

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第4391825号
(P4391825)

(45) 発行日 平成21年12月24日(2009.12.24)

(24) 登録日 平成21年10月16日(2009.10.16)

(51) Int. Cl.		F I
CO7D 239/70	(2006.01)	CO7D 239/70
CO7D 401/06	(2006.01)	CO7D 401/06
CO7D 401/12	(2006.01)	CO7D 401/12
CO7D 401/14	(2006.01)	CO7D 401/14
CO7D 403/06	(2006.01)	CO7D 403/06

請求項の数 7 (全 109 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2003-550729 (P2003-550729)	(73) 特許権者	390023526 メルク エンド カムパニー インコーポ レーテッド MERCK & COMPANY INC OPERATED アメリカ合衆国, ニュージャージー, ロー ウエイ, イースト リンカーン アヴェニ ュー 126
(86) (22) 出願日	平成14年12月2日(2002.12.2)	(74) 代理人	100062007 弁理士 川口 義雄
(65) 公表番号	特表2005-525303 (P2005-525303A)	(74) 代理人	100113332 弁理士 一入 章夫
(43) 公表日	平成17年8月25日(2005.8.25)	(74) 代理人	100114188 弁理士 小野 誠
(86) 国際出願番号	PCT/US2002/038312		
(87) 国際公開番号	W02003/049678		
(87) 国際公開日	平成15年6月19日(2003.6.19)		
審査請求日	平成17年11月7日(2005.11.7)		
(31) 優先権主張番号	60/338,379		
(32) 優先日	平成13年12月6日(2001.12.6)		
(33) 優先権主張国	米国 (US)		

最終頁に続く

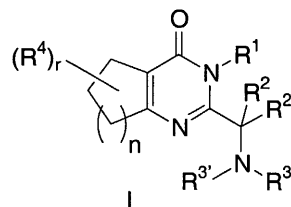
(54) 【発明の名称】 有糸分裂キネシン阻害剤

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

式 I の化合物またはそれらの医薬適合性の塩もしくは立体異性体。

【化1】



(ここで:

a は 0 または 1 であり;

b は 0 または 1 であり;

m は 0、1、または 2 であり;

n は 1 から 3 であり;

r は 0 から 3 であり;

u は 2、3、4 または 5 であり;

R¹ は:

1) H、

- 2) $C_1 - C_{10}$ アルキル、
- 3) アリール、
- 4) $C_2 - C_{10}$ アルケニル、
- 5) $C_2 - C_{10}$ アルキニル、
- 6) $C_1 - C_6$ ペルフルオロアルキル、
- 7) $C_1 - C_6$ アラルキル、
- 8) $C_3 - C_8$ シクロアルキル、および
- 9) ヘテロシクリル、

から選択され、該アルキル、アリール、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アラルキルおよびヘテロシクリルは R^5 から選択される 1 つ以上の置換基で場合により置換され；

10

R^2 および $R^{2'}$ は独立に：

- 1) H、
- 2) $(C=O)_a O_b C_1 - C_{10}$ アルキル、
- 3) $(C=O)_a O_b$ アリール、
- 4) $(C=O)_a O_b C_2 - C_{10}$ アルケニル、
- 5) $(C=O)_a O_b C_2 - C_{10}$ アルキニル、
- 6) $CO_2 H$ 、
- 7) $C_1 - C_6$ ペルフルオロアルキル、
- 8) $(C=O)_a O_b C_3 - C_8$ シクロアルキル、
- 9) $(C=O)_a O_b$ ヘテロシクリル、
- 10) $SO_2 NR^7 R^8$ 、および
- 11) $SO_2 C_1 - C_{10}$ アルキル、

20

から選択され、該アルキル、アリール、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、およびヘテロシクリルは R^5 から選択される 1 つ以上の置換基で場合により置換され；または

R^2 および $R^{2'}$ は結合して $-(CH_2)_u-$ を形成し、ここで炭素原子のうちの 1 個は O 、 $S(O)_m$ 、 $-NC(O)-$ 、および $-N(R^b)-$ から選択される部分で置換され、かつ R^2 および $R^{2'}$ が結合するとき形成される環は R^5 から選択される 1、2 もしくは 3 つの置換基で場合により置換され；

R^3 および $R^{3'}$ は独立に：

30

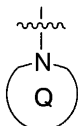
- 1) H、
- 2) $(C=O)_a O_b C_1 - C_{10}$ アルキル、
- 3) $(C=O)_a O_b$ アリール、
- 4) $(C=O)_a O_b C_2 - C_{10}$ アルケニル、
- 5) $(C=O)_a O_b C_2 - C_{10}$ アルキニル、
- 6) $CO_2 H$ 、
- 7) $C_1 - C_6$ ペルフルオロアルキル、
- 8) $(C=O)_a O_b C_3 - C_8$ シクロアルキル、
- 9) $(C=O)_a O_b$ ヘテロシクリル、
- 10) $SO_2 NR_7 R_8$ 、および
- 11) $SO_2 C_1 - C_{10}$ アルキル、

40

から選択され、該アルキル、アリール、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、およびヘテロシクリルは R^5 から選択される 1 つ以上の置換基で場合により置換され；

または R^3 および $R^{3'}$ は、それらが結合する窒素原子と共に、結合して環

【化 2】



を形成し、該環は 5 - 1 2 員窒素含有複素環であり、1 から 6 つの R^5 基で場合により置

50

換され、かつN、OおよびSから選択される1から2つのさらなるヘテロ原子を該複素環内の場合により組み込み；

R⁴は独立に：

- 1) (C=O)_aO_bC₁-C₁₀アルキル、
- 2) (C=O)_aO_bアリール、
- 3) (C=O)_aO_bC₂-C₁₀アルケニル、
- 4) (C=O)_aO_bC₂-C₁₀アルキニル、
- 5) CO₂H、
- 6) 八口、
- 7) OH、
- 8) O_bC₁-C₆ペルフルオロアルキル、
- 9) (C=O)_aNR⁷R⁸、
- 10) CN、
- 11) (C=O)_aO_bC₃-C₈シクロアルキル、
- 12) (C=O)_aO_bヘテロシクリル、
- 13) SO₂NR⁷R⁸、および
- 14) SO₂C₁-C₁₀アルキル、

から選択され、該アルキル、アリール、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、およびヘテロシクリルはR⁵から選択される1つ以上の置換基で場合により置換され；

R⁵は：

- 1) (C=O)_aO_bC₁-C₁₀アルキル、
- 2) (C=O)_aO_bアリール、
- 3) C₂-C₁₀アルケニル、
- 4) C₂-C₁₀アルキニル、
- 5) (C=O)_aO_bヘテロシクリル、
- 6) CO₂H、
- 7) 八口、
- 8) CN、
- 9) OH、
- 10) O_bC₁-C₆ペルフルオロアルキル、
- 11) O_a(C=O)_bNR⁷R⁸、
- 12) オキソ、
- 13) CHO、
- 14) (N=O)R⁷R⁸、または
- 15) (C=O)_aO_bC₃-C₈シクロアルキル、

であり、該アルキル、アリール、アルケニル、アルキニル、ヘテロシクリル、およびシクロアルキルはR⁶から選択される1つ以上の置換基で場合により置換され；

R⁶は：

- 1) (C=O)_rO_s(C₁-C₁₀)アルキル(ここで、rおよびsは独立に0または1である)、
- 2) O_r(C₁-C₃)ペルフルオロアルキル(ここで、rは0または1である)、
- 3) (C₀-C₆)アルキレン-S(O)_mR^a(ここで、mは0、1、または2である)、
- 4) オキソ、
- 5) OH、
- 6) 八口、
- 7) CN、
- 8) (C=O)_rO_s(C₂-C₁₀)アルケニル、
- 9) (C=O)_rO_s(C₂-C₁₀)アルキニル、
- 10) (C=O)_rO_s(C₃-C₆)シクロアルキル、

10

20

30

40

50

- 1 1) $(C=O)_r O_s (C_0 - C_6)$ アルキレン - アリール、
- 1 2) $(C=O)_r O_s (C_0 - C_6)$ アルキレン - ヘテロシクリル、
- 1 3) $(C=O)_r O_s (C_0 - C_6)$ アルキレン - $N(R^b)_2$ 、
- 1 4) $C(O)R^a$ 、
- 1 5) $(C_0 - C_6)$ アルキレン - CO_2R^a 、
- 1 6) $C(O)H$ 、
- 1 7) $(C_0 - C_6)$ アルキレン - CO_2H 、および
- 1 8) $C(O)N(R^b)_2$ 、

から選択され、該アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリール、およびヘテロシクリルは R^b 、 OH 、 $(C_1 - C_6)$ アルコキシ、ハロゲン、 CO_2H 、 CN 、 $O(C=O)C_1 - C_6$ アルキル、オキソ、および $N(R^b)_2$ から選択される 3 つまでの置換基で場合により置換され；

R^7 および R^8 は独立に：

- 1) H 、
- 2) $(C=O)O_b C_1 - C_{10}$ アルキル、
- 3) $(C=O)O_b C_3 - C_8$ シクロアルキル、
- 4) $(C=O)O_b$ アリール、
- 5) $(C=O)O_b$ ヘテロシクリル、
- 6) $C_1 - C_{10}$ アルキル、
- 7) アリール、
- 8) $C_2 - C_{10}$ アルケニル、
- 9) $C_2 - C_{10}$ アルキニル、
- 10) ヘテロシクリル、
- 11) $C_3 - C_8$ シクロアルキル、
- 12) SO_2R^a 、および
- 13) $(C=O)NR^b_2$ 、

から選択され、該アルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロシクリル、アルケニル、およびアルキニルは R^6 から選択される 1 つ以上の置換基で場合により置換され、または R^7 および R^8 は、それらが結合する窒素と共に、各環に 5 - 7 員を有し、かつ、窒素に加えて、 N 、 O および S から選択される 1 もしくは 2 個のさらなるヘテロ原子を場合により含む単環式もしくは二環式複素環を形成することができ、該単環式もしくは二環式複素環は R^6 から選択される 1 つ以上の置換基で場合により置換され；

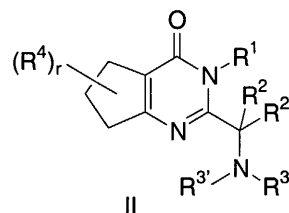
R^a は $(C_1 - C_6)$ アルキル、 $(C_3 - C_6)$ シクロアルキル、アリール、またはヘテロシクリルであり；並びに

R^b は H 、 $(C_1 - C_6)$ アルキル、アリール、ヘテロシクリル、 $(C_3 - C_6)$ シクロアルキル、 $(C=O)OC_1 - C_6$ アルキル、 $(C=O)C_1 - C_6$ アルキルまたは $S(O)_2R^a$ である。)

【請求項 2】

式 I I

【化 3】



(ここで、

a は 0 または 1 であり；

b は 0 または 1 であり；

10

20

30

40

50

m は 0、1、または 2 であり；
 n は 1 から 3 であり；
 r は 0 から 3 であり；
 u は 2、3、4 または 5 であり；
 R¹ は：

- 1) H、
- 2) C₁ - C₁₀ アルキル、
- 3) アリール、
- 4) C₂ - C₁₀ アルケニル、
- 5) C₂ - C₁₀ アルキニル、
- 6) C₁ - C₆ ペルフルオロアルキル、
- 7) C₁ - C₆ アラルキル、
- 8) C₃ - C₈ シクロアルキル、および
- 9) ヘテロシクリル、

から選択され、該アルキル、アリール、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アラルキルおよびヘテロシクリルは R⁵ から選択される 1 つ以上の置換基で場合により置換され；

R² および R^{2'} は独立に：

- 1) H、
- 2) (C=O)_aO_bC₁ - C₁₀ アルキル、
- 3) (C=O)_aO_b アリール、
- 4) (C=O)_aO_bC₂ - C₁₀ アルケニル、
- 5) (C=O)_aO_bC₂ - C₁₀ アルキニル、
- 6) CO₂H、
- 7) C₁ - C₆ ペルフルオロアルキル、
- 8) (C=O)_aO_bC₃ - C₈ シクロアルキル、
- 9) (C=O)_aO_b ヘテロシクリル、
- 10) SO₂NR⁷R⁸、および
- 11) SO₂C₁ - C₁₀ アルキル、

から選択され、該アルキル、アリール、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、およびヘテロシクリルは R⁵ から選択される 1 つ以上の置換基で場合により置換され；または

R² および R^{2'} は結合して -(CH₂)_u- を形成し、ここで炭素原子のうちの 1 個は O、S(O)_m、-NC(O)-、および -N(R^b)- から選択される部分で置換され、かつ R² および R^{2'} が結合するとき形成される環は R⁵ から選択される 1、2 もしくは 3 つの置換基で場合により置換され；

R³ および R^{3'} は独立に：

- 1) H、
- 2) (C=O)_aO_bC₁ - C₁₀ アルキル、
- 3) (C=O)_aO_b アリール、
- 4) (C=O)_aO_bC₂ - C₁₀ アルケニル、
- 5) (C=O)_aO_bC₂ - C₁₀ アルキニル、
- 6) CO₂H、
- 7) C₁ - C₆ ペルフルオロアルキル、
- 8) (C=O)_aO_bC₃ - C₈ シクロアルキル、
- 9) (C=O)_aO_b ヘテロシクリル、
- 10) SO₂NR₇R₈、および
- 11) SO₂C₁ - C₁₀ アルキル、

から選択され、該アルキル、アリール、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、およびヘテロシクリルは R⁵ から選択される 1 つ以上の置換基で場合により置換され；

または R³ および R^{3'} は、それらが結合する窒素原子と共に、結合して環

10

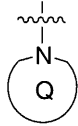
20

30

40

50

【化4】



を形成し、該環は5 - 1 2員窒素含有複素環であり、1から6つのR⁵基で場合により置換され、かつN、OおよびSから選択される1から2つのさらなるヘテロ原子を該複素環内に場合により組み込み；

R⁴は独立に：

- 1) (C=O)_aO_bC₁-C₁₀ アルキル、
- 2) (C=O)_aO_b アリール、
- 3) (C=O)_aO_bC₂-C₁₀ アルケニル、
- 4) (C=O)_aO_bC₂-C₁₀ アルキニル、
- 5) CO₂H、
- 6) 八口、
- 7) OH、
- 8) O_bC₁-C₆ ペルフルオロアルキル、
- 9) (C=O)_aNR⁷R⁸、
- 10) CN、
- 11) (C=O)_aO_bC₃-C₈ シクロアルキル、
- 12) (C=O)_aO_b ヘテロシクリル、
- 13) SO₂NR⁷R⁸、および
- 14) SO₂C₁-C₁₀ アルキル、

から選択され、該アルキル、アリール、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、およびヘテロシクリルはR⁵から選択される1つ以上の置換基で場合により置換され；

R⁵は：

- 1) (C=O)_aO_bC₁-C₁₀ アルキル、
- 2) (C=O)_aO_b アリール、
- 3) C₂-C₁₀ アルケニル、
- 4) C₂-C₁₀ アルキニル、
- 5) (C=O)_aO_b ヘテロシクリル、
- 6) CO₂H、
- 7) 八口、
- 8) CN、
- 9) OH、
- 10) O_bC₁-C₆ ペルフルオロアルキル、
- 11) O_a(C=O)_bNR⁷R⁸、
- 12) オキソ、
- 13) CHO、
- 14) (N=O)R⁷R⁸、または
- 15) (C=O)_aO_bC₃-C₈ シクロアルキル、

であり、該アルキル、アリール、アルケニル、アルキニル、ヘテロシクリル、およびシクロアルキルはR⁶から選択される1つ以上の置換基で場合により置換され；

R⁶は：

- 1) (C=O)_rO_s(C₁-C₁₀) アルキル (ここで、r および s は独立に0または1である)、
- 2) O_r(C₁-C₃) ペルフルオロアルキル (ここで、r は0または1である)、
- 3) (C₀-C₆) アルキレン-S(O)_mR^a (ここで、mは0、1、または2である)、

10

20

30

40

50

- 4) オキソ、
- 5) OH、
- 6) ハロ、
- 7) CN、
- 8) $(C=O)_r O_s (C_2 - C_{10})$ アルケニル、
- 9) $(C=O)_r O_s (C_2 - C_{10})$ アルキニル、
- 10) $(C=O)_r O_s (C_3 - C_6)$ シクロアルキル、
- 11) $(C=O)_r O_s (C_0 - C_6)$ アルキレン - アリール、
- 12) $(C=O)_r O_s (C_0 - C_6)$ アルキレン - ヘテロシクリル、
- 13) $(C=O)_r O_s (C_0 - C_6)$ アルキレン - $N(R^b)_2$ 、
- 14) $C(O)R^a$ 、
- 15) $(C_0 - C_6)$ アルキレン - CO_2R^a 、
- 16) $C(O)H$ 、
- 17) $(C_0 - C_6)$ アルキレン - CO_2H 、および
- 18) $C(O)N(R^b)_2$ 、

10

から選択され、該アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリール、およびヘテロシクリルは R^b 、OH、 $(C_1 - C_6)$ アルコキシ、ハロゲン、 CO_2H 、CN、 $O(C=O)C_1 - C_6$ アルキル、オキソ、および $N(R^b)_2$ から選択される3つまでの置換基で場合により置換され；

R^7 および R^8 は独立に：

20

- 1) H、
- 2) $(C=O)O_b C_1 - C_{10}$ アルキル、
- 3) $(C=O)O_b C_3 - C_8$ シクロアルキル、
- 4) $(C=O)O_b$ アリール、
- 5) $(C=O)O_b$ ヘテロシクリル、
- 6) $C_1 - C_{10}$ アルキル、
- 7) アリール、
- 8) $C_2 - C_{10}$ アルケニル、
- 9) $C_2 - C_{10}$ アルキニル、
- 10) ヘテロシクリル、
- 11) $C_3 - C_8$ シクロアルキル、
- 12) SO_2R^a 、および
- 13) $(C=O)NR^b_2$ 、

30

から選択され、該アルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロシクリル、アルケニル、およびアルキニルは R^6 から選択される1つ以上の置換基で場合により置換され、または R^7 および R^8 は、それらが結合する窒素と共に、各環に5 - 7員を有し、かつ、窒素に加えて、N、OおよびSから選択される1もしくは2個のさらなるヘテロ原子を場合により含む単環式もしくは二環式複素環を形成することができ、該単環式もしくは二環式複素環は R^6 から選択される1つ以上の置換基で場合により置換され；

R^a は $(C_1 - C_6)$ アルキル、 $(C_3 - C_6)$ シクロアルキル、アリール、またはヘテロシクリルであり；並びに

40

R^b はH、 $(C_1 - C_6)$ アルキル、アリール、ヘテロシクリル、 $(C_3 - C_6)$ シクロアルキル、 $(C=O)OC_1 - C_6$ アルキル、 $(C=O)C_1 - C_6$ アルキルまたは $S(O)_2R^a$ である)

の化合物またはそれらの医薬適合性の塩もしくは立体異性体。

【請求項3】

- aが0または1であり；
- bが0または1であり；
- mが0、1、または2であり；
- rが0から2であり；

50

R¹ が :

- 1) H、
- 2) C₁ - C₁₀ アルキル、
- 3) アリール、
- 4) C₁ - C₆ アラルキル、
- 5) C₃ - C₈ シクロアルキル、および
- 6) ヘテロシクリル、

から選択され、該アルキル、アリール、シクロアルキル、アラルキルおよびヘテロシクリルは R⁵ から選択される 1、2 もしくは 3 つの置換基で場合により置換され ;

R² および R^{2'} が独立に :

- 1) H、
- 2) (C=O)_aO_bC₁ - C₁₀ アルキル、
- 3) (C=O)_aO_b アリール、
- 4) CO₂H、
- 5) C₁ - C₆ ペルフルオロアルキル、
- 6) (C=O)_aO_bC₃ - C₈ シクロアルキル、および
- 7) (C=O)_aO_b ヘテロシクリル、

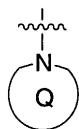
から選択され、該アルキル、アリール、シクロアルキル、およびヘテロシクリルは R⁵ から選択される 1、2 もしくは 3 つの置換基で場合により置換され ;

R³ および R^{3'} が独立に :

- 1) H、
- 2) (C=O)_aO_bC₁ - C₁₀ アルキル、
- 3) (C=O)_aO_b アリール、
- 4) (C=O)_aO_bC₂ - C₁₀ アルケニル、
- 5) (C=O)_aO_bC₂ - C₁₀ アルキニル、
- 6) CO₂H、
- 7) C₁ - C₆ ペルフルオロアルキル、
- 8) (C=O)_aO_bC₃ - C₈ シクロアルキル、
- 9) (C=O)_aO_b ヘテロシクリル、
- 10) SO₂NR⁷R⁸、および
- 11) SO₂C₁ - C₁₀ アルキル、

から選択され、該アルキル、アリール、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、およびヘテロシクリルは R⁵ から選択される 1、2 もしくは 3 つの置換基で場合により置換され ;

または R³ および R^{3'} が、それらが結合する窒素原子と共に、結合して環【化 5】



を形成し、該環は 5 - 1 2 員窒素含有複素環であり、1 から 3 つの R⁵ 基で場合により置換され、かつ N、O および S から選択される 1 から 2 つのさらなるヘテロ原子を該複素環内に場合により組み込み ;

R⁴ が独立に :

- 1) (C=O)_aO_bC₁ - C₁₀ アルキル、
- 2) (C=O)_aO_b アリール、
- 3) CO₂H、
- 4) 八口、
- 5) OH、
- 6) O_bC₁ - C₆ ペルフルオロアルキル、

- 7) $(C=O)_a NR^7 R^8$ 、
- 8) CN、
- 9) $(C=O)_a O_b$ ヘテロシクリル、
- 10) $SO_2 NR^7 R^8$ 、および
- 11) $SO_2 C_1 - C_{10}$ アルキル、

から選択され、該アルキル、アリール、シクロアルキル、およびヘテロシクリルは R^5 から選択される1、2もしくは3つの置換基で場合により置換され；

R^5 が：

- 1) $(C=O)_a O_b C_1 - C_{10}$ アルキル、
- 2) $(C=O)_a O_b$ アリール、
- 3) $C_2 - C_{10}$ アルケニル、
- 4) $C_2 - C_{10}$ アルキニル、
- 5) $(C=O)_a O_b$ ヘテロシクリル、
- 6) $CO_2 H$ 、
- 7) 八口、
- 8) CN、
- 9) OH、
- 10) $O_b C_1 - C_6$ ペルフルオロアルキル、
- 11) $O_a (C=O)_b NR^7 R^8$ 、

10

- 12) オキソ、
- 13) CHO、

20

- 14) $(N=O) R^7 R^8$ 、または
- 15) $(C=O)_a O_b C_3 - C_8$ シクロアルキル、

であり、該アルキル、アリール、アルケニル、アルキニル、ヘテロシクリル、およびシクロアルキルは R^6 から選択される1、2もしくは3つの置換基で場合により置換され；

R^6 が：

1) $(C=O)_r O_s (C_1 - C_{10})$ アルキル (ここで、 r および s は独立に0または1である)、

- 2) $O_r (C_1 - C_3)$ ペルフルオロアルキル (ここで、 r は0または1である)、
- 3) オキソ、

30

- 4) OH、
- 5) 八口、
- 6) CN、

- 7) $(C_2 - C_{10})$ アルケニル、
- 8) $(C_2 - C_{10})$ アルキニル、
- 9) $(C=O)_r O_s (C_3 - C_6)$ シクロアルキル、
- 10) $(C=O)_r O_s (C_0 - C_6)$ アルキレン - アリール、
- 11) $(C=O)_r O_s (C_0 - C_6)$ アルキレン - ヘテロシクリル、
- 12) $(C=O)_r O_s (C_0 - C_6)$ アルキレン - $N(R^b)_2$ 、
- 13) $C(O)R^a$ 、

40

- 14) $(C_0 - C_6)$ アルキレン - $CO_2 R^a$ 、
- 15) $C(O)H$ 、
- 16) $(C_0 - C_6)$ アルキレン - $CO_2 H$ 、および
- 17) $C(O)N(R^b)_2$ 、

から選択され、該アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリール、およびヘテロシクリルは R^b 、OH、 $(C_1 - C_6)$ アルコキシ、八口ゲン、 $CO_2 H$ 、CN、 $O(C=O)C_1 - C_6$ アルキル、オキソ、および $N(R^b)_2$ から選択される3つまでの置換基で場合により置換され；

R^7 および R^8 が独立に：

- 1) H、

50

- 2) (C=O)O_bC₁-C₁₀ アルキル、
- 3) (C=O)O_bC₃-C₈ シクロアルキル、
- 4) (C=O)O_b アリール、
- 5) (C=O)O_b ヘテロシクリル、
- 6) C₁-C₁₀ アルキル、
- 7) アリール、
- 8) C₂-C₁₀ アルケニル、
- 9) C₂-C₁₀ アルキニル、
- 10) ヘテロシクリル、
- 11) C₃-C₈ シクロアルキル、
- 12) SO₂R^a、および
- 13) (C=O)NR^b₂、

10

から選択され、該アルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロシクリル、アルケニル、およびアルキニルはR⁶から選択される1、2もしくは3つの置換基で場合により置換され、または

R⁷およびR⁸が、それらが結合する窒素と共に、各環に5-7員を有し、かつ、窒素に加えて、N、OおよびSから選択される1もしくは2個のさらなるヘテロ原子を場合により含む単環式もしくは二環式複素環を形成することができ、該単環式もしくは二環式複素環はR⁶から選択される1、2もしくは3つの置換基で場合により置換され；

R^aが(C₁-C₆)アルキル、(C₃-C₆)シクロアルキル、アリール、またはヘテロシクリルであり；並びに

20

R^bがH、(C₁-C₆)アルキル、アリール、ヘテロシクリル、(C₃-C₆)シクロアルキル、(C=O)OC₁-C₆アルキル、(C=O)C₁-C₆アルキルまたはS(O)₂R^aである、

請求項2に記載の化合物またはそれらの医薬適合性の塩もしくは立体異性体。

【請求項4】

R¹がH、(C₁-C₆)アルキル、アリールおよび、R⁵から選択される1つ以上の置換基で場合により置換されるベンジルから選択される、請求項3に記載の化合物、またはそれらの医薬適合性の塩もしくは立体異性体。

【請求項5】

30

R²が(C₁-C₆)アルキルから選択され；R^{2'}がHと定義され；R¹がR⁵から選択される1つ以上の置換基で場合により置換される(C₁-C₆)アルキル、アリールおよびベンジルから選択される請求項3による化合物、またはそれらの医薬適合性の塩もしくは立体異性体。

【請求項6】

N-[1-(3-ベンジル-4-オキソ-4,5,6,7-テトラヒドロ-3H-シクロペンタ[d]ピリミジン-2-イル)プロピル]-4-プロモ-N-[2-(ジメチルアミノ)エチル]ベンズアミド

N-[1-(2-ベンジル-1-オキソ-1,2,5,6,7,8-ヘキサヒドロイソキノリン-3-イル)プロピル]-4-プロモ-N-[2-(ジメチルアミノ)エチル]

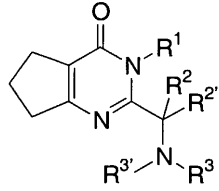
40

から選択される化合物またはそれらの医薬適合性の塩もしくは立体異性体。

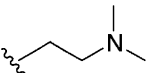
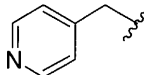
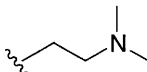
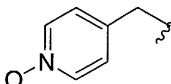
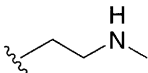
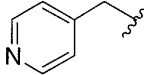
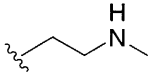
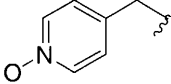
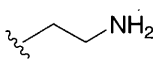
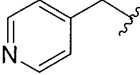
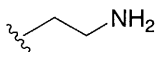
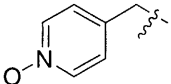
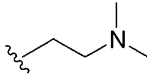
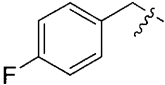
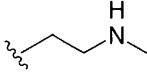
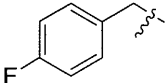
【請求項7】

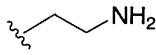
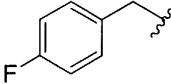
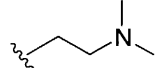
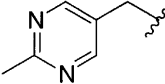
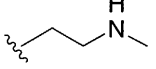
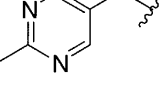
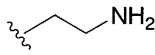
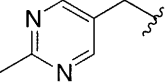
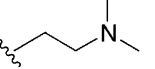
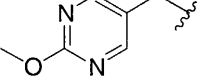
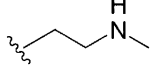
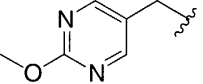
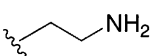
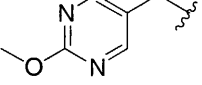
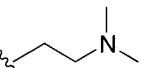
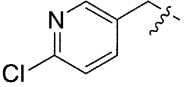
以下から選択される化合物またはそれらの医薬適合性の塩もしくは立体異性体。

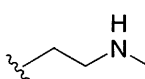
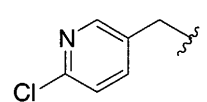
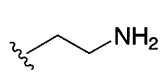
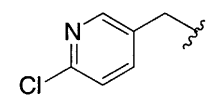
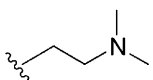
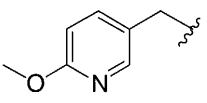
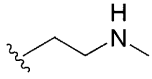
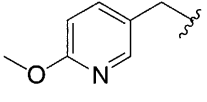
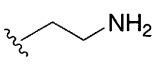
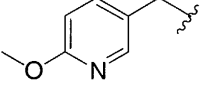
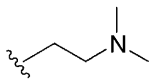
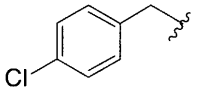
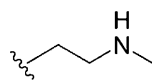
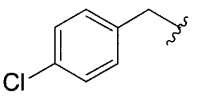
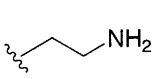
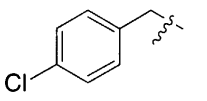
【表 1】

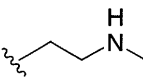
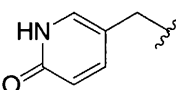
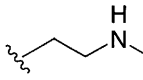
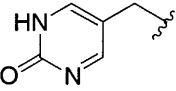
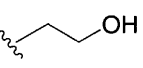
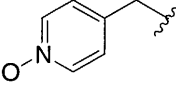
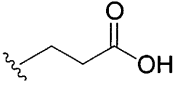
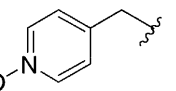
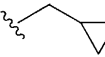
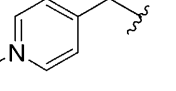

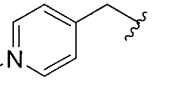
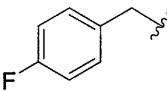
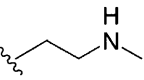
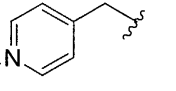
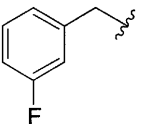
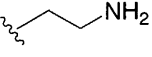
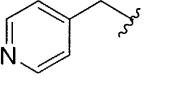


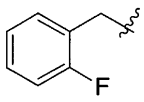
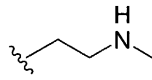
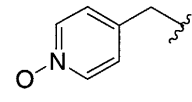
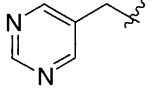
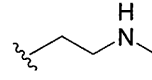
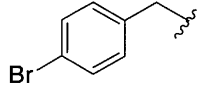
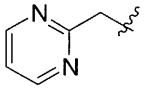
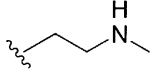
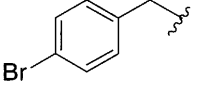
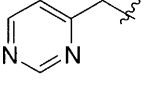
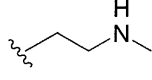
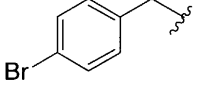
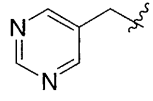
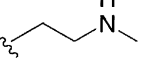
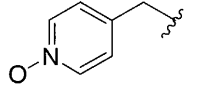
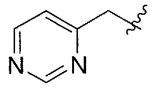
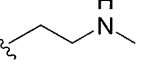
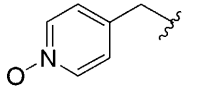
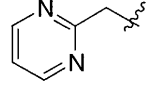
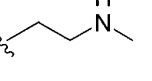
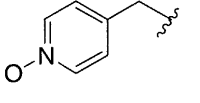

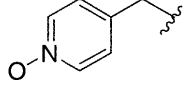
R ¹	R ²	R ^{2'}	R ³	R ^{3'}	
Bn	Et	H			10
Bn	Et	H			
Bn	Et	H			20
Bn	Et	H			
Bn	Et	H			30
Bn	Et	H			

