^c がアミノ基であり、 R^c が、ハロゲン原子、炭素数1～6のアルキル基又は-N(R^c)(R^c)であり、 R^c が水素原子であり、 R^c が水素原子、炭素数1～6のアルキル基又は炭素数3～7のシクロアルキル基である化合物がより好ましく、

一般式(c)中、 X^c がCH又はNであり、 Y^c がC-R^c又はN、 Y^c がCHであるか、又は Y^c がC-R^cであり、 A^c が、炭素数1～6のアルキル基を有していてもよい、N、S及びOから選ばれるヘテロ原子を1～3個有する単環性の5～6員の不飽和複素環基であり、 B^c がN、S及びOから選ばれるヘテロ原子を1～3個有する単環性の5～6員の不飽和複素環基であり、 R^c が水素原子；ハロゲン原子を有していてもよい炭素数1～6のアルキル基であり、 R^c が-CO-R^cであり、 R^c がアミノ基であり、 R^c が、ハロゲン原子、炭素数1～6のアルキル基又は-N(R^c)(R^c)であり、 R^c が水素原子であり、 R^c が水素原子、炭素数1～6のアルキル基又は炭素数3～7のシクロアルキル基である化合物が特に好ましい。

【0333】

なお、一般式(a)で表される化合物は、例えばW02011/004610に記載の方法により製造することができる。また、一般式(b)で表される化合物は、例えばW02012/093708に記載の方法により製造することができる。また、一般式(c)で表される化合物は、例えばW02012/093707に記載の方法により製造することができる。

【0334】

本発明の治療薬は、一般式(a)、(b)及び(c)で表される化合物又は塩のなかでも、一般式(a)で表される化合物又は塩を含有することが好ましい。中でも下記一般式(d)で表される化合物又はその塩を含有することが特に好ましい。(一般式(d)で表される化合物は、一般式(a)で表される化合物に包含される。)

一般式(d)：

【0335】

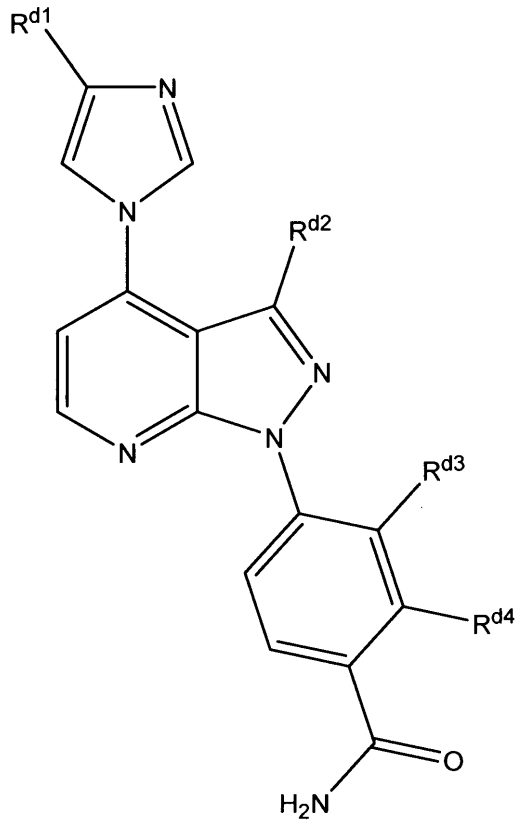
10

20

30

40

【化 2 1】



10

20

(d)

【0336】

(式中、R^{d1}は、1H-ピラゾール-4-イル基、1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル基、1-エチル-1H-ピラゾール-4-イル基、1-イソプロピル-1H-ピラゾール-4-イル基、ピリジン-3-イル基、ピリジン-4-イル基、又はピリミジン-5-イル基を示し；

30

R^{d2}は、メチル基、エチル基、n-プロピル基、イソプロピル基、n-ブチル基、イソブチル基、sec-ブチル基、tert-ブチル基、トリフルオロメチル基を示し；

R^{d3}及びR^{d4}は、R^{d3}が水素原子を示し、且つR^{d4}がメチル基、エチル基、n-プロピル基、アミノ基、メチルアミノ基(CH₃NH-)、又はエチルアミノ基(CH₃CH₂NH-)を示すか、あるいは、R^{d4}が水素原子を示し、且つR^{d3}がメチル基、エチル基、n-プロピル基、アミノ基、メチルアミノ基(CH₃NH-)、又はエチルアミノ基(CH₃CH₂NH-)を示す。)

R^{d1}は、好ましくは1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル基、1-エチル-1H-ピラゾール-4-イル基、又はピリジン-3-イル基を示す。

R^{d2}は、好ましくは、イソプロピル基又はトリフルオロメチル基を示す。

R^{d3}及びR^{d4}は、好ましくは、R^{d3}が水素原子を示し、且つR^{d4}がメチルアミノ基又はエチルアミノ基を示すか、あるいは、R^{d4}が水素原子を示し、且つR^{d3}がメチル基、エチル基、メチルアミノ基、又はエチルアミノ基を示す。

