

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2008-510770

(P2008-510770A)

(43) 公表日 平成20年4月10日(2008.4.10)

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
C07D 475/00 (2006.01)	C07D 475/00 CSP	4C050
A61K 31/5377 (2006.01)	A61K 31/5377	4C086
A61K 31/519 (2006.01)	A61K 31/519	
C07D 491/08 (2006.01)	C07D 491/08	
A61K 31/5386 (2006.01)	A61K 31/5386	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 51 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2007-528833 (P2007-528833)
 (86) (22) 出願日 平成17年8月19日 (2005. 8. 19)
 (85) 翻訳文提出日 平成19年2月26日 (2007. 2. 26)
 (86) 国際出願番号 PCT/EP2005/054096
 (87) 国際公開番号 W02006/021547
 (87) 国際公開日 平成18年3月2日 (2006. 3. 2)
 (31) 優先権主張番号 04020291.3
 (32) 優先日 平成16年8月26日 (2004. 8. 26)
 (33) 優先権主張国 欧州特許庁 (EP)

(71) 出願人 503385923
 ベーリンガー インゲルハイム インター
 ナショナル ゲゼルシャフト ミット ベ
 シュレンクテル ハフツング
 ドイツ連邦共和国 55216 インゲル
 ハイム ビンガー シュトラーセ 173
 (74) 代理人 100082005
 弁理士 熊倉 禎男
 (74) 代理人 100084009
 弁理士 小川 信夫
 (74) 代理人 100084663
 弁理士 箱田 篤
 (74) 代理人 100093300
 弁理士 浅井 賢治

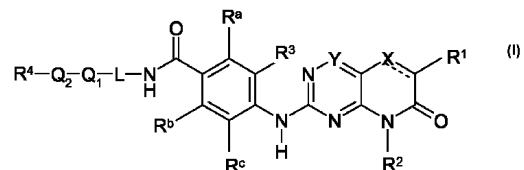
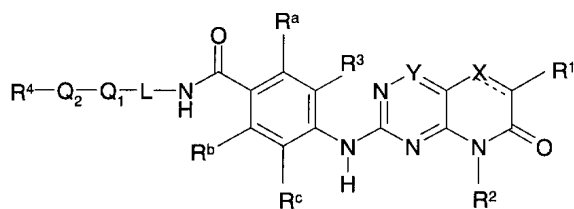
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 PLK阻害剤としての新規プテリジノン

(57) 【要約】

本発明は、L、Q₁、Q₂、X、Y、R^a、R^b、R^c、R¹、R²、R³及びR⁴が、請求項1に定義される一般式(1)の化合物に関する。前記化合物は、過剰な又は異常な細胞増殖を特徴とする疾患の治療に適切である。また、前記特性を有する薬剤を製造するための前記化合物の使用を開示する。

【化1】

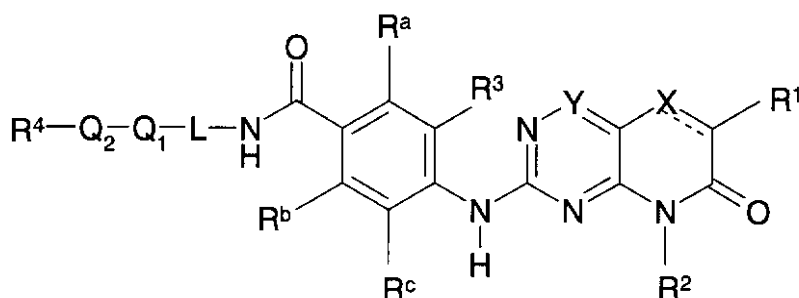


【特許請求の範囲】

【請求項 1】

一般式(1)の化合物、又はそれらの互変体、ラセミ化合物、光学異性体、ジアステレオマー及び混合物、或いはそれらの薬理的に許容可能な酸付加塩：

【化 1】



10

(1)

(式中、点線は、任意の結合を示し、

X及びCR¹が二重結合により結合している場合、XはN又はC-R^eを示し、又は

X-CR¹が単結合により結合している場合、Xは-N-R^dを示し、

20

Yは、N又はCHを示し、

R¹は、水素、ハロゲン、=O、-OR⁵、-C(=O)R⁶、-C(=O)NR⁵R⁶、-NR⁵R⁶、-NR⁵C(=O)R⁶、-NR⁵SO₂R⁶、-N=CR⁵R⁶、-SR⁵、-SOR⁵、-SO₂R⁵、-SO₂NR⁵R⁶又は偽ハロゲンであるか、又は

C₁₋₆アルキル、C₂₋₆アルケニル、C₂₋₆アルキニル、C₃₋₆シクロアルキル、アリール、ヘテロシクリル及びヘテロアリールより選択される一置換又は多置換されていてもよい基を示し、ここで、置換基は同一でも異なってもよく、ハロゲン、-NO₂、-OR⁵、-C(=O)R⁵、-C(=O)OR⁵、-C(=O)NR⁵R⁶、-NR⁵R⁶、-NR⁵C(=O)R⁶、-NR⁵C(=O)OR⁶、-NR⁵C(=O)NR⁶R⁷、-NR⁵SO₂R⁶、-N=CR⁵R⁶、-SR⁵、-SOR⁵、-SO₂R⁵、-SO₂NR⁵R⁶、-NR⁵SO₂NR⁶R⁷、-OSO₂NR⁵R⁶又は偽ハロゲンであり、但し、X及びCR¹が単結合により結合している場合にR¹は=Oであってもよく；

30

R²は、水素又はC₁₋₆アルキル、C₂₋₆アルケニル、C₂₋₆アルキニル、C₃₋₆シクロアルキル、アリール、ヘテロシクリル及びヘテロアリールより選択される、一置換又は多置換されていてもよい基を示し、ここで、置換基は同一でも異なってもよく、ハロゲン、-NO₂、-OR⁵、-C(=O)R⁵、-C(=O)OR⁵、-C(=O)NR⁵R⁶、-NR⁵R⁶、-NR⁵C(=O)R⁶、-NR⁵C(=O)OR⁶、-NR⁵C(=O)NR⁶R⁷、-NR⁵SO₂R⁶、-N=CR⁵R⁶、-SR⁵、-SOR⁵、-SO₂R⁵、-SO₂NR⁵R⁶、-NR⁵SO₂NR⁶R⁷、-OSO₂NR⁵R⁶及び偽ハロゲンより選択され；

R³は、水素、ハロゲン、-OR⁵、-C(=O)R⁵、-C(=O)NR⁵R⁶、-NR⁵R⁶、-NR⁵C(=O)R⁶、-NR⁵SO₂R⁶、-N=CR⁵R⁶、-SR⁵、-SOR⁵、SO₂R⁵、-SO₂NR⁵R⁶及び偽ハロゲンより選択される基であるか、又は

40

C₁₋₆アルキル、C₂₋₆アルケニル、C₂₋₆アルキニル、C₃₋₆シクロアルキル、アリール、ヘテロシクリル及びヘテロアリールより選択される、一置換又は多置換されていてもよい基を示し、ここで、置換基は同一でも異なってもよく。ハロゲン、-NO₂、-OR⁵、-C(=O)R⁵、-C(=O)OR⁵、-C(=O)NR⁵R⁶、-NR⁵R⁶、-NR⁵C(=O)R⁶、-NR⁵C(=O)OR⁶、-NR⁵C(=O)NR⁶R⁷、-NR⁵SO₂R⁶、-N=CR⁵R⁶、-SR⁵、-SOR⁵、-SO₂R⁵、-SO₂NR⁵R⁶、-NR⁵SO₂NR⁶R⁷、-OSO₂NR⁵R⁶及び偽ハロゲンより選択され；

Lは、結合であるか又は一置換又は多置換されていてもよいC₁₋₁₆アルキル、C₂₋₁₆ア

50

ルケニル及びC₂₋₁₆アルキニルより選択される基を示し、ここで、置換基は同一でも異な
 っていてよく、ハロゲン、-NO₂、-OR⁵、-C(=O)R⁵、-C(=O)OR⁵、
 -C(=O)NR⁵R⁶、-NR⁵R⁶、-NR⁵C(=O)R⁶、-NR⁵C(=O)OR⁶、
 -NR⁵C(=O)NR⁶R⁷、-NR⁵SO₂R⁶、-N=CR⁵R⁶、-SR⁵、-SOR⁵、
 -SO₂R⁵、-SO₂NR⁵R⁶、-NR⁵SO₂NR⁶R⁷、-OSO₂NR⁵R⁶及び偽ハロゲン
 より選択され；

Q₁及びQ₂は、互いに各々独立して、結合を示すか又は一置換又は多置換されていても
 よいC₁₋₁₆アルキル、C₂₋₁₆アルケニル、C₂₋₁₆アルキニル、C₃₋₁₀シクロアルキル、ア
 リール、ヘテロシクリル及びヘテロアリールより選択される基を示し、ここで、置換基は
 同一でも異なっていてよく、ハロゲン、-NO₂、R⁵、-OR⁵、-C(=O)R⁵、
 -C(=O)OR⁵、-C(=O)NR⁵R⁶、-NR⁵R⁶、-NR⁵C(=O)R⁶、-NR⁵
 C(=O)OR⁶、-NR⁵C(=O)NR⁶R⁷、-NR⁵SO₂R⁶、-N=CR⁵R⁶、-
 SR⁵、-SOR⁵、-SO₂R⁵、-SO₂NR⁵R⁶、-NR⁵SO₂NR⁶R⁷、-OSO₂N
 R⁵R⁶及び偽ハロゲンより選択され；

R⁴は、水素であるか又はC₁₋₁₆アルキル、C₂₋₁₆アルケニル、C₂₋₁₆アルキニル、C<sub>3-
 10</sub>シクロアルキル、アリール、ヘテロシクリル及びヘテロアリールより選択される一置
 換又は多置換されていてもよい基を示し、ここで、置換基は同一でも異なっていてよく
 、-NO₂、R⁵、-OR⁵、-C(=O)R⁵、-C(=O)OR⁵、-C(=O)NR⁵R⁶、
 -NR⁵R⁶、-NR⁵C(=O)R⁶、-NR⁵C(=O)OR⁶、-NR⁵C(=O)N
 R⁶R⁷、-NR⁵SO₂R⁶、-N=CR⁵R⁶、-SR⁵、-SOR⁵、-SO₂R⁵、-SO₂
 NR⁵R⁶、-NR⁵SO₂NR⁶R⁷、-OSO₂NR⁵R⁶及び偽ハロゲンより選択され；

R^a、R^b、R^cは、互いに各々独立して、水素、ハロゲン、-NO₂、-OR⁵、-C(=O)
 R⁵、-C(=O)OR⁵、-C(=O)NR⁵R⁶、-NR⁵R⁶、-NR⁵C(=O)
 R⁶、-NR⁵C(=O)OR⁶、-NR⁵C(=O)NR⁶R⁷、-NR⁵SO₂R⁶、-N
 =CR⁵R⁶、-SR⁵、-SOR⁵、-SO₂R⁵、-SO₂NR⁵R⁶、-NR⁵SO₂NR⁶R⁷、
 -OSO₂NR⁵R⁶及び偽ハロゲンより選択される基であるか；又は

C₁₋₆アルキル、C₂₋₆アルケニル、C₂₋₆アルキニル、C₃₋₆シクロアルキル、アリール
 、ヘテロシクリル及びヘテロアリールより選択される、一置換又は多置換されていてもよ
 い基を示し、ここで、置換基は同一でも異なっていてよく、ハロゲン、-NO₂、-O
 R⁵、-C(=O)R⁵、-C(=O)OR⁵、-C(=O)NR⁵R⁶、-NR⁵R⁶、-N
 R⁵C(=O)R⁶、-NR⁵C(=O)OR⁶、-NR⁵C(=O)NR⁶R⁷、-NR⁵SO
 2R⁶、-N=CR⁵R⁶、-SR⁵、-SOR⁵、-SO₂R⁵、-SO₂NR⁵R⁶、-NR⁵S
 O₂NR⁶R⁷、-OSO₂NR⁵R⁶及び偽ハロゲン及び偽ハロゲンより選択され；

R^dは、水素であるか又は一置換又は多置換されていてもよいC₁₋₆アルキル、C₂₋₆ア
 ルケニル、C₂₋₆アルキニル、C₃₋₆シクロアルキル、アリール、ヘテロシクリル及びヘテ
 ロアリールより選択される基を示し、ここで、置換基は同一でも異なっていてよく、ハ
 ロゲン、-NO₂、-OR⁵、-C(=O)R⁵、-C(=O)OR⁵、-C(=O)NR⁵
 R⁶、-NR⁵R⁶、-NR⁵C(=O)R⁶、-NR⁵C(=O)OR⁶、-NR⁵C(=O)
 NR⁶R⁷、-NR⁵SO₂R⁶、-N=CR⁵R⁶、-SR⁵、-SOR⁵、-SO₂R⁵、-S
 O₂NR⁵R⁶、-NR⁵SO₂NR⁶R⁷、-OSO₂NR⁵R⁶及び偽ハロゲンより選択され；

R^eは、水素、ハロゲン、偽ハロゲンより選択される基であるか、又は

C₁₋₆アルキル、C₂₋₆アルケニル、C₂₋₆アルキニル、C₃₋₆シクロアルキル、アリール
 、ヘテロシクリル及びヘテロアリールより選択される一置換又は多置換されていてもよ
 い基を示し、ここで、置換基は同一でも異なっていてよく、ハロゲン、-NO₂、-OR⁵
 、-C(=O)R⁵、-C(=O)OR⁵、-C(=O)NR⁵R⁶、-NR⁵R⁶、-NR⁵
 C(=O)R⁶、-NR⁵C(=O)OR⁶、-NR⁵C(=O)NR⁶R⁷、-NR⁵SO₂R⁶、
 -N=CR⁵R⁶、-SR⁵、-SOR⁵、-SO₂R⁵、-SO₂NR⁵R⁶、-NR⁵SO₂
 NR⁶R⁷、-OSO₂NR⁵R⁶及び偽ハロゲンより選択され；

R⁵、R⁶及びR⁷は、互いに各々独立して、水素又は一置換又は多置換されていてもよ
 いC₁₋₅アルキル、C₂₋₅アルケニル、C₂₋₅アルキニル、C₃₋₁₀シクロアルキル、アリー

10

20

30

40

50

ル、ヘテロシクリル及びヘテロアリールより選択される基を示し、ここで、置換基は同一でも異なってもよく、 C_{3-10} シクロアルキル、アリール、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、ハロゲン、 $-NO_2$ 、 $-OR^8$ 、 $-C(=O)R^8$ 、 $-C(=O)OR^8$ 、 $-C(=O)NR^8R^9$ 、 $-NR^8R^9$ 、 $-NR^8C(=O)R^9$ 、 $-NR^8C(=O)OR^9$ 、 $-NR^8C(=O)NR^9R^{10}$ 、 $-NR^8C(=O)ONR^9R^{10}$ 、 $-NR^8SO_2R^9$ 、 $-N=CR^8R^9$ 、 $-SR^8$ 、 $-SOR^8$ 、 $-SO_2R^8$ 、 $-SO_2NR^8R^9$ 、 $-NR^8SO_2NR^9R^{10}$ 、 $-OSO_2NR^8R^9$ 及び偽ハロゲンより選択され；

R^8 、 R^9 及び R^{10} は、互いに各々独立して、水素であるか又は置換されていてもよい C_{1-8} アルキル、 C_{2-8} アルケニル、 C_{2-8} アルキニル、 C_{3-10} シクロアルキル、アリール、ヘテロシクリル及びヘテロアリールより選択される基を示し、ここで、置換基は同一でも異なってもよく、ハロゲン、 $-NH_2$ 、 $-OH$ 及び偽ハロゲンより選択される)。

10

【請求項 2】

Y が、CH を示す請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 3】

R^c が、水素、 $-F$ 、 $-Cl$ 、メチル及びエチルより選択される基を示す請求項 1 又は 2 に記載の化合物。

【請求項 4】

R^a 及び R^b が、互いに各々独立して、水素であるか又はフッ素；又は C_{1-2} アルキル、 C_2 アルケニル、 C_2 アルキニル、 C_{3-6} シクロアルキル、アリール、ヘテロシクリル及びヘテロアリールより選択される、一置換又は多置換されていてもよい基を示し、ここで、置換基が同一でも異なってもよく、水素、ハロゲン、 $-NO_2$ 、 $-OR^4$ 、 $-C(=O)R^4$ 、 $-C(=O)OR^4$ 、 $-C(=O)NR^4R^5$ 、 $-NR^4R^5$ 、 $-NR^4C(=O)R^5$ 、 $-NR^4C(=O)OR^5$ 、 $-NR^4C(=O)NR^5R^6$ 、 $-NR^4SO_2R^5$ 、 $-N=CR^4R^5$ 、 $-SR^4$ 、 $-SOR^5$ 、 $-SO_2R^4$ 、 $-SO_2NR^4R^5$ 、 $-NR^4$ 、 $-SO_2NR^4R^5$ 、 $-OSO_2NR^4R^5$ 及び偽ハロゲンより選択される請求項 1 ~ 3 のいずれか 1 項に記載の化合物。

20

【請求項 5】

R^a 及び R^b が、互いに各々独立して、水素又はフッ素を示す請求項 1 ~ 4 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 6】

R^2 が、イソプロピル又はシクロペンチルを示す請求項 1 ~ 5 のいずれか 1 項に記載の化合物。

30

【請求項 7】

医薬組成物として使用するための、請求項 1 ~ 6 のいずれか 1 項に記載の式 (1) の化合物。

【請求項 8】

増殖阻害作用を有する医薬組成物として使用するための、請求項 1 ~ 6 のいずれか 1 項に記載の式 (1) の化合物。

【請求項 9】

癌、細菌及びウイルス感染、炎症及び自己免疫疾患、化学療法により誘導される脱毛症及び粘膜炎、循環器疾患、腎臓疾患、並びに慢性及び急性の神経変性疾患から選択される疾患の治療用及び / 又は予防用医薬組成物を製造するための、請求項 1 ~ 6 のいずれか 1 項に記載の式 (1) の化合物の使用。