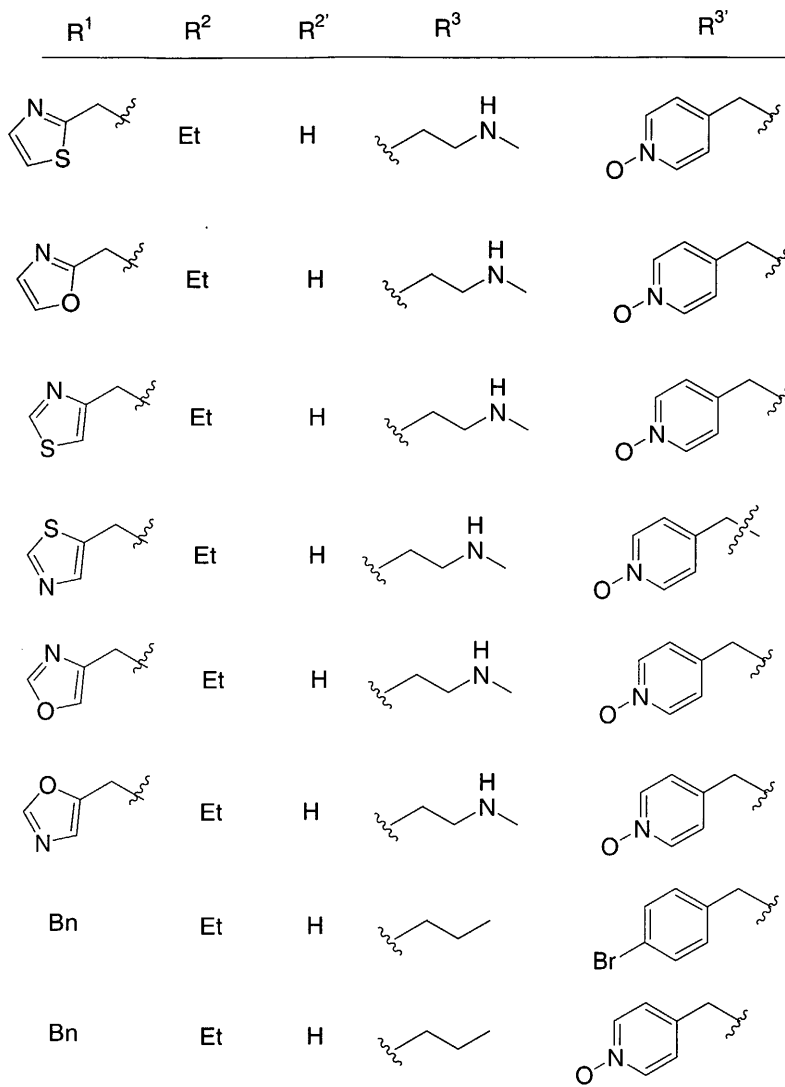
R ¹	R ²	R ^{2'}	R ³	R ^{3'}	
Bn	Et	H			
Bn	Et	H			10
Bn	Et	H			
Bn	Et	H			
Bn	Et	H			20
Bn	Et	H			
Bn	Et	H			
Bn	Et	H			30

R ¹	R ²	R ^{2'}	R ³	R ^{3'}	
Bn	Et	H			
Bn	Et	H			10
Bn	Et	H			
Bn	Et	H			
Bn	Et	H			20
Bn	Et	H			
Bn	Et	H			
Bn	Et	H			30

R ¹	R ²	R ²	R ³	R ^{3'}	
Bn	Et	H			
Bn	Et	H			10
Bn	Et	H			
Bn	Et	H			
Bn	Et	H			20
Bn	Et	H			
Bn	Et	H			
Bn	Et	H			30

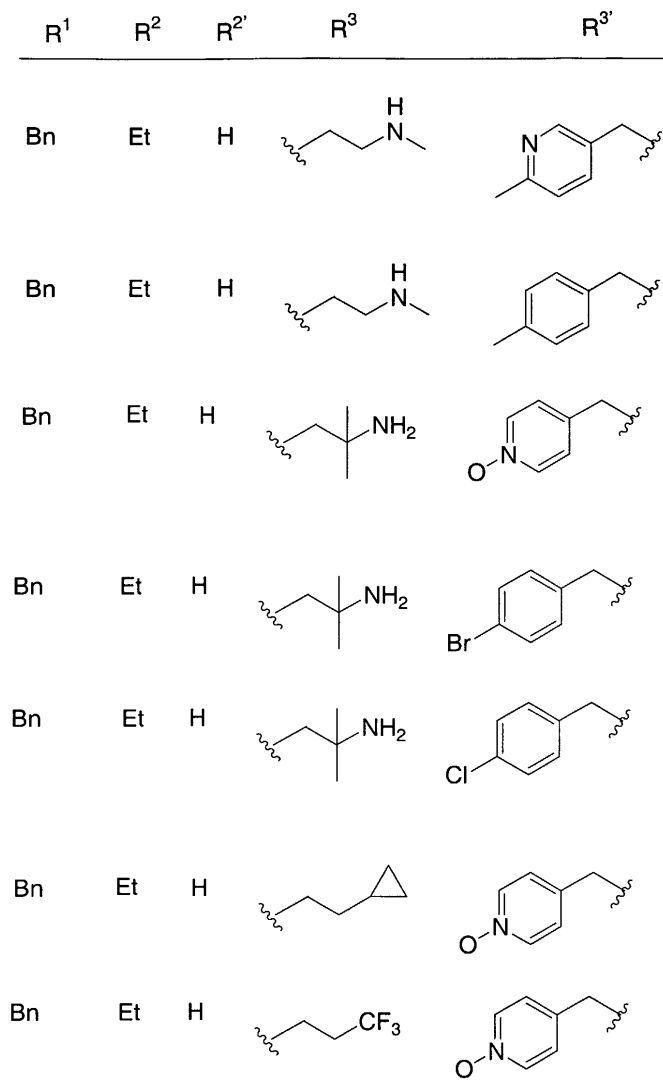
R ¹	R ²	R ^{2'}	R ³	R ^{3'}	
Bn	Et	H			
Bn	Et	H			10
Bn	Et	H			
Bn	Et	H			
Bn	Et	H			20
Bn	Et	H			
	Et	H			
	Et	H			30

R ¹	R ²	R ^{2'}	R ³	R ^{3'}	
	Et	H			
	Et	H			10
	Et	H			
	Et	H			
	Et	H			20
	Et	H			
	Et	H			
Bn	Et	H			30



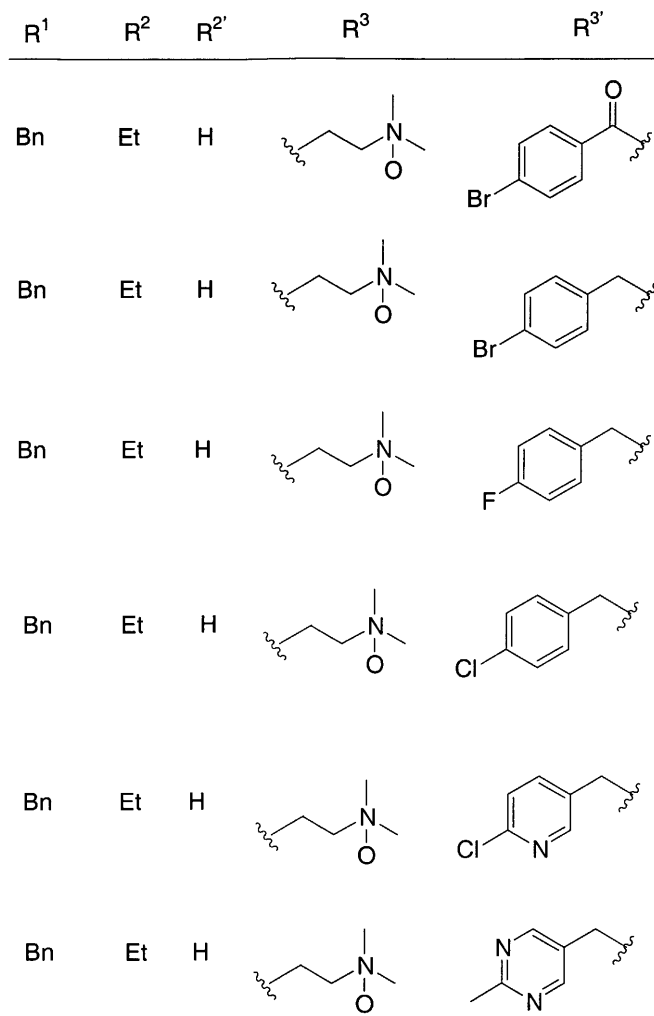
10

20



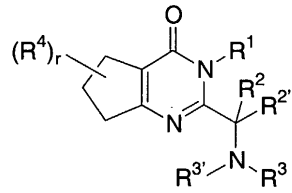
10

20



10

20

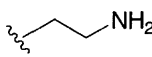
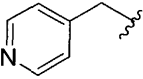
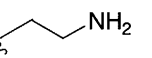
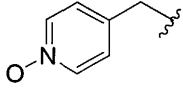
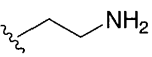
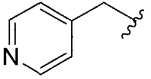
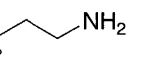
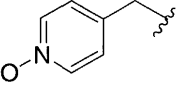
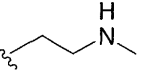
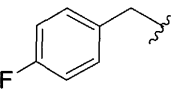
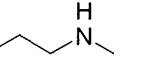
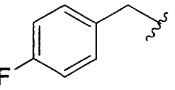


R ¹	R ²	R ^{2'}	R ³	R ^{3'}	(R ⁴) _r
Bn	Et	H			6-Cl
Bn	Et	H			6-Cl
Bn	Et	H			7-Cl
Bn	Et	H			7-Cl
Bn	Et	H			6-Cl
Bn	Et	H			6-Cl

10

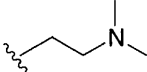
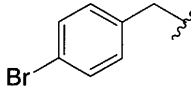
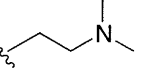
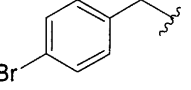
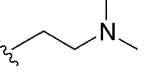
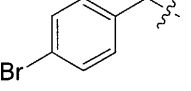
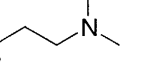
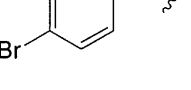
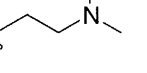
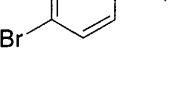
20

30

R ¹	R ²	R ^{2'}	R ³	R ^{3'}	(R ⁴) _r
Bn	Et	H			6-Cl
Bn	Et	H			6-Cl
Bn	Et	H			7-Cl
Bn	Et	H			7-Cl
Bn	Et	H			6-Cl
Bn	Et	H			7-Cl

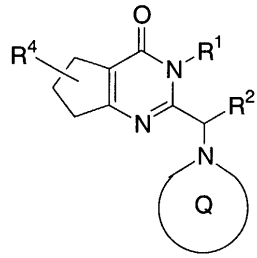
10

20

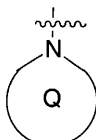
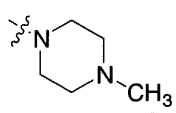
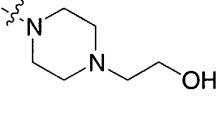
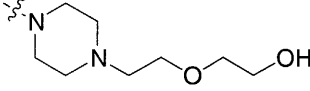
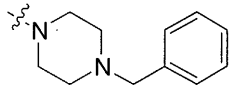
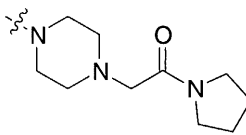
R ¹	R ²	R ^{2'}	R ³	R ^{3'}	(R ⁴) _r
Bn	Et	H			7-Me
Bn	Et	H			6-Me
Bn	Et	H			6, 7-ジ・ヒト・ロキシ
Bn	Et	H			7-アミノ- 6-ヒト・ロキシ
Bn	Et	H			6-メチル- 7-アミノ

10

20

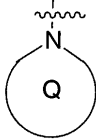
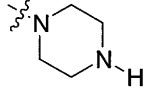
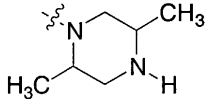
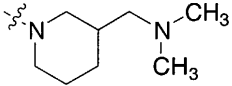
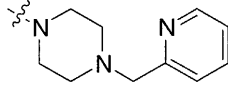
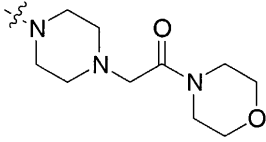
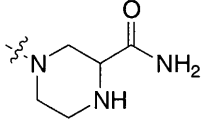


R^1	R^2	R^4	Q	
Bn	Et	H		10
Bn	Et	H		
Bn	Et	H		20
Bn	Et	H		
Bn	Et	H		30

R^1	R^2	R^4	
Bn	Et	H	
Bn	Et	H	
Bn	Et	H	
Bn	Et	H	
Bn	Et	H	

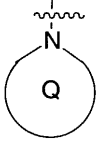
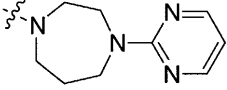
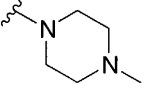
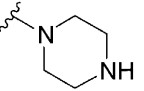
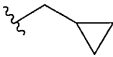
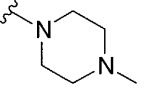
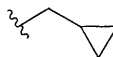
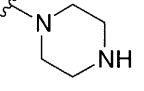

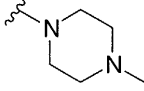
10

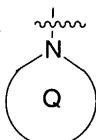
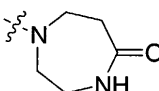

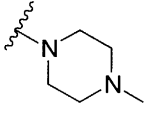
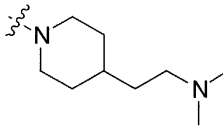
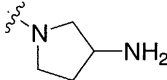
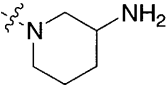
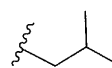
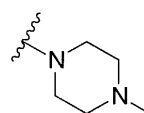
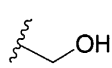
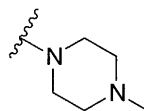
20

R^1	R^2	R^4	
Bn	Et	H	
Bn	Et	H	
Bn	Et	H	
Bn	Et	H	
Bn	Et	H	
Bn	Et	H	

10

20

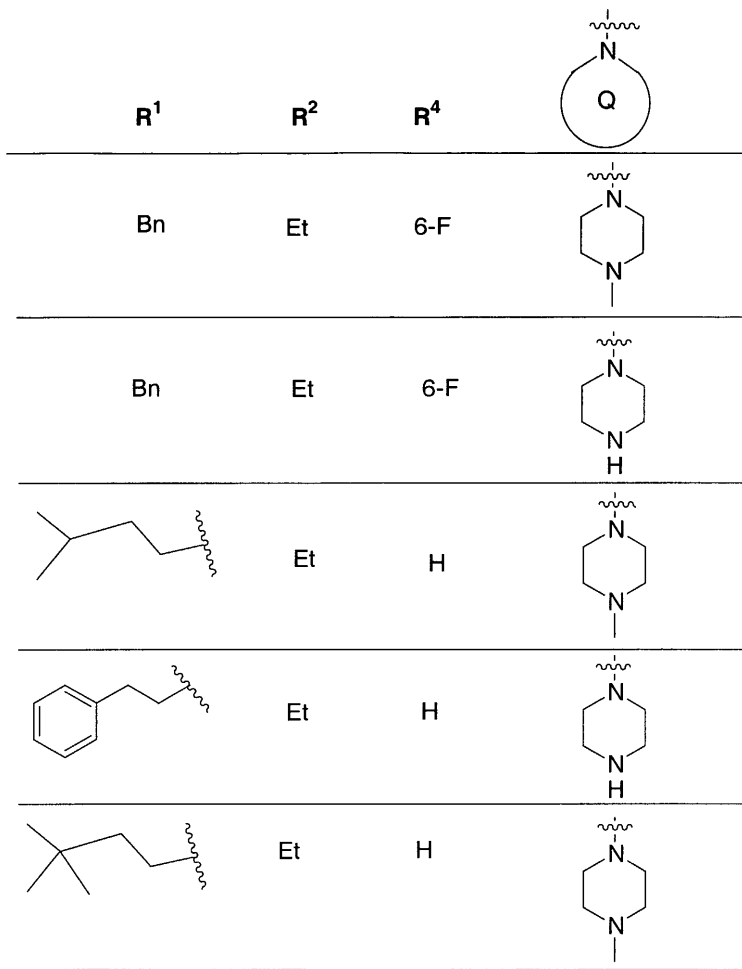
R ¹	R ²	R ⁴		
Bn	Et	H		
Bn	Et	6-Cl		10
Bn	Et	6-Cl		
Bn		H		20
Bn		H		
Bn		H		30

R ¹	R ²	R ⁴	
Bn	Et	H	
Bn		H	
Bn	Et	H	
Bn	Et	H	
Bn	Et	H	
Bn		H	
Bn		H	

10

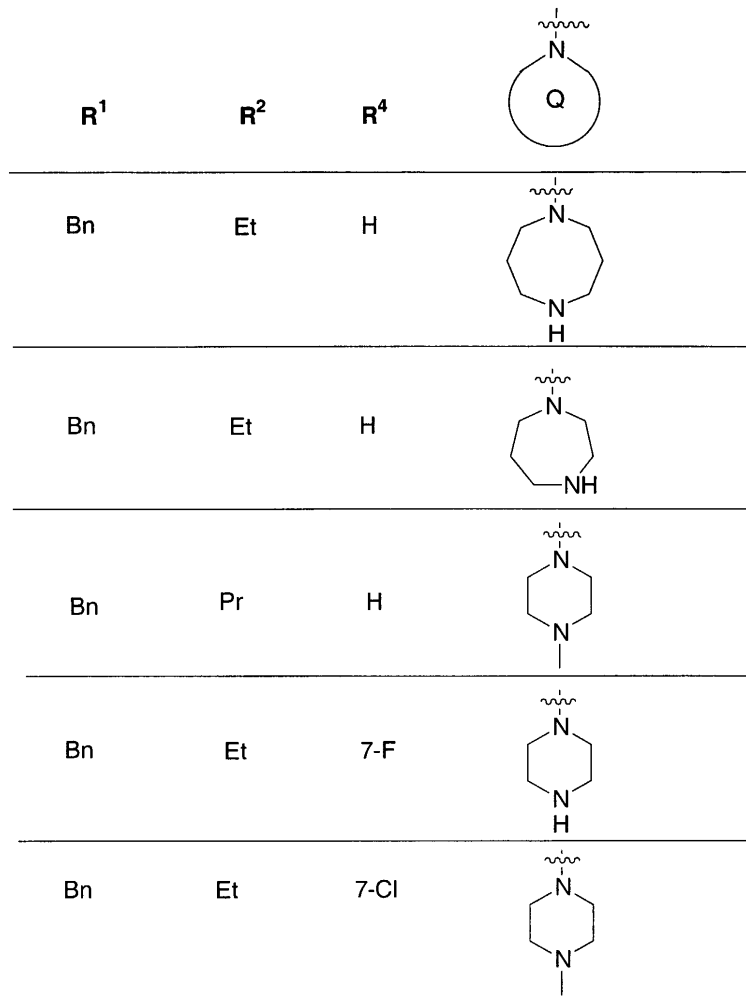
20

30



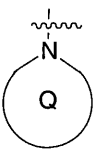
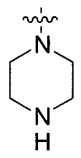

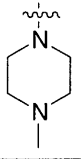
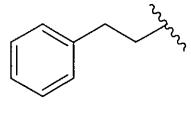
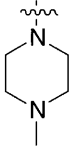
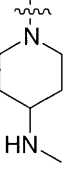
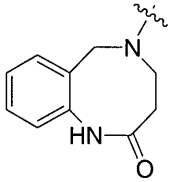
10

20



10

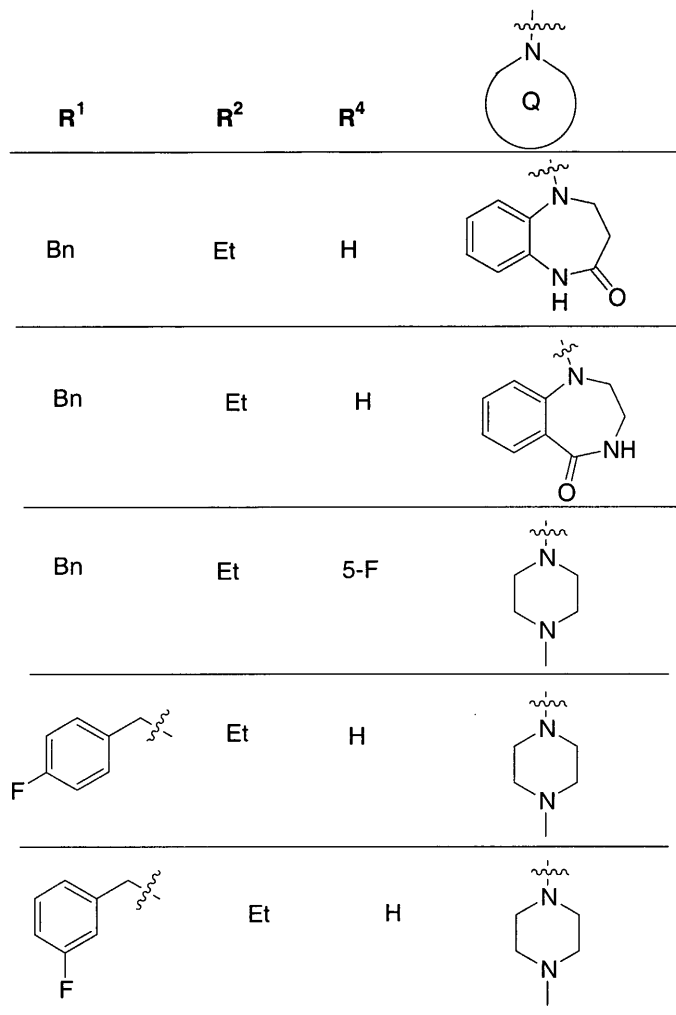
20

R^1	R^2	R^4	
Bn	Et	7-Cl	
	Et	H	
	Pr	H	
Bn	Et	H	
Bn	Et	H	

10

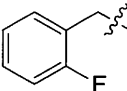
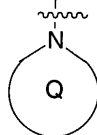
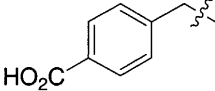
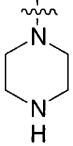
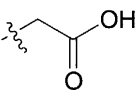
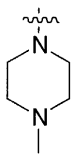
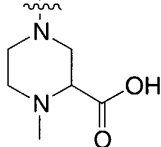
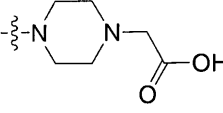
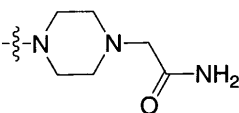
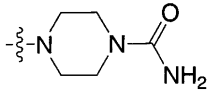
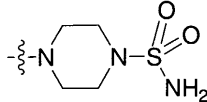
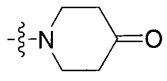
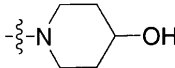
20

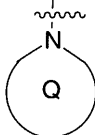
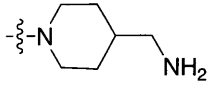
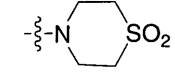
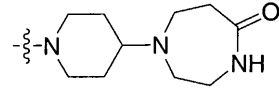
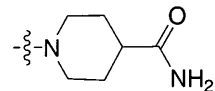
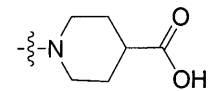
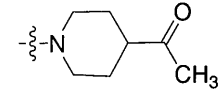
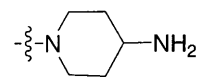
30

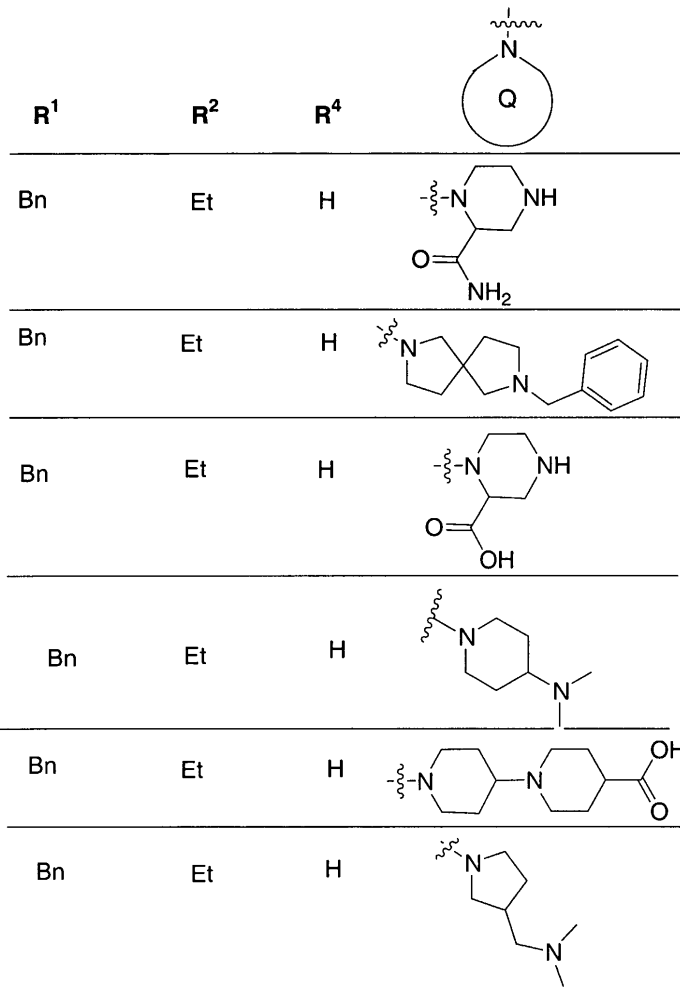


10

20

R^1	R^2	R^4	Q	
	Et	H		
	Et	H		10
Bn		H		
Bn	Et	H		20
Bn	Et	H		
R^1	R^2	R^4	Q	
Bn	Et	H		30
Bn	Et	H		
Bn	Et	H		40
Bn	Et	H		
Bn	Et	H		

R^1	R^2	R^4		
Bn	Et	H		
Bn	Et	H		
Bn	Et	H		10
Bn	Et	H		
Bn	Et	H		
Bn	Et	H		20
Bn	Et	H		



10

20

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、有糸分裂キネシン、特に、有糸分裂キネシンKSPの阻害剤であり、かつ細胞増殖性疾患、例えば、癌、過形成、再狭窄、心臓肥大、免疫障害および炎症の治療において有用であるシクロアルキルピリミジノン誘導体に関する。

30

【背景技術】

【0002】

癌の治療に用いられる他の治療薬にはタキサンおよびビンカアルカロイドが含まれる。タキサンおよびビンカアルカロイドは、様々な細胞構造中に存在する微小管に作用する。微小管は有糸分裂紡錘体の主要構造要素である。有糸分裂紡錘体は細胞分裂の結果生じる2つの娘細胞の各々にゲノムの複製コピーを分配する責を担う。これらの薬物による有糸分裂紡錘体の破壊は癌細胞分裂の阻害を生じ、癌細胞の死を誘導するものと推定される。しかしながら、微小管は神経プロセスにおける細胞内輸送のための軌道を含む他のタイプの細胞構造を形成する。これらの薬剤は有糸分裂紡錘体を特異的に標的とすることはないため、それらの有用性を制限する副作用を有する。

40

【0003】

癌の治療に用いられる薬剤の特異性における改善は、これらの薬剤の投与に関連する副作用を低減できる場合に実現される治療上の利益のため、非常に関心の高いものである。伝統的に、癌の治療における劇的な改善は新規機構によって作用する治療薬の特定に関連付けられる。この例にはタキサンだけではなくトポイソメラーゼI阻害剤のカンプトセシン・クラスが含まれる。これらの観点の両者から、有糸分裂キネシンは新規抗癌剤の魅力的な標的である。

50

【0004】

有糸分裂キネシンは有糸分裂紡錘体の組立および機能に必須の酵素であるが、一般には、例えば神経プロセスにおける、他の微小管構造の一部ではない。有糸分裂キネシンは有糸分裂の全ての相の間で必須の役割を果たす。これらの酵素は、ATPの加水分解によって放出されるエネルギーを、微小管に沿った細胞カゴの指向性の移動を駆動する機械的力に変換する「分子モーター」である。この作業に十分な触媒ドメインは約340アミノ酸の緻密構造である。有糸分裂の間、キネシンは微小管を双極性構造、すなわち、有糸分裂紡錘体に組織化する。キネシンは、紡錘体微小管に沿った染色体の移動に加えて、有糸分裂の特定の相に関連する有糸分裂紡錘体における構造的変化に介在する。有糸分裂キネシンの機能の実験的な混乱は有糸分裂紡錘体の形成異常または機能不全を生じ、これは、しばしば、細胞サイクルの停止および細胞の死を生じる。

10

【0005】

特定されている有糸分裂キネシンのうちにKSPがある。KSPは、逆平行ホモダイマーからなる双極性ホモテトラマーを構築するプラス・エンド指向性微小管モーター (plus end-directed microtubule motors) の進化的に保存されたキネシン・サブファミリーに属する。有糸分裂の間、KSPは有糸分裂紡錘体の微小管と会合する。KSPに対する抗体のヒト細胞への微量注射は分裂前中期間の紡錘体極の分離を防止して単極紡錘体を生じ、有糸分裂の停止およびプログラムされた細胞死の誘導を生じる。他の非ヒト生物におけるKSPおよび関連キネシンは逆平行微小管を束ね、かつそれらを互いに滑らせ、したがって、2つの紡錘体極を引き離す。KSPは分裂後期B紡錘体伸長に介在して微小管を紡錘体極に集中させることもある。

20

【0006】

ヒトKSP (別名、HsEg5) は記載されており [Blangyら, Cell, 83: 1159-69 (1995); Whiteheadら, Arthritis Rheum., 39: 1635-42 (1996); Galgionら, J. Cell Biol., 135: 339-414 (1996); Blangyら, J. Biol. Chem., 272: 19418-24 (1997); Blangyら, Cell Motil Cytoskeleton, 40: 174-82 (1998); Whitehead and Rattner, J. Cell Sci., 111: 2551-61 (1998); Kaiserら, JBC 274: 18925-31 (1999); GenBank 受付番号; X85137、NM004523およびU37426]、KSP遺伝子 (TRIP5) の断片が記載されている [Leeら, Mol Endocrinol., 9: 243-54 (1995); GenBank 受付番号L40372]。アフリカツメガエルKSP相同体 (Eg5) の他にショウジョウバエK-LP61F/KRP130も報告されている。

30

【0007】

特定のキナゾリノンがKSPの阻害剤であるとして近年記載されている (PCT公開WO01/30768、5月3日、2001)。

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

40

【0008】

有糸分裂キネシンは新規有糸分裂化学療法剤を発見および開発するための魅力的な標的である。したがって、有糸分裂キネシンであるKSPの阻害において有用な化合物、方法および組成物を提供することが本発明の目的である。

【課題を解決するための手段】

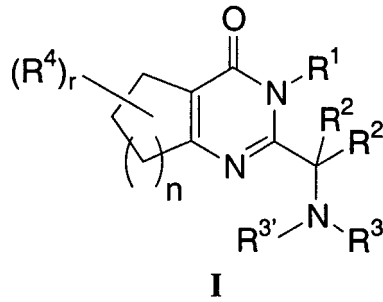
【0009】

本発明は、細胞増殖性疾患の治療、KSPキネシン活性に関与する障害の治療、およびKSPキネシンの阻害において有用であるシクロアルキルピリミジノン誘導体に関する。本発明の化合物は式Iによって示すことができる：

【0010】

50

【化1】



10

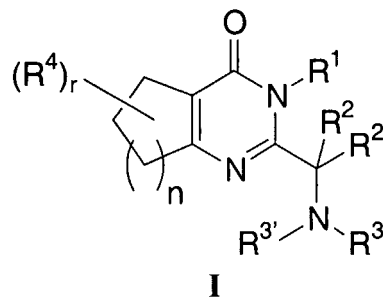
【発明を実施するための最良の形態】

【0011】

本発明の化合物は有糸分裂キネシンの阻害において有用であり、かつ式 I :

【0012】

【化2】



20

またはそれらの医薬適合性の塩もしくは立体異性体によって示され、ここで：

- a は 0 または 1 であり；
- b は 0 または 1 であり；
- m は 0、1、または 2 であり；
- n は 1 から 3 であり；
- r は 0 から 3 であり；
- u は 2、3、4 または 5 であり；
- R¹ は：

- 1) H、
- 2) C₁ - C₁₀ アルキル、
- 3) アリール、
- 4) C₂ - C₁₀ アルケニル、
- 5) C₂ - C₁₀ アルキニル、
- 6) C₁ - C₆ ペルフルオロアルキル、
- 7) C₁ - C₆ アラルキル、
- 8) C₃ - C₈ シクロアルキル、および
- 9) ヘテロシクリル、

30

40

から選択され、該アルキル、アリール、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アラルキルおよびヘテロシクリルは R⁵ から選択される 1 つ以上の置換基で場合により置換され；

R² および R^{2'} は独立に：

- 1) H、
- 2) (C=O)_aO_bC₁ - C₁₀ アルキル、
- 3) (C=O)_aO_b アリール、
- 4) (C=O)_aO_bC₂ - C₁₀ アルケニル、
- 5) (C=O)_aO_bC₂ - C₁₀ アルキニル、

50

- 6) CO_2H 、
- 7) $\text{C}_1 - \text{C}_6$ ペルフルオロアルキル、
- 8) $(\text{C}=\text{O})_a \text{O}_b \text{C}_3 - \text{C}_8$ シクロアルキル、
- 9) $(\text{C}=\text{O})_a \text{O}_b$ ヘテロシクリル、
- 10) $\text{SO}_2 \text{NR}^7 \text{R}^8$ 、および
- 11) $\text{SO}_2 \text{C}_1 - \text{C}_{10}$ アルキル、

