

(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2006-501201

(P2006-501201A)

(43) 公表日 平成18年1月12日(2006.1.12)

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
C07D 239/91 (2006.01)	C07D 239/91 C S P	4C050
A61K 31/517 (2006.01)	A61K 31/517	4C063
A61K 31/519 (2006.01)	A61K 31/519	4C065
A61P 9/00 (2006.01)	A61P 9/00	4C086
A61P 29/00 (2006.01)	A61P 29/00	
審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 53 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2004-523405 (P2004-523405)	(71) 出願人	501327514
(86) (22) 出願日	平成15年7月23日 (2003. 7. 23)		サイトキネティクス・インコーポレーテッド
(85) 翻訳文提出日	平成17年3月17日 (2005. 3. 17)		Cytokinetics Incorporated
(86) 国際出願番号	PCT/US2003/023319		アメリカ合衆国 カリフォルニア州940
(87) 国際公開番号	W02004/009036		80 サウス・サン・フランシスコ, イ
(87) 国際公開日	平成16年1月29日 (2004. 1. 29)		スト・グラント・アベニュー, 280
(31) 優先権主張番号	60/398, 224	(74) 代理人	100091096
(32) 優先日	平成14年7月23日 (2002. 7. 23)		弁理士 平木 祐輔
(33) 優先権主張国	米国 (US)	(74) 代理人	100096183
			弁理士 石井 貞次
		(74) 代理人	100118773
			弁理士 藤田 節
			最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 化合物、組成物および方法

(57) 【要約】

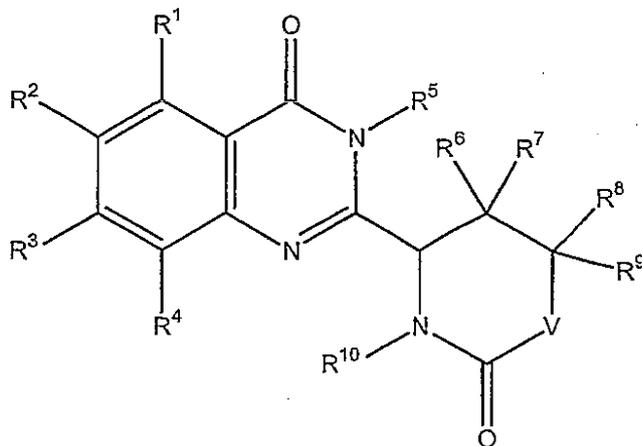
例えば、KSPの活性をモジュレートすることによって、細胞増殖性疾患および障害を治療するのに有用な化合物、組成物および方法を述べる。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 I:

【化 1】



式 I

10

(式中、

20

Vは共有結合、CR'R''またはNR'''であり、

R'およびR''は、独立して、水素、ヒドロキシ、アミノ、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいアルキルアミノ、置換されていてもよいアルキルまたは置換されていてもよいアルコキシであり；

R'''は、水素、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいアラルキル、置換されていてもよいヘテロアリール、または置換されていてもよいヘテロアラルキルであり；

R¹、R²、R³およびR⁴は、独立して、水素、ヒドロキシ、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルコキシ、ハロゲンまたはシアノであり；

R⁵は、水素、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいアラルキル、置換されていてもよいヘテロアリール、または置換されていてもよいヘテロアラルキルであり；

30

R⁶~R⁹は、独立して、水素、ヒドロキシ、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルコキシ、置換されていてもよいアリール、または置換されていてもよいアルキルアミノであり、ただし、VがNR'''である場合、R⁸とR⁹はどちらもヒドロキシまたはアルコキシではなく；

R¹⁰は、水素、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいアラルキル、置換されていてもよいヘテロアリール、または置換されていてもよいヘテロアラルキルである)

で表される群から選択される化合物、あるいはその製薬上許容可能な塩またはその溶媒和物。

40

【請求項 2】

下記：

VはCH₂またはNR'''であり；

R¹、R²、R³およびR⁴は、独立して、水素、ハロゲン、低級アルキル、置換低級アルキル、低級アルコキシまたはシアノであり；

R⁵は、アラルキルまたは置換アラルキルであり；R⁶~R⁹は、独立して、水素、または置換されていてもよい低級アルキルであり；R¹⁰は、置換されていてもよいベンジル、または置換されていてもよいフェニルである

50

を1つまたは複数含んでなる、請求項1に記載の化合物。

【請求項3】

下記：

R^1 、 R^2 、 R^3 および R^4 は、独立して、水素、クロロ、フルオロ、メチル、メトキシまたはシアノであり；

R^5 は、ベンジルまたは置換ベンジルであり；

$R^6 \sim R^9$ は水素であり；

R^{10} は、ベンジルまたはp-メチル-ベンジルである、を1つまたは複数含んでなる、請求項2に記載の化合物。

【請求項4】

R^1 、 R^2 、 R^3 および R^4 が水素であるか、あるいは、 R^1 、 R^2 、 R^3 および R^4 のうちの3つが水素であり、かつ第四の基がハロゲン、メトキシ、メチルまたはシアノである、請求項3に記載の化合物。

【請求項5】

VがN(H)であるか、またはN(置換されていてもよいアルキル)である、請求項4に記載の化合物。

【請求項6】

VがN(H)であるか、またはN(置換されていてもよいアミノ低級アルキル)である、請求項5に記載の化合物。

【請求項7】

Vが CH_2 である、請求項4に記載の化合物。

【請求項8】

3-ベンジル-7-クロロ-2-[3-ベンジル-2-オキソ-ヘキサヒドロ-ピリミジン-4-イル]-3H-キナゾリン-4-オン；

3-ベンジル-7-クロロ-2-[3-(4-メチル-ベンジル)-2-オキソ-ヘキサヒドロ-ピリミジン-4-イル]-3H-キナゾリン-4-オン；

3-ベンジル-2-(1-ベンジル-6-オキソ-ピペリジン-2-イル)-7-クロロ-3H-キナゾリン-4-オン；

3-ベンジル-2-(1-(4-メチル-ベンジル)-6-オキソ-ピペリジン-2-イル)-7-クロロ-3H-キナゾリン-4-オン；および、

2-[1-(2-アミノ-エチル)-3-(4-メチル-ベンジル)-2-オキソ-ヘキサヒドロ-ピリミジン-4-イル]-3-ベンジル-7-クロロ-3H-キナゾリン-4-オン

から選択される、請求項1に記載の化合物。

【請求項9】

3-ベンジル-7-クロロ-2-[3-(4-メチル-ベンジル)-2-オキソ-ヘキサヒドロ-ピリミジン-4-イル]-3H-キナゾリン-4-オン；

3-ベンジル-2-(1-ベンジル-6-オキソ-ピペリジン-2-イル)-7-クロロ-3H-キナゾリン-4-オン；および、

3-ベンジル-2-(1-(4-メチル-ベンジル)-6-オキソ-ピペリジン-2-イル)-7-クロロ-3H-キナゾリン-4-オン

から選択される、請求項1に記載の化合物。

【請求項10】

3-ベンジル-2-(1-ベンジル-6-オキソ-ピペリジン-2-イル)-7-クロロ-3H-キナゾリン-4-オン；および、

3-ベンジル-2-(1-(4-メチル-ベンジル)-6-オキソ-ピペリジン-2-イル)-7-クロロ-3H-キナゾリン-4-オン

から選択される、請求項1に記載の化合物。

【請求項11】

製薬上許容可能な賦形剤、および有効量の請求項1～10のいずれか1項に記載の化合物を含む、医薬用製剤。

10

20

30

40

50

【請求項 1 2】

細胞増殖性疾患に罹患している患者に有効量の請求項1～10のいずれ1項に記載の化合物を投与することを含む、治療方法。

【請求項 1 3】

細胞増殖性疾患が、癌、異常増殖、再狭窄、心臓肥大、免疫不全または炎症である、請求項12に記載の方法。

【請求項 1 4】

細胞増殖性疾患にかかっている細胞のKSPキネシン活性をモジュレートするのに十分な量の請求項1に記載の化合物を、前記疾患に罹患している患者に投与することを含む、細胞増殖性疾患の治療方法。

10

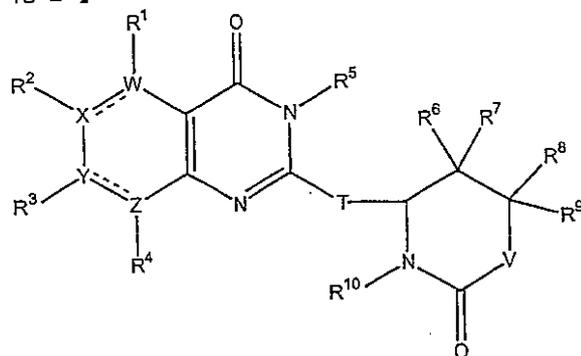
【請求項 1 5】

請求項1～10のいずれか1項に記載の化合物、および有効量の前記化合物を投与することにより細胞増殖性疾患を治療する指示を含む添付文書または他の表示を含んでなるキット。

【請求項 1 6】

式 II :

【化 2】



20

式 II

(式中、

Tは共有結合、または置換されていてもよい低級アルキレンであり；

30

Vは共有結合、CR'R''またはNR'''であり；

R'およびR''は、独立して、水素、ヒドロキシ、アミノ、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいアルキルアミノ、置換されていてもよいアルキルまたは置換されていてもよいアルコキシであり、

R'''は、水素、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいアララルキル、置換されていてもよいヘテロアリール、または置換されていてもよいヘテロアララルキルであり；

W、X、YおよびZは、独立して、N、C、O、Sであるか、あるいは不在であり、ただし、W、X、YまたはZの1つ以下が不在であり、W、X、YおよびZの2つ以下が-N=であり、W、X、YまたはZの1つが不在の場合に限り、W、X、YまたはZはOまたはSであってもよく；

40

R¹、R²、R³およびR⁴は、独立して、水素、ヒドロキシ、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルコキシ、ハロゲンまたはシアノであり、ただし、W、X、YまたはZが、それぞれ、-N=、O、Sであるか、あるいは不在である場合、R¹、R²、R³またはR⁴は不在であり；

R⁵は、水素、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいアララルキル、置換されていてもよいヘテロアリール、および置換されていてもよいヘテロアララルキルであり；

R⁶～R⁹は、独立して、水素、ヒドロキシ、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルコキシ、置換されていてもよいアリール、または置換されていてもよいアルキルアミノであり、ただし、VがNR'''である場合、R⁸とR⁹はどちらもヒドロキシまたは

50

アルコキシではなく；

R¹⁰は、水素、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいアラルキル、置換されていてもよいヘテロアリール、または置換されていてもよいヘテロアラルキルである）

によって表される群の化合物、あるいは製薬上許容可能な塩またはその溶媒和物。

【請求項 17】

下記：

Tは、置換されていてもよい低級アルキレンであり；

VはCH₂またはNR''であり；

W、X、YおよびZの少なくとも1つは-N=であり；

R¹、R²、R³およびR⁴は、独立して、水素、ハロゲン、低級アルキル、置換低級アルキル、低級アルコキシ、シアノであるか、あるいは不在であり；

R⁵は、アラルキルまたは置換アラルキルであり；

R⁶～R⁹は、独立して、水素または置換されていてもよい低級アルキルであり；

R¹⁰は、置換されていてもよいベンジルまたは置換されていてもよいフェニルである、を1つまたは複数含んでなる、請求項16に記載の化合物。

10

【請求項 18】

下記：

Tはメチレンであり；

R¹、R²、R³およびR⁴は、独立して、水素、クロロ、フルオロ、メチル、メトキシ、シアノノであるか、または不在であり；

R⁵は、ベンジルまたは置換ベンジルであり；

R⁶～R⁹は水素であり；

R¹⁰は、ベンジルまたはp-メチル-ベンジルである、を1つまたは複数含んでなる、請求項17に記載の化合物。

20

【請求項 19】

製薬上許容可能な賦形剤、および有効量の請求項16～18のいずれか1項に記載の化合物を含む、医薬用製剤。

【請求項 20】

細胞増殖性疾患に罹患している患者に有効量の請求項16～18のいずれか1項に記載の化合物を投与することを含む、治療方法。

30

【請求項 21】

細胞増殖性疾患が、癌、異常増殖、再狭窄、心臓肥大、免疫不全または炎症である、請求項20に記載の方法。

【請求項 22】

細胞増殖性疾患にかかっている細胞のKSPキネシン活性をモジュレートするのに十分な量の請求項16に記載の化合物を、前記疾患に罹患している患者に投与することを含む、細胞増殖性疾患の治療方法。

【請求項 23】

請求項16～18のいずれか1項に記載の化合物、および有効量の前記化合物を投与することにより細胞増殖性疾患を治療する指示を含む添付文書または他の表示を含んでなるキット。

40

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

相互参照文献

本出願は、2002年7月23日に出願されている同時係属中の仮米国出願第60/398,224号の利益を主張し、前記出願は参照により本明細書に組み入れるものとする。

【0002】

本発明は、有系分裂キネシンKSPの阻害剤であり、癌、異常増殖、再狭窄、心臓肥大、

50

免疫不全、炎症などの細胞増殖性疾患の治療に有用なキナゾリノン様誘導体に関する。

【背景技術】

【0003】

有糸分裂紡錘体は、細胞分裂により生じた2つの娘細胞の各々に、ゲノムの複製を分配する役割を果たす。有糸分裂紡錘体を破壊することにより、細胞分裂を阻害し、細胞死を誘導することができる。微小管は有糸分裂紡錘体の主要な構造要素である。微小管は、癌の治療に用いられている既存の特定の治療薬（タキサンおよびビンカアルカロイドなど）が作用する部位である。しかし一方、微小管は、他の種類の細胞組織（神経プロセスにおける細胞内輸送の経路を含む）の要素として存在する。従って、微小管の治療ターゲティングにより、細胞増殖以外に複数のプロセスがモジュレートされ、その結果、副作用が発生して、かかる医薬品の有用性が制限される可能性がある。

10

【0004】

癌の治療に用いられる薬剤の投与による副作用を軽減することができれば治療上の効果の実現され得るので、これらの薬剤の特異性を改善することに大きな関心が集まっている。癌治療における目覚ましい進歩によって新しい機構を介して作用する治療薬が同定されてきている。この例としては、タキサンだけでなく、カンプトセシン類のトポイソメラーゼI阻害剤も挙げられる。

【0005】

ある種の新しい抗増殖性機構は、有糸分裂キネシン酵素の選択的阻害が必須である。この酵素は、有糸分裂紡錘体の構築と機能に不可欠であるが、通常、神経プロセス等の他の微小管構造には不可欠ではない。例えば、Guidebook to the Cytoskeletal and Motor Proteins、KreisおよびVale編集、pp.389~394、(Oxford University Press 1999)を参照されたい。有糸分裂キネシンは、有糸分裂のすべての段階で本質的な役割を果たす。この酵素は、ATPの加水分解により放出されるエネルギーを、微小管に沿った細胞運搬の指向性移動を推進する物理的な力に変換する「分子モーター」である。この働きを満足する触媒領域は、約340個のアミノ酸からなる小さな構造体である。有糸分裂の間、キネシンは、微小管を構成化し、有糸分裂紡錘体である双極性構造を形成する。キネシンは、紡錘体微小管に沿った染色体の移動と、有糸分裂の所定の段階に伴う有糸分裂紡錘体における構造変化とを仲介する。有糸分裂キネシンの機能を実験的に混乱させると、有糸分裂紡錘体の奇形や機能障害が生じ、結果として一般に細胞周期の停止や細胞死が起こる。このため

20

30

【0006】

KSPIは、同定されている有糸分裂キネシンの一種である。KSPは、逆行性ホモ二量体からなる双極性ホモ四量体を構成するプラス端指向性微小管モーターの進化保存キネシン亜属に属する。有糸分裂の間、KSPIは、有糸分裂紡錘体の微小管に結合する。KSPに対する抗体をヒト細胞中にマイクロインジェクションすると、前中期における紡錘体の極分離が阻止される。その結果、単極性紡錘体が形成され、有糸分裂は停止し、プログラム細胞死が誘導される。KSPとヒト以外の生物中に存在する関連のキネシンは、逆行性微小管を束ね、互いに滑走させて、紡錘体の2つの極を分離させる。またKSPIは、後期Bにおいて、紡錘体の伸長を仲介し、紡錘体極に微小管を集める役割を果たすと考えられる。

40

【0007】

ヒトKSP (HsEg5とも称する) は、[Blangyら、Cell、83: 1159-69 (1995); Whiteheadら、Arthritis Rheum.、39: 1635-42 (1996); Galgio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およびRattner、J. Cell Sci.、111: 2551-61 (1998); Kaiserら、JBC 274: 18925-31 (1999); GenBankアクセッション番号: X85137、NM004523およびU37426]に、並びにKSP遺伝子 (TRIP5) の断片は、[Leeら、Mol. Endocrinol.、9: 243-54 (1995); GenBankアクセッション番号L40372]に記載されている。アフリカツメガエル (Xenopus) KSP同族体 (Eg5)、並びにショウジョウバエ

50

(*Drosophila*) KLP61 F/KRP1 30 に関してもすでに報告されている。

【0008】

また近年、細胞増殖性疾患を治療するための有系分裂キネシン阻害剤として、ある種の置換キナゾリノン類が報告されている(WO 01/30768号およびWO 01/98278号)。

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0009】

本発明の目的は、KSP(特にヒトKSP)等の有系分裂キネシンの新規阻害剤を提供することである。

【課題を解決するための手段】

10

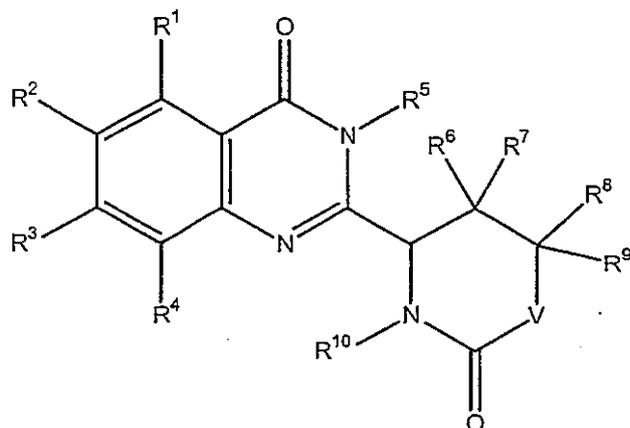
【0010】

本発明は、有系分裂キネシン、特にKSP(より詳しくはヒトKSP)の阻害に有用な化合物、組成物および方法を提供する。本化合物は細胞増殖性疾患の治療に使用可能であり、特定のピロリジン-2-オン誘導体、ピペリジン-2-オン誘導体、およびテトラヒドロ-ピリミジン-2-オンキナゾリノン誘導体が含まれる。

【0011】

一態様では、本発明は、式I:

【化1】



20

式 I

30

【0012】

(式中、

Vは共有結合、CR'R''およびNR'''から選択され、

R'およびR''は、独立して、水素、ヒドロキシ、アミノ、任意に置換されていてもよいアリール、任意に置換されていてもよいヘテロアリール、任意に置換されていてもよいアミノ、任意に置換されていてもよいアルキルおよび任意に置換されていてもよいアルコキシから選択され、

40

R'''は、水素、任意に置換されていてもよいアルキル、任意に置換されていてもよいアリール、任意に置換されていてもよいアラルキル、任意に置換されていてもよいヘテロアリール、および任意に置換されていてもよいヘテロアラルキルから選択され；

R¹、R²、R³およびR⁴は、独立して、水素、ヒドロキシ、任意に置換されていてもよいアルキル、任意に置換されていてもよいアルコキシ、ハロゲン、ニトロ、任意に置換されていてもよいアミノ、アルキルスルホニル、アルキルスルホンアミド、アルキルスルファニル、アルコキシカルボニル、アミノカルボニル、任意に置換されていてもよいアリール、任意に置換されていてもよいヘテロアリール、およびシアノから選択され；

R⁵は、水素、任意に置換されていてもよいアルキル、任意に置換されていてもよいアリール、任意に置換されていてもよいアラルキル、任意に置換されていてもよいヘテロアリ

50

ール、および任意に置換されていてもよいヘテロアラルキルから選択され；

$R^6 \sim R^9$ は、独立して、水素、ヒドロキシ、任意に置換されていてもよいアルキル、任意に置換されていてもよいアルコキシ、任意に置換されていてもよいアリール、および任意に置換されていてもよいアルキルアミノから選択され、ただし、 V が NR'' である場合、 R^8 と R^9 はどちらもヒドロキシまたはアルコキシではなく；

R^{10} は、水素、任意に置換されていてもよいアルキル、任意に置換されていてもよいアリール、任意に置換されていてもよいアラルキル、任意に置換されていてもよいヘテロアリール、および任意に置換されていてもよいヘテロアラルキルから選択される)

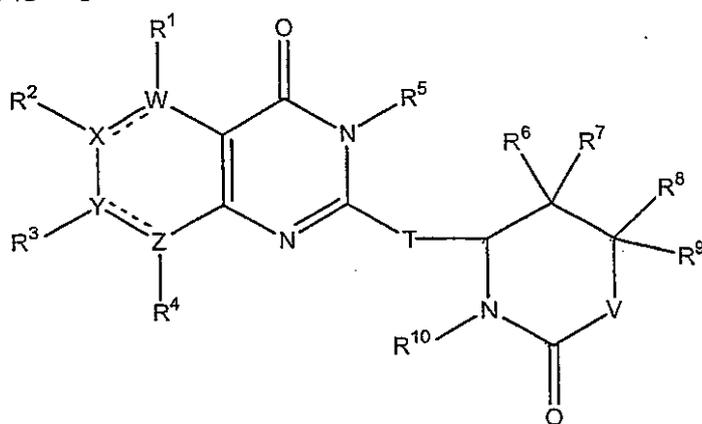
によって表される群から選択される1種または複数の化合物(単一の立体異性体、および立体異性体の混合物を含む)、ならびにその製薬上許容可能な塩、溶媒和物、およびその製薬上許容可能な塩の溶媒和物に関する。式Iの化合物ならびにその製薬上許容可能な塩および溶媒和物は、治療法を実施する際の活性剤として、また本発明の医薬用製剤をはじめとする組成物の製造における活性剤として有用であり、さらに、かかる活性剤の合成における中間体として有用であり得る。

10

【0013】

別の態様では、本発明は、式II：

【化2】



20

式 II

30

【0014】

(式中、

Tは共有結合、または任意に置換されていてもよい低級アルキレンであり；

W、X、YおよびZは、独立して、N、C、O、Sであるか、あるいは不在であり、ただし、

W、X、YまたはZの1つ以下が不在であり、

W、X、YおよびZの2つ以下が-N=であり、

W、X、YまたはZの1つが不在の場合に限り、W、X、YまたはZはOまたはSであってもよく；

$R^1 \sim R^{10}$ とVは、式Iに関して定義したとおりであり、ただし、W、X、YまたはZが、それぞれ、-N=、O、S、あるいは不在である場合、 R^1 、 R^2 、 R^3 または R^4 は不在である)

40

によって表される群から選択される1種または複数の化合物(単一の立体異性体、および立体異性体の混合物を含む)、ならびにその製薬上許容可能な塩、溶媒和物、およびその製薬上許容可能な塩の溶媒和物に関する。式IIにより包含される化合物、ならびにその製薬上許容可能な塩および溶媒和物は、式Iで表されるものが含まれることは明らかであろう。同様にこれらは、治療法を実施する際の活性剤として、また本発明の医薬用製剤をはじめとする組成物の製造における活性剤として有用であり、さらに、かかる活性剤の合成における中間体として有用であり得る。

【0015】

この特定の態様の1つにおいては、本発明は、 $R^1 \sim R^4$ ； R^5 ； $R^6 \sim R^9$ ； R^{10} ；T；V；または

50

W、X、YおよびZに関する下記：

- ・ R¹、R²、R³およびR⁴は、独立して、水素、ハロゲン（特にクロロおよびフルオロ）、低級アルキル（特にメチル）、置換低級アルキル、低級アルコキシ（特にメトキシ）およびシアノから選択され；
- ・ R⁵は、アラルキルまたは置換アラルキル（特にベンジルまたは置換ベンジル；そのうち特にベンジル）であり；
- ・ R⁶～R⁹は水素であり；
- ・ R¹⁰は、任意に置換されていてもよいベンジル、または任意に置換されていてもよいフェニル（特にトリルメチル）であり；
- ・ Tは共有結合であり；
- ・ VはCH₂、N(H)またはN(任意置換アルキル)であり；
- ・ W、X、YおよびZは-C=である、