40

【請求項 10】

ポロ様キナーゼ阻害用医薬組成物を製造するための、請求項 1 ~ 6 のいずれか 1 項に記載の式 (1) の化合物の使用。

【請求項 11】

ポロ様キナーゼが、PLKIである請求項 10 に記載の使用。

【請求項 12】

ポロ様キナーゼの過剰発現に基づく腫瘍疾患の治療用及び / 又は予防用医薬組成物を製

50

造するための式(1)の化合物の使用。

【請求項13】

癌、細菌及びウイルス感染、炎症及び自己免疫疾患、化学療法により誘導される脱毛症及び粘膜炎、循環器疾患、腎臓疾患、並びに慢性及び急性の神経変性疾患から選択される疾患の治療用及び/又は予防方法であって、請求項1～6のいずれか1項に記載の式(I)の化合物の有効量を患者に投与することを特徴とする方法。

【請求項14】

場合により慣用の賦形剤及び/又は担体と共に、活性物質として、請求項1～6のいずれか1項に記載の一般式(I)の化合物の一以上を含む医薬製剤。

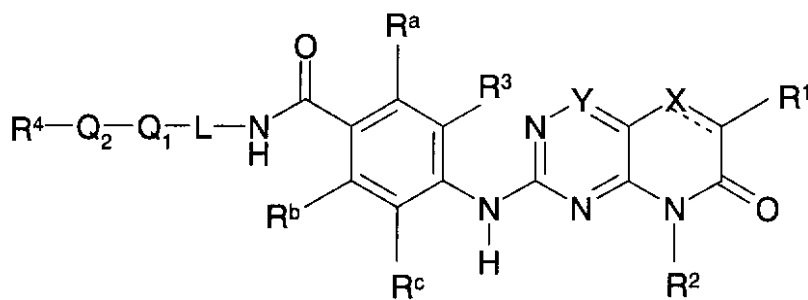
【発明の詳細な説明】

【発明の詳細な説明】

【0001】

本発明は、一般式(1)：

【化1】



(1)

の新規プテリジノン(基L、 Q_1 、 Q_2 、X、Y、 R^a 、 R^b 、 R^c 、 R^1 、 R^2 、 R^3 及び R^4 は、特許請求の範囲及び発明の詳細な説明に定義したとおりである)、それらの異性体、これらのプテリジノンの製造方法及び医薬組成物としてのそれらの使用に関する。

【0002】

発明の背景

腫瘍細胞は、身体が全体的に又は部分的に制御したり調整したりできず、その特徴は増殖が制御されていないことである。これは、一方では制御タンパク質、例えば R^b 、p16、p21及びp53が失われているためであり、他方ではいわゆる細胞周期促進剤、サイクリン依存キナーゼ(CDK's)が活性化されているためである。

更に、タンパク質キナーゼオーロラBは、有糸分裂内への初期段階で必須の役割を果たすと説明されている。オーロラBは、セリン10でヒストンH3をリン酸化し、染色凝縮を開始する(Hsu et al.2000、Cell 102:279-91)。しかしながら、G2/M相における特定の細胞周期の停止を、例えば特定のホスファターゼ例えばCdc25Cを阻害することにより開始することができる(Russell及びNurse 1986、Cell 45:145-53)。欠損Cdc25遺伝子を有する酵母がG2相において停止する一方、Cdc25の過剰発現は、有糸分裂相内で早期入口に至る(Russell及びNurse、1987、Cell 49:559-67)。更に、G2/M相における停止はまた、特定のモータータンパク、いわゆるキナーゼ例えばEg5(Mayer et al.1999、Science 286:971-4)の阻害により、又は微小細管安定又は不安定剤(例えばコルヒチン、タクソール、エトポシド、ビンブラスチン、ビンクリスチン)(Schiff及びHorwitz 1980、Proc Natl Acad Sci USA 77:1561-5)により開始することができる。

【0003】

サイクリン依存及びオーロラキナーゼいわゆるポロ様キナーゼに加えて、セリン/トレオニンキナーゼの小ファミリーはまた、真核細胞周期の制御において重要な役割を果たす。これまでに、ポロ様キナーゼPLK-1、PLK-2、PLK-3及びPLK-4は、

10

20

30

40

50

文献に説明されている。PLK-1は、特に、有糸分裂の制御において中心的役割を果たすと示されている。PLK-1は、後期促進複合体の活性化のためと同様に、ホスファターゼCdc25Cの活性化のための、中心体の成熟に参与する(Glover et al.1998、Genes Dev.12:3777-87;Qian et al.2001、Mol Biol Cell.12:1791-9)。PLK-1抗体を注入すると、非形質転換細胞においてG2が停止する一方、腫瘍細胞は、有糸分裂相の間に停止する(Lane及びNigg 1996、J Cell Biol.135:1701-13)。PLK-1の過剰発現は、種々のタイプの腫瘍、例えば非小細胞肺癌、プレート上皮癌、胸及び結腸直腸癌において説明されている(Wolf et al.1997、Oncogene 14:543-549;Knecht et al.1999、Cancer Res.59:2794-2797;Wolf et al.2000、Pathol.Res.Pract.196:753-759;Takahashi et al.2003、Cancer Sci.94:148-52)。従って、タンパク質のこの分類はまた、増殖性疾患において治療的介入のための課題の興味深い点を表す(Liu及びErikson 2003、Proc Natl Acad Sci USA 100:5789-5794)。

10

プテリジノン誘導体は、増殖阻害作用を有する活性物質として先行技術から知られている。WO 01/019825及びWO 03/020722には、腫瘍疾患を治療するためにプテリジノン誘導体を使用することが記載されている。

多くのタイプの腫瘍の耐性は、腫瘍と戦う新薬を開発することを要求するものである。本発明の目的は、従って、増殖阻害作用を有する新規化合物を提供することである。

【0004】

発明の詳細な記載

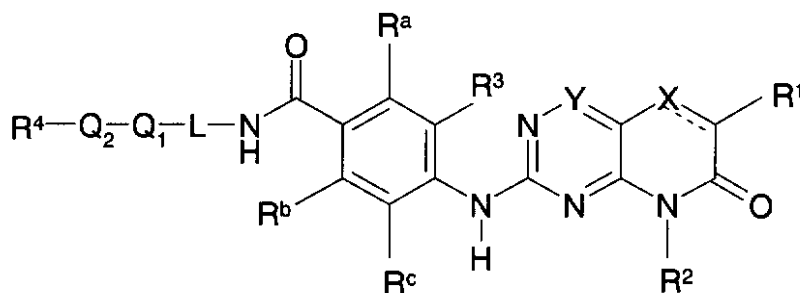
驚くべきことに、一般式(1)の化合物(式中、基L、Q₁、Q₂、X、Y、Z、R^a、R^b、R^c、R¹、R²、R³及びR⁴は以下で定義するとおりである)は、特定の細胞周期キナーゼの阻害剤として作用することがわかった。従って、本発明の化合物は、例えば特定の細胞周期キナーゼの活性と関連する疾患であって、過度の又は異常な細胞増殖を特徴とする疾患を治療するために使用することができる。

20

本発明は、一般式(1)の化合物、又はそれらの互変体、ラセミ化合物、光学異性体、ジアステレオマー及び混合物、或いはそれらの薬理的に許容可能な酸付加塩に関する。

【0005】

【化2】



30

(1)

40

【0006】

(式中、点線は、任意の結合を示し、一方、

X及びC R¹が二重結合により結合している場合、XはN又はC - R^eを示し、又は

X - C R¹が単結合により結合している場合、Xは - N - R^dを示し、

Yは、N又はCHを示し、

R¹は、水素、ハロゲン、=O、-OR⁵、-C(=O)R⁶、-C(=O)NR⁵R⁶、-NR⁵R⁶、-NR⁵C(=O)R⁶、-NR⁵SO₂R⁶、-N=CR⁵R⁶、-SR⁵、-SOR⁵、SO₂R⁵、-SO₂NR⁵R⁶及び偽ハロゲン、又はC₁₋₆アルキル、C₂₋₆アルケニル、C₂₋₆アルキニル、C₃₋₆シクロアルキル、アリール、ヘテロシクリル及びヘテロアリールより選択される、一置換又は多置換されていてもよい基を示し、ここで、置換基は同

50

一でも異なってもよく、ハロゲン、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{OR}^5$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^5$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^5$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^5\text{R}^6$ 、 $-\text{NR}^5\text{R}^6$ 、 $-\text{NR}^5\text{C}(=\text{O})\text{R}^6$ 、 $-\text{NR}^5\text{C}(=\text{O})\text{OR}^6$ 、 $-\text{NR}^5\text{C}(=\text{O})\text{NR}^6\text{R}^7$ 、 $-\text{NR}^5\text{SO}_2\text{R}^6$ 、 $-\text{N}=\text{CR}^5\text{R}^6$ 、 $-\text{SR}^5$ 、 $-\text{SOR}^5$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^5$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^5\text{R}^6$ 、 $-\text{NR}^5\text{SO}_2\text{NR}^6\text{R}^7$ 、 $-\text{OSO}_2\text{NR}^5\text{R}^6$ 、偽ハロゲン、又は基 $=\text{O}$ より選択され、但し、 X 及び CR^1 が単結合により結合している場合に R^1 が基 $=\text{O}$ であり得；

R^2 は、水素又は C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-6} シクロアルキル、アリール、ヘテロシクリル及びヘテロアリールより選択される、一置換又は多置換されていてもよい基を示し、ここで、置換基は同一でも異なってもよく、ハロゲン、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{OR}^5$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^5$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^5$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^5\text{R}^6$ 、 $-\text{NR}^5\text{R}^6$ 、 $-\text{NR}^5\text{C}(=\text{O})\text{R}^6$ 、 $-\text{NR}^5\text{C}(=\text{O})\text{OR}^6$ 、 $-\text{NR}^5\text{C}(=\text{O})\text{NR}^6\text{R}^7$ 、 $-\text{NR}^5\text{SO}_2\text{R}^6$ 、 $-\text{N}=\text{CR}^5\text{R}^6$ 、 $-\text{SR}^5$ 、 $-\text{SOR}^5$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^5$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^5\text{R}^6$ 、 $-\text{NR}^5\text{SO}_2\text{NR}^6\text{R}^7$ 、 $-\text{OSO}_2\text{NR}^5\text{R}^6$ 及び偽ハロゲンより選択され；

10

【0007】

R^3 は、水素、ハロゲン、 $-\text{OR}^5$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^5$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^5\text{R}^6$ 、 $-\text{NR}^5\text{R}^6$ 、 $-\text{NR}^5\text{C}(=\text{O})\text{R}^6$ 、 $-\text{NR}^5\text{SO}_2\text{R}^6$ 、 $-\text{N}=\text{CR}^5\text{R}^6$ 、 $-\text{SR}^5$ 、 $-\text{SOR}^5$ 、 SO_2R^5 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^5\text{R}^6$ 及び偽ハロゲンより選択される基であるか、又は

C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-6} シクロアルキル、アリール、ヘテロシクリル及びヘテロアリールより選択される、一置換又は多置換されていてもよい基を示し、ここで、置換基は同一でも異なってもよく、ハロゲン、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{OR}^5$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^5$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^5$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^5\text{R}^6$ 、 $-\text{NR}^5\text{R}^6$ 、 $-\text{NR}^5\text{C}(=\text{O})\text{R}^6$ 、 $-\text{NR}^5\text{C}(=\text{O})\text{OR}^6$ 、 $-\text{NR}^5\text{C}(=\text{O})\text{NR}^6\text{R}^7$ 、 $-\text{NR}^5\text{SO}_2\text{R}^6$ 、 $-\text{N}=\text{CR}^5\text{R}^6$ 、 $-\text{SR}^5$ 、 $-\text{SOR}^5$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^5$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^5\text{R}^6$ 、 $-\text{NR}^5\text{SO}_2\text{NR}^6\text{R}^7$ 、 $-\text{OSO}_2\text{NR}^5\text{R}^6$ 及び偽ハロゲンより選択され；

20

L は、結合又は一置換又は多置換されていてもよい C_{1-16} アルキル、 C_{2-16} アルケニル及び C_{2-16} アルキニルより選択される基を示し、ここで、置換基は同一でも異なってもよく、ハロゲン、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{OR}^5$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^5$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^5$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^5\text{R}^6$ 、 $-\text{NR}^5\text{R}^6$ 、 $-\text{NR}^5\text{C}(=\text{O})\text{R}^6$ 、 $-\text{NR}^5\text{C}(=\text{O})\text{OR}^6$ 、 $-\text{NR}^5\text{C}(=\text{O})\text{NR}^6\text{R}^7$ 、 $-\text{NR}^5\text{SO}_2\text{R}^6$ 、 $-\text{N}=\text{CR}^5\text{R}^6$ 、 $-\text{SR}^5$ 、 $-\text{SOR}^5$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^5$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^5\text{R}^6$ 、 $-\text{NR}^5\text{SO}_2\text{NR}^6\text{R}^7$ 、 $-\text{OSO}_2\text{NR}^5\text{R}^6$ 及び偽ハロゲンより選択され；

30

【0008】

Q_1 及び Q_2 は、互いに各々独立して、結合を示すか、又は C_{1-16} アルキル、 C_{2-16} アルケニル、 C_{2-16} アルキニル、 C_{3-10} シクロアルキル、アリール、ヘテロシクリル及びヘテロアリールより選択される一置換又は多置換されていてもよい基を示し、ここで、置換基は同一でも異なってもよく、ハロゲン、 $-\text{NO}_2$ 、 R^5 、 $-\text{OR}^5$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^5$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^5$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^5\text{R}^6$ 、 $-\text{NR}^5\text{R}^6$ 、 $-\text{NR}^5\text{C}(=\text{O})\text{R}^6$ 、 $-\text{NR}^5\text{C}(=\text{O})\text{OR}^6$ 、 $-\text{NR}^5\text{C}(=\text{O})\text{NR}^6\text{R}^7$ 、 $-\text{NR}^5\text{SO}_2\text{R}^6$ 、 $-\text{N}=\text{CR}^5\text{R}^6$ 、 $-\text{SR}^5$ 、 $-\text{SOR}^5$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^5$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^5\text{R}^6$ 、 $-\text{NR}^5\text{SO}_2\text{NR}^6\text{R}^7$ 、 $-\text{OSO}_2\text{NR}^5\text{R}^6$ 及び偽ハロゲンより選択され；

40

R^4 は、水素であるか又は C_{1-16} アルキル、 C_{2-16} アルケニル、 C_{2-16} アルキニル、 C_{3-10} シクロアルキル、アリール、ヘテロシクリル及びヘテロアリールより選択される一置換又は多置換されていてもよい基を示し、ここで、置換基は同一でも異なってもよく、 NO_2 、 R^5 、 $-\text{OR}^5$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^5$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^5$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^5\text{R}^6$ 、 $-\text{NR}^5\text{R}^6$ 、 $-\text{NR}^5\text{C}(=\text{O})\text{R}^6$ 、 $-\text{NR}^5\text{C}(=\text{O})\text{OR}^6$ 、 $-\text{NR}^5\text{C}(=\text{O})\text{NR}^6\text{R}^7$ 、 $-\text{NR}^5\text{SO}_2\text{R}^6$ 、 $-\text{N}=\text{CR}^5\text{R}^6$ 、 $-\text{SR}^5$ 、 $-\text{SOR}^5$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^5$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^5\text{R}^6$ 、 $-\text{NR}^5\text{SO}_2\text{NR}^6\text{R}^7$ 、 $-\text{OSO}_2\text{NR}^5\text{R}^6$ 及び偽ハロゲンより選択され；

【0009】

R^a 、 R^b 、 R^c は、互いに各々独立して、水素、ハロゲン、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{OR}^5$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^5$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^5$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^5\text{R}^6$ 、 $-\text{NR}^5\text{R}^6$ 、 $-\text{NR}^5\text{C}(=\text{O})$

50

) R^6 、 $-NR^5C(=O)OR^6$ 、 $-NR^5C(=O)NR^6R^7$ 、 $-NR^5SO_2R^6$ 、 $-N=CR^5R^6$ 、 $-SR^5$ 、 $-SOR^5$ 、 $-SO_2R^5$ 、 $-SO_2NR^5R^6$ 、 $-NR^5SO_2NR^6R^7$ 、 $-OSO_2NR^5R^6$ 及び偽ハロゲンより選択される基であるか；又は

C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-6} シクロアルキル、アリール、ヘテロシクリル及びヘテロアリールより選択される、一置換又は多置換されていてもよい基を示し、ここで、置換基は同一でも異なってもよく、ハロゲン、 $-NO_2$ 、 $-OR^5$ 、 $-C(=O)R^5$ 、 $-C(=O)OR^5$ 、 $-C(=O)NR^5R^6$ 、 $-NR^5R^6$ 、 $-NR^5C(=O)R^6$ 、 $-NR^5C(=O)OR^6$ 、 $-NR^5C(=O)NR^6R^7$ 、 $-NR^5SO_2R^6$ 、 $-N=CR^5R^6$ 、 $-SR^5$ 、 $-SOR^5$ 、 $-SO_2R^5$ 、 $-SO_2NR^5R^6$ 、 $-NR^5SO_2NR^6R^7$ 、 $-OSO_2NR^5R^6$ 及び偽ハロゲン及び偽ハロゲンより選択され；

10

R^d は、水素であるか又は C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-6} シクロアルキル、アリール、ヘテロシクリル及びヘテロアリールより選択される一置換又は多置換されていてもよい基を示し、ここで、置換基は同一でも異なってもよく、ハロゲン、 $-NO_2$ 、 $-OR^5$ 、 $-C(=O)R^5$ 、 $-C(=O)OR^5$ 、 $-C(=O)NR^5R^6$ 、 $-NR^5R^6$ 、 $-NR^5C(=O)R^6$ 、 $-NR^5C(=O)OR^6$ 、 $-NR^5C(=O)NR^6R^7$ 、 $-NR^5SO_2R^6$ 、 $-N=CR^5R^6$ 、 $-SR^5$ 、 $-SOR^5$ 、 $-SO_2R^5$ 、 $-SO_2NR^5R^6$ 、 $-NR^5SO_2NR^6R^7$ 、 $-OSO_2NR^5R^6$ 及び偽ハロゲンより選択され；

【0010】

R^e は、水素、ハロゲン、偽ハロゲンより選択される基又は C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-6} シクロアルキル、アリール、ヘテロシクリル及びヘテロアリールより選択される一置換又は多置換されていてもよい基を示し、ここで、置換基は同一でも異なってもよく、ハロゲン、 $-NO_2$ 、 $-OR^5$ 、 $-C(=O)R^5$ 、 $-C(=O)OR^5$ 、 $-C(=O)NR^5R^6$ 、 $-NR^5R^6$ 、 $-NR^5C(=O)R^6$ 、 $-NR^5C(=O)OR^6$ 、 $-NR^5C(=O)NR^6R^7$ 、 $-NR^5SO_2R^6$ 、 $-N=CR^5R^6$ 、 $-SR^5$ 、 $-SOR^5$ 、 $-SO_2R^5$ 、 $-SO_2NR^5R^6$ 、 $-NR^5SO_2NR^6R^7$ 、 $-OSO_2NR^5R^6$ 及び偽ハロゲンより選択され；