から選択され、該アルキル、アリール、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、およびヘテロシクリルは R^5 から選択される1つ以上の置換基で場合により置換され；または R^2 および $\text{R}^{2'}$ は結合して $-(\text{CH}_2)_u-$ を形成し、ここで炭素原子のうちの1個は O 、 $\text{S}(\text{O})_m$ 、 $-\text{NC}(\text{O})-$ 、および $-\text{N}(\text{R}^b)-$ から選択される部分で置換され、かつ R^2 および $\text{R}^{2'}$ が結合するとき形成される環は R^5 から選択される1、2もしくは3つの置換基で場合により置換され；

R^3 および $\text{R}^{3'}$ は独立に：

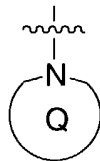
- 1) H 、
- 2) $(\text{C}=\text{O})_a \text{O}_b \text{C}_1 - \text{C}_{10}$ アルキル、
- 3) $(\text{C}=\text{O})_a \text{O}_b$ アリール、
- 4) $(\text{C}=\text{O})_a \text{O}_b \text{C}_2 - \text{C}_{10}$ アルケニル、
- 5) $(\text{C}=\text{O})_a \text{O}_b \text{C}_2 - \text{C}_{10}$ アルキニル、
- 6) CO_2H 、
- 7) $\text{C}_1 - \text{C}_6$ ペルフルオロアルキル、
- 8) $(\text{C}=\text{O})_a \text{O}_b \text{C}_3 - \text{C}_8$ シクロアルキル、
- 9) $(\text{C}=\text{O})_a \text{O}_b$ ヘテロシクリル、
- 10) $\text{SO}_2 \text{NR}_7 \text{R}_8$ 、および
- 11) $\text{SO}_2 \text{C}_1 - \text{C}_{10}$ アルキル、

から選択され、該アルキル、アリール、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、およびヘテロシクリルは R^5 から選択される1つ以上の置換基で場合により置換され；

または R^3 および $\text{R}^{3'}$ は、それらが結合する窒素原子と共に、結合して環

【0013】

【化3】



を形成し、該環は5-12員窒素含有複素環であり、1から6つの R^5 基で場合により置換され、かつ N 、 O および S から選択される1から2つのさらなるヘテロ原子を該複素環内に場合により組み込み；

R^4 は独立に：

- 1) $(\text{C}=\text{O})_a \text{O}_b \text{C}_1 - \text{C}_{10}$ アルキル、
- 2) $(\text{C}=\text{O})_a \text{O}_b$ アリール、
- 3) $(\text{C}=\text{O})_a \text{O}_b \text{C}_2 - \text{C}_{10}$ アルケニル、
- 4) $(\text{C}=\text{O})_a \text{O}_b \text{C}_2 - \text{C}_{10}$ アルキニル、
- 5) CO_2H 、
- 6) 八口、
- 7) OH 、
- 8) $\text{O}_b \text{C}_1 - \text{C}_6$ ペルフルオロアルキル、
- 9) $(\text{C}=\text{O})_a \text{NR}^7 \text{R}^8$ 、
- 10) CN 、
- 11) $(\text{C}=\text{O})_a \text{O}_b \text{C}_3 - \text{C}_8$ シクロアルキル、

12) $(C=O)_a O_b$ ヘテロシクリル、
 13) $SO_2 NR^7 R^8$ 、および
 14) $SO_2 C_1 - C_{10}$ アルキル、
 から選択され、該アルキル、アリール、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、およびヘテロシクリルは R^5 から選択される1つ以上の置換基で場合により置換され；

R^5 は：

- 1) $(C=O)_a O_b C_1 - C_{10}$ アルキル、
- 2) $(C=O)_a O_b$ アリール、
- 3) $C_2 - C_{10}$ アルケニル、
- 4) $C_2 - C_{10}$ アルキニル、
- 5) $(C=O)_a O_b$ ヘテロシクリル、
- 6) $CO_2 H$ 、
- 7) 八口、
- 8) CN 、
- 9) OH 、
- 10) $O_b C_1 - C_6$ ペルフルオロアルキル、
- 11) $O_a (C=O)_b NR^7 R^8$ 、
- 12) オキソ、
- 13) CHO 、
- 14) $(N=O) R^7 R^8$ 、または
- 15) $(C=O)_a O_b C_3 - C_8$ シクロアルキル、

10

であり、該アルキル、アリール、アルケニル、アルキニル、ヘテロシクリル、およびシクロアルキルは R^6 から選択される1つ以上の置換基で場合により置換され；

R^6 は：

- 1) $(C=O)_r O_s (C_1 - C_{10})$ アルキル (ここで、 r および s は独立に0または1である)、
- 2) $O_r (C_1 - C_3)$ ペルフルオロアルキル (ここで、 r は0または1である)、
- 3) $(C_0 - C_6)$ アルキレン - $S(O)_m R^a$ (ここで、 m は0、1、または2である)、
- 4) オキソ、
- 5) OH 、
- 6) 八口、
- 7) CN 、
- 8) $(C=O)_r O_s (C_2 - C_{10})$ アルケニル、
- 9) $(C=O)_r O_s (C_2 - C_{10})$ アルキニル、
- 10) $(C=O)_r O_s (C_3 - C_6)$ シクロアルキル、
- 11) $(C=O)_r O_s (C_0 - C_6)$ アルキレン - アリール、
- 12) $(C=O)_r O_s (C_0 - C_6)$ アルキレン - ヘテロシクリル、
- 13) $(C=O)_r O_s (C_0 - C_6)$ アルキレン - $N(R^b)_2$ 、
- 14) $C(O)R^a$ 、
- 15) $(C_0 - C_6)$ アルキレン - $CO_2 R^a$ 、
- 16) $C(O)H$ 、
- 17) $(C_0 - C_6)$ アルキレン - $CO_2 H$ 、および
- 18) $C(O)N(R^b)_2$ 、

20

30

40

から選択され、該アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリール、およびヘテロシクリルは R^b 、 OH 、 $(C_1 - C_6)$ アルコキシ、八口ゲン、 $CO_2 H$ 、 CN 、 $O(C=O)C_1 - C_6$ アルキル、オキソ、および $N(R^b)_2$ から選択される3つまでの置換基で場合により置換され；

R^7 および R^8 は独立に：

- 1) H 、

50

- 2) (C=O)O_bC₁-C₁₀ アルキル、
- 3) (C=O)O_bC₃-C₈ シクロアルキル、
- 4) (C=O)O_b アリール、
- 5) (C=O)O_b ヘテロシクリル、
- 6) C₁-C₁₀ アルキル、
- 7) アリール、
- 8) C₂-C₁₀ アルケニル、
- 9) C₂-C₁₀ アルキニル、
- 10) ヘテロシクリル、
- 11) C₃-C₈ シクロアルキル、
- 12) SO₂R^a、および
- 13) (C=O)NR^b₂、

10

から選択され、該アルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロシクリル、アルケニル、およびアルキニルはR⁶から選択される1つ以上の置換基で場合により置換され、またはR⁷およびR⁸は、それらが結合する窒素と共に、各環に5-7員を有し、かつ、窒素に加えて、N、OおよびSから選択される1もしくは2個のさらなるヘテロ原子を場合により含む単環式もしくは二環式複素環を形成することができ、該単環式もしくは二環式複素環はR⁶から選択される1つ以上の置換基で場合により置換され；

R^aは(C₁-C₆)アルキル、(C₃-C₆)シクロアルキル、アリール、またはヘテロシクリルであり；並びに

20

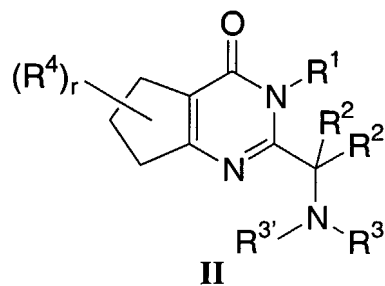
R^bはH、(C₁-C₆)アルキル、アリール、ヘテロシクリル、(C₃-C₆)シクロアルキル、(C=O)OC₁-C₆アルキル、(C=O)C₁-C₆アルキルまたはS(O)₂R^aである。

【0014】

本発明の第2実施形態は式IIの化合物、またはそれらの医薬適合性の塩もしくは立体異性体であり、

【0015】

【化4】



30

ここで、R¹、R²、R^{2'}、R³、R^{3'}、R⁴、およびnは上述のように定義される。

【0016】

本発明のさらなる実施形態は式IIの化合物、またはそれらの医薬適合性の塩もしくは立体異性体によって示され；

40

ここで：

- aは0または1であり；
- bは0または1であり；
- mは0、1、または2であり；
- rは0から2であり；
- R¹は：

- 1) H、
- 2) C₁-C₁₀ アルキル、
- 3) アリール、

50

- 4) $C_1 - C_6$ アラルキル、
- 5) $C_3 - C_8$ シクロアルキル、および
- 6) ヘテロシクリル、

から選択され、該アルキル、アリール、シクロアルキル、アラルキルおよびヘテロシクリルは R^5 から選択される 1、2 もしくは 3 つの置換基で場合により置換され；

R^2 および $R^{2'}$ は独立に：

- 1) H、
- 2) $(C=O)_a O_b C_1 - C_{10}$ アルキル、
- 3) $(C=O)_a O_b$ アリール、
- 4) $CO_2 H$ 、
- 5) $C_1 - C_6$ ペルフルオロアルキル、
- 6) $(C=O)_a O_b C_3 - C_8$ シクロアルキル、および
- 7) $(C=O)_a O_b$ ヘテロシクリル、

10

から選択され、該アルキル、アリール、シクロアルキル、およびヘテロシクリルは R^5 から選択される 1、2 もしくは 3 つの置換基で場合により置換され；

R^3 および $R^{3'}$ は独立に：

- 1) H、
- 2) $(C=O)_a O_b C_1 - C_{10}$ アルキル、
- 3) $(C=O)_a O_b$ アリール、
- 4) $(C=O)_a O_b C_2 - C_{10}$ アルケニル、
- 5) $(C=O)_a O_b C_2 - C_{10}$ アルキニル、
- 6) $CO_2 H$ 、
- 7) $C_1 - C_6$ ペルフルオロアルキル、
- 8) $(C=O)_a O_b C_3 - C_8$ シクロアルキル、
- 9) $(C=O)_a O_b$ ヘテロシクリル、
- 10) $SO_2 NR^7 R^8$ 、および
- 11) $SO_2 C_1 - C_{10}$ アルキル、

20

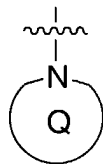
から選択され、該アルキル、アリール、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、およびヘテロシクリルは R^5 から選択される 1、2 もしくは 3 つの置換基で場合により置換され；

30

または R^3 および $R^{3'}$ は、それらが結合する窒素原子と共に、結合して環

【0017】

【化5】



を形成し、該環は 5 - 1 2 員窒素含有複素環であり、1 から 3 つの R^5 基で場合により置換され、かつ N、O および S から選択される 1 から 2 つのさらなるヘテロ原子を該複素環内に場合により組み込み；

40

R^4 は独立に：

- 1) $(C=O)_a O_b C_1 - C_{10}$ アルキル、
- 2) $(C=O)_a O_b$ アリール、
- 3) $CO_2 H$ 、
- 4) 八口、
- 5) OH、
- 6) $O_b C_1 - C_6$ ペルフルオロアルキル、
- 7) $(C=O)_a NR^7 R^8$ 、

50

- 8) CN、
 9) $(C=O)_a O_b$ ヘテロシクリル、
 10) $SO_2 NR^7 R^8$ 、および
 11) $SO_2 C_1 - C_{10}$ アルキル、

から選択され、該アルキル、アリール、シクロアルキル、およびヘテロシクリルは R^5 から選択される1、2もしくは3つの置換基で場合により置換され；

R^5 は：

- 1) $(C=O)_a O_b C_1 - C_{10}$ アルキル、
 2) $(C=O)_a O_b$ アリール、
 3) $C_2 - C_{10}$ アルケニル、
 4) $C_2 - C_{10}$ アルキニル、
 5) $(C=O)_a O_b$ ヘテロシクリル、
 6) $CO_2 H$ 、
 7) 八口、
 8) CN、
 9) OH、
 10) $O_b C_1 - C_6$ ペルフルオロアルキル、
 11) $O_a (C=O)_b NR^7 R^8$ 、
 12) オキソ、
 13) CHO 、
 14) $(N=O) R^7 R^8$ 、または
 15) $(C=O)_a O_b C_3 - C_8$ シクロアルキル、

10

であり、該アルキル、アリール、アルケニル、アルキニル、ヘテロシクリル、およびシクロアルキルは R^6 から選択される1、2もしくは3つの置換基で場合により置換され；

R^6 は：

- 1) $(C=O)_r O_s (C_1 - C_{10})$ アルキル (ここで、 r および s は独立に0または1である)、
 2) $O_r (C_1 - C_3)$ ペルフルオロアルキル (ここで、 r は0または1である)、
 3) オキソ、
 4) OH、
 5) 八口、
 6) CN、
 7) $(C_2 - C_{10})$ アルケニル、
 8) $(C_2 - C_{10})$ アルキニル、
 9) $(C=O)_r O_s (C_3 - C_6)$ シクロアルキル、
 10) $(C=O)_r O_s (C_0 - C_6)$ アルキレン - アリール、
 11) $(C=O)_r O_s (C_0 - C_6)$ アルキレン - ヘテロシクリル、
 12) $(C=O)_r O_s (C_0 - C_6)$ アルキレン - $N(R^b)_2$ 、
 13) $C(O)R^a$ 、
 14) $(C_0 - C_6)$ アルキレン - $CO_2 R^a$ 、
 15) $C(O)H$ 、
 16) $(C_0 - C_6)$ アルキレン - $CO_2 H$ 、および
 17) $C(O)N(R^b)_2$ 、

20

30

40

から選択され、該アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリール、およびヘテロシクリルは R^b 、OH、 $(C_1 - C_6)$ アルコキシ、八口ゲン、 $CO_2 H$ 、CN、 $O(C=O)C_1 - C_6$ アルキル、オキソ、および $N(R^b)_2$ から選択される3つまでの置換基で場合により置換され；

R^7 および R^8 は独立に：

- 1) H、
 2) $(C=O) O_b C_1 - C_{10}$ アルキル、

50

- 3) (C=O)O_bC₃-C₈ シクロアルキル、
- 4) (C=O)O_b アリール、
- 5) (C=O)O_b ヘテロシクリル、
- 6) C₁-C₁₀ アルキル、
- 7) アリール、
- 8) C₂-C₁₀ アルケニル、
- 9) C₂-C₁₀ アルキニル、
- 10) ヘテロシクリル、
- 11) C₃-C₈ シクロアルキル、
- 12) SO₂R^a、および
- 13) (C=O)NR^b₂、

10

から選択され、該アルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロシクリル、アルケニル、およびアルキニルはR⁶から選択される1、2もしくは3つの置換基で場合により置換され、または

R⁷およびR⁸は、それらが結合する窒素と共に、各環に5-7員を有し、かつ、窒素に加えて、N、OおよびSから選択される1もしくは2個のさらなるヘテロ原子を場合により含む単環式もしくは二環式複素環を形成することができ、該単環式もしくは二環式複素環はR⁶から選択される1、2もしくは3つの置換基で場合により置換され；

R^aは(C₁-C₆)アルキル、(C₃-C₆)シクロアルキル、アリール、またはヘテロシクリルであり；並びに

20

R^bはH、(C₁-C₆)アルキル、アリール、ヘテロシクリル、(C₃-C₆)シクロアルキル、(C=O)OC₁-C₆アルキル、(C=O)C₁-C₆アルキルまたはS(O)₂R^aである。

【0018】

別の実施形態は、R^{2'}がHと定義される、すぐ上で説明される式I Iの化合物、またはそれらの医薬適合性の塩もしくは立体異性体である。

【0019】

さらに別の実施形態は、R¹が：(C₁-C₆)アルキル、アリールおよび、R⁵から選択される1つ以上の置換基で場合により置換される、ベンジルから選択されるものである。

30

【0020】

さらに別の実施形態は、R¹が：(C₁-C₆)アルキル、アリールおよび、R⁵から選択される1つ以上の置換基で場合により置換される、ベンジルから選択される、すぐ上で説明される式I Iの化合物、またはそれらの医薬適合性の塩もしくは立体異性体である。

【0021】

別の実施形態は、R²が：(C₁-C₆)アルキルから選択され；R^{2'}がHと定義され；R¹が：(C₁-C₆)アルキル、アリールおよび、R⁵から選択される1つ以上の置換基で場合により置換される、ベンジルから選択され；

R³が：

40

- 1) (C=O)_aO_bC₁-C₁₀ アルキル、
- 2) (C=O)_aO_b アリール、
- 3) C₁-C₆ ペルフルオロアルキル、
- 4) (C=O)_aO_bC₃-C₈ シクロアルキル、
- 5) (C=O)_aO_b ヘテロシクリル、
- 6) SO₂NR⁷R⁸、および
- 7) SO₂C₁-C₁₀ アルキル、

から選択され、該アルキル、アリール、シクロアルキル、およびヘテロシクリルはR⁵から選択される1、2もしくは3つの置換基で場合により置換され；並びに

R^{3'}が：

50

- 1) $C_1 - C_{10}$ アルキル、
- 2) アリール、
- 3) $C_3 - C_8$ シクロアルキル、

から選択され、該アルキル、アリールおよびシクロアルキルは： $(C=O)_a O_b C_1 - C_{10}$ アルキル、 $(C=O)_a O_b$ アリール、 $(C=O)_a O_b$ ヘテロシクリルから選択される1もしくは2つの置換基で場合により置換され、ここでヘテロシクリルはピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、N-メチルピペラジニルおよびモルホリニル、ハロ、OH、 $O_a (C=O)_b NR^7 R^8$ から選択される、すぐ上で説明される式 I I の化合物、またはそれらの医薬適合性の塩もしくは立体異性体である。

10

【0022】

本発明の化合物の具体的な例には以下のものが含まれる：

N - [1 - (3 - ベンジル - 4 - オキソ - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 3 H - シクロペンタ [d] ピリミジン - 2 - イル) プロピル] - 4 - ブロモ - N - [2 - (ジメチルアミノ) エチル] ベンズアミド

N - [1 - (2 - ベンジル - 1 - オキソ - 1 , 2 , 5 , 6 , 7 , 8 - ヘキサヒドロイソキノリン - 3 - イル) プロピル] - 4 - ブロモ - N - [2 - (ジメチルアミノ) エチル] ベンズアミド

並びにそれらの医薬適合性の塩および光学的異性体。

【0023】

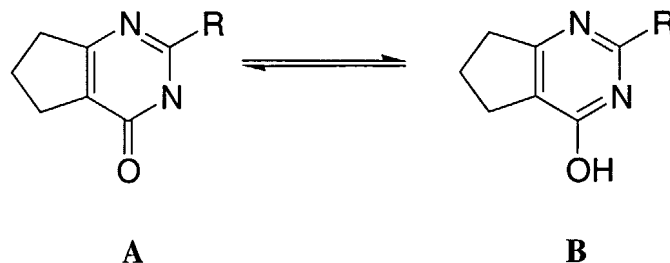
20

本発明の化合物は (E . L . Eliel and S . H . Wilen , Stereochemistry of Carbon Compounds , John Wiley & Sons , New York , 1994 , 1119 - 1190 ページに記載されるように) 非対称中心、キラル軸、およびキラル平面を有することができ、かつラセミ化合物、ラセミ混合物、および個々のジアステレオマーとして存在し、光学異性体を含む全ての考え得る異性体およびそれらの混合物が本発明に含まれる。加えて、ここに開示される化合物は互変異性体として存在することができ、たとえ一方の互変異性体構造のみが示されたとしても、両互変異性体形態が本発明の範囲に包含されることが意図される。例えば、以下の化合物 A に対するいかなる主張も互変異性体構造 B を含み、かつ逆も同様である他に、それらの混合物も含むものと理解される。

30

【0024】

【化6】



40

【0025】

いかなる成分におけるいかなる可変因子 (例えば、 R^4 、 R^5 、 R^6 等) であっても2回以上現れるときは、各々の出現に対する定義は他の全ての出現とは無関係である。また、置換基および可変因子の組合せはそのような組合せが安定な化合物を生じる場合にのみ許容される。置換基から環系に引かれた線は示される結合が置換可能な環原子のいずれにも結合可能であることを示す。

【0026】

本発明の化合物に対する置換基および置換パターンは、当業者が、化学的に安定であり、かつ容易に入手可能な出発物質からこの技術分野において公知の技術に加えて以下に説明される方法によって容易に合成できる化合物が得られるように選択できることは理解さ

50

れる。置換基がそれ自体2つ以上の基で置換される場合、これらの複数の基は、安定な構造が生じる限り、同じ炭素上であっても異なる炭素上であってもよい。「1つ以上の置換基で場合により置換されている」という句は「少なくとも1つの置換基で場合により置換されている」という句と等価であるものと見なされるべきであり、さらなる実施形態においては、ゼロから3つの置換基を有する。

【0027】

ここで用いられる場合、「アルキル」は指定された数の炭素原子を有する分岐鎖および直鎖の両者の飽和脂肪族炭化水素基を含むことが意図される。例えば、「 $C_1 - C_{10}$ アルキル」における $C_1 - C_{10}$ は1、2、3、4、5、6、7、8、9または10個の炭素を線形または枝分かれ配置で有する基を含むものと定義される。例えば、「 $C_1 - C_{10}$ アルキル」は、具体的には、メチル、エチル、*n*-プロピル、*i*-プロピル、*n*-ブチル、*t*-ブチル、*i*-ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、ノニル、デシル等を含む。「シクロアルキル」という用語は、指定された数の炭素原子を有する単環式飽和脂肪族炭化水素を意味する。例えば、「シクロアルキル」は、シクロプロピル、メチル-シクロプロピル、2,2-ジメチル-シクロブチル、2-エチル-シクロペンチル、シクロヘキシル等を含む。

10

【0028】

「アルコキシ」は、酸素架橋を介して結合する、指示される数の炭素原子を有する環状または非環状のいずれかのアルキル基を表す。したがって、「アルコキシ」は上記アルキルおよびシクロアルキルの定義を包含する。

20

【0029】

炭素原子の数が指定されていない場合、「アルケニル」という用語は、2個から10個の炭素原子および少なくとも1つの炭素-炭素二重結合を含む、直鎖、分岐鎖または環状の非芳香族炭化水素基を指す。一実施形態においては、1つの炭素-炭素二重結合が存在し、かつ4つまでの非芳香族炭素-炭素二重結合が存在し得る。したがって、「 $C_2 - C_6$ アルケニル」は2個から6個の炭素原子を有するアルケニル基を意味する。アルケニル基はエテニル、プロペニル、ブテニル、2-メチルブテニルおよびシクロヘキセニルを含む。アルケニル基の直鎖、分岐鎖または環状部分は二重結合を含むことができ、置換アルケニル基が指示される場合には置換されていてもよい。

【0030】

「アルキニル」という用語は、2個から10個の炭素原子および少なくとも1つの炭素-炭素三重結合を含む、直鎖、分岐鎖または環状の炭化水素基を指す。3つまでの炭素-炭素三重結合が存在し得る。したがって、「 $C_2 - C_6$ アルケニル」は2から6個の炭素原子を有するアルキニル基を意味する。アルキニル基は、エチニル、プロピニル、ブチニル、3-メチルブチニル等を含む。アルキニル基の直鎖、分岐鎖または環状部分は三重結合を含むことができ、置換アルキニル基が指示される場合には置換されていてもよい。

30

【0031】

特定の場合においては、($C_0 - C_6$)アルキレン-アリールのようにゼロを含む炭素の範囲をもって置換基を定義することができる。アリールをフェニルとした場合、この定義はフェニルそれ自体に加えて- CH_2Ph 、- CH_2CH_2Ph 、 $CH(CH_3)CH_2CH(CH_3)Ph$ 等を含む。

40

【0032】

ここで用いられる場合、「アリール」および「アラルキル」における「アル(ar)」は、少なくとも1つの環が芳香族である、各々の環に7個までの原子を有するあらゆる安定な単環式または二環式炭素環を意味することが意図される。そのようなアリール要素の例には、フェニル、ナフチル、テトラヒドロナフチル、インダニルおよびビフェニルが含まれる。アリール置換基が二環式であり、かつ一方の環が非芳香族である場合、結合は芳香族環を介するものと理解される。アラルキル要素の例には、ベンジル、フェネチル、ナフチルメチル、ナフチルエチル、フェニルプロピル、フェニルブチル、フェニルペンチル等が含まれる。

50

【 0 0 3 3 】

ヘテロアリアルという用語は、ここで用いられる場合、少なくとも1つの環が芳香族であり、かつO、NおよびSからなる群より選択される1から4個のヘテロ原子を含む、各々の環に7個までの原子を有する安定な単環式または二環式環を表す。この定義の範囲内にあるヘテロアリアル基には、これらに限定されるものではないが：アクリジニル、カルバゾリル、シンノリニル、キノキサリニル、ピラゾリル、インドリル、ベンゾトリアゾリル、フラニル、チエニル、ベンゾチエニル、ベンゾフラニル、キノリニル、イソキノリニル、オキサゾリル、イソキサゾリル、インドリル、ピラジニル、ピリダジニル、ピリジニル、ピリミジニル、ピロリル、テトラヒドロキノリンが含まれる。下記の複素環の定義と同様に、「ヘテロアリアル」はあらゆる窒素含有ヘテロアリアルのN - 酸化物誘導体をも含むものと理解される。ヘテロアリアル置換基が二環式であり、かつ一方の環が非芳香族であるか、またはヘテロ原子を含まない場合、結合は、それぞれ、芳香族環を介するか、またはヘテロ原子含有環を介するものと理解される。

10

【 0 0 3 4 】

「複素環」または「ヘテロシクリル」という用語は、ここで用いられる場合、O、NおよびSからなる群より選択される1個から4個のヘテロ原子を含む5から10員芳香族または非芳香族複素環を意味することが意図され、かつ二環式基を含む。したがって、「ヘテロシクリル」は上述のヘテロアリアルに加えてそれらのジヒドロおよびテトラヒドロ類似体を含む。「ヘテロシクリル」のさらなる例には、これらに限定されるものではないが、以下が含まれる：ベンゾイミダゾリル、ベンゾフラニル、ベンゾフラザニル、ベンゾピラゾリル、ベンゾトリアゾリル、ベンゾチオフェニル、ベンゾキサゾリル、カルバゾリル、カルボリニル、シンノリニル、フラニル、イミダゾリル、インドリニル、インドリル、インドラジニル、インダゾリル、イソベンゾフラニル、イソインドリル、イソキノリル、イソチアゾリル、イソキサゾリル、ナフトピリジニル、オキサジアゾリル、オキサゾリル、オキサゾリン、イソキサゾリン、オキセタニル、ピラニル、ピラジニル、ピラゾリル、ピリダジニル、ピリドピリジニル、ピリダジニル、ピリジル、ピリミジル、ピロリル、キナゾリニル、キノリル、キノキサリニル、テトラヒドロピラニル、テトラゾリル、テトラゾロピリジル、チアジアゾリル、チアゾリル、チエニル、トリアゾリル、アゼチジニル、1, 4 - ジオキサニル、ヘキサヒドロアゼピニル、ピペラジニル、ピペリジニル、ピリジン - 2 - オニル、ピロリジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、ジヒドロベンゾイミダゾリル、ジヒドロベンゾフラニル、ジヒドロベンゾチオフェニル、ジヒドロベンゾキサゾリル、ジヒドロフラニル、ジヒドロイミダゾリル、ジヒドロインドリル、ジヒドロイソキサゾリル、ジヒドロイソチアゾリル、ジヒドロオキサジアゾリル、ジヒドロオキサゾリル、ジヒドロピラジニル、ジヒドロピラゾリル、ジヒドロピリジニル、ジヒドロピリミジニル、ジヒドロピロリル、ジヒドロキノリニル、ジヒドロテトラゾリル、ジヒドロチアジアゾリル、ジヒドロチアゾリル、ジヒドロチエニル、ジヒドロトリアゾリル、ジヒドロアゼチジニル、メチレンジオキシベンジル、テトラヒドロフラニル、およびテトラヒドロチエニル、並びにそれらのN - 酸化物。ヘテロシクリル置換基の結合は炭素原子またはヘテロ原子を介して生じ得る。

20

30

【 0 0 3 5 】

一実施形態においては、ヘテロシクリルは2 - アゼピノン、ベンズイミダゾリル、2 - ジアザピノン、イミダゾリル、2 - イミダゾリジノン、インドリル、イソキノリニル、モルホリニル、ピペリジル、ピペラジニル、ピリジル、ピロリジニル、2 - ピペリジノン、2 - ピリミジノン、2 - ピロリジノン、キノリニル、テトラヒドロフリル、テトラヒドロイソキノリニル、およびチエニルから選択される。

40

【 0 0 3 6 】

当業者によって理解されるように、「八口」または「八口ゲン」は、ここで用いられる場合、クロ口、フルオ口、プロモおよびヨードを含むことが意図される。

【 0 0 3 7 】

アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリアル、ヘテロアリアルおよ

50

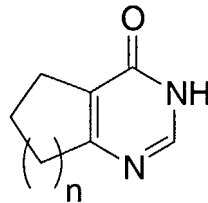
びヘテロシクリル置換基は、他に具体的に定義されない限り、非置換であっても置換されていてもよい。例えば、(C₁ - C₆)アルキルは、OH、オキソ、ハロゲン、アルコキシ、ジアルキルアミノ、またはヘテロシクリル、例えば、モルホリニル、ピペリジニル等から選択される1、2または3つの置換基で置換されていてもよい。この場合、一方の置換基がオキソであり、かつ他方がOHであるならば、以下のものがこの定義に含まれる：
 - (C=O)CH₂CH(OH)CH₃、- (C=O)OH、- CH₂(OH)CH₂CH(O)等。

【0038】

以下の構造

【0039】

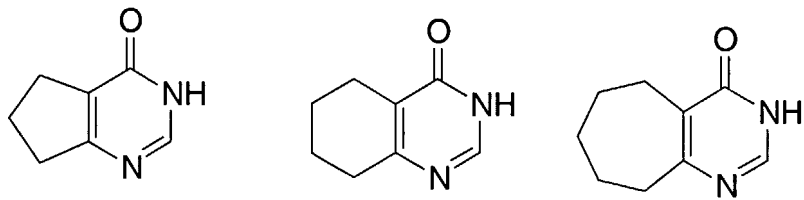
【化7】



によって表される部分には以下が含まれる：

【0040】

【化8】

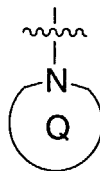


【0041】

基

【0042】

【化9】



の例には、これらに限定されるものではないが、以下のものが含まれる（複素環QがR⁵から選択される1、2または3つの置換基で場合により置換されることは心に留めること）：

【0043】

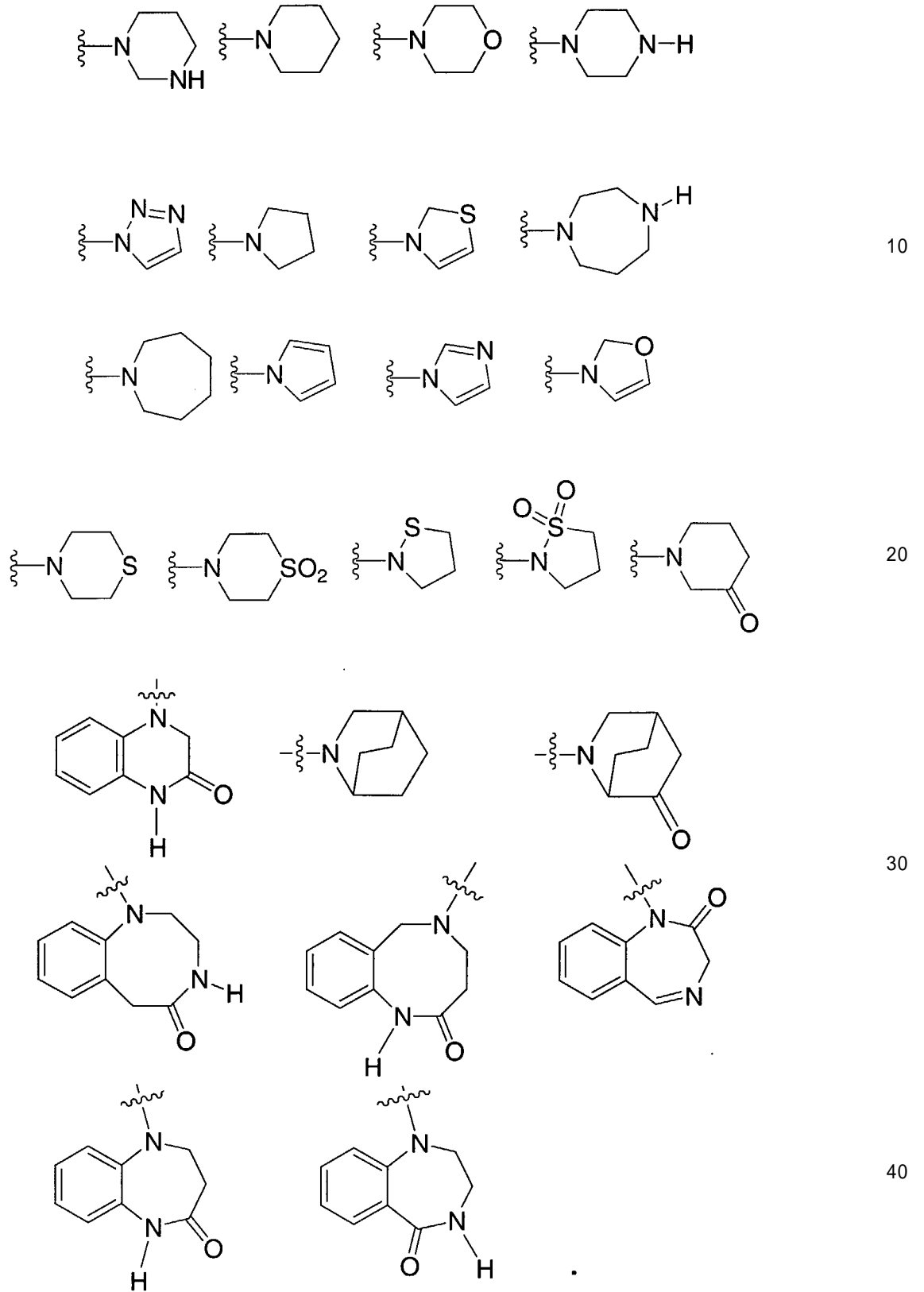
10

20

30

40

【化10】

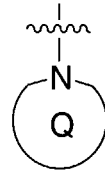


【0044】

一実施形態においては、基

【0045】

【化11】

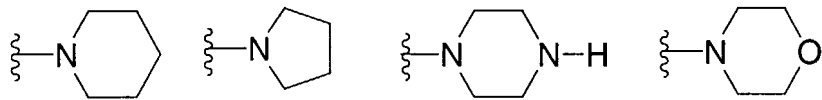


は以下のものから選択される（複素環QがR⁵から選択される1、2または3つの置換基で場合により置換されることは心に留めること）：

【0046】

10

【化12】



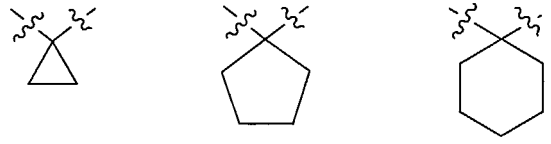
【0047】

R² および R^{2'} が結合して - (CH₂)_u - を形成するとき、環状部分が形成される。そのような環状部分の例には、これらに限定されるものではないが、以下が含まれる：