40

【0337】

上記各化合物の塩としては、薬理的に許容される塩であれば特に制限されず、例えば酸付加塩及び塩基付加塩が挙げられる。例えば、酸付加塩としては、塩酸塩、臭化水素酸塩、硫酸塩、ヨウ化水素酸塩、硝酸塩、リン酸塩等の無機酸塩、クエン酸塩、シュウ酸塩、酢酸塩、ギ酸塩、プロピオン酸塩、安息香酸塩、トリフルオロ酢酸塩、マレイン酸塩、酒石酸塩、メタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、またはパラトルエンスルホン酸塩等の有機酸塩が挙げられ、塩基付加塩としては、例えばナトリウム塩、カリウム塩、カルシウム塩、マグネシウム塩、アンモニウム塩等の無機塩基塩、トリエチルアンモニウム

50

塩、トリエタノールアンモニウム塩、ピリジニウム塩、ジイソプロピルアンモニウム塩等の有機塩基塩等が挙げられ、さらにはアルギニン、アスパラギン酸、またはグルタミン酸などの塩基性あるいは酸性アミノ酸といったアミノ酸塩が挙げられる。

【0338】

本発明の治療薬が治療対象とする疾病は特に限定されないが、例えば、神経変性疾患、腫瘍、自己免疫疾患、ウイルス感染が挙げられ、特に腫瘍が好ましい。

【0339】

神経変性疾患は特に限定されず、例えば、アルツハイマー、プリオン病、ハンチントン病、筋萎縮性側索硬化症が挙げられる。

【0340】

自己免疫疾患は特に限定されず、例えば、膠原病、リウマチが挙げられる。

【0341】

腫瘍は特に限定されず、例えば、上皮性癌（例えば、呼吸器系癌、消化器系癌、生殖器系癌、内分泌系癌等が挙げられる。）、肉腫、造血細胞系腫瘍、中枢神経系腫瘍、末梢神経腫瘍等が挙げられる。また、腫瘍の発生臓器の種類も特に制限はされないが、例えば、頭頸部癌、食道癌、胃癌、結腸癌、直腸癌、肝臓癌、胆嚢・胆管癌、胆道癌、膵臓癌、肺癌、乳癌、卵巣癌、子宮頸癌、子宮体癌、腎癌、膀胱癌、前立腺癌、精巣腫瘍、骨・軟部肉腫、白血病、悪性リンパ腫、多発性骨髄腫、皮膚癌、脳腫瘍、中皮腫等が挙げられる。

【0342】

また、本発明の治療薬は、上記各化合物又はその塩そのものであってもよいし、これに加えて、必要に応じて薬学的に許容される担体と配合し、医薬組成物とすることもできる。本発明の治療薬は、予防又は治療目的に応じて各種の投与形態とすることもできる。該形態としては、例えば、経口剤、注射剤、坐剤、軟膏剤、貼付剤等のいずれでもよく、好ましくは、経口剤が採用される。これらの投与形態は、各々当業者に公知慣用の製剤方法により製造できる。

【0343】

薬学的に許容される担体としては、例えば、製剤素材として慣用の各種有機或いは無機担体物質が用いられ、より具体的には、例えば、固形製剤における賦形剤、結合剤、崩壊剤、滑沢剤、着色剤、液状製剤における溶剤、溶解補助剤、懸濁化剤、等張化剤、緩衝剤、無痛化剤等が挙げられる。また、必要に応じて防腐剤、抗酸化剤、着色剤、甘味剤、安定化剤等の製剤添加物を用いることもできる。

【0344】

経口用製剤（好ましくは経口用固形製剤）を調製する場合は、例えば、上記化合物又はその塩に、必要に応じて賦形剤、結合剤、崩壊剤、滑沢剤、着色剤、矯味・矯臭剤等を加えた後、常法により錠剤、被覆錠剤、顆粒剤、散剤、カプセル剤等を製造することができる。

【0345】

注射剤を調製する場合は、例えば、上記化合物又はその塩に、pH調節剤、緩衝剤、安定化剤、等張化剤、局所麻酔剤等を添加し、常法により皮下、筋肉内及び静脈内用注射剤を製造することができる。

【0346】

本発明の治療薬（特に上記の各投与単位形態）中に配合されるべき上記化合物又はその塩の量は、例えば、これを適用すべき患者の症状により、或いはその剤形等により一定ではないが、上記化合物換算で、一般に投与単位形態あたり、経口剤では約0.05～1000mg、注射剤では約0.01～5000mg、坐剤では約1～10000mgとするのが望ましい。

【0347】

また、上記投与形態を有する薬剤の1日あたりの投与量は、患者の症状、体重、年齢、性別等によって異なり一概には決定できないが、通常成人（体重50kg）1日あたり約0.05～5000mg、好ましくは0.1～10000mgとすればよく、これを1日1