20

R^5 、 R^6 及び R^7 は、互いに各々独立して、水素又は C_{1-5} アルキル、 C_{2-5} アルケニル、 C_{2-5} アルキニル、 C_{3-10} シクロアルキル、アリール、ヘテロシクリル及びヘテロアリールより選択される一置換又は多置換されていてもよい基を示し、ここで、置換基は同一でも異なってもよく、 C_{3-10} シクロアルキル、アリール、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、ハロゲン、 $-NO_2$ 、 $-OR^8$ 、 $-C(=O)R^8$ 、 $-C(=O)OR^8$ 、 $-C(=O)NR^8R^9$ 、 $-NR^8R^9$ 、 $-NR^8C(=O)R^9$ 、 $-NR^8C(=O)OR^9$ 、 $-NR^8C(=O)NR^9R^{10}$ 、 $-NR^8C(=O)ONR^9R^{10}$ 、 $-NR^8SO_2R^9$ 、 $-N=CR^8R^9$ 、 $-SR^8$ 、 $-SOR^8$ 、 $-SO_2R^8$ 、 $-SO_2NR^8R^9$ 、 $-NR^8SO_2NR^9R^{10}$ 、 $-OSO_2NR^8R^9$ 及び偽ハロゲンより選択され；

30

R^8 、 R^9 及び R^{10} は、互いに各々独立して、水素又は置換されていてもよい C_{1-8} アルキル、 C_{2-8} アルケニル、 C_{2-8} アルキニル、 C_{3-10} シクロアルキル、アリール、ヘテロシクリル及びヘテロアリールより選択される基を示し、ここで、置換基は同一でも異なってもよく、ハロゲン、 $-NH_2$ 、 $-OH$ 及び偽ハロゲンより選択される)。

【0011】

40

一態様において、本発明は、一般式(1)の化合物(式中、Yは、CHを示す)に関する。

別の態様において、本発明は、一般式(1)の化合物(式中、 R^c は、水素、 $-F$ 、 $-Cl$ 、メチル及びエチルより選択される基を示す)に関する。

別の態様において、本発明は、一般式(1)の化合物(式中、 R^a 及び R^b が、互いに各々独立して、水素又はフッ素；又は C_{1-2} アルキル、 C_2 アケニル、 C_2 アルキニル、 C_{3-6} シクロアルキル、アリール、ヘテロシクリル及びヘテロアリールより選択される、一置換又は多置換されていてもよい基を示すが、置換基は、同一でも異なってもよく、水素、ハロゲン、 $-NO_2$ 、 $-OR^4$ 、 $-C(=O)R^4$ 、 $-C(=O)OR^4$ 、 $-C(=O)NR^4R^5$ 、 $-NR^4R^5$ 、 $-NR^4C(=O)R^5$ 、 $-NR^4C(=O)OR^5$ 、 $-NR^4C(=$

50

O) NR^5R^6 、 $-\text{NR}^4\text{SO}_2\text{R}^5$ 、 $-\text{N}=\text{CR}^4\text{R}^5$ 、 $-\text{SR}^4$ 、 $-\text{SOR}^5$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^4$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^4\text{R}^5$ 、 $-\text{NR}^4$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^4\text{R}^5$ 、 $-\text{OSO}_2\text{NR}^4\text{R}^5$ 及び偽ハロゲンより選択され得る)に関する。

【0012】

別の態様において、本発明は、一般式(1)の化合物(式中、 R^a 及び R^b が、互いに各々独立して水素又はフッ素を表し、その他の基は上に定義されるとおりである)に関する。

本発明はまた、一般式(1)の化合物(式中、 R^2 が、イソプロピル又はシクロペンチルを示し、その他の基は上に記載されるとおりである)を包含する。

ある態様において、本発明は、一般式(1)の化合物の医薬組成物としての使用に関する。

別の態様において、本発明は、一般式(1)の化合物の増殖阻害作用を有する医薬組成物としての使用に関する。

本質的な態様において、本発明は、癌、細菌及びウイルス感染、炎症及び自己免疫疾患、化学療法により誘導される脱毛症及び粘膜炎、循環器疾患、並びに慢性及び急性の神経変性疾患から選択される疾患の治療及び/又は予防のための医薬組成物を製造するための、一般式(1)の化合物の使用に関する。

別の態様において、本発明は、ポロ様キナーゼを阻害するための医薬組成物を製造するための式(1)の化合物の使用に関する。

【0013】

別の態様において、本発明は、ポロ様キナーゼPLK1を阻害するための医薬組成物を製造するための、一般式(1)の化合物の使用に関する。

ある態様において、本発明は、ポロ様キナーゼの過剰発現に基づく腫瘍疾患の治療及び/又は予防のための医薬組成物を製造するための一般式(1)の化合物の使用に関する。

別の態様において、本発明は、癌、細菌及びウイルス感染、炎症及び自己免疫疾患、化学療法により誘導される脱毛症及び粘膜炎、循環器疾患、慢性及び急性の神経変性疾患と同様に神経系疾患から選択される疾患の治療及び/又は予防のための、請求項1~6のいずれか1項に記載の式(I)の化合物の有効量が、患者に投与される方法に関する。

さらに別の態様において、本発明は、場合により従来賦形剤及び/又は担体と併せて、請求項1~6のいずれか1項に記載の一般式(I)の一以上の化合物を活性物質として含む医薬製剤に関する。

【0014】

定義

本明細書において、他に説明しない限り、以下の定義を使用する。

アルキル置換基は、いずれの場合にも、飽和、直鎖又は分岐脂肪族炭化水素基(アルキル基)を意味する。

アルケニル置換基は、いずれの場合にも、少なくとも1つの二重結合を有する直鎖又は分岐、不飽和アルキル基である。

アルキニル置換基は、いずれの場合にも、少なくとも1つの三重結合を有する直鎖又は分岐、不飽和アルキル基を意味する。

ハロアルキルは、一以上のハロゲン原子が、ハロゲン原子により置換されているアルキル基を言う。ハロアルキルは、飽和アルキル基と不飽和アルケニル及びアルキニル基との双方、例えば $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CHF}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{F}$ 、 $-\text{CF}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{CHFCH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{CF}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CHFCH}_3$ 、 $-\text{CF}_2\text{CF}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{CF}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CHFCH}_2\text{CH}_3$ 及び $-\text{CHFCH}_2\text{CF}_3$ を含む。

ハロゲンは、フッ素、塩素、臭素及び/又はヨウ素原子に関する。

【0015】

偽ハロゲン(pseudohalogen)は、 $-\text{OCN}$ 、 $-\text{SCN}$ 、 $-\text{CF}_3$ 又は $-\text{CN}$ を意味する。

シクロアルキルは、単環式又は二環式の環を意味するが、環は、飽和環又は不飽和、非

10

20

30

40

50

芳香環であり得、二重結合、例えばシクロプロピル、シクロプロペニル、シクロブチル、シクロブテニル、シクロペンチル、シクロペンテニル、シクロヘキシル、シクロヘキセニル、ノルボルニル、ノルボルネニル、スピロ[5.5]ウンデカン、スピロ[5.4]デカン及びスピロ[4.4]ノナンを含んでいてもよい。

アリールは、6～12個の炭素原子を有する単環又は二環式の環、例えばフェノル及びナフチルに関する。

【0016】

ヘテロアリールは、一以上の炭素原子の代わりに一以上の同一又は異なるヘテロ原子、例えば窒素、硫黄又は酸素原子を含む単環式又は二環式の環を意味する。例として、フリル、チエニル、ピロリル、オキサゾリル、チアゾリル、イソオキサゾリル、イソチアゾリル、ピラゾリル、イミダゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、ピリジル、ピリミジル、ピリダジニル、ピラジニル及びトリアジニルが挙げられる。二環式ヘテロアリール基の例としては、インドリル、イソインドリル、ベンゾフラニル、ベンゾチエニル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンズイソキサゾリル、ベンズイソチアゾリル、ベンズイミダゾリル、インダゾリル、イソキノリニル、キノリニル、キノキサリニル、シンノリニル、フタラジニル、キナゾリニル及びベンゾトリアジニル、インドリジニル、オキサゾロピリジニル、イミダゾピリジニル、ナフチリジニル、インドリニル、イソクロマニル、クロマニル、テトラヒドロイソキノリニル、イソインドリニル、イソベンゾテトラヒドロフラニル、イソベンゾテトラヒドロチエニル、イソベンゾチエニル、ベンゾオキサゾリル、ピリドピリジニル、ベンゾテトラヒドロフラニル、ベンゾテトラヒドロチエニル、プリニル、ベンゾジオキサソリル、トリアジニル、フェノキサジニル、フェノチアジニル、プテリジニル、ベンゾチアゾリル、イミダゾピリジニル、イミダゾチアゾリル、ジヒドロベンズイソキサジニル、ベンズイソキサジニル、ベンズオキサジニル、ジヒドロベンズイソチアジニル、ベンゾピラニル、ベンゾチオピラニル、クマリニル、イソクマリニル、クロモニル、クロマノニル、ピリジニル-N-オキシドテトラヒドロキノニル、ジヒドロキノニル、ジヒドロキノリノニル、ジヒドロイソキノリノニル、ジヒドロクマリニル、ジヒドロイソクマリニル、イソインドリノニル、ベンゾジオキサニル、ベンズオキサゾリノニル、ピロリル-N-オキシド、ピリミジニル-N-オキシド、ピリダジニル-N-オキシド、ピラジニル-N-オキシド、キノリニル-N-オキシド、インドリル-N-オキシド、インドリニル-N-オキシド、イソキノリル-N-オキシド、キナゾニル-N-オキシド、キノキサリニル-N-オキシド、フタラジニル-N-オキシド、イミダゾリル-N-オキシド、イソオキサゾリル-N-オキシド、オキサゾリル-N-オキシド、チアゾリル-N-オキシド、インドリジニル-N-オキシド、インダゾリル-N-オキシド、ベンゾチアゾリル-N-オキシド、ベンズイミダゾリル-N-オキシド、ピロリル-N-オキシド、オキサジアゾリル-N-オキシド、チアジアゾリル-N-オキシド、トリアゾリル-N-オキシド、テトラゾリル-N-オキシド、ベンゾチオピラニル-S-オキシド、及びベンゾチオピラニル-S, S-ジオキシドがあげられる。

【0017】

ヘテロシクリルは、5～12個の炭素原子を含む、飽和又は不飽和、非芳香族単環式、二環式又は架橋二環式の環を言い、1又は2個以上の炭素原子の代わりに、ヘテロ原子、例えば窒素、酸素、又は硫黄を含む。そのようなヘテロシクリル基の例としては、テトラヒドロフラニル、ピロリジニル、ピロリニル、イミダゾリジニル、イミダゾリニル、ピラゾリジニル、ピラゾリニル、ピペリジル、ピペラジニル、インドリニル、イソインドリニル、モルホリニル、モルホリニル、チオモルホリニル、ホモモルホリニル、ホモピペリジニル、ホモピペラジニル、チオモルホリニル-S-オキシド、チオモルホリニル-S, S-ジオキシド、テトラヒドロピラニル、ピペリジニル、テトラヒドロチエニル、ホモピペリジニル、ホモチオモルホリニル-S, S-ジオキシド、オキサゾリジノニル、ジヒドロピラゾリル、ジヒドロピロリル、ジヒドロピラジニル、ジヒドロピリジニル、ジヒドロピリミジニル、ジヒドロフラニル、ジヒドロピラニル、テトラヒドロチエニル-S-オキシド

10

20

30

40

50

、テトラヒドロチエニル - S , S オキシド、ホモチオモルホリニル - S - オキシド、2 - オキサ - 5 - アザピシクロ[2 . 2 . 1]ヘプタン、8 - オキサ - 3 - アザ - ピシクロ[3 . 2 . 1]オクタン、3 , 8 - ジアザ - ピシクロ[3 . 2 . 1]オクタン、2 , 5 - ジアザ - ピシクロ[2 . 2 . 1]ヘプタン、3 , 8 - ジアザ - ピシクロ[3 . 2 . 1]オクタン、3 , 9 - ジアザ - ピシクロ[4 . 2 . 1]ナノン、及び2 , 6 - ジアザ - ピシクロ[3 . 2 . 2]ナノン、2 , 7 - ジアザ - スピロ[3 . 5]ナノン、2 , 7 - ジアザ - スピロ[4 . 4]ナノン、2 , 8 - ジアザ - スピロ[4 , 5]デカン及び3 , 9 - ジアザ - スピロ[5 . 5]ウンデカンがあげられる。

【0018】

本発明の化合物の製造：

本発明の化合物は、以下に説明する合成方法 A ~ C に従って製造することができる。一般式 (I ~ X V I) 中の置換基は上で定義したとおりである。これらの方法は、本発明の内容を具体的に説明するためのものであって、本発明を制限するものではない。

分析

分取 (preparative) クロマトグラフィ：

中圧クロマトグラフィ (MPLC) として、ミリポア社製シリカゲル (名称：Granula Silica Si-60A 35-70 μ m) 又はマシュレナーゲル (Macherey Nagel) 社製 C-18 RP - シリカゲル (名称：Polygoprep 100-50 C18) を使用する。

分取高圧クロマトグラフィとして、ウォーターズ (Maters) 社製カラム (名称：XTerra Prep. MS C18, 5 μ m, 30⁺100mm 又は Symmetrie C18, 5 μ m, 19⁺100) を使用する。

【0019】

核磁気共鳴 (NMR) 分光学：

重水素化ジメチルスルホキシド - d₆ 中で測定する。他の溶剤を使用する場合、実施例において又は方法において明確に示す。測定結果は、デルタスケール (単位 p p m) で表示する。標準としてテトラメチルシランを使用する。Messrs Bruker Biospin GmbH 製、アバンス 400 (Avance400) (400MHz NMR スペクトロメータ) を使用して測定する。

NMR スペクトルは、純粋に、説明目的で表示する。基本的に、可視分子シグナルのみを挙げる。仮に、例えば分子シグナルが、部分的に又は完全に、異質のシグナル、例えば水シグナル、DMSO シグナル、又は CDCl₃ シグナルによりマスクされる場合、それらについては言及しない。

質量分析 / UV スペクトロメータ：

アジレント (Agilent) 製、HPLC-MS (質量検出器を有する高性能液体クロマトグラフィ) を用いてデータを得る。

機器は、ダイオードアレイ検出器 (アジレント製 G1315B) 及び質量検出器 (1100LS-MSD SL ; G1946D ; アジレント) が、クロマトグラフィ機器 (カラム：Zorbax SB-C8, 3.5 μ m, 2,1⁺50、メッサーズ アジレント) の下流に順番に接続できるように構成されている。機器は、流量 0 . 6 ml / 分で操作する。分離工程に関し、3 . 5 分以内に勾配をかける (勾配の出発点：95% の水及び5% のアセトニトリル ; 勾配の最終点：5% の水及び95% のアセトニトリル ; いずれの場合にも 0 . 1% のギ酸を2つの溶剤に添加する)。

【0020】

方法 A

工程 1 A

中間体化合物 III は、芳香族複素環 I 上で、求核試薬 II により、脱離基 LG、例えばハロゲン、SCN、メトキシ、メタンスルホニル、好ましくはメタンスルフィニル又はクロリンを置換することにより製造される。

図 1 A

【0021】

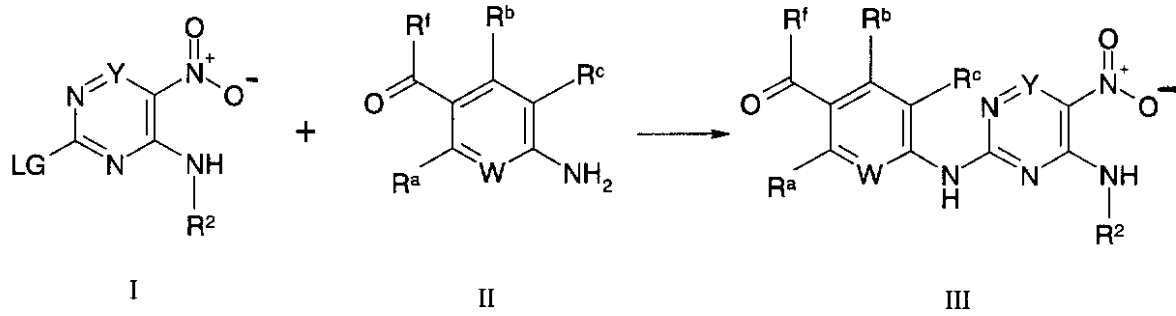
10

20

30

40

【化3】



10

【0022】

基 R^f は、 $NH-L-Q_1-Q_2-R^4$ であるか、又はベンジルオキシ、メトキシ又はヒドロキシを示す。

1当量の化合物I及び1~2当量の化合物IIは、溶剤、例えば1,4-ジオキサン、テトラヒドロフラン、N,N-ジメチルホルムアミド又はN,N-ジメチルアセトアミド中で攪拌する。

反応混合物を、15~25の温度でさらに1~5日間攪拌する。次いで、溶剤を留去し、残渣をクロマトグラフィにより精製する。

工程2A

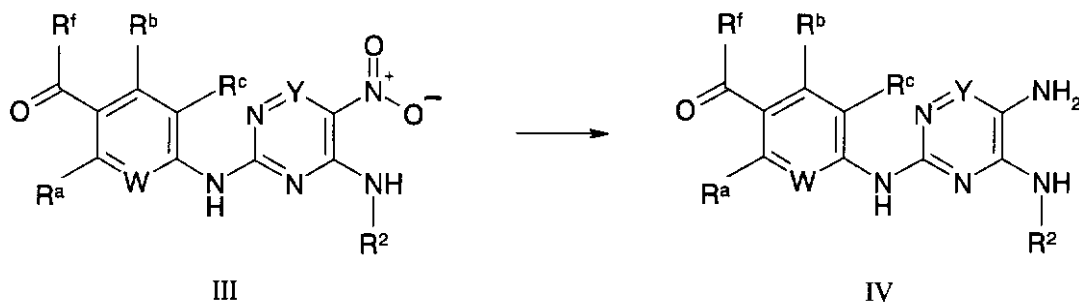
20

中間体化合物IVを、芳香族複素環III上でニトロ基を還元することにより製造する。

図2A

【0023】

【化4】



30

【0024】

化合物IIIを、溶剤、例えばメタノール、エタノール、N,N-ジメチルホルムアミド、酢酸エチル、テトラヒドロフラン、又はアセトン中に溶解する。触媒、例えばパラジウム炭素、水酸化パラジウム、又はラネーニッケルを添加する。この懸濁液を、オートクレーブ内に移す。これを、2~10barの水素圧に供する。混合物を、1~5日間、20~60で攪拌する。次いで、触媒を濾別し、溶剤を減圧下で除去する。