10

の1種または複数から選択される置換基を有する、式Iまたは式IIによって表される化合物に関する。

【0016】

本発明の他の特定の態様は、かかる化合物を用いる方法および医薬用製剤に関する。

【0017】

一態様では、本発明は、治療上有効な量の式Iまたは式IIで表される化合物、またはかかる化合物の製薬上許容可能な塩もしくは溶媒和物を投与することにより、KSPキネシン活性をモジュレートすることにより治療可能な障害に関して、細胞増殖性疾患を治療する方法、およびKSPキネシンを阻害する方法に関する。本発明の化合物を用いた治療に応答する疾患および障害には、癌、異常増殖、再狭窄、心臓肥大、免疫不全および炎症が含まれる。

20

【0018】

別の態様では、本発明は、少なくとも1種の製薬上許容可能な賦形剤と混合されている、治療上有効な量の式Iまたは式IIの化合物、またはその製薬上許容可能な塩もしくは溶媒和物を含有する医薬組成物に関する。

【0019】

さらに別の態様では、本発明は、式Iまたは式IIの化合物、その製薬上許容可能な塩または溶媒和物、および有効量の前記化合物、塩または溶媒和物を投与することにより細胞増殖性疾患を治療する指示を含む添付文書または他の表示を含んでなるキットに関する。ある特定のかかる態様においては、式Iまたは式IIの化合物、その製薬上許容可能な塩または溶媒和物は、医薬組成物として提供される。

30

【0020】

さらなる態様では、本発明は、KSPキネシンに結合する化合物、例えば、本発明の化合物の結合と置き換わる化合物、あるいは本発明の化合物の結合と競合する化合物をスクリーニングする方法を提供する。この方法は、標識した本発明の化合物と、KSPキネシンと、少なくとも1つの候補薬剤とを組み合わせるステップと、KSPキネシンに対する前記候補薬剤の結合を測定するステップとを含んでいる。

【0021】

さらなる態様では、本発明は、KSPキネシン活性のモジュレーターをスクリーニングする方法を提供する。この方法は、本発明の化合物と、KSPキネシンと、少なくとも1つの候補薬剤とを組み合わせるステップと、KSPキネシン活性に対する前記候補薬剤の効果を測定するステップとを含んでいる。

40

【発明を実施するための最良の形態】

【0022】

本発明は、有系分裂キネシン、特にKSP（より具体的にはヒトKSP）の阻害に有用な化合物、組成物および方法を提供する。本化合物は細胞増殖性疾患の治療に使用可能であり、特定のピロリジン-2-オン誘導体、ピペリジン-2-オン誘導体、およびテトラヒドロ-ピリミジン-2-オンキナゾリノン誘導体を含んでいる。さらに本発明は、本発明の化合物を含

50

む医薬用製剤、およびかかる化合物または組成物を用いる治療方法に関する。

【0023】

定義

本明細書で用いる場合、以下の用語および句は、それらが用いられている文脈が特段の指示を示さない限り、一般に下記に述べた意味を有するものとする。下記の略語および用語は、本明細書全体において次に示した意味を有する：

Ac=アセチル

Boc=t-ブチルオキシカルボニル

Bu=ブチル

c-=シクロ

CBZ=カルボベンゾキシ=ベンジルオキシカルボニル

DCM=ジクロロメタン=塩化メチレン= CH_2Cl_2

DIEA=N,N-ジイソプロピルエチルアミン

DMF=N,N-ジメチルホルムアミド

DMSO=ジメチルスルホキシド

Et=エチル

Me=メチル

rt=室温

s-=第2級

t-=第3級

TFA=トリフルオロ酢酸

THF=テトラヒドロフラン。

10

20

【0024】

V、WおよびYとして特定されている置換基は、要約、この詳細な記載、および特許請求の範囲に記載されている意味を有するものとし、これらは原子のバナジウム、タングステンおよびイットリウムを表すものではない。

【0025】

「任意の」または「任意に」という用語は、後に記載されている事象または状況が起こっても、または起こらなくてもよいことを意味し、しかも、その記載には、前記事象または状況が起こった例、および起こらなかった例がそれぞれ含まれることを意味する。例えば、「任意に置換されていてもよいアルキル」には、以下に定義されている「アルキル」および「置換アルキル」が含まれている。1種または複数の置換基を含有するすべての基に関して、かかる基が、立体的にありえない、合成不可能な、かつ/または本質的に不安定な、いかなる置換または置換パターンをも導入することを意味するものではないことは、当業者には理解されよう。

30

【0026】

「アルキル」は、直鎖状、分枝状、または環状の脂肪族炭化水素構造、ならびにそれらの組み合わせを含むものとし、前記構造は、飽和であっても不飽和であってもよい（具体的には、20個以下の炭素原子の原子を有するもの、さら具体的には C_{13} 以下のものである）。低級アルキルは、1~5（特に1~4）個の炭素原子を含むアルキル基を意味する。低級アルキル基の例としては、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、s-ブチルおよびt-ブチル等が挙げられる。シクロアルキルはアルキルの一種であり、3~13個の炭素原子を含む環状脂肪族炭化水素基が挙げられる。シクロアルキル基の例としては、c-プロピル、c-ブチル、c-ペンチル、ノルボルニル、アダマンチル等が挙げられる。本出願においては、アルキルは、アルカニル、アルケニルおよびアルキニル基を意味し、これには、シクロヘキシルメチル、ビニル、アリル、イソプレニル等が含まれるものとする。アルキレン、アルケニレンおよびアルキニレンはアルキルの別の一種であり、アルキレンはアルキルと同じ基を示すが、2つの結合点を持つ。アルキレンの例としては、エチレン（ $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ）、エテニレン（ $-\text{CH}=\text{CH}-$ ）、プロピレン（ $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ）、ジメチルプロピレン（ $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2-$ ）、シクロヘキシルプロピレン（ $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{C}_6\text{H}_{13})-$ ）が挙げられる

40

50

。所定数の炭素原子を有するアルキル基の名称を挙げた場合には、その所定数の炭素原子を有する前記残基の幾何異性体をすべて含むものとする。従って、例えば、「ブチル」には、n-ブチル、sec-ブチル、イソブチル、t-ブチルが含まれ、「プロピル」には、n-プロピルおよびイソプロピルが含まれる。

【0027】

「アルコキシ」または「アルコキシル」という用語は、-O-アルキル基、具体的には、酸素を介して親構造に結合されている、1~8個の炭素原子を含む直鎖、分岐、環状構造の基、あるいはそれらの組み合わせを含む基を意味する。例としては、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、シクロプロピロキシ、シクロヘキシルオキシ等が挙げられる。低級アルコキシは、1~5個の炭素原子を含有する基を意味する。

10

【0028】

「置換アルコキシ」基という用語は、-O-(置換アルキル)基を意味する。ある特定の置換アルコキシ基は、「ポリアルコキシ」、または-O-(任意に置換されていてもよいアルキレン)-(任意に置換されていてもよいアルコキシ)であり、-OCH₂CH₂OCH₃などの基、ならびにポリエチレングリコールおよび-O(CH₂CH₂O)_xCH₃(式中、xは約2~20、具体的には約2~10、より具体的には約2~5の整数である)などのグリコールエーテル類が含まれる。別の特定の置換アルコキシ基は、ヒドロキシアルコキシまたは-OCH₂(CH₂)_yOH(式中、yは約1~10、具体的には約1~4の整数である)である。

【0029】

「アシル」は、カルボニル基を介して親構造に結合されている、1~8個の炭素原子を含む直鎖、分岐、環状構造の基、またはそれらの組み合わせを意味する。かかる基は、飽和または不飽和、および脂肪族または芳香族であってよい。親構造に対する結合点がカルボニルのままである限り、アシル基中の1個または複数の炭素は、窒素、酸素、または硫黄により置換されていてもよい。例としては、ホルミル、アセチル、ベンゾイル、プロピオニル、イソブチリル、t-ブトキシカルボニル、ベンジルオキシカルボニル、アミノカルボニル等が挙げられる。低級アシルは、1~5個の炭素原子を含有するアシル基である。「置換アシル」は、親成分に対する結合点がカルボニルのままである場合に、炭素、窒素または硫黄原子に異なって結合されている1個または複数の水素が置換されているアシル基を意味する。

20

【0030】

「アシルオキシ」という用語は、-O-アシル基を意味する。「置換アシルオキシ」は、-O-置換アシル基を意味する。

30

【0031】

「アミジノ」という用語は、-C(=NH)-NH₂基を意味する。「置換アミジノ」という用語は、式：-C(=NR)-NRR(式中、各Rは、独立して、以下の基：水素、任意に置換されていてもよいアルキル、任意に置換されていてもよいアルコキシ、任意に置換されていてもよいアミノカルボニル、任意に置換されていてもよいアリール、任意に置換されていてもよいヘテロアリール、任意に置換されていてもよいヘテロシクリル、アシル、アルコキシカルボニル、スルファニル、スルフィニルおよびスルホニルから選択され、ただし、Rの少なくとも1つは水素以外である)を意味する。

40

【0032】

「アミノ」という用語は、-NH₂基を意味する。「置換アミノ」という用語は、-NHR基または-NRR基(式中、各Rは、独立して、以下の基：任意に置換されていてもよいアシル、任意に置換されていてもよいアルキル、任意に置換されていてもよいアルコキシ、任意に置換されていてもよいアミノ、任意に置換されていてもよいアリール、任意に置換されていてもよいヘテロアリール、任意に置換されていてもよいヘテロシクリル、スルフィニルおよびスルホニルから選択される)、例えばメチルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、メチルスルホニルアミノ、フラニル-オキシ-スルホンアミノ、グアニジノを意味する。

【0033】

50

「アリール」および「ヘテロアリール」は、O、N、またはSから選択された1~4個のヘテロ原子を含有する、5員環または6員環の芳香族またはヘテロ芳香族環を意味する。あるいは、O、N、またはSから選択された1~4(またはそれ以上)個のヘテロ原子を含有する、9員環または10員環の芳香族またはヘテロ芳香族環系を意味する。あるいは、O、N、またはSから選択された1~4(またはそれ以上)個のヘテロ原子を含有する、トリサイクリック13員環または14員環の芳香族またはヘテロ芳香族環系を意味する。6員環から14員環の芳香族炭素環としては、ベンゼン、ナフタレン、インダン、テトラリン、フルオレンが挙げられ、5員環から10員環の芳香族ヘテロ環としては、イミダゾール、ピリジン、インドール、チオフェン、ベンゾピラノン、チアゾール、フラン、ベンズイミダゾール、キノリン、イソキノリン、キノキサリン、ピリミジン、ピラジン、テトラゾール、ピラゾール；特にイミダゾールおよびイミダゾリンが挙げられる。

10

【0034】

「アラルキル」は、アリール成分がアルキル基によって親構造に結合されている残基を意味する。例としては、ベンジル、フェネチル、フェニルビニル、フェニルアリル等が挙げられる。「ヘテロアラルキル」は、ヘテロアリール成分がアルキル基によって親構造に結合されている残基を意味する。例としては、フラニルメチル、ピリジニルメチル、ピリミジニルエチル等が挙げられる。

【0035】

「アリールオキシ」という用語は、-O-アリール基を意味する。同様に「アラルコキシ」および「ヘテロアラルコキシ」は、それぞれ、アルコキシ基によって親構造に結合されているアリール成分またはヘテロアリール成分を意味する。

20

【0036】

「ハロゲン」または「ハロ」は、フッ素、塩素、臭素またはヨウ素(特にフッ素、塩素および臭素)を意味する。ジハロアリール、ジハロアルキル、トリハロアリール等は、複数のハロゲン(必ずしも複数の同一ハロゲンでない)で置換されているアリールおよびアルキルを意味する。従って、4-クロロ-3-フルオロフェニルはジハロアリールの範囲に属する。

【0037】

「ヘテロ環」または「ヘテロシクリル」は、1~4個の炭素が酸素、窒素または硫黄等のヘテロ原子により置換されているシクロアルキル基またはアリール基を意味する(すなわち、ヘテロシクロアルキルおよびヘテロアリールを包含する)。本発明の範囲内のヘテロ環基の例としては、イミダゾリル、イミダゾリニル、ピロリジニル、ピラゾリル、ピロリル、インドリル、キノリニル、イソキノリニル、テトラヒドロイソキノリニル、ベンゾフラニル、ベンゾジオキサニル、ベンゾジオキサソリル(一般に、置換基として存在する場合、メチレンジオキシフェニルと称する)、テトラゾリル、モルホリニル、チアゾリル、ピリジニル、ピリダジニル、ピリミジニル、チオフェニル、フラニル、オキサゾリル、オキサゾリニル、イソオキサゾリル、ジオキサニル、テトラヒドロフラニル等が挙げられる。「N-ヘテロシクリル」は、置換基としての窒素含有ヘテロ環を意味する。N-ヘテロシクリル基の例としては、4-モルホニル、4-チオモルホニル、1-ピペリジニル、1-ピロリジニル、3-チアゾリジニル、ピペラジニル、4-(3,4-ジヒドロベンゾキサジニル)等が挙げられる。また、置換ヘテロシクリルの例としては、4-メチル-1-ピペラジニルおよび4-ベンジル-1-ピペリジニルが挙げられる。

30

40

【0038】

「ヘテロアリールオキシ」および「ヘテロシクロオキシ」という用語は、それぞれ、-O-ヘテロアリール基および-O-ヘテロシクリル基を意味する。

【0039】

「溶媒和物」という用語は、製薬上許容可能な溶媒の1種または複数の分子と物理的に結合した化合物(例えば、式Iもしくは式IIで表される化合物、またはその製薬上許容可能な塩)を意味する。かかる「式Iもしくは式IIで表される化合物、またはその製薬上許容可能な塩もしくは溶媒和物」などの句は、式Iもしくは式IIで表される化合物、前記化

50

合物の製薬上許容可能な塩、前記化合物の溶媒和物、および前記化合物の製薬上許容可能な塩の溶媒和物を包含するものとすることは理解されよう。

【0040】

アルキル、アリール、アラルキル、ヘテロアリールおよびヘテロシクリルに関して用いられている「置換（されている）」という用語は、1個または複数の（約5個以下、特に約3個以下）の水素原子が、以下の基：任意に置換されていてもよいアシル（例えばアミノカルボニルおよびアルコキシカルボニル、または「エステル」）、任意に置換されていてもよいアシルオキシ（例えば、酸エステル、カルバミン酸エステル、炭酸エステルおよびチオ炭酸エステル）、任意に置換されていてもよいアルキル（例えばフルオロアルキル）、任意に置換されていてもよいアルコキシ（例えば、メトキシおよびメトキシメトキシ）、アルキレンジオキシ（例えばメチレンジオキシ）、任意に置換されていてもよいアミノ（例えばアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、カルボニルアミノ、ベンジルオキシカルボニルアミノ、または「CBZ-アミノ」、およびカルボキサミド）、任意に置換されていてもよいアミジノ、任意に置換されていてもよいアリール（例えば、フェニルおよび4-メチルフェニル、または「トリル」）、任意に置換されていてもよいアラルキル（例えば、ベンジル）、任意に置換されていてもよいアリールオキシ（例えば、フェノキシ）、任意に置換されていてもよいアラルコキシ（例えば、ベンジルオキシ）、任意に置換されていてもよいヘテロアリール、任意に置換されていてもよいヘテロアラルキル、任意に置換されていてもよいヘテロアリールオキシ、任意に置換されていてもよいヘテロアラルコキシ、カルボキシ（-COOH）、シアノ、ハロゲン、ヒドロキシ、ニトロ、スルファニル、スルフィニル、スルホニルおよびチオ、から独立して選択される置換基により置換されているアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロアリールまたはヘテロシクリル成分を意味する。また、式II（式中、Tは置換アルキレンである）の化合物において、「置換（されている）」という用語は、1個または複数（約3個以下、特に1個）の炭素原子が、O、NまたはSから独立して選択されるヘテロ原子により置換されているアルキレン基（例えば、-CH₂-S-CH₂-）を意味する。

10

20

【0041】

「スルファニル」という用語は、以下：-S-（任意に置換されていてもよいアルキル）、-S-（任意に置換されていてもよいアリール）、-S-（任意に置換されていてもよいヘテロアリール）、および-S-（任意に置換されていてもよいヘテロシクリル）の基を意味する。

30

【0042】

「スルフィニル」という用語は、以下：-S(O)-H、-S(O)-（任意に置換されていてもよいアルキル）、-S(O)-（任意に置換されていてもよいアミノ）、-S(O)-（任意に置換されていてもよいアリール）、-S(O)-（任意に置換されていてもよいヘテロアリール）、および-S(O)-（任意に置換されていてもよいヘテロシクリル）の基を意味する。

【0043】

「スルホニル」という用語は、以下：-S(O₂)-H、-S(O₂)-（任意に置換されていてもよいアルキル）、-S(O₂)-（任意に置換されていてもよいアミノ）、-S(O₂)-（任意に置換されていてもよいアリール）、-S(O₂)-（任意に置換されていてもよいヘテロアリール）、-S(O₂)-（任意に置換されていてもよいヘテロシクリル）、-S(O₂)-（任意に置換されていてもよいアルコキシ）、-S(O₂)-（任意に置換されていてもよいアリールオキシ）、-S(O₂)-（任意に置換されていてもよいヘテロアリールオキシ）、および-S(O₂)-（任意に置換されていてもよいヘテロシクリルオキシ）の基を意味する。

40

【0044】

「異性体」は、同じ分子式を有する異なる化合物である。「立体異性体」は、原子の空間配置の点においてのみ異なる異性体である。「鏡像異性体」は、互いに重ね合わせることができない鏡像である1対の立体異性体である。1対の鏡像異性体の1:1混合物は「ラセミ」混合物である。「(.±.)」という用語は、必要に応じてラセミ混合物を表すために用いる。「ジアステレオアイソマー」は、少なくとも2つの不斉原子を有する立体異性体で

50

あるが、これらは互いに鏡像ではない。絶対立体化学は、Cahn-Ingold-Prelog R-S順位則に従って特定される。化合物が純粋な鏡像異性体である場合、各不斉炭素の立体化学は、RまたはSのいずれかにより特定することができる。絶対立体配置が未知である分離化合物は、ナトリウムD線の波長で平面偏光を回転させる方向（右旋性または左旋性）に基づいて、(+)または(-)として表される。「実質的に純粋な」という用語は、約1%を超える不純物を1つも含まず、少なくとも約95%の化学的純度を有することを意味する。「実質的に、光学的に純粋な」という用語、または「実質的に、鏡像異性学的に純粋な」という用語は、少なくとも約95%を超える鏡像異性体を有することを意味する。一般に、実質的に、光学的に純粋な鏡像異性体の使用が最も好適であるが、本発明は、純粋な鏡像異性体および鏡像異性体混合物（ラセミ混合物を含む）の使用を検討している。

10

【0045】

「有糸分裂紡錘体形成」とは、有糸分裂キネシンによって微小管構造を双極性構造にすることを意味する。「有糸分裂紡錘体機能不全」は有糸分裂停止と、単極性紡錘体形成異常または有糸分裂紡錘体形成異常を意味する。本明細書では、「形成異常」とは、有糸分裂紡錘体極を外に広げること、あるいは有糸分裂紡錘体の形態学的混乱を引き起こすことを含んでいる。有糸分裂紡錘体形成に関して用いられている「阻害」という用語は、有糸分裂紡錘体形成を変化させること（紡錘体形成を減少させることを含む）、および紡錘体極分離を増加または減少させることを意味する。「抗有糸分裂の」とは、例えば上述のような有糸分裂を阻害すること、あるいは阻害する可能性を有することを意味する。

【0046】

「製薬上許容可能な塩」とは、酸付加塩および塩基付加塩の両方を含むものとする。「製薬上許容可能な酸付加塩」とは、以下の無機酸または有機酸により形成されているものであって、遊離塩基の生物学的効果を維持し、生物学的な意味においても他の意味でも望ましくないものではない塩を意味する。かかる無機酸は、塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸等であり、かかる有機酸は、酢酸、プロピオン酸、グリコール酸、ピルビン酸、シュウ酸、マレイン酸、マロン酸、コハク酸、フマル酸、酒石酸、クエン酸、安息香酸、珪皮酸、マンデル酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、サリチル酸等である。「製薬上許容可能な塩基付加塩」としては、ナトリウム、カリウム、リチウム、アンモニウム、カルシウム、マグネシウム、鉄、亜鉛、銅、マンガン、アルミニウム塩等の無機塩基由来の塩が挙げられる。特に好適であるのは、アンモニウム、カリウム、ナトリウム、カルシウム、および、マグネシウム塩である。製薬上許容可能な無毒の有機塩基由来の塩には、第一級アミン、第二級アミンおよび第三級アミン、天然置換アミン等の置換アミン、環状アミンおよび塩基性イオン交換樹脂の塩が含まれる。例えば、イソプロピルアミン、トリメチルアミン、ジエチルアミン、トリエチルアミン、トリプロピルアミン、エタノールアミン等である。

20

30

【0047】

「治療的に有効な量」または「有効量」という用語は、かかる治療を必要とする患者に投与した場合、下記に定義されている、治療を達成するのに十分な式Iまたは式IIで表される化合物の量を意味する。有効量は、治療する患者および病状、患者の体重および年齢、病状の程度、選択した式Iまたは式IIで表される特定の化合物、製薬上許容可能な塩または溶媒和物、従う投薬計画、投与の時間、投与方法等により変わる。これらすべては、当業者により容易に決定され得る。本発明の特定の態様では、有効量は、治療する疾患に関係している細胞のKSPキネシン活性を阻害するのに十分な量である。

40

【0048】

「治療」または「治療する(こと)」という用語は、以下のa)~c)を含む、患者の疾患の治療のすべてを意味する：

- a) 疾患を予防すること、すなわち、疾患の臨床症状を発病させないこと；
- b) 疾患を抑制すること、すなわち、臨床症状の進行を遅延させるか、あるいは妨げること；および/または、
- c) 疾患を治すこと、すなわち、臨床症状を回復させること。

50

【0049】

本発明の目的における「患者」には、ヒトおよび他の動物、特に哺乳動物、ならびに他の生物が含まれる。従って、本方法は、ヒトの治療と獣医学における両方で適用可能である。特定の実施形態では、患者は哺乳動物であり、最も具体的には患者はヒトである。

【0050】

本発明の化合物

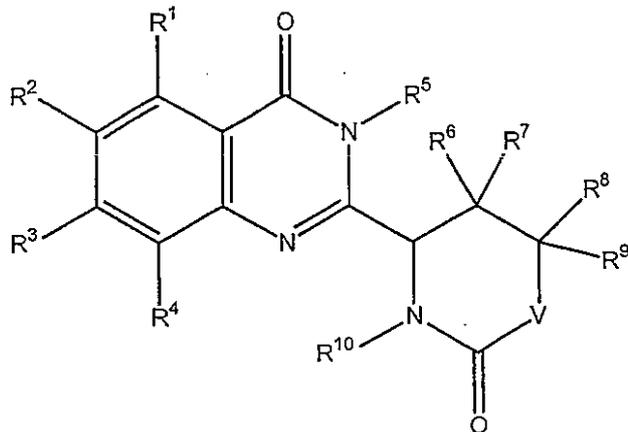
本発明は、ある特定のキナゾリノン誘導体を提供する。本化合物は、1種または複数の有系分裂キネシンの阻害剤である。本発明は、有系分裂キネシン機能を混乱させると、有系分裂紡錘体の形成異常または機能障害が生じ、結果として一般に細胞周期の停止や細胞死が起こるといふ知見に基づくものである。

10

【0051】

従って、本発明は、式I:

【化3】



20

式 I

【0052】

(式中、

30

Vは共有結合、CR'R''およびNR'''から選択され、

R'およびR''は、独立して、水素、ヒドロキシ、アミノ、任意に置換されていてもよいアリール、任意に置換されていてもよいアルキルアミノ、任意に置換されていてもよいアルキルおよび任意に置換されていてもよいアルコキシから選択され、

R'''は、水素、任意に置換されていてもよいアルキル、任意に置換されていてもよいアリール、任意に置換されていてもよいアラールキル、任意に置換されていてもよいヘテロアリール、および任意に置換されていてもよいヘテロアラールキルから選択され；

R¹、R²、R³およびR⁴は、独立して、水素、ヒドロキシ、任意に置換されていてもよいアルキル、任意に置換されていてもよいアルコキシ、ハロゲンおよびシアノから選択され；

R⁵は、水素、任意に置換されていてもよいアルキル、任意に置換されていてもよいアリール、任意に置換されていてもよいアラールキル、任意に置換されていてもよいヘテロアリール、および任意に置換されていてもよいヘテロアラールキルから選択され；

40

R⁶~R⁹は、独立して、水素、ヒドロキシ、任意に置換されていてもよいアルキル、任意に置換されていてもよいアルコキシ、任意に置換されていてもよいアリール、および任意に置換されていてもよいアルキルアミノから選択され、ただし、VがNR'''である場合、R⁸とR⁹はどちらもヒドロキシまたはアルコキシではなく；

R¹⁰は、水素、任意に置換されていてもよいアルキル、任意に置換されていてもよいアリール、任意に置換されていてもよいアラールキル、任意に置換されていてもよいヘテロアリール、および任意に置換されていてもよいヘテロアラールキルから選択される)

によって表される群から選択される1種または複数の化合物、ならびにその製薬上許容可

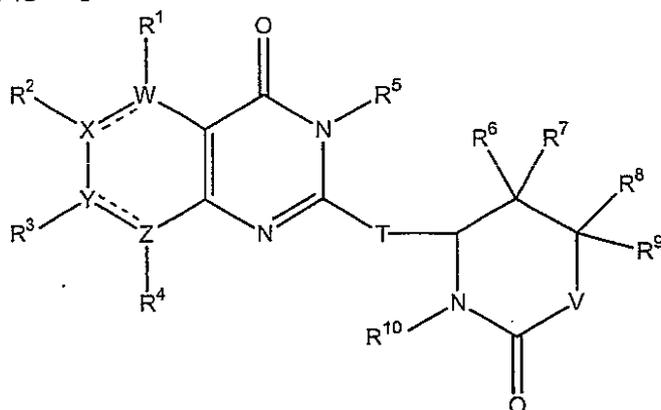
50

能な塩および溶媒和物に関する。

【0053】

別の態様においては、本発明は、式II：

【化4】



式 II

10

【0054】

(式中、

20

$R^1 \sim R^{10}$ および V は、式 I に関して定義されているとおりであり；

T は共有結合、または任意に置換されていてもよい低級アルキレンであり；

W 、 X 、 Y および Z は、独立して、 N 、 C 、 O 、 S であるか、あるいは不在であり、ただし、

W 、 X 、 Y または Z の1つ以下が不在であり、

W 、 X 、 Y および Z の2つ以下が $-N=$ であり、

W 、 X 、 Y または Z の1つが不在の場合に限り、 W 、 X 、 Y または Z は O または S であってよく

；

$R^1 \sim R^{10}$ および V は、式 I に関して定義されているとおりであり、ただし、 W 、 X 、 Y または Z が、それぞれ、 $-N=$ 、 O 、 S であるか、あるいは不在である場合、 R^1 、 R^2 、 R^3 または R^4 は不在である)

30

によって表される群から選択される1種または複数の化合物(1つの立体異性体、立体異性体の混合物、ならびにその製薬上許容可能な塩、溶媒和物、および製薬上許容可能な塩の溶媒和物を含む)に関する。式IIにより包含されている化合物は、式Iで表される化合物を含んでいることは明らかであろう。同様にこれらの化合物は、治療方法の実施において、また本発明の医薬用製剤を含む組成物の製造において活性剤として有用であり、かつまた、かかる活性剤の合成における中間体としても有用であり得る。以下の記載と特許請求の範囲において、便宜上、 T 、 W 、 X 、 Y および Z の置換基を、式Iの範囲内にある特定の化合物と関連づけて論じることはない。

【0055】

本明細書に記載されている化合物の多くは、1種または複数の不斉中心を含有している。従って、鏡像異性体、ジアステレオマー、および(R)-または(S)-として絶対立体化学の点から定義可能な他の立体異性体が生じ得る。本明細書に記載されている化合物がオレフィン性二重結合または他の幾何不斉中心を有する場合、特に記載しない限り、かかる化合物には、E幾何異性体およびZ幾何異性体が含まれるものとする。またすべての互変異性型もこれに含まれるものとする。本発明は、ラセミ混合物、中間混合物、光学的な純粋な形態、実質的に、光学的に純粋な形態、鏡像異性学的に純粋な形態、ならびに実質的に、鏡像異性学的に純粋な形態をはじめとする、かかる可能な異性体すべてを含んでいるものとする。

40

【0056】

命名法

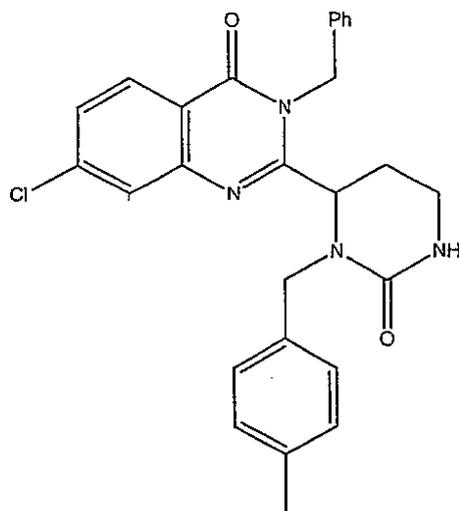
50

式Iおよび式IIで表される化合物は、下に記載されているように（例えば、ChemDrawまたはISIS-DRAWのAutoNom version 2.1を用いて）命名し、番号付与することができる。

【0057】

例えば、式IA：

【化5】



式 IA

10

20

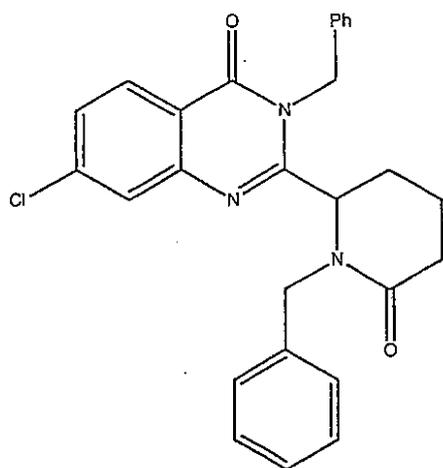
【0058】

[すなわち、式Iに記載の化合物である（式中、 R^1 、 R^2 および R^4 はHであり； R^3 はクロロであり； R^5 はベンジルであり； $R^6 \sim R^9$ はHであり； R^{10} は4-メチル-ベンジルであり；VはNHである）]で表される化合物は、3-ベンジル-7-クロロ-2-[3-(4-メチル-ベンジル)-2-オキソ-ヘキサヒドロ-ピリミジン-4-イル]-3H-キナゾリン-4-オンと呼称することができる。

【0059】

式IB：

【化6】



式 IB

30

40

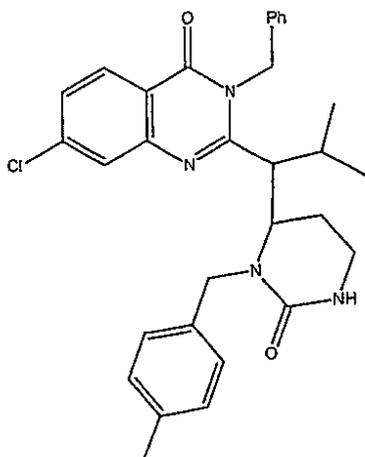
【0060】

[すなわち、式Iに記載の化合物である（式中、 R^1 、 R^2 および R^4 はHであり； R^3 はクロロであり； R^5 はベンジルであり； $R^6 \sim R^9$ はHであり； R^{10} はベンジルであり；Vは CH_2 である）]で表される化合物は、3-ベンジル-2-(1-ベンジル-6-オキソ-ピペリジン-2-イル)-7-クロロ-3H-キナゾリン-4-オンと呼称することができる。

【0061】

50

式 IIA :
【化 7】



式 IIA

10

【0062】

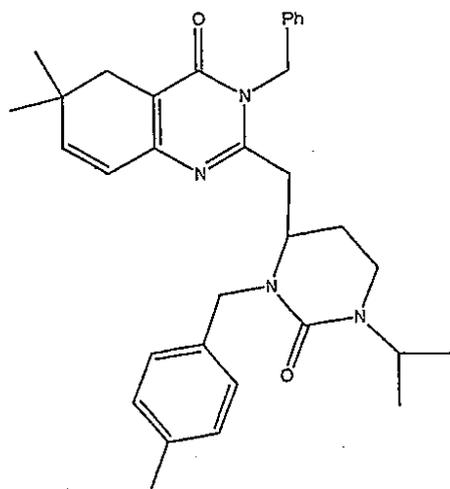
[すなわち、式IIに記載の化合物である(式中、 R^1 、 R^2 および R^4 はHであり； R^3 はクロロであり； R^5 はベンジルであり； $R^6 \sim R^9$ はHであり； R^{10} は4-メチル-ベンジルであり；Tはイソプロピル-メチレンであり；VはNHであり；W、X、YおよびZは-C=である)]で表される化合物は、3-ベンジル-7-クロロ-2-(2-メチル-1-[3-(4-メチル-ベンジル)-2-オキソ-ヘキサヒドロ-ピペリジン-4-イル]-プロピル)-3H-キナゾリン-4-オンと呼称することができる。

20

【0063】

式 IIB :

【化 8】



式 IIB

30

【0064】

[すなわち、式IIに記載の化合物である(式中、 R^1 、 R^3 および R^4 はHであり； R^2 はジメチルであり； R^5 はベンジルであり； $R^6 \sim R^9$ はHであり； R^{10} は4-メチル-ベンジルであり；Tはメチレンであり；Vは、 R^{11} がイソプロピルの場合 NR^{11} であり；Wは CH_2 であり、XはCであり、YおよびZは-C=である)]で表される化合物は、3-ベンジル-2-[1-イソプロピル-3-(4-メチル-ベンジル)-2-オキソ-ヘキサヒドロ-ピリミジン-4-イルメチル]-6,6-ジメチル-5,6-ジヒドロ-3H-キナゾリン-4-オンと呼称することができる。

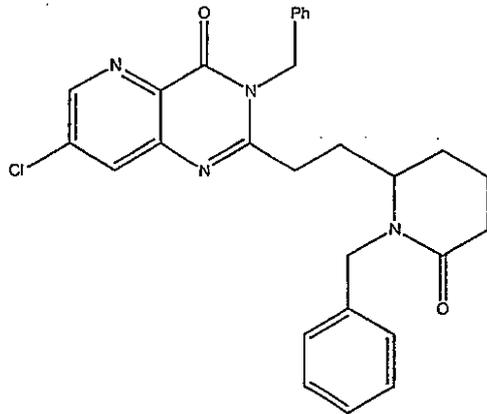
40

【0065】

式 IIC :

50

【化9】



式 IIC

10

【0066】

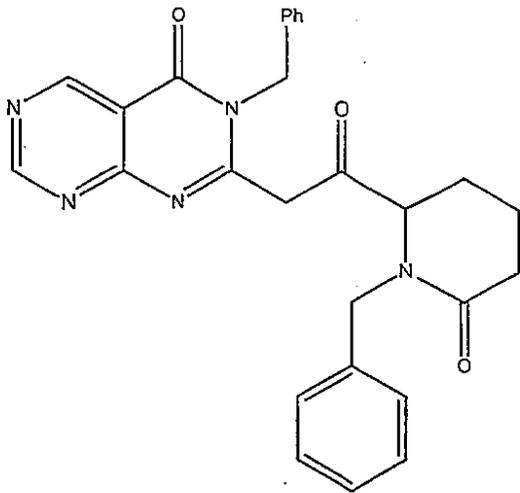
[すなわち、式IIに記載の化合物である(式中、 R^1 、 R^2 および R^4 はHであり； R^3 はクロロであり； R^5 はベンジルであり； $R^6 \sim R^9$ はHであり； R^{10} は4-メチル-ベンジルであり；Tはエチレンであり；Vは CH_2 であり；Wは-N=であり、X、YおよびZは-C=である)]で表される化合物は、3-ベンジル-2-[2-(1-ベンジル-6-オキソ-ピペリジン-2-イル)-エチル]-7-クロロ-3H-ピリド[3,2-d]ピリミジン-4-オンと呼称することができる。

20

【0067】

式 IID:

【化10】



式 IID

30

【0068】

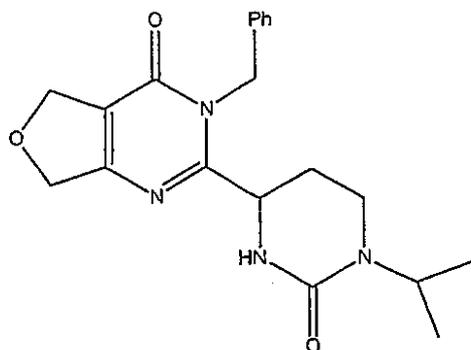
[すなわち、式IIに記載の化合物である(式中、 R^1 および R^3 はHであり； R^2 および R^4 は不在であり； R^5 はベンジルであり； $R^6 \sim R^9$ はHであり； R^{10} はベンジルであり；Tはオキソ-エチレンであり；VはNHであり；WおよびYは-C=であり；XおよびZは-N=である)]の化合物は、3-ベンジル-2[2-(1-ベンジル-6-オキソ-ピペリジン-2-イル)-2-オキソ-エチル]-3H-ピリミジノ[4,5-d]ピリミジン-4-オンと呼称することができる。

40

【0069】

式 IIE:

【化 1 1】



式 II E

10

【0070】

[すなわち、式IIに記載の化合物である(式中、 R^1 および R^3 はHであり； R^2 および R^4 は不在であり； R^5 はベンジルであり； $R^6 \sim R^{10}$ はHであり；Tは共有結合であり；Vは、 R^{11} がイソプロピルである NR^{11} であり；WおよびYはCであり；XはOであり、Zは不在である)]で表される化合物は、3-ベンジル-2-(1-イソプロピル-2-オキソ-ヘキサヒドロ-ピリミジン-4-イル)-5,7-ジヒドロ-3H-フロ[3,4-d]ピリミジン-4-オンと呼称することができる。

【0071】

20

合成反応パラメーター

「溶媒」、「不活性有機溶媒」または「不活性溶媒」という用語は、それらを用いての記載の反応条件における不活性溶媒を意味し、例えば、ベンゼン、トルエン、アセトニトリル、テトラヒドロフラン(「THF」)、ジメチルホルムアミド(「DMF」)、クロロホルム、塩化メチレン(またはジクロロメタン)、ジエチルエーテル、メタノール、ピリジン等が挙げられる。別段の記載がない限り、本発明の反応で用いられる溶媒は不活性有機溶媒である。

【0072】

「q.s.」という用語は、定義した機能を達成するのに十分な量を添加すること、例えば、溶液を所望の体積(すなわち100%)にすること、を意味する。

30

【0073】

本明細書に記載されている化合物および中間体の単離および精製は、所望により、任意の好適な単離方法または精製方法によって達成することができる。例えば、濾過、抽出、結晶化、カラムクロマトグラフィー、薄層クロマトグラフィーまたは厚層クロマトグラフィー、あるいはこれらの方法の組み合わせが挙げられる。好適な分離方法および単離方法の具体例は下記の実施例を参照することにより確認することができる。しかし、当然、他の同等の分離方法または単離方法を使用することもできる。

【0074】

所望の場合、(R)-異性体および(S)-異性体は、当業者に周知の方法、例えば、ジアステレオ異性体塩または結晶化等により分離可能な複合体の形成によって；結晶化、ガス液体クロマトグラフィーまたは液体クロマトグラフィー等によって分離可能なジアステレオ異性体誘導体の形成によって；1つの鏡像異性体の鏡像異性体特異試薬による選択的反応(例えば酵素的酸化または還元)後、変性鏡像異性体および非変性鏡像異性体の単離によって；あるいは、キラル環境、例えばキラル担体(例えば、キラル配位子が結合したシリカ)、またはキラル溶媒の存在下におけるガス液体クロマトグラフィーまたは液体クロマトグラフィーによって、分離することができる。例えば、式Iまたは式IIの化合物を低アルカノールに溶解させ、70% EtOAcヘキササン溶液、60分の条件下、Chiralpak AD(205×20mm)カラム(Chiral Technologies, Inc.)に入れることができる。所望の鏡像異性体を上述した分離方法の何れかにより別の化学構造体に変換した場合、所望の対掌体を遊離させるステップがさらに必要となり得ることは理解されよう。あるいは、特定の鏡像異性

40

50

体は、光学活性試薬、基質、触媒もしくは溶媒を用いて不斉合成を行うことによって、または、不斉形質転換により1つの鏡像異性体を別の鏡像異性体に変換することによって、合成することができる。

【0075】

式Iおよび式IIの化合物の合成

式Iおよび式IIで表される化合物の合成については、反応スキーム1~4を参照して以下に説明する。

【0076】

反応スキームの簡潔な説明

反応スキーム1は、式Iまたは式IIで表される、N,N-任意一置換または二置換ピリミジン-2-オン化合物の合成を示す。 10

【0077】

反応スキーム2は、式Iまたは式IIで表される、N-任意置換ピペリジン-2-オン化合物の調製における中間体の合成を示す。

【0078】

反応スキーム3は、式Iまたは式IIで表される、N-任意一置換ピリミジン-2-オン化合物（すなわち、式中、 R^{10} は任意置換基であり、VはNHである）の調製における中間体の合成を示す。

【0079】

反応スキーム4は、反応スキーム2および3に従って調製された中間体からの式Iまたは式IIで表される化合物の合成を示す。 20

【0080】

反応スキーム1~4に関して記載されている1つまたは複数の反応ステップおよび/または条件は、 R' 、 R'' および $R^1 \sim R^9$ で水素以外の置換基を結合させるには調整が必要となる可能性があることは、当業者には理解されよう。

【0081】

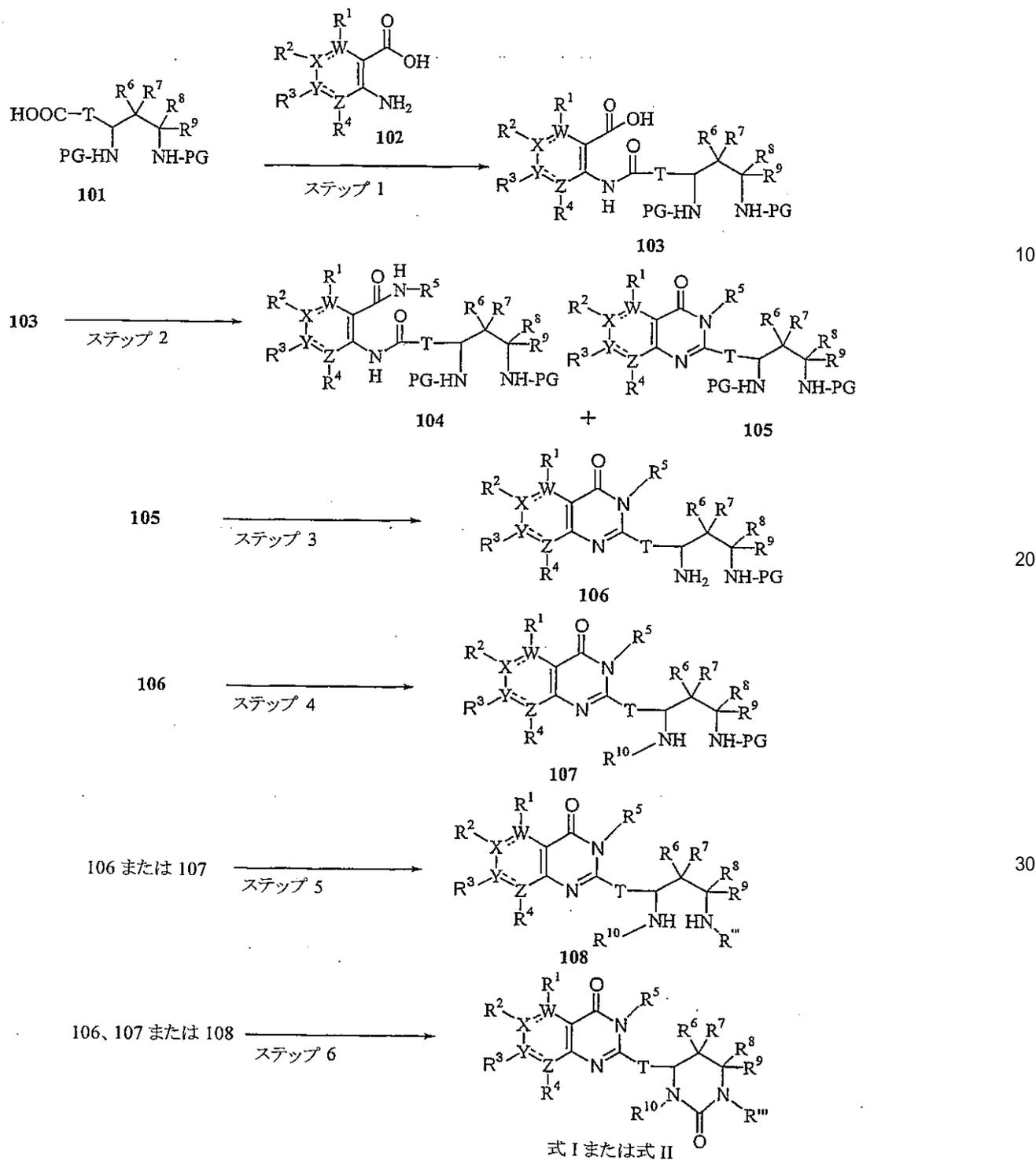
出発原料

式101のN-保護2,4-ジアミノ酪酸（例えば、4-tert-ブトキシカルボニルアミノ-2-(9H-フルオレン-9-イル-メトキシカルボニルアミノ)-酪酸）、式102のアントラニル酸（例えば、4-クロロ-アントラニル酸）、アミノアジピン酸水和物、ジアミノ酪酸等は、Aldrich Chemical Company, Milwaukee, WI等から市販されている。他の反応剤も同様に市販されているか、あるいは慣用の合成方法を用いて当業者により容易に調製することができる。 30

【0082】

スキーム1

【化12】



10

20

30

40

【0083】

式103の調製

反応スキーム1のステップ1については、式101のN-保護ジアミノ低級アルキル酸（例えば、選択的脱保護を容易にする、保護2,4-ジアミノ酪酸、具体的には、FmocおよびBoc等の直交性アミノ保護基「PG」を使用したもの）の有機溶媒含有溶液（無水THF等）に、低温で（例えば氷浴中で）わずかに過剰モル数のN-メチルモルホリンを添加した後、15分かけてわずかに過剰モル数のイソブチルクロロホルメートを滴下して添加する。その混合物を低温（例えば0℃）で1時間攪拌した後、引き続き低温でさらに2時間攪拌しながら、式102で表される任意置換o-アミノアロ環状酸、複素環酸または（ヘテロ）アリール酸（例え

50

ば、アントラニル酸)のモル当量を添加する。得られた、式103で表される保護アルキルアミノ任意置換環状酸は、単離または精製することなく次に用いることができる。

【0084】

式106の調製

反応スキーム1のステップ2については、式103の中間体にわずかに過剰モル数のN-メチルモルホリンを添加し、その混合物を16時間にわたって攪拌しながら室温まで加温する。次いで、その混合物を0℃まで冷却し、わずかに過剰モル数のN-メチルモルホリンとイソブチルクロロホルメートで処理した後、室温にて、複数の等分量に式： R^5NH_2 の一級アミン(ベンジルアミン等)を約1.5モル当量添加する。溶媒を除去し、DCMと飽和重炭酸ナトリウムの間で分配し、有機層を乾燥することにより、式104と式105の混合物を得る。続いて、ステップ3においてこれを乾燥し、5時間還流にて、水酸化リチウム-水和物の溶媒溶液(2/1 1,4-ジオキサン/エチレングリコール等)のモル当量で処理する。反応を水で停止させ、所望の式106で表される置換二環式生成物(キナゾリノン等)をジクロロメタンで抽出し、乾燥させ、(フラッシュシリカゲルクロマトグラフィー等により)精製する。