【0048】

【化13】

20



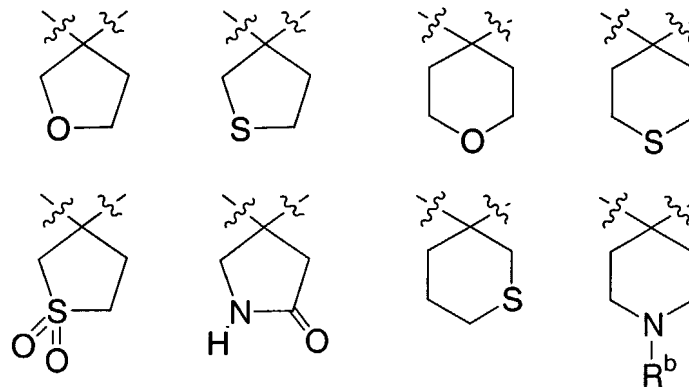
【0049】

加えて、そのような環状部分は場合によりヘテロ原子（1個もしくは複数個）を含むことができる。そのようなヘテロ原子含有環状部分の例には、これらに限定されるものではないが、以下が含まれる：

30

【0050】

【化14】



40

【0051】

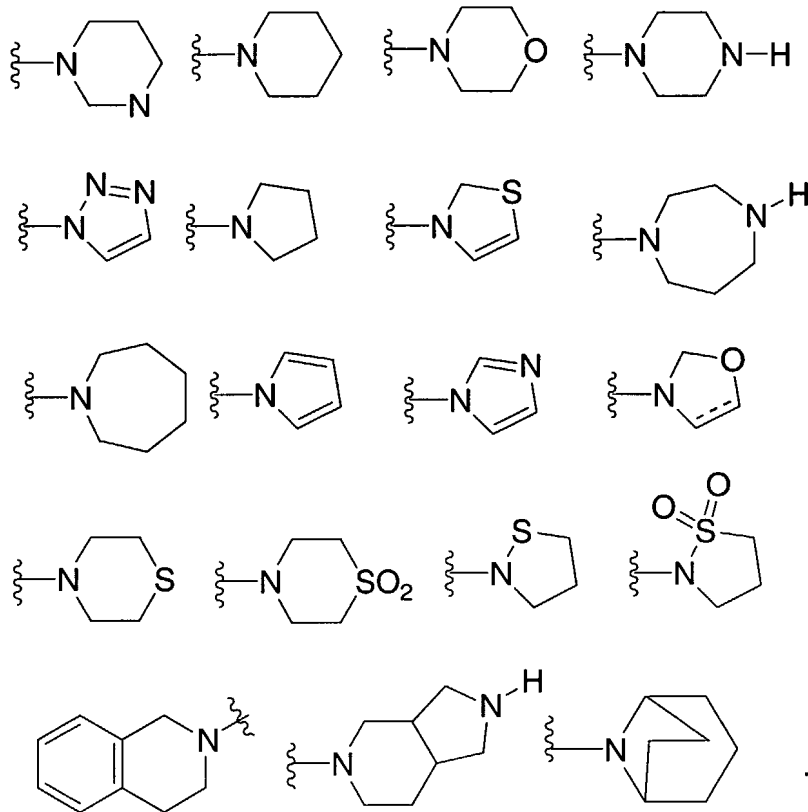
特定の場合においては、R⁷ および R⁸ は、それらが、それらが結合する窒素と共に、各々の環に5個から7個の構成要素を有し、かつ、場合により、窒素に加えて、N、OおよびSから選択される1個または2個のさらなるヘテロ原子を場合により含む単環式または二環式複素環を形成することができるよう定義され、該複素環はR^{6a}から選択される1つ以上の置換基で場合により置換される。そのように形成され得る複素環の例には、

50

これらに限定されるものではないが、以下のものが含まれる（複素環が R^6 から選択される1つ以上の置換基で場合により置換される（好ましくは、1、2または3つ）ことを心に留めること）：

【0052】

【化15】



10

20

【0053】

一実施形態において、 R^1 は： H 、 $(C_1 - C_6)$ アルキル、アリールおよび、 R^5 から選択される1から3つの置換基で場合により置換される、 $C_1 - C_6$ アラルキルから選択される。さらなる実施形態において、 R^1 は： H 、 $(C_1 - C_6)$ アルキル、アリールおよびアリール $(C_1 - C_6)$ アルキルから選択される。さらなる実施形態においては、 R^1 は、 R^5 から選択される1つから3つの置換基で場合により置換されるベンジルである。

30

【0054】

一実施形態において、 R^2 は： $(C_1 - C_6)$ アルキル、アリールおよびアリール $(C_1 - C_6)$ アルキルから選択される。さらなる実施形態においては、 R^2 は $C_2 - C_6$ -アルキルである。

【0055】

さらなる実施形態において、 $R^{2'}$ の定義は H である。

40

【0056】

一実施形態において、 R^4 は： $(C_1 - C_6)$ アルキルおよびハロから選択される。

【0057】

一実施形態において、 n は0である。

【0058】

一実施形態において、 R^5 は、ハロ、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $OC_1 - C_6$ アルキレン NR^7R^8 、 $(C=O)_aC_0 - C_6$ アルキレン $-T$ 、（ここで、 T は H 、 OH 、 CO_2H 、もしくは $OC_1 - C_6$ アルキルである）、 SO_2NH_2 、 $C_1 - C_6$ アルキレン NR^7R^8 または、 R^6 、 $C_0 - C_6$ アルキレン NR^7R^8 、 $(C=O)NR^7R^8$ 、もしくは $OC_1 - C_3$ アルキレン $-(C=O)NR^7R^8$ から選択される1つから3つの置換基で

50

場合により置換される、 $O C_0 - C_6$ アルキレン - ヘテロシクリルである。さらなる実施形態においては、 R^5 はハロ、 $C_1 - C_6$ アルキルまたは $C_1 - C_3$ アルキレン $N R^7 R^8$ である。

【0059】

本発明に含まれるものは、式 I の化合物の遊離形態に加えて、それらの医薬適合性の塩および立体異性体である。ここで例示される特定の化合物の幾つかはアミン化合物のプロトン化塩である。「遊離形態」という用語は非塩形態にあるアミン化合物を指す。包含される医薬適合性の塩は、ここで説明される特定の化合物について例示される塩を含むだけでなく、式 I の化合物の遊離形態の典型的な医薬適合性の塩の全てをも含む。説明される特定の塩化合物の遊離形態は、この技術分野において公知の技術を用いて単離することができる。例えば、塩を適切な希塩基水溶液、例えば、希 $NaOH$ 、炭酸カリウム、アンモニアおよび重炭酸ナトリウム水溶液で処理することによって遊離形態を再生することができる。これらの遊離形態は特定の物理特性、例えば、極性溶媒中の溶解度においてそれぞれそれぞれの塩形態と幾らか異なることがあるが、本発明の目的上は酸および塩基塩は他の点ではそれらそれぞれの遊離形態と薬学的に等価である。

10

【0060】

本発明の化合物の医薬適合性の塩は、塩基性または酸性部分を含む本発明の化合物から、通常の化学的方法によって合成することができる。一般には、塩基性化合物の塩はイオン交換クロマトグラフィーによるか、または遊離塩基を化学量論的量もしくは過剰の望ましい塩形成性無機もしくは有機酸と適切な溶媒もしくは様々な溶媒の組合せ中で反応させることによって調製される。同様に、酸性化合物の塩は適切な無機もしくは有機塩基との反応によって形成される。

20

【0061】

したがって、本発明の化合物の医薬適合性の塩には、塩基性の本発明の化合物を無機もしくは有機酸と反応させることによって形成されるような、本発明の化合物の通常の高毒性塩が含まれる。例えば、通常の高毒性塩には、無機酸、例えば、塩酸、臭化水素酸、硫酸、スルファミン酸、リン酸、硝酸等から誘導されるものに加えて、有機酸、例えば、酢酸、プロピオン酸、コハク酸、グリコール酸、ステアリン酸、乳酸、リンゴ酸、酒石酸、クエン酸、アスコルビン酸、パモ酸、マレイン酸、ヒドロキシマレイン酸、フェニル酢酸、グルタミン酸、安息香酸、サリチル酸、スルファニル酸、2 - アセトキシ - 安息香酸、フマル酸、トルエンスルホン酸、メタンスルホン酸、エタンジスルホン酸、シュウ酸、イセチオン酸、トリフルオロ酢酸等から調製される酸が含まれる。

30

【0062】

本発明の化合物が酸性であるとき、適切な「医薬適合性の塩」は、無機塩基および有機塩基を含む、医薬適合性の高毒性塩基から調製される塩を指す。無機塩基から誘導される塩には、アルミニウム、アンモニウム、カルシウム、銅、第二鉄、第一鉄、リチウム、マグネシウム、マンガン塩、マンガ、カリウム、ナトリウム、亜鉛等が含まれる。特別な塩は、アンモニウム、カルシウム、マグネシウム、カリウムおよびナトリウム塩である。医薬適合性の有機高毒性塩基から誘導される塩には、一級、二級および三級アミン、天然置換アミンを含む置換アミン、環状アミンおよび塩基性イオン交換樹脂、例えば、アルギニン、ベタイン、カフェイン、コリン、 N, N^1 - ジベンジルエチレンジアミン、ジエチルアミン、2 - ジエチルアミノエタノール、2 - ジメチルアミノエタノール、エタノールアミン、エチレンジアミン、 N - エチルモルホリン、 N - エチルピペリジン、グルカミン、グリコサミン、ヒスチジン、ヒドラバミン、イソプロピルアミン、リジン、メチルグルカミン、モルホリン、ピペラジン、ピペリジン、ポリアミン樹脂、プロカイン、プリン、テオプロミン、トリエチルアミン、トリメチルアミン、トリプロピルアミン、トロメタミン等の塩が含まれる。

40

【0063】

上述の医薬適合性の塩および他の典型的な医薬適合性の塩の調製は、Bergbom, 「Pharmaceutical Salts」、J. Pharm. Sci., 1977: 6

50

6 : 1 - 19 によってより完全に記載される。

【0064】

本発明の化合物は、生理学的条件下でその化合物における脱プロトン化酸性部分、例えば、カルボキシル基がアニオン性であり得、かつこの電荷が次にプロトン化もしくはアルキル化塩基性部分、例えば、四級窒素原子のカチオン性電荷に対して内部的に離れてバランスを取り得るため、潜在的に内部塩または双性イオンであることも注目される。

【0065】

化学の記載および下記実施例において用いられる略語は以下のものである：

A c ₂ O	無水酢酸；	
B o c	t - ブトキシカルボニル；	10
D B U	1, 8 - ジアザビシクロ [5 . 4 . 0] ウンデク - 7 - エン；	
D M A P	4 - ジメチルアミノピリジン；	
D M E	1, 2 - ジメトキシエタン；	
D M F	ジメチルホルムアミド；	
E D C	1 - (3 - ジメチルアミノプロピル) - 3 - エチル - カルボジイミド	
- 塩酸塩；		
H O B T	1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物；	
T E A	トリエチルアミン；	
E t O A c	酢酸エチル；	20
F A B	高速原子衝撃法；	
H O O B T	3 - ヒドロキシ - 1, 2, 2 - ベンゾトリアジン - 4 (3 H) - オン	
；		
H P L C	高速液体クロマトグラフィー；	
M C P B A	m - クロロペルオキシ安息香酸；	
M s C l	塩化メタンスルホニル；	
N a H M D S	ナトリウムビス (トリメチルシリル) アミド；	
P y	ピリジン；	
T F A	トリフルオロ酢酸；	
T H F	テトラヒドロフラン。	30

【0066】

本発明の化合物は、文献において公知であるか、または実験手順において例示される他の標準操作に加えて、以下のスキームに示されるような反応を用いることによって調製することができる。したがって、下記の説明スキームは、列挙される化合物によっても、または説明の目的で用いられるいかなる置換基によっても限定されるものではない。スキームにおいて示される置換基のナンバリングは必ずしも請求の範囲において用いられるものと相関するものではなく、また、しばしば、明瞭にするため、上記式 I の定義の下では複数の置換基が許容される化合物に、単一の置換基が結合して示される。

【0067】

スキーム

スキーム A に示されるように、2 - プロモメチルシクロペンチル - [d] ピリミジン - 4 - オン試薬 A - 5 は容易に入手可能なシクロペンテンエステルで開始して合成することができる。その後、様々な適切に置換されたアミンを臭素の置換に用いて本発明の化合物 A - 6 を得ることができ、次いでそれをさらに N - アルキル化することができる。類似の反応系列を、商業的に入手可能な 2 - アミノシクロヘキセンカルボン酸で開始する相同シクロヘキセニルピリミジノン化合物 (ここで、n は 2 である) の調製に用いることができる。

【0068】

相同シクロヘプテニルピリミジノン化合物 (ここで、n は 3 である) はスキーム B に示されるように調製することができる。

【0069】

50

スキームCに示されるように、適切に置換されたシクロペンタノンC - 1のアミノシクロペンテンカルボキシレートC - 2への変換は、上述の操作の後、R⁴置換基を有する本発明の化合物をもたらす。

【0070】

その代わりに、スキームDに示されるように、シクロペンテノンD - 1をアミノカルボキシレートD - 2に変換することも可能であり、次にそれを求核性付加に処して本発明の化合物D - 8を得ることができる。

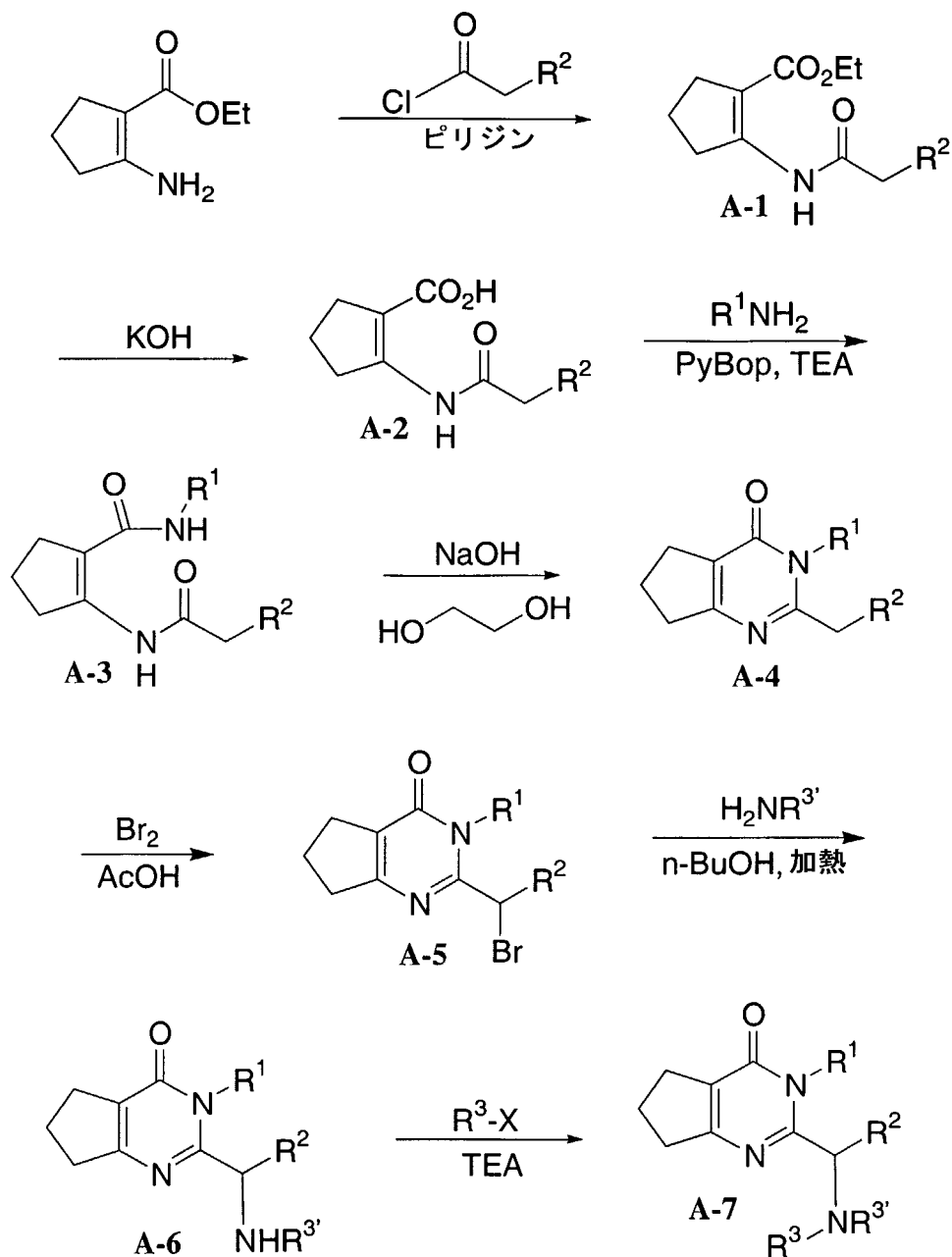
【0071】

スキームEは2 - プロモメチルシクロペンテニル - [d]ピリミジン - 4 - オン中間体E - 1を調製するための代替合成経路を示す。

【0072】

【化16】

スキームA



【0073】

10

20

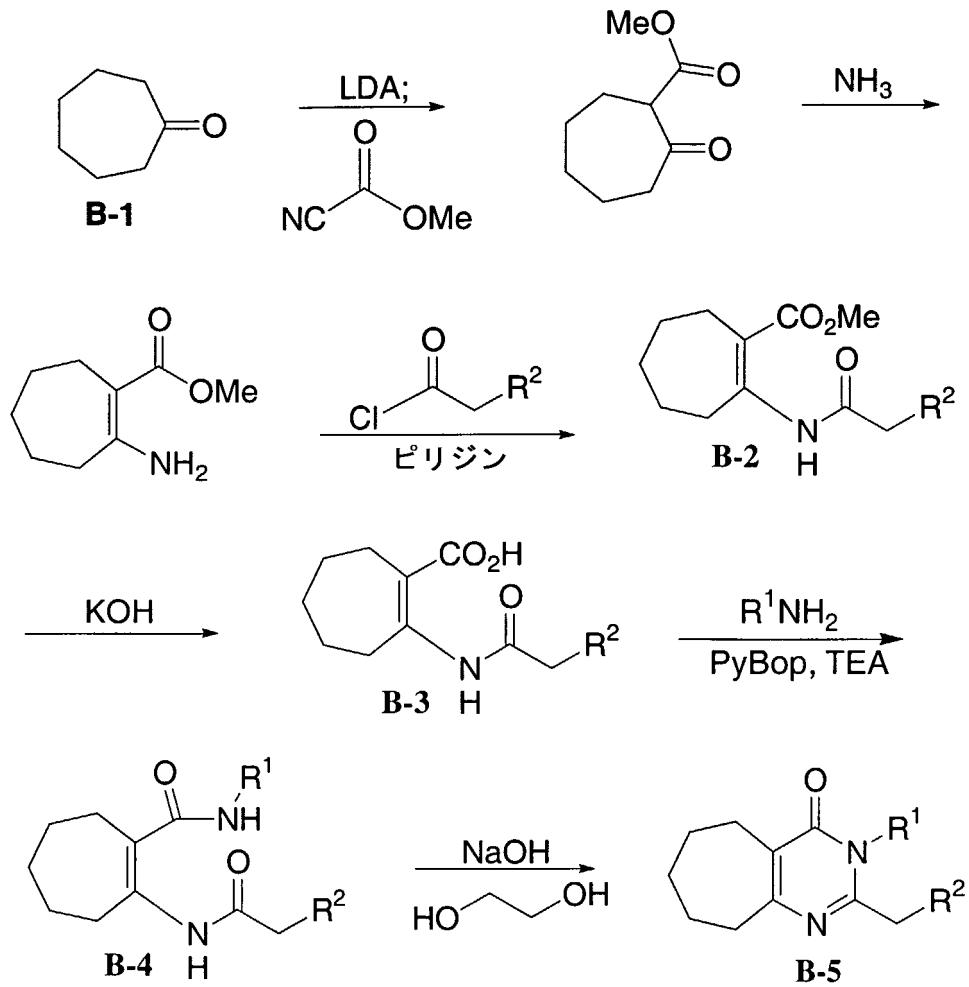
30

40

50

【化17】

スキームB

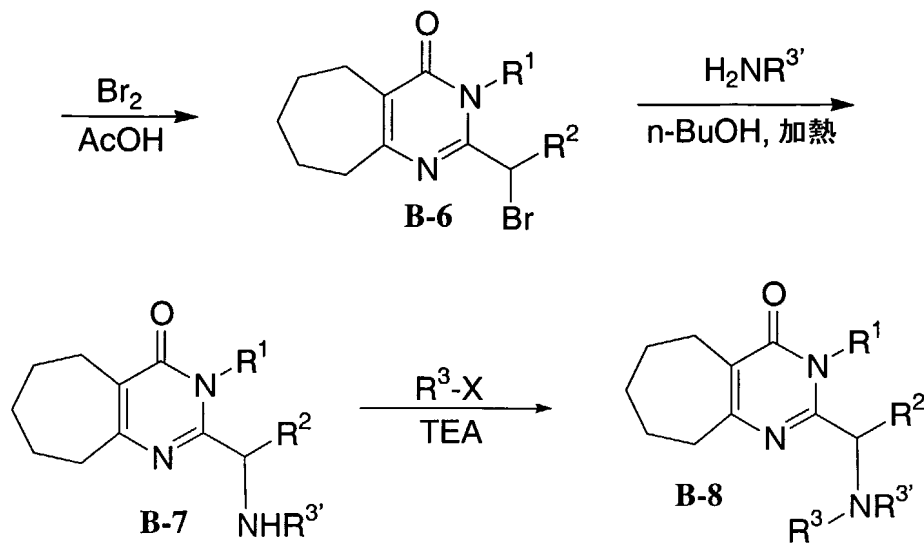


10

20

30

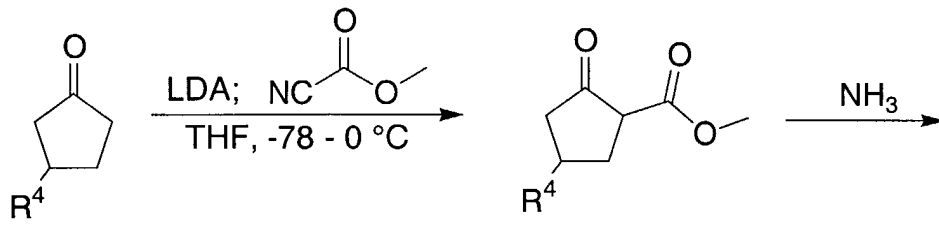
スキームB (続き)



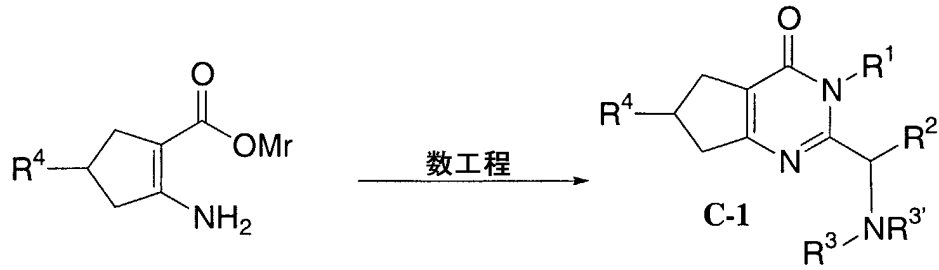
40

【0074】

【化18】

スキームC

10

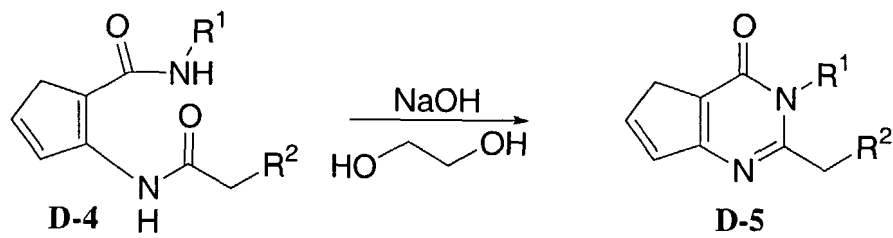
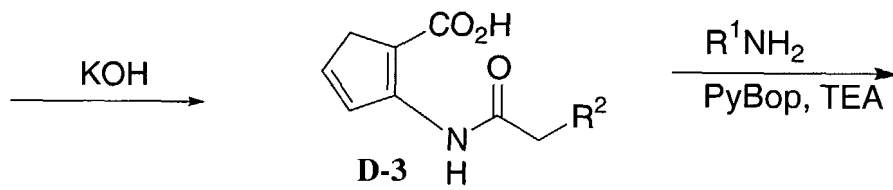
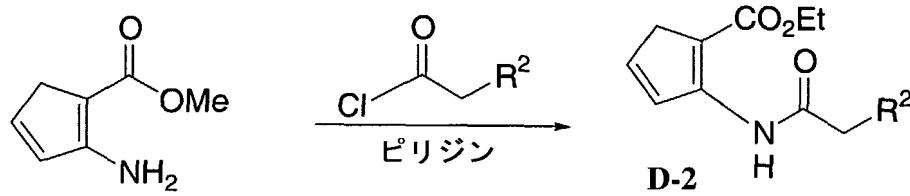
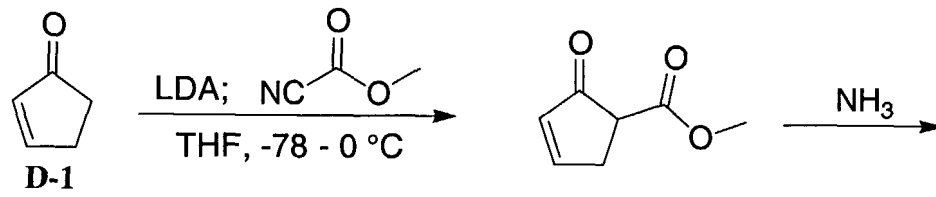


【0075】

20

【化19】

スキームD

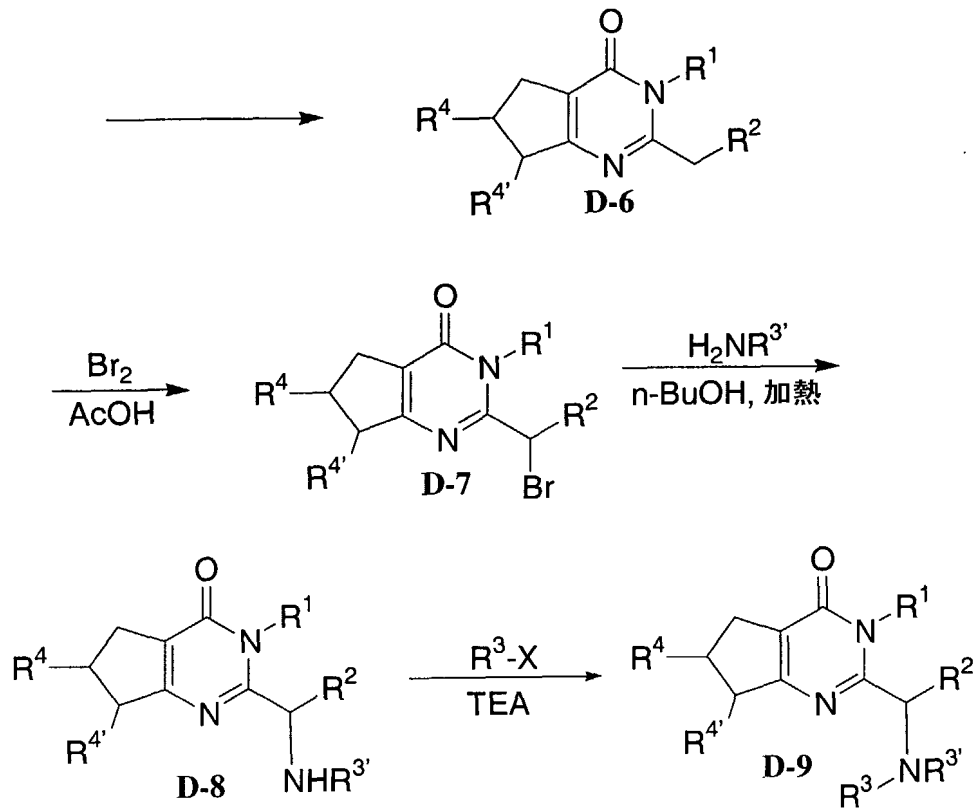


10

20

30

スキームD (続き)



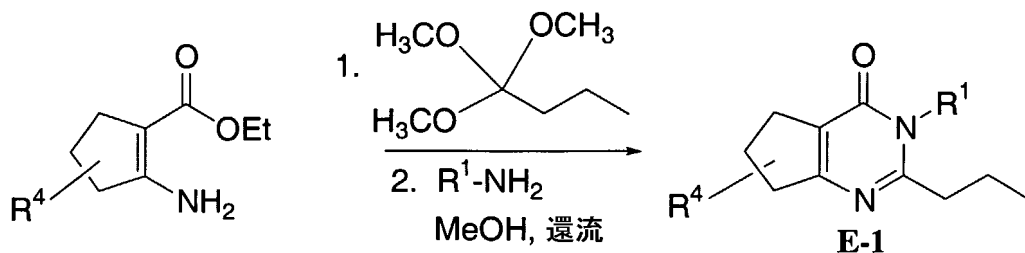
10

20

【0076】

【化20】

スキームE



30

【0077】

有用性

本発明の化合物は様々な用途において使い道が見出される。当業者によって理解されるように、有糸分裂は様々な方法で変化させることができる：すなわち、有糸分裂経路における構成要素の活性を増加または減少させることによって有糸分裂に影響を及ぼすことができる。換言すると、特定の構成要素の阻害もしくは活性化のいずれかによって平衡を攪乱することにより有糸分裂に影響を及ぼす（例えば、破壊する）ことができる。同様のアプローチを減数分裂の変更にも用いることができる。

【0078】

一実施形態において、本発明の化合物は有糸分裂紡錘体形成を調節し、したがって有糸分裂における細胞サイクル停止を長期化するのに用いられる。「調節」がここで意味する

40

50

ものは、紡錘体形成の増加および減少を含む、有糸分裂紡錘体形成の変更である。「有糸分裂紡錘体形成」がここで意味するものは、有糸分裂キネシンによる微小管の双極性構造への組織化である。「有糸分裂紡錘体機能不全」がここで意味するものは、有糸分裂停止および単極性紡錘体形成である。

【0079】

本発明の化合物は、有糸分裂キネシンへの結合および/またはその活性の調節に有用である。一実施形態において、有糸分裂キネシンは(米国特許第6,284,480号、第5欄に記載されるような)有糸分裂キネシンのbimCサブファミリーのメンバーである。さらなる実施形態において、有糸分裂キネシンは、他の生物に由来する有糸分裂キネシンの活性も本発明の化合物によって調節できるものの、ヒトKSPである。この文脈において、調節は、有糸分裂紡錘体極の形成異常、すなわち、スプレーを生じるか、または他の方法で有糸分裂紡錘体の形態学的混乱を生じる、紡錘体極分離の増加または減少のいずれかを意味する。これらの目的上、KSPの変種および/または断片もKSPの定義のうちに含まれる。PCT公開WO01/31335:「Methods of Screening for Modulators of Cell Proliferation and Methods of Diagnosing Cell Proliferation States」、1999年10月27日出願(参照してその全体がここに組み込まれる)を参照のこと。加えて、他の有糸分裂キネシンを本発明の化合物によって阻害することができる。