あるいは、上の溶液を塩化スズ(II)と一緒にし、0.5~10時間、30~100で攪拌してもよい。水で処理した後、有機相を減圧下で蒸発させる。

40

工程3A

中間体化合物VIを、グリオキシル酸誘導体Vと化合物IVとを縮合することにより製造する。

図3A

【0025】

方法 B

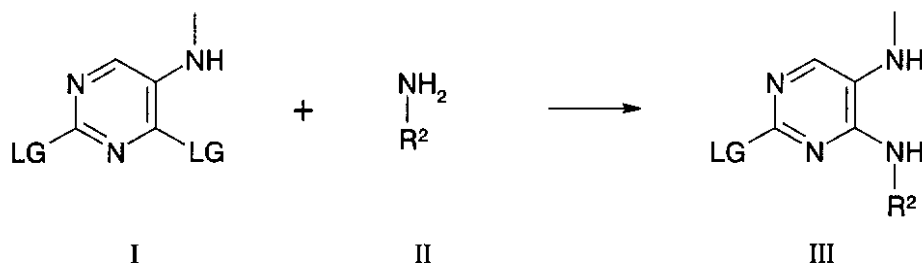
工程 1 B

中間体化合物 III を、複素芳香族系 I 上で、求核試薬 II により、脱離基 LG、例えばハロゲン、SCN、メトキシ、メタンスルホニル、好ましくはメタンスルホニル又は塩素を置換することにより製造する。

図 1 B

【0029】

【化7】



10

【0030】

1 当量の化合物 I 及び 1 ~ 1.5 当量の化合物 II を、溶剤、例えば 1, 4 - ジオキサン、テトラヒドロフラン、酢酸エチル、N, N - ジメチルホルムアミド、アセトニトリル、又は N, N - ジメチルアセトアミド中で攪拌する。

20

15 ~ 25 の温度で、2 ~ 2.5 当量の塩基、例えば炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸セシウム、N - エチル - N, N - ジイソプロピルアミン又はトリエチルアミンを添加する。反応混合物を、さらに 12 ~ 72 時間、15 ~ 25 の温度で攪拌する。不溶性成分をろ過し、上記の溶剤の 1 つで洗浄する。次いで、溶剤を留去し、残渣をクロマトグラフィにより精製する。

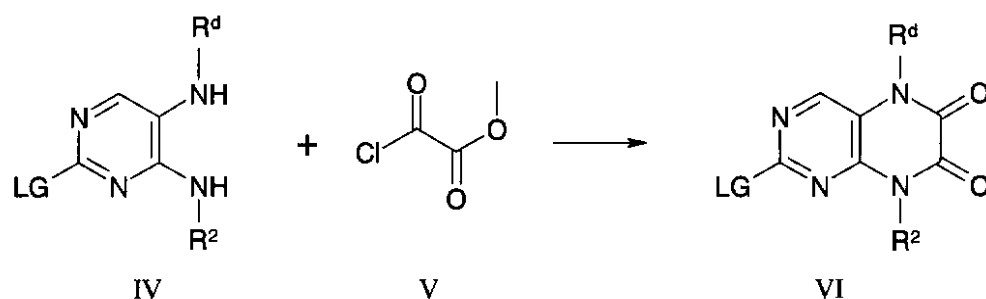
工程 2 B

中間体化合物 VI を、中間体化合物 IV と共にシュウ酸誘導体を濃縮することにより製造する。

図 2 B

【0031】

【化8】



40

【0032】

1 当量の化合物 IV 及び 2 ~ 2.5 当量の塩基、例えば炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸セシウム、N - エチル - N, N - ジイソプロピルアミン又はトリエチルアミンを、溶剤、例えば 1, 4 - ジオキサン、トルエン、テトラヒドロフラン、酢酸エチル、N, N - ジメチルホルムアミド、アセトニトリル、又は N, N - ジメチルアセトアミド中で攪拌する。-78 ~ -30 の温度で、1 ~ 1.5 当量の化合物 V を添加する。反応混合物を、更に 3 ~ 6 時間 -70 ~ -30 の温度で攪拌する。次いで、混合物をそのままにして、5 ~ 12 時間内で 20 に温め、6 ~ 12 時間、130 で攪拌する。シリカゲルを通して反応溶液をろ過した後、溶剤を減圧下で除去し、残渣を水から再結晶化する。

工程 3 B

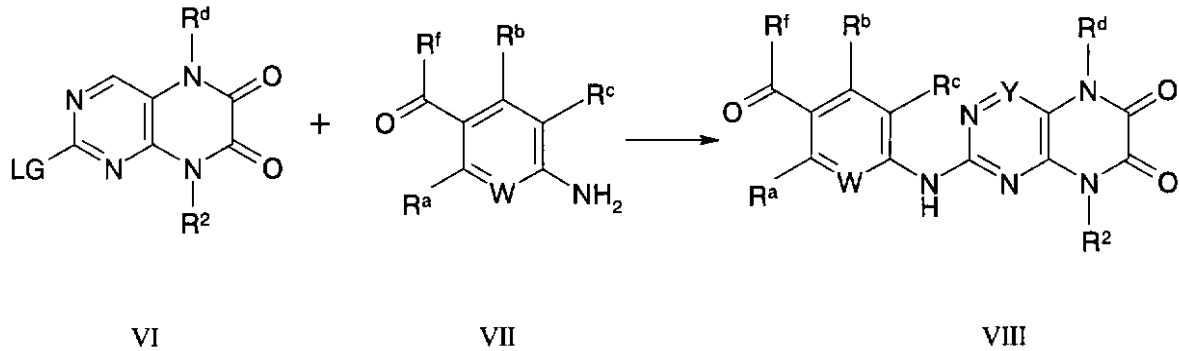
50

化合物VIIIを、脱離基LG例えばハロゲン、SCN、メトキシ、メタンスルホニル、好ましくはメタンスルホニル又は塩素の置換により、求核試薬VIIによる複素芳香族VI上で製造する。

図3B

【0033】

【化9】



10

【0034】

1当量の化合物VI及び1～3当量の化合物VIIを、溶剤、例えば1,4-ジオキサン、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド又はN-メチル-2-ピロリジノン中で攪拌する。15～40の温度で、1～10当量の無機酸、例えば硫酸又は塩酸を添加する。反応混合物を、更に12～72時間、60～120で攪拌する。次いで、溶剤を留去し、残渣をクロマトグラフィにより精製する。

20

工程4B

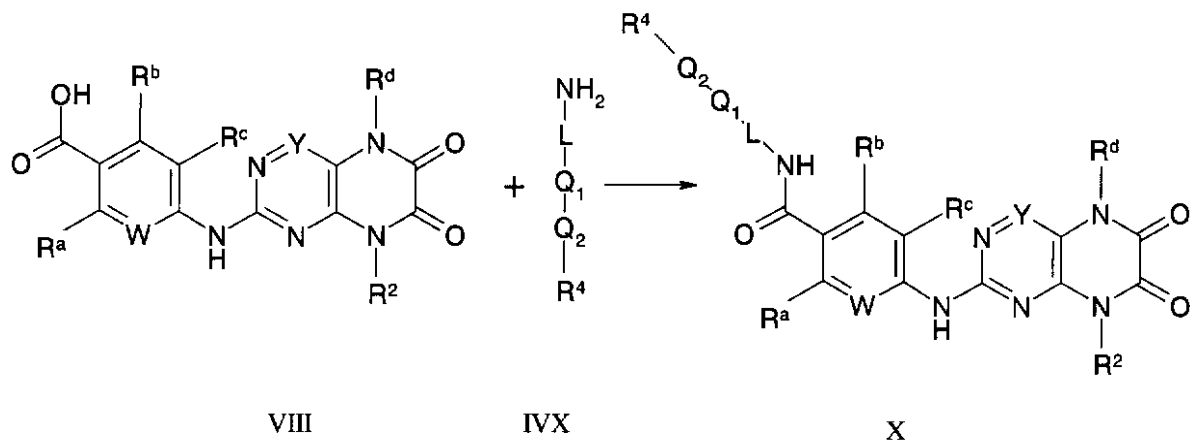
基R^fがヒドロキシを示す化合物VIIIを直接使用して、化合物VIIIと化合物IVXとを反応させることにより最終化合物Xを製造することができる。

基R^fがヒドロキシでない化合物VIIIを、加水分解又は当業者に知られる同様の方法により、基R^fがヒドロキシを示す化合物に予め変換する。

図4B

【0035】

【化10】



40

【0036】

1当量の化合物VIII、1～1.5当量の化合物IVX及び1～3当量の塩基、例えばトリエチルアミン又はエチルジイソプロピル-アミンを、溶剤、例えば1,4-ジオキサン、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド又はN-メチル-2-ピロリジノン中で攪拌する。15～25の温度で、1～1.5当量のカップリング試薬、例えばN,N-ジシクロヘキシルカルボジイミド、N,N-ジイソプロピルカルボジイミド、O-(ベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N',N'-テトラメチルウロ

50

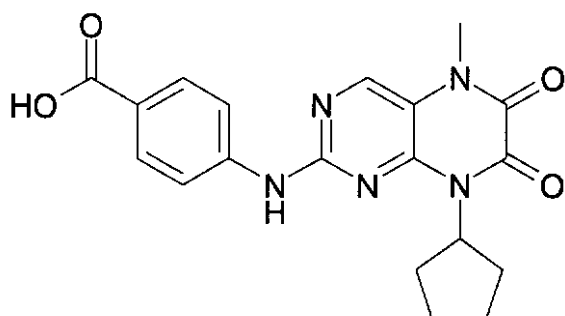
チルアミン又はエチルジイソプロピルアミンを、溶剤、例えば1,4-ジオキサン、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド又はN-メチル-2-ピロリジノン中で攪拌する。15~25の温度で、1~1.5当量のカップリング試薬、例えばN,N-ジシクロヘキシルカルボジイミド、N,N-ジイソプロピルカルボジイミド、O-(ベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウム-テトラフルオロホウ酸塩又は1-(3-N,N-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミドを添加する。反応混合物を、更に4~24時間、15~25の温度で攪拌する。次いで、溶剤を蒸留し、残りをクロマトグラフィにより精製する。

【0045】

方法1

4-(8-シクロペンチル-5-メチル-6,7-ジオキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ-プテリジン-2-イルアミノ)-安息香酸

【化15】



【0046】

a) 2-クロロ-N⁴-シクロペンチル-N⁵-メチル-ピリミジン-4,5-ジアミン

4.0 g (22.5 mmol)の2,4-ジクロロ-5-メチルアミノ-ピリミジン及び6.4 g (46.1 mmol)の炭酸カリウムを、100 mlのアセトン中に入れる。次いで、2.5 ml (24.7 mmol)のシクロペンチルアミンを添加し、混合物を3日間25で攪拌する。不溶性成分を濾別する。ろ液を減圧下で蒸発させ、粗製品をカラムクロマトグラフィにより精製する。担体としてシリカゲルを使用し、溶離剤としてシクロヘキサン及び酢酸エチルの混合物(2:1)を使用する。

収量: 1.6 g (7.1 mmol, 31%)

MS (ESI): 227 (M+H)⁺

【0047】

b) 2-クロロ-8-シクロペンチル-5-メチル-5,8-ジヒドロプテリジン-6,7-ジノン

トルエン80 ml及びN,N-ジメチルアセトアミド0.08 ml中、2.4 g (10.6 mmol)の2-クロロ-N⁴-シクロペンチル-N⁵-メチル-ピリミジン-4,5-ジアミンを、5.6 ml (32.3 mmol)のN,N-ジイソプロピルエチルアミンと、次いで1.5 ml (16.1 mmol)の塩化メチルオキサリルと、アルゴン雰囲気下及び-65で一緒にする。混合物を、3時間この温度で攪拌し、次いで、そのまま放置して、4時間内で25に温度を上昇させる。次いで、それを3時間還流する。反応混合物をシリカゲルを通してろ過し、トルエンで洗浄し、次いで真空中で蒸発する。残渣を水で攪拌し、吸込ろ過し、水及び次いでエーテルで洗浄し、減圧乾燥する。

収量: 2.33 g (8.3 mmol, 78%)

MS (ESI): 303 (M+Na)⁺

【0048】

c) 4-(8-シクロペンチル-5-メチル-6,7-ジオキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ-プテリジン-2-イルアミノ)-安息香酸

33 mg (0.12 mmol)の2-クロロ-8-シクロペンチル-5-メチル-5,8-ジヒドロプテリジン-6,7-ジオンを、1 mlのジオキサン中に溶解させ、21 m

10

20

30

40

50

g の 4 - アミノ安息香酸及び 0.47 ml (0.94 mmol) の 2 N 塩酸と一緒にする。混合物を 36 時間還流する。次いで、反応混合物を炭酸水素ナトリウムで塩基性にし、蒸発させる。粗製品をカラムクロマトグラフィにより精製する。担体としてシリカゲルを使用し、溶離剤としてエタノールを使用する。

収量：14 mg (0.04 mmol, 31%)

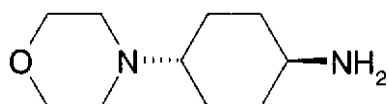
MS (ESI) : 404 (M + Na)⁺

【0049】

方法 2

4 - (4 - アミノ - シクロヘキシル) - モルホリン

【化16】



【0050】

a) ジベンジル - (4 - モルホリノ - 4 - イル - シクロヘキシル) - アミン

3.9 g (30 mmol) の 4 - ジベンジルアミノ - シクロヘキサノンを、100 ml のジクロロメタン中に溶解させ、3.9 g (45 mmol) のモルホリン及び 9.5 g (45 mmol) のトリアセトキシホウ化水素ナトリウムで 12 時間周囲温度で攪拌する。次いで、水及び炭酸カリウムを添加し、有機相を分離し、乾燥し、溶剤を減圧下で除去する。粗製品をカラムクロマトグラフィにより精製する。担体としてシリカゲルを使用し、溶離剤として 90% メタノールと 10% 飽和水性アンモニア溶液の混合物の 10% を添加した酢酸エチルを使用する。所望の留分を収集し、減圧乾燥する。

収量：6.6 g (18 mmol, 60%) シス異性体

2 g (5.4 mmol, 18%) トランス異性体

【0051】

b) トランス - 4 - モルホリノ - 4 - イル - シクロヘキシルアミン

7.2 g (16.4 mmol) のトランス - ジベンジル - 4 - モルホリノ - シクロヘキシルアミンを、メタノールの 100 ml 中に溶解させ、1.4 g のパラジウム炭素 (10% Pd) で 30 ~ 50 で水素化する。溶剤を減圧下で除去し及び残渣をエタノール及び濃 HCl から結晶化する。

収量：3.9 g (15.2 mmol, 93%)

融点：312

以下の化合物を、上記方法と同様にして製造した。使用するアミンは、商業的に得ることができるか、又は文献 (J Chem Soc 1948, 155, 157) から公知の方法により製造することができる。

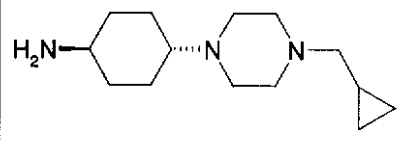
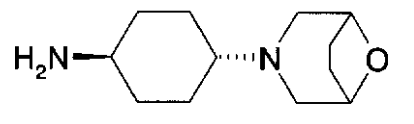
【0052】

10

20

30

【化17】

	MS (ESI) (M+H) ⁺ :
	238
	211

10

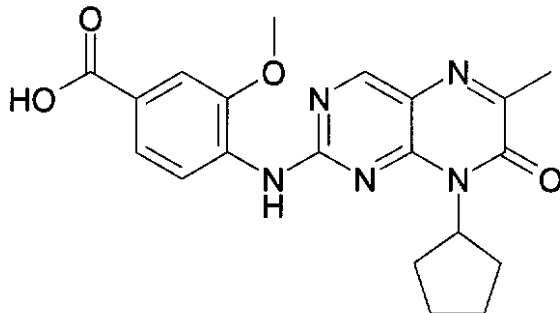
【0053】

方法3

20

4 - (8 - シクロペンチル - 6 - メチル - 7 - オキソ - 7 , 8 - ジヒドロ - プテリジン - 2 - イルアミノ) - 3 - メトキシ - 安息香酸

【化18】



30

【0054】

a) ベンジル 4 - (4 - シクロペンチルアミノ - 5 - ニトロ - ピリミジン - 2 - イルアミノ) - 3 - メトキシ - ベンゾエート

2.4 g (9.8 mmol) の (2 - クロロ - 5 - ニトロ - ピリミジン - 4 - イル) - シクロペンチル - アミン及び 4.36 g (14.8 mmol) のベンジル 4 - アミノ - 3 - メトキシベンゾエートを、12 ml のイソプロパノール中に懸濁し、1時間還流する。反応混合物を 20 に冷却し、得られた沈殿物を吸込る過する。粗製品をカラムクロマトグラフィにより精製する。担体としてシリカゲルを使用し、溶離剤としてシクロヘキサン酢酸エチル (8 : 2) の混合物を使用する。

40

収量：2.4 g (5.1 mmol, 52%)

MS (ESI) : 464 (M + H)⁺

【0055】

b) ベンジル 4 - (4 - シクロペンチルアミノ - 5 - アミノ - ピリミジン - 2 - イルアミノ) - 3 - メトキシ - ベンゾエート

2.4 g (5.1 mmol) のベンジル 4 - (4 - シクロペンチルアミノ - 5 - ニトロ - ピリミジン - 2 - イルアミノ) - 3 - メトキシ - ベンゾエートを、酢酸エチル 150 ml 中で 70 に加熱し、3.5 g (15.5 mmol) の塩化スズ (II) 二水和物と一緒にする。混合物を 30 分間この温度で攪拌する。反応混合物をそのまま放置して 20