10

【0085】

式107の調製

反応スキーム1のステップ4については、式106の化合物の溶液(ジクロロメタン溶液等)に、置換アルデヒド(p-トルアルデヒドまたはベンズアルデヒド等)のモル当量を添加する。その混合物を1時間攪拌した後、過剰モル数のトリアセトキシホウ水素化ナトリウムをさらに3時間攪拌しながら添加する。対応する式107の3-置換アミノ化合物を従来通りに単離し、精製する。

20

【0086】

式108の調製

反応スキーム1のステップ5については、式107の化合物を脱保護し(例えば、保護基PGがt-Bocである場合、TFA水溶液へ溶解することによって)、30分間攪拌した後、溶媒を蒸発させ、残渣を分離し、有機層を乾燥させる。乾燥残渣、過剰モル数のDIEA、トリアセトキシピロ水素化ナトリウムおよび R'''' -アシル化合物(t-ブチルN-(2-オキソエチル)カルバメート)を溶媒(DCM等)中で混合し、1時間攪拌する。その溶液を洗浄し、蒸発乾固して、対応する式108のN- R^{10} ,N- R' -二置換化合物を得る。 R'''' が水素である式Iまたは式IIで表される化合物の合成では、このステップは省略され、式106または式107の化合物を用いてステップ6のいずれかに直接移ることができることは当業者には明らかであろう。

30

【0087】

式Iまたは式IIの調製

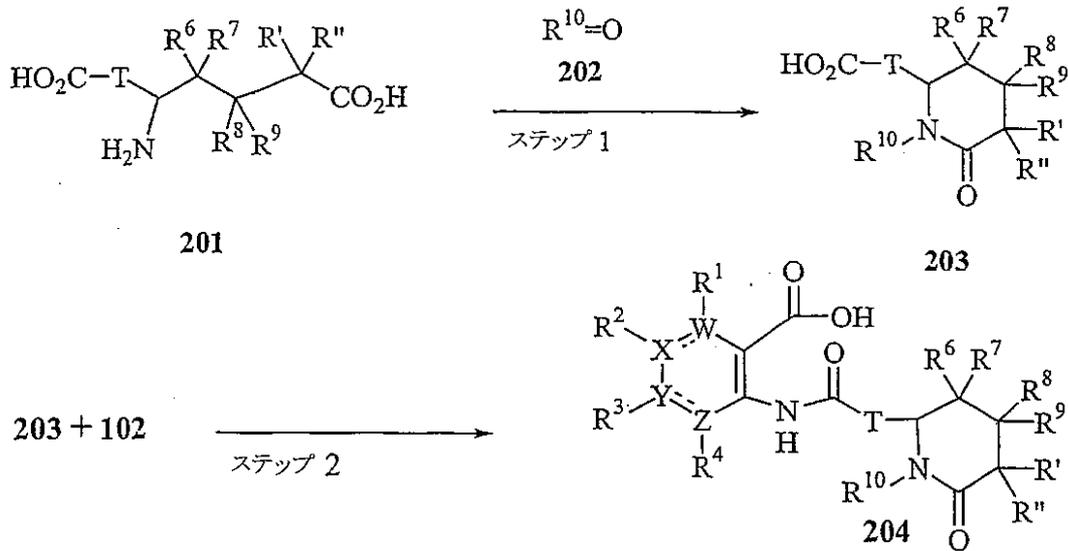
反応スキーム1のステップ6については、式106、107または108の溶液(ジクロロメタン溶液等)に過剰モル数のカルボニルジイミダゾールを添加し、その反応液を1時間攪拌する。溶媒を蒸発させ、精製し(シリカゲルクロマトグラフィー等により)、対応する式Iまたは式IIの化合物を得る。式108の出発原料が保護されている場合(例えば、 R' がNHoc-エチレンである場合)、保護基は(例えば、1時間攪拌しながら、95/5 TFA/ H_2O 中に式Iの粗製化合物を溶解することにより)除去する。対応する式Iまたは式IIの化合物は従来通りに単離、精製する。

40

【0088】

反応スキーム2

【化13】



10

【0089】

式203の調製

反応スキーム2のステップ1では、式201の任意置換アミノジカルボン酸の溶液（2モル当量の2M NaOHに溶解されているアミノアジピン酸水和物等）に式202のアルデヒドの溶液（エタノールに溶解させたもの等）をモル当量添加する。10分後、この混合物を冷却し（例えば、0℃まで）、水素化ホウ素ナトリウム（0.3モル当量）を添加する。反応の完了を（LCMS等により）モニターし、その後、粗製沈殿生成物を抽出、単離する。これをエタノール中に溶解して16時間沸騰させ、対応する式203のラクタム中間体を得る。これは、さらに精製を行なうことなく、次の工程に用いることができる。任意置換2-アミノペンタン二酸で式201の化合物を置換することによって、対応の式203で表される、式Iまたは式IIの合成における中間体（Vが共有結合である）を得る。

20

【0090】

式204の調製

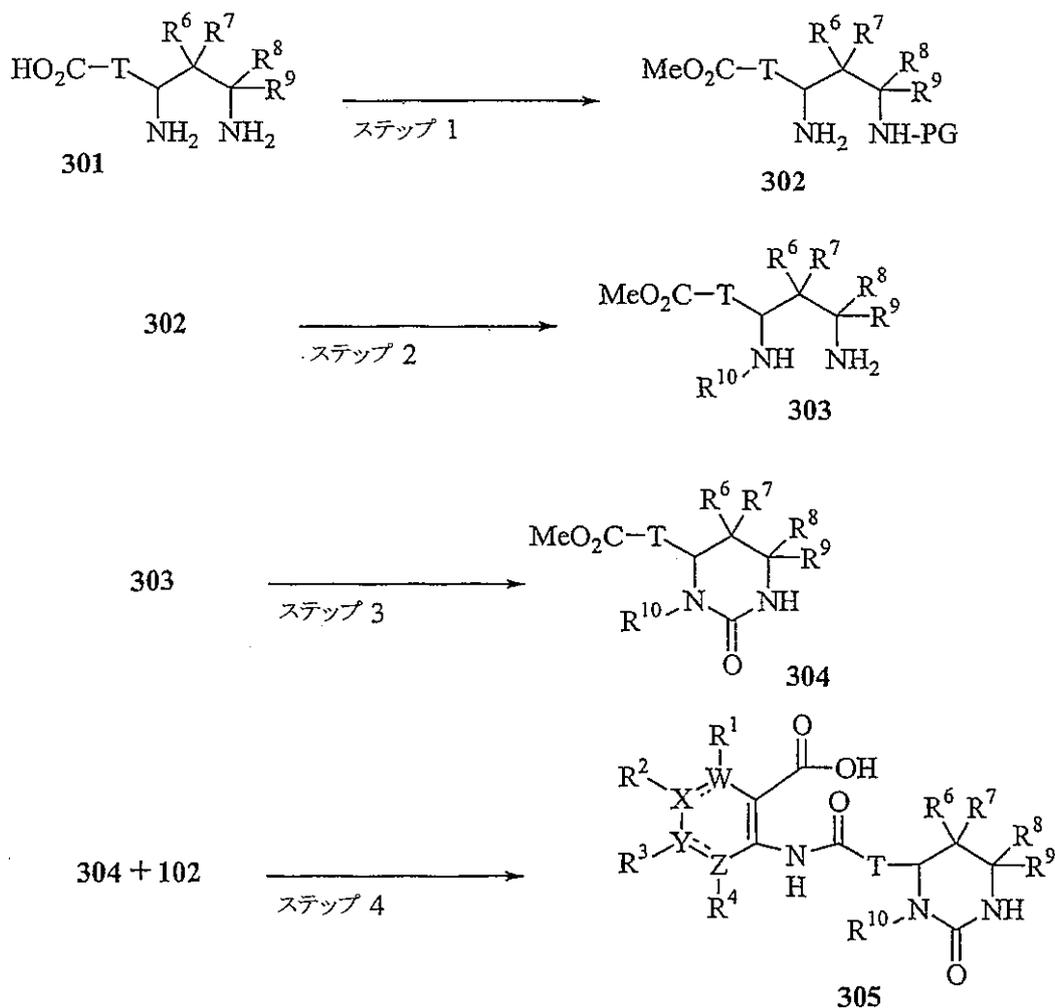
反応スキーム2のステップ2では、式203のラクタムとDIEAのモル当量を（ジクロロメタン等に）溶解し、（例えば0℃まで）冷却する。1モル当量のイソブチルクロロホルメートを添加し、混合物を攪拌し（例えば20分間）、その後、2モル当量のDIEAを添加した後、式102で表される任意置換o-アミノ酸のわずかに過剰モル数を添加した。その反応は室温まで加温しながら16時間かけて行い、対応する式204の酸（または式401の化合物）を得る。これを洗浄し、乾燥、蒸発させ、再洗浄し、冷却し（例えば0℃まで）、酸性化した。次いで精製をさらに行うことはせず、その後の利用のために単離する。

30

【0091】

反応スキーム3

【化14】



10

20

30

40

50

【0092】

式302の調製

反応スキーム3のステップ1については、式301の任意置換ジアミノ低級アルキル酸と3モル当量の重炭酸ナトリウムを水に溶解し、これに2分の1モル当量の硫酸銅水溶液を添加する。過剰モル数のジ-(tert-ブチル)ピロカルボネート(アセトン等に溶解したもの)を添加した後、24時間攪拌し、メタノールを添加し、さらに18時間攪拌を続ける。得られた中間体のモノ-Boc-保護銅複合体を濾過し、洗浄し、乾燥させ、次いで、水に懸濁する。その懸濁液に2モル当量のキノロールを添加する。5時間後、懸濁液を濾過し、液体は蒸発させる。この得られた固形物を(例えば、30%メタノールのベンゼン溶液200mL中に)溶解し、(トリメチルシリル)ジアゾメタンを、完了まで(色調変化と泡立ちの停止によって明らかである)滴下して添加した後、1時間攪拌し、酢酸を完了まで(色調変化と泡立ちの停止によって明らかである)滴下して添加する。得られた物質を従来通りに精製し、対応する式302のメチルエステルを得る。

【0093】

式303の調製

反応スキーム3のステップ2については、式302の溶液(DCM溶液等)に約1モル当量のR¹⁰-アルデヒド(p-トルアルデヒドまたはベンズアルデヒド等)を添加し、その混合物を1時間、室温で攪拌する。わずかに過剰モル数のトリアセトキシホウ水素化ナトリウムを添加し、その混合物を16時間攪拌する。次いで、保護基を(例えば、2M HClのジオキサン溶液中でR¹⁰-置換アミンを溶解した後、2時間攪拌することにより)除去する。次いで、溶液を洗浄し、乾燥させ、単離し、従来通りに精製し、対応する式303の任意置換アミノメチ

ルエステル化合物を得る。

【0094】

式304の調製

反応スキーム3のステップ3については、式303と2モル当量のDIEAの溶液（DCM溶液等）に過剰モル数のカルボニルジイミダゾールを添加する。この反応混合物を1時間攪拌した後、溶媒を蒸発させる。残渣を（例えば、MeOH：H₂O（2：1）溶液に）溶解し、この溶液に2モル当量のLiOHを添加する。この反応は3時間かけて攪拌しながら行い、その後、（例えば、Dowex-H+樹脂を添加することにより）pHを7以下に調節する。従来通りに単離および精製を行い、対応する式304のピリミジンを得る。

【0095】

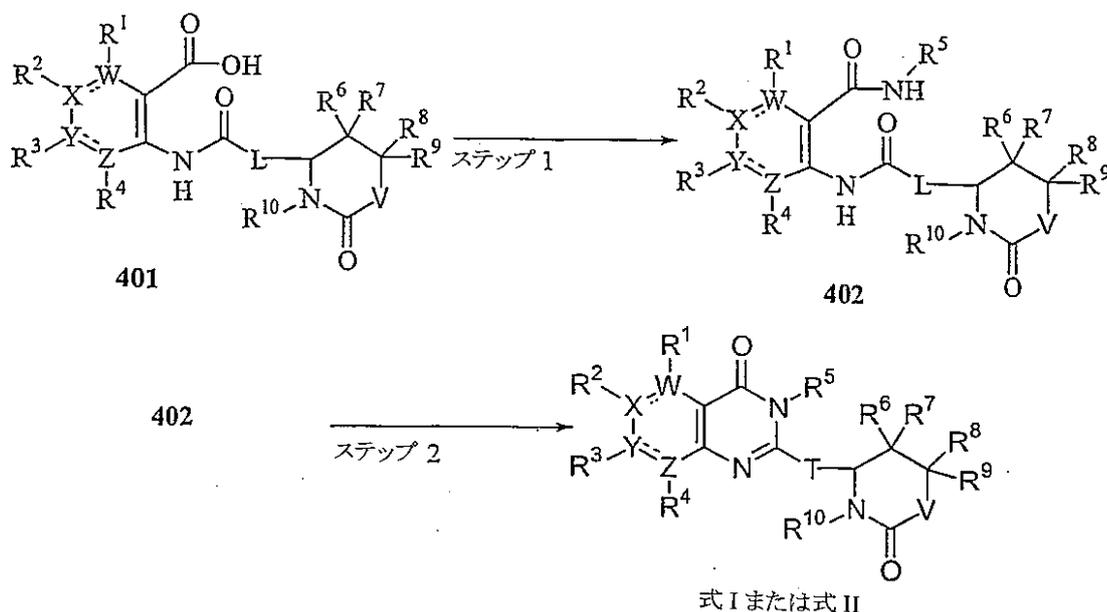
式305の調製

反応スキーム3のステップ4については、式304の溶液（DMF溶液等）にわずかに過剰モル数の無水N-メチルモルホリンを添加する。10分間、氷浴で冷却した後、5 未満の温度に維持して1時間攪拌しながら、わずかに過剰モル数のイソブチルクロロホルメートを滴下して添加していく。式102の任意置換o-アミノアロ環状酸、複素環酸または（ヘテロ）アリアル酸（例えば、アントラニル酸）のわずかに過剰モル数（例えば、DMFに溶解したものを）を添加し、温度が室温まで温まるようにしながら、さらにその混合物を5時間攪拌し、対応する式305の中間体（また式401の化合物）を得る。これは、単離または精製を行うことなく続けて用いることができる。

【0096】

反応スキーム4

【化15】



【0097】

式402および式Iまたは式IIの調製

反応スキーム4のステップ1については、式401のピペリジン化合物の溶液（DMF溶液等）に、3モル当量のEDCを添加した後、1時間室温にて攪拌する。3モル当量のR⁵-アミン（例えばベンジルアミン）を添加し、さらに3時間攪拌する。従来通りに単離および精製を行い、対応する式402の粗製中間体を得る。反応スキーム4のステップ2については、式402の化合物をエチレングリコールと1モル当量の水酸化ナトリウムとの混合物に添加し、次いで2日間、130 で攪拌する。その後、その混合物を水に注ぎ入れ、抽出、精製を行い、対応する式Iまたは式IIの純粋な生成物を得る。

【0098】

式402および式Iまたは式IIの代替調製法

あるいは、反応スキーム4のステップ1については、2モル当量のEDCを式401のピリミジン化合物の溶液（DMF溶液等）に添加した後、1時間攪拌し、次いで R^5 -アミン（例えばベンジルアミン）を添加する。得られた溶液を16時間攪拌し、対応する式402の化合物を従来通りに単離、精製する。反応スキーム4のステップ2については、式402の化合物を（例えば、2モル当量の水酸化ナトリウムが添加されているエチレングリコールに）溶解する。その混合物を20時間140℃で攪拌する。出発原料が消費された後、その反応混合物を水100mLに注ぎ入れる。DCMで抽出した後、粗製生成物を従来通りに単離、精製し、対応する式Iまたは式IIの純粋な生成物を得る。

【0099】

本発明の上記方法により調製される化合物は、検出可能量の式402の存在下により同定することができる。承認および/またはマーケティングの前に薬剤が薬局方基準に合致しなければならないこと、合成試薬（ベンジルアミン、エチレングリコールまたはNaOH等）および前駆体（式402等）が薬局方基準によって規定されている限度を越えてはならないことは十分に知られているが、本発明の方法により調製される最終化合物は、副次成分を有している可能性がある。しかし、検出可能なかかる物質の量は、例えば、1%を超える不純物は1つも含まず、95%純度の範囲中のレベルで存在する。これらのレベルは、発光分光法等により検出することができる。かかる物質の存在について医薬用化合物の純度をモニターすることは重要であり、またその存在は、本発明の方法の使用を見出す方法として記載されている。

10

【0100】

特定の任意の方法および最終ステップ

約2モル当量の水酸化ナトリウムを添加した有機溶媒（エチレングリコール等）に式402の化合物を溶解する。

20

【0101】

式Iまたは式IIの保護アミノ置換前駆体（例えば、 $R^{1'}$ または R^{10} がNHBOcで保護されているアミノエチルである場合）をTFA/ H_2O に溶解し、攪拌して、対応する式Iまたは式IIの脱保護化合物を得る。

【0102】

式Iまたは式IIで表される化合物の異性体のラセミ混合物をクロマトグラフィーカラムに入れ、(R)-鏡像異性体と(S)-鏡像異性体へ分ける。

30

【0103】

式Iまたは式IIの化合物を製薬上許容可能な酸と接触させ、対応する酸付加塩を形成させる。

【0104】

式Iまたは式IIの製薬上許容可能な酸付加塩を塩基と接触させ、対応する式Iまたは式IIの遊離塩基を形成させる。

【0105】

特定の化合物

本発明の特定の実施形態は、以下の置換基群の組み合わせと順列（優先順位をはっきりさせるために、それぞれ、字下げ/サブグループ化している）を有する式Iおよび式IIの化合物を含んでいるか、あるいは用いる。これらの実施形態は、添付の特許請求の範囲、並びに置換基の組み合わせと順列を支持して示されており、簡略のため、詳しくは説明されてはいないが、本明細書の開示により包含されているものとして理解すべきである。この点に関して、各置換基に関して記載されている下位集合は、例えば、VがCR'R''またはNR'R''である化合物に関して説明しているように、その置換基に単独で、または他の置換基について記載されている下位集合の1種、数種もしくは全部との組み合わせで適用するものとする。

40

【0106】

W、X、YおよびZは、独立して、-C=および-N=から選択される；

・W、X、YおよびZは-C=である。

50

【0107】

R^1 、 R^2 、 R^3 および R^4 は、独立して、水素、ハロゲン（特にクロロおよびフルオロ）、低級アルキル（特にメチル）、置換低級アルキル、低級アルコキシ（特にメトキシ）、およびシアノから選択される；

・ R^1 、 R^2 、 R^3 および R^4 は、独立して、水素、クロロ、フルオロ、メチル、メトキシまたはシアノである；

・ R^1 、 R^2 、 R^3 および R^4 の3つまたは4つが水素である場合；

・ R^1 、 R^2 、 R^3 および R^4 の4つが水素であるか、あるいは R^1 、 R^2 、 R^3 および R^4 の3つが水素であり、第四の基がハロゲン、メトキシ、メチルまたはシアノである場合；

・・・・ハロゲンがクロロである場合；

・・・・ R^3 が水素またはクロロである場合；

・・・・ R^3 がクロロである場合。

10

【0108】

R^5 は任意に置換されていてもよいアルキルである；

・ R^5 はベンジルまたは置換ベンジルである；

・ R^5 はベンジルである。

【0109】

R^6 は水素または任意に置換されていてもよい低級アルキルである；

・ R^6 は水素である。

【0110】

R^7 は水素または任意に置換されていてもよい低級アルキルである；

・ R^7 は水素である。

20

【0111】

R^8 は水素または任意に置換されていてもよい低級アルキルである；

・ R^8 は水素である。

【0112】

R^9 は水素または任意に置換されていてもよい低級アルキルである；

・ R^9 は水素である。

【0113】

R^{10} は、任意に置換されていてもよいアリール、または任意に置換されていてもよいアルキルである；

・ R^{10} は、任意に置換されていてもよいフェニル、または任意に置換されていてもよいベンジルである；

・ R^{10} はベンジルまたはメチルベンジルである。

30

【0114】

Tは任意に置換されていてもよい $C_1 \sim C_4$ アルキレンであるか、あるいは不在である；

・Tは不在である；

・Tがヘテロ原子によって置換されている炭素を有するアルキレンである場合、ヘテロ原子は二環式構造に直接結合されていない；

・Tはアミノアルキレンまたはアミドアルキレンである；

・Tはアルキレンまたはハロゲンもしくはオキソで置換されているアルキレンである。

40

【0115】

Vは $CR'R''$ または NR''' である；

・Vは $CR'R''$ である（特に R' および R'' が水素である場合）；

・ R' および R'' が水素である場合；

・W、X、YおよびZが独立して $-C=$ および $-N=$ から選択される場合；

・・・・W、X、YおよびZは $-C=$ である；

・ R^1 、 R^2 、 R^3 および R^4 が独立して水素、ハロゲン（特にクロロおよびフルオロ）、低級アルキル（特にメチル）、置換低級アルキル、低級アルコキシ（特にメトキシ）およびシアノから選択される場合；

50

- ・ ・ ・ R^1 、 R^2 、 R^3 および R^4 は独立して水素、クロロ、フルオロ、メチル、メトキシまたはシアノである；
 - ・ ・ ・ R^1 、 R^2 、 R^3 および R^4 の3つまたは4つが水素である場合；
 - ・ ・ ・ R^1 、 R^2 、 R^3 および R^4 の4つが水素であるか、あるいは R^1 、 R^2 、 R^3 および R^4 の3つが水素であり、第四の基がハロゲン、メトキシ、メチルまたはシアノである場合；
 - ・ ・ ・ ・ ・ ハロゲンがクロロである場合；
 - ・ ・ ・ ・ ・ R^3 がクロロである場合；
 - ・ ・ ・ ・ ・ R^1 および R^1' が水素である場合；
 - ・ R^5 が任意に置換されていてもよいアラルキルである場合；
 - ・ ・ ・ R^5 がベンジルまたは置換ベンジルである場合；
 - ・ ・ ・ R^5 がベンジルである場合；
 - ・ ・ ・ R^1 および R^1' が水素である場合；
 - ・ R^6 、 R^7 、 R^8 および R^9 が独立して水素または任意に置換されていてもよい低級アルキルから選択される場合；
 - ・ ・ ・ R^6 、 R^7 、 R^8 および R^9 の少なくとも3つが水素である場合；
 - ・ ・ ・ R^6 、 R^7 、 R^8 および R^9 が水素である場合；
 - ・ ・ ・ ・ ・ R^1 および R^1' が水素である場合；
 - ・ R^{10} が任意に置換されていてもよいアリール、または任意に置換されていてもよいアラルキルである場合；
 - ・ ・ ・ R^{10} が任意に置換されていてもよいフェニル、または任意に置換されていてもよいベンジルである場合；
 - ・ ・ ・ ・ R^{10} がベンジルまたはメチル-ベンジルである場合；
 - ・ ・ ・ ・ ・ R^1 および R^1' が水素である場合；
 - ・ W 、 X 、 Y および Z が $-C=$ および $-N=$ から選択される場合；
 - ・ ・ ・ W 、 X 、 Y および Z は $-C=$ である；
 - ・ ・ ・ R^1 、 R^2 、 R^3 および R^4 が独立して水素、ハロゲン（特にクロロおよびフルオロ）、低級アルキル（特にメチル）、置換低級アルキル、低級アルコキシ（特にメトキシ）およびシアノから選択される場合；
 - ・ ・ ・ ・ R^1 、 R^2 、 R^3 および R^4 が独立して水素、クロロ、フルオロ、メチル、メトキシまたはシアノである；
 - ・ ・ ・ ・ ・ R^1 、 R^2 、 R^3 および R^4 の3つまたは4つが水素である場合；
 - ・ ・ ・ ・ ・ R^1 、 R^2 、 R^3 および R^4 の4つが水素であるか、あるいは R^1 、 R^2 、 R^3 および R^4 の3つが水素であり、かつ第四の基がハロゲン、メトキシ、メチルまたはシアノである場合；
 - ・ ・ ・ ・ ・ ・ ・ ハロゲンがクロロである場合；
 - ・ ・ ・ ・ ・ ・ ・ R^3 がクロロである場合；
 - ・ R^1 、 R^2 、 R^3 および R^4 が独立して水素、ハロゲン（特にクロロおよびフルオロ）、低級アルキル（特にメチル）、置換低級アルキル、低級アルコキシ（特にメトキシ）およびシアノから選択される場合；
 - ・ ・ ・ R^1 、 R^2 、 R^3 および R^4 が独立して水素、クロロ、フルオロ、メチル、メトキシまたはシアノである；
 - ・ ・ ・ R^1 、 R^2 、 R^3 および R^4 の3つまたは4つが水素である場合；
 - ・ ・ ・ R^1 、 R^2 、 R^3 および R^4 の4つが水素であるか、あるいは R^1 、 R^2 、 R^3 および R^4 の3つが水素であり、かつ第四の基がハロゲン、メトキシ、メチルまたはシアノである場合；
 - ・ ・ ・ ・ ・ ハロゲンがクロロである場合；
 - ・ ・ ・ ・ ・ R^3 がクロロである場合；
 - ・ R^5 が任意に置換されていてもよいアラルキルである場合；
 - ・ ・ ・ R^5 がベンジルまたは置換ベンジルである場合；
 - ・ ・ ・ R^5 がベンジルである場合；
 - ・ R^6 、 R^7 、 R^8 および R^9 が独立して水素または任意に置換されていてもよい低級アルキル