【0080】

本発明の化合物は細胞増殖性疾患の治療に用いられる。ここで提供される方法および化合物によって治療することができる疾患状態には、これらに限定されるものではないが、癌(以下でさらに考察される)、自己免疫疾患、関節炎、移植片拒絶、炎症性腸疾患、(手術、血管形成術を含むがこれらに限定されるものではない)医学的処置の後に誘導される増殖等が含まれる。ある場合には、細胞が高もしくは低増殖状態(異常状態)にはなく、かつ依然として治療を必要とし得ることは理解される。例えば、創傷治癒の間、細胞は「正常に」分裂し得るが、増殖の強化が望ましいものであり得る。同様に、上述のように、農場においては、細胞は「正常」状態にあり得るが、作物の成長を直接強化することにより、または作物に悪影響を及ぼす植物もしくは生物の成長を阻害することにより作物を強化するのに増殖の調製が望ましいものであり得る。したがって、一実施形態においては、本発明はこれらの障害または状態のいずれか1つに冒されているか、または近い将来冒される細胞または個体への適用を含む。

【0081】

ここで提供される化合物、組成物および方法は、固形腫瘍、例えば、皮膚、乳、脳、子宮頸部カルチノーマ、精巣カルチノーマ等を含む癌の治療に有用であるものと特に考えられる。とりわけ、本発明の化合物、組成物および方法によって治療することができる癌には、これらに限定されるものではないが、以下のものが含まれる：心臓：肉腫(血管肉腫、繊維肉腫、横紋筋肉腫、脂肪肉腫)、粘液腫、横紋筋腫、繊維腫、脂肪腫および奇形種；肺：気管支原性カルチノーマ(扁平細胞、未分化小細胞、未分化大細胞、アデノカルチノーマ)、肺胞(細気管支)カルチノーマ、気管支アデノーマ、肉腫、リンパ腫、軟骨過誤腫、中皮腫；胃腸：食道(扁平細胞カルチノーマ、アデノカルチノーマ、平滑筋肉腫、リンパ腫)、胃(カルチノーマ、リンパ腫、平滑筋肉腫)、膵臓(管アデノカルチノーマ、インシュリノーマ、グルカゴン産生腫瘍、ガストリン産生腫瘍、カルチノイド腫瘍、WDHA症候群)、小腸(アデノカルチノーマ、リンパ腫、カルチノイド腫瘍、カポジ肉腫、平滑筋腫、血管腫、脂肪腫、神経線維腫、線維腫)、大腸(アデノカルチノーマ、管アデノーマ、絨毛アデノーマ、過誤腫、平滑筋腫)；尿生殖器管：腎臓(アデノカルチノーマ、ウィルム腫瘍[腎芽細胞腫]、リンパ腫、白血病)、膀胱および尿道(扁平細胞カルチノーマ、移行細胞カルチノーマ、アデノカルチノーマ)、前立腺(アデノカルチノーマ、肉腫)、精巣(精上皮腫、奇形種、胚性カルチノーマ、テラトカルチノーマ、絨毛癌、肉腫、間質細胞カルチノーマ、線維腫、線維腺腫、腺腫様腫瘍、脂肪腫)；肝臓：肝臓癌

(肝細胞カルチノーマ)、胆管癌、肝芽腫、血管肉腫、肝細胞アデノーマ、血管腫；骨：骨原性肉腫（骨肉腫）、線維肉腫、悪性線維組織球種、軟骨肉腫、ユーニング肉腫、悪性リンパ腫（網状組織細胞肉腫）、多発性マイクローマ（multiple myeloma）、悪性巨細胞腫瘍、脊索腫、オステオクロンフローマ（osteochronfroma）（骨軟骨外骨種）、良性軟骨腫、軟骨芽細胞腫、軟骨粘液繊維腫、骨様骨腫および巨細胞腫瘍；神経系：頭蓋（骨腫、血管腫、肉芽腫、黄色腫、変形性骨炎）、髄膜（髄膜腫、髄膜肉腫、神経膠腫症）、脳（星状細胞腫、髄芽細胞腫、神経膠腫、上衣細胞腫、胚細胞腫〔松果体腫〕、多形グリア芽細胞腫、乏突起細胞、シュワン細胞腫、網膜芽細胞腫、先天性腫瘍）、脊髄神経芽細胞腫、髄膜腫、神経膠腫、肉腫）；婦人科：子宮（子宮内膜カルチノーマ）、子宮頸部（子宮頸部カルチノーマ、前腫瘍子宮頸部形成異常）、卵巣（卵巣カルチノーマ〔漿液性嚢胞アデノカルチノーマ、粘液性嚢胞アデノカルチノーマ、未分類カルチノーマ〕、顆粒膜-包膜細胞腫瘍、セルトリ-ライディヒ細胞腫瘍、未分化胚細胞腫、悪性奇形種）、外陰部（扁平細胞カルチノーマ、上皮内カルチノーマ、アデノカルチノーマ、線維肉腫、メラノーマ）、膣（明細胞カルチノーマ、扁平細胞カルチノーマ、ブドウ状肉腫（胚性横紋筋肉腫）、卵管（カルチノーマ）；血液学的：血液（骨髄性白血病〔急性および慢性〕、急性リンパ芽球性白血病、慢性リンパ球性白血病、骨髄増殖性疾患、多発性骨髄腫、骨髄形成異常症候群）、ホジキン病、非ホジキンリンパ腫〔悪性リンパ腫〕；皮膚：悪性メラノーマ、基底細胞カルチノーマ、扁平細胞カルチノーマ、カボジ肉腫、ほくろ、形成異常母斑、脂肪腫、血管腫、皮膚線維腫、ケロイド、乾癬；および副腎：神経芽細胞腫。したがって、「癌性細胞」という用語は、ここで示されるとき、上述の識別される条件のいずれか1つによって冒されている細胞を含む。

10

20

【0082】

本発明の化合物は、米国特許第6,284,480号に記載されるように、bimCキネシン・サブグループの真菌メンバーの活性を調節することによって抗真菌剤としても有用であり得る。

【0083】

本発明の化合物は哺乳動物、好ましくはヒトに、医薬組成物中に単独で、または医薬適合性の担体、賦形剤もしくは希釈剤と組合せて、標準的な医薬実務に従って投与することができる。これらの化合物は経口的に、または静脈内、筋肉内、腹腔内、皮下、直腸および局所投与経路を含めて非経口的に投与することができる。

30

【0084】

加えて、本発明の化合物はそれらを必要とする哺乳動物に、ゲル押し機構（GEM）装置、例えば、1999年7月20日出願のUS 6,014,643（これは参照してここに組み込まれる）に記載されるものを用いて投与することができる。

【0085】

ここで用いられる場合、「組成物」という用語は、指定された成分を指定された量含有する製品の他に、指定された量の指定された成分の組合せから直接または間接的に生じるあらゆる製品を包含することが意図される。

【0086】

活性成分を含有する医薬組成物は経口用途に適する形態、例えば、錠剤、トローチ、ロゼンジ、水性もしくは油性懸濁液、分散性粉末もしくは顆粒、エマルジョン、ハードもしくはソフトカプセル、またはシロップもしくはエリキシルであり得る。経口用途を目的とする組成物は医薬組成物を製造するためのこの技術分野に公知のあらゆる方法に従って調製することができ、そのような組成物は、薬学的に洗練され、かつ口当たりの良い調製品を提供するため、甘味料、香料、着色料および保存剤からなる群より選択される1種類以上の薬剤を含むことができる。錠剤は、錠剤の製造に適する非毒性の医薬適合性の賦形剤と混合された活性成分を含有する。これらの賦形剤は、例えば、不活性希釈剤、例えば、炭酸カルシウム、炭酸ナトリウム、ラクトース、リン酸カルシウムもしくはリン酸ナトリウム；顆粒化剤および崩壊剤、例えば、微結晶セルロース、ナトリウムクロスカルメロス、コーンスターチ、もしくはアルギン酸；結合剤、例えば、デンプン、ゼラチン、ポ

40

50

リビニル - ピロリドンもしくはアラビアゴム、並びに潤滑剤、例えば、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸もしくはタルクであり得る。錠剤は非コートであってもよく、または薬物の不快な味を遮蔽するか、もしくは胃腸管内での崩壊および吸収を遅延させ、それにより長期間にわたって持続する作用をもたらすため、公知の技術によってコートされていてもよい。例えば、水溶性食味遮蔽性物質、例えば、ヒドロキシプロピル - メチルセルロースもしくはヒドロキシプロピルセルロース、または時間遅延物質、例えば、エチルセルロース、酪酸酢酸セルロースを用いることができる。

【 0 0 8 7 】

経口用途の配合物は、活性成分が不活性固体希釈剤、例えば、炭酸カルシウム、リン酸カルシウムもしくはカオリンと混合されているハードゼラチンカプセルとして、または活性成分が水溶性担体、例えば、ポリエチレングリコールもしくは油媒体、例えば、ラッカセイ油、液体パラフィン、もしくはオリーブ油と混合されているソフトゼラチンカプセルとして提示されてもよい。

10

【 0 0 8 8 】

水性懸濁液は、水性懸濁液の製造に適する賦形剤と混合されている活性物質を含有する。そのような賦形剤は懸濁剤、例えば、ナトリウムカルボキシメチルセルロース、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチル - セルロース、アルギン酸ナトリウム、ポリビニル - ピロリドン、トラガカントゴムおよびアラビアゴムであり；分散剤もしくは湿潤剤は天然ホスファチド、例えば、レシチンまたはアルキレンオキシドと脂肪酸との縮合生成物、例えば、ステアリン酸ポリオキシエチレン、もしくはエチレンオキシドと長鎖脂肪族アルコールとの縮合生成物、例えば、ヘプタデカエチレン - オキシセタノール、もしくはエチレンオキシドと脂肪酸およびヘキシトールから誘導される部分エステルとの縮合生成物、例えば、モノオレイン酸ポリオキシエチレンソルビトール、もしくはエチレンオキシドと脂肪酸および無水ヘキシトールから誘導される部分エステルとの縮合生成物、例えば、モノオレイン酸ポリエチレンソルビトールであり得る。水性懸濁液は1種類以上の保存剤、例えば、エチル、もしくはn - プロピルp - ヒドロキシベンゾエート、1種類以上の着色料、1種類以上の香味料、および1種類以上の甘味料、例えば、スクロース、サッカリンまたはアスパルテームを含有することもできる。

20

【 0 0 8 9 】

油性懸濁液は、活性成分を植物油、例えば、ラッカセイ油、オリーブ油、ゴマ油もしくはココヤシ油、または鉱物油、例えば、液体パラフィン中に懸濁させることによって配合することができる。油性懸濁液は濃厚剤、例えば、蜜蝋、ハードパラフィンまたはセチルアルコールを含有することができる。甘味料、例えば、上述のもの、および香味料を添加して口当たりのよい経口調製品を提供することができる。これらの組成物は抗酸化剤、例えば、ブチル化ヒドロキシアニソールまたはアルファ - トコフェロールを添加することによって保存することができる。

30

【 0 0 9 0 】

水の添加による水性懸濁液の調製に適する分散性粉末および顆粒は、分散剤もしくは湿潤剤、懸濁剤および1種類以上の保存剤と混合されている活性成分を提供する。適切な分散剤もしくは湿潤剤および懸濁剤は上で既述のものによって例示される。さらなる賦形剤、例えば、甘味料、香味料および着色料が存在していてもよい。これらの組成物は抗酸化剤、例えば、アスコルビン酸を添加することによって保存することができる。

40

【 0 0 9 1 】

本発明の医薬組成物は水中油エマルジョンの形態であってもよい。油相は植物油、例えば、オリーブ油もしくはラッカセイ油、または鉱物油、例えば、液体パラフィンまたはこれらの混合液であり得る。適切な乳化剤は天然ホスファチド、例えば、ダイズレシチン、並びに脂肪酸および無水ヘキシトールから誘導されるエステルもしくは部分エステル、例えば、モノオレイン酸ソルビタン、並びに該部分エステルとエチレンオキシドとの縮合生成物、例えば、モノオレイン酸ポリオキシエチレンソルビタンであり得る。これらのエマルジョンは甘味料、香味料、保存剤および抗酸化剤を含有することもできる。

50

【 0 0 9 2 】

シロップおよびエリキシルは、甘味料、例えば、グリセロール、プロピレングリコール、ソルビトールまたはスクロースを用いて配合することができる。そのような配合物は、緩和剤、保存剤、香味料および着色料並びに抗酸化剤を含有することもできる。

【 0 0 9 3 】

これらの医薬組成物は無菌注射用水溶液の形態であってもよい。使用可能である許容し得るビヒクルおよび溶媒のうちにあるものは、水、リンゲル液および等張塩化ナトリウム溶液である。

【 0 0 9 4 】

無菌注射用調製品は、活性成分が油相に溶解している無菌注射用水中油マイクロエマルジョンであってもよい。例えば、まず活性成分をダイズ油およびレシチンの混合液に溶解することができる。次に、その油溶液を水およびグリセロール混合液に導入し、処理してマイクロエマルジョンを形成する。

10

【 0 0 9 5 】

注射用溶液またはマイクロエマルジョンは、局所ボーラス注射によって患者の血流に導入することができる。その代わりに、その溶液またはマイクロエマルジョンを、本発明の化合物の一定の循環濃度が維持されるような方法で投与することが有利であり得る。そのような一定濃度を維持するため、連続静脈内送達装置を用いることができる。そのような装置の一例は、D e l t e c C A D D - P L U S (商 標) モデル 5 4 0 0 静脈内ポンプである。

20

【 0 0 9 6 】

これらの医薬組成物は、筋肉内および皮下投与のための無菌注射用水性または油性懸濁液の形態であってもよい。この懸濁液は、公知技術に従い、上述されている適切な分散もしくは湿潤剤および懸濁剤を用いて配合することができる。無菌注射用調製品は、非毒性の非経口的に許容される希釈剤または溶媒中の無菌注射用溶液または懸濁液、例えば、1, 3 - ブタンジオール中の溶液としてであり得る。加えて、無菌不揮発性油が溶媒または懸濁媒体として通常用いられる。この目的のため、合成モノ - もしくはジグリセリドを含む、あらゆるブランドの不揮発性油を用いることができる。加えて、オレイン酸のような脂肪酸に注射剤の調製における用途が見出される。

【 0 0 9 7 】

式 I の化合物は、薬物を直腸投与するため、坐剤の形態で投与することもできる。これらの組成物は、薬物を、通常の温度では固体であるが直腸温度では液体であり、したがって、直腸内で溶融して薬物を放出する適切な非刺激性賦形剤と混合することによって調製することができる。そのような物質には、カカオバター、グリセリン化ゼラチン、水素化植物油、様々な分子量のポリエチレングリコールの混合物およびポリエチレングリコールの脂肪酸エステルが含まれる。

30

【 0 0 9 8 】

局所的な使用には、式 I の化合物を含有するクリーム、軟膏、ゼリー、溶液または懸濁液等が用いられる。(この適用の目的上、局所適用はマウスウォッシュおよびうがい薬を含む。)

40

本発明の化合物は、適切な鼻内ビヒクルおよび送達装置の局所的使用によって鼻内形態で、または当業者に公知の経皮皮膚パッチの形態を用いて経皮経路によって投与することができる。経皮送達系の形態で投与するには、もちろん、その投与は投与計画を通して間断的であるよりも連続的である。本発明の化合物は、基剤、例えば、カカオバター、グリセリン化ゼラチン、水素化植物油、様々な分子量のポリエチレングリコールおよびポリエチレングリコールの脂肪酸エステルを用いる座剤として送達することもできる。

【 0 0 9 9 】

本発明による化合物をヒト被験者に投与するとき、1日投与量は、通常、処方する医師によって決定され、その投与量は、一般に、個々の患者の年齢、体重、性別および応答に加えて患者の症状の重篤性によって変化する。

50

【 0 1 0 0 】

例示的な適用の1つにおいては、癌の治療を受けている哺乳動物に適切な量の化合物を投与する。投与は毎日約0.1mg/体重kgから約60mg/体重kgの量で行う。一実施形態においては、投与は毎日0.5mg/体重kgから約40mg/体重kgの量で行う。

【 0 1 0 1 】

本発明の化合物は、治療している状態に対するそれらの有用性について選択される他の公知治療薬と共に同時投与することもできる。

【 0 1 0 2 】

例えば、本発明の化合物は公知抗癌剤との組合せで有用である。現在開示されている化合物と他の抗癌剤または化学療法剤との組合せは本発明の範囲内にある。そのような薬剤の例は、V. T. Devita and S. Hellman (編者)によるCancer Principles and Practice of Oncology, 第6版(2001年2月15日), Lippincott Williams & Wilkins Publishersに見出すことができる。当業者は、それらの薬剤および関与する癌の特徴に基づき、どの薬剤の組合せが有用であるかを識別することができる。そのような抗癌剤には以下のものが含まれる: エストロゲン受容体調節因子、アンドロゲン受容体調節因子、レチノイド受容体調節因子、細胞毒性/細胞増殖抑制剤、抗増殖剤、プレニルタンパク質トランスフェラーゼ阻害剤、HMG-CoAレダクターゼ阻害剤および他の血管形成阻害剤並びに細胞周期チェックポイントを妨害する薬剤。本発明の化合物は、放射線治療と共に同時投与するとき特に有用である。

【 0 1 0 3 】

「エストロゲン受容体調節因子」は、機構に関わらず、受容体へのエストロゲンの結合を妨害するか、または阻害する化合物を指す。エストロゲン受容体調節因子の例には、これらに限定されるものではないが、タモキシフェン、ラロキシフェン、イドキシフェン、LY353381、LY117081、トレミフェン、フルベストラント、4-[7-(2,2-ジメチル-1-オキソプロポキシ-4-メチル-2-[4-[2-(1-ピペリジニル)エトキシ]フェニル]-2H-1-ベンゾピラン-3-イル]-フェニル-2,2-ジメチルプロパノエート、4,4'-ジヒドロキシベンゾフェノン-2,4-ジニトロフェニル-ヒドラゾン、およびSH646が含まれる。

【 0 1 0 4 】

「アンドロゲン受容体調節因子」は、機構に関わらず、受容体へのアンドロゲンの結合を妨害するか、または阻害する化合物を指す。アンドロゲン受容体調節因子の例には、フィナステリドおよび他の5 α -レダクターゼ阻害剤、ニルタミド、フルタミド、ピカルタミド、リアロゾール、および酢酸アピラテロンが含まれる。

【 0 1 0 5 】

「レチノイド受容体調節因子」は、機構に関わらず、受容体へのレチノイドの結合を妨害するか、または阻害する化合物を指す。そのようなレチノイド受容体調節因子の例には、ベキサロテン、トレチノイン、13-シス-レチノイン酸、9-シス-レチノイン酸、 α -ジフルオロメチルオルニチン、ILX23-7553、トランス-N-(4'-ヒドロキシフェニル)レチナミド、およびN-4-カルボキシフェニルレチナミドが含まれる。

【 0 1 0 6 】

「細胞毒性/細胞増殖抑制剤」は、主として細胞の機能を直接妨害するか、または細胞筋炎(cell myosis)を阻害もしくは妨害することによって細胞の死を生じるか、または細胞の増殖を阻害する化合物を指し、これにはアルキル化剤、腫瘍壊死因子、インターカレーター、低酸素賦活性化化合物、微小管阻害剤/微小管安定化剤、有糸分裂キネシンの阻害剤、代謝拮抗剤; 生物学的応答調節因子; ホルモン/抗ホルモン治療薬、造血性成長因子、モノクローナル抗体標的治療薬およびトポイソメラーゼ阻害剤が含まれる。

10

20

30

40

50

【 0 1 0 7 】

細胞毒性剤の例には、これらに限定されるものではないが、セルテネフ、カケクチン、イホスファミド、タソネルミン、ロニダミン、カルボプラチン、アルトレタミン、プレドニムスチン、ジブプロモデュールシトール、ラニムスチン、ホテムスチン、ネダプラチン、オキサリプラチン、テモゾロミド、ヘプタプラチン、エストラムスチン、インプロスルファントシレート、トロホスファミド、ニムスチン、塩化ジブロスピジウム、プミテパ、ロバプラチン、サトラプラチン、プロフィロマイシン、シスプラチン、イロフルベン、デキシホスファミド、シス - アミンジクロロ (2 - メチル - ピリジン) 白金、ベンジルグアニン、グルホスファミド、G P X 1 0 0、四塩化 (トランス、トランス、トランス) - ビス - m u - (ヘキサ - 1 , 6 - ジアミン) - m u - [ジアミン - 白金 (I I)] ビス [ジアミン (クロロ) 白金 (I I)]、ジアリジニルスペルミン、三酸化ヒ酸、1 - (1 1 - ドデシルアミノ - 1 0 - ヒドロキシウンデシル) - 3 , 7 - ジメチルキサンチン、ゾルピシン、イダルピシン、ダウノルピシン、ビスアントレン、ミトキサントロン、ピラルピシン、ピナフィド、バルルピシン、アムルピシン、アンチネオプラストン、3 ' - デアミノ - 3 ' - モルホリノ - 1 3 - デオキソ - 1 0 - ヒドロキシカルミノマイシン、アナマイシン、ガラルピシン、エリナフィド、M E N 1 0 7 5 5、および 4 - デメトキシ - 3 - デアミノ - 3 - アジリジニル - 4 - メチルスルホニル - ダウノルピシン (W O 0 0 / 5 0 0 3 2 を参照) が含まれる。

10

【 0 1 0 8 】

低酸素賦活性化化合物の例はチラパザミンである。

20

【 0 1 0 9 】

微小管阻害剤 / 微小管安定化剤の例には、パクリタキセル、硫酸ビンデシン、3 ' , 4 ' - ジデヒドロ - 4 ' - デオキシ - 8 ' - ノルピンカロイコプラスチン、ドセタキソール、リゾキシ、ドラスタチン、ミボプリンイセチオネート、アウリスタチン、セマドチン、R P R 1 0 9 8 8 1、B M S 1 8 4 4 7 6、ビンフルニン、クリプトフィシン、2 , 3 , 4 , 5 , 6 - ペンタフルオロ - N - (3 - フルオロ - 4 - メトキシフェニル) ベンゼンスルホンアミド、アンヒドロピンプラスチン、N , N - ジメチル - L - バリル - L - バリル - N - メチル - L - バリル - L - プロリル - L - プロリン - t - プチルアミド、T D X 2 5 8、エポチロン (例えば、米国特許第 6 , 2 8 4 , 7 8 1 号および第 6 , 2 8 8 , 2 3 7 号を参照) および B M S 1 8 8 7 9 7 が含まれる。

30

【 0 1 1 0 】

トポイソメラーゼ阻害剤の例の幾つかは、トポテカン、ヒカプタミン、イリノテカン、ルピテカン、6 - エトキシプロピオニル - 3 ' , 4 ' - O - エキソ - ベンジリデン - カルトロイシン、9 - メトキシ - N , N - ジメチル - 5 - ニトロピラゾロ [3 , 4 , 5 - k 1] アクリジン - 2 - (6 H) プロパンアミン、1 - アミノ - 9 - エチル - 5 - フルオロ - 2 , 3 - ジヒドロ - 9 - ヒドロキシ - 4 - メチル - 1 H , 1 2 H - ベンゾ [d e] ピラノ [3 ' , 4 ' : b , 7] - インドリジノ [1 , 2 b] キノリン - 1 0 , 1 3 (9 H , 1 5 H) ジオン、ルルトテカン、7 - [2 - (N - イソプロピルアミノ) エチル] - (2 0 S) カンプトテシン、B N P 1 3 5 0、B N P I 1 1 0 0、B N 8 0 9 1 5、B N 8 0 9 4 2、リン酸エトポシド、テニボシド、ソブゾキサン、2 ' - ジメチルアミノ - 2 ' - デオキシ - エトポシド、G L 3 3 1、N - [2 - (ジメチルアミノ) エチル] - 9 - ヒドロキシ - 5 , 6 - ジメチル - 6 H - ピリド [4 , 3 - b] カルバゾール - 1 - カルボキサミド、アスラクリン、(5 a , 5 a B , 8 a a , 9 b) - 9 - [2 - [N - [2 - (ジメチルアミノ) エチル] - N - メチルアミノ] エチル] - 5 - [4 - ヒドロキシ - 3 , 5 - ジメトキシフェニル] - 5 , 5 a , 6 , 8 , 8 a , 9 - ヘキソヒドロフロ (3 ' , 4 ' : 6 , 7) ナフト (2 , 3 - d) - 1 , 3 - ジオキソール - 6 - オン、2 , 3 - (メチレンジオキシ) - 5 - メチル - 7 - ヒドロキシ - 8 - メトキシベンゾ [c] - フェナントリジニウム、6 , 9 - ビス [(2 - アミノエチル) アミノ] ベンゾ [g] イソキノリン - 5 , 1 0 - ジオン、5 - (3 - アミノプロピルアミノ) - 7 , 1 0 - ジヒドロキシ - 2 - (2 - ヒドロキシエチルアミノメチル) - 6 H - ピラゾロ [4 , 5 , 1 - d e] アクリジン - 6

40

50

- オン、N - [1 - [2 (ジエチルアミノ) エチルアミノ] - 7 - メトキシ - 9 - オキソ - 9 H - チオキサテン - 4 - イルメチル] ホルムアミド、N - (2 - (ジメチルアミノ) エチル) アクリジン - 4 - カルボキサミド、6 - [[2 - (ジメチルアミノ) エチル] アミノ] - 3 - ヒドロキシ - 7 H - インデノ [2 , 1 - c] キノリン - 7 - オン、およびジメスナである。

【 0 1 1 1 】

有糸分裂キネシンの阻害剤の例は、PCT公開WO 0 1 / 3 0 7 6 8 およびWO 0 1 / 9 8 2 7 8、並びに係属米国特許出願 6 0 / 3 3 8 , 7 7 9 (2 0 0 1 年 1 2 月 6 日出願)、6 0 / 3 3 8 , 3 4 4 (2 0 0 1 年 1 2 月 6 日出願)、6 0 / 3 3 8 , 3 8 3 (2 0 0 1 年 1 2 月 6 日出願)、6 0 / 3 3 8 , 3 8 0 (2 0 0 1 年 1 2 月 6 日出願)、6 0 / 3 3 8 , 3 7 9 (2 0 0 1 年 1 2 月 6 日出願) および 6 0 / 3 4 4 , 4 5 3 (2 0 0 1 年 1 1 月 7 日出願) に記載されている。

10

【 0 1 1 2 】

「抗増殖剤」には、アンチセンスRNA およびDNA オリゴヌクレオチド、例えば、G 3 1 3 9、ODN 6 9 8、RVASKRAS、GEM 2 3 1、およびINX 3 0 0 1、並びに代謝拮抗剤、例えば、エノシタピン、カルモフル、テガフル、ペントスタチン、ドキシフルリジン、トリメトレキセート、フルダラビン、カペシタピン、ガロシタピン、シタラビンオクホスフェート、水素化ナトリウムホステアピン、ラルチトレキセド、パルチトレキシド、エミテフル、チアゾフリン、デシタピン、ノラトレキセド、ペメトレキセド、ネルザラビン、2' - デオキシ - 2' - メチリデンシチジン、2' - フルオロメチレン - 2' - デオキシシチジン、N - [5 - (2 , 3 - ジヒドロ - ベンゾフリル) スルホニル] - N' - (3 , 4 - ジクロロフェニル) 尿素、N 6 - [4 - デオキシ - 4 - [N 2 - [2 (E) , 4 (E) - テトラデカジエノイル] グリシルアミノ] - L - グリセロ - B - L - マンノ - ヘプトピラノシル] アデニン、アブリジン、エクテイナスシジン、トロキサシタピン、4 - [2 - アミノ - 4 - オキソ - 4 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - 3 H - ピリミジノ [5 , 4 - b] [1 , 4] チアジン - 6 - イル - (S) - エチル] - 2 , 5 - チエノイル - L - グルタミン酸、アミノプテリン、5 - フルロウラシル、アラノシン、1 1 - アセチル - 8 - (カルバモイルオキシメチル) - 4 - ホルミル - 6 - メトキシ - 1 4 - オキソ - 1 , 1 1 - ジアザテトラシクロ (7 . 4 . 1 . 0 . 0) - テトラデカ - 2 , 4 , 6 - トリエン - 9 - イル酢酸エステル、スワインソニン、ロメトレキソール、デクスラゾキサソ、メチオニナーゼ、2' - シアノ - 2' - デオキシ - N 4 - パルミトイル - 1 - B - D - アラビノフラノシルシトシン、3 - アミノピリジン - 2 - カルボキサリデヒドチオセミカルバゾンおよびトラスツズマブが含まれる。

20

30

【 0 1 1 3 】

モノクローナル抗体標的治療薬の例には、癌細胞特異的または標的細胞特異的モノクローナル抗体に結合する細胞毒性剤または放射性同位元素を有する治療薬が含まれる。例にはB e x x a r が含まれる。

【 0 1 1 4 】

「HMG - CoA レダクターゼ阻害剤」は、3 - ヒドロキシ - 3 - メチルグルタリル - CoA レダクターゼの阻害剤を指す。HMG - CoA レダクターゼに対する阻害活性を有する化合物はこの技術分野において公知のアッセイを用いることによって容易に特定することができる。例えば、米国特許第 4 , 2 3 1 , 9 3 8 号、第 6 欄、およびWO 8 4 / 0 2 1 3 1、3 0 - 3 3 ページに記載されるか、またはそこで引用されるアッセイを参照のこと。「HMG - CoA レダクターゼ阻害剤」および「HMG - CoA レダクターゼの阻害剤」という用語は、ここで用いられる場合、同じ意味を有する。

40

【 0 1 1 5 】

用いることができるHMG - CoA レダクターゼ阻害剤の例には、これらに限定されるものではないが、ロバスタチン (MEVACOR (登録商標) ; 米国特許第 4 , 2 3 1 , 9 3 8 号、第 4 , 2 9 4 , 9 2 6 号および第 4 , 3 1 9 , 0 3 9 号を参照)、シンバスタチン (ZOCOR (登録商標) ; 米国特許第 4 , 4 4 4 , 7 8 4 号、第 4 , 8 2 0 , 8 5

50

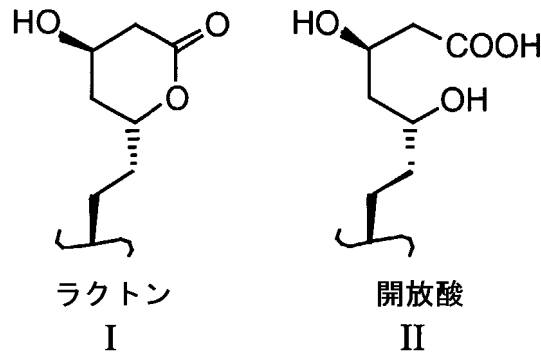
0号および第4,916,239号を参照)、プラバスタチン(PRAVACHOL(登録商標);米国特許第4,346,227号、第4,537,859号、第4,410,629号、第5,030,447号および第5,180,589号を参照)、フルバスタチン(LESCOL(登録商標);米国特許第5,354,772号、第4,911,165号、第4,929,437号、第5,189,164号、第5,118,853号、第5,290,946号および第5,356,896号を参照)、アトルバスタチン(LIPIITOR(登録商標);米国特許第5,273,995号、第4,681,893号、第5,489,691号および第5,342,952号を参照)およびセリバスタチン(別名リバスタチンおよびBAYCHOL(登録商標);米国特許第5,177,080号を参照)が含まれる。これらの、および本発明の方法において用いることができるさらなるHMG-CoAレダクターゼ阻害剤の構造式は、M.Yalpani,「Cholesterol Lowering Drugs」,Chemistry & Industry,85-89ページ(1996年2月5日)の第87頁並びに米国特許第4,782,084号および第4,885,314号に記載されている。HMG-CoAレダクターゼ阻害剤という用語は、ここで用いられる場合、全ての医薬適合性のラクトンおよび開放酸(open-acid)形態(すなわち、ラクトン環が開環するとき、遊離酸を形成する)に加えてHMG-CoAレダクターゼ阻害活性を有する化合物の塩およびエステル形態を含み、したがって、そのような塩、エステル、開放酸およびラクトン形態の使用が本発明の範囲内に含まれる。ラクトン部分およびその対応する開放酸形態の図を以下に構造IおよびIIとして示す。

10

20

【0116】

【化21】



30

【0117】

開放酸形態が存在し得るHMG-CoAレダクターゼ阻害剤においては、開放酸から塩およびエステル形態を形成することができ、そのような形態の全てがここで用いられる「HMG-CoAレダクターゼ阻害剤」という用語の意味に含まれる。一実施形態においては、HMG-CoAレダクターゼ阻害剤はロバスタチンおよびシンバスタチンから選択され、さらなる実施形態においてはシンバスタチンである。ここで、HMG-CoAレダクターゼ阻害剤に関する「医薬適合性の塩」という用語は本発明において用いられる化合物の非毒性塩を意味し、これらの塩は、一般には、遊離酸を適切な有機または無機塩基と反応させることによって調製され、特に、カチオン、例えば、ナトリウム、カリウム、アルミニウム、カルシウム、リチウム、マグネシウム、亜鉛およびテトラメチルアンモニウムから形成されるものに加えて、アミン、例えば、アンモニア、エチレンジアミン、N-メチルグルカミン、リジン、アルギニン、オルニチン、コリン、N,N'-ジベンジルエチレンジアミン、クロロプロカイン、ジエタノールアミン、プロカイン、N-ベンジルフェネチルアミン、1-p-クロロベンジル-2-ピロリジン-1'-イル-メチルベンズ-イミダゾール、ジエチルアミン、ピペラジン、およびトリス(ヒドロキシメチル)アミノメタンから形成される塩である。HMG-CoAレダクターゼ阻害剤の塩形態のさらなる例には、これらに限定されるものではないが、酢酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、安息香