50

に冷却し、3 ml の濃アンモニアを添加する。不溶性成分をろ過し、有機相を分離した。有機相を乾燥し、減圧下で蒸発させる。

収量：1.9 g (4.4 mmol, 86%)

MS (ESI) : 434 (M+H)⁺

【0056】

c) ベンジル 4 - (8 - シクロペンチル - 6 - メトキシ - 7 - オキソ - 7 , 8 - ジヒドロ - プテリジン - 2 - イルアミノ) - 3 - メトキシ - ベンゾエート

300 mg (0.69 mmol) のベンジル 4 - (4 - シクロペンチルアミノ - 5 - アミノ - ピリミジン - 2 - イルアミノ) - 3 - メトキシ - ベンゾエート、77 μl (0.69 mmol) のエチル 2 - オキソ - プロピネート及び 71 mg (0.69 mmol) のイッテルビウムトリフレート水和物を、6 ml のジオキサランに溶解させる。120 °C で 6 時間後、溶剤を減圧下で除去する。粗製品を、カラムクロマトグラフィにより精製する。担体材料として C18 - RP - シリカゲルを使用し、出発点が 95% の水及び 5% のアセトニトリル、最終点が 2% の水及び 98% のアセトニトリルである勾配に通す。

収量：80 mg (0.17 mmol, 24%)

MS (ESI) : 486 (M+H)⁺

【0057】

d) 4 - (8 - シクロペンチル - 6 - メチル - 7 - オキソ - 7 , 8 - ジヒドロ - プテリジン - 2 - イルアミノ) - 3 - メトキシ - 安息香酸

80 mg (0.165 mmol) のベンジル 4 - (8 - シクロペンチル - 6 - メチル - 7 - オキソ - 7 , 8 - ジヒドロ - プテリジン - 2 - イルアミノ) - 3 - メトキシ - ベンゾエートを、440 μl の 5 M ジオキサラン塩酸 (dioxanic hydrochloric) 及び 310 μl の 6 M 水性塩酸に溶解させ、16 時間還流する。得られた沈殿物をろ過及び乾燥する。

収量：60 mg (0.152 mmol, 92%)

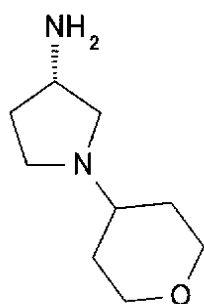
MS (ESI) : 396 (M+H)⁺

【0058】

方法 4

(S) - 1 - (テトラヒドロ - ピラン - 4 - イル) - ピロリジン - 3 - イルアミノ

【化 19】



【0059】

a) t - ブチル [(S) - 1 - (テトラヒドロ - ピラン - 4 - イル) - ピロリジン - 3 - イル] - カルバメート

4 g (21.47 mmol) (S) - 3 - ボク - アミノ - ピロリジン及び 2.37 g (23.62 mmol) のテトラヒドロ - ピラン - 4 - オンを、50 ml のジクロロメタンに溶解させ及び 0.43 ml (7.51 mmol) の氷酢酸と一緒にする。混合物を 25 °C で 1 時間攪拌し、次いで、0.81 ml (13.96 mmol) の氷酢酸とバッチ式で 9.1 g (42.94 mmol) のトリスアセトキシホウ化水素ナトリウムとを添加する。25 °C で 2 時間後、混合物を 50 ml の飽和炭酸水素ナトリウム溶液と一緒にする。混合物を 4 時間 25 °C で攪拌する。次いで、相分離する。水性相を、再び 50 ml のジクロロメタンで抽出する。一緒にした有機相を乾燥し、溶剤を減圧下で除去する。

収量：5.72 g (21.19 mmol, 98%)

b) (S) - 1 - (テトラヒドロ - ピラン - 4 - イル) - ピロリジン - 3 - イルアミン)

11.66 g (43.12 mmol) の t - ブチル[(S) - 1 - (テトラヒドロ - ピラン - 4 - イル) - ピロリジン - 3 - イル]カルバメートを、80 ml のトリフルオロ酢酸に水で冷却しながら溶解させる。混合物を 25 で 1 時間攪拌し、次いで溶剤を減圧下で除去する。残渣を、エタノール及びイソプロパノールの混合物に溶解させる。この溶液をイソプロパノール塩酸と一緒にする。沈殿物を沈降させる。これを、吸引ろ過し、乾燥する。

収量：9.47 g (38.97 mmol, 90%)

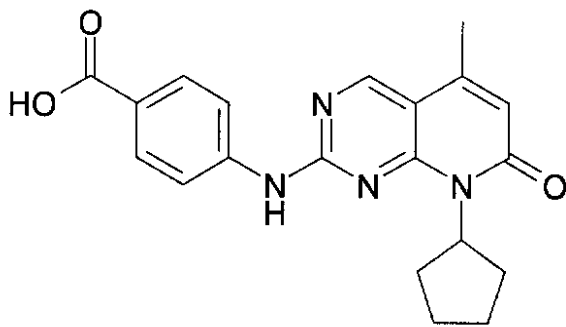
MS (ESI) : 171 (M + H)⁺

【0060】

方法 5

4 - (8 - シクロペンチル - 5 - メチル - 7 - オキソ - 7, 8 - ジヒドロ - ピリド[2, 3 - d]ピリミジン - 2 - イルアミノ) - 安息香酸

【化 20】



10

20

【0061】

8 - シクロペンチル - 2 - メタンスルホニル - 5 - メチル - 8H - ピリド[2, 3 - d]ピリミジン - 7 - オン

246 g (1.26 mmol) の 8 - シクロペンチル - 5 - メチル - スルファニル - 8H - ピリド[2, 3 - d]ピリミジン - 7 - オン (WO 01/70741) を、5 ml の DCM に溶解させ、44 mg (3.764 mmol) の m - クロロ過安息香酸 (77%) と一緒にし、1 時間 RT で攪拌する。反応混合物を 120 ml の DCM で希釈し、数回飽和 NaHCO₃ 溶液で洗浄し、MgSO₄ を通して乾燥し、ろ過し、溶剤を減圧下で除去する。

30

収量：304 mg (0.99 mmol, 79%)

MS (ESI) : 308 (M + H)⁺

【0062】

メチル 4 - (8 - シクロペンチル - 5 - メチル - 7 - オキソ - 7, 8 - ジヒドロ - ピリド[2, 3 - d]ピリミジン - 2 - イルアミノ) - ベンゾエート

210 mg (0.68 mmol) の 8 - シクロペンチル - 2 - メタンスルホニル - 5 - メチル - 8H - ピリド[2, 3 - d]ピリミジン - 7 - オン及び 188 mg (1.23 mmol) のメチル 4 - アミノベンゾエートを、1 ml の 2 - ブタノール (無水) に懸濁させ、1, 4 - ジオキサン中の 4N HCl の 51 μl (0.21 mmol) と一緒にし、マイクロ波を用いて攪拌しながら 0.5 時間で 150 に加熱する。溶剤を減圧下で除去し、残渣を、カラムクロマトグラフィにより精製する。担体材料としては C18 - RP - シリカゲルを使用し、出発点が 95% の水及び 5% のアセトニトリルであり、最終点が 5% の水及び 95% のアセトニトリルである勾配に、20 分以内で通す。0.2% のギ酸を水及びアセトニトリルの双方に添加する。

40

収量：91 mg (0.24 mmol, 35%)

M (ESI) = 379 (M + H)⁺

【0063】

4 - (8 - シクロペンチル - 5 - メチル - 7 - オキソ - 7, 8 - ジヒドロ - ピリド[2, 3 - d]ピリミジン - 2 - イルアミノ) - ベンゾエート

50

3 - d]ピリミジン - 2 イルアミノ) - 安息香酸

271 mg (0.716 mmol) のメチル 4 - (8 - シクロペンチル - 5 - メチル - 7 - オキソ - 7 . 8 - ジヒドロ - ピリド[2 , 3 - d]ピリミジン - 2 - イルアミノ) - ベンゾエートを、5 ml の THF、2 ml の MeOH 及び 2 ml の水の混合物に、175 mg (7.16 mmol) の LiOH と共に懸濁し、50 で 3 時間攪拌する。次いで、反応混合物を 5 ml まで蒸発させ、10 ml の水で希釈し、DCM で 2 回洗浄し、濃 HCl で pH 2 に調節し、EE で数回抽出する。一緒にした抽出物を MgSO₄ を通して乾燥し、ろ過し、溶剤を減圧下で除去する。

収量：217 mg (0.60 mmol, 83%)

M (ESI) : 365 (M + H)⁺

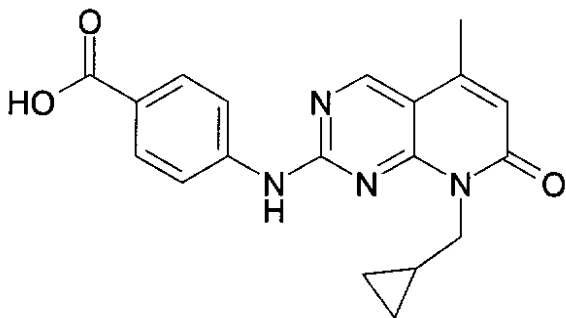
【0064】

以下の化合物を、上記方法と同様にして製造する：

4 - (8 - シクロプロピルメチル - 5 - メチル - 7 - オキソ - 7 . 8 - ジヒドロ - ピリド[2 , 3 - d]ピリミジン - 2 - イルアミド) - 安息香酸

【0065】

【化21】



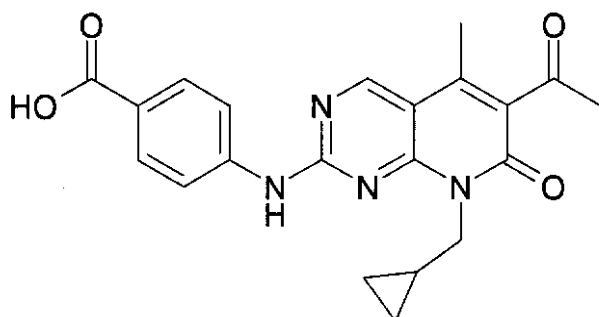
【0066】

MS (ESI) : 351 (M + H)⁺

4 - (6 - アセチル - 8 - シクロプロピルメチル - 5 - メチル - オキソ - 7 . 8 - ジヒドロ - ピリド[2 , 3 - d]ピリミジン - 2 - イルアミノ) - 安息香酸

【0067】

【化22】



【0068】

MS (ESI) : 393 (M + H)⁺

4 - (6 - アセチル - 8 - シクロペンチル - 5 - メチル - 7 - オキソ - 7 . 8 - ジヒドロ - ピリド[2 , 3 - d]ピリミジン - 2 - イルアミノ) - 安息香酸

【0069】

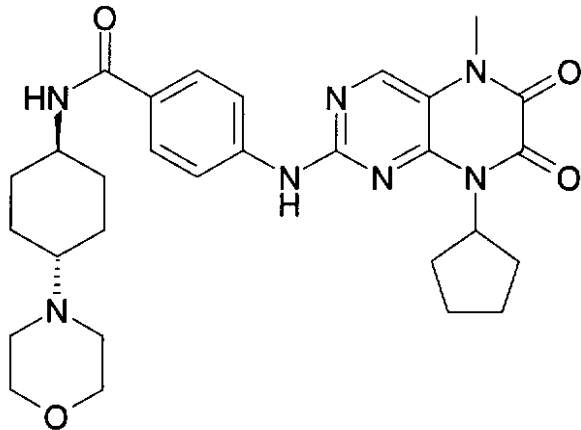
10

20

30

40

【化 2 5】



10

【0074】

45 mg (0.119 mmol) の 4 - (8 - シクロペンチル - 5 - メチル - 6 , 7 - ジオキソ - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - プテリジン - 2 - イルアミノ) - 安息香酸 (方法 1)、166 μ l (0.954 mmol) の N - エチルジイソプロピルアミン、46 mg (0.143 mmol) O - (ベンゾトリアゾール - 1 - イル) - N、N、N'、N' - テトラメチルウロニウム - テトラフルオロホウ酸塩及び 33 mg (0.179 mmol) の トランス - 4 - モルホリン - 4 - イル - シクロヘキシルアミン (方法 2) を、4 ml の N、N - ジメチルホルムアミドに溶解させた。周囲温度で 15 時間後、溶剤を減圧下で除去した。粗製品を、カラムクロマトグラフィにより精製した。担体材料としては C 18 - RP - シリカゲルを使用し、出発点が 95 % の水及び 5 % のアセトニトリルであり、最終点が 2 % の水及び 98 % のアセトニトリルである勾配に通した。0.1 % のギ酸を双方の溶剤に添加した。化合物をホルメートとして得た。

20

収量 : 34 mg (0.061 mmol ; 51 %)

UV 最大 : 314 nm

MS (ESI) : 548 (M + H)⁺

¹H-NMR: 1.23-1.41(m, 4H), 1.58-1.68(m, 2H), 1.80-1.93(m, 6H), 1.94-2.03(m, 2H), 2.13-2.23(m, 2H), 5.71(m, 1H), 7.74-7.82(m, 4H), 7.97-8.01(m, 1H), 8.18(s, 1H), 8.54(s, 1H), 9.86(s, 1H)

30

【0075】

実施例 2 ~ 10

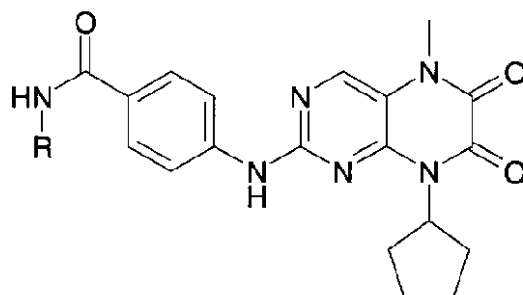
以下の化合物を、実施例 1 に記載したのと類似の方法により製造した。アミド製造するために使用したアミンは、商業的に得ることができるか、又は方法 2 又は 4 に記載した方法により製造することができる。

以下の表において、X₁ 及び X₂ は、一般的な構造ユニットに対して、構造の特定フラグメントの結合点を示す。

【0076】

40

【化 2 6】



10

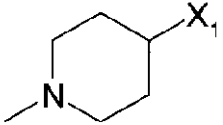
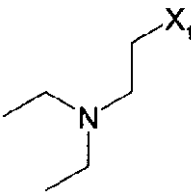
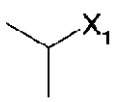
#	R-X ₁	塩	UV 最大 [nm]	MS (ESI) (M+H) ⁺	NMR
2		HCOOH	310	601	0.04-0.11 (m, 2H), 0.42-0.5 (m, 2H), 0.77-0.86 (m, 1H), 1.26-1.40 (m, 4H), 1.57-1.68 (m, 2H), 1.80-1.94 (m, 6H), 1.94-2.02 (m, 2H), 2.13-2.23 (m, 4H), 5.71 (m, 1H), 7.75-7.85 (m, 4H), 7.98-8.02 (d, 1H), 8.54 (s, 1H), 9.86 (s, 1H)
3		HCOOH	318	507	1.58-1.67 (m, 2H), 1.81-1.89 (m, 2H), 1.94-2.03 (m, 2H), 2.13-2.23 (m, 5H), 2.29-2.39 (m, 4H), 2.40-2.47 (m, 4H), 5.71 (m, 1H), 7.79 (m, 4H), 8.21 (m, 2H), 8.54 (s, 1H), 9.91 (s, 1H)

20

30

【 0 0 7 7 】

【化 2 7】

#	R-X ₁	塩	UV 最大 [nm]	MS (ESI) (M+H) ⁺	NMR
4		HCOOH	314	478	1.57-1.66 (m, 4H), 1.73-1.79 (m, 2H), 1.81-1.90 (m, 2H), 1.90-2.01 (m, 4H), 2.13-2.20 (m, 5H), 2.75-2.79 (m, 2H), 3.49 (s, 3H), 3.68-3.76 (m, 1H), 5.71 (m, 1H), 7.76-7.82 (m, 4H), 8.02-8.04 (d, 1H), 8.53 (s, 1H), 9.87 (s, 1H)
5		HCOOH	310	480	0.99 (t, 6H), 1.57-1.68 (m, 2H), 1.80-1.91 (m, 2H), 1.92-2.03 (m, 2H), 2.11-2.14 (m, 2H), 5.70 (m, 1H), 7.78 (m, 4H), 8.17-8.24 (m, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 9.88 (s, 1H)
6			310	423	1.17 (d, 6H), 1.56-1.69 (m, 2H), 1.80-1.91 (m, 2H), 1.93-2.05 (m, 2H), 2.11-2.23 (m, 2H), 3.49 (s, 3H), 4.04-4.14 (m, 1H), 5.64-5.77 (m, 1H), 7.75-7.83 (m, 4H), 7.80 (d, 1H), 8.53 (s, 1H), 9.86 (s, 1H)

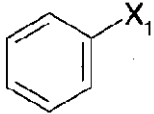
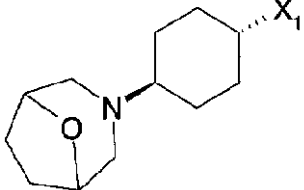
10

20

30

【 0 0 7 8 】

【化 2 8】

#	R-X ₁	塩	UV 最大 [nm]	MS (ESI) (M+H) ⁺	NMR
7			305	457	1.54-1.66 (m, 2H), 1.78-1.90 (m, 2H), 1.92-2.02 (m, 2H), 2.12-2.25 (m, 2H), 3.48 (s, 3H), 5.69 (m, 1H), 7.49-7.61 (m, 3H), 7.63-7.74 (m, 4H), 7.96 (d, 2H), 8.48 (s, 1H), 9.59 (s, 1H), 10.14 (s, 1H)
8			310	574	1.18-1.42 (m, 4H), 1.57-1.69 (m, 4H), 1.75-1.92 (m, 8H), 1.93-2.03 (m, 1H), 2.07-2.24 (m, 3H), 3.49 (s, 3H), 3.64-3.75 (m, 1H), 4.20 (s, 2H), 5.70 (m, 1H), 7.74-7.82 (m, 4H), 7.95 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 9.85 (s, 1H)

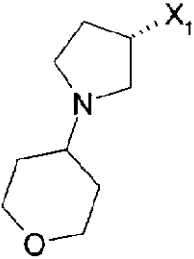
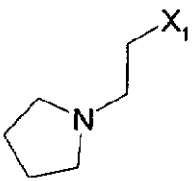
10