10

20

30

40

50

ルから選択される場合；

・ ・ ・ R^6 、 R^7 、 R^8 および R^9 の少なくとも3つが水素である場合；

・ ・ ・ ・ R^6 、 R^7 、 R^8 および R^9 が水素である場合；

・ ・ R^{10} が任意に置換されていてもよいアリアル、または任意に置換されていてもよいアラルキルである場合；

・ ・ ・ R^{10} は任意に置換されていてもよいフェニル、または任意に置換されていてもよいベンジルである；

・ ・ ・ ・ R^{10} はベンジルまたはメチル-ベンジルである；

・ ・ T が任意に置換されていてもよい $C_1 \sim C_4$ アルキレンであるか、あるいは不在である場合；

・ ・ ・ T が不在である；

・ ・ ・ T がヘテロ原子によって置換されている炭素を含有するアルキレンである場合、ヘテロ原子は二環式構造に直接結合されていない；

・ ・ ・ T はアミノアルキレンまたはアミドアルキレンである；

・ ・ ・ T はアルキレン、またはハロゲンもしくはオキソにより置換されているアルキレンである；

・ V は NR''' である（特に、 R''' が水素または任意に置換されていてもよいアルキルである場合）；

・ ・ R''' が水素または任意に置換されていてもよいアミノ-低級アルキルである場合；

・ ・ W 、 X 、 Y および Z が $-C=$ および $-N=$ から選択される場合；

・ ・ ・ W 、 X 、 Y および Z は $-C=$ である；

・ ・ R^1 、 R^2 、 R^3 および R^4 が独立して水素、ハロゲン（特にクロロおよびフルオロ）、低級アルキル（特にメチル）、置換低級アルキル、低級アルコキシ（特にメトキシ）およびシアノから選択される場合；

・ ・ ・ R^1 、 R^2 、 R^3 および R^4 は独立して水素、クロロ、フルオロ、メチル、メトキシまたはシアノである；

・ ・ ・ R^1 、 R^2 、 R^3 および R^4 の3つまたは4つが水素である場合；

・ ・ ・ ・ R^1 、 R^2 、 R^3 および R^4 の4つが水素であるか、あるいは R^1 、 R^2 、 R^3 および R^4 の3つが水素であり、かつ第四の基がハロゲン、メトキシ、メチルまたはシアノである場合；

・ ・ ・ ・ ・ ハロゲンがクロロである場合；

・ ・ ・ ・ ・ ・ R^3 がクロロである場合；

・ ・ ・ ・ ・ ・ R''' が水素またはアミノ-低級アルキルである場合；

・ ・ R^5 が任意に置換されていてもよいアラルキルである場合；

・ ・ ・ R^5 がベンジルまたは置換ベンジルである場合；

・ ・ ・ ・ R^5 がベンジルである場合；

・ ・ ・ R''' が水素または任意に置換されていてもよいアミノ-低級アルキルである場合

；

・ ・ R^6 、 R^7 、 R^8 および R^9 が独立して水素または任意に置換されていてもよい低級アルキルから選択される場合；

・ ・ ・ R^6 、 R^7 、 R^8 および R^9 の少なくとも3つが水素である場合；

・ ・ ・ ・ R^6 、 R^7 、 R^8 および R^9 が水素である場合；

・ ・ ・ ・ ・ R''' が水素またはアミノ-低級アルキルである場合；

・ ・ R^{10} が任意に置換されていてもよいアリアル、または任意に置換されていてもよいアラルキルである場合；

・ ・ ・ R^{10} は任意に置換されていてもよいフェニル、または任意に置換されていてもよいベンジルである；

・ ・ ・ ・ R^{10} はベンジルまたはメチルベンジルである；

・ ・ ・ ・ ・ R''' が水素またはアミノ-低級アルキルである場合；

・ ・ W 、 X 、 Y および Z が $-C=$ および $-N=$ から選択される場合；

・ ・ ・ W 、 X 、 Y および Z は $-C=$ である；

10

20

30

40

50

・ ・ ・ ・ R^1 、 R^2 、 R^3 および R^4 が独立して水素、ハロゲン（特にクロロおよびフルオロ）、低級アルキル（特にメチル）、置換低級アルキル、低級アルコキシ（特にメトキシ）およびシアノから選択される場合；

・ ・ ・ ・ R^1 、 R^2 、 R^3 および R^4 は独立して水素、クロロ、フルオロ、メチル、メトキシまたはシアノである；

・ ・ ・ ・ R^1 、 R^2 、 R^3 および R^4 の3つまたは4つが水素である場合；

・ ・ ・ ・ R^1 、 R^2 、 R^3 および R^4 の4つが水素であるか、あるいは R^1 、 R^2 、 R^3 および R^4 の3つが水素であり、かつ第四の基がハロゲン、メトキシ、メチルまたはシアノである場合；

・ ・ ・ ・ ・ ・ ・ ハロゲンがクロロである場合；

10

・ ・ ・ ・ ・ ・ ・ R^3 がクロロである場合；

・ ・ R^1 、 R^2 、 R^3 および R^4 が独立して水素、ハロゲン（特にクロロおよびフルオロ）、低級アルキル（特にメチル）、置換低級アルキル、低級アルコキシ（特にメトキシ）およびシアノから選択される場合；

・ ・ R^1 、 R^2 、 R^3 および R^4 は独立して水素、クロロ、フルオロ、メチル、メトキシまたはシアノである；

・ ・ ・ R^1 、 R^2 、 R^3 および R^4 の3つまたは4つが水素である場合；

・ ・ ・ R^1 、 R^2 、 R^3 および R^4 の4つが水素であるか、あるいは R^1 、 R^2 、 R^3 および R^4 の3つが水素であり、かつ第四の基がハロゲン、メトキシ、メチルまたはシアノである場合；

・ ・ ・ ・ ・ ・ ・ ハロゲンがクロロである場合；

20

・ ・ ・ ・ ・ ・ ・ R^3 がクロロである場合；

・ ・ R^5 が任意に置換されていてもよいアルキルである場合；

・ ・ R^5 がベンジルまたは置換されているベンジルである場合；

・ ・ ・ R^5 がベンジルである場合；

・ ・ R^6 、 R^7 、 R^8 および R^9 が独立して水素または任意に置換されていてもよい低級アルキルから選択される場合；

・ ・ R^6 、 R^7 、 R^8 および R^9 の少なくとも3つが水素である場合；

・ ・ ・ R^6 、 R^7 、 R^8 および R^9 が水素である場合；

・ ・ R^{10} が任意に置換されていてもよいアリール、または任意に置換されていてもよいアルキルである場合；

30

・ ・ R^{10} は任意に置換されていてもよいフェニル、または任意に置換されていてもよいベンジルである；

・ ・ ・ R^{10} はベンジルまたはメチル-ベンジルである；

・ ・ Tが任意に置換されていてもよい $C_1 \sim C_4$ アルキレンであるか、または不在である場合；

・ ・ ・ Tは不在である；

・ ・ Tがヘテロ原子により置換されている炭素を含有するアルキレンである場合、ヘテロ原子は二環式構造に直接結合されていない；

・ ・ ・ Tはアミノアルキレンまたはアミドアルキレンである；

・ ・ Tは、アルキレン、またはハロゲンもしくはオキソで置換されているアルキレンである。

40

【0116】

Vが $CR'R''$ または NR''' である場合の化合物（個別に、かつ/または互いに組み合わせて、上述した置換基の群および下位群により説明されているものを含む）が本発明の実施に特に好適である。

【0117】

本発明の化合物、その製薬上許容可能な塩および溶媒和物、医薬用製剤を含む組成物、ならびに製造方法および使用に関する1つの群は、式Iまたは式IIの化合物が以下の化合物から選択されるものである；

・ 3-ベンジル-7-クロロ-2-[3-ベンジル-2-オキソ-ヘキサヒドロ-ピリミジン-4-イル]-3H-

50

キナゾリン-4-オン；

- ・ 3-ベンジル-7-クロロ-2-[3-(4-メチル-ベンジル)-2-オキソ-ヘキサヒドロ-ピリミジン-4-イル]-3H-キナゾリン-4-オン；
- ・ 3-ベンジル-2-(1-ベンジル-6-オキソ-ピペリジン-2-イル)-7-クロロ-3H-キナゾリン-4-オン；
- ・ 3-ベンジル-2-(1-(4-メチル-ベンジル)-6-オキソ-ピペリジン-2-イル)-7-クロロ-3H-キナゾリン-4-オン；および、
- ・ 2-[-1-(2-アミノ-エチル)-3-(4-メチル-ベンジル)-2-オキソ-ヘキサヒドロ-ピリミジン-4-イル]-3-ベンジル-7-クロロ-3H-キナゾリン-4-オン。

【0118】

本発明の化合物、その製薬上許容可能な塩および溶媒和物、医薬用製剤を含む組成物、ならびに製造方法および使用に関するある特定の群は、式Iまたは式IIの化合物が以下の化合物から選択されるものである：

- ・ 3-ベンジル-7-クロロ-2-[3-(4-メチル-ベンジル)-2-オキソ-ヘキサヒドロ-ピリミジン-4-イル]-3H-キナゾリン-4-オン；
- ・ 3-ベンジル-2-(1-ベンジル-6-オキソ-ピペリジン-2-イル)-7-クロロ-3H-キナゾリン-4-オン；および、
- ・ 3-ベンジル-2-(1-(4-メチル-ベンジル)-6-オキソ-ピペリジン-2-イル)-7-クロロ-3H-キナゾリン-4-オン。

【0119】

本発明の化合物、その製薬上許容可能な塩および溶媒和物、医薬用製剤を含む組成物、ならびに製造方法および使用に関する別の特定の群は、式Iまたは式IIの化合物が以下の化合物から選択されるものである：

- ・ 3-ベンジル-2-(1-ベンジル-6-オキソ-ピペリジン-2-イル)-7-クロロ-3H-キナゾリン-4-オン；および、
- ・ 3-ベンジル-2-(1-(4-メチル-ベンジル)-6-オキソ-ピペリジン-2-イル)-7-クロロ-3H-キナゾリン-4-オン。

【0120】

有用性、試験および投与

一般的有用性

本発明の化合物は、治療用活性剤をはじめとする種々の適用において、治療方法の実施において、組成物、特に医薬用製剤において、ならびに医薬用製剤の製造方法において、およびかかる治療用活性剤の合成における中間体としての製造方法において、用途が見出されている。

【0121】

当業者に明らかであるように、有糸分裂は種々の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成分の活性を増加、減少または阻害させることにより、有糸分裂に影響を与えることができる。つまり、所定の有糸分裂成分を阻害または活性化することによって平衡を乱し、有糸分裂に影響を与える（崩壊させる）ことができる。同様な手法で、減数分裂を改変することもできる。

【0122】

本発明の化合物を用いて、有糸分裂紡錘体形成を阻害することができる。かかる阻害は、双極性構造への有糸分裂キネシンによる微小管構成を低下させる、紡錘体極分離を増加または減少させる、および/または有糸分裂紡錘体機能不全を誘導するという形態を取り得る。特に、本発明の化合物は、有糸分裂キネシンであるKSP（特にヒトKSP）に結合し、かつ/またはその活性を阻害するのに有用であるが、他の生物由来のKSPキネシンも利用可能である。さらに、これらの目的において、「KSP」という用語の定義には、KSPの変異体および/または断片も含まれている。米国特許第6,437,115号を参照されたい。本発明に他の有糸分裂キネシンを用いることができるが、本発明の化合物は、KSPに対する特異性を有することが明らかにされている。本発明の化合物とKSPキネシン（特にヒトKSPキネ

10

20

30

40

50

シン)とを接触させることにより、KSPを介したATP加水分解活性の低下、および/またはKSPを介する有糸分裂紡錘体形成活性の低下を誘導することができる。同様に、減数分裂紡錘体を破壊することもできる。

【0123】

別の実施形態では、本発明の化合物は、KSPの阻害に加えて、HSET(米国特許第6,361,993号を参照);MCAK(米国特許第6,331,424号を参照);CENP-E(国際公開第W0 99/13061号を参照);Kif4(米国特許第6,440,684号を参照);MKLP1(米国特許第6,448,025号を参照);Kif15(米国特許第6,355,466号を参照);Kid(米国特許第6,387,644号を参照)Mpp1、CMKrp、Kin1-3(米国特許第6,461,855号を参照);Kip3a(国際公開第W0 01/96593号を参照);Kip3d(米国特許第6,492,151号を参照);およびRabK6をはじめとする、1種または複数の他のヒト有糸分裂キネシンをモジュレートするために用いることができる。

10

【0124】

本発明の化合物の有糸分裂キネシン阻害活性により促進される治療用途には、細胞増殖に伴う障害の治療が含まれる。本明細書に開示されている方法、医薬用製剤および化合物により治療可能であることが明らかである特定の疾患には、これらに限定されるものではないが、癌(以下に詳しく説明する)、自己免疫性疾患、関節炎、移植片拒絶、炎症性腸疾患、医学的処置(これらに限定されるものではないが、外科手術、血管形成術等が挙げられる)後に誘発された増殖が含まれる。一実施形態では、本発明は、これらの障害または症状の何れかに陥っている、あるいは、陥る可能性のある細胞または個体に適用される。

20

【0125】

本明細書に開示されている化合物、医薬製剤および方法は、皮膚癌、乳癌、脳腫瘍、子宮頸癌、睾丸癌等の固形腫瘍をはじめとする癌の治療に特に有用であると考えられる。より具体的には、治療可能な癌としては、これらに限定されるものではないが、以下の癌:

- ・心臓:腫瘍(血管肉腫、線維肉腫、横紋筋肉腫、脂肪肉腫)、粘液腫、横紋筋腫、線維腫、脂肪腫、奇形腫;
- ・肺:気管支原性肺癌(扁平上皮細胞、未分化小細胞、未分化大細胞、腺癌)、肺胞(細気管支)癌、気管支腺腫、肉腫、リンパ腫、軟骨性過誤腫、中皮腫;
- ・胃腸:食道(扁平上皮細胞癌、腺癌、平滑筋肉腫、リンパ腫)、胃(悪性腫瘍、リンパ腫、平滑筋肉腫)、膵臓(腺癌、インスリノーマ、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、ピポーマ)、小腸(腺癌、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(腺癌、管状腺腫、絨毛腺腫、過誤腫、平滑筋腫);
- ・尿生殖路:腎臓(腺癌、ウィルム腫瘍[腎石灰沈着症]、リンパ腫、白血病)、膀胱および尿道(扁平上皮癌、移行上皮癌、腺癌)、前立腺(腺癌、肉腫)、精巣(セミノーマ、奇形腫、胎生期癌、奇形癌、絨毛癌、肉腫、間質細胞癌、線維腫、線維腺腫、類腺腫瘍、脂肪腫);
- ・肝臓:肝臓癌(肝細胞癌)、胆管癌、肝芽腫、血管肉腫、肝細胞腺腫、血管腫;
- ・骨:骨原性肉腫(骨肉腫)、線維肉腫、悪性線維性組織球腫、軟骨肉腫、ユーイング肉腫、悪性リンパ腫(細網細胞肉腫)、多発性骨髄腫、悪性巨細胞腫、脊索腫、骨軟骨腫(骨軟骨外骨腫)、良性軟骨腫、軟骨芽細胞腫、軟骨粘液線維腫、類骨骨腫、巨細胞腫;
- ・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]、多形性膠芽腫、乏突起膠腫、シュワン鞘腫、網膜芽腫、先天性腫瘍)、脊髄(神経線維腫、髄膜腫、神経膠腫、肉腫);
- ・婦人科:子宮(子宮内膜癌)、子宮頸管(子宮頸癌、前腫瘍子宮頸部形成異常)、卵巣(卵巣癌[漿液性嚢胞腺癌、ムチン性嚢胞腺癌、未分類癌]、顆粒膜-包膜細胞腫、セルトリ-ライディッヒ細胞腫、未分化胚細胞腫、悪性奇形腫)、外陰(扁平上皮癌、上皮内癌、腺癌、線維肉腫、黒色腫)、膣(明細胞癌、扁平上皮癌、ブドウ状肉腫[胎児性横紋筋肉腫]、ラッパ管(癌腫));

30

40

50

- ・血液系：血液（骨髄性白血病[急性および慢性]、急性リンパ性白血病、慢性リンパ球性白血病、脊髄増殖症候群、多発性骨髄腫、骨髄異形成症候群）、ホジキン病、非ホジキンリンパ腫[悪性リンパ腫]；
- ・皮膚：悪性黒色腫、基底細胞癌、扁平上皮癌、カポジ肉腫、奇胎形成異常母斑、脂肪腫、血管腫、皮膚線維腫、ケロイド、乾癬；並びに、
- ・副腎：神経芽細胞腫、が挙げられる。

【0126】

すなわち、本明細書では、癌治療には、上述で明らかにした病状のいずれかに冒されている細胞を含む、癌細胞の治療が含まれる。

【0127】

本発明の別の有用な態様は、式Iまたは式IIの化合物、その塩または溶媒和物と、有効量の前記化合物を投与することにより細胞増殖性疾患を治療する指示を含む添付文書または他の表示を含有するキットである。特に、本発明のキット中の式Iまたは式IIの化合物、その塩または溶媒和物は、細胞増殖性疾患の治療過程における1回または複数回の投与として提供される。各投与は、製薬上容認されている賦形剤と式Iまたは式IIの化合物、その塩または溶媒和物を含む医薬用製剤である。

【0128】

試験

一般に活性をアッセイするには、独立したサンプルの受容領域を有する不溶性支持体に、KSPまたは本発明による化合物を拡散させることなく結合させる。不溶性支持体は、本化合物が結合可能ないかなる材料から作製されていてもよく、可溶性物質から容易に分離され、全般的なスクリーニング法と適合可能なものである。かかる支持体の表面は固形であっても多孔性であってもよく、都合のよい任意の形状であってもよい。好適な不溶性支持体の例としては、マイクロタイタープレート、アレイ、膜およびビーズが挙げられる。一般には、これらの支持体は、ガラス、プラスチック（例えばポリスチレン）、多糖類、ナイロンまたはニトロセルロース、テフロン（商標）製である。少量の試薬とサンプルを用いて、多数のアッセイを同時に行うことができることから、マイクロタイタープレートとアレイが特に便利である。本発明の薬剤と全体的な方法と適合可能であり、本化合物の活性を維持し、非拡散型である限りは、本化合物の結合方法は特に限定されない。具体的な結合方法としては、（タンパク質が支持体に結合する際に、リガンド結合部位または活性化シーケンスのいずれをも立体的に妨害しない）抗体を利用する方法、「粘着性」支持体またはイオン性支持体に直接結合させる方法、化学的架橋、並びに、表面上でタンパク質または薬剤を合成する方法が挙げられる。タンパク質または薬剤を結合させた後、過剰の未結合物質を洗浄により除去する。次に、ウシ血清アルブミン（BSA）、カゼイン、または他の無害なタンパク質もしくは他の成分を用いてインキュベーションすることにより、サンプル受容領域をブロック化することができる。

【0129】

本発明の化合物のみを用いて、有糸分裂キネシン、特にKSPの活性をモジュレートすることができる。この実施形態では、本発明の化合物をKSPに結合させて、KSP活性をアッセイする。測定可能なキネシン活性には、ATP加水分解への影響力、微小管結合；滑走および重合/解重合（微小管動力学への影響）；紡錘体の他のタンパク質への結合；細胞周期調節に關与するタンパク質への結合；キナーゼまたはプロテアーゼなどの他の酵素に対する基質としての作用；ならびに、紡錘体極分離などの特定のキネシン細胞活性が含まれる。

【0130】

運動性アッセイを行なう方法は、当業者に周知である[例えば、Hallら、(1996), *Bio phys. J.*, 71: 3467-3476; Turnerら、1996, *AnaL Biochem.* 242 (1): 20-5; Gittesら、1996, *Biophys. J.* 70(1): 418-29; Shirakawaら、1995, *J. Exp. BioL* 198: 18 09-15; Winkelmannら、1995, *Biophys. J.* 68: 2444-53; Winkelmannら、1995, *Biophys. J.* 68: 72Sを参照されたい]。

10

20

30

40

50

【0131】

ATPase加水分解活性を測定する当業者に周知の方法を利用することもできる。溶液に基づくアッセイを行うことが望ましく（米国特許第6,410,254号を参照されたい）；あるいは、慣用の方法も用いられる。例えば、キネシンから放出されるPiを定量することができる。一実施形態では、ATPase加水分解活性のアッセイには、0.3M PCA（過塩素酸）およびマラカイトグリーン試薬（8.27mM モリブデン酸ナトリウムII、0.33mM マラカイトグリーンシュウ酸塩、並びに、0.8mM Triton X-100）を用いる。アッセイを行うには、反応溶液10mLを0.3Mの冷PCA 90mL中で急冷する。リン酸標準溶液を用いて、データを無機リン酸放出量（mM）に変換することができる。PCAですべての反応溶液とリン酸標準溶液を急冷した後、マイクロタイタープレート等の対象ウェルにマラカイトグリーン試薬100mLを加える。10～15分間その混合物を展開した後、650nmの吸光度でプレートを測定する。リン酸標準溶液を用いた場合には、吸光度の測定値をmM Pi値に変換し、時間に対してプロットすることができる。さらに、当業者に周知のATPase検定には、ルシフェラーゼアッセイも含まれる。

10

【0132】

また、キネシンモータードメインのATPase活性を用いて、モジュレーター剤の効果をモニターすることができる。一実施形態では、微小管の不在下でキネシンのATPaseアッセイを行うことができる。別の実施形態では、微小管の存在下でATPaseアッセイを行うことができる。上述のアッセイにおいては、様々な種類のモジュレーター剤を検出することができる。ある特定の実施形態では、モジュレーター剤の効果は微小管およびATPの濃度と無関係である。別の実施形態では、キネシンATPaseに対する薬剤の効果は、ATP濃度、微小管濃度、またはその両方の濃度を増加させることにより減少させることができる。さらに別の実施形態では、モジュレーター剤の効果は、ATP濃度、微小管濃度、またはその両方の濃度を増加させることにより増加させる。