40

50

酸塩、重炭酸塩、重硫酸塩、重酒石酸塩、ホウ酸塩、臭化物、エデト酸カルシウム、カムシレート、炭酸塩、塩化物、クラブラネート、クエン酸塩、二塩酸塩、エデト酸塩、エジシレート、エストレート、エシレート、フマル酸塩、グルセプテート、グルコン酸塩、グルタミン酸塩、グリコリルアルサニレート、ヘキシルレゾルシネート、ヒドラバミン、臭化水素酸塩、塩酸塩、ヒドロキシナフトエート、ヨウ化物、イソチオン酸塩、乳酸塩、ラクトピオネート、ラウリン酸塩、リンゴ酸塩、マレイン酸塩、マンデル酸塩、メシレート、メチル硫酸塩、ムケート、ナブシレート、硝酸塩、オレイン酸塩、シュウ酸塩、パモ酸塩、パルミチン酸塩、パントテン酸塩、リン酸塩/ニリン酸塩、ポリガラクトンネート、サリチル酸塩、ステアリン酸塩、塩基性酢酸塩、コハク酸塩、タンニン酸塩、酒石酸塩、テオクレート、トシレート、トリエチオダイド、および吉草酸塩が含まれる。

10

【0118】

記載されるHMG-CoAレダクターゼ阻害剤化合物のエステル誘導体は、温血動物の血流中に吸収されるとき、薬剤形態を放出し、かつその薬物に改善された治療効力を持たせるような方法で開裂することができるプロドラッグとして作用し得る。

【0119】

「プレニル-タンパク質トランスフェラーゼ阻害剤」は、ファルネシル-タンパク質トランスフェラーゼ(FPTase)、ゲラニルゲラニル-タンパク質トランスフェラーゼI型(GGPTase-I)、およびゲラニルゲラニル-タンパク質トランスフェラーゼII型(GGPTase-II、別名RabGGPTase)を含む、プレニル-タンパク質トランスフェラーゼ酵素のいずれか1つまたはあらゆる組合せを阻害する化合物を指す。プレニル-タンパク質トランスフェラーゼ阻害剤化合物の例には、(+)-6-[アミノ(4-クロロフェニル)(1-メチル-1H-イミダゾル-5-イル)メチル]-4-(3-クロロフェニル)-1-メチル-2(1H)-キノリノン、(-)-6-[アミノ(4-クロロフェニル)(1-メチル-1H-イミダゾル-5-イル)メチル]-4-(3-クロロフェニル)-1-メチル-2(1H)-キノリノン、(+)-6-[アミノ(4-クロロフェニル)(1-メチル-1H-イミダゾル-5-イル)メチル]-4-(3-クロロフェニル)-1-メチル-2(1H)-キノリノン、5(S)-n-ブチル-1-(2,3-ジメチルフェニル)-4-[1-(4-シアノベンジル)-5-イミダゾリルメチル]-2-ピペラジノン、(S)-1-(3-クロロフェニル)-4-[1-(4-シアノベンジル)-5-イミダゾリルメチル]-5-[2-(エタンスルホニル)メチル]-2-ピペラジノン、5(S)-n-ブチル-1-(2-メチルフェニル)-4-[1-(4-シアノベンジル)-5-イミダゾリルメチル]-2-ピペラジノン、1-(3-クロロフェニル)-4-[1-(4-シアノベンジル)-2-メチル-5-イミダゾリルメチル]-2-ピペラジノン、1-(2,2-ジフェニルエチル)-3-[N-(1-(4-シアノベンジル)-1H-イミダゾル-5-イルエチル)カルバモイル]ピペリジン、4-{5-[4-ヒドロキシメチル-4-(4-クロロピリジン-2-イルメチル)-ピペリジン-1-イルメチル]-2-メチルイミダゾル-1-イルメチル}ベンゾニトリル、4-{5-[4-ヒドロキシメチル-4-(3-クロロベンジル)-ピペリジン-1-イルメチル]-2-メチルイミダゾル-1-イルメチル}ベンゾニトリル、4-{3-[4-(2-オキソ-2H-ピリジン-1-イル)ベンジル]-3H-イミダゾル-4-イルメチル}ベンゾニトリル、4-{3-[4-(5-クロロ-2-オキソ-2H-[1,2']ピピリジン-5'-イルメチル]-3H-イミダゾル-4-イルメチル}ベンゾニトリル、4-[3-(2-オキソ-1-フェニル-1,2-ジヒドロピリジン-4-イルメチル)-3H-イミダゾル-4-イルメチル}ベンゾニトリル、18,19-ジヒドロ-19-オキソ-5H,17H-6,10:12,16-ジメテノ-1H-イミダゾ[4,3-c][1,11,4]ジオキサアザシクロ-ノナデシン-9-カルボニトリル、(±)-19,20-ジヒドロ-19-オキソ-5H-18,21-エタノ-12,14-エテノ-6,10-メテノ-22H-ベンゾ[d]イミダゾ[4,3-k][1,6,9,12]オキサトリアザ

20

30

40

50

- シクロオクタデシン - 9 - カルボニトリル、19, 20 - ジヒドロ - 19 - オキソ - 5 H, 17 H - 18, 21 - エタノ - 6, 10 : 12, 16 - ジメテノ - 22 H - イミダゾ [3, 4 - h] [1, 8, 11, 14] オキサトリアザシクロエイコシン - 9 - カルボニトリル、および (±) - 19, 20 - ジヒドロ - 3 - メチル - 19 - オキソ - 5 H - 18, 21 - エタノ - 12, 14 - エテノ - 6, 10 - メテノ - 22 H - ベンゾ [d] イミダゾ [4, 3 - k] [1, 6, 9, 12] オキサ - トリアザシクロオクタデシン - 9 - カルボニトリルが含まれる。

【 0 1 2 0 】

プレニル - タンパク質トランスフェラーゼ阻害剤の他の例は以下の公報および特許において見出すことができる：WO 96 / 30343、WO 97 / 18813、WO 97 / 21701、WO 97 / 23478、WO 97 / 38665、WO 98 / 28980、WO 98 / 29119、WO 95 / 32987、米国特許第 5, 420, 245 号、米国特許第 5, 523, 430 号、米国特許第 5, 532, 359 号、米国特許第 5, 510, 510 号、米国特許第 5, 589, 485 号、米国特許第 5, 602, 098 号、欧州特許公報第 0618221 号、第 0675112 号、第 0604181 号、第 0696593 号、WO 94 / 19357、WO 95 / 08542、WO 95 / 11917、WO 95 / 12612、WO 95 / 12572、WO 95 / 10514、米国特許第 5, 661, 152 号、WO 95 / 10515、WO 95 / 10516、WO 95 / 24612、WO 95 / 34535、WO 95 / 25086、WO 96 / 05529、WO 96 / 06138、WO 96 / 06193、WO 96 / 16443、WO 96 / 21701、WO 96 / 21456、WO 96 / 22278、WO 96 / 24611、WO 96 / 24612、WO 96 / 05168、WO 96 / 05169、WO 96 / 00736、米国特許第 5, 571, 792 号、WO 96 / 17861、WO 96 / 33159、WO 96 / 34850、WO 96 / 34851、WO 96 / 30017、WO 96 / 30018、WO 96 / 30362、WO 96 / 30363、WO 96 / 31111、WO 96 / 31477、WO 96 / 31478、WO 96 / 31501、WO 97 / 00252、WO 97 / 03047、WO 97 / 03050、WO 97 / 04785、WO 97 / 02920、WO 97 / 17070、WO 97 / 23478、WO 97 / 26246、WO 97 / 30053、WO 97 / 44350、WO 98 / 02436、および米国特許第 5, 532, 359 号。

【 0 1 2 1 】

血管形成に対するプレニル - タンパク質トランスフェラーゼ阻害剤の役割の例については、European J. of Cancer, 第 35 巻, No. 9, 1394 - 1401 ページ (1999) を参照のこと。

【 0 1 2 2 】

「血管形成阻害剤」は、機構に関わらず、新たな血管の形成を阻害する化合物を指す。血管形成阻害剤の例には、これらに限定されるものではないが、チロシンキナーゼ阻害剤、例えば、チロシンキナーゼ受容体 Flt - 1 (VEGFR1) および Flk - 1 / KDR (VEGFR2) の阻害剤、上皮誘導、線維芽細胞誘導、もしくは血小板誘導成長因子の阻害剤、MMP (マトリックスメタロプロテアーゼ) 阻害剤、インテグリン遮断剤、インターフェロン - 、インターロイキン - 12、ペントサンポリスルフェート、シクロオキシゲナーゼ阻害剤が含まれ、これにはアスピリンおよびイブプロフェンのような非ステロイド性抗炎症剤 (NSAID) の他に、セレコキシブおよびロフェコキシブのような選択的シクロオキシゲナーゼ - 2 阻害剤 (PNAS, 第 89 巻, 7384 ページ (1992)) ; JNCI, 第 69 巻, 475 ページ (1982) ; Arch. Ophthalmol., 第 108 巻, 573 ページ (1990) ; Anat. Rec. 第 238 巻, 68 ページ (1994) ; FEBS Letters, 第 372 巻, 83 ページ (1995) ; Clin. Orthop., 第 313 巻, 76 ページ (1995) ; J. Mol. Endocrinol., 第 16 巻, 107 ページ (1996) ; Jpn. J. Pharmacol., 第 75 巻, 105 ページ (1997) ; Cancer Res., 第 57 巻, 1625 ページ (1997) ; Cell, 第 93 巻, 705 ページ (1998) ; Intl. J. M

ol. Med., 第2巻, 715ページ(1998); J. Biol. Chem., 第274巻, 9116ページ(1999)、ステロイド性抗炎症剤(例えば、コルチコステロイド、ミネラルコルチコイド、デキサメタゾン、プレドニゾン、プレドニゾロン、メチルプレド、ベタメタゾン)、カルボキシアミドトリアゾール、コンプレタスタチンA-4、スクアラミン、6-O-クロロアセチル-カルボニル)-フマギロール、タリドミド、アンジオスタチン、トロポニン-1、アンジオスタチンIIアンタゴニスト(Fernandezら, J. Lab. Clin. Med. 105: 141-145(1985)を参照)、およびVEGFに対する抗体(Nature Biotechnology, 第17巻, 963-968ページ(1999年10月); Kimら, Nature, 362, 841-844(1993); WO00/44777; およびWO00/61186を参照)が含まれる。

10

【0123】

血管形成を調節もしくは阻害し、かつ本発明の化合物と組み合わせて用いることもできる他の治療薬には、凝血および繊維素溶解系を調節もしくは阻害する薬剤が含まれる(Clin. Chem. Lab. Med. 38: 679-692(2000)における総説を参照)。凝血および繊維素溶解経路を調節もしくは阻害するような薬剤の例には、これらに限定されるものではないが、ヘパリン(Thromb. Haemost. 80: 10-23(1998)を参照)、低分子量ヘパリンおよびカルボキシペプチダーゼU阻害剤(活性トロンビン賦活性繊維素溶解阻害剤[TAFIa]の阻害剤としても知られる)(Thrombosis Res. 101: 329-354(2001)を参照)が含まれる。TAFIa阻害剤は、米国特許出願60/310,927(2001年8月8日出願)および60/349,925(2002年1月18日出願)に記載されている。

20

【0124】

「細胞周期チェックポイントを妨害する薬剤」は、細胞周期チェックポイント信号を伝達するプロテインキナーゼを阻害し、それにより癌細胞をDNA損傷性薬剤に対して感受性にする化合物を指す。そのような薬剤には、ATR、ATM、Chk1およびChk2キナーゼの阻害剤並びにcdkおよびcdcキナーゼ阻害剤が含まれ、7-ヒドロキシオウロスポリン、フラボピリドール、CYC202(Cyclace1)およびBMS-387032によって特に例示される。

30

【0125】

上述のように、NSAIDとの組合せは強力なCOX-2阻害剤であるNSAIDの使用を指図する。本明細書の目的上、NSAIDは、それが細胞またはマイクロソーム・アッセイによる測定で1μM以下のCOX-2の阻害についてのIC₅₀を有する場合に強力である。

【0126】

本発明は、選択的COX-2阻害剤であるNSAIDとの組合せも包含する。本発明の目的上、COX-2の選択的阻害剤であるNSAIDは、細胞またはマイクロソーム・アッセイによって評価されるCOX-1のIC₅₀に対するCOX-2のIC₅₀の比による測定で、COX-1を少なくとも100倍上回るCOX-2阻害の特異性を有するものと定義される。そのような化合物には、これらに限定されるものではないが、1995年12月12日発行の米国特許第5,474,995号、1999年1月19日発行の米国特許第5,861,419号、1999年12月14日発行の米国特許第6,001,843号、2000年2月1日発行の米国特許第6,020,343号、1995年4月25日発行の米国特許第5,409,944号、1995年7月25日発行の米国特許第5,436,265号、1996年7月16日発行の米国特許第5,536,752号、1996年8月27日発行の米国特許第5,550,142号、1997年2月18日発行の米国特許第5,604,260号、1997年12月16日発行の米国特許第5,698,584号、1998年1月20日発行の米国特許第5,710,140号、1994年7月21日公開のWO94/15932、1994年6月6日発行の米国特許第5,344,991号、1992年7月28日発行の米国特許第5,134,142号、1995

40

50

年1月10日発行の米国特許第5,380,738号、1995年2月20日発行の米国特許第5,393,790号、1995年11月14日発行の米国特許第5,466,823号、1997年5月27日発行の米国特許第5,633,272号、1999年8月3日発行の米国特許第5,932,598号に開示されるものが含まれ、これらの全ては参照してここに組み込まれる。

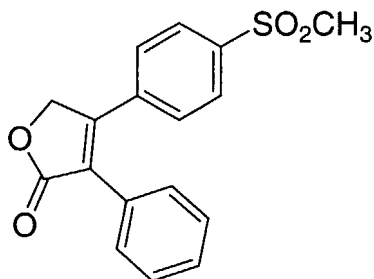
【0127】

本発明の治療方法において特に有用であるCOX-2の阻害剤は：

3-フェニル-4-(4-(メチルスルホニル)フェニル)-2-(5H)-フラノン；および

【0128】

【化22】

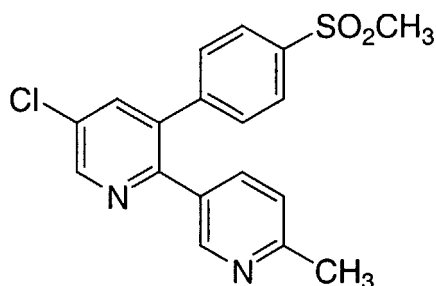


【0129】

5-クロロ-3-(4-(メチルスルホニル)フェニル)-2-(2-メチル-5-ピリジンニル)ピリジン；

【0130】

【化23】



またはそれらの医薬適合性の塩である。

【0131】

上述のCOX-2阻害剤化合物を調製するための一般的かつ具体的な合成手順は、1995年12月12日発行の米国特許第5,474,995号、1999年1月19日発行の米国特許第5,861,419号、および1999年12月14日発行の米国特許第6,001,843号に見出され、これらの全ては参照してここに組み込まれる。

【0132】

COX-2の特異的阻害剤として記載されており、したがって、本発明において有用である化合物には、これらに限定されるものではないが、以下のものが含まれる：

【0133】

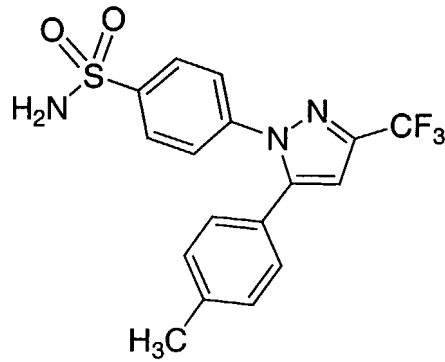
10

20

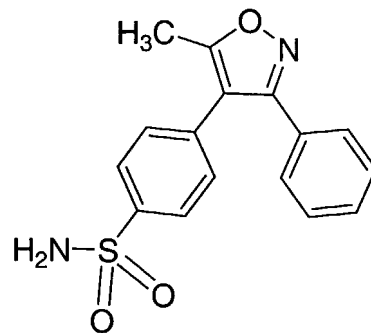
30

40

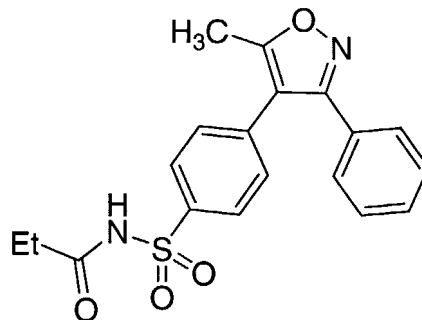
【化 2 4】



10



20



30

またはそれらの医薬適合性の塩。

【0134】

COX-2の特異的阻害剤として記載され、したがって、本発明において有用である化合物、およびそれらの合成方法は、以下の特許、係属出願および刊行物に見出すことができる（これらは参照してここに組み込まれる）：1994年7月21日公開のWO94/15932、1994年6月6日発行の米国特許第5,344,991号、1992年7月28日発行の米国特許第5,134,142号、1995年1月10日発行の米国特許第5,380,738号、1995年2月20日発行の米国特許第5,393,790号、1995年11月14日発行の米国特許第5,466,823号、1997年5月27日発行の米国特許第5,633,272号、および1999年8月3日発行の米国特許第5,932,598号。

40

【0135】

COX-2の特異的阻害剤であり、したがって、本発明において有用である化合物、およびそれらの合成方法は、以下の特許、係属出願および刊行物に見出すことができる（これらは参照してここに組み込まれる）：1995年12月12日発行の米国特許第5,474,995号、1999年1月19日発行の米国特許第5,861,419号、1999年12月14日発行の米国特許第6,001,843号、2000年2月1日発行の米国特許第6,020,343号、1995年4月25日発行の米国特許第5,409,9

50

44号、1995年7月25日発行の米国特許第5,436,265号、1996年7月16日発行の米国特許第5,536,752号、1996年8月27日発行の米国特許第5,550,142号、1997年2月18日発行の米国特許第5,604,260号、1997年12月16日発行の米国特許第5,698,584号、および1998年1月20日発行の米国特許第5,710,140号。

【0136】

血管形成阻害剤の他の例には、これらに限定されるものではないが、エンドスタチン、ウクライン、ランピルナーゼ、IM862、5-メトキシ-4-[2-メチル-3-(3-メチル-2-ブテニル)オキシラニル]-1-オキサスピロ[2,5]オクト-6-イル(クロロアセチル)カルバメート、アセチルジナナリン、5-アミノ-1-[[3,5-ジクロロ-4-(4-クロロベンジル)フェニル]メチル]-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボキサミド、CM101、スクアラミン、コンプレタスタチン、RP I4610、NX31838、硫酸化マンノペンタオースホスフェート、7,7-(カルボニル-ビス[イミノ-N-メチル-4,2-ピロロカルボニルイミノ[N-メチル-4,2-ピロール]-カルボニルイミノ]-ビス-(1,3-ナフタレンジスルホネート)、および3-[(2,4-ジメチルピロル-5-イル)メチレン]-2-インドリノン(SU5416)が含まれる。

【0137】

上で用いられるように、「インテグリン遮断剤」は、 v_3 インテグリンへの生理学的リガンドの結合と選択的に拮抗、阻害もしくは相殺する化合物、 v_5 インテグリンへの生理学的リガンドの結合と選択的に拮抗、阻害もしくは相殺する化合物、 v_3 インテグリンおよび v_5 インテグリンの両者への生理学的リガンドの結合と選択的に拮抗、阻害もしくは相殺する化合物、並びに毛細血管内皮細胞上に発現する特定のインテグリン(1種類もしくは複数種類)の活性と拮抗、阻害もしくは相殺する化合物を指す。この用語は、 v_6 、 v_8 、 v_{11} 、 v_{21} 、 v_{51} 、 v_{61} および v_4 インテグリンのアンタゴニストをも指す。この用語は、 v_3 、 v_5 、 v_6 、 v_8 、 v_{11} 、 v_{21} 、 v_{51} 、 v_{61} および v_4 インテグリンのあらゆる組合せのアンタゴニストをも指す。

【0138】

チロシンキナーゼ阻害剤の幾つかの具体的な例には、N-(トリフルオロメチルフェニル)-5-メチルイソキサゾル-4-カルボキサミド、3-[(2,4-ジメチルピロル-5-イル)メチリデニル]インドリン-2-オン、17-(アリルアミノ)-17-デメトキシゲルダナミン、4-(3-クロロ-4-フルオロフェニルアミノ)-7-メトキシ-6-[3-(4-ホルホルニル)プロポキシル]キナゾリン、N-(3-エチニルフェニル)-6,7-ビス(2-メトキシエトキシ)-4-キナゾリンアミン、BIBX1382、2,3,9,10,11,12-ヘキサヒドロ-10-(ヒドロキシメチル)-10-ヒドロキシ-9-メチル-9,12-エポキシ-1H-ジインドロ[1,2,3-fg:3',2',1'-kl]ピロロ[3,4-i][1,6]ベンゾジアゾシン-1-オン、SH268、ゲニステイン、STI571、CEP2563、4-(3-クロロフェニルアミノ)-5,6-ジメチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジンメタンズルホネート、4-(3-プロモ-4-ヒドロキシフェニル)アミノ-6,7-ジメトキシキナゾリン、4-(4'-ヒドロキシフェニル)アミノ-6,7-ジメトキシキナゾリン、SU6668、STI571A、N-4-クロロフェニル-4-(4-ピリジルメチル)-1-フタラジンアミン、およびEMD121974が含まれる。

【0139】

抗癌化合物以外の化合物との組合せも本発明の方法に包含される。例えば、本発明で請求される化合物とPPAR-(すなわち、PPAR-ガンマ)アゴニストおよびPPAR-(すなわち、PPAR-デルタ)アゴニストとの組合せは特定の悪性腫瘍の治療において有用である。PPAR- およびPPAR- は、核ペルオキシソーム増殖因子-活性化受容体 および である。内皮細胞上でのPPAR- の発現および血管形成にお

10

20

30

40

50

けるその関与が文献において報告されている (J . C a r d i o v a s c . P h a r m a c o l . 1 9 9 8 ; 3 1 : 9 0 9 - 9 1 3 ; J . B i o l . C h e m . 1 9 9 9 ; 2 7 4 : 9 1 1 6 - 9 1 2 1 ; I n v e s t . O p h t h a l m o l V i s . S c i . 2 0 0 0 ; 4 1 : 2 3 0 9 - 2 3 1 7 を 参 照) 。 よ り 近 年 、 P P A R - アゴニストはイン・ビトロでのVEGPに対する血管形成応答を阻害することが示されている；トログリタゾンおよびロシグリタゾンマレエートの両者はマウスにおける網膜新血管形成の発生を阻害する (A r c h . O p h t h a m o l . 2 0 0 1 ; 1 1 9 : 7 0 9 - 7 1 7) 。 P P A R - アゴニストおよびP P A R - / アゴニストの例には、これらに限定されるものではないが、チアゾリジンジオン (例 えば 、 D R F 2 7 2 5 、 C S - 0 1 1 、 ト ロ グ リ タ ゾ ン 、 ロ シ グ リ タ ゾ ン 、 お よ び ピ オ グ リ タ ゾ ン) 、 フェノフィブレート、ゲムフィブロジ
10
ル、クロフィブレート、GW2570、SB219994、AR-H039242、JT
T-501、MCC-555、GW2331、GW409544、NN2344、KRP
297、NP0110、DRF4158、NN622、GI262570、PNU182
716、DRF552926、2-[(5 , 7 - ジプロピル - 3 - トリフルオロメチル -
1 , 2 - ベンズイソキサゾル - 6 - イル) オキシ] - 2 - メチルプロピオン酸 (U S S N
09 / 7 8 2 , 8 5 6 に 開 示) 、 お よ び 2 (R) - 7 - (3 - (2 - クロロ - 4 - (4
- フルオロフェノキシ) フェノキシ) プロポキシ) - 2 - エチルクロマン - 2 - カルボン
酸 (U S S N 6 0 / 2 3 5 , 7 0 8 お よ び 6 0 / 2 4 4 , 6 9 7 に 開 示) が 含 ま れ る 。

【 0 1 4 0 】

本発明の別の実施形態は、癌を治療するための遺伝子治療との組み合わせでの、現在開
示されている化合物の使用である。癌を治療するための遺伝的方策の概要については、H
a l l ら (A m J H u m G e n e t 6 1 : 7 8 5 - 7 8 9 , 1 9 9 7) お よ び K
u f e ら (C a n c e r M e d i c i n e , 第 5 版 , 8 7 6 - 8 8 9 ページ , B C D
e e c k e r , H a m i l t o n 2 0 0 0) を 参 照 の 事 実 。 遺 伝 子 治 療 は あ ら ゆ る 腫 瘍 抑
制遺伝子の送達に用いることができる。そのような遺伝子の例には、これらに限定される
ものではないが、組換えウイルス介在遺伝子転移によって送達することができるp53 (例
え ば 、 米 国 特 許 第 6 , 0 6 9 , 1 3 4 号 を 参 照) 、 u P A / u P A R ア ン タ ゴ ニ ス ト (「 A d e n o v i r u s - M e d i a t e d D e l i v e r y o f a u P A / u
P A R A n t a g o n i s t S u p p r e s s e s A n g i o g e n e s i s - D
e p e n d e n t T u m o r G r o w t h a n d D i s s e m i n a t i o n
30
i n M i c e 」 , G e n e T h e r a p y , A u g u s t 1 9 9 8 ; 5 (8) :
1 1 0 5 - 1 3) 、 お よ び イ ン タ ー フ ェ ロ ン ・ ガ ン マ (J I m m u n o l 2 0 0 0 ;
1 6 4 : 2 1 7 - 2 2 2) が 含 ま れ る 。

【 0 1 4 1 】

本発明の化合物は、固有多剤耐性 (M D R) 、 特 に は 、 輸 送 タ ン パ ク 質 の 高 レ ベ ル の 発
現に関連するMDRの阻害剤と組み合わせて投与することもできる。そのようなMDR阻
害剤には、p-糖タンパク質 (P - g p) の 阻 害 剤 、 例 えば 、 L Y 3 3 5 9 7 9 、 X R 9
5 7 6 、 O C 1 4 4 - 0 9 3 、 R 1 0 1 9 2 2 、 V X 8 5 3 お よ び P S C 8 3 3 (パ ル ス
ポダー) が 含 ま れ る 。

【 0 1 4 2 】

本発明の化合物を制吐剤と共に用いて、本発明の化合物を単独で、または放射線療法と
共に用いる結果生じ得る、急性、遅延、遅延相、および予期嘔吐を含む悪心または嘔吐を
治療することができる。嘔吐の予防または治療のため、本発明の化合物を他の制吐剤、特
には、ニューロキニン - 1 受容体アンタゴニスト、5HT3受容体アンタゴニスト、例え
ば、オンダンセトロン、グラニセトロン、トロピセトロン、およびサチセタロン、G A B
A B 受容体アゴニスト、例 えば 、 バ ク ロ フ ェ ン 、 コ ル チ コ ス テ ロ イ ド 、 例 えば 、 D e c a
d r o n (デ キ サ メ タ ゾ ン) 、 K e n a l o g 、 A r i s t o c o r t 、 N a s a l i d
e 、 P r e f e r i d 、 B e n e c o r t e n ま た は 米 国 特 許 第 2 , 7 8 9 , 1 1 8 号 、
第 2 , 9 9 0 , 4 0 1 号 、 第 3 , 0 4 8 , 5 8 1 号 、 第 3 , 1 2 6 . 3 7 5 号 、 第 3 , 9
2 9 , 7 6 8 号 、 第 3 , 9 9 6 , 3 5 9 号 、 第 3 , 9 2 8 , 3 2 6 号 お よ び 第 3 , 7 4 9
40
50

、712号に開示されるような他のもの、抗ドーパミン作動薬、例えば、フェノチアジン（例えば、プロクロルペラジン、フルフェナジン、チオリダジンおよびメソリダジン）、メトクロプラミドまたはドロナビノールと共に用いることができる。本発明の化合物の投与で生じ得る嘔吐の治療または予防のためには、ニューロキニン-1受容体アンタゴニスト、5HT₃受容体アンタゴニストおよびコルチコステロイドから選択される制吐剤との複合治療が好ましい。

【0143】

本発明の化合物と一緒にあって有用であるニューロキニン-1受容体アンタゴニストは、例えば、米国特許第5,162,339号、第5,232,929号、第5,242,930号、第5,373,003号、第5,387,595号、第5,459,270号、第5,494,926号、第5,496,833号、第5,637,699号、第5,719,147号；欧州特許公報第0360390号、第0394989号、第0428434号、第0429366号、第0430771号、第0436334号、第0443132号、第0482539号、第0498069号、第0499313号、第0512901号、第0512902号、第0514273号、第0514274号、第0514275号、第0514276号、第0515681号、第0517589号、第0520555号、第0522808号、第0528495号、第0532456号、第0533280号、第0536817号、第0545478号、第0558156号、第0577394号、第0585913号、第0590152号、第0599538号、第0610793号、第0634402号、第0686629号、第0693489号、第0694535号、第0699655号、第0699674号、第0707006号、第0708101号、第0709375号、第0709376号、第0714891号、第0723959号、第0733632号、および第0776893号；PTC国際特許公報WO90/05525、90/05729、91/09844、91/18899、92/01688、92/06079、92/12151、92/15585、92/17449、92/20661、92/20676、92/21677、92/22569、93/00330、93/00331、93/01159、93/01165、93/01169、93/01170、93/06099、93/09116、93/10073、93/14084、93/14113、93/18023、93/19064、93/21155、93/21181、93/23380、93/24465、94/00440、94/01402、94/02461、94/02595、94/03429、94/03445、94/04494、94/04496、94/05625、94/07843、94/08997、94/10165、94/10167、94/10168、94/10170、94/11368、94/13639、94/13663、94/14767、94/15903、94/19320、94/19323、94/20500、94/26735、94/26740、94/29309、95/02595、95/04040、95/04042、95/06645、95/07886、95/07908、95/08549、95/11880、95/14017、95/15311、95/16679、95/17382、95/18124、95/18129、95/19344、95/20575、95/21819、95/22525、95/23798、95/26338、95/28418、95/30674、95/30687、95/33744、96/05181、96/05193、96/05203、96/06094、96/07649、96/10562、96/16939、96/18643、96/20197、96/21661、96/29304、96/29317、96/29326、96/29328、96/31214、96/32385、96/37489、97/01553、97/01554、97/03066、97/08144、97/14671、97/17362、97/18206、97/19084、97/19942、および97/21702；英国特許公報第2266529号、第2268931号、第2269170号、第2269590号、第2271774号、第2292144号、第2293168号、第2293169号、および第2302689号に十分に記載されている。そのような

10

20

30

40

50

化合物の調製は上記特許および刊行物に十分に記載されており、これは参照してここに組み込まれる。

【0144】

一実施形態において、本発明の化合物と共に用いるのに特に好ましいニューロキニン-1受容体アンタゴニストは、2-(R)-(1-(R)-(3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル)エトキシ)-3-(S)-(4-フルオロフェニル)-4-(3-(5-オキソ-1H,4H-1,2,4-トリアゾロ)メチル)モルホリンまたはそれらの医薬適合性の塩から選択され、これは米国特許第5,719,147号に記載されている。

【0145】

本発明の化合物は貧血の治療において有用な薬剤と共に投与することもできる。そのような貧血治療薬は、例えば、連続赤血球産生受容体賦活剤(例えば、エポエチンアルファ)である。

【0146】

本発明の化合物は好中球減少症の治療において有用な薬剤と共に投与することもできる。そのような好中球減少治療薬は、例えば、好中球の産生および機能を調節する造血性成長因子、例えば、ヒト顆粒球コロニー刺激因子(G-CSF)である。G-CSFの例にはフィルグラスチムが含まれる。

【0147】

本発明の化合物は免疫賦活剤、例えば、レバミソール、イソプリノシンおよびZadaxinと共に投与することができる。

【0148】

したがって、本発明の範囲は：

- 1) エストロゲン受容体調節因子、
- 2) アンドロゲン受容体調節因子、
- 3) レチノイド受容体調節因子、
- 4) 細胞毒性剤、
- 5) 抗増殖剤、
- 6) プレニルタンパク質トランスフェラーゼ阻害剤、
- 7) HMG-CoAレダクターゼ阻害剤、
- 8) HIVプロテアーゼ阻害剤、
- 9) 逆転写酵素阻害剤、
- 10) 血管形成阻害剤、
- 11) PPAR- α アゴニスト、
- 12) PPAR- γ アゴニスト、
- 13) 固有多剤耐性の阻害剤、
- 14) 制吐剤、
- 15) 貧血の治療において有用な薬剤、
- 16) 好中球減少症の治療において有用な薬剤、および
- 17) 免疫賦活剤