20

30

【 0 0 7 9 】

【化 2 9】

#	R-X ₁	塩	UV 最大 [nm]	MS (ESI) (M+H) ⁺	NMR
9			314	534	1.56-2.08 (m, 10H), 2.04-2.26 (m, 2H), 3.07-3.19 (m, 2H), 3.50 (s, 3H), 3.54-3.67 (m, 2H), 3.90-4.00 (m, 2H), 4.48-4.77 (m, 1H), 5.71 (m, 1H), 7.78-7.98 (m, 4H), 8.60-8.75 (m, 2H), 9.92 (s, 1H)
10			310	478	1.56-1.67 (m, 2H), 1.64-1.78 (m, 4H), 1.80-1.92 (m, 2H), 2.12-2.24 (m, 2H), 2.62-2.72 (m, 4H), 2.72-2.79 (m, 2H), 3.49 (s, 3H), 5.64-5.75 (m, 1H), 7.75-7.84 (m, 4H), 8.28-8.34 (m, 1H), 8.53 (s, 1H), 9.88 (s, 1H)

10

20

30

40

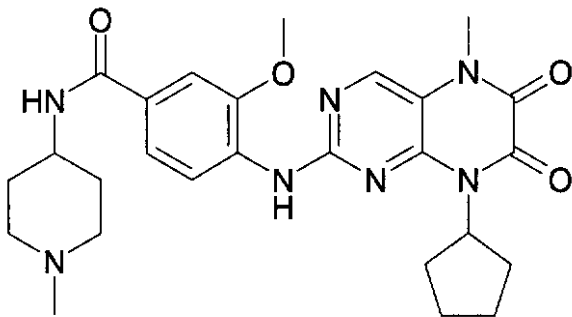
50

【 0 0 8 0 】

実施例 1 1

4 - (8 - シクロペンチル - 5 - メチル - 6 , 7 - ジオキソ - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - プテリジン - 2 - イルアミノ) - 3 - メトキシ - N - (1 - メチル - ピペリジン - 4 - イル) - ベンズアミド

【化 3 0】



【 0 0 8 1 】

30 mg (0 . 1 1 mmol) の 2 - クロロ - 8 - シクロペンチル - 5 - メチル - 5 , 8 - ジヒドロプテリジン - 6 , 7 - ジオン (方法 1) を、 0 . 3 ml のイソアミルアルコールに懸濁し、 28 mg (0 . 1 1 mmol) の 4 - アミノ - 3 - メトキシ - N - (1 - メチル - ピペリジン - 4 - イル) - 安息香酸アミド (J Pharm Sci. 1989, 78(10):829-32) 及び 25 mg (0 . 1 5 mmol) の p - トルエンスルホン酸と共に 140 に 30 分間加熱した。反応混合物を、カラムクロマトグラフィにより精製した。担体材料としては C 1 8 - R P - シリカゲルを使用し、出発点が 95 % の水及び 5 % のアセトニトリルであり、最終点が 2 % の水及び 98 % のアセトニトリルである勾配に通した。 0 . 1 % のギ酸

を双方の溶剤に添加した。化合物をホルメートとして得た。

収量：15 mg (0.030 mmol; 28%)

UV最大：322 nm

MS (ESI) : 508 (M + H)⁺

¹H-NMR: 1.52-1.69(m,4H), 1.73-1.98(m,6H), 2.00-2.26(m,7H), 2.79-2.88(m,2H), 3.48(s,3H), 3.71-3.83(m,1H), 3.94(s,3H), 5.65(m,1H), 7.94-7.54(m,2H), 8.08-8.14(m,1H), 8.17-8.22(m,2H), 8.25(s,1H), 8.51(s,1H)

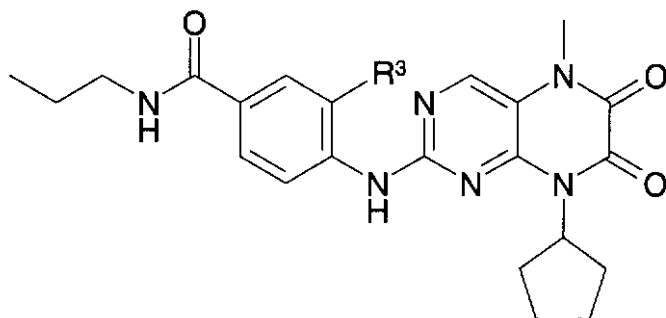
【0082】

実施例 12 ~ 13

以下の化合物は、実施例 11 に記載したのと類似の方法による。化合物を製造するのに使用したアニリンは、文献 (J Pharm Sci.1989、78(10):829-32;Bioorg Med Chem Lett. 2003 13(3):369-373又はJ Med Chem.1990、33(11):3072-78) から公知の方法により製造した。

【0083】

【化 3 1】



#	R ³	UV 最大 [nm]:	MS (ESI) (M+H) ⁺ :	NMR:
12	OCH ₃	318	453	0.92 (t, 3H), 1.47-1.68 (m, 4H), 1.75-2.00 (m, 4 H), 2.07-2.24 (m, 2H), 3.18-3.27 (m, 2H), 3.49 (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 5.64 (m, 1H), 7.50-7.55 (m, 2H), 8.16-8.20 (m, 1H), 8.25 (m, 1H), 8.32-8.37 (m, 1H), 8.51 (s, 1H)
13	F	306	441	0.90 (t, 3H), 1.48-1.66 (m, 4H), 1.72-1.88 (m, 4 H), 2.05-2.21 (m, 2H), 3.18-3.24 (m, 2H), 3.48 (s, 3H), 5.59 (m, 1H), 7.68-7.76 (m, 2H), 7.88-7.96 (m, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 9.32 (s, 1H)

【 0 0 8 4 】

実施例 1 4

4 - (8 - シクロペンチル - 6 - メチル - 7 - オキソ - 7 , 8 - ジヒドロ - プテリジン -
2 - イルアミノ) - 3 - メトキシ - N - (1 - メチル - ピペリジン - 4 - イル - ベンズア
ミノ)

10

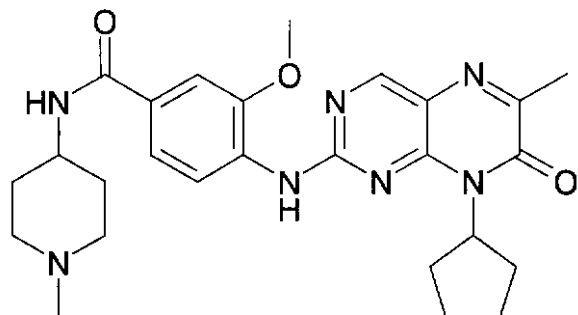
20

30

40

50

【化 3 2】



10

【 0 0 8 5】

70 mg (0.177 mmol) の 4 - (8 - シクロペンチル - 6 - メチル - 7 - オキソ - 7 , 8 - ジヒドロ - プテリジン - 2 - イルアミノ) - 3 - メトキシ - 安息香酸 (方法 3)、1.3 ml (10 mmol) のトリエチルアミン、74 mg (0.230 mmol) の O - (ベンゾトリアゾール - 1 - イル) - N、N、N'、N' - テトラメチルウロニウム - テトラフルオロホウ酸塩及び 20 mg (0.177 mmol) 1 - メチル - ピペリジンを、3 ml のジクロロメタンに溶解させた。

25 で 5 時間後、溶剤を減圧下で除去した。粗製品を、クロマトグラフィにより精製した。担体材料としては C 1 8 - R P - シリカゲルを使用し、出発点が 9 5 % の水及び 5 % のアセトニトリルであり、最終点が 2 % の水及び 9 8 % のアセトニトリルである勾配に通した。0.1 % のギ酸を双方の溶剤に添加した。化合物をホルメートとして得た。

20

収量：12 mg (mmol ; 14 %)

UV 最大：363 nm

MS (ESI) : 492 (M + H)⁺

¹H-NMR: 1.53-1.68(m, 4H), 1.74-1.91(m, 6H), 1.96-2.04(m, 2H), 2.14-2.25(m, 5H), 2.36(s, 3H), 2.78-2.85(m, 2H), 3.91(s, 3H), 5.66(m, 1H), 7.51-7.56(m, 2H), 8.04(d, 1H), 8.17(d, 1H), 8.26(s, 1H), 8.76(s, 1H), 8.77(s, 1H)

【 0 0 8 6】

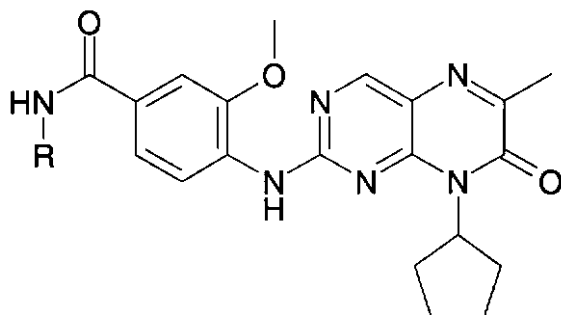
実施例 1 5

以下の化合物を、実施例 1 4 と同じように製造した。アミドを製造するために使用したアミンは、商業的に得ることができるか、又は方法 2 に記載した方法により製造することができる。

30

【 0 0 8 7】

【化 3 3】



#	R-X ₁ :	塩:	UV 最大 [nm]:	MS (ESI) (M+H) ⁺ :	NMR:
15		HCOOH	363	562	1.22-1.44 (m, 4H), 1.53-1.62 (m, 2H), 1.75-1.95 (m, 8H), 2.15-2.26 (m, 3H), 2.36 (s, 3H), 3.53-3.59 (m, 4H), 3.69-3.78 (m, 1H), 3.91 (s, 3H), 5.65 (m, 1H), 7.50-7.55 (m, 2H), 8.03 (d, 1H), 8.13 (d, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.74-8.80 (m, 2H)

10

20

30

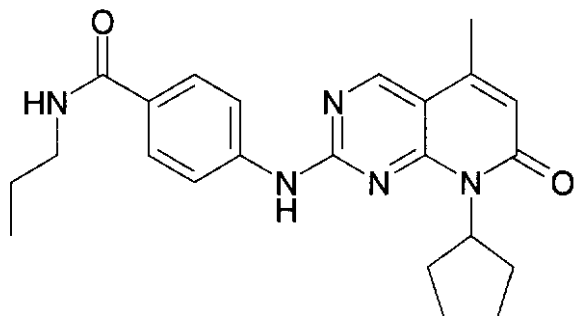
【 0 0 8 8 】

実施例 1 6

4 - (8 - シクロペンチル - 5 - メチル - 7 - オキソ - 7 , 8 - ジヒドロ - ピリド [2 ,
 3 - d] ピリミジン - 2 - イルアミノ) - N - プロピル - ベンズアミド

40

【化 3 4】



10

【0089】

27 mg (0.088 mmol) の 8 - シクロペンチル - 2 - メタンホルニル - 5 - メチル - 8 H - ピリド[2, 3 - d]ピリジン - 7 - オンを、0.5 ml の 2 - ブタノールに溶解させ、23 mg (0.1 mmol) の 4 - アミノ安息香酸 - N - 塩酸プロピルアミドと一緒にした。

100 で 15 時間後、溶剤を減圧下で除去した。粗製品を、カラムクロマトグラフィにより精製した。担体材料としては C18 - RP - シリカゲルを使用し、出発点が 95 % の水及び 5 % のアセトニトリルであり、最終点が 5 % の水及び 95 % のアセトニトリルである勾配に通した。0.1 % のギ酸を双方の溶剤に添加した。

20

収量：11 mg (mmol ; 31%)

UV 最大：350 nm

MS (ESI) : 406 (M + H)⁺

¹H-NMR: 0.83-0.94(m, 3H), 1.47-1.69(m, 4H), 1.73-1.86(m, 2H), 1.89-2.03(m, 2H), 2.19-2.32(m, 2H), 2.39(s, 2H), 3.16-3.26(m, 2H), 5.81-5.93(m, 1H), 6.21-6.26(m, 1H), 7.77-7.78(m, 4H), 8.26-8.35(m, 1H), 8.87(s, 1H), 10.18(s, 1H)

【0090】

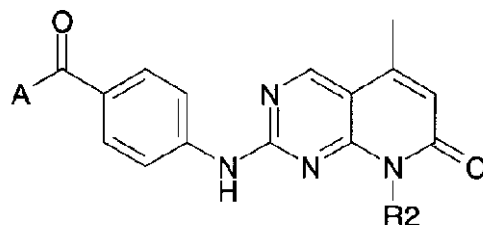
実施例 17 ~ 25

以下の化合物を、実施例 14 に記載のと類似の方法により製造した。安息香酸誘導体は、方法 5 に記載した方法で製造した。アミドを製造するのに使用したアミンは、商業的に得られるものを使用した。

30

【0091】

【化 3 5】



10

#	R2	A	UV 最大 [nm]:	MS (ESI) (M+H) ⁺	塩形態/NMR 装置の型/NMR データ
17			306, 350	461	二塩酸塩 / 500 MHz / 1.58-1.69 (m, 2H), 1.75-1.85 (m, 2H), 1.87-2.04 (m, 6H), 2.20-2.31 (m, 2H), 2.37-2.42 (s, 3H), 2.69- 2.79 (m, 3H), 3.02-3.14 (m, 2H), 3.23-3.33 (m, 1H), 3.37-3.47 (m, 2H), 3.96-4.20 (m, 1 H), 5.83-5.94 (m, 1H), 6.25 (s, 1H), 7.80-7.98 (m, 4H), 8.20-8.43 (m, 1H), 8.88 (s, 1H), 10.13-10.25 (m, 1H), 10.36-10.55 (m, 1H)
18			304, 348	406	塩酸塩 / 500 MHz / 1.14-1.21 (m, 6H), 1.57-1.69 (m, 2H), 1.74-1.85 (m, 2H), 1.91-2.03 (m, 2H), 2.20-2.31 (m, 2H), 2.34 (s, 3H), 4.05-4.15 (m, 1H), 5.83-5.93 (m, 1H), 6.24 (s, 1H), 7.78-7.87 (m, 4H), 8.02- 8.09 (m, 1H), 8.87 (s, 1H), 10.18 (s, 1H)

20

30

【 0 0 9 2 】

【化 3 6】

#	R2	A	UV 最大 [nm]:	MS (ESI) (M+H) ⁺	塩形態/NMR装置の型/NMRデータ
19			305, 350	461	二塩酸塩 / 500 MHz / 1.58-1.71 (m, 2H), 1.74-2.07 (m, 8H), 2.20-2.32 (m, 2H), 2.34-2.44 (m, 3H), 2.98-3.10 (m, 2H), 3.28-3.39 (m, 2H), 3.57-3.70 (m, 4H), 5.82-5.94 (m, 1H), 6.25 (s, 1H), 7.82-7.99 (m, 4H), 8.71-8.80 (m, 1H), 8.88 (s, 1H), 10.26 (s, 1H), 10.41-10.56 (m, 1H)
20			306, 350	490	三塩酸塩 / 500 MHz / 1.58-1.68 (m, 2H), 1.74-1.86 (m, 2H), 1.91-2.04 (m, 2H), 2.16 (s, 3H), 2.21-2.49 (m, 15H), 5.82-5.93 (m, 1H), 6.24 (s, 1H), 7.78-7.86 (m, 4H), 8.21- 8.27 (m, 1H), 8.87 (s, 1H), 10.21 (s, 1H)
21			305, 350	447	二塩酸塩 / 500 MHz / 0.39-0.47 (m, 4H), 1.32-1.42 (m, 1H), 1.84-2.05 (m, 4H), 2.43 (s, 3H), 2.69-2.79 (m, 3H), 3.02-3.14 (m, 2H), 3.25-3.32 (m, 1H), 3.38-3.47 (m, 2H), 3.96-4.06 (m, 1H), 4, 18-4.25 (m, 2H), 6.32 (s, 1H), 7.85-7.95 (m, 4H), 8.17- 8.41 (m, 1H), 8.90 (s, 1H), 10.32 (s, 2H)
22			305, 350	447	二塩酸塩 / 500 MHz / 0.41-0.47 (m, 4H), 1.32-1.41 (m, 1H), 1.83-2.07 (m, 4H), 2.43 (s, 3H), 2.97-3.09 (m, 2H), 3.28-3.37 (m, 2H), 3.57-3.68 (m, 4H), 4.17-4.24 (m, 2H), 6.32 (s, 1H), 7.89-7.98 (m, 4H), 8.73-8.82 (m, 1H), 8.90 (s, 1H), 10.35 (s, 1H), 10.51 (s, 1H)

10

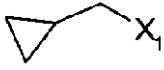
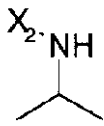
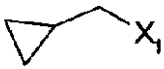
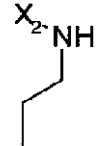

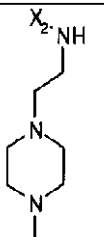
20

30

40

【 0 0 9 3 】

【化 3 7】

#	R2	A	UV 最大 [nm]:	MS (ESI) (M+H) ⁺	塩形態/NMR 装置の型/NMR データ
23			305, 350	392	塩酸塩 / 500 MHz / 0.39-0.47 (m, 4H), 1.10-1.21 (m, 7H), 1.31-1.42 (m, 1H), 2.43 (s, 3H), 4.05-4.15 (m, 1H), 4.17-4.25 (m, 2H), 6.31 (s, 1H), 7.81-8.13 (m, 5H), 8.89 (s, 1H), 10.28 (s, 1H)
24			305, 350	392	塩酸塩 / 500 MHz / 0.40-0.47 (m, 4H), 0.86-0.93 (m, 3H), 1.31-1.42 (m, 1H), 1.49-1.59 (m, 2H), 2.42 (s, 3H), 3.17-3.26 (m, 2H), 4.17-4.24 (m, 2H), 6.31 (s, 1H), 7.81-7.92 (m, 4H), 8.28-8.36 (m, 1H), 8.89 (s, 1H), 10.29 (s, 1H)
25			305, 350	476	三塩酸塩 / 500 MHz / 0.41-0.48 (m, 4H), 1.32-1.41 (m, 1H), 2.43 (s, 3H), 2.84 (s, 3H), 4.17-4.24 (m, 2H), 6.32 (s, 1H), 7.88- 7.98 (m, 4H), 8.71-8.80 (m, 1H), 8.90 (s, 1H), 10.36 (s, 1H),