20

【0133】

次いで、*in vitro*においてKSPの生化学活性をモジュレートする薬剤を*in vivo*でスクリーニングすることができる。かかる薬剤を*in vivo*で試験する方法としては、細胞周期分布、細胞生存率、または有糸分裂紡錘体の存在、形態、活性、分布もしくは量のアッセイが挙げられる。例えばフローサイトメトリーによって細胞群の細胞周期分布をモニターする方法は、細胞生存率を測定する方法として当業者に周知である。例えば、名称「Methods of Screening for Modulators of Cell Proliferation and Methods of Diagnosing Cell Proliferation States」の国際公開第W0 01/31335号を参照されたい。

30

【0134】

上述のアッセイの他に、紡錘体形成と形成異常をモニターする微視的方法も当業者に周知である（例えば、WhiteheadおよびRattner、（1998）、*J. Cell Sci.* 111: 2551-61；Galgioら、（1996）*J. Cell Biol.*, 135: 399-414を参照されたい）。

【0135】

本発明の化合物はKSPキネシンを阻害する。阻害を表す指標の一つである IC_{50} 値は、KSP活性を50%減少させる化合物濃度として定義される。特に好適な化合物の IC_{50} 値は約1mM未満であり、特により好適な化合物の IC_{50} 値は約100 μ M未満である。約10nM未満の IC_{50} 値は本発明の特定の化合物およびその製薬上許容可能な塩および溶媒和物により達成され得るが、一般的には IC_{50} 値が低いほど有利であると考えられる。 IC_{50} 値の測定は、ATPaseアッセイを用いて行う。

40

【0136】

阻害を表す別の指標は、 K_i 値である。 IC_{50} 値が約1 μ M未満の化合物に対して、 K_i 値あるいは K_d 値は、試験化合物とKSPとの相互作用を示す解離定数として定義される。特に好適な化合物の K_i 値は約100 μ M未満であり、より特に好ましい化合物の K_i 値は約10 μ M未満である。約10nM未満の K_i 値は本発明の特定の化合物およびその製薬上許容可能な塩および溶媒和物により達成され得るが、一般的には K_i 値が低いほど有利であると考えられる。化合物の K_i 値は、3つの仮定に基づいて、 IC_{50} 値から求められる。第1の仮定は、その酵素には

50

ただ1つ化合物分子が結合し、協同性はない。第2の仮定は、活性酵素と試験対象化合物の濃度が周知である（すなわち、調製物中に有意の量の不純物や不活性形態は含まない）。第3の仮定は、酵素-阻害剤複合体の酵素速度は0である。速度データ（すなわち、化合物濃度）は、以下の等式に適合する。

【数1】

$$V = V_{\max} E_0 \left[I - \frac{(E_0 + I_0 + K_d) - \sqrt{(E_0 + I_0 + K_d)^2 - 4 E_0 I_0}}{2 E_0} \right]$$

10

【0137】

式中、 V は測定された速度、 V_{\max} は遊離酵素の速度、 I_0 は阻害剤濃度、 E_0 は酵素濃度、 K_d は酵素-阻害剤複合体の解離定数である。

【0138】

阻害を表す別の指標である GI_{50} 値は、細胞成長率を50%減少させる化合物濃度として定義される。病院で癌の治療（癌化学療法）に好結果にて用いられている抗増殖性化合物の GI_{50} 値は、大きく異なっている。例えば、A549細胞においては、パクリタキセルの GI_{50} 値は4nMであり、ドキソルピシンの値は63nMであり、5-フルオロウラシルの値は1 μ Mであり、ヒドロキシ尿素の値は500 μ Mである（National Cancer Institute, Developmental Therapeutic Program, <http://dtp.nci.nih.gov/>による提供データ）。従って、実質的にいかなる濃度でも細胞増殖を阻害する化合物が有用となり得る。特に好適な化合物の GI_{50} 値は約1mM未満であり、より特に好適な化合物の GI_{50} 値は約10 μ M未満である。約10nM未満の GI_{50} 値は本発明の特定の化合物およびその製薬上許容可能な塩および溶媒和物により達成され得るが、一般的には GI_{50} 値が低いほど有利であると考えられる。 GI_{50} 値の測定は、細胞増殖アッセイにより行う。

20

【0139】

パシリタキセルなどの他の化学療法薬に対する耐性を付与するP-糖タンパク質を発現する（多重薬剤抵抗性、すなわちMDR⁺としても知られる）細胞系（MCF-7/ADR-RESおよびHCT15等）を用いて増殖阻害の試験を行うことにより、細胞増殖を阻害し、かつ薬剤耐性腫瘍細胞系によるMDR⁺の過剰発現の耐性対象とはならない、抗有糸分裂薬剤を同定することができる。

30

【0140】

小分子阻害剤のin vitro効力は、ヒト卵巣癌細胞（SKOV3）を化合物の9ポイント希釈系列に72時間曝露させた後、生存率についてアッセイすることにより測定することができる。細胞生存率は、MTS/PMS（市販試薬）のバイオ還元によって形成された生成物のホルマゾン（formazon）の吸光度を測定することにより決定することができる。用量応答曲線の各ポイントは、バックグラウンド吸収（完全死滅細胞）を差し引いた、72時間における未処理のコントロール細胞のパーセントとして算出される。

【0141】

KSPキネシンに結合する化合物のスクリーニングする方法に本発明の化合物を用いるには、KSPを支持体に結合させ、本発明の化合物または組成物を添加してアッセイを行う。あるいは、固相支持体に結合させた本発明の化合物の組成物を調製した後、KSPを加えてアッセイを行うことができる。新規な結合剤として利用可能な化合物の種類には、特定の抗体、ケミカルライブラリーのスクリーニングで同定された人工結合剤、ペプチド類似体等がある。ヒト細胞に対する毒性の低い候補薬剤のスクリーニングアッセイに大きな関心が寄せられている。この目的では、標識in vitroタンパク質-タンパク質結合アッセイ、電気泳動度測定、タンパク質結合の免疫検査、機能アッセイ（リン酸化アッセイ等）をはじめとする多様なアッセイを用いることができる。

40

【0142】

KSPへの有糸分裂剤の結合は、種々の方法で測定可能である。特定の実施形態では、本

50

発明の化合物を蛍光物質または放射性物質で標識し、直接結合を測定する。それは例えば、KSPの全部または一部を固相支持体に結合させ、標識した化合物（例えば、少なくとも1つの原子を検出可能な同位体で置換した本発明の化合物）を加え、過剰の試薬を洗浄し、固相支持体上に残っている標識化合物の量を測定することによって行う。ブロッキングステップおよび洗浄ステップは、当業者に周知の種々のステップを用いることができる。

【0143】

本明細書の「標識」とは、放射性同位体、蛍光タグ、酵素、抗体、磁性粒子等の粒子、化学発光タグ、または所定の結合分子等の検出可能なシグナルを提供する標識で、直接または間接的に化合物を標識することを意味する。所定の結合分子としては、ピオチンおよびストレプトアビジンなどのペア、ジゴキシンおよびアンチジゴキシンのペア等が挙げられる。所定の結合メンバーの場合、通常は、相補的メンバーを、周知の手法に従って、上述した検出可能な分子で標識する。標識は、直接的または間接的に検出可能なシグナルを提供するものであればよい。

10

【0144】

ある実施形態では、1成分のみを標識する。例えば、キネシタンパク質の場合、¹²⁵Iを用いてチロシン部位を標識してもよいし、発蛍光団で標識することもできる。あるいは、異なった標識を用いて、複数の成分を標識することができる。例えば、タンパク質に¹²⁵Iを用いたり、有糸分裂剤に発蛍光団を用いることができる。

【0145】

また本発明の化合物は、競争剤として、さらなる候補薬剤のスクリーニングに用いることができる。「候補薬剤」または「薬剤候補」並びに本明細書で用いられているそれに類する用語は、タンパク質、オリゴペプチド、小有機分子、多糖類、ポリヌクレオチド等、生体活性が試験対象となるすべての分子を意味する。これらの薬剤は、細胞増殖表現型または細胞増殖配列（核酸配列およびタンパク質配列の両方を含む）の発現を直接的または間接的に変更し得る。別の場合では、細胞増殖タンパク結合および/または活性の変化をスクリーニングする。このようなスクリーニングは、微小管の存在下または不在下で行われる。タンパク質結合または活性をスクリーニングする場合、特定の実施形態では、そのタンパク質に結合することが既に知られている分子、例えば、微小管等の高分子構造やATP等のエネルギー源は除かれる。本明細書のアッセイの特定の実施形態では、内因性の自然な状態で細胞増殖タンパク質に結合しない候補薬剤（本明細書では、「外因性」薬剤と呼称する）が含まれる。別の特定の実施形態では、外因性薬剤はKSPに対する抗体をさらに除いている。

20

30

【0146】

多数の化学種が候補薬剤になり得るが、一般的には、有機分子、具体的には、分子量が100ダルトンより大きく、約2,500ダルトンより小さい小型有機化合物が候補薬剤である。候補薬剤は、タンパク質との構造的相互作用に必要な官能基、特に、水素結合並びに親油性結合を有し、また一般的に、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、特に少なくとも2個の官能基を含んでいる。候補薬剤は、環式炭素または複素環式構造体および/または上記の官能基の1つまたは複数で置換されている芳香族構造体または多環芳香族構造体を含んでいる場合が多い。また、候補薬剤は、ペプチド、糖類、脂肪酸、ステロイド、プリン、ピリミジン誘導体、構造類似体、またはそれらの組み合わせをはじめとする生体分子においても見出される。

40

【0147】

候補薬剤は、合成化合物または天然化合物のライブラリーを含む、様々な起源から得られる。ランダム化オリゴヌクレオチド発現をはじめとする、様々な有機化合物および生体分子のランダム合成および定方向合成に多数の手段が利用可能である。あるいは、細菌、菌類、植物および動物からの抽出物形態の天然化合物のライブラリーが利用可能であり、容易に得ることができる。さらに、天然から得られた、または合成的に得られたライブラリーおよび化合物は、慣用の化学的手段、物理的手段、および生化学的手段を用いて容易に変えることができる。周知の薬剤に、アシル化、アルキル化、エステル化、アミド化な

50

どの定方向性化学的修またはランダムな化学的修飾を施し、構造類似体を得るようにしてもよい。

【0148】

競合的スクリーニングアッセイは、第1サンプルにおいてKSPを候補薬剤と組み合わせることにより行うことができる。第2サンプルは、本発明の化合物、KSPおよび候補薬剤と組み合わせることにより調製することができる。このスクリーニングは、微小管の存在下で行ってもよいし、不在下で行ってもよい。両サンプルにおいて、候補薬剤の結合を測定する。2つのサンプル間の結合における変化または相違は、KSPに結合可能であって、その活性をモジュレートし得る薬剤の存在を示している。したがって、第2サンプルにおける候補薬剤の結合が第1サンプルと異なっている場合、その候補薬剤はKSPに結合可能である。

10

【0149】

特に好適な実施形態では、競合結合アッセイを用いることによって、候補薬剤の結合を測定する。この実施形態では、抗体、ペプチド、結合剤、リガンド等のKSPに結合することが知られている結合分子を競合剤として用いる。ある状況下では、候補薬剤と結合分子との間に競合的結合が起こり、結合分子が候補薬剤で置換されることがあり得る。

【0150】

一実施形態では、候補薬剤は標識化されているものである。まず、候補薬剤または競合剤のいずれか、あるいはその両方をKSPに加え、結合させるのに十分な時間放置する。インキュベーションは、最適な活性を促進する任意の温度、通常、4~40の温度で行うことができる。インキュベーションの時間は、最適な活性が得られるように選択するが、迅速なハイスループットスクリーニングが容易になるように最適化することもできる。通常は、0.1~1時間で十分である。一般に、過剰の試薬は除去するか洗い流す。次いで、第2の成分を加え、標識成分の存在または不在により結合を測定する。

20

【0151】

特に好適な実施形態では、最初に競合剤を加え、続いて、候補薬剤を加える。競合剤の置換は、候補薬剤がKSPに結合している、すなわち、候補薬剤が、KSP活性に結合し、これをモジュレートし得ることを示している。この実施形態では、どちらの成分を標識してもよい。従って、競合剤が標識されている場合には、洗浄溶液中の標識の存在は、候補薬剤により置換されたことを示している。逆に、候補薬剤が標識されている場合、支持体上の標識の存在により置換されていることがわかる。

30

【0152】

代替の実施形態では、最初に候補薬剤を加え、インキュベーションと洗浄を行った後、競合剤を加える。競合剤による結合が存在しなければ、候補薬剤は高い親和性をもってKSPに結合していると判断することができる。従って、候補薬剤が標識されている場合、支持体上の標識の存在と、競合剤の結合の不在とから、候補薬剤がKSP結合能力を有していると判定することができる。

【0153】

KSPの結合部位を特定することも望まれる。結合部位は、様々な方法で特定することができる。一実施形態では、一度KSPが本化合物に結合することにより特定された後、KSPを切断または修飾する。このアッセイを繰り返して、結合に必要な成分を特定する。

40

【0154】

モジュレーションは、上述のように候補薬剤をKSPに結合させるステップと、KSPの生物学的活性の変化を測定するというステップとを含む、KSP活性をモジュレートし得る候補薬剤をスクリーニングすることにより試験することができる。したがって、この実施形態では、候補薬剤は、KSPに結合し（これは不要であってもよい場合もあるが）、本明細に定義されている生物学的活性あるいは生化学的活性を変化させるものでなければならない。方法には、一般に上述したように、細胞周期分布、細胞生存率、あるいは有糸分裂紡錘体の存在、形態、活性、分布または量における変化に基づく、細胞のin vitroスクリーニング法およびin vivoスクリーニング法の両方法が含まれる。

【0155】

50

あるいは、分別スクリーニングを用いて、天然KSPには結合するが、修飾されたKSPには結合できない候補薬剤を同定することができる。

【0156】

正のコントロール群と負のコントロール群をアッセイに用いることができる。統計的に有意な結果を得るには、すべてのコントロール群と試験サンプルで測定を少なくとも3回行うことが好ましい。サンプルのインキュベーションは、薬剤がタンパク質に結合するのに十分な時間行う。インキュベーション終了後、すべてのサンプルを洗浄して、非特異的に結合している物質を除去し、結合している（通常、標識されている）薬剤の量を測定する。たとえば、放射標識した場合には、サンプルをシンチレーションカウンターでカウントし、結合化合物の量を測定することができる。

10

【0157】

種々の他の試薬をスクリーニングアッセイに用いることができる。これらの試薬には、最適なタンパク質-タンパク質結合を促進し、かつ/または非特異的相互作用もしくはバックグラウンド相互作用を低下させるのに用いられ得る、塩、中性タンパク質（アルブミン等）、界面活性剤等が挙げられる。また、プロテアーゼ阻害剤、ヌクレアーゼ阻害剤、抗菌剤等のアッセイの効率を高めるような試薬も用いることができる。複数の成分の混合物は、必要な結合が形成されるような任意の順番で各成分を加えることができる。

【0158】

製剤および投与

式Iおよび式IIの化合物、その製薬上許容可能な塩および溶媒和物は、治療上有効な量、例えば、上述の疾患症状に対する治療を提供するのに十分な量で投与される。一般に、ヒトにおける用量レベルは、現行の臨床試験の実施に関する基準、FDAガイドラインおよび各所のガイドラインに従って行なわれた研究における用量を高めることにより測定される。もちろん、投与する活性化合物の量は、治療を受けている患者と疾患状態、疾患の程度、投与の方法と計画、ならびに処方する医師の判断によって決まる。

20

【0159】

本発明の化合物および医薬用製剤の投与は様々な方法で行われるが、例としては、これらに限定されるものではないが、経口投与、皮下投与、静脈内投与、鼻腔内投与、経皮投与、腹腔内投与、筋肉内投与、肺内投与、腔内投与、直腸投与、眼内投与が挙げられる。創傷や炎症の治療の場合には、本化合物または組成物を溶液またはスプレーとして直接適用することができる。

30

【0160】

医薬用製剤は、式Iまたは式IIの化合物、その製薬上許容可能な塩または溶媒和物、および1種または複数の製薬上許容可能な賦形剤を含んでいる。当業者に明らかなように、医薬用賦形剤は、種々の剤形中の薬剤または薬の送達を可能にする、あるいは促進するように機能する第2の成分である。かかる剤形の例としては、経口用剤形、例えば、錠剤、カプセル、および液体など；局所用剤形、例えば皮膚用剤形、眼科用剤形および耳科用剤形；坐剤；注射剤；呼吸器系用剤形等がある。医薬用賦形剤には、実質的に有効成分の医薬上の効果に寄与する、不活性成分または非活性成分、シネルギスト、または化学物質が含まれる。例えば、医薬用賦形剤は、流動特性、製品均一性、安定性、味または外観を改良するために、取り扱いの利便性において取り扱いと投与を容易にするために、あるいはバイオアベイラビリティを調節するために機能し得る。医薬用賦形剤は不活性または非活性であると一般に述べられているが、医薬用賦形剤の特性と、それらを含む剤形の間に関係があることは当業者には理解されよう。

40

【0161】

担体または希釈剤としての使用に好適な医薬用賦形剤は当技術分野で周知であり、種々の製剤で用いることができる。例えば、Remington's Pharmaceutical Sciences、第18版、A. R. Gennaro編集、Mack Publishing Company（1990）；Remington: The Science and Practice of Pharmacy、第20版、A. R. Gennaro編集、Lippincott Williams & Wilkins（2000）；Handbook of Pharmaceutical Excipients、第3版、A. H. Kibbe編集、Americ

50

an Pharmaceutical Association, and Pharmaceutical Press (2000); および、Handbook of Pharmaceutical Additives、Michael and Irene Ash, Gower 編集(1995)を参照されたい。製剤中の治療上活性な薬剤の濃度は、製剤の性質によって決まるが、約0.1~99.9重量%まで広く変えることができる。

【0162】

錠剤などの経口固形剤は、一般に1種または複数の医薬用賦形剤を含んでおり、例えばそれは、満足のいく加工と圧縮特性を付与するか、あるいは錠剤に新たな望ましい物理的特性を提供するのに役立ち得る。かかる医薬用賦形剤は、希釈剤、結合剤、流動促進剤、滑沢剤、崩壊剤、着色剤、フレーバー剤、甘味料、ポリマー、ワックスまたは他の溶解性調節物質から選択することができる。

10

【0163】

非経口投与用剤形は、一般に、液体、特に静脈内輸液を含む、(すなわち、糖、アミノ酸または電解質などの単一の化学物質の殺菌液)を含む。これらは、循環系により容易に送達され、かつ吸収され得る。かかる液体は、一般に、注射の薬局方で水を用いて調製される。一般に静脈内注射(IV)用途に用いられている液体は、Remington, The Science and Practice of Pharmacyに[これまでに記載されている引用に十分に]記載されているが、以下のもの:

- ・アルコール、例えば5%アルコール(デキストロースおよび水「D/W」)に溶解)、または通常の食塩溶液(「NSS」)に溶解したD/W(5%デキストロースおよび水(「D5/N」)に溶解したもの、もしくはNSSに溶解したものを含む);
- ・Aminosyn, FreAmine, Travasolなどの合成アミノ酸、例えば、それぞれ、3.5または7; 8.5; 3.5、5.5または8.5%;
- ・塩化アンモニウム、例えば2.14%;
- ・デキストラン40、NSS溶液中、例えば10%、またはD5/W中、例えば10%;
- ・デキストラン70、NSS溶液中、例えば6%、またはD5/W中、例えば6%;
- ・デキストロース(グルコース(D5/W))、例えば2.5~50%;
- ・デキストロースおよび塩化ナトリウム、例えば5~20%のデキストロース、0.22~0.9%のNaCl);
- ・乳酸添加リンガー(ハルトマン液)、例えばNaCl 0.6%、KCl 0.03%、CaCl₂ 0.02%;
- ・乳酸 0.3%;
- ・マンニトール、例えば5%、場合によりデキストロース(例えば10%)またはNaCl(例えば15もしくは20%)との組み合わせ;
- ・電解質、デキストロース、フルクトース、転化糖リンガーの組み合わせを変えた複数の電解質溶液、例えばNaCl 0.86%、KCl 0.03%、CaCl₂ 0.033%;
- ・重炭酸ナトリウム、例えば5%;
- ・塩化ナトリウム、例えば0.45、0.9、3、または5%;
- ・乳酸ナトリウム、例えば1/6M; ならびに、
- ・注射用蒸留水、を含む。

20

30

【0164】

かかるIV液体のpH値は変えることができるが、当技術分野で周知のように、一般には3.5~8である。

40

【0165】

本発明の化合物、製薬上許容可能な塩および溶媒和物は、単独で、あるいは他の治療(すなわち照射線等)または他の治療薬(微小管形成またはカンプトテシクラスのトポイソメラーゼI阻害剤に作用すると考えられるタキサンクラスの薬剤等)と組み合わせて投与することができる。かかる使用の場合、他の治療薬は、本発明の活性剤の投与前に、同時に(異なる剤形、または組み合わせた剤形のいずれかで投与)、あるいは投与後に投与することができる。

【0166】

以下の実施例は、上記の本発明を用いる方法をより詳しく記載するものであり、また本

50

発明の種々の態様を実施するために検討された最高の方法について記載するものである。これらの実施例は、本発明の真の特許請求の範囲を限定するものではなく、例示する目的で開示されているものと理解されたい。

【実施例】

【0167】

実施例1

N-(3-アミノ-プロピル)-N-[1-(3-ベンジル-4-オキソ-3,4-ジヒドロ-ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-イル)-2-メチル-プロピル]-4-メチル-ベンズアミド

1A. R^1 、 R^2 、 R^4 、 R^6 、 R^7 、 R^8 および R^9 がHであり； R^3 がクロロであり； R^5 がベンジルである、式106：

無水THF20mL溶液に溶解した式101：4-tert-ブトキシカルボニルアミノ-2-(9H-フルオレン-9-イル-メトキシカルボニルアミノ)-酪酸(1.00g、2.27mmol)の溶液に、無水N-メチルモルホリン(274 μ L、2.50mmol)を添加した。1分間氷浴でこの混合物を攪拌した後、0にて15分間かけて、イソブチルクロロホルメート(324 μ L、2.50mmol)を滴下して加えた。1時間氷浴でこの混合物を攪拌した後、THF2mLに溶解した4-クロロ-アントラニル酸(389mg、2.27mmol)を添加し、対応する式103の化合物：2-[4-tert-ブトキシカルボニルアミノ-2-(9H-フルオレン-9-イル-メトキシカルボニルアミノ)-ブチリルアミノ]-4-クロロ-安息香酸を得た後、2時間さらに0にて攪拌した。式103の攪拌化合物に無水N-メチルモルホリン(274 μ L、2.50mmol)を添加し、この混合物を室温までゆっくりと加温しながら一晩攪拌した。次いで、この混合物を0まで冷却し、無水N-メチルモルホリン(274 μ L、2.50mmol)およびイソブチルクロロホルメート(324 μ L、2.50mmol)で処理した。その後、室温にて4つの等しい分量にベンジルアミン(992 μ L、3.92mmol)を添加した。出発原料が消費されたならば、溶媒を蒸発させ、残渣をDCMと飽和重炭酸ナトリウムの間で分配した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、溶媒を蒸発させ、対応する式104の化合物と式105の化合物：[1-(2-ベンジルカルバモイル-5-クロロ-フェニル-カルバミル)-3-tert-ブトキシカルボニルアミノ-プロピル]-カルバミン酸9H-フルオレン-9-イル-メチルエステルおよび[1-(3-ベンジル-7-クロロ-4-オキソ-c,4-3,4-ジヒドロ-キナゾリン-2-イル)-3-tert-ブトキシカルボニル-アミノ-プロピル]-カルバミン酸9H-フルオレン-9-イル-メチルエステルの混合物を得た。それぞれ(LCMSにより約6:1)を真空下で乾燥させ、次いで、5時間、還流下にて、1,4-ジオキサン/エチレングリコール(2/1)60mLに溶解した水酸化リチウム一水和物(95mg、2.27mmol)で処理した。水200mLにこの反応溶液を注ぎ、生成物をDCMで抽出した。硫酸ナトリウムで有機層を乾燥させた後、溶媒を蒸発させ、粗製生成物をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィーによって精製し(溶離液としての酢酸エチル：ヘキサンによる段階的勾配1:4、1:2、1:1、2:1、4:1)、対応する式106の生成物：[3-アミノ-3-(3-ベンジル-7-クロロ-4-オキソ-3,4-ジヒドロ-キナゾリン-2-イル)-プロピル]-カルバミン酸tert-ブチルエステル(700mg、70%)を得た。

【0168】

1B. R^1 、 R^2 、 R^4 、 R^6 、 R^7 、 R^8 および R^9 がHであり； R^3 がクロロであり； R^5 がベンジルであり； R^{10} がp-メチル-ベンジルである、式107。

【0169】

DCM50mLに溶解した[3-アミノ-3-(3-ベンジル-7-クロロ-4-オキソ-3,4-ジヒドロ-キナゾリン-2-イル)-プロピル]-カルバミン酸tert-ブチルエステル(700mg、1.58mmol)とDIEA(275 μ L、2.37mmol)の溶液に、p-トルアルデヒド(188 μ L、1.58mmol)を添加した。1時間その混合物を攪拌し、その後、トリアセトキシホウ水素化ナトリウム(500mg、2.37mmol)を添加した。さらに3時間攪拌した後、飽和重炭酸ナトリウム溶液でその混合物を洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させた。溶媒を蒸発乾固し、残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィーによって精製し(溶離液としての酢酸エチル：ヘキサンによる段階的勾配1:4、1:2、1:1、2:1、4:1)、対応する式107の純粋な化合物：[3-(3-ベンジル-7-クロロ-4-オキソ-3,4-ジヒドロ-キナゾリン-2-イル)-3-(4-メチル-ベンジルアミノ)-プロピル]-カルバミン酸tert-ブチルエステル(760mg、88%)を得た。

【0170】

1C. R^1 、 R^2 、 R^4 、 R^6 、 R^7 、 R^8 および R^9 がHであり； R^3 がクロロであり； R^5 がベンジルであり； R^{10} がp-メチル-ベンジルであり； R^{11} がNH₂Boc-エチルである、式108。

【0171】

[3-(3-ベンジル-7-クロロ-4-オキシ-3,4-ジヒドロ-キナゾリン-2-イル)-3-(4-メチル-ベンジルアミノ)-プロピル]-カルバミン酸tert-ブチルエステル(360mg、0.658mmol)をTFA/H₂O(95/5)溶液10mL中に溶解し、30分間攪拌した。溶媒を蒸発させ、残渣をDCMと飽和重炭酸ナトリウム溶液の間に分配させた。硫酸ナトリウムで有機層を乾燥させ、溶媒を蒸発乾固させた。得られた残渣、DIEA(168μL、0.966mmol)、tert-ブチルN-(2-オキシエチル)-カルバメート(122mg、0.767mmol)およびトリアセトキシホウ水素化ナトリウム(318mg、0.966mmol)をDCM 50mL中で混合し、1時間攪拌した。次いで、飽和重炭酸ナトリウム溶液100mLでその溶液を洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させた。溶媒を蒸発乾固させ、対応する式108の化合物：2-[3-(3-ベンジル-7-クロロ-4-オキシ-3,4-ジヒドロ-キナゾリン-2-イル)-3-(4-メチル-ベンジルアミノ)-プロピルアミノ]-エチル-カルバミン酸tert-ブチルエステル(380mg、98%)を得た。

10

【0172】

1D. R^1 、 R^2 、 R^4 、 R^6 、 R^7 、 R^8 および R^9 がHであり； R^3 がクロロであり； R^5 がベンジルであり； R^{10} がp-メチル-ベンジルであり；VはNR¹¹である(式中、R¹¹はアミノ-エチルである)、式I。

【0173】

DCM50mLに溶解した粗製2-[3-(3-ベンジル-7-クロロ-4-オキシ-3,4-ジヒドロ-キナゾリン-2-イル)-3-(4-メチル-ベンジルアミノ)-プロピルアミノ]-エチル-カルバミン酸tert-ブチルエステル(380mg、0.644mmol)とDIEA(167μL、0.966mmol)の溶液に、カルボニルジイミダゾール(157mg、0.966mmol)を加え、反応混合物を1時間攪拌した。溶媒を蒸発させ、残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィーによって精製し(溶離液としての酢酸エチル：ヘキサンによる段階的勾配1：4、1：2、1：1、2：1、4：1)、対応する式Iの純粋なR¹¹-Boc-保護前駆体(250mg、63%)を得た。この生成物(250mg、0.405mmol)をTFA/H₂O(95/5)溶液10mL中に溶解させ、1時間攪拌し、次いで、蒸発乾固させた。DCMと飽和重炭酸ナトリウムの間に残渣を分配させ、硫酸ナトリウムで有機層を乾燥し、溶媒を蒸発乾固させた。この残渣を数時間真空下で乾燥させ、所望の式Iの生成物：2-[3-(4-メチル-ベンジル)-2-オキシ-ヘキサヒドロ-ピリミジン-4-イル]-3-ベンジル-7-クロロ-3H-キナゾリン-4-オン(188mg、90%)を得た。

20

30

【0174】

実施例2

式Iおよび式IIの他の化合物

2A. R^1 、 R^2 、 R^4 、 R^6 、 R^8 および R^9 がHであり； R^3 がクロロであり； R^5 がベンジルであり； R^7 がi-プロピルであり； R^{10} がp-メチル-ベンジルであり；VがNR¹¹である(式中、R¹¹はアミノ-エチルである)、式I。

【0175】

実施例1に記載した方法に従うとともに、4-tert-ブトキシカルボニルアミノ-2-(9H-フルオレン-9-イル-メトキシカルボニルアミノ)-酪酸を3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ-メチル)-2-(9H-フルオレン-9-イル-メトキシカルボニルアミノ)-4-メチル-ペンタン酸に置き換え、2-[3-(4-メチル-ベンジル)-2-オキシ-ヘキサヒドロ-ピリミジン-4-イル]-3-ベンジル-7-クロロ-3H-キナゾリン-4-オンを得る。

40

【0176】

2B. R^1 、 R^4 、 R^6 、 R^7 、 R^8 および R^9 がHであり； R^2 および R^3 がメトキシであり； R^5 がベンジルであり； R^{10} がp-メチル-ベンジルであり；VはNR¹¹である(式中、R¹¹はアミノ-エチルである)、式I。

【0177】

50

実施例1に記載した方法に従うとともに、4-クロロ-アントラニル酸を2-アミノ-4,5-ジメトキシ安息香酸と置き換え、2-[-1-(2-アミノ-エチル)-3-(4-メチル-ベンジル)-2-オキソ-ヘキサヒドロ-ピリミジン-4-イル]-3-ベンジル-6,7-ジメトキシ-3H-キナゾリン-4-オンを得る。

【0178】

2C. R^1 、 R^2 、 R^4 、 R^6 、 R^7 、 R^8 および R^9 がHであり； R^3 がメトキシであり； R^5 がベンジルであり； R^{10} がp-メチル-ベンジルであり；VがNR'''である（式中、R'''はイソプロピルである）、式I。

【0179】

実施例1に記載した方法に従うとともに、tert-ブチルN-(2-オキソ-エチル)カーバメートを2-メチルプロピオンアルデヒドと置き換え、2-[-1-イソプロピル-3-(4-メチル-ベンジル)-2-オキソ-ヘキサヒドロ-ピリミジン-4-イル]-3-ベンジル-7-クロロ-3H-キナゾリン-4-オンを得る。

10

【0180】

2D. Tがメチレンであり；W、X、YおよびZが-C=であり； R^1 、 R^2 、 R^4 、 R^6 、 R^8 および R^9 がHであり； R^3 がクロロであり； R^5 がベンジルであり； R^7 がi-プロピルであり； R^{10} がp-メチル-ベンジルであり；VがNR'''である（式中、R'''はアミノ-エチルである）、式II。

【0181】

実施例1に記載した方法に従うとともに、4-tert-ブトキシカルボニルアミノ-2-(9H-フルオレン-9-イル-メトキシカルボニルアミノ)-酪酸を4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ-メチル)-3-[(9H-フルオレン-9-イル)-メトキシカルボニル-アミノ]-5-メチル-ヘキササン酸と置き換え、2-[-1-(2-アミノ-エチル)-5-イソプロピル-3-(4-メチル-ベンジル)-2-オキソ-ヘキサヒドロ-ピリミジン-4-イル-メチル]-3-ベンジル-7-クロロ-3H-キナゾリン-4-オンを得る。

20

【0182】

2E. Tがカルボキシエチレンであり；W、X、YおよびZが-C=であり； R^1 、 R^2 、 R^4 、 R^6 、 R^8 および R^9 がHであり； R^3 がクロロであり； R^5 がベンジルであり； R^{10} がp-メチル-ベンジルであり；VがNR'''である（式中、R'''はイソプロピルである）、式II。

【0183】

実施例1に記載した方法に従うとともに、実施例1Aにおいて4-tert-ブトキシカルボニルアミノ-2-(9H-フルオレン-9-イル-メトキシカルボニルアミノ)-酪酸を6-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-4-[(9H-フルオレン-9-イル)-メトキシカルボニル-アミノ]-3-オキソ-ヘキササン酸と置き換え、かつ実施例1Cにおいてtert-ブチルN(2-オキソエチル)-カルバメートを2-メチル-プロピオンアルデヒドと置き換えて、3-ベンジル-7-クロロ-2-2-[1-イソプロピル-3-(4-メチル-ベンジル)-2-オキソ-ヘキサヒドロ-ピリミジン-4-イル]-2-オキソ-エチル-3H-キナゾリン-4-オンを得る。

30

【0184】

2F. Tがカルボキシエチレンであり；WおよびYが-C=であり；XおよびZが-N=であり； R^1 、 R^2 、 R^4 、 R^6 、 R^8 および R^9 がHであり； R^3 がクロロであり； R^5 がベンジルであり； R^{10} がp-メチル-ベンジルであり；VがNR'''である（式中、R'''はイソプロピルである）、式II。

40

【0185】

実施例2Eに記載した方法に従うとともに、実施例1Aにおいて4-クロロ-アントラニル酸を4-アミノ-ピリジン-5-カルボン酸と置き換え、3-ベンジル-2-2-[1-イソプロピル-3-(4-メチル-ベンジル)-2-オキソ-ヘキサヒドロ-ピリミジン-4-イル]-2-オキソ-エチル-3H-ピリミド[4,5-d]ピリミジン-4-オンを得る。

【0186】

実施例3

3-ベンジル-2-(1-ベンジル-6-オキソ-ピペリジン-2-イル)-7-クロロ-3H-キナゾリン-4-オン

3A. R^1 、 R^1 、 R^6 、 R^7 、 R^8 および R^9 がHであり； R^{10} がベンジルである、式203。

50

【0187】

DL-2-アミノアジピン酸水和物 (2g、11mmol) を2MのNaOH (11mL、22mmol) 中に溶解した。エタノール3.0mL中にベンズアルデヒド (1.4mL、11mmol) を溶解し、最初の溶液にこの溶液を添加した。10分後、0 までこの混合物を冷却し、水素化ホウ素ナトリウム (0.13g、3.3mmol) を添加した。1時間後、LCMS分析を行ったところ、反応が完全であることが明らかであった。この溶液を3回エーテル20mL等量で抽出し、0 まで冷却し、濃HClでpH2まで酸性化し、得られた沈殿物を濾過して、湿潤の白色固形物を得た。最小量のアセトニトリル (~1mL) でこの固形物を1回洗浄した後、エーテルで3回洗浄した。55mLのエタノール中にこの粗製固形物を溶解させ、溶液を一晚沸騰させた。溶液を蒸発させ、式203のラクタム生成物：1-ベンジル-6-オキソ-ピペリジン-2-カルボン酸1.22gを得た (2ステップで収率47%)。これはそれ以上の精製は行わなかった。

10

【0188】

3B. R^1 、 $R^{1'}$ 、 R^1 、 R^2 、 R^4 、 R^6 、 R^7 、 R^8 および R^9 がHであり； R^3 がクロロであり； R^{10} がベンジルである、式204。

【0189】

1-ベンジル-6-オキソ-ピペリジン-2-カルボン酸 (1g、4.3mmol) とDIEA (0.75mL、4.3mmol) をジクロロメタン20mL中に溶解させ、0 まで冷却させた。イソブチルクロロホルメート (0.59mL、4.3mmol) を添加し、20分間この混合物を撹拌した。さらにDIEA (1.5mL、8.6mmol) を、次いで4-クロロアントラニル酸 (0.77g、4.5mmol) を添加した後、混合物を一晚で室温まで暖めた。1MのHClおよび食塩水で混合物を洗浄し、 $MgSO_4$ で乾燥させ、蒸発させて、黄色の油状固形物を得た。2MのNaOH 3mL中にこの物質を溶解させ、エーテルで2回洗浄し、0 まで冷却し、濃HClで酸性にした。薄い黄色の油状物が得られ、それを静置により固化した。この物質を濾過し、真空下で乾燥させ、式204の安息香酸：2-[(1-ベンジル-6-オキソ-ピペリジン-2-カルボニル)-アミノ]-4-クロロ-安息香酸0.57g (34%収率) を得た。これはそれ以上の精製は行わなかった。

20

【0190】

3C. R^1 、 R^2 、 R^4 、 R^6 、 R^7 、 R^8 および R^9 がHであり； R^3 がクロロであり； R^5 がベンジルであり、 R^{10} がベンジルであり；Vは $CR^1R^{1'}$ である (式中、 R^1 および $R^{1'}$ はHである)、式I。

【0191】

DMF 5mL中に溶解した2-[(1-ベンジル-6-オキソ-ピペリジン-2-カルボニル)-アミノ]-4-クロロ-安息香酸 (165mg、0.427mmol) の溶液に、EDC (245mg、1.28mmol) を加え、混合物を室温で撹拌した。1時間後、ベンジルアミン (140 μ L、1.28mmol) を添加し、さらに3時間、室温にてこの反応混合物を撹拌した。溶媒を蒸発させた後、残渣をDCM 100mLに溶解させ、飽和重炭酸ナトリウムおよび食塩水で洗浄した。硫酸ナトリウムで有機層を乾燥させ、濾過した。溶媒を除去し、式402の粗製化合物：1-ベンジル-6-オキソ-ピペリジン-2-カルボン酸 (2-ベンジルカルバモイル-5-クロロ-フェニル)-アミドを得た。真空下でこれを乾燥させ、次いで、エチレングリコール10mLと水酸化ナトリウム (17mg、0.425mmol) の混合物に添加した後、LC-MSでモニターすることにより2日間130 にて撹拌した。次いで、水100mLにその混合物に注いだ。DCMで抽出した後、得られた粗製生成物をシリカゲルにより精製し (溶離液としての酢酸エチル：ヘキサンによる段階的勾配1：4、1：2、1：1、2：1、4：1)、所望の式Iの純粋な生成物：3-ベンジル-2-(1-ベンジル-6-オキソ-ピペリジン-2-イル)-7-クロロ-3H-キナゾリン-4-オン (20mg、10%) を得た。

30

40

【0192】

実施例4

式Iおよび式IIの他の化合物

4A. T、Vおよび R^6 ~ R^9 の変更

実施例3に記載した方法に従うとともに、DL-2-アミノアジピン酸水和物を以下の物質：

- ・ 2-アミノ-ペンタン二酸；
- ・ 4-アミノ-2,2-ジメチル-ペンタン二酸；
- ・ 2-アミノ-3-メチル-ヘキサン二酸；

50

- ・ 2-アミノ-4-イソプロピル-ヘキササン二酸；
- ・ 2-アミノ-3,4-ジヒドロキシ-ヘキササン二酸；
- ・ 5-アミノ-2,3-ジエトキシ-ヘキササン二酸；
- ・ 4-アミノ-オクタン二酸；および、
- ・ 5-アミノ-6-カルボキシメトキシヘキササン酸、

と置き換えて、それぞれ次の化合物：

- ・ 3-ベンジル-2-(1-ベンジル-5-オキソ-ピロリジン-2-イル)-7-クロロ-3H-キナゾリン-4-オン；
 - ・ 3-ベンジル-2-(1-ベンジル-4,4-ジメチル-5-オキソ-ピロリジン-2-イル)-7-クロロ-3H-キナゾリン-4-オン；
 - ・ 3-ベンジル-2-(1-ベンジル-3-メチル-6-オキソ-ピペリジン-2-イル)-7-クロロ-3H-キナゾリン-4-オン；
 - ・ 3-ベンジル-2-(1-ベンジル-4-イソプロピル-6-オキソ-ピペリジン-2-イル)-7-クロロ-3H-キナゾリン-4-オン；
 - ・ 3-ベンジル-2-(1-ベンジル-3,4-ジヒドロキシ-6-オキソ-ピペリジン-2-イル)-7-クロロ-3H-キナゾリン-4-オン；
 - ・ 3-ベンジル-2-(1-ベンジル-4,5-ジエトキシ-6-オキソ-ピペリジン-2-イル)-7-クロロ-3H-キナゾリン-4-オン；
 - ・ 3-ベンジル-2-[3-(1-ベンジル-5-オキソ-ピロリジン-2-イル)-プロピル]-7-クロロ-3H-キナゾリン-4-オン；および、
 - ・ 3-ベンジル-2-(1-ベンジル-6-オキソ-ピペリジン-2-イル-メトキシメチル)-7-クロロ-3H-キナゾリン-4-オン、
- を得る。

【0193】

4B. R^{10} の変更

実施例3および4Aに記載した方法に従うとともに、ベンズアルデヒドを4-メチル-ベンズアルデヒドに置き換え、次の化合物：

- ・ 3-ベンジル-2-[1-(4-メチル-ベンジル)-5-オキソ-ピロリジン-2-イル]-7-クロロ-3H-キナゾリン-4-オン；
 - ・ 3-ベンジル-2-[4,4-ジメチル-1-(4-メチル-ベンジル)-5-オキソ-ピロリジン-2-イル]-7-クロロ-3H-キナゾリン-4-オン；
 - ・ 3-ベンジル-2-[3-メチル-1-(メチル-ベンジル)-6-オキソ-ピペリジン-2-イル]-7-クロロ-3H-キナゾリン-4-オン；
 - ・ 3-ベンジル-2-[4-イソプロピル-1-(4-メチル-ベンジル)-6-オキソ-ピペリジン-2-イル]-7-クロロ-3H-キナゾリン-4-オン；
 - ・ 3-ベンジル-2-[3,4-ジヒドロキシ-1-(4-メチル-ベンジル)-6-オキソ-ピペリジン-2-イル]-7-クロロ-3H-キナゾリン-4-オン；
 - ・ 3-ベンジル-2-[4,5-ジエトキシ-1-(4-メチル-ベンジル)-6-オキソ-ピペリジン-2-イル]-7-クロロ-3H-キナゾリン-4-オン；
 - ・ 3-ベンジル-2-{3-[1-(4-メチル-ベンジル)-5-オキソ-ピロリジン-2-イル]-プロピル}-7-クロロ-3H-キナゾリン-4-オン；および、
 - ・ 3-ベンジル-2-[1-(4-メチル-ベンジル)-6-オキソ-ピペリジン-2-イル-メトキシメチル]-7-クロロ-3H-キナゾリン-4-オン、
- を得る。

【0194】

4C. T、V、およびR'またはR⁹の変更

実施例3に記載した方法に従うとともに、DL-2-アミノアジピン酸水和物を以下の物質：

- ・ 2-アミノ-4-(2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-エチル)-ペンタン二酸；
- ・ 2-アミノ-5-(2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-エチル)-ヘキササン二酸；および、
- ・ 5-アミノ-2-(2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-エチル)-6-(tert-ブトキシカルボ

10

20

30

40

50

ニル-カルボキシメチル-アミノ)-ヘキサン酸、

と置き換える。こうして得られた生成物は脱保護されており(例えば、実施例1Dの第2段落に記載されているとおりである)、以下のそれぞれの化合物:

- ・ 3-ベンジル-2-[4-(2-アミノ-エチル)-1-ベンジル-5-オキソ-ピロリジン-2-イル]-7-クロロ-3H-キナゾリン-4-オン;
 - ・ 3-ベンジル-2-[5-(2-アミノ-エチル)-1-ベンジル-6-オキソ-ピロリジン-2-イル]-7-クロロ-3H-キナゾリン-4-オン; および、
 - ・ 2-([5-(2-アミノ-エチル)-1-ベンジル-6-オキソ-ピペリジン-2-イル-メチル]-アミノ-メチル)-3-ベンジル-7-クロロ-3H-キナゾリン-4-オン、
- を得る。

10

【0195】

4D. T、V、R¹、R⁹およびR¹⁰の変更

実施例4Cに記載した方法に従うとともに、ベンズアルデヒドを(2-オキソ-エチル)-カルバミン酸 tert-ブチルエステルと置き換え、以下:

- ・ 3-ベンジル-2-[1,4-ビス-(2-アミノ-エチル)-5-オキソ-ピロリジン-2-イル]-7-クロロ-3H-キナゾリン-4-オン;
 - ・ 3-ベンジル-2-[1,5-ビス-(2-アミノ-エチル)-6-オキソ-ピペリジン-2-イル]-7-クロロ-3H-キナゾリン-4-オン; および、
 - ・ 3-ベンジル-2-([1,5-ビス-(2-アミノ-エチル)-6-オキソ-ピペリジン-2-イル-メチル]-アミノ-メチル)-7-クロロ-3H-キナゾリン-4-オン、
- を得る。

20

【0196】

4E. T、V、R¹~R⁴、R⁶~R⁹ならびにW、X、YおよびZの変更

実施例4Aの2-アミノ-ペンタン二酸、4-アミノ-2,2-ジメチル-ペンタン二酸および2-アミノ-3-メチル-ヘキサン二酸を用いて記載された方法に従うとともに、4-クロロアントラニル酸(実施例3Bで得たもの)を以下:

- ・ 3-アミノ-ピラジン-2-カルボン酸;
 - ・ 3-アミノ-1,4-ジヒドロ-ピリジン-2-カルボン酸;
 - ・ 2-アミノ-シクロペンタ-1-エンカルボン酸;
 - ・ 4-アミノ-2,5-ジヒドロ-フラン-3-カルボン酸; および、
 - ・ 3-アミノ-1H-ピロール-2-カルボン酸、
- と置き換え、以下のそれぞれの化合物:
- ・ 3-ベンジル-2-(1-ベンジル-5-オキソ-ピロリジン-2-イル)-3H-プテリジン-4-オン;
 - ・ 3-ベンジル-2-(1-ベンジル-5-オキソ-ピロリジン-2-イル)-5,8-ジヒドロ-3H-ピリド[3,2-d]ピリミジン-4-オン;
 - ・ 3-ベンジル-2-(1-ベンジル-5-オキソ-ピロリジン-2-イル)-3,5,6,7-テトラヒドロ-シクロペンタピリミジン-4-オン;
 - ・ 3-ベンジル-2-(1-ベンジル-5-オキソ-ピロリジン-2-イル)-5,7-ジヒドロ-3H-フロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン;
 - ・ 3-ベンジル-2-(1-ベンジル-5-オキソ-ピロリジン-2-イル)-3,7-ジヒドロ-ピロロ[3,2-d]ピリミジン-4-オン;
 - ・ 3-ベンジル-2-(1-ベンジル-4,4-ジメチル-5-オキソ-ピロリジン-2-イル)-3H-プテリジン-4-オン;
 - ・ 3-ベンジル-2-(1-ベンジル-4,4-ジメチル-5-オキソ-ピロリジン-2-イル)-5,8-ジヒドロ-3H-ピリド[3,2-d]ピリミジン-4-オン;
 - ・ 3-ベンジル-2-(1-ベンジル-4,4-ジメチル-5-オキソ-ピロリジン-2-イル)-3,5,6,7-テトラヒドロ-シクロペンタピリミジン-4-オン;
 - ・ 3-ベンジル-2-(1-ベンジル-4,4-ジメチル-5-オキソ-ピロリジン-2-イル)-5,7-ジヒドロ-3H-フロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン;
 - ・ 3-ベンジル-2-(1-ベンジル-4,4-ジメチル-5-オキソ-ピロリジン-2-イル)-3,7-ジヒド