から選択される第2の化合物と組み合わせられている、ここで請求される化合物の使用を包含する。

【0149】

一実施形態において、第2化合物として用いられる血管形成阻害剤は、チロシンキナーゼ阻害剤、上皮誘導成長因子の阻害剤、線維芽細胞誘導成長因子の阻害剤、血小板誘導成長因子の阻害剤、MMP(マトリックスメタロプロテアーゼ)阻害剤、インテグリン遮断剤、インターフェロン- γ 、インターロイキン-12、ペントサンポリスルフェート、シクロオキシゲナーゼ阻害剤、カルボキシアミドトリアゾール、コンプレタスタチンA-4、スクアラミン、6-O-クロロアセチル-カルボニル)-フマギロール、タリドミド、アンギオスタチン、トロポニン-1、またはVEGFに対する抗体から選択される。一実

10

20

30

40

50

施形態において、エストロゲン受容体調節因子はタモキシフェンまたはラロキシフェンである。

【 0 1 5 0 】

癌の治療方法であって、治療上有効な量の式 I の化合物を放射線療法と組み合わせて、および/または：

- 1) エストロゲン受容体調節因子、
- 2) アンドロゲン受容体調節因子、
- 3) レチノイド受容体調節因子、
- 4) 細胞毒性剤、
- 5) 抗増殖剤、
- 6) プレニルタンパク質トランスフェラーゼ阻害剤、
- 7) H M G - C o A レダクターゼ阻害剤、
- 8) H I V プロテアーゼ阻害剤、
- 9) 逆転写酵素阻害剤、
- 10) 血管形成阻害剤、
- 11) P P A R - アゴニスト、
- 12) P P A R - アゴニスト、
- 13) 固有多剤耐性の阻害剤、
- 14) 制吐剤、
- 15) 貧血の治療において有用な薬剤、
- 16) 好中球減少症の治療において有用な薬剤、および
- 17) 免疫賦活剤

10

20

から選択される化合物と組み合わせて投与することを含む方法も請求の範囲に含まれる。

【 0 1 5 1 】

並びに、本発明のさらに別の実施形態は、癌の治療方法であって、治療上有効な量の式 I の化合物をパクリタキセルまたはトラスツズマブと組み合わせて投与することを含む方法である。

【 0 1 5 2 】

本発明は、さらに、癌を治療または予防する方法であって、治療上有効な量の式 I の化合物を C O X - 2 阻害剤と組み合わせて投与することを含む方法を包含する。

30

【 0 1 5 3 】

本発明は、癌の治療または予防に有用な医薬組成物であって、治療上有効な量の式 I の化合物および：

- 1) エストロゲン受容体調節因子、
- 2) アンドロゲン受容体調節因子、
- 3) レチノイド受容体調節因子、
- 4) 細胞毒性剤、
- 5) 抗増殖剤、
- 6) プレニルタンパク質トランスフェラーゼ阻害剤、
- 7) H M G - C o A レダクターゼ阻害剤、
- 8) H I V プロテアーゼ阻害剤、
- 9) 逆転写酵素阻害剤、
- 10) 血管形成阻害剤、
- 11) P P A R - アゴニスト、および
- 12) P P A R - アゴニスト、

40

から選択される化合物を含有する医薬組成物も含む。

【 0 1 5 4 】

本発明は、さらに、K S P に結合する他の化合物をスクリーニングする方法における本発明の化合物の使用を含む。K S P キネシンに結合する化合物のスクリーニング方法において本発明の化合物を用いるため、K S P を支持体に結合させ、(有糸分裂剤である)本

50

発明の化合物をそのアッセイに添加する。その代わりに、本発明の化合物を支持体に結合させ、K S Pを添加する。新規結合性薬剤を捜すことができる化合物のクラスには、特異的抗体、化学ライブラリのスクリーニングにおいて特定される非天然結合性薬剤、ペプチド類似体等が含まれる。特に関心のあるものは、ヒト細胞に対する細胞毒性が低い候補薬剤についてのスクリーニングアッセイである。様々なアッセイをこの目的に用いることができ、これには標識イン・ビトロタンパク質-タンパク質結合アッセイ、電気泳動移動度シフトアッセイ、タンパク質結合についてのイムノアッセイ、機能的アッセイ(ホスホリル化アッセイ等)等が含まれる。

【0155】

有糸分裂剤のK S Pへの結合の決定は幾つかの方法で行うことができる。好ましい実施形態においては、有糸分裂剤(本発明の化合物)を、例えば、蛍光性もしくは放射性部分で標識し、結合を直接決定する。例えば、これは、K S Pの全てまたは一部を固体支持体に結合させ、標識化有糸分裂剤(例えば、少なくとも1個の原子が検出可能な同位元素で置換されている本発明の化合物)を添加し、過剰の試薬を洗い流して、標識の量が固体支持体上に存在するものであるかどうかを決定する。様々な遮断および洗浄工程をこの技術分野において公知である通りに用いることができる。

10

【0156】

ここで「標識化」が意味するところは、その化合物が、検出可能な信号をもたらす標識、例えば、放射性同位体、蛍光タグ、酵素、抗体、磁気粒子のような粒子、化学発光タグ、または特異的結合性分子等で直接、または間接的に標識されていることである。特異的結合性分子には対、例えば、ビオチンおよびストレプトアビジン、ジゴキシンおよびアンチジゴキシン等が含まれる。これらの特異的結合性メンバーについては、通常、上に概述されるように、公知手順に従い、相補的メンバーを検出に備えた分子で標識する。この標識は直接、または間接的に、検出可能な信号をもたらすことができる。

20

【0157】

ある実施形態においては、成分のうちの1つのみを標識する。例えば、キネシンタンパク質を、 ^{125}I を用いてチロシン位置で、または蛍光体で標識することができる。その代わりに、2つ以上の成分を異なる標識で標識することができる;例えば、タンパク質に対して ^{125}I 、および有糸分裂剤に対して蛍光体。

【0158】

本発明の化合物は、さらなる薬物候補をスクリーニングするための競合体として用いることもできる。「候補生物活性剤」または「薬物候補」または文法的等価物は、ここで用いられる場合、生物活性について試験しようとするあらゆる分子、例えば、タンパク質、オリゴペプチド、小有機分子、多糖、ポリヌクレオチド等を述べる。それらは、細胞の増殖表現型、または核酸配列およびタンパク質配列の両者を含む細胞の増殖配列を直接または間接的に変更することができる。別の場合には、細胞の増殖タンパク質の結合および/または活性の変化をスクリーニングする。この種のスクリーニングは微小管の存在下または不在下のいずれでも行うことができる。タンパク質の結合または活性をスクリーニングする場合、好ましい実施形態は、特定のタンパク質に、例えば、微小管のようなポリマー構造、およびATPのようなエネルギー源に、結合することが公知である分子を排除する。ここでのアッセイの好ましい実施形態は、ここで「外来性」薬剤と呼ばれる、細胞の増殖タンパク質にその内在性自然状態で結合することのない候補薬剤を含む。別の好ましい実施形態においては、外来性薬剤はK S Pに対する抗体をさらに排除する。

30

40

【0159】

候補薬剤は、典型的には有機分子、好ましくは100を上回り、かつ約2,500ダルトン未満の分子量を有する小有機化合物であるが、多くの化学クラスが包含され得る。候補薬剤は、タンパク質との構造的相互作用、特に、水素結合および親油性結合に必要な官能基を含み、かつ典型的には少なくとも1つのアミン、カルボニル、ヒドロキシル、エーテル、またはカルボキシル基を含み、好ましくは、少なくとも2つの官能性化学基を含む。候補薬剤は、しばしば、1つ以上の上記官能基で置換されている、環状炭素もしくは

50

複素環構造および/または芳香族もしくは多芳香族構造を含む。候補薬剤は、ペプチド、多糖、脂肪酸、ステロイド、プリン、ピリミジン、誘導体、構造的類似体またはそれらの組合せを含む生体分子のうちにも見出される。特に、ペプチドが好ましい。

【0160】

候補薬剤は合成または天然化合物のライブラリを含む様々な源から得られる。例えば、無作為化オリゴヌクレオチドの発現を含む多くの手段を様々な有機化合物および生体分子の無作為および指向性合成に利用可能である。その代わりに、細菌、真菌、植物および動物抽出物の形態の天然化合物のライブラリが利用可能であるか、または容易に作成される。加えて、天然または合成産生ライブラリおよび化合物は通常の化学的、物理的および生化学的手段によって容易に修飾される。公知の薬理学的薬剤に指向性または無作為化学修飾、例えば、アシル化、アルキル化、エステル化、アミド化を施して構造的類似体を生成させることができる。

10

【0161】

競合スクリーニングアッセイは、第1試料においてKSPおよび薬物候補を組み合わせることによって行うことができる。第2試料は有糸分裂剤、KSPおよび薬物候補を含む。これは微小管の存在下または不在下のいずれでも行うことができる。両試料について薬物候補の結合を決定し、これら2つの試料の間の結合の変化または相違がKSPへの結合およびその活性の潜在的な修飾が可能な薬剤の存在を示す。すなわち、第1試料に対して第2試料における薬物候補の結合が異なる場合、その薬物候補はKSPに結合する能力を有する。

20

【0162】

好ましい実施形態においては、競合結合アッセイを用いることによって候補薬剤の結合を決定する。この実施形態においては、競合体はKSPに結合することが公知である結合性部分、例えば、抗体、ペプチド、結合パートナー、リガンド等である。特定の環境下で、候補薬剤と結合性部分との間に競合結合が存在し、結合性部分が候補薬剤を置換し得る。

【0163】

一実施形態においては、候補薬剤が標識されている。まず、候補薬剤もしくは競合体のいずれか、またはその両者を、存在するのであれば結合を可能にするのに十分な時間、KSPに添加する。インキュベーションは最適な活性を促進するあらゆる温度、典型的には約4から約40で行うことができる。

30

【0164】

インキュベーション期間は最適活性について選択されるが、迅速な高スループット・スクリーニングを促進するように最適化することもできる。典型的には、0.1時間から1時間で十分である。過剰な試薬は、一般には、除去するか、または洗い流す。次に、第2成分を添加し、結合を示すために標識成分の存在または不在を追跡する。

【0165】

好ましい実施形態においては、まず競合体、次いで候補薬剤を添加する。競合体の置換は、その候補薬剤がKSPに結合し、したがって、KSPに結合することが可能であり、かつその活性を効果的に調節することが可能であることを示す。この実施形態においては、いずれの成分を標識することもできる。したがって、例えば、競合体が標識されている場合、洗浄溶液中の標識の存在が薬剤による置換を示す。その代わりに、候補薬剤が標識されている場合、支持体上の標識の存在が置換を示す。

40

【0166】

代替の実施形態においては、候補薬剤を最初に添加してインキュベーションおよび洗浄を行い、次いで競合体を添加する。競合体による結合の不在は、候補薬剤がKSPにより高い親和性で結合することを示し得る。したがって、候補薬剤が標識されている場合、競合体結合の欠如と相まった支持体上の標識の存在は、その候補薬剤がKSPに結合可能であることを示す。

【0167】

50

K S Pの結合部位を特定することは有益であり得る。これは様々な方法で行うことができる。一実施形態においては、ひとたびK S Pが有糸分裂剤に結合するものと特定されると、K S Pを断片化または修飾し、アッセイを繰り返して結合に必要な成分を特定する。

【0168】

上述のように候補薬剤をK S Pとを組み合わせる工程およびK S Pの生物学的活性における変化を決定する工程を含む、K S Pの活性を調節することが可能である候補薬剤のスクリーニングによって調節を試験する。したがって、この実施形態においては、候補薬剤は（これは必要ではない可能性もあるが）K S Pに結合し、かつここで定義されるその生物学的または生化学的活性を変化させなければならない。これらの方法は、上に一般的に概述されるように、細胞周期分布、細胞生存性における変化についての、または有糸分裂紡錘体の存在、形態、活性、分布、もしくは量についての細胞のイン・ピトロスクリーニング法およびイン・ピボスクリーニングの両者を含む。

10

【0169】

その代わりに、未変性K S Pには結合するが、修飾K S Pに結合することができない薬物候補の特定に示差スクリーニングを用いることができる。

【0170】

陽性対照および陰性対照をこれらのアッセイにおいて用いることができる。好ましくは、全ての対照および試験試料を少なくとも3回行って統計的に有意の結果を得る。全ての試料のインキュベーションはタンパク質への薬剤の結合に十分な時間である。インキュベーションに続いて、全ての試料を洗浄して非特異的に結合した物質を皆無とし、結合した、一般的には標識されている薬剤の量を決定する。例えば、放射性標識が用いられる場合、試料をシンチレーションカウンタでカウントして結合した化合物の量を決定することができる。

20

【0171】

様々な他の試薬をこれらのスクリーニングアッセイに含めることができる。これらには、最適なタンパク質-タンパク質結合を促進し、および/または非特異的もしくはバックグラウンド相互作用を低減するのに用いることができる、塩、中性タンパク質、例えば、アルブミン、洗浄剤のような試薬が含まれる。アッセイの効率を他の方法で改善する試薬、例えば、プロテアーゼ阻害剤、ヌクレアーゼ阻害剤、抗菌剤等を用いることもできる。成分の混合物は、要求される結合を提供するあらゆる順番で添加することができる。

30

【0172】

本発明のこれらの側面および他の側面はここに含まれる教示から明らかである。

【0173】

アッセイ

実施例において説明される本発明の化合物は以下に説明されるアッセイによって試験され、キナーゼ阻害活性を有することが見出された。他のアッセイは文献において公知であり、当業者が容易に実施することができる（例えば、P C T公報W O 0 1 / 3 0 7 6 8、2 0 0 1年5月3日、第18 - 22頁を参照）。

【0174】

I . キネシンA T Pアーゼ・イン・ピトロ・アッセイ

40

ヒトポリヒスチジン・タグ付加K S Pモーター・ドメイン（K S P（367H））のクローン化および発現

ヒトK S Pモーター・ドメイン構築体の発現のためのプラスミドを、P C Rにより、p B l u e s c r i p t完全長ヒトK S P構築体（B l a n g yら、C e l l , v o l . 8 3 , p p 1 1 5 9 - 1 1 6 9 , 1 9 9 5）をテンプレートとして用いてクローン化した。N - 末端プライマー5' - G C A A C G A T T A A T A T G G C G T C G C A G C C A A A T T C G T C T G C G A A G（配列番号1）およびC - 末端プライマー5' - G C A A C G C T C G A G T C A G T G A T G A T G G T G G T G A T G C T G A T T C A C T T C A G G C T T A T T C A A T A T（配列番号2）を用いてモーター・ドメインおよびネック・リンカー領域を増幅した。それらのP C R産生物をA s e IおよびX h o Iで消化

50

し、pRSETa (Invitrogen) のNde I / Xho I 消化産生物にライゲートして、大腸菌 (E. coli) BL21 (DE3) にトランスフォームした。

【0175】

細胞を37℃で0.5のOD₆₀₀まで成長させた。培養物を室温に冷却した後、100 μM IPTGでKSPの発現を誘導し、インキュベーションを一晩継続した。遠心によって細胞をペレット化し、氷冷PBSで1回洗浄した。ペレットを瞬時凍結し、-80℃で保存した。

【0176】

タンパク質の精製

細胞ペレットを氷上で解凍し、溶解バッファ (50 mM K-HEPES、pH 8.0、250 mM KCl、0.1% Tween、10 mM イミダゾール、0.5 mM Mg-ATP、1 mM PMSF、2 mM ベンズイミジン、1×完全プロテアーゼ阻害剤カクテル (Roche)) に再懸濁させた。細胞懸濁液を1 mg/ml リゾチームおよび5 mM -メルカプトエタノールと共に氷上で10分間インキュベートした後、超音波処理した (3×30秒)。引き続き全ての手順は4で行った。溶解物を40,000×gで40分間遠心した。上清を希釈し、バッファA (50 mM K-HEPES、pH 6.8、1 mM MgCl₂、1 mM EGTA、10 μM Mg-ATP、1 mM DTT) 中のSPセファロース・カラム (Pharmacia、5 ml カートリッジ) にかけて、バッファA中の0から750 mM KCl 勾配で溶出した。KSPを含有する画分をプールし、Ni-NTA樹脂 (Qiagen) と共に1時間インキュベートした。樹脂をバッファB (溶解バッファからPMSFおよびプロテアーゼ阻害剤カクテルを差し引いたもの) で3回洗浄した後、3回の15分間インキュベートおよびバッファBでの洗浄を行った。最後に、樹脂をインキュベートしてバッファC (pH 6.0であることを除いてバッファBと同じ) で15分間、3回洗浄し、カラムに注ぎ入れた。KSPを溶出バッファ (150 mM KClおよび250 mM イミダゾールを除いてバッファBと同一) で溶出した。KSP含有画分をプールし、スクロース中10%として-80℃で保存した。

【0177】

ウシ脳から単離されたチューブリンから微小管を調製する。精製された1 mg/ml のチューブリン (>97% MAP非含有) を、37℃、BRB80バッファ (80 mM K-PIPES、1 mM EGTA、1 mM MgCl₂、pH 6.8) 中の10 μM パクリタキセル、1 mM DTT、1 mM GTPの存在下で重合させる。生じる微小管を超遠心および上清の除去によって非重合チューブリンから単離する。微小管を含有するペレットを、BRB80中の10 μM パクリタキセル、1 mM DTT、50 μg/ml アンピシリン、および5 μg/ml クロラムフェニコールに穏やかに再懸濁させる。

【0178】

キネシン・モーター・ドメインを微小管、1 mM ATP (1:1 MgCl₂:Na-ATP)、および化合物と共に23℃で、80 mM K-HEPES (pH 7.0)、1 mM EGTA、1 mM DTT、1 mM MgCl₂、および50 mM KClを含有するバッファ中でインキュベートする。80 mM HEPESおよび50 mM EDTAの最終バッファ組成物で2倍から10倍希釈することによりこの反応を終了させる。ATP加水分解反応からの遊離リン酸塩を、キナルジンレッド/モリブデン酸アンモニウム・アッセイにより、2:1比のクエンチA:クエンチBを含有する150 μlのクエンチCを添加することによって測定する。クエンチAは0.1 mg/ml キナルジンレッドおよび0.14% ポリビニルアルコールを含有する; クエンチBは1.15 M 硫酸中に12.3 mM モリブデン酸アンモニウム四水和物を含有する。この反応物を23℃で10分間インキュベートし、ホスホ-モリブデン酸塩複合体の吸光度を540 nmで測定する。

【0179】

実施例において説明される化合物1-5を上記アッセイにおいて試験したところ、IC₅₀ 50 μMを有することが見出された。

【0180】

10

20

30

40

50

II . 細胞増殖アッセイ

細胞を、24、48、および72時間の過程にわたる対数増殖を可能にする密度で96ウェル組織培養皿に入れ、一晚接着させる。翌日、化合物を10ポイント、1/2log滴定で全てのプレートに添加する。各々の滴定系列を3回行い、アッセイを通して0.1%の一定DMSO濃度を維持する。0.1%DMSO単独の対照も含まれる。各々の化合物希釈系列は血清を含まない培地中で作製する。このアッセイにおける血清の最終濃度は培地200μL容積中に5%である。20マイクロリットルのAlamar blue染色試薬を滴定プレート上の各試料および対照ウェルに薬物添加の24、48、または72時間後に添加し、37℃でのインキュベーションに戻す。Alamar blueの蛍光を6時間から12時間後に、Cytofluor IIプレートリーダーで、530-560ナノメートル波長励起、590ナノメートル発光を用いて分析する。

10

【0181】

化合物濃度をx軸に、各滴定点についての細胞成長の平均障害パーセントをy軸にプロットすることによって細胞毒性EC₅₀を求める。ピヒクル単独で処理されている対照ウェルにおける細胞成長をこのアッセイの100%成長と定義し、化合物で処理した細胞の成長をこの値と比較する。細胞毒性パーセント値の算出および記号論理的4パラメータ・カーブフィッティングを用いる変曲点の算出に社内独自のソフトウェアを用いる。細胞毒性パーセントは以下のように定義される：

細胞毒性% : $(\text{蛍光}_{\text{対照}}) - (\text{蛍光}_{\text{試料}}) \times 100 \times (\text{蛍光}_{\text{対照}})^{-1}$
 変曲点が細胞毒性EC₅₀として報告される。

20

【0182】

III . FACSによる有糸分裂停止およびアポトーシスの評価

細胞の処理集団におけるDNA含量を測定することにより、FACS分析を、有糸分裂において細胞を停止させ、かつアポトーシスを誘導する化合物の能力の評価に用いる。細胞を6cm²組織培養皿当たり1.4×10⁶細胞の濃度で播種し、一晚接着させる。次に、細胞をピヒクル(0.1%DMSO)または化合物の滴定系列で8時間から16時間処理する。処理の後、細胞を指示された時間にトリプシン処理によって収穫し、遠心によってペレット化する。細胞ペレットをPBSですすぎ、70%エタノールで固定して4℃で一晩以上保存する。

【0183】

FACS分析のため、少なくとも500,000個の固定化細胞をペレット化し、吸引によって70%エタノールを除去する。次に、細胞をRNアーゼA(50Kunitz単位/ml)およびヨウ化プロピジウム(50μg/ml)と共に4℃で30分間インキュベートし、Becton Dickinson FACSCaliberを用いて分析する。(10,000細胞からの)データをModfit細胞周期分析モデリング・ソフトウェア(Verity Inc.)を用いて分析する。

30

【0184】

化合物濃度をx軸に、(ヨウ化プロピジウム蛍光によって測定される)各々の滴定点についての細胞周期のG₂/M相における細胞のパーセンテージをy軸にプロットすることによって有糸分裂停止のEC₅₀を求める。データ分析は、記号論理的4パラメータ・カーブフィッティングを用いる変曲点の算出にSigmaPlotプログラムを用いて行う。この変曲点が有糸分裂停止のEC₅₀として報告される。同様の方法を用いてアポトーシスの化合物EC₅₀を決定する。ここで、(ヨウ化プロピジウム蛍光によって決定される)各々の滴定点でのアポトーシス細胞のパーセンテージをy軸にプロットし、同様の分析を上記に説明されたように行う。

40

【0185】

VI . 単極紡錘体を検出するための免疫蛍光顕微鏡法

DNA、チューブリン、およびペリセントリンを免疫蛍光染色するための方法は、本質的にKapoorら(2000)J. Cell Biol. 150:975-988に記載されている通りである。細胞培養研究のため、細胞を組織培養処理ガラスチャンバストラ

50

イドに塗布し、一晩接着させる。次に、細胞を関心化合物と共に4時間から16時間インキュベートする。インキュベーションが完了した後、培地および薬物を吸引し、チャンバおよびガasketをガラススライドから取り外す。続いて、参照プロトコルに従い、細胞を透過処理し、固定化し、洗浄し、および非特異的抗体結合についてブロックする。パラフィン埋め込み腫瘍切片をキシレンで脱パラフィン化し、エタノール系列を通して再水和した後、ブロックする。スライドを一次抗体(マウスモノクローナル抗 - チューブリン抗体、1:500に希釈したSigma製のクローンDM1A; 1:2000に希釈した、Covance製のウサギポリクローナル抗ペリセントリン抗体)中、4で一晩インキュベートする。洗浄後、スライドを15 µg/mlに希釈した結合二次抗体(チューブリンに対してFTTC結合ロバ抗マウスIgG; ペリセントリンに対してTexas red結合ロバ抗ウサギIgG)と共に室温で1時間インキュベートする。次に、スライドを洗浄し、Hoechst 33342で対比染色してDNAを可視化する。免疫染色された試料を、Nikon epifluorescence顕微鏡に装着した100x油浸対物レンズで、Metamorphコンピュータ画像解析および画像処理ソフトウェアを用いて画像形成する。

10

【実施例】**【0186】**

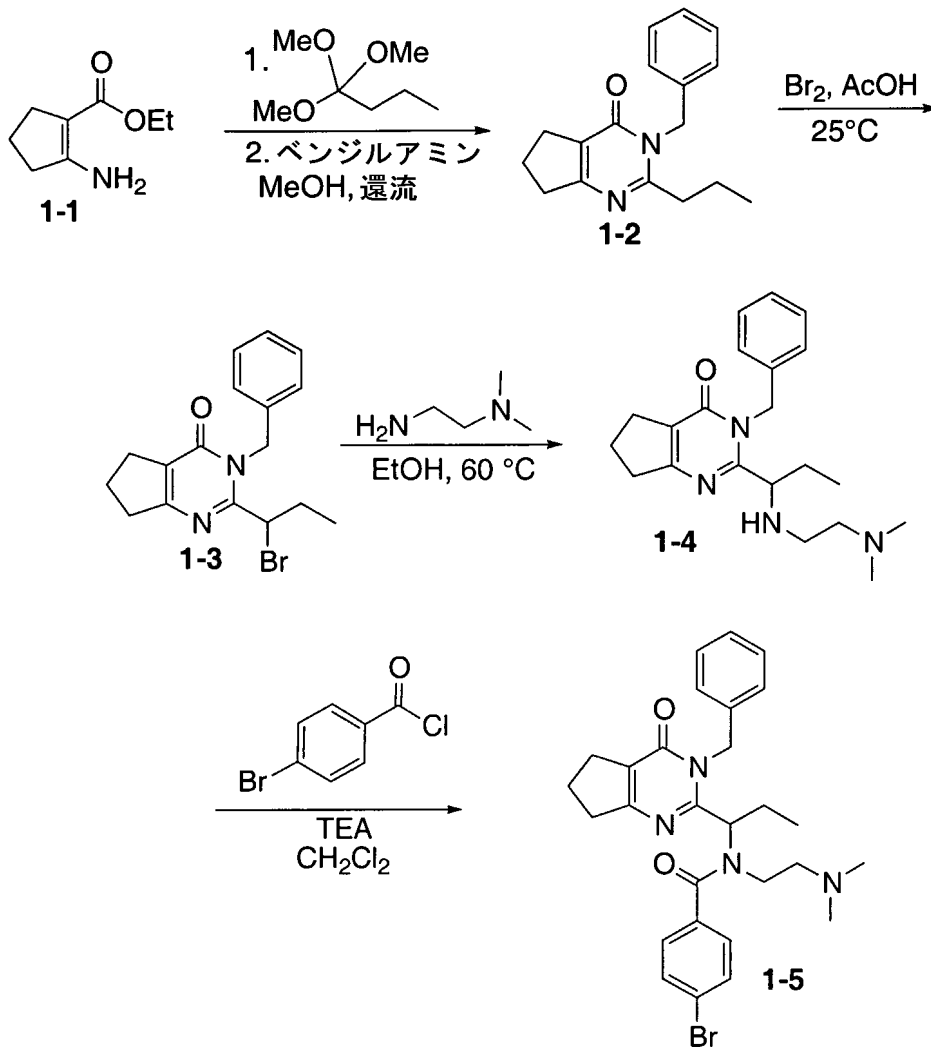
提示される実施例は本発明のさらなる理解を補助しようとするものである。用いられる材料、種および条件は本発明を例証しようとするものであり、それらの合理的な範囲を限定しようとするものではない。

20

【0187】

【化 2 5】

スキーム 1



10

20

30

【 0 1 8 8 】

3 - ベンジル - 2 - プロピル - 3 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 4 H - シクロペンタ [d] ピリミジン - 4 - オン (1 - 2)

攪拌棒を備える炎熱乾燥フラスコに 2 - アミノシクロペンテンカルボン酸エチル (1 - 1、0.49 g、3.2ミリモル) および 1, 1, 1 - トリメトキシブタン (1.0 mL、6.3ミリモル) を添加した。生じる溶液を 3 滴の酢酸で処理し、25 で 12 時間、次いで 50 で 2 時間攪拌した。その反応物を EtOAc (10 mL) で希釈し、5% NaHCO₃ 水溶液で洗浄して有機層を分離した。合わせた有機物を硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過して濃縮した。次いで、その粗製油を MeOH (10 mL) に溶解し、ベンジルアミン (2.1 mL、19.7ミリモル) で処理した。その反応物を濃縮器の下で 12 時間加熱して還流させた。その後、反応物を濃縮し、フラッシュクロマトグラフィー ((SiO₂、0 - 50% EtOAc / ヘキサン勾配)) によって精製して純粋な 3 - ベンジル - 2 - プロピル - 3 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 4 H - シクロペンタ [d] ピリミジン - 4 - オン (1 - 2) を得た。¹H NMR (300 MHz、CDCl₃) 7.33 (m、4 H)、7.25 (d、CDCl₃ シグナルで不明瞭な 1 H)、5.34 (s、2 H)、2.86 (m、4 H)、2.63 (m、2 H)、2.13 (m、2 H)、1.69 (m、2 H)、0.93 (t、J = 7.3 Hz、3 H)。MS 実測値 269.1、必要値 268.4。

40

50

【0189】

3 - ベンジル - 2 - (1 - プロモプロピル) - 3 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 4 H - シクロペンタ [d] ピリミジン - 4 - オン (1 - 3)

3 - ベンジル - 2 - プロピル - 3 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 4 H - シクロペンタ [d] ピリミジン - 4 - オン (1 - 2、0.52 g、1.93 ミリモル) を AcOH (3.0 mL) に溶解し、ニート Br₂ (0.11 mL、2.13 ミリモル) で処理した。その反応物を 25 で一晩攪拌した後、濃縮した。その残滓を調製用薄層クロマトグラフィー (SiO₂、40% EtOAc / ヘキサン) によって精製し、3 - ベンジル - 2 - (1 - プロモプロピル) - 3 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 4 H - シクロペンタ [d] ピリミジン - 4 - オン (1 - 3) を得た。

10

【0190】

¹H NMR (300 MHz、CDCl₃) 7.33 (m、4 H)、7.26 (d、不明瞭な 1 H)、6.15 (d、J = 16.1 Hz、1 H)、4.80 (d、J = 16.1 Hz、1 H)、4.58 (t、J = 7.3 Hz、1 H)、2.92 (m、4 H)、2.36 (m、1 H)、2.12 (m、3 H)、0.69 (t、J = 7.3 Hz、3 H)。MS 実測値 347.0、必要値 347.3。

【0191】

3 - ベンジル - 2 - (1 - { [2 - (ジメチルアミノ) エチル] アミノ } プロピル) - 3 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 4 H - シクロペンタ [d] ピリミジン - 4 - オン (1 - 4)

20

3 - ベンジル - 2 - (1 - プロモプロピル) - 3 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 4 H - シクロペンタ [d] ピリミジン - 4 - オン (1 - 3、0.080 g、0.23 ミリモル) を EtOH (2.0 mL) に溶解し、N,N - ジメチルエチレンジアミン (0.05 mL、0.46 ミリモル) で処理した。その反応物を 80 で 24 時間加熱した。その反応物を EtOAc (10 mL) で希釈し、5% NH₄Cl で洗浄して、MgSO₄ で乾燥させた。有機物を減圧下で濃縮し、3 - ベンジル - 2 - (1 - { [2 - (ジメチルアミノ) - エチル] アミノ } プロピル) - 3 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 4 H - シクロペンタ [d] ピリミジン - 4 - オン (1 - 4) を得た。MS 実測値 355.1、必要値 354.5。

【0192】

30

N - [1 - (3 - ベンジル - 4 - オキソ - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 3 H - シクロペンタ [d] ピリミジン - 2 - イル) プロピル] - 4 - プロモ - N - [2 - (ジメチルアミノ) エチル] ベンズアミド (1 - 5)

3 - ベンジル - 2 - (1 - { [2 - (ジメチルアミノ) エチル] アミノ } プロピル) - 3 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 4 H - シクロペンタ [d] ピリミジン - 4 - オン (1 - 4、.070 g、0.20 ミリモル) を CH₂Cl₂ (1.0 mL) に溶解し、塩化 4 - プロモ - ベンゾイル (0.052 g、0.24 ミリモル) および TEA (0.08 mL、0.59 ミリモル) で連続的に処理した。その反応物を 25 で 1 時間攪拌した。その反応物を CH₂Cl₂ (10 mL) で希釈し、5% NaHCO₃ で洗浄して、MgSO₄ で乾燥させた。有機物を減圧下で濃縮し、調製用薄層クロマトグラフィー (SiO₂、5% MeOH / CH₂Cl₂) に処して N - [1 - (3 - ベンジル - 4 - オキソ - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 3 H - シクロペンタ [d] ピリミジン - 2 - イル) プロピル] - 4 - プロモ - N - [2 - (ジメチルアミノ) エチル] ベンズアミド (1 - 5) を得た。

40

【0193】

¹H NMR (300 MHz、CDCl₃) 7.53 (d、J = 8.2 Hz、2 H)、7.31 (m、5 H)、.12 (d、J = 8.0 Hz、2 H)、5.98 (d、J = 15.6 Hz、1 H)、5.85 (m、1 H)、4.99 (d、J = 15.8 Hz、1 H)、3.36 (m、2 H)、2.90 (m、4 H)、2.10 (m、4 H)、1.87 (s、6 H)、1.80 (m、1 H)、1.63 (m、1 H)、0.62 (m、3 H) ; MS 実測値 537.2、必要値 537.5。

50

【 0 1 9 4 】

上記手順の単純な変形によって下記化合物を調製した。

【 0 1 9 5 】

【表 2】

化合物	構造	名称	LRMS m/z (M+H)
1-6		N-[1-(2-ベンジル-1-オキソ-1, 2, 5, 6, 7, 8-ヘキサヒドロインゾキノリン-3-イル)プロピル]-4-ブロモ-N-[2-(ジメチルアミノ)-エチル]ベンズアミド	LRMS m/z (M+H) 実測値 : 551.4 理論値 : 551.5