10

20

【 0 0 9 4 】

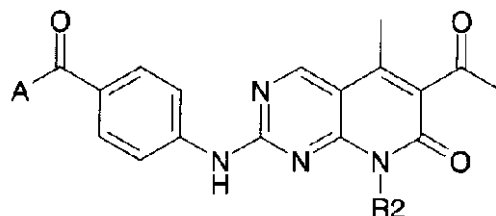
30

実施例 26 ~ 40

以下の化合物を、実施例 14 に記載したのと類似の方法により製造した。安息香酸誘導体を、方法 5 に記載した方法で製造した。アミドを製造するのに使用したアミンは、商業的に得られるものか、又は方法 6 において記載した方法で製造した。

【 0 0 9 5 】

【化 3 8】



#	A	R ₃ '	UV 最大 [nm]:	MS (ESI) (M+H) ⁺ :	塩形態/NMR 装置の型/NMR データ
26			306.4	503	二塩酸塩 / 500 MHz / 1.56-2.05 (m, 9H), 2.19-2.34 (m, 5H), 2.43 (s, 3H), 2.84-3.01 (m, 7H), 5.81-5.96 (m, 1H), 7.77-7.93 (m, 4H), 8.45-8.56 (m, 1H), 9.02 (s, 1H), 10.36 (s, 1H)
27			306, 358	474	塩酸塩 / 400 MHz / 1.40-1.68 (m, 8H), 1.72-1.99 (m, 4H), 2.18-2.36 (m, 5H), 2.43 (s, 3H), 3.20-3.66 (m, 4H), 5.80-5.93 (m, 1H), 7.32-7.42 (m, 2H), 7.73-7.82 (m, 2H), 9.00 (s, 1H), 10.27 (s, 1H)
28			306, 358	497	二塩酸塩 / 400 MHz / 1.56-1.72 (m, 2H), 1.76-1.90 (m, 2H), 1.92-2.06 (m, 2H), 2.19-2.37 (m, 5H), 2.43 (s, 3H), 4.68-4.79 (m, 2H), 5.85-5.97 (m, 1H), 7.85-8.04 (m, 6H), 8.82-8.90 (m, 2H), 9.04 (s, 1H), 9.31-9.40 (m, 1H), 10.43 (s, 1H)

10

20

30

【 0 0 9 6 】

【化 3 9】

#	A	R ₃ '	UV 最大 [nm]:	MS (ESI) (M+H) ⁺ :	塩形態/NMR 装置の型/NMR データ
29			306, 358	496	塩酸塩 / 400 MHz / 1.56-1.71 (m, 2H), 1.75-2.04 (m, 4H), 2.19-2.37 (m, 5H), 2.43 (s, 3H), 4.43-4.55 (m, 2H), 5.83- 5.97 (m, 1H), 7.19-7.37 (m, 5H), 7.79- 7.96 (m, 4H), 8.86-8.96 (m, 1H), 9.02 (s, 1H), 10.36 (s, 1H)
30			306, 358	489	二塩酸塩 / 400 MHz / 1.56-1.71 (m, 2H), 1.72-1.90 (m, 4H), 1.91-2.04 (m, 4H), 2.19-2.37 (m, 5H), 2.43 (s, 3H), 2.93- 3.08 (m, 2H), 3.25-3.37 (m, 2H), 4.00- 4.12 (m, 1H), 5.84-5.97 (m, 1H), 7.79- 7.93 (m, 4H), 8.30-8.39 (m, 1H), 8.64- 8.86 (m, 2H), 9.02 (s, 1H), 10.35 (s, 1H)
31			306, 358	448	塩酸塩 / 400 MHz / 1.12-1.22 (m, 6H), 1.56-1.71 (m, 2H), 1.76-1.90 (m, 2H), 1.91-2.05 (m, 2H), 2.19-2.37 (m, 5H), 2.43 (s, 3H), 4.04-4.19 (m, 1H), 5.84- 5.98 (m, 1H), 7.75-7.90 (m, 4H), 8.00- 8.11 (m, 1H), 9.02 (s, 1H), 10.32 (s, 1H)
32			306, 358	448	塩酸塩 / 400 MHz / 0.84-0.95 (m, 3H), 1.46-1.72 (m, 4H), 1.76-1.90 (m, 2H), 1.90-2.04 (m, 2H), 2.19-2.36 (m, 5H), 2.43 (s, 3H), 3.16-3.27 (m, 2H), 5.83- 5.97 (m, 1H), 7.76-7.90 (m, 4H), 8.25- 8.36 (m, 1H), 9.02 (s, 1H), 10.32 (s, 1H)

10

20

30

【 0 0 9 7 】

【化 4 0】

#	A	R ₃ '	UV 最大 [nm]:	MS (ESI) (M+H) ⁺ :	塩形態/NMR 装置の型/NMR データ
33			306, 358	503	二塩酸塩 / 400 MHz / 1.56-1.72 (m, 2H), 1.75-2.07 (m, 6H), 2.18-2.37 (m, 5H), 2.43 (s, 3H), 2.64-2.77 (m, 3H), 3.00-3.14 (m, 2H), 3.36-3.47 (m, 2H), 3.95-4.08 (m, 1H), 5.85-5.97 (m, 1H), 7.79-7.97 (m, 4H), 8.38-8.47 (m, 1H), 9.02 (s, 1H), 10.36 (s, 1H), 10.61 (s, 1H)
34			306, 358	517	二塩酸塩 / 400 MHz / 1.22-1.35 (m, 3H), 1.57-1.72 (m, 2H), 1.73-2.37 (m, 13H), 2.43 (s, 3H), 3.01-3.16 (m, 2H), 3.33-3.82 (m, 5H), 5.83-5.97 (m, 1H), 7.82-8.01 (m, 4H), 8.92-9.00 (m, 1H), 9.03 (s, 1H), 10.35-10.50 (m, 2H)
35			306, 358	559	二塩酸塩 / 400 MHz / 1.40 (s, 6H), 1.52 (s, 6H), 1.57-1.70 (m, 2H), 1.77-1.89 (m, 2H), 1.90-2.13 (m, 6H), 2.19-2.36 (m, 5H), 2.43 (s, 3H), 2.64-2.72 (m, 3H), 4.28-4.42 (m, 1H), 5.83-5.97 (m, 1H), 7.79-7.94 (m, 4H), 8.41-8.49 (m, 1H), 9.02 (s, 1H), 9.93-10.04 (m, 1H), 10.36 (s, 1H)
36			306, 358	573	二塩酸塩 / 400 MHz / 1.34-1.49 (m, 2H), 1.55-1.70 (m, 4H), 1.76-1.89 (m, 2H), 1.90-2.04 (m, 4H), 2.14-2.47 (m, 10H), 3.02-3.23 (m, 3H), 3.35-3.45 (m, 2H), 3.70-4.02 (m, 5H), 5.84-5.97 (m, 1H), 7.74-7.90 (m, 4H), 8.14-8.21 (m, 1H), 9.02 (s, 1H), 10.34 (s, 1H), 10.97 (m, 1H)

10

20

30

40

【 0 0 9 8】

【化 4 1】

#	A	R ₃ '	UV 最大 [nm]:	MS (ESI) (M+H) ⁺ :	塩形態/NMR 装置の型/NMR データ
37			306, 358	503	二塩酸塩 / 400 MHz / 1.20-1.31 (m, 3H), 1.55-1.72 (m, 2H), 1.90-2.47 (m, 10H), 3.00-3.39 (m, 4H), 5.83-5.97 (m, 1H), 7.80-8.02 (m, 4H), 8.68-8.83 (m, 1H), 9.03 (s, 1H), 10.38 (s, 1H), 10.65-11.05 (m, 1H)
38			306, 358	532	三塩酸塩 / 400 MHz / 1.57-1.71 (m, 2H), 1.75-1.90 (m, 2H), 1.90-2.04 (m, 2H), 2.18-2.37 (m, 5H), 2.43 (s, 3H), 2.84 (s, 3H), 3.18-4.04 (m, 12H), 5.82-5.97 (m, 1H), 7.80-8.01 (m, 4H), 8.71-8.84 (m, 1H), 9.03 (s, 1H), 10.39 (s, 1H)
39			306, 358	489	二塩酸塩 / 400 MHz / 0.41-0.51 (m, 4H), 1.32-1.43 (m, 1H), 1.82-2.08 (m, 4H), 2.37 (s, 3H), 2.46 (s, 3H), 2.98-3.12 (m, 2H), 3.28-3.38 (m, 2H), 3.57-3.70 (m, 4H), 4.21-4.27 (m, 2H), 7.88-7.98 (m, 4H), 8.67-8.76 (m, 1H), 9.04 (s, 1H),
40			306, 358	489	二塩酸塩 / 400 MHz / 0.41-0.50 (m, 4H), 1.32-1.45 (m, 1H), 1.80-2.07 (m, 4H), 2.37 (s, 3H), 2.46 (s, 3H), 2.65-2.80 (m, 3H), 3.01-3.49 (m, 4H), 3.95-4.09 (m, 1H), 4.21-4.28 (m, 2H), 7.86-7.94 (m, 4H), 8.36-8.43 (m, 1H), 9.04 (s, 1H),

【 0 0 9 9 】

生物学的特性

DNA 染色次いで FACS 分析により示されるように、本発明の化合物が引き起こす増殖阻害は、細胞周期の G₂/M 相における細胞の停止によりすべての上に介在する。細胞は、プログラム細胞死が始まる前に、この細胞周期相における特定の時間、使用する細胞のタイプに依存して停止する。細胞周期の G₂/M 相における停止は、例えば特定の細胞周期キナーゼを阻害することにより開始することができる。このような生物学的特性のため、本発明の一般式 I の化合物、それらの異性体及び生理学的に許容可能なそれらの塩は、過度な又は異常な細胞増殖を特徴とする疾患を治療するのに適切である。

そのような疾患としては、例えば以下の疾患があげられる：ウイルス感染（例えば HIV 及びカポジ肉腫）；炎症及び自己免疫疾患（例えば結腸炎、関節炎、アルツハイマー疾患、糸球体腎炎及び創傷治癒）；細菌、菌及び / 又は寄生感染症；白血病、リンパ種及び固体腫瘍；皮膚疾患（例えば乾癬）；骨疾患；循環器疾患（例えば再狭窄及び肥大）。それらはまた、放射、UV 治療及び / 又は細胞増殖阻害治療（Davis et al., 2001）により

引き起こされるDNA破壊から、増殖細胞(例えば髪、腸、血液及び前駆細胞)を保護するのに有用である。新規化合物は、上記疾患の予防、短期間又は長期間の治療のために、また、同一の兆候、例えば細胞増殖阻害、ステロイド又は抗体のために使用される他の活性物質と組み合わせて使用することができる。

【0100】

実施例PLK-1キナーゼアッセイ

そのN末端側終端でGSTにリンクする組み換えヒトPLK1酵素を、バキュロウイルス(Sf21)で感染する昆虫細胞から単離する。親和性クロマトグラフィによりグルタチオンセファロースカラムを通して精製する。

Sf-900 I I 血中遊離昆虫細胞媒体(ライフテクノロジー)の200ml中の 4×10^7 Sf21細胞(ヨウトガ幼虫)を、スピナーフラスコに播種する。27及び70rpmで、72時間のインキュベーション後、 1×10^8 Sf21細胞を、新しいスピナーフラスコ中計180mlの媒体に播種する。さらに24時間後、組み換えバキュロウイルスストック懸濁液20mlを添加し、72時間、27、70rpmで細胞を培養する。収集する3時間前にオカダ酸を添加し(カルピオケム、最終濃度 $0.1 \mu\text{M}$)、懸濁液を更にインキュベートする。細胞数を測定し、細胞を遠心分離機(5分間、4、800rpm)により除去し、PBS(8gのNaCl/l、0.2gのKCl/l、1.44gの Na_2HPO_4 /l、0.24gの KH_2PO_4 /l)で洗浄する。再び遠心分離機にかけた後、ペレットを液体窒素中で急速冷凍する。次いで、ペレットを迅速に解凍し、氷冷した溶解緩衝化剤(50mM HEPES pH7.5、10mM MgCl_2 、1mM DTT、 $5 \mu\text{g/ml}$ のレペプチン、 $5 \mu\text{g/ml}$ のアプロチニン、 $100 \mu\text{M}$ MaF、 $100 \mu\text{M}$ PMSF、10mM -グリセロールホスフェート、0.1mM Ma_3VO_4 、30mM 4-ニトロフェニルホスフェート)に懸濁して、 1×10^8 細胞/17.5mlを得る。30分間氷上で細胞を溶解させる。遠心分離機(4000rpm、5分間)により細胞残屑を除去した後、清浄な浮遊物を、グルタチオンセファロースビーズ(浮遊物の50mlあたり1mlの再懸濁された及び洗浄されたビーズ)と一緒にし、混合物を4において30分間回転ボードでインキュベートする。ビーズを溶解緩衝化剤で洗浄し、組み換えタンパクを、1mlの溶解緩衝化剤/ml再懸濁ビーズ(溶解緩衝化剤:100mM トリス/HCl pH=8.0、120mM NaCl、20mM 還元グルタチオン(シグマG-4251)、10mM MgCl_2 、1mM DTT)を用いてビーズから溶離する。タンパク濃度をブラッドフォードアッセイにより決定する。

【0101】

アッセイ

以下の化合物を、96ウェル丸底皿(Greiner bio-one、PS Microtitre plate No.650101)中で一緒にする:

- 6% DMSO中、種々の濃度の試験化合物(例えば $300 \mu\text{M}$ から1:3まで希釈)、 0.5mg/ml のカゼイン(シグマC-5890)、60mM -グリセロホスフェート(glycerophosphate)、25mM MOPS pH=7.0、5mM EGTA、15mM MgCl_2 、1mM DTTを $10 \mu\text{l}$ 、
- $20 \mu\text{l}$ の基質溶液(25mM MOPS pH=7.0、15mM MgCl_2 、1mM DTT、2.5mM EGTA、30mM -グリセロホスフェート、 0.25mg/ml のカゼイン)
- $20 \mu\text{l}$ の酵素希釈(25mM MOPS pH=7.0、15mM MgCl_2 、1mM DTTにおける酵素ストックの1:100の希釈)
- $10 \mu\text{l}$ のATP溶液($1.11 \times 10^6 \text{Bq/ml}$ ガンマ-P33-ATPでの $45 \mu\text{M}$ ATP)。

【0102】

反応は、ATP溶液を添加することにより開始し、45分間30で穏やかな振動(IK A Schuttler MTS2上で650rpm)を続けた。ウェルあたり、氷冷した5%TCAの1

25 μ l を添加することにより反応を止め、少なくとも30分間氷上でインキュベートした。フィルタープレート(96ウェルマイクロタイターフィルタープレート:ユニフィルター-96、GF/B;パッカード(Packard);No6005177)上で収集することにより沈殿物を移し、次いで、4回1% TCAで洗浄し、60 で乾燥した。ウェルあたり35 μ lのシンチレーション溶液(Ready-Safe;バックマン(Beckmann))を添加した後、プレートをガムテープで閉じ、沈殿したP33の量を、マラックバタカウンター(Mallac Betacounter)で測定した。測定したデータを、標準グラフアドソフトウェア(Graphpad software)(Levenburg-Marquard Algorhythmus)を用いて評価した。

本発明の化合物の活性を、培養ヒト腫瘍細胞で細胞毒性試験において及び/又はFACSアッセイにおいて、例えばHeLa S3細胞で決定した。双方の試験方法において、化合物は、かなり良好な活性、すなわち例えば5 μ mol/L未満、通常1 μ mol/L未満のHeLa S3細胞毒性試験においてEC50値を示した。

【0103】

培養ヒト腫瘍細胞上の細胞毒性の測定

培養ヒト腫瘍細胞上の細胞毒性を測定するために、子宮頸癌腫瘍細胞株HeLa S3(American Type Culture Collection(ATCC)より得られる)を、ハムF12媒体(ライフテクノロジー)及び10%の死産のウシ胎仔血清(ライフテクノロジー)中で培養し、対数成長期に収集した。次いで、HeLa S3細胞を、96ウェルプレート(Costar)に、ウェルあたり1000細胞の密度で入れ、一晩中インキュベーター中で(37 で及び5% CO₂)インキュベートした。各プレートで、6ウェルは、媒体のみ(媒体制御として3ウェル、還元アルマルブルー試薬でのインキュベーションのための3ウェル)で満たした。活性物質を、種々の濃度(DMSOに溶解;DMSO最終濃度:0.1%) (各場合三重測定として)で細胞に添加した。72時間インキュベーションした、20 μ lのアルマルブルー試薬(AccuMed International)を各ウェルに添加し、細胞を更に5~7時間インキュベートした。対照として、20 μ lの還元アルマルブルー試薬を、3ウェル(30分間オートクレーブされるアルマルブルー試薬)の各々に添加した。インキュベーション後、個々のウェルにおけるアルマルブルー試薬の色変化を、パーキンエルマー(Perkin Elmer)蛍光分光光度計(励起530nm、発光590nm、スリット15、積算時間0.1)で決定した。反応するアルマルブルー試薬の量は、細胞の代謝活性を表した。関連する細胞活性を、対照(阻害剤なしのHeLa S3細胞)のパーセンテージとして計算し、細胞活性を50%阻害する活性物質濃度(IC50)を求めた。値は、3つの個々の測定の平均を、ダミー値(媒体対照)を較正することにより計算した。

【0104】

FACS分析

プロピジウムヨウ化物(PI)は、化学量論的に二本鎖DNAに結合しているため、細胞DNA含量に基づいて、細胞周期のG1、S及びG2/M相における細胞の割合を決定するのに適切である。G0及びG1相における細胞は二倍DNA含量(2N)を有する一方、G2又は有糸分裂相における細胞は4N DNA含量を有する。

PI染色するため、例えば1 \times 10⁶ HeLa S3細胞を、75 cm²細胞培養フラスコの上に播種し、24時間後、0.1% DMSOを対照として添加するか、又は物質を種々の濃度(0.1% DMSO中)で添加した。細胞を、被検物質又はDMSOと共に24時間インキュベートし、PBSで2回洗浄し、次いでトリプシン/EDTAで分離した。細胞を、遠心分離機にかけ(1000 rpm、5分間、4)、細胞ペレットをPBSで2回洗浄し、0.1 mlのPBSに再懸濁した。次いで、細胞を、80%エタノールで4 で16時間又は-20 で2時間固定させた。固定した細胞を遠心分離機にかけ(1000 rpm、5分間、4)、PBSで洗浄し、次いで、再び遠心分離機にかけた。細胞ペレットを、PBS中、0.25%トリトンX-100 2 mlに再懸濁し、氷上で5分間インキュベートし、5 mlのPBSを添加し、混合物を再び遠心分離機にかけた。細胞ペレットを、350 μ lのPI染色溶液(1 \times PBS中の0.1 mg/mlのリボヌクレアーゼA(シグマ、No. R-4875)、10 μ g/mlのプロピジウムヨウ化物(シ

10

20

30

40

50

グマ、No. P - 4864)) に再懸濁した。細胞を、20分間暗所において染色緩衝剤と共にインキュベートし、FACSスキャンのためのサンプル測定容器内に移した。ベクトン・ディッキンソン (Becton Dickinson) FACS分析器において、アルゴンレーザー (500mW、発酵488nm) 及びDNA細胞探求プログラム (BD) を用いて、DNAを測定した。対数PI蛍光を、バンドパスフィルター (BP 585/42) を用いて測定した。個々の細胞周期相における細胞母集団を、ベクトン・ディッキンソン製モドフィット (Modfit) LTプログラムを用いて数値で表した。

【0105】

本発明の化合物を、他の腫瘍細胞についても試験した。例えば、これらの化合物は、全種類の組織 (例えば胸 (MCF7) ; 結腸 (HCT116)、頭部及び頸部 (Fadu)、肝臓 (HepG2)、肺 (NC1-H460)、腹部 (NC1-N87)、膵臓 (BxPC-3)、前立腺 (DU145)、肉腫 (例えばSK-UT-1B、サオス-2)、白血病及びリンパ種 (例えばHL-60、THP-1、ラジ (Raji)、ジャーカット (Jurkat)、GRANTA-519) 及び他の腫瘍 (例えばメラノーマ (BRO)、グラノーマ (U-87MG)) の癌に有効であり及びそのような兆候のために使用することができる。これは、全種類の腫瘍を治療するために、本発明の化合物を幅広く適用であることを示している。

一般式 (I) の化合物は、それ自身で又は本発明の他の活性物質と共に、場合によりまた、他の薬理的に活性な物質と共に使用することができる。

適切な製剤としては、例えば錠剤、カプセル、座薬、溶液、特に注射用 (s.c., i.v. 又はi.m.) 及び注入用溶液、エリキシル、エマルジョン又は散剤があげられる。医薬的に活性な化合物の含量は、組成物全体の0.1~90質量%、好ましくは0.5~50質量%の範囲、即ち、下に特定される用量域を達成するのに十分である量であるべきである。特定用量は、必要ならば1日に数回与えることができる。

【0106】

適切な錠剤は、例えば、活性物質を既知の賦形剤、例えば不活性希釈剤、例えば炭酸カルシウム、リン酸カルシウム又はラクトース、錠剤分解物質、例えばとうもろこしでんぷん又はアルギン酸、結合剤、例えばでんぷん又はゼラチン、滑沢剤、例えばステアリン酸マグネシウム又はタルク及び/又は遅延放散のための薬剤、例えばカルボキシメチルセルロース、酢酸フタル酸セルロース、又はポリ酢酸ビニルと混合することにより得ることができる。錠剤はまた、複数の層を含んでもよい。

被覆錠剤は、錠剤被覆のために普通使用される物質、例えばコリドン又はシェラック、アラビアゴム、タルク、二酸化チタン又は糖を有する錠剤と同じように生産される核を被覆することにより製造することができる。遅延放散を達成するため又は不適合を防止するために、核はまた、多くの層から成っていてもよい。同様に、錠剤被覆は、可能であれば錠剤に関して記載した上記賦形剤を使用することにより、複数の層による遅延放散を達成することができる。

【0107】

本発明の活性物質又はそれらの組み合わせを含むシロップ又はエリキシルは、更に甘味料、例えばサッカリン、チクロ、グリセロール又は糖及び香味増強剤、例えばフレーバリング、例えばバニリン又はオレンジ抽出物を含んでもよい。それらはまた、懸濁液アジュバント又は増粘剤、例えばカルビキシメチルセルロースナトリウム、湿潤剤、例えば脂肪アルコールと酸化エチレンとの縮合生成物、又は防腐剤例えばp-ヒドロキシベンゾエートを含んでもよい。

注射用及び注入用溶液を、常法で、例えば等張剤、防腐剤、例えばp-ヒドロキシベンゾエート、又は安定剤、例えばエチレンジアミン四酢酸のアルカリ金属塩を添加することにより、場合により乳化剤及び/又は分散剤を使用して製造するが、水を希釈剤として使用する場合、例えば、有機溶剤を溶媒剤又は溶解補助として使用し、注射バイアル又はアンプル又は注入ボトル内に移送することができる。

一以上の活性物質又は活性物質の組み合わせを含むカプセルは、例えば活性物質を不活

10

20

30

40

50

性担体、例えばラクトース又はソルビトールと混合すること及びそれらをゼラチンカプセル内に充填することにより製造することができる。

適切な座薬は、例えばこの目的のために提供される担体、例えば中性脂肪又はポリエチレングリコール又はそれらの誘導体と混合することにより製造することができる。

【0108】

使用できる賦形剤としては、例えば水、医薬的に許容可能な有機溶剤、例えばパラフィン（例えば石油留分）、植物油（例えば落花生又はゴマ油）、一官能又は多官能アルコール（例えばエタノール又はグリセロール）、担体、例えば天然鉱物粉末（例えばカオリン、粘土、タルク、チョーク）、合成鉱物粉末（例えば高分散性ケイ酸及びシリケート）、糖（例えば甘蔗糖、ラクトース及びグルコース）、乳化剤（例えばリグニン、亜硫酸パルプ廃液、メチルセルロース、でんぷん及びポリビニルピロリドン）及び滑沢剤（例えばステアリン酸マグネシウム、タルク、ステアリン酸及びラウリル硫酸ナトリウム）を含む。

製剤を、常法により、好ましくは経口又は経皮経路により、最も好ましくは経口経路により投与する。経口投与について、錠剤は、もちろん、上記担体は別として、添加剤、例えばクエン酸ナトリウム、炭酸カルシウム及びリン酸ジカルシウムを、種々の添加剤、例えばでんぷん、好ましくはジャガイモでんぷん、ゼラチンなどと一緒に含んでもよい。更に、滑沢剤、例えばステアリン酸マグネシウム、ラウリル硫酸ナトリウム及びタルクを打錠のために同時に使用することができる。水性懸濁液の場合、上記の賦形剤に加えて、種々の香味増強剤又は着色剤と活性物質を組み合わせることができる。

【0109】

非経口用について、適切な液体担体を有する活性物質の溶液を使用することができる。

静脈注射に用いる用量は、時間あたり1～1000mg、好ましくは時間あたり5と500mgの間である。

しかしながら、時に、体重、投与の経路、薬剤に対する個々の反応、その配合物の性質及び薬剤が投与される時間又は間隔に依存して、特定量から離れることが必要であるかもしれない。従って、ある場合は、上記最小量未満を使用するのに十分であるが、一方、他の場合は、上限は、上まわらなければならないかもしれない。多量を投与する時、1日あたりに投与する量を少量ずつに分けるのが望ましい。

【0110】

以下の配合物の例により、本発明の範囲を逸脱することなく、本発明について説明する

：

医薬配合物の例

A)

錠剤	錠剤あたり
活性物質	100mg
ラクトース	140mg
とうもろこしデンプン	240mg
ポリビニルピロリドン	15mg
ステアリン酸マグネシウム	5mg
	500mg

微細に粉砕した活性物質、ラクトース及びとうもろこしデンプンの一部と一緒に混合した。混合物を篩にかけ、次いで、ポリビニルピロリドン水溶液で湿らせ、練り、湿式造粒し、乾燥した。粒状物、残りのとうもろこしデンプン及びステアリン酸マグネシウムを篩にかけ、一緒に混合した。混合物を圧縮して適切な形及び大きさの錠剤を得た。

【0111】

B)

10

20

30

40

錠剤	錠剤あたり
活性物質	80mg
ラクトース	55mg
とうもろこしデンプン	190mg
微結晶性セルロース	35mg
ポリビニルピロリドン	15mg
デンプングリコール酸ナトリウム	23mg
ステアリン酸ナトリウム	2mg
	400mg

10

微細に粉砕した活性物質、とうもろこしデンプンの一部、ラクトース、微結晶性セルロース及びポリビニルピロリドンと一緒に混合した。混合物を篩にかけ、残りのとうもろこしデンプン及び水と一緒にし、粒状物を形成し、乾燥し、篩にかけた。デンプングリコール酸ナトリウム及びステアリン酸マグネシウムを添加し、混合した。混合物を圧縮して適切な大きさの錠剤を得た。

【 0 1 1 2 】

C)

アンプル溶液	
活性物質	50mg
塩化ナトリウム	50mg
注射用蒸留水	5ml

20

活性物質を水に溶解した。溶液のpHはそのままにするか、又はpH 5.5 ~ 6.5に調整した。塩化ナトリウムを添加して等張にした。得られた溶液から発熱物質を除去し、る液を無菌状態でアンプルに移し、次いで殺菌し、融解して密封した。アンプルは、5 mg、25 mg及び50 mgの活性物質を含む。

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP2005/054096

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER C07D475/00 A61K31/505 A61P35/00		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) C07D		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, CHEM ABS Data, BEILSTEIN Data, WPI Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 01/19825 A1 (WARNER-LAMBERT COMPANY; DENNY, WILLIAMS, ALEXANDER; DOBRUSIN, ELLEN, M) 22 March 2001 (2001-03-22) cited in the application claim 1; example 5	1-14
Y	WO 01/70741 A1 (WARNER-LAMBERT COMPANY; BOOTH, RICHARD, JOHN; DOBRUSIN, ELLEN, MYRA; T) 27 September 2001 (2001-09-27) * Examples *claim 1	1-14
Y	WO 96/34867 A1 (WARNER-LAMBERT COMPANY) 7 November 1996 (1996-11-07) claim 1	1-14
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C.		<input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in annex.
° Special categories of cited documents :		
A document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance		*T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
E earlier document but published on or after the international filing date		*X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
L document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)		*Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
O document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means		*&* document member of the same patent family
P document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed		
Date of the actual completion of the international search 3 January 2006	Date of mailing of the international search report 24/01/2006	
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Authorized officer Baston, E	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP2005/054096

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date	
WO 0119825	A1	22-03-2001	AU 777468 B2	21-10-2004
			AU 5629500 A	17-04-2001
			BG 106594 A	29-12-2002
			BR 0013952 A	14-05-2002
			CA 2393896 A1	22-03-2001
			CN 1373763 A	09-10-2002
			CZ 20020846 A3	12-02-2003
			EA 5287 B1	30-12-2004
			EE 200200140 A	15-04-2003
			EP 1409487 A1	21-04-2004
			HU 0202713 A2	28-12-2002
			JP 2003509425 T	11-03-2003
			MA 26819 A1	20-12-2004
			MX PA02001108 A	20-08-2002
			NO 20021239 A	13-03-2002
			NZ 516872 A	31-10-2003
			PL 353269 A1	03-11-2003
			SK 3542002 A3	01-04-2003
			ZA 200200896 A	30-04-2003
WO 0170741	A1	27-09-2001	AU 3302801 A	03-10-2001
			BG 107161 A	30-06-2003
			BR 0109056 A	03-06-2003
			CA 2401368 A1	27-09-2001
			CN 1422268 A	04-06-2003
			CZ 20022929 A3	12-02-2003
			EE 200200506 A	16-02-2004
			EP 1268476 A1	02-01-2003
			HR 20020798 A2	29-02-2004
			HU 0300136 A2	28-05-2003
			JP 2003528101 T	24-09-2003
			MA 26881 A1	20-12-2004
			MX PA02008535 A	13-12-2002
			NO 20024235 A	05-11-2002
			NZ 520962 A	26-09-2003
			PL 358271 A1	09-08-2004
			SK 12472002 A3	01-04-2003
			ZA 200207110 A	04-12-2003
			WO 9634867	A1
AU 5576996 A	21-11-1996			
BG 62617 B1	31-03-2000			
BG 102003 A	30-12-1998			
CA 2214219 A1	07-11-1996			
CN 1183099 A	27-05-1998			
CZ 9703275 A3	18-03-1998			
EA 897 B1	26-06-2000			
EE 9700274 A	15-06-1998			
EP 0823908 A1	18-02-1998			
HU 9801704 A2	30-11-1998			
IL 117923 A	01-06-2000			
JP 11504922 T	11-05-1999			
NO 975033 A	31-10-1997			
NZ 307021 A	27-04-2001			
PL 323089 A1	02-03-1998			
SK 141097 A3	08-07-1998			

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2005/054096

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES C07D475/00 A61K31/505 A61P35/00		
Nach der internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK		
B. RESEARCHIERTE GEBIETE		
Recherchiertes Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole) C07D		
Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen		
Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe) EPO-Internal, CHEM ABS Data, BEILSTEIN Data, WPI Data		
C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
Y	WO 01/19825 A1 (WARNER-LAMBERT COMPANY; DENNY, WILLIAMS, ALEXANDER; DOBRUSIN, ELLEN, M) 22. März 2001 (2001-03-22) in der Anmeldung erwähnt Anspruch 1; Beispiel 5	1-14
Y	WO 01/70741 A1 (WARNER-LAMBERT COMPANY; BOOTH, RICHARD, JOHN; DOBRUSIN, ELLEN, MYRA; T) 27. September 2001 (2001-09-27) * Examples *Anspruch 1	1-14
Y	WO 96/34867 A1 (WARNER-LAMBERT COMPANY) 7. November 1996 (1996-11-07) Anspruch 1	1-14
<input type="checkbox"/> Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen <input checked="" type="checkbox"/> Siehe Anhang Patentfamilie		
* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen : *A* Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist *E* älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist *L* Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt) *O* Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht *P* Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist *T* Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist *X* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden *Y* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist *&* Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist		
Datum des Abschlusses der internationalen Recherche		Absenddatum des internationalen Recherchenberichts
3. Januar 2006		24/01/2006
Name und Postenschrift der internationalen Recherchenbehörde Europäisches Patentamt, P.B. 5618 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Bevollmächtigter Bediensteter Baston, E

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2005/054096

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung			
WO 0119825	A1	22-03-2001	AU 777468 B2 21-10-2004			
			AU 5629500 A 17-04-2001			
			BG 106594 A 29-12-2002			
			BR 0013952 A 14-05-2002			
			CA 2393896 A1 22-03-2001			
			CN 1373763 A 09-10-2002			
			CZ 20020846 A3 12-02-2003			
			EA 5287 B1 30-12-2004			
			EE 200200140 A 15-04-2003			
			EP 1409487 A1 21-04-2004			
			HU 0202713 A2 28-12-2002			
			JP 2003509425 T 11-03-2003			
			MA 26819 A1 20-12-2004			
			MX PA02001108 A 20-08-2002			
			NO 20021239 A 13-03-2002			
			NZ 516872 A 31-10-2003			
			PL 353269 A1 03-11-2003			
			SK 3542002 A3 01-04-2003			
			ZA 200200896 A 30-04-2003			
			WO 0170741	A1	27-09-2001	AU 3302801 A 03-10-2001
BG 107161 A 30-06-2003						
BR 0109056 A 03-06-2003						
CA 2401368 A1 27-09-2001						
CN 1422268 A 04-06-2003						
CZ 20022929 A3 12-02-2003						
EE 200200506 A 16-02-2004						
EP 1268476 A1 02-01-2003						
HR 20020798 A2 29-02-2004						
HU 0300136 A2 28-05-2003						
JP 2003528101 T 24-09-2003						
MA 26881 A1 20-12-2004						
MX PA02008535 A 13-12-2002						
NO 20024235 A 05-11-2002						
NZ 520962 A 26-09-2003						
PL 358271 A1 09-08-2004						
SK 12472002 A3 01-04-2003						
ZA 200207110 A 04-12-2003						
WO 9634867	A1	07-11-1996				AU 713727 B2 09-12-1999
						AU 5576996 A 21-11-1996
			BG 62617 B1 31-03-2000			
			BG 102003 A 30-12-1998			
			CA 2214219 A1 07-11-1996			
			CN 1183099 A 27-05-1998			
			CZ 9703275 A3 18-03-1998			
			EA 897 B1 26-06-2000			
			EE 9700274 A 15-06-1998			
			EP 0823908 A1 18-02-1998			
			HU 9801704 A2 30-11-1998			
			IL 117923 A 01-06-2000			
			JP 11504922 T 11-05-1999			
			NO 975033 A 31-10-1997			
			NZ 307021 A 27-04-2001			
			PL 323089 A1 02-03-1998			
			SK 141097 A3 08-07-1998			

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I	テーマコード(参考)
A 6 1 P 35/00	(2006.01)	A 6 1 P 35/00	
A 6 1 P 31/04	(2006.01)	A 6 1 P 31/04	
A 6 1 P 31/12	(2006.01)	A 6 1 P 31/12	
A 6 1 P 29/00	(2006.01)	A 6 1 P 29/00	
A 6 1 P 37/02	(2006.01)	A 6 1 P 37/02	
A 6 1 P 17/14	(2006.01)	A 6 1 P 17/14	
A 6 1 P 9/00	(2006.01)	A 6 1 P 9/00	
A 6 1 P 13/12	(2006.01)	A 6 1 P 13/12	
A 6 1 P 25/00	(2006.01)	A 6 1 P 25/00	
A 6 1 P 43/00	(2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 1 1

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

(74)代理人 100114007

弁理士 平山 孝二

(72)発明者 シュタットミュラー ハイנטツ

オーストリア アー 1 1 2 0 ヴィーン シュターヘガッセ 2 1 / 3 / 2 9

(72)発明者 エンゲルハルト ハラルト

オーストリア アー 2 4 8 3 エプライヒスドルフ ヒーロニムス フォン ベック シュトラ
ーセ 2 7

(72)発明者 ショーブ アンドレアス

オーストリア アー 1 1 5 0 ヴィーン ベックマンガッセ 3 8 / 1 4

(72)発明者 シュティークマイアー マルティン

ドイツ連邦共和国 7 2 7 6 2 ロイトリンゲン レニー マテイ ヴェーク 2 9

Fターム(参考) 4C050 AA03 BB09 CC16 EE01 FF01 GG01 HH04

4C086 AA01 AA02 AA03 CB09 CB22 MA01 MA04 NA14 ZA01 ZA36

ZA81 ZA92 ZB07 ZB11 ZB26 ZB33 ZB35 ZC02 ZC20