30

40

50

ロ-ピロロ[3,2-d]ピリミジン-4-オン；
 ・3-ベンジル-2-(1-ベンジル-3-メチル-6-オキソ-ピペリジン-2-イル)-3H-プテリジン-4-オン；
 ・3-ベンジル-2-(1-ベンジル-3-メチル-6-オキソ-ピペリジン-2-イル)-5,8-ジヒドロ-3H-ピリド[3,2-d]ピリミジン-4-オン；
 ・3-ベンジル-2-(1-ベンジル-3-メチル-6-オキソ-ピペリジン-2-イル)-3,5,6,7-テトラヒドロ-シクロペンタピリミジン-4-オン；
 ・3-ベンジル-2-(1-ベンジル-3-メチル-6-オキソ-ピペリジン-2-イル)-5,7-ジヒドロ-3H-フロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン；および、
 ・3-ベンジル-2-(1-ベンジル-3-メチル-6-オキソ-ピペリジン-2-イル)-3,7-ジヒドロ-ピロロ[3,2-d]ピリミジン-4-オン、
 を得る。

【0197】

実施例5

3-ベンジル-7-クロロ-2-[3-(4-メチル-ベンジル)-2-オキソ-ヘキサヒドロ-ピリミジン-4-イル]-3-H-キナゾリン-4-オン

5A. R^6 、 R^7 、 R^8 および R^9 がHである、式302。

【0198】

DL-2,4-ジアミノ酪酸(4.9g、26mmol)と重炭酸ナトリウム(6.5g、77mmol)とを水25mL中に溶解させた。硫酸銅(3.2g、13mmol)を水25mL中に溶解させ、この溶液を最初の溶液に添加した。この混合物に、アセトン32mL中に溶解させたジ-(tert-ブチル)ピロカルボネート(7.3g、33.5mmol)の溶液を添加した。24時間攪拌した後、この混合物にメタノールを添加し、さらに18時間攪拌を続けた。得られた水色沈殿物を濾過し、水で2回洗浄し、真空下で乾燥させて、ジアミノ酪酸のモノ-Boc-保護銅複合体3.3g(51%)を得た。水300mL中にこの銅複合体(3.3g、6.7mmol)を懸濁し、キノリノール(2.5g、17mmol)を添加した。5時間後、懸濁液を濾過し、液体を蒸発させ、湿潤の黄色固形物約3.5gを得た。30%メタノールのベンゼン溶液200mL中にこの物質を溶解させた。この溶液に、(トリメチルシリル)ジアゾメタン(ヘキササン中2.0M、約12mL、約24mmol)を緑黄色が維持され、泡立ちがなくなるまで滴下して添加した。この溶液を1時間攪拌した。緑黄色が変化し、泡立ちがなくなるまで、酢酸を滴下して添加し、次いで、混合物を蒸発させた。この物質をフラッシュクロマトグラフィー(EtOAc中、EtOAc~5%MeOH)で2回精製し、浅黄色ワックスとして式302のメチルエステル：2-アミノ-4-tert-ブトキシカルボニルアミノ-酪酸メチルエステルを得た(1.4g、58%)。

【0199】

5B. R^6 、 R^7 、 R^8 および R^9 がHであり； R^{10} がp-メチル-ベンジルである、式303。

【0200】

DCM 100mLに溶解した2-アミノ-4-tert-ブトキシカルボニルアミノ-酪酸メチルエステル(0.60g、2.58mmol)溶液にp-トルアルデヒド(282 μ L、2.39mmol)を添加し、混合物を1時間室温にて攪拌した。トリアセトキシホウ水素化ナトリウム(820mg、3.87mmol)を添加し、混合物を一晩攪拌した。次いで、水でその溶液を洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させた。溶媒を蒸発させ、残渣をジオキサン溶液に溶解した2MのHCl 100mLに溶解させ、2時間攪拌した。溶媒を蒸発させ、真空下で残渣を乾燥させ、所望の式303の化合物：4-アミノ-2-(4-メチル-ベンジルアミノ)-酪酸メチルエステルをそのHCl塩として得た(475mg、62%)。これはそれ以上の精製は行わなかった。

【0201】

5C. R^6 、 R^7 、 R^8 および R^9 がHであり； R^{10} がp-メチル-ベンジルである、式304。

【0202】

DCM 100mLに溶解した4-アミノ-2-(4-メチル-ベンジルアミノ)-酪酸メチルエステルHCl塩(923mg、3.13mmol)とDIEA(1.08mL、6.26mmol)の溶液にカルボニルジイミダゾール(760mg、4.69mmol)を添加した。反応混合物を1時間攪拌した後、溶媒を蒸発させた。Li

OH (150mg、6.26mmol) を添加した MeOH : H₂O (2 : 1) 溶液 20mL 中にその残渣を溶解させた。混合物を 3 時間室温で攪拌し、次いで、Dowex-H+ 樹脂を加えることにより pH7 以下に調整した。その溶液を濾過し、溶媒を蒸発させ、真空下で残渣を乾燥させて、所望の式 304 の化合物 : 3-(4-メチル-ベンジル)-2-オキソ-ヘキサヒドロ-ピリミジン-4-カルボン酸 (520mg、67%) を得た。これはそれ以上精製を行うことなく取得した。

【0203】

5D. $R^1, R^2, R^4, R^6, R^7, R^8$ および R^9 が H であり ; R^3 がクロロであり ; R^5 がベンジルであり ; R^{10} が p-メチル-ベンジルであり ; V が N-R''' である (式中、R''' は H である)、式 402。

【0204】

DMF 20mL 中に溶解した 3-(4-メチル-ベンジル)-2-オキソ-ヘキサヒドロ-ピリミジン-4-カルボン酸 (400mg、1.61mmol) の溶液に無水 N-メチルモルホリン (212 μ L、1.93mmol) を添加した。10 分間氷浴で冷却した後、5 未満の温度を維持しながら、イソブチルクロロホルメート (251 μ L、1.93mmol) を滴下して加えた。1 時間氷浴で混合物を攪拌し、DMF 1mL 中の 4-クロロアントラニル酸 (331mg、1.93mmol) を添加した。混合物をさらに 5 時間攪拌し、その間、温度は室温まで加温し、対応する式 305 の中間生成物を得た。これは、それ以上、単離または精製は行わなかった。次いで、その反応物へ EDC (618mg、3.22mmol) を添加し、1 時間混合物を攪拌し、ベンジルアミン (528 μ L、4.83mmol) を添加した。得られた溶液を一晩攪拌した後、溶媒を蒸発させ、フラッシュシリカゲルクロマトグラフィーによって残渣を精製し (溶離液としての酢酸エチル : ヘキサンによる段階的勾配 1 : 4、1 : 2、1 : 1、2 : 1、4 : 1)、式 402 の純粋なビスアミド生成物 : 3-(4-メチル-ベンジル)-2-オキソ-ヘキサヒドロ-ピリミジン-4-カルボン酸 (2-ベンジルカルバモイル-5-クロロ-フェニル)-アミド (430mg、54%) を得た。

【0205】

5E. $R^1, R^2, R^4, R^6, R^7, R^8$ および R^9 が H であり ; R^3 がクロロであり ; R^5 がベンジルであり ; R^{10} が p-メチル-ベンジルであり ; V は N-R''' である (式中、R''' が H である)、式 I。

【0206】

3-(4-メチル-ベンジル)-2-オキソ-ヘキサヒドロ-ピリミジン-4-カルボン酸 (2-ベンジルカルバモイル-5-クロロ-フェニル)-アミド (350mg、0.713mmol) を水酸化ナトリウム (60mg、1.5mmol) が添加されているエチレングリコール 60mL 中に溶解した。混合物を 20 時間 140 °C にて攪拌し、LC-MS によってモニターした。出発物質が消費された後、水 100mL にその反応混合物を入れた。DCM で抽出した後、粗生成物をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィーによって精製し (溶離液としての酢酸エチル : ヘキサンによる段階的勾配 1 : 4、1 : 2、1 : 1、2 : 1、4 : 1)、所望の式 I の生成物 : 3-ベンジル-7-クロロ-2-[3-(4-メチル-ベンジル)-2-オキソ-ヘキサヒドロ-ピリミジン-4-イル]-3H-キナゾリン-4-オン (180mg、53%) を得た。

【0207】

実施例 6

$R^6 \sim R^9$ が H であり ; R^5 がベンジルであり ; R^{10} が p-メチル-ベンジルであり ; T がメチレンであり ; V が N-R''' である (式中、R''' が H である)、式 II の化合物であって、 $R^1 \sim R^4$ および W、X、Y ならびに Z の変更。

【0208】

実施例 5 に記載した方法に従うとともに、4-クロロアントラニル酸を以下 :

- ・ 3-アミノ-ピラジン-2-カルボン酸 ;
 - ・ 3-アミノ-1,4-ジヒドロ-ピリジン-2-カルボン酸 ;
 - ・ 2-アミノ-シクロペンタ-1-エンカルボン酸 ;
 - ・ 4-アミノ-2,5-ジヒドロ-フラン-3-カルボン酸 ; および、
 - ・ 3-アミノ-1H-ピロール-2-カルボン酸、
- と置き換え、以下のそれぞれの化合物 :

10

20

30

40

50

・ 3-ベンジル-2-[3-(4-メチル-ベンジル)-2-オキソ-ヘキサヒドロ-ピリミジン-4-イル]-3H-プテリジン-4-オン；
 ・ 3-ベンジル-2-[3-(4-メチル-ベンジル)-2-オキソ-ヘキサヒドロ-ピリミジン-4-イル]-5,8-ジヒドロ-3H-ピリド[3,2-d]ピリミジン-4-オン；
 ・ 3-ベンジル-2-[3-(4-メチル-ベンジル)-2-オキソ-ヘキサヒドロ-ピリミジン-4-イル]-3,5,6,7-テトラヒドロ-シクロペンタピリミジン-4-オン；
 ・ 3-ベンジル-2-[3-(4-メチル-ベンジル)-2-オキソ-ヘキサヒドロ-ピリミジン-4-イル]-5,7-ジヒドロ-3H-フロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン；および、
 ・ 3-ベンジル-2-[3-(4-メチル-ベンジル)-2-オキソ-ヘキサヒドロ-ピリミジン-4-イル]-3,7-ジヒドロ--ピロロ[3,2-d]ピリミジン-4-オン、
 を得る。

10

【0209】

実施例7KSP阻害剤で処理した細胞群における有糸分裂停止の誘導

DNA含有量を測定することにより細胞周期のステージを求めるFACS解析は、以下のようにして行った。10cmの皿にSkov-3細胞（ヒト卵巣癌）を1：10に分けてプレティングし、5%ウシ胎仔血清（FBS）を含むRPMI 1640培地により低細胞密度まで増殖させた。次いで、10nMパクリタキセル、400nMの試験化合物、200nMの試験化合物、または0.25% DMSO（化合物のビヒクル）のいずれかで24時間細胞を処理した。正のコントロールとしては、周知の抗有糸分裂剤（パクリタキセルなど）を用いる。次に、5mM EDTAを含むPBSで細胞をプレートから洗い流した後、ペレットにし、1% FCSを含むPBSで1回洗浄し、4の85%エタノール中で一晚固定化した。分析の前に、細胞をペレット化し、1回洗浄し、1ミリリットル当たり10 μ gのヨウ化プロピジウムと250 μ gのリボヌクレアーゼ（RNAse）Aを含む溶液で30分間37にて染色した。Becton-Dickinson FACScanを用いてフローサイトメトリー分析を行い、1サンプル当たり10,000個の細胞のデータをModfitプログラムで分析した。

20

【0210】

キナゾリノンKSP阻害剤適用後の単極性紡錘体形成

G2/M累積の性質を調べるために、ヒト腫瘍細胞系Skov-3（卵巣）、HeLa（子宮頸部）、および、A549（肺）を1ウェル当たり4,000個（SKOV-3およびHeLa）または1ウェル当たり8,000個（A549）の細胞密度で、96ウェルのプレートに播種し、24時間固着させ、種々の濃度の試験化合物で24時間処理した。細胞を4%ホルムアルデヒドで固定化し、（蛍光標識した二次抗体を用いて後で認識される）抗チューブリン抗体および（DNAを染色する）Hoechst色素で染色した。細胞を目視検査し、試験化合物の効果を評価することができる。例えば、抗KSP抗体のマイクロインジェクションにより、有糸分裂の停止が生じ、停止細胞では単極性紡錘体が観察される。

30

【0211】

実施例8KSP阻害剤で処理された腫瘍細胞系の細胞増殖の阻害

96ウェルプレートの1ウェル当たり1000~2500個の細胞密度で（細胞系によって異なる）96ウェルプレートに細胞を播種し、24時間、固着、増殖させた。次いで、種々の濃度の試験化合物で48時間処理した。各化合物を添加した時間をT₀とする。薬剤3-(4,5-ジメチルチアゾル-2-イル)-5-(3-カルボキシメトキシフェニル)-2-(4-スルホフェニル)-2H-テトラゾリウム（MTS）（米国特許第5,185,450号）（Promega製品カタログ#G3580を参照。CellTiter 96（登録商標）AQueous One Solution Cell Proliferation Assay）を用いたテトラゾリウム検定を行い、T₀における生細胞数と化合物暴露の48時間後に残っている細胞数とを数えた。48時間後に残っている細胞数を試験化合物添加時の生細胞数と比較し、増殖阻害を算出した。ビヒクルのみ（0.25% DMSO）で処理したコントロール群の48時間後の細胞増殖を100%とし、各化合物で処理したウェル中の細胞増殖をこれと比較した。活性KSP阻害剤は、以下の腫瘍型：肺癌（NCI-H460、A549）、乳癌（MDA-MB-231、MCF-7

40

50

、MCF-7/ADR-RES)、結腸癌 (HT29、HCT15)、卵巣癌 (SKOV-3、OVCAR-3)、白血病 (HL-60 (TB)、K-562)、中枢神経系腫瘍 (SF-268)、腎臓癌 (A498)、骨肉腫 (U2-OS)、および子宮頸癌 (HeLa) の1種または複数のヒト腫瘍細胞系、ならびにマウス腫瘍細胞系 (B16、黒色腫) における細胞増殖を阻害した。

【0212】

GI₅₀の算出:

化合物濃度 (μM) に対して処理ウェル中の細胞増殖率をプロットすることにより、GI₅₀ 値を算出した。各化合物に関して算出されたGI₅₀ 値は、コントロール群と比較して50% まで増殖が阻害された場合の概算濃度を示す。すなわち、濃度は、次式:

$$100 \times [(\text{処理群}_{48} - T_0) / (\text{コントロール群}_{48} - T_0)] = 50$$

10

で表される。

【0213】

すべての化合物の濃度を2回ずつ試験し、コントロール群は12ウェルの平均を取る。同様のレイアウトの96ウェルプレートとGI₅₀算出式が、米国立がん研究所 (Monksら、J. Natl. Cancer Inst. 83: 757-766 (1991) を参照) で用いられている。ただし、国立がん研究所での細胞計量の方法ではMTSは用いられておらず、代わりに別の方法で計量が行われている。

【0214】

IC₅₀の算出:

KSP活性に関する各化合物のIC₅₀ 値を測定するためにATPaseアッセイを用いる。以下の溶液を用いる。溶液1は、3mM ホスホエノールピルビン酸カリウム (Sigma P-7127)、2mM ATP (Sigma A-3377)、1mM IDTT (Sigma D-9779)、5μM パクリタキセル (Sigma T-7402)、10ppm 消泡剤289 (Sigma A-8436)、25mM Pipes/KOH pH6.8 (Sigma P6757)、2mM MgCl₂ (VWR JT400301)、および1mM EGTA (Sigma E3889) からなる。溶液2は、1mM NADH (Sigma N8129)、0.2mg/ml BSA (Sigma A7906)、ピルビン酸キナーゼ 7U/ml、L-乳酸デヒドロゲナーゼ 10U/ml (Sigma P0294)、100nM KSPモータードメイン、50μg/ml 微小管、1mM DTT (Sigma D9779)、5μM パクリタキセル (Sigma T-7402)、10ppm 消泡剤289 (Sigma A-8436)、25mM Pipes/KOH pH6.8 (Sigma P6757)、2mM MgCl₂ (VWR JT4003-01)、および、1mM EGTA (Sigma E3889) からなる。溶液1を用いて、96ウェルマイクロタイタープレート (Corning Costar 3695) で、本化合物の連続希釈 (8~12倍希釈) を行う。連続希釈後、各ウェルの溶液1は50μlになる。各ウェルに溶液2を50μl添加し、反応を開始させる。この処理には、マルチチャンネルピペッターを用い手動操作で行ってもよいし、自動液体処理装置を用いて実施することができる。次に、マイクロタイタープレートをマイクロプレート吸光度測定装置に移し、動態モードで、各ウェルについて340nmの吸光度を複数回測定した。測定された変化速度 (ATPaseの速度に比例する) を化合物濃度の関数としてプロットする。非線形適合プログラム (例えば、Grafit 4) を用いて、下記の4パラメータ式で得られたデータを適合させて、標準IC₅₀ 値を求める。

20

30

【数2】

$$y = \frac{\text{Range}}{1 + \left(\frac{x}{\text{IC}_{50}}\right)^s} + \text{Background}$$

40

【0215】

なお、式中、yは測定された速度を、xは化合物の濃度を示す。

【0216】

実施例9

KSP阻害剤で処理された腫瘍細胞系の細胞生存率の阻害

材料および溶液:

50

- ・細胞：SKOV3、卵巣癌（ヒト）
- ・培地：フェノールレッド非含有RPMI + 5% ウシ胎児血清 + 2mM L-グルタミン
- ・細胞生存率測定用の比色定量剤：Promega MTSテトラゾリウム化合物
- ・最大細胞死滅に関するコントロール化合物：トポテカン（Topotecan）、1 μ M

方法：第1日 - 細胞播種

附着しているSKOV3細胞をPBS 10mLで洗浄した後、0.25%トリプシン2mLを添加し、37℃にて5分間インキュベーションを行った。8mLの培地（フェノールレッド非含有RPMI + 5% FBS）を用いて、これらの細胞をフラスコからすすぎ出し、新しいフラスコに移した。コーンカウンターを用いて細胞濃度を測定し、1000細胞 / 100 μ Lとなる細胞の適当な容量を算出する。培地細胞懸濁液（1000細胞 / 100 μ Lに調節したもの）100 μ Lを96ウェルプレートのすべてのウェルに添加した後、37℃、湿度100%、5% CO₂で18～24時間インキュベーションし、細胞をプレートに附着させた。

10

【0217】

方法：第2日 - 化合物添加

オートクレーブしたアッセイブロックのウェルの1つのカラムに400 \times 所望の最高濃度で試験化合物の最初の2.5 μ Lを添加する。別のウェルに400 \times （400 μ M）トプテカン1.25 μ Lを添加する（死滅細胞とビヒクルのバックグラウンド吸光度を差し引きするために、これらのウェルのODを用いる）。試験化合物を含むウェルにDMSO非含有の培地500 μ Lを添加し、トプテカンウェルに250 μ Lを添加する。培地 + 0.5% DMSO 250 μ Lを試験化合物が連続的に希釈されて入っているすべての残りのウェルに添加する。列によって、化合物含有培地は、対応する細胞プレートの妨げとなるアッセイからプレートされたレプリカである（複製による）。細胞プレートは、37℃、湿度100%、および5% CO₂で72時間インキュベートする。

20

【0218】

方法：第4日 - MTSの添加とOD測定

プレートをインキュベーターから取り出し、各ウェルに40 μ lのMTS / PMSを添加する。次いで、120分間、37℃、湿度100%、5% CO₂でプレートをインキュベートし、96ウェル分光光度計で5秒間の振盪サイクル後、490nmでOD値を測定する。

【0219】

データ分析

コントロール（バックグラウンド吸光度）の標準化（%）を計算し、XLfitを用いて、50%まで生存率を阻害するのに必要とされる化合物の濃度を測定する用量応答曲線を作成する。

30

【0220】

本発明の化合物を実施例7、8および9に記載した1つの方法および複数の方法で試験した場合、活性が明らかである。

【0221】

本発明は特定の実施形態に関して記載されているが、当業者には、種々の変更を行ってもよく、また、本発明の本来の趣旨および範囲から逸脱することなく同等のものと置き換えることができることが理解されよう。さらに、特定の状態、材料、物質の混合物、方法、方法の1ステップまたは複数のステップを本発明の目的、趣旨および範囲に適応させるように多数の変更を行うことができる。かかる変更は、本明細書に添付されている特許請求の範囲の範囲内にあるものとする。上記で引用されているすべての特許および刊行物は、参照により本明細書に組み入れるものとする。

40

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/US03/23319
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC(7) : CO7D 239/70; A61K 31/502 US CL : 544/283; 514/258 According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) U.S. : 544/283; 514/258 Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) EAST, CAS ONLINE		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 6,156,758 A (KUNG et al) 05 December 2000 (05.12.2000), entire document.	1-23
A	US 5,939,421 A (PALANKI et al) 17 August 1999 (17.08.1999), entire document.	1-23
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents:		
"A"	document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"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 application or patent 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 doubt 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 08 January 2004 (08.01.2004)	Date of mailing of the international search report 09 JUL 2004	
Name and mailing address of the ISA/US Mail Stop PCT, Attn: ISA/US Commissioner for Patents P.O. Box 1450 Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. (703)305-3230	Authorized officer Golam M Shameem <i>Janice Ford</i> Telephone No. (703) 308-1235 <i>for</i>	

フロントページの続き

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード(参考)
A 6 1 P 35/00 (2006.01)	A 6 1 P 35/00	
A 6 1 P 37/00 (2006.01)	A 6 1 P 37/00	
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 0 5
C 0 7 D 401/04 (2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 1 1
C 0 7 D 471/04 (2006.01)	C 0 7 D 401/04	
C 0 7 D 487/04 (2006.01)	C 0 7 D 471/04	1 1 7 N
C 0 7 D 491/048 (2006.01)	C 0 7 D 471/04	1 1 8 Z
	C 0 7 D 487/04	1 4 0
	C 0 7 D 487/04	1 4 7
	C 0 7 D 491/048	

(81) 指定国 AP(GH, GM, KE, LS, MW, MZ, 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, IT, LU, MC, NL, 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, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM

- (72) 発明者 バークネス, ギュスターヴ
 アメリカ合衆国 9 4 0 8 0 カリフォルニア州, サウス サン フランシスコ, イースト グラ
 ンド アベニュー 2 8 0, サイトキネティクス インコーポレーテッド
- (72) 発明者 スミス, ホイットニー, ダブリュ.
 アメリカ合衆国 9 4 0 8 0 カリフォルニア州, サウス サン フランシスコ, イースト グラ
 ンド アベニュー 2 8 0, サイトキネティクス インコーポレーテッド
- (72) 発明者 ヤオ, ピン
 アメリカ合衆国 9 4 0 8 0 カリフォルニア州, サウス サン フランシスコ, イースト グラ
 ンド アベニュー 2 8 0, サイトキネティクス インコーポレーテッド
- (72) 発明者 モーガンズ, デヴィッド, ジェイ., ジュニア
 アメリカ合衆国 9 4 0 8 0 カリフォルニア州, サウス サン フランシスコ, イースト グラ
 ンド アベニュー 2 8 0, サイトキネティクス インコーポレーテッド
- (72) 発明者 マクドナルド, アンドリュー
 アメリカ合衆国 9 4 0 8 0 カリフォルニア州, サウス サン フランシスコ, イースト グラ
 ンド アベニュー 2 8 0, サイトキネティクス インコーポレーテッド

F ターム(参考) 4C050 AA01 BB04 BB08 CC08 DD07 EE02 EE03 EE04 FF10 GG02
 GG03 HH04
 4C063 AA01 BB01 CC31 DD11 EE01
 4C065 AA04 AA05 BB11 CC01 DD03 EE02 HH01 JJ01 JJ02 KK06
 KK09 LL04 PP03
 4C086 AA01 AA02 AA03 BC46 CB05 CB09 CB22 MA01 MA04 NA14
 ZA36 ZB09 ZB11 ZB21 ZB26 ZC20 ZC41