10

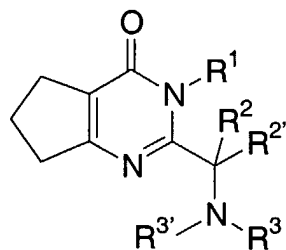
【 0 1 9 6 】

以下に示される本発明の化合物は上記合成方法によって調製することができる。ただし、上述の例において用いられる対応試薬の代わりに適切なアミン、酸塩化物およびフェニルアルデヒドを用いる。

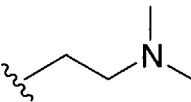
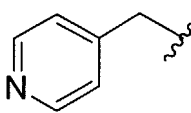
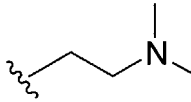
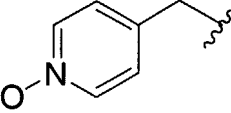
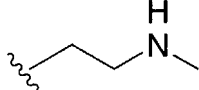
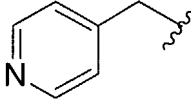
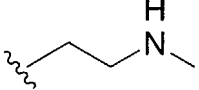
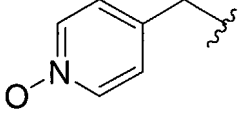
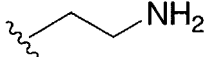
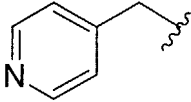
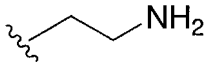
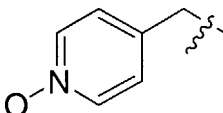
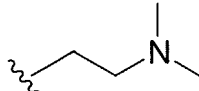
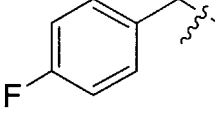
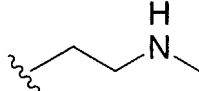
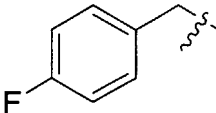
20

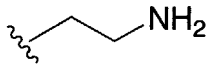
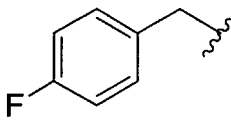
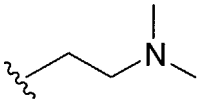
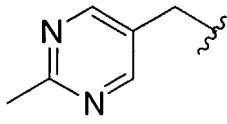
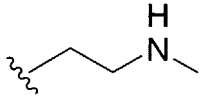
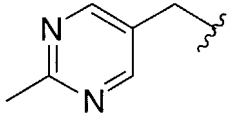
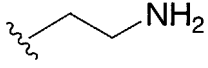
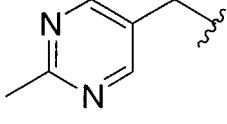
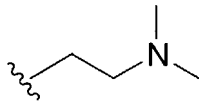
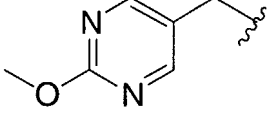
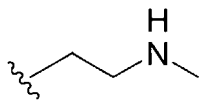
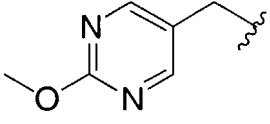
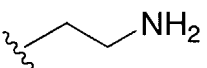
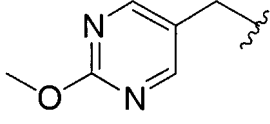
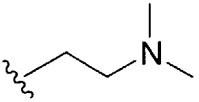
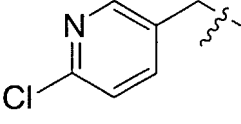
【 0 1 9 7 】

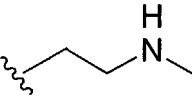
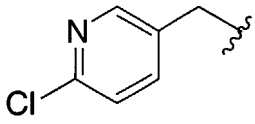
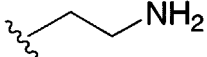
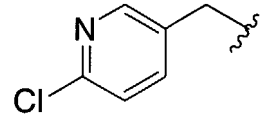
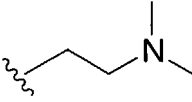
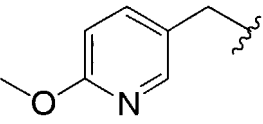
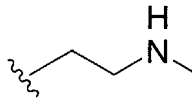
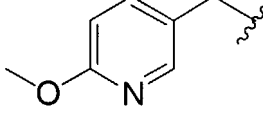
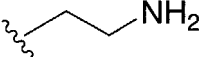
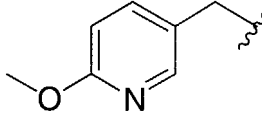
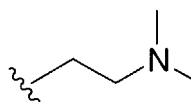
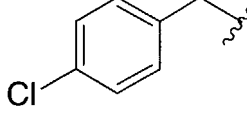
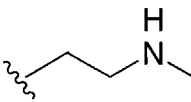
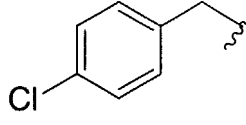
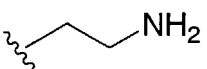
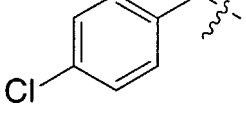
【表 3】

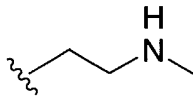
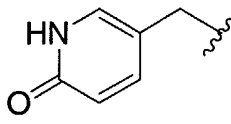
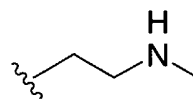
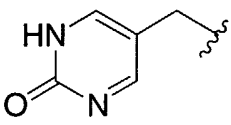
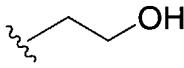
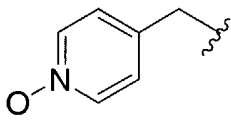
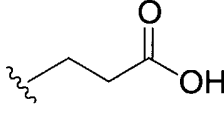
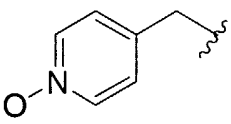
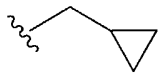
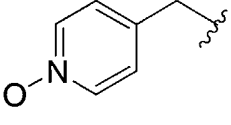

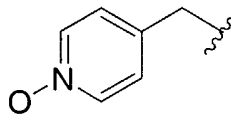
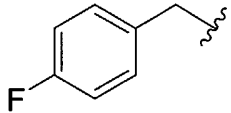
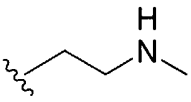
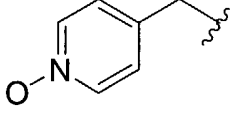
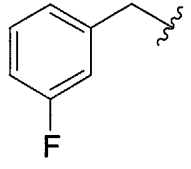
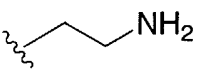
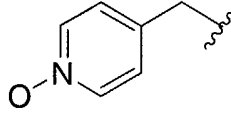


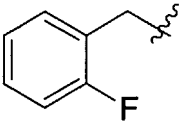
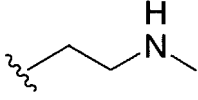
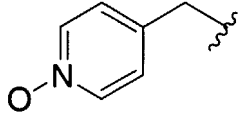
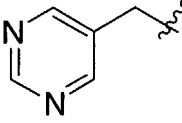
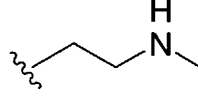
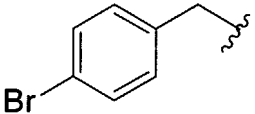
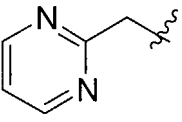
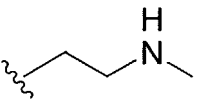
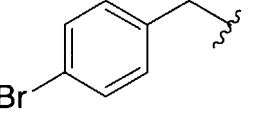
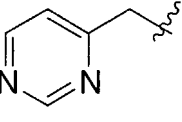
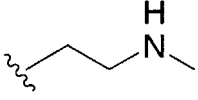
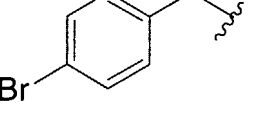
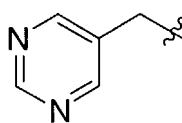
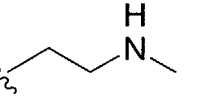
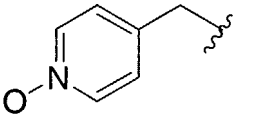
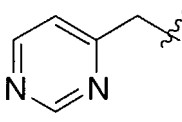
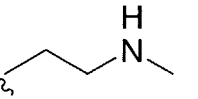
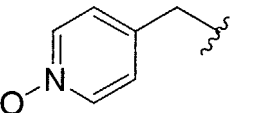
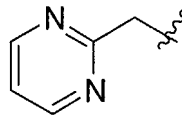
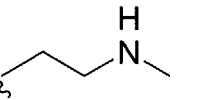
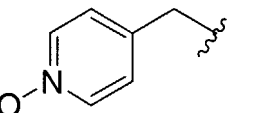
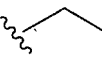
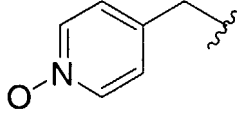
R ¹	R ²	R ^{2'}	R ³	R ^{3'}	
Bn	Et	H			10
Bn	Et	H			20
Bn	Et	H			30
Bn	Et	H			40
Bn	Et	H			50
Bn	Et	H			60

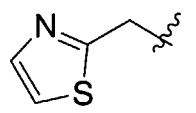
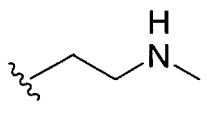
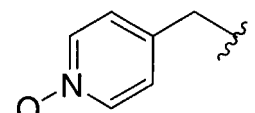
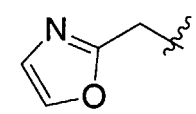
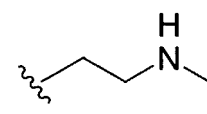
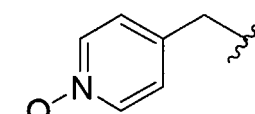
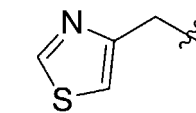
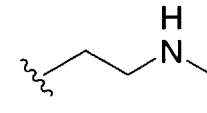
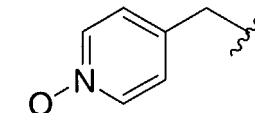
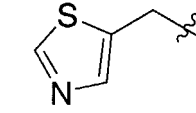
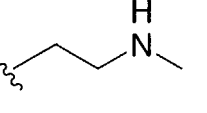
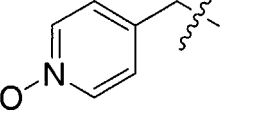
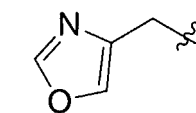
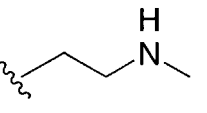
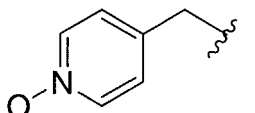
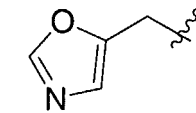
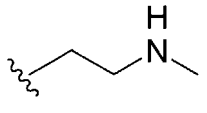
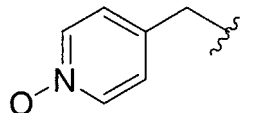
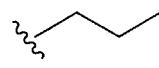
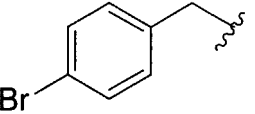
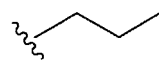
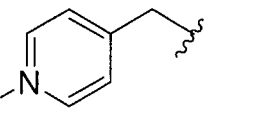
R ¹	R ²	R ^{2'}	R ³	R ^{3'}	
Bn	Et	H			
Bn	Et	H			10
Bn	Et	H			
Bn	Et	H			20
Bn	Et	H			
Bn	Et	H			30
Bn	Et	H			
Bn	Et	H			40

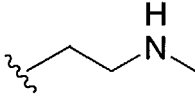
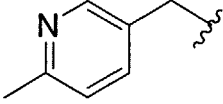
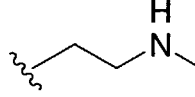
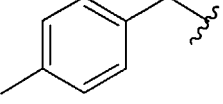
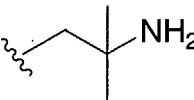
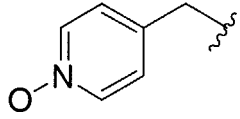
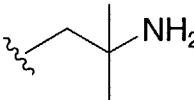
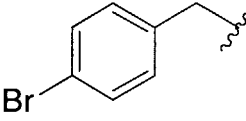
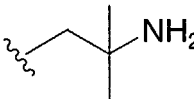
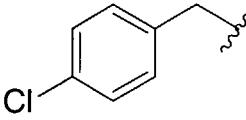
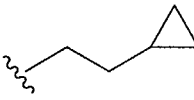
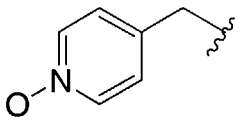
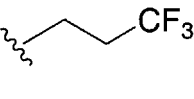
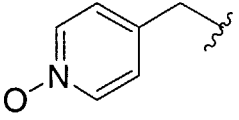
R ¹	R ²	R ^{2'}	R ³	R ^{3'}	
Bn	Et	H			
Bn	Et	H			10
Bn	Et	H			
Bn	Et	H			20
Bn	Et	H			
Bn	Et	H			30
Bn	Et	H			
Bn	Et	H			40

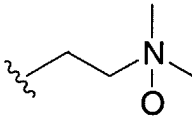
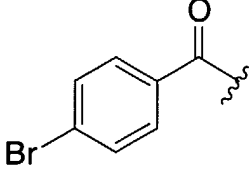
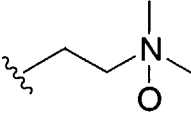
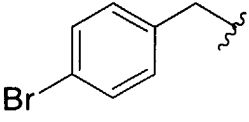
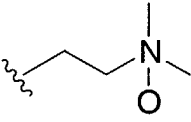
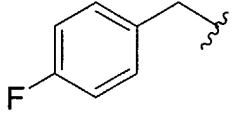
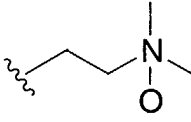
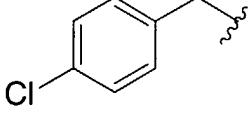
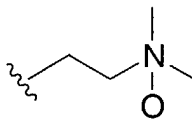
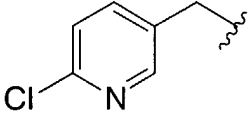
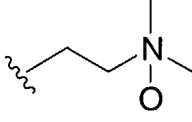
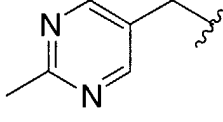
R ¹	R ²	R ^{2'}	R ³	R ^{3'}	
Bn	Et	H			
Bn	Et	H			10
Bn	Et	H			
Bn	Et	H			20
Bn	Et	H			
Bn	Et	H			30
Bn	Et	H			
Bn	Et	H			40

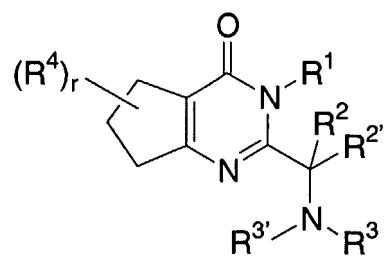
R ¹	R ²	R ^{2'}	R ³	R ^{3'}	
Bn	Et	H			
Bn	Et	H			10
Bn	Et	H			
Bn	Et	H			20
Bn	Et	H			
Bn	Et	H			30
	Et	H			
	Et	H			40

R ¹	R ²	R ^{2'}	R ³	R ³	
	Et	H			
	Et	H			10
	Et	H			
	Et	H			20
	Et	H			
	Et	H			30
	Et	H			
Bn	Et	H			40

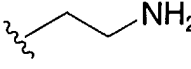
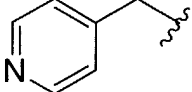
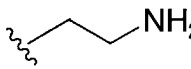
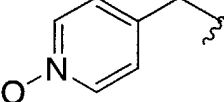
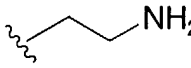
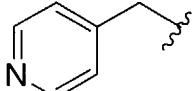
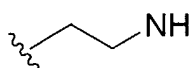
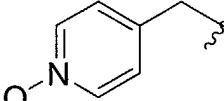
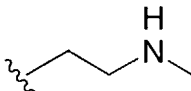
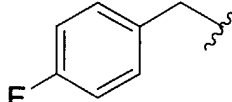
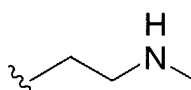
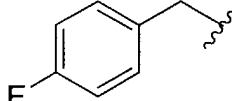
R ¹	R ²	R ^{2'}	R ³	R ^{3'}	
	Et	H			
	Et	H			10
	Et	H			
	Et	H			20
	Et	H			
	Et	H			30
Bn	Et	H			
Bn	Et	H			

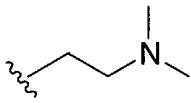
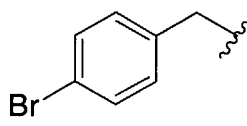
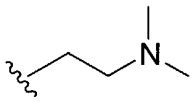
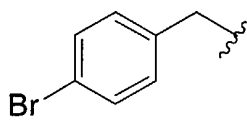
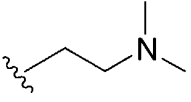
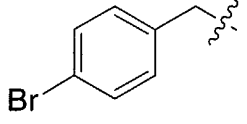
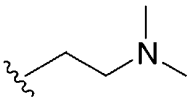
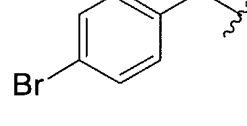
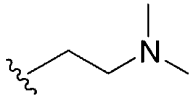
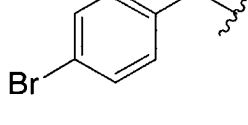
R^1	R^2	$R^{2'}$	R^3	$R^{3'}$	
Bn	Et	H			
Bn	Et	H			10
Bn	Et	H			
Bn	Et	H			20
Bn	Et	H			
Bn	Et	H			30
Bn	Et	H			

R ¹	R ²	R ^{2'}	R ³	R ^{3'}	
Bn	Et	H			
Bn	Et	H			10
Bn	Et	H			
Bn	Et	H			20
Bn	Et	H			30
Bn	Et	H			



R ¹	R ²	R ^{2'}	R ³	R ^{3'}	(R ⁴) _r	
Bn	Et	H			6-Cl	10
Bn	Et	H			6-Cl	20
Bn	Et	H			7-Cl	
Bn	Et	H			7-Cl	30
Bn	Et	H			6-Cl	
Bn	Et	H			6-Cl	40

R^1	R^2	$R^{2'}$	R^3	$R^{3'}$	$(R^4)_r$	
Bn	Et	H			6-Cl	
Bn	Et	H			6-Cl	10
Bn	Et	H			7-Cl	
Bn	Et	H			7-Cl	20
Bn	Et	H			6-Cl	
Bn	Et	H			7-Cl	30

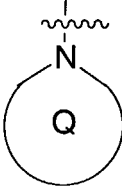
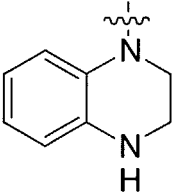

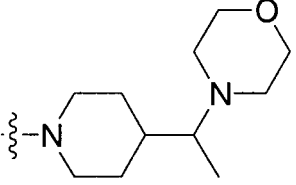
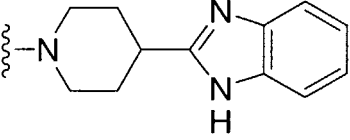
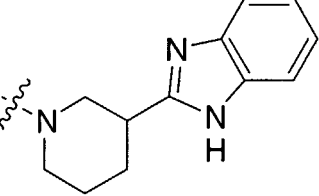
R^1	R^2	$R^{2'}$	R^3	$R^{3'}$	$(R^4)_r$	
Bn	Et	H			7-Me	10
Bn	Et	H			6-Me	
Bn	Et	H			6, 7-ジヒドロキシ	20
Bn	Et	H			7-アミノ- 6-ヒドロキシ	
Bn	Et	H			6-メチル- 7-アミノ	30

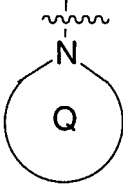
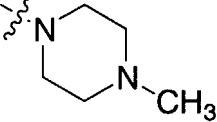
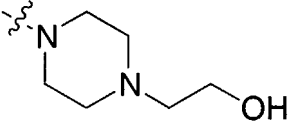
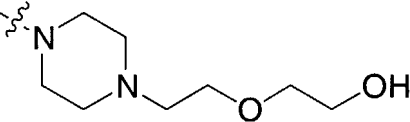
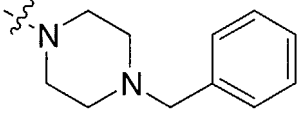
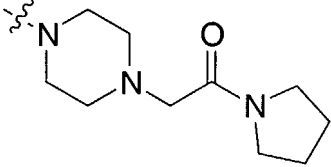
【0198】

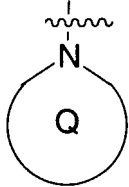
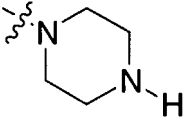
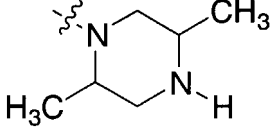
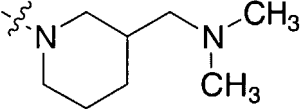
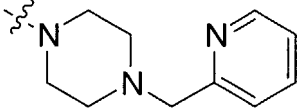
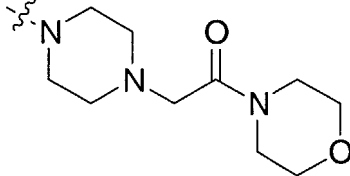
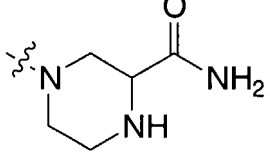
以下に示される本発明の化合物は上記合成方法によって調製することができるが、上述の例において用いられるN,N-ジメチルエチレンジアミンの代わりに適切な環状アミンを用いる。

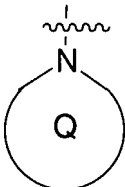
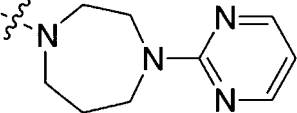
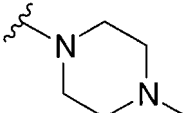
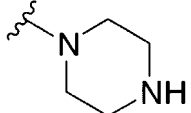
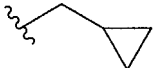
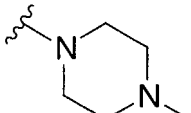
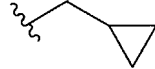
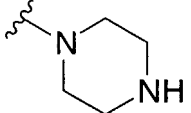

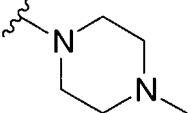
【0199】

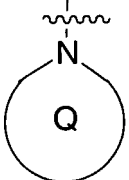
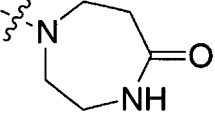
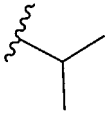
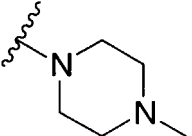
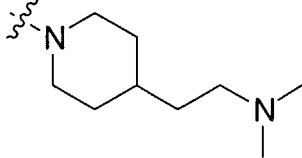
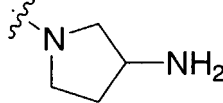
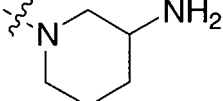
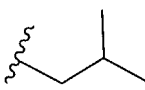
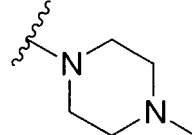
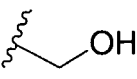
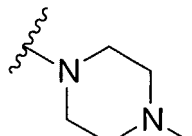
【表 4】

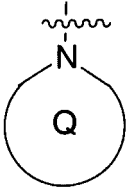
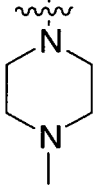
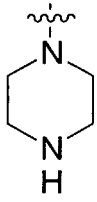
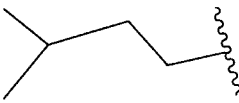
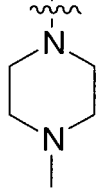
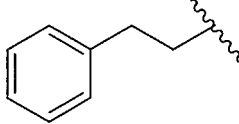
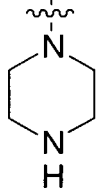

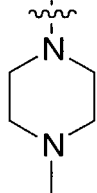
R ¹	R ²	R ⁴		10
Bn	Et	H		20
Bn	Et	H		
Bn	Et	H		
Bn	Et	H		30
Bn	Et	H		40

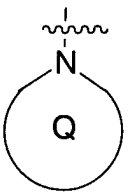
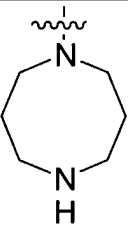
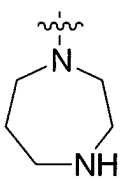
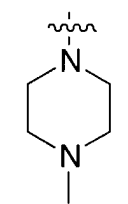
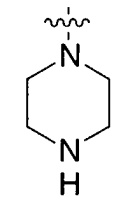
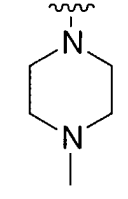
R^1	R^2	R^4		
Bn	Et	H		10
Bn	Et	H		
Bn	Et	H		20
Bn	Et	H		
Bn	Et	H		30

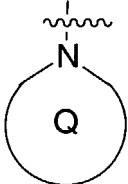
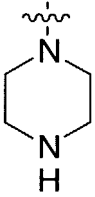
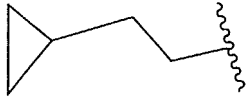
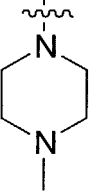
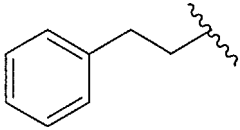
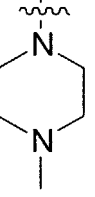
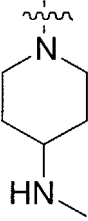
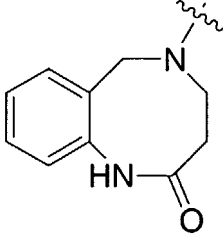
R^1	R^2	R^4		
Bn	Et	H		10
Bn	Et	H		
Bn	Et	H		20
Bn	Et	H		
Bn	Et	H		30
Bn	Et	H		

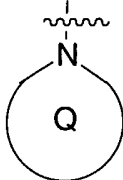
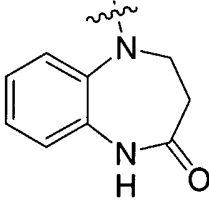
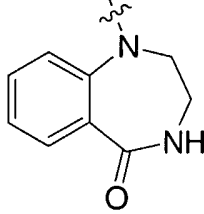
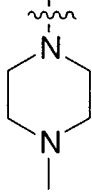
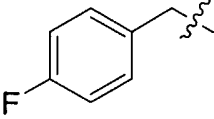
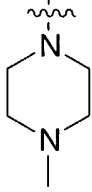
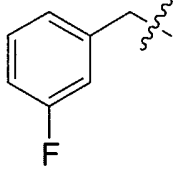
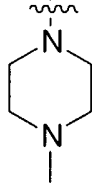
R^1	R^2	R^4		
Bn	Et	H		10
Bn	Et	6-Cl		
Bn	Et	6-Cl		20
Bn		H		30
Bn		H		
Bn		H		40

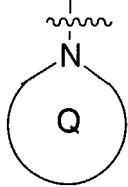
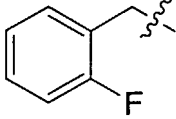
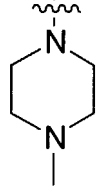
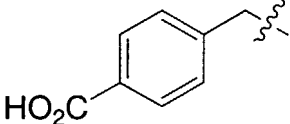
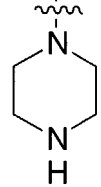
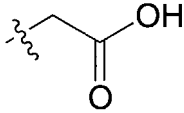
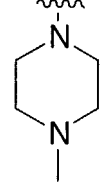
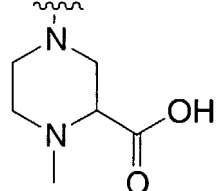
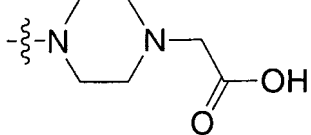
R^1	R^2	R^4		
Bn	Et	H		10
Bn		H		
Bn	Et	H		20
Bn	Et	H		
Bn	Et	H		
Bn		H		30
Bn		H		40

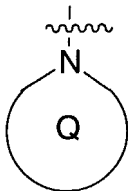
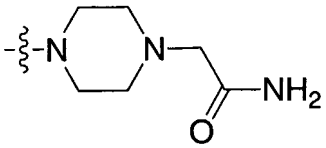
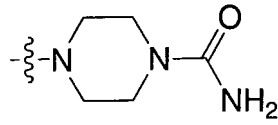
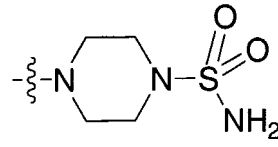
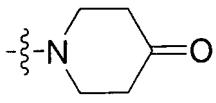
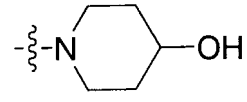
R^1	R^2	R^4		
Bn	Et	6-F		10
Bn	Et	6-F		
	Et	H		20
	Et	H		
	Et	H		30

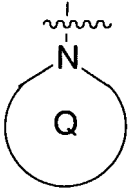
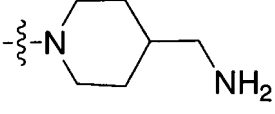
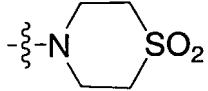
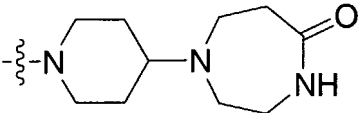
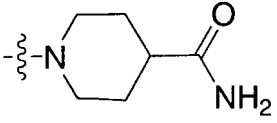
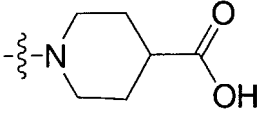
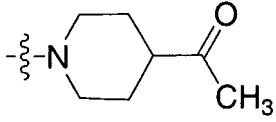
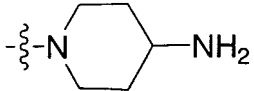
R^1	R^2	R^4		
Bn	Et	H		10
Bn	Et	H		
Bn	Pr	H		20
Bn	Et	7-F		
Bn	Et	7-Cl		30

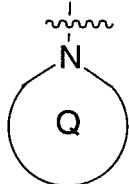
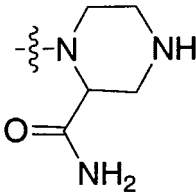
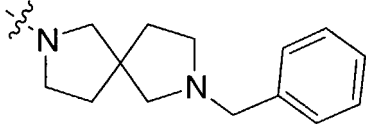
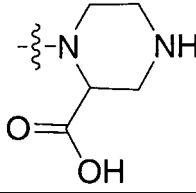
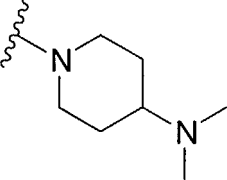
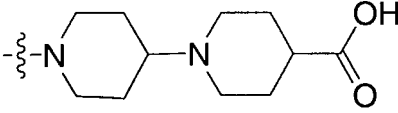
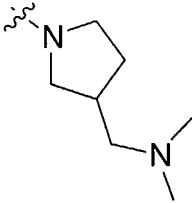
R^1	R^2	R^4		
Bn	Et	7-Cl		10
	Et	H		
	Pr	H		20
Bn	Et	H		30
Bn	Et	H		

R^1	R^2	R^4		
Bn	Et	H		10
Bn	Et	H		
Bn	Et	5-F		20
	Et	H		
	Et	H		30

R^1	R^2	R^4		
	Et	H		10
	Et	H		
Bn		H		20
Bn	Et	H		
Bn	Et	H		30

R^1	R^2	R^4		
Bn	Et	H		10
Bn	Et	H		
Bn	Et	H		20
Bn	Et	H		
Bn	Et	H		

R^1	R^2	R^4		
Bn	Et	H		10
Bn	Et	H		10
Bn	Et	H		
Bn	Et	H		20
Bn	Et	H		
Bn	Et	H		
Bn	Et	H		30

R^1	R^2	R^4		
Bn	Et	H		10
Bn	Et	H		
Bn	Et	H		20
Bn	Et	H		
Bn	Et	H		
Bn	Et	H		30

フロントページの続き

(51)Int.Cl.

F I

C 0 7 D 403/14	(2006.01)	C 0 7 D 403/14
C 0 7 D 413/14	(2006.01)	C 0 7 D 413/14
C 0 7 D 417/14	(2006.01)	C 0 7 D 417/14
C 0 7 D 487/10	(2006.01)	C 0 7 D 487/10

(74)代理人 100103920

弁理士 大崎 勝真

(74)代理人 100124855

弁理士 坪倉 道明

(72)発明者 フラリー, マーク・イー

アメリカ合衆国、ニュー・ジャージー・07065-0907、ローウエイ、イースト・リンカーン・アベニュー・126

(72)発明者 ガルバッチョ, ロバート・エム

アメリカ合衆国、ニュー・ジャージー・07065-0907、ローウエイ、イースト・リンカーン・アベニュー・126

審査官 大野 晃

(56)参考文献 国際公開第01/030768(WO, A1)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C07D 239/70
C07D 401/06
C07D 401/12
C07D 401/14
C07D 403/06
C07D 403/14
C07D 413/14
C07D 417/14
C07D 487/10
CAplus(STN)
REGISTRY(STN)