10

20

30

40

50

回又は2～3回程度に分けて投与するのが好ましい。

【0348】

本発明の治療薬は、上記の通りHSP90ファミリータンパク質において配列番号1のアミノ酸配列からなるHSP90 クラスAのF138に相当する部位の変異を有するタンパク質を発現した患者用である。当該タンパク質としては、例えば上記項1～11のいずれかに記載のタンパク質が挙げられる。特に、本発明は、上記(i)(ii)又は(iii)のタンパク質を発現した患者用の治療薬を好ましく包含する。

【0349】

なお、このようなタンパク質を発現した患者は、上記の、公知のHSP90阻害剤に耐性を有する対象由来の試料であると検査する方法や、公知のHSP90阻害剤に耐性を有する対象であると検査する方法により、選抜することができる。

10

【0350】

また、本発明は、上記各化合物又はその塩あるいは上記治療薬を、HSP90ファミリータンパク質において配列番号1のアミノ酸配列からなるHSP90 クラスAのF138に相当する部位の変異を有するタンパク質を発現した患者に投与することを含む、治療方法も包含する。さらに、本発明は、上記検査方法により、HSP90ファミリータンパク質において配列番号1のアミノ酸配列からなるHSP90 クラスAのF138に相当する部位の変異を有するタンパク質を発現した患者を選択すること、及び上記各化合物又はその塩あるいは上記治療薬を、選択した患者に投与することを含む、治療方法も包含する。

20

【0351】

また、さらに、本発明は、上記各化合物又はその塩をHSP90ファミリータンパク質において配列番号1のアミノ酸配列からなるHSP90 クラスAのF138に相当する部位の変異を有するタンパク質に適用することにより、当該タンパク質の活性を阻害する方法も包含する。

【0352】

本発明は、

(1) 前記で説明した、本発明が包含するタンパク質又はその一部、及び

(2) 前記タンパク質又はその一部に結合している化合物を含有する、複合体も提供する。

30

【0353】

当該化合物は、例えば、前記で説明した、本発明のスクリーニング方法によって選ばれる化合物であることができる。

【0354】

前記化合物は、また例えば、前記HSP90ファミリータンパク質又はその一部において、配列番号1のアミノ酸配列からなるHSP90 クラスAのF170、F22、G108、Y139又はW162に相当する部位の5アミノ酸からなる群より選択される少なくとも1のアミノ酸の、近辺の空間を充填するものであることができる。

40

【0355】

前記化合物は、また例えば、前記HSP90ファミリータンパク質又はその一部において、配列番号1のアミノ酸配列からなるHSP90 クラスAのF170、F22、G108、Y139又はW162に相当する部位の5アミノ酸からなる群より選択される少なくとも1のアミノ酸と、相互作用するものであることができる。

【0356】

前記化合物は、また例えば、ゲルダナマイシン、17-AAG、17-DMA G、Ganetespi b (STA-9090)、Radicicol、BIIB021、SNX-2112、SNX-5422、AT13387、IPI-504、IPI-493、KW-2478、DS-2248、XL888、CUDC-305 (Debio0932)

50

、PU-H71、NVP-AUY922、HSP990又はMPC-3100であることができる。

【0357】

前記化合物は、また例えば、前記一般式(a)、(b)又は(c)、あるいは前記一般式(d)で表される化合物又はその塩であることができる。

【0358】

前記化合物は、また例えば、前記タンパク質又はその一部へのゲルダナマイシンへの結合を阻害できる物質であることができる。

【0359】

当該複合体においては、前記タンパク質又はその一部がシャペロン機能を有するものであり、当該シャペロン機能が前記化合物によって阻害されていることができる。

10

【実施例】

【0360】

被験化合物の合成

WO2011/004610に記載の方法に従い、次の合成例化合物(合成例1~3)を合成した。

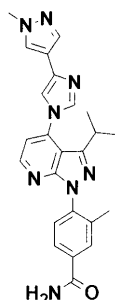
【0361】

合成例1： 4 - { 3 - イソプロピル - 4 - (4 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 1 H - イミダゾール - 1 - イル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 1 - イル } - 3 - メチルベンズアミド

20

【0362】

【化22】



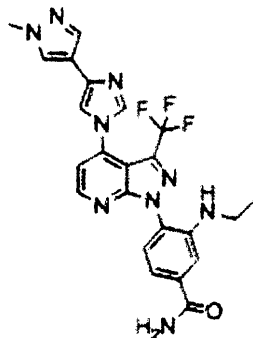
30

【0363】

合成例2： 3 - (エチルアミノ) - 4 - { 4 - (4 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 1 H - イミダゾール - 1 - イル) - 3 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 1 - イル } ベンズアミド

【0364】

【化23】



40

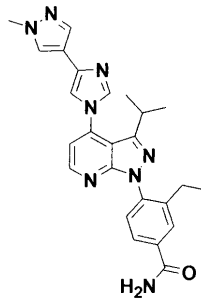
【0365】

合成例3： 3 - エチル - 4 - { 3 - イソプロピル - 4 - (4 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 1 H - イミダゾール - 1 - イル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 1 - イル } ベンズアミド

50

【0366】

【化24】



10

【0367】

実施例1：野生型および変異型HSP90 クラスAタンパク質の調製と結合活性の測定

ヒトHSP90 クラスAタンパク質の第2アミノ酸から第236アミノ酸に相当するヒトHSP90 クラスA遺伝子 (NCBI Reference Sequences 登録番号NM_005348; コードタンパク質はNP_005339.3) のcDNAをpET-19b (Novagen) に挿入することにより、N発端にHisタグを有するHSP90 N末端タンパク質を発現するプラスミドpET-HSP90N(2-236)を構築した。そして当該pET-HSP90N(2-236)に対し変異を導入することにより変異型HSP90の蛋白を発現しうるプラスミドを作製した。具体的には、変異導入用プライマー(5'-gttggtctgtattctgcttatttggttgcc-3'、5'-agaatacagaccaaccgaactggcc-3')とPrimeSTAR Mutagenesis Basal Kit (Takara)を用い、当該HSP90 クラスAタンパク質の138番目のアミノ酸に相当するフェニルアラニンをロイシンに変異させるべく該当する部位のコドンtttをctgに変異させることで、プラスミドpET-HSP90N(2-236:F138L)を得た。当該プラスミドが発現するHSP90 クラスAN末端タンパク質F138L変異体のアミノ酸配列は、配列番号12のアミノ酸配列において、Xaaがロイシンである場合に相当する。

20

【0368】

なお、同様にして、HSP90 クラスAタンパク質の23番目のアミノ酸に相当するグルタミンをグルタミン酸に変異させるプラスミドpET-HSP90N(2-236:Q23E)、及び、HSP90 タンパク質の139番目のアミノ酸に相当するチロシンをフェニルアラニンに変異させるプラスミドpET-HSP90N(2-236:Y139F)も調製した。

30

【0369】

野生型および変異体の精製HSP90 クラスA溶液は以下のように調製した。上記のようにして調製した野生型および変異型HSP90 N末端タンパク質を発現するプラスミドをそれぞれ大腸菌(BL21(DE3), Stratagene)に導入後、0.5 mM isopropyl-beta-D-thiogalactopyranoside (Sigma-Aldrich)存在下にて37、4時間培養し、回収した大腸菌をLysis buffer(50 mM Tris-HCl(pH7.5)、200 mM NaCl)に懸濁し超音波破碎した。破碎した細胞溶液は遠心分離し(40,000xg、20分間)、上清を粗抽出液とした。当粗抽出液をNi Sepharose High Performance (GEヘルスケアバイオサイエンス株式会社)クロマトグラフィー、HiLoad 26/60 Superdex 75 pg (GEヘルスケアバイオサイエンス株式会社)によって分画後、HSP90 クラスAN末端タンパク質が濃縮された画分を、50 mM Tris-HCl(pH7.5)、20% glycerol溶液となるよう調製し、精製HSP90溶液とした。以下、このようにして得た野生型HSP90 クラスAN末端タンパク質及び変異型HSP90 クラスAN末端

40

50

タンパク質を、それぞれ、野生型 H S P 9 0、変異型 H S P 9 0として検討に用いた。なお、精製 H S P 9 0 溶液は分割し、使用時まで - 8 0 で保存した。

【 0 3 7 0 】

野生型および変異型 H S P 9 0 結合活性は、Fluorescence polarization アッセイ系により測定した。精製 H S P 9 0 溶液を、Binding buffer (50 mM Tris - HCl (pH 7.5)、150 mM NaCl、0.1% Triton - X 100、2 mM DTT、0.1% BSA) で希釈し、被検物質を含む 384 ウェルプレート (# 3673, CORNING) に添加した。Cy3 B 標識ゲルダナマイシンを 40 nM となるように添加し、室温にて 2 時間反応させた後、マルチラベルプレートリーダー EnVision (Perkin Elmer) にて蛍光偏光度 mP 値を測定した。被検物質未添加群 (コントロール) の蛍光シグナルを対照として、下記の式を用いて被検物質による Cy3 B 標識ゲルダナマイシンの結合の阻害率 (%) を求めた。各被検物質の添加により Cy3 B 標識ゲルダナマイシンの結合がコントロールの 50% まで阻害される濃度を求め (IC50 (nM))、H S P 9 0 結合の相対的な指標とした。

【 0 3 7 1 】

$$\text{阻害率 (\%)} = (C - T) / C \times 100$$

T : 被検物質を添加したウェルのシグナル (mP 値)

C : 被検物質を添加しなかったウェルのシグナル (mP 値)

結果を表 2 に示す。

【 0 3 7 2 】

検討の結果、合成例化合物ならびに公知の H S P 9 0 阻害剤では、野生型 H S P 9 0、H S P 9 0 Q 2 3 E 変異体、H S P 9 0 Y 1 3 9 F 変異体においてほぼ同様の IC50 値を示した。しかし、H S P 9 0 F 1 3 8 L 変異体では、合成例化合物では野生型および他の変異体同様の IC50 値を示したものの、合成例化合物以外の公知の H S P 9 0 阻害剤では、IC50 値が野生型及び他の変異体に比べ顕著に大きかった (表 2)。よって、公知の H S P 9 0 阻害剤は、F 1 3 8 という特定部位の変異があるときには H S P 9 0 結合活性が小さくなり、阻害効果が下がる一方で、合成例化合物は F 1 3 8 の変異があっても、H S P 9 0 結合活性は変わらず、阻害効果も保たれることがわかった。なお、このことは、野生型の IC50 値に対する各変異体の IC50 値の比を算出することで、より明確に見て取ることが出来た (表 2)。

【 0 3 7 3 】

【表 2】

被検物質	IC50 (nM)				Ratio (vs WT)		
	WT	Q23E	F138L	Y139F	Q23E	F138L	Y139F
NVP-AU Y922	26	47	509	44	1.8	20	1.7
17-AAG	123	209	>3,000	262	1.7	>20	2.1
BIBO2 1	49	58	>1,000	89	1.2	>20	1.8
SNX-2 12	76	97	>1,000	57	1.3	>10	0.75
合成例 1	977	1,182	617	1,388	1.2	0.63	1.4
合成例 2	600	859	1,335	211	1.4	2.2	0.35
合成例 3	913	1,289	558	955	1.4	0.61	1.0

【 0 3 7 4 】

実施例 2 : ヒト野生型 H S P 9 0 クラス A および合成例 1 の共結晶構造の決定

合成例1について野生型HSP90との共結晶構造を次の手順に従い獲得した。上記のようにして調製したヒト野生型HSP90クラスAタンパク質と合成例1をモル比1:1の割合で混合し、次いで50 mMのTris・HCl、pH7.5および200 mMのNaCl、5 mM DTTで前平衡化させたSuperdex 200カラム上で精製した。該複合体を含んでいるピークフラクションをプールして、30 mg/mLまで濃縮し、次いで結晶化試験で使用した。液滴下での蒸気拡散法を用いて、50 mMのTris・HCl、pH7.5、0.2 MのNaCl、15~22%のPEG6000の条件下で4にて結晶体を増殖させたところ、約7週間後結晶体を得られた。当該結晶の空間群はC2221であった。結晶体は液体窒素中で急速冷凍させた。1.8の分解能のデータセットを実験室内の装置RIGAKU Raxis-4++ MicroMAX 7で収集した。

10

【0375】

図1~3は、X線共結晶構造解析により明らかにされた合成例1のヒト野生型HSP90クラスAに対する結合様式を示す。図2及び図3は図1における結合部分の拡大図である。図2及び図3中、D93(HSP90クラスAの93番目のアミノ酸であるアスパラギン酸)は、参考に挙げた公知のHSP90阻害剤が共通して水素結合を形成するアミノ酸残基である。公知のHSP90阻害剤の結合様式について図4に示す。なお、図1~8において赤で示すアミノ酸はF138を示す。

【0376】

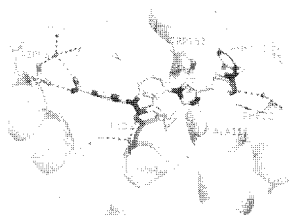
公知のHSP90阻害剤ではD93付近(ATP pocket)のほか、化合物によってはF138近辺にHSP90のコンフォメーション依存的にあらわれる空間(2nd Pocket)を充填していたが、合成例1は、D93との水素結合を形成していることが示唆されるほか、F138近傍に加え、F22、A111、W162、F170、G108により形成された空間(3rd Pocket)を充填していた。図1~8から明らかであるように、合成例1で示された3rd Pocketの充填については公知のHSP90阻害剤群では見られない特徴である。このことから、F138L変異体に対しても活性を保持する実施例の合成例化合物は3rd Pocketを充填することでF138に対する依存性を低下させていることが示唆された。これが、合成例がF138変異に対しても阻害活性を示した理由であると考えられる。

20

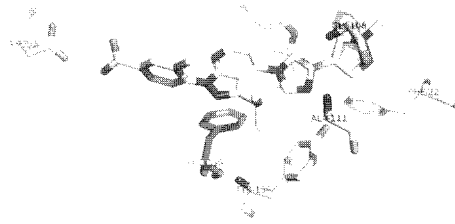
【 図 1 】



【 図 2 】



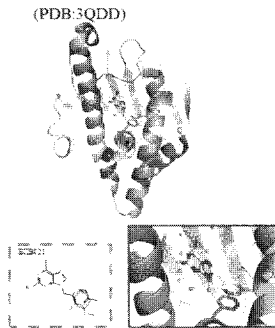
【 図 3 】



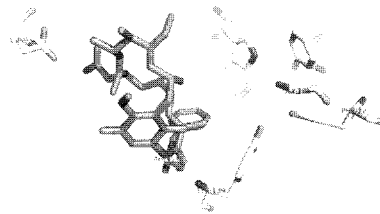
【 図 4 】



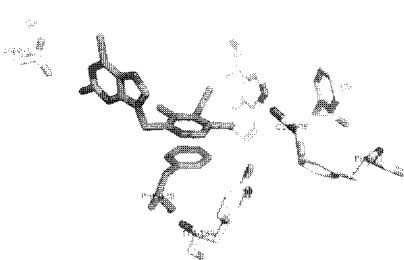
【 図 5 】



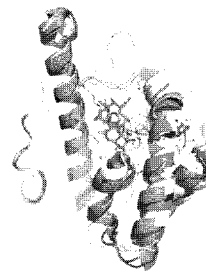
【 図 7 】



【 図 6 】



【 図 8 】



【配列表】

2015050235000001.app

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2014/076473

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER See extra sheet.		
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) C12N15/09, A61K31/437, A61K45/00, A61P25/28, A61P31/12, A61P35/00, A61P37/06, C07K14/47, C12N1/15, C12N1/19, C12N1/21, C12N5/10, G01N33/15, G01N33/50		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Jitsuyo Shinan Koho 1922-1996 Jitsuyo Shinan Toroku Koho 1996-2014 Kokai Jitsuyo Shinan Koho 1971-2014 Toroku Jitsuyo Shinan Koho 1994-2014		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) CAplus/MEDLINE/BIOSIS (STN), JSTPlus/JMEDPlus/JST7580 (JDreamIII), PubMed, GenBank/EMBL/DDBJ/GeneSeq, UniProt/GeneSeq		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	Millson et al., Features of the Streptomyces hygroscopicus HtpG reveal how partial geldanamycin resistance can arise with mutation to the ATP binding pocket of a eukaryotic Hsp90, The FASEB Journal, Vol.25, p.3828-3837 (2011)	1-38, 44-50
Y	Stebbins et al., Crystal Structure of an Hsp90-Geldanamycin Complex: Targeting of a Protein Chaperone by an Antitumor Agent, Cell, Vol.89, p.239-250 (1997)	1-38, 44-50
Y	Prodromou et al., Identification and Structural Characterization of the ATP/ADP-Binding Site in the Hsp90 Molecular Chaperone, Cell, Vol.90, p.65-75 (1997)	1-38, 44-50
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents:		
"A"	document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"T"
"E"	earlier application or patent but published on or after the international filing date	"X"
"L"	document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"Y"
"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	
Date of the actual completion of the international search 26 December 2014 (26.12.14)		Date of mailing of the international search report 13 January 2015 (13.01.15)
Name and mailing address of the ISA/ Japan Patent Office		Authorized officer
Facsimile No.		Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2014/076473

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	Zurawska et al., Mutations that increase both Hsp90 ATPase activity in vitro and Hsp90 drug resistance in vivo, <i>Biochimica et Biophysica Acta</i> , Vol.1803, p.575-583(2010)	1-38,44-50
A	Millson et al., A simple yeast-based system for analyzing inhibitor resistance in the human cancer drug targets Hsp90 α / β , <i>Biochemical Pharmacology</i> , Vol.79, p.1581-1588(2010)	1-38,44-50
X	WO 2011/129379 A1 (Riken, Japan), 20 October 2011 (20.10.2011), entire text & US 2011/0280881 A1 & EP 2559762 A1	18
X Y	WO 2011/004610 A1 (Taiho Pharmaceutical Co., Ltd.), 13 January 2011 (13.01.2011), entire text & US 2012/0108589 A1 & EP 2452940 A1 & CA 2767556 A & AU 2010269674 A & SG 177306 A & MX 2012000487 A & CN 102471335 A & RU 2012104700 A & TW 201105670 A & KR 10-2012-0035181 A	31-38 31-38,44-50
X Y	WO 2012/93708 A1 (Taiho Pharmaceutical Co., Ltd.), 12 July 2012 (12.07.2012), entire text & US 2013/0296320 A1 & EP 2662357 A1 & AU 2012204651 A & CA 2824013 A & CN 103313970 A & MX 2013007938 A & KR 10-2014-0025327 A & TW 201309668 A	31-38 31-38,44-50

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2014/076473

Continuation of A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
(International Patent Classification (IPC))

*C12N15/09(2006.01)i, A61K31/437(2006.01)i, A61K45/00(2006.01)i,
A61P25/28(2006.01)i, A61P31/12(2006.01)i, A61P35/00(2006.01)i,
A61P37/06(2006.01)i, C07K14/47(2006.01)i, C12N1/15(2006.01)i,
C12N1/19(2006.01)i, C12N1/21(2006.01)i, C12N5/10(2006.01)i,
G01N33/15(2006.01)i, G01N33/50(2006.01)i*

(According to International Patent Classification (IPC) or to both national
classification and IPC)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2014/076473

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.: 39-43
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Claims 39-43 pertain to [methods for treatment of the human body or animal body by surgery or therapy] and thus relate to a subject matter on which this International Searching Authority is not required to carry out an international search under the provisions of PCT Article 17(2)(a)(i) and [PCT Rule 39.1(iv)].
2. Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

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 additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
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.

国際調査報告		国際出願番号 PCT/J P 2 0 1 4 / 0 7 6 4 7 3	
A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC)) Int.Cl. 特別ページ参照			
B. 調査を行った分野 調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC)) Int.Cl. C12N15/09, A61K31/437, A61K45/00, A61P25/28, A61P31/12, A61P35/00, A61P37/06, C07K14/47, C12N1/15, C12N1/19, C12N1/21, C12N5/10, G01N33/15, G01N33/50			
最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの 日本国実用新案公報 1922-1996年 日本国公開実用新案公報 1971-2014年 日本国実用新案登録公報 1996-2014年 日本国登録実用新案公報 1994-2014年			
国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語) CAplus/MEDLINE/BIOSIS (STN), JSTplus/JMEDplus/JST7580 (JDreamIII), PubMed GenBank/EMBL/DBJ/GeneSeq, UniProt/GeneSeq			
C. 関連すると認められる文献			
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号	
Y	Millson et al., Features of the Streptomyces hygroscopicus HtpG reveal how partial geldanamycin resistance can arise with mutation to the ATP binding pocket of a eukaryotic Hsp90, The FASEB Journal, Vol. 25, p. 3828-3837 (2011)	1-38, 44-50	
Y	Stebbins et al., Crystal Structure of an Hsp90-Geldanamycin Complex: Targeting of a Protein Chaperone by an Antitumor Agent, Cell, Vol. 89, p. 239-250 (1997)	1-38, 44-50	
<input checked="" type="checkbox"/> C欄の続きにも文献が列挙されている。 <input type="checkbox"/> パテントファミリーに関する別紙を参照。			
* 引用文献のカテゴリー		の日の後に公表された文献	
「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの		「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの	
「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの		「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの	
「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)		「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの	
「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献		「&」同一パテントファミリー文献	
「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願			
国際調査を完了した日 26.12.2014		国際調査報告の発送日 13.01.2015	
国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁 (ISA/J P) 郵便番号100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号		特許庁審査官 (権限のある職員) 櫛引 明佳	4 N 3 2 3 1
		電話番号 03-3581-1101 内線 3488	

国際調査報告		国際出願番号 PCT/J P 2 0 1 4 / 0 7 6 4 7 3
C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリ*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号
Y	Prodromou et al., Identification and Structural Characterization of the ATP/ADP-Binding Site in the Hsp90 Molecular Chaperone, Cell, Vol.90, p.65-75(1997)	1-38, 44-50
A	Zurawska et al., Mutations that increase both Hsp90 ATPase activity in vitro and Hsp90 drug resistance in vivo, Biochimica et Biophysica Acta, Vol.1803, p.575-583(2010)	1-38, 44-50
A	Millson et al., A simple yeast-based system for analyzing inhibitor resistance in the human cancer drug targets Hsp90 α/β , Biochemical Pharmacology, Vol.79, p.1581-1588(2010)	1-38, 44-50
X	WO 2011/129379 A1 (独立行政法人理化学研究所) 2011.10.20, 全文 & US 2011/0280881 A1 & EP 2559762 A1	18
X	WO 2011/004610 A1 (大鵬薬品工業株式会社) 2011.01.13, 全文 & US	31-38
Y	2012/0108589 A1 & EP 2452940 A1 & CA 2767556 A & AU 2010269674 A & SG 177306 A & MX 2012000487 A & CN 102471335 A & RU 2012104700 A & TW 201105670 A & KR 10-2012-0035181 A	31-38, 44-50
X	WO 2012/93708 A1 (大鵬薬品工業株式会社) 2012.07.12, 全文 & US	31-38
Y	2013/0296320 A1 & EP 2662357 A1 & AU 2012204651 A & CA 2824013 A & CN 103313970 A & MX 2013007938 A & KR 10-2014-0025327 A & TW 201309668 A	31-38, 44-50

国際調査報告

国際出願番号 PCT/JP2014/076473

発明の属する分野の分類

C12N15/09(2006.01)i, A61K31/437(2006.01)i, A61K45/00(2006.01)i, A61P25/28(2006.01)i,
A61P31/12(2006.01)i, A61P35/00(2006.01)i, A61P37/06(2006.01)i, C07K14/47(2006.01)i,
C12N1/15(2006.01)i, C12N1/19(2006.01)i, C12N1/21(2006.01)i, C12N5/10(2006.01)i,
G01N33/15(2006.01)i, G01N33/50(2006.01)i

国際調査報告

国際出願番号 PCT/J P 2 0 1 4 / 0 7 6 4 7 3

第II欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見 (第1ページの2の続き)

法第8条第3項 (PCT17条(2)(a))の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. 請求項 39-43 は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。つまり、請求項39-43は [手術又は治療による人体又は動物の体の処置方法] に関するものであって、PCT17条(2)(a)(i)及び [PCT規則39.1(iv)] の規定により、この国際調査機関が国際調査をすることを要しない対象に係るものである。
2. 請求項 _____ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3. 請求項 _____ は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

第III欄 発明の単一性が欠如しているときの意見 (第1ページの3の続き)

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとこの国際調査機関は認めた。

1. 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求項について作成した。
2. 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求項について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求項のみについて作成した。
4. 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求項について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- 追加調査手数料及び、該当する場合には、異議申立手数料の納付と共に、出願人から異議申立てがあった。
- 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあったが、異議申立手数料が納付命令書に示した期間内に支払われなかった。
- 追加調査手数料の納付はあったが、異議申立てはなかった。

様式PCT/ISA/210 (第1ページの続葉(2)) (2009年7月)

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I		テーマコード(参考)
C 1 2 N	15/09 (2006.01)	C 1 2 N	15/00	A
C 1 2 Q	1/68 (2006.01)	C 1 2 Q	1/68	A
A 6 1 K	45/00 (2006.01)	A 6 1 K	45/00	
A 6 1 P	25/28 (2006.01)	A 6 1 P	25/28	
A 6 1 P	35/00 (2006.01)	A 6 1 P	35/00	
A 6 1 P	37/06 (2006.01)	A 6 1 P	37/06	
A 6 1 P	31/12 (2006.01)	A 6 1 P	31/12	
A 6 1 K	31/437 (2006.01)	A 6 1 K	31/437	
G 0 1 N	33/53 (2006.01)	G 0 1 N	33/53	D
G 0 1 N	33/574 (2006.01)	G 0 1 N	33/574	
C 0 7 K	16/18 (2006.01)	C 0 7 K	16/18	

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

Fターム(参考) 4B063 QA01 QA05 QA18 QQ79 QR56 QR62 QS25
 4B065 AA01X AA26X AA57 AA72X AA87X AB01 AC14 BA02 BA03 BC03
 BD01 BD14 BD15 CA24 CA44
 4C084 AA17 NA14 ZA151 ZB081 ZB261 ZB331
 4C086 AA01 AA02 CB05 MA01 MA04 NA14 ZA15 ZB08 ZB26 ZB33
 4H045 AA10 AA30 BA10 CA40 EA20 FA74 GA26

(注)この公表は、国際事務局(WIPO)により国際公開された公報を基に作成したものである。なおこの公表に係る日本語特許出願(日本語実用新案登録出願)の国際公開の効果は、特許法第184条の10第1項(実用新案法第48条の13第2項)により生ずるものであり、本掲載とは関係ありません。

专利名称(译)	抗性突变体90 kDa热休克蛋白		
公开(公告)号	JPWO2015050235A1	公开(公告)日	2017-03-09
申请号	JP2015540563	申请日	2014-10-02
申请(专利权)人(译)	大鹏药业有限公司		
[标]发明人	吉村千穗子 小玉康生 大久保秀一		
发明人	吉村 千穗子 小玉 康生 大久保 秀一		
IPC分类号	C07K14/47 C12N1/15 C12N1/19 C12N1/21 C12N5/10 C12N15/09 C12Q1/68 A61K45/00 A61P25/28 A61P35/00 A61P37/06 A61P31/12 A61K31/437 G01N33/53 G01N33/574 C07K16/18		
CPC分类号	A61K31/437 A61K38/00 A61P25/28 A61K47/55 C07K14/47 C12N15/09 G01N33/15 G01N33/6896 G01N2800/52 G01N33/50 C07K16/18 G01N33/6872 G01N2333/47 G01N2500/04		
FI分类号	C07K14/47 C12N1/15.ZNA C12N1/19 C12N1/21 C12N5/10 C12N15/00.A C12Q1/68.A A61K45/00 A61P25/28 A61P35/00 A61P37/06 A61P31/12 A61K31/437 G01N33/53.D G01N33/574 C07K16/18		
F-TERM分类号	4B063/QA01 4B063/QA05 4B063/QA18 4B063/QQ79 4B063/QR56 4B063/QR62 4B063/QS25 4B065/AA01X 4B065/AA26X 4B065/AA57 4B065/AA72X 4B065/AA87X 4B065/AB01 4B065/AC14 4B065/BA02 4B065/BA03 4B065/BC03 4B065/BD01 4B065/BD14 4B065/BD15 4B065/CA24 4B065/CA44 4C084/AA17 4C084/NA14 4C084/ZA151 4C084/ZB081 4C084/ZB261 4C084/ZB331 4C086/AA01 4C086/AA02 4C086/CB05 4C086/MA01 4C086/MA04 4C086/NA14 4C086/ZA15 4C086/ZB08 4C086/ZB26 4C086/ZB33 4H045/AA10 4H045/AA30 4H045/BA10 4H045/CA40 4H045/EA20 4H045/FA74 4H045/GA26		
优先权	2013207743 2013-10-02 JP		
其他公开文献	JP6479669B2		
外部链接	Espacenet		

摘要(译)

本发明的目的是鉴定对已知的HSP90抑制剂有抵抗力的患者，并提供用于治疗对已知的HSP90抑制剂具有抵抗力的患者的新治疗剂。作为解决上述问题的手段，本发明是HSP90家族蛋白，根据在由SEQ ID NO：1的氨基酸序列组成的与HSP90αA类的F138对应的位点具有突变的蛋白来鉴定患者。规定抑制药物的物质是治疗药物的活性成